



UNIVERSIDAD PERUANA
CAYETANO HEREDIA

Facultad de
MEDICINA

“COMORBILIDADES ASOCIADAS A RINOSINUSITIS FÚNGICA INVASIVA DURANTE LA PANDEMIA COVID 19 EN EL SERVICIO DE OTORRINOLARINGOLOGÍA DEL HOSPITAL CAYETANO HEREDIA, ENERO A DICIEMBRE DEL 2021”

“COMORBIDITIES ASSOCIATED WITH INVASIVE FUNGAL RHINOSINUTIS DURING THE COVID 19 PANDEMIC IN THE ENT SERVICE OF CAYETANO HEREDIA HOSPITAL, JANUARY TO DECEMBER 2021”

PROYECTO DE INVESTIGACIÓN PARA OPTAR POR EL
TÍTULO DE SEGUNDA ESPECIALIDAD PROFESIONAL EN
OTORRINOLARINGOLOGÍA

Nombre del Autor:

Guido Alvaro Montes Pedraza

Nombre del Asesor:

Luis Eduardo Cano Jon

LIMA – PERÚ

2022

COMORBILIDADES ASOCIADAS A RINOSINUSITIS FÚNGICA INVASIVA DURANTE LA PANDEMIA COVID 19 EN EL SERVICIO DE OTORRINOLARINGOLOGÍA DEL HOSPITAL CAYETANO HEREDIA, ENERO A DICIEMBRE DEL 2021

INFORME DE ORIGINALIDAD



FUENTES PRIMARIAS

1	scielo.conicyt.cl Fuente de Internet	7%
2	pesquisa.bvsalud.org Fuente de Internet	6%
3	www.msmanuals.com Fuente de Internet	2%
4	docplayer.es Fuente de Internet	2%
5	sego.es Fuente de Internet	1%
6	slidehtml5.com Fuente de Internet	1%
7	lpi.oregonstate.edu Fuente de Internet	1%
8	www.losandes.com.ar Fuente de Internet	1%

9	www.esquirelat.com Fuente de Internet	<1 %
10	academic.oup.com Fuente de Internet	<1 %
11	Donald R. Adams. "The Canine Nasal Mucosa", Anatomia Histologia Embryologia Journal of Veterinary Medicine Series C, 6/1983 Publicación	<1 %
12	blocjoanpi.blogspot.com Fuente de Internet	<1 %
13	scielo.isciii.es Fuente de Internet	<1 %
14	segured.com Fuente de Internet	<1 %
15	tesis.ucsm.edu.pe Fuente de Internet	<1 %
16	worldwidescience.org Fuente de Internet	<1 %
17	www.metarevistas.org Fuente de Internet	<1 %

RESUMEN

La Organización Mundial de la Salud OMS sostiene que más del 30 % de la población mundial es afectada por la rinosinusitis crónica y supone un impacto socioeconómico sólo en Europa anualmente más de 150 mil millones de euros. Asimismo, que durante la pandemia de la COVID-19 mucha población ha quedado afectada por rinosinusitis, afectando al 30% de la población. La presente investigación denominada “Comorbilidades asociadas a rinosinusitis fúngica invasiva durante la pandemia COVID-19 en el servicio de otorrinolaringología del Hospital Cayetano Heredia, enero a diciembre del 2021”, es un estudio descriptivo cuantitativo observacional y de corte transversal retrospectivo, cuya población son los pacientes con rinosinusitis fúngica invasiva afectados por la COVID-19 que fueron evaluados en el servicio de otorrinolaringología del Hospital Cayetano Heredia durante el periodo de enero a diciembre del 2021, mediante una ficha de observación de las historias clínicas donde se determinará las comorbilidades asociadas a la rinosinusitis fúngica invasiva.

Palabras clave: *comorbilidades, rinosinusitis fúngica invasiva, pacientes COVID-19*

INTRODUCCIÓN

La OMS sostiene que más del 30 % de la población mundial es afectada por la rinosinusitis crónica y supone un impacto socioeconómico sólo en Europa anualmente de más de 150.000 millones de euros. Asimismo, que durante la pandemia de la COVID-19 mucha población ha quedado afectada por rinosinusitis, afectando al 30% de la población. (1)

La rinosinusitis fúngica se presenta en diferentes formas, una es la no invasiva e incluye: Bola Fúngica, Sinusitis Saprofitica y Rinosinusitis Fúngica Alérgica. La otra forma es la Rinosinusitis Fúngica Invasiva, esta se puede dividir en tres subtipos: Rinosinusitis Fúngica Invasiva Crónica, Rinosinusitis Fúngica Invasiva Granulomatosa y Rinosinusitis Fúngica Invasiva Aguda (RSFIA) (2, 3).

La RSFIA se desarrolla en menos de 4 semanas, con penetración progresiva en la submucosa de la nariz y cavidades paranasales, puede invadir los vasos sanguíneos y causar necrosis tisular. Sin tratamiento, es alta la mortalidad que varía entre el 50% a 80%. Puede presentarse como complicaciones de enfermedades como diabetes no controlada, neoplasias hematológicas, uso prolongado de glucocorticoides y virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), que van del 1% al 4,6%. El cornete medio es una de las áreas más afectadas y la invasión fúngica en esta área se reporta al menos dos veces más que en otros sitios afectados, como el seno maxilar y etmoidal. La RSFIA tiene un mayor impacto en pacientes inmunocomprometidos, debido a su alta letalidad y agresividad, por lo que la detección temprana es de suma importancia. (2, 4, 5, 6,7).

Los principales microorganismos aislados en la RSFIA son Zygomycota con subtipos Mucor, Rhizopus, Rhizomucor, Absidia y otros Hongos Mucorales y el segundo principal microorganismo Ascomycota (especies de Aspergillus). No existen diferencias significativas en la mortalidad de pacientes con infección por Aspergillus en comparación con aquellos con Hongos Mucorales (2, 8, 9).

Por otro lado, Turner et al. mencionan que, existe un vínculo entre RSFIA y varias enfermedades que respaldan este estado. Se reportó en una revisión sistemática que el 47,8% de los pacientes afectados tenía Diabetes Mellitus, de los

cuales la mitad presentaba Cetoacidosis Diabética. Otros vínculos son las neoplasias hematológicas (39%), los corticoides (27,6%), las enfermedades renales o hepáticas (6,6%), el trasplante sólido (6,3%), el VIH/SIDA (2,3%) y las enfermedades autoinmunes (1,2%). La neutropenia severa, definida como una concentración disminuida de neutrófilos por debajo de 500 células/ml, causa enfermedades como la RSFIA (4, 10, 11).

Además, el cuadro clínico de la sinusitis fúngica invasiva suele ser inespecífico, especialmente al inicio son parecidas a la rinosinusitis bacteriana o viral, por la sintomatología común de rinorrea, cefalea y dolor facial. Las manifestaciones son dolor facial (64,5%), fiebre (62,9%), congestión nasal (52,2%), oftalmoplejía (50,9%), proptosis (48,9 %), agudeza visual disminuida (48,9%), rinorrea (48,1%) y dolor facial (46,8%), induración dental, palatal. (6, 11).

En el diagnóstico de pacientes con sospecha de RSFIA es importante el examen nasal endoscópico, generalmente es positivo antes del desarrollo de una enfermedad infecciosa grave. Generalmente la primera detección en RSFIA es un engrosamiento de la mucosa en un lado de la cavidad nasal, con una sensibilidad de mucosa baja (6, 9, 12, 13, 14, 15).

La Resonancia Magnética es más efectiva en la detección temprana de RSFIA que la TC. En la RM, las lesiones leptomeníngicas pueden describirse como invasión intracraneal. La evaluación histopatológica muestra unos pocos glóbulos rojos brillantes a la mucosa viene con una enfermedad vascular secundaria a trombosis debido a la angioinvasión fúngica. Se recomienda un diagnóstico rápido, de una muestra de tejido congelado que, aunque un poco más confiable que una

biopsia, ha demostrado ser efectivo en el análisis de la RSFIA, reportando una especificidad del 87,5%, sensibilidad del 100%. (16, 17, 18, 19, 20, 21).

Pruebas, como los niveles de valor de Galactomanano en plasma, las pruebas de Maspin Nasal y el análisis inmunohistoquímico de la mucosa nasal, se encontró que los términos de Maspin son menos efectivos en la rinosinusitis fúngica (incluidas las fúngicas agudas y crónicas), en comparación con la rinosinusitis no fúngica. (22, 23).

Igualmente, en el tratamiento de RSFIA se requiere la modificación de la condición inmunosupresora subyacente, además del tratamiento estándar, que generalmente incluye la extirpación quirúrgica y terapia antimicótica. La administración intravenosa de anfotericina B es el tratamiento antifúngico estándar, a dosis de 0,25 a 1,0 mg/kg/día, hasta completar un total de 2 a 4 gramos en 6 a 8 semanas; por la nefrotoxicidad potencial, se sugiere utilizar Anfotericina Liposomal con dosis de 3 a 5 mg/kg/día si los niveles de creatinina superan los 2,5 mg/dl o existen progresión de enfermedad fúngica mientras se encuentra al máximo de dosis de Anfotericina B. Aparte del primer tratamiento con anfotericina B, si se trata de un caso de RSFIA secundario en *Pseudallescheria boydi* o *Aspergillus*, que requiere una mayor dosis por su mayor resistencia, ocasionando un mayor riesgo de nefrotoxicidad. En esta situación, el tratamiento alternativo es Voriconazol, generalmente la dosis en adultos es 6 mg/kg por vía intravenosa cada 12 horas durante el primer día, luego 4 mg/kg cada 12 horas durante 7 días y 200 mg cada 12 hrs. Se recomienda seguimiento endoscópico semanal hasta superar la neutropenia, luego mensual por 6 meses. (12, 24, 25).

Si no se detecta a tiempo la RSFIA el pronóstico es inferior al 50%. En Chile solo existe un estudio publicado en los últimos 15 años referente a RSFIA, de un hospital público consistente en la casuística de 12 años, el cual encontró que la mortalidad de 14 pacientes por mucormicosis rino-orbital-craneal es del 50% (24, 26).

De igual forma según Turner et al. indican que, los factores pronósticos positivos se asocian con la cirugía endoscópica o cirugía abierta en la diabetes mellitus. Las características clínicas como hinchazón facial, tabique nasal dañado y síntomas prolongados. (2, 4, 9, 27, 28).

Por otra parte, Zhu et al. explican el coronavirus (COVID-19) comenzó en diciembre de 2019 como una neumonía rara en Wuhan, China, y se convirtió en una enfermedad altamente contagiosa. Las manifestaciones clínicas de COVID-19 van desde la seroconversión asintomática hasta la insuficiencia respiratoria leve a moderada, el resfriado intenso y la afectación multiorgánica. De manera similar, Fujii y Hirota informan que después del inicio de la enfermedad, una gran cantidad de pacientes que buscaban soporte respiratorio desencadenó una demanda sin precedentes de servicios de atención médica. (29, 30, 31, 32, 33, 34, 35).

Entre las comorbilidades asociadas a la rinosinusitis fúngica invasiva se presenta a la tuberculosis pulmonar. Por otro lado, las comorbilidades son trastornos asociados a la enfermedad de base. Esto significa la coexistencia de dos o más condiciones médicas independientes. Se presenta a la diabetes (DM) que ocurre cuando el páncreas no sintetiza suficiente insulina o el cuerpo no usa la insulina que produce de manera efectiva. El SIDA (VIH) afecta las células del sistema inmunológico alterando o anulando su funcionamiento. (36, 37, 38, 39, 40).

Las inmunodeficiencias según la OMS, repercuten en la capacidad del sistema inmunitario para proteger al organismo de ser atacado por células extrañas (como hongos, virus, bacterias y células cancerosas). Generando la aparición de infecciones víricas, bacterianas o fúngicas poco habituales, o el desarrollo de tumores como linfomas u otros tipos de enfermedades cancerígenas. (41).

La enfermedad cardiovascular también es una comorbilidad asociada a la rinosinusitis fúngica invasiva. Asimismo, la enfermedad renal crónica es la disminución lenta y progresiva de la función de los riñones. Seguidamente la enfermedad hepática crónica referido a la disminución funcional del hígado por estar afectado al 75% o las tres cuartas partes del tejido hepático. Finalmente, la rinosinusitis fúngica invasiva aguda persiste con una tasa de mortalidad alta. (42, 43, 44, 45).

De acuerdo a lo expuesto, se plantea la pregunta de investigación ¿Cuáles son las comorbilidades asociadas a rinosinusitis fúngica invasiva durante la pandemia COVID-19 en el servicio de otorrinolaringología del Hospital Cayetano Heredia durante el periodo de enero a diciembre del 2021? Esta investigación se justifica porque contribuirá a identificar y evaluar las diversas comorbilidades que puede presentar una persona con infecciones fúngicas invasivas, para poder encontrar acciones de prevención frente a los factores de riesgo que está sometido el paciente y pueda administrarse un tratamiento efectivo y oportuno.

OBJETIVOS

Objetivo general:

Determinar las comorbilidades asociadas a rinosinusitis fúngica invasiva durante la pandemia COVID-19 en el servicio de otorrinolaringología del Hospital Cayetano Heredia durante el periodo de enero a diciembre del 2021.

Objetivos específicos:

- Describir las características clínicas y socio-demográficas en pacientes con rinosinusitis fúngica con COVID-19 evaluados en el servicio de otorrinolaringología del Hospital Cayetano Heredia 2021.
- Identificar las comorbilidades asociadas en pacientes con rinosinusitis fúngica con COVID-19 evaluados en el servicio de otorrinolaringología del Hospital Cayetano Heredia 2021.
- Elaborar un reporte de la prevalencia de comorbilidades asociadas en pacientes con rinosinusitis fúngica con COVID-19 evaluados en el servicio de otorrinolaringología del Hospital Cayetano Heredia 2021.

MATERIAL Y MÉTODOS

a) Diseño del estudio

Tipo de estudio cuantitativo observacional descriptivo y corte transversal retrospectivo.

b) Población

Población Objetivo: Pacientes con rinosinusitis fúngica invasiva afectados por la COVID-19 que fueron evaluados en el servicio de otorrinolaringología del Hospital Cayetano Heredia durante el periodo de enero a diciembre del 2021

Población Accesible: Pacientes que se atendieron en el servicio de otorrinolaringología del Hospital Cayetano Heredia -enero a diciembre del 2021.

Criterios de inclusión:

- Pacientes con rinosinusitis fúngica invasiva diagnosticada, de acuerdo a los registros en las historias clínicas de los pacientes que ingresaron al servicio de otorrinolaringología del Hospital Cayetano Heredia -enero a diciembre del 2021.
- Pacientes afectados por la COVID-19, de acuerdo a los registros en las historias clínicas de los pacientes que ingresaron al servicio de otorrinolaringología del Hospital Cayetano Heredia -enero a diciembre del 2021.
- Pacientes mayores de 50 años, debido a que son las personas que presentan más prevalencia de comorbilidad.

Criterios de exclusión

- Pacientes sin historia clínica completa.
- Pacientes que nunca fueron afectados por la COVID-19.

c) Muestra:

Unidad de análisis: Pacientes con rinosinusitis fúngica invasiva afectados por la COVID-19 evaluados en el servicio de otorrinolaringología del Hospital Cayetano Heredia -enero a diciembre del 2021 que cumplan con los criterios de inclusión.

Métodos de muestreo y cálculo de la muestra: No se calculó tamaño de muestra ni tipo de muestreo ya que se incluirán a todos los casos que cumplan los criterios de selección.

d) Definición Operacional: Las variables de la investigación son:

1) VARIABLE INDEPENDIENTE:

Comorbilidades asociadas a la rinosinusitis fúngica invasiva: Diabetes mellitus, Enfermedades renales o hepáticas, VIH/sida, Tuberculosis, Enfermedad cardiovascular e Inmunodeficiencias.

Definición Conceptual: Presencia de patologías subyacentes registrados en el CIE 10 al momento del ingreso al nosocomio.

Definición Operacional: Patologías registradas en la historia clínica del paciente con diagnóstico de COVID-19.

Instrumento: Se aplicará una Ficha de recolección de datos y/o verificación de antecedentes de Historia clínica.

2) VARIABLE DEPENDIENTE:

COVID-19.

Definición conceptual: El COVID-19 es una enfermedad respiratoria aguda concebida como una pandemia global originado por el nuevo coronavirus (SARS-CoV-2), diagnosticado por PCR o prueba rápida positiva.

Definición operacional:

El COVID-19 desencadena en cuadros de dificultad respiratoria que se agudiza en pacientes con rinosinusitis fúngica invasiva. (Anexo 1).

e) Procedimientos y técnicas.

El estudio se realizará de la siguiente manera: El investigador del presente estudio identificará a los pacientes que ingresaron al servicio de otorrinolaringología del Hospital Cayetano Heredia -enero a diciembre del 2021, seguidamente se revisarán las historias clínicas, para identificar a los pacientes de rinosinusitis fúngica invasiva y se aplicarán los criterios de inclusión y exclusión. Seguidamente se

revisarán las historias clínicas y ficha de los pacientes con rinosinusitis fúngica invasiva, de tal manera que se registra las situaciones encontradas que se relacionan con las enfermedades de comorbilidad. A continuación, se realizará un informe de cada paciente atendido, en base a lo registrado en las historias clínicas.

Fase pre analítica: Se elaborará el protocolo del estudio. Seguidamente se aplicará la ficha de recolección de datos (Anexo 2). Recopilación de datos mediante la aplicación de la Ficha.

Fase analítica: Se procederá a evaluar cada ficha de información de los pacientes evaluados. Se hará una depuración de aquellos pacientes que tenga datos inconsistentes o faltantes. Se procederá con realizar el análisis estadístico descriptivo e inferencial en base a los datos obtenidos.

Fase post analítica: Elaboración de un registro de datos presentados en tablas y gráficos con sus respectivos análisis.

f) Aspectos éticos:

Antes de ejecutar este estudio, se procederá con la presentación ante el Comité Institucional de Ética en Investigación de la respectiva Universidad, para su aprobación. Este estudio mantendrá la reserva la identidad de los pacientes evaluados, respetando la información de las historias clínicas y de las fichas de recolección de datos que serán codificadas con un identificados ID. Posteriormente, el análisis y presentación de los datos será de forma organizada y globalizada cumpliendo con las políticas y parámetros establecidos por la institución.

g) Plan de análisis:

Primero se utilizarán la estadística descriptiva para frecuencias simples junto con distribuciones porcentuales de las variables. Después, para la comprobación

inferencial, se aplicará la prueba estadística del chi cuadrado por ser variables cualitativas. Ambos se utilizará el programa estadístico SPSS versión 26.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Organización Mundial de la Salud. Reporte de rinosinusitis crónica durante la pandemia COVID-19. OMS. 2021. Disponible en <https://www.who.int/es>
2. Ergun O, Tahir E, Kuscu O, Ozgen B, Yilmaz T. Acute Invasive Fungal Rhinosinusitis: Presentation of 19 Cases, Review of the Literature, and a New Classification System. J Oral Maxillofac Surg 2017. Disponible en <https://cutt.ly/0Gu2wvo>
3. De Shazo RD, O'Brien M, Chapin K, Soto-Aguilar M, Gardner L, Swain R. A new classification and diagnostic criteria for invasive fungal sinusitis. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 1997. Disponible en <https://cutt.ly/QGu2y7P>
4. Turner JH, Soudry E, Nayak JV, Hwang PH. Survival outcomes in acute invasive fungal sinusitis: a systematic review and quantitative synthesis of published evidence. Laryngoscope 2013. Disponible en <https://cutt.ly/UGu2d40>
5. Finkelstein A, Contreras D, Pardo J, Cruz JP, Gonzalez C, Constanza Beltrán M, Fonseca X. Paranasal sinuses computed tomography in the initial evaluation of patients with suspected invasive fungal rhinosinusitis. Eur Arch Otorhinolaryngol 2011. Disponible en <https://cutt.ly/bGu2hnt>
6. Gillespie MB, Huchton DM, O'Malley BW. Role of middle turbinate biopsy in the diagnosis of fulminant invasive fungal rhinosinusitis. Laryngoscope 2000.

7. Foshee J, Luminais C, Casey J, et al. An evaluation of invasive fungal sinusitis outcomes with subsite analysis and use of frozen section analysis. *Int Forum Allergy Rhinol* 2016. Disponible en <https://cutt.ly/wGu2xs5>
8. Kasapoglu F, Coskun H, Ozmen OA, Akalin H, Ener B. Acute invasive fungal rhinosinusitis: evaluation of 26 patients treated with endonasal or open surgical procedures. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2010. Disponible en <https://cutt.ly/qGu2Zbi>
9. Valera FC, Do Lago T, Tamashiro E, Yassuda CC, Silveira F, Anselmo-Lima WT. Prognosis of acute invasive fungal rhinosinusitis related to underlying disease. *Int J Infect Dis* 2011. Disponible en <https://cutt.ly/sGu22cy>
10. Melancon CC, Clinger JD. The Use of Frozen Section in the Early Diagnosis of Acute Invasive Fungal Sinusitis. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2017.
11. DelGaudio JM, Clemson LA. An early detection protocol for invasive fungal sinusitis in neutropenic patients successfully reduces extent of disease at presentation and long term morbidity. *Laryngoscope* 2009.
12. Epstein VA, Kern RC. Invasive fungal sinusitis and complications of rhinosinusitis. *Otolaryngol Clin North Am* 2008. Disponible en <https://cutt.ly/FGu9JDA>
13. Ni Mhurchu E, Ospina K, Janjua AS, Shewchuk JR, Vertinsky AT. Fungal Rhinosinusitis: A Radiological Review With Intraoperative Correlation. *Can Assoc Radiol J* 2017. Disponible en <https://cutt.ly/KGu9143>
14. Middlebrooks EH, Frost CJ, De Jesus RO, Massini TC, Schmalfuss IM, Mancusso AA. Acute Invasive Fungal Rhinosinusitis: A Comprehensive

- Update of CT Findings and Design of an Effective Diagnostic Imaging Model. AJNR Am J Neuroradiol 2015. Disponible en <https://cutt.ly/jGu993W>
15. Slonimsky G, Slonimsky E, Yakirevitch A, et al. The significance of Computed Tomography in invasive paranasal mucormycosis. Rhinology 2018.
 16. Groppo ER, El-Sayed IH, Aiken AH, Glastonbury CM. Computed tomography and magnetic resonance imaging characteristics of acute invasive fungal sinusitis. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 2011. Disponible en <https://cutt.ly/WGu3fYD>
 17. Aribandi M, McCoy VA, Bazan C 3rd. Imaging features of invasive and noninvasive fungal sinusitis: a review. Radiographic 2007.
 18. Choi YR, Kim JH, Min HS, et al. Acute invasive fungal rhinosinusitis: MR imaging features and their impact on prognosis. Neuroradiology 2018.
 19. Montone KT. Pathology of Fungal Rhinosinusitis: A Review. Head Neck Pathol 2016. Disponible en <https://cutt.ly/WGu3bMp>
 20. Hennessy M, McGinn J, White B, Payne S, Warrick JI, Crist H. Frozen Section as a Rapid and Accurate Method for Diagnosing Acute Invasive Fungal Rhinosinusitis. Otolaryngol Head Neck Surg 2018. Disponible en <https://cutt.ly/SGu3QzQ>
 21. Papagiannopoulos P, Lin DM, Al-Khudari S. Utility of intraoperative frozen sections in surgical decision making for acute invasive fungal rhinosinusitis. Int Forum Allergy Rhinol 2017; 7: 502-7.
 22. Cho HJ, Hong SD, Kim HY, Chung SK, Dhong HJ. Clinical implications of serum galactomannan measurement in patients with acute invasive fungal

- rhinosinusitis. *Rhinology* 2016; 54: 336-41. Disponible en <https://cutt.ly/6Gu3FzQ>
23. Huang YD, Yu HW, Xia SW, Kang ZH, He YS, Han DY. Expression of maspin in invasive fungal rhinosinusitis. *J Laryngol Otol.* 2017. Disponible en <https://cutt.ly/cGu3J1j>
 24. Deshazo RD. Syndromes of invasive fungal sinusitis. *Med Mycol* 2009.
 25. Monroe MM, Mclean M, Sautter N, Wax MK, Andersen PE, Smith TL, Gross ND. Invasive fungal rhinosinusitis: a 15-year experience with 29 patients. *Laryngoscope* 2013. Disponible en <https://cutt.ly/TGu8qgK>
 26. Rahal M, Moreno M, Villa J. Mucormycosis rinoorbito-cerebral: Experiencia en doce años. *Rev Otorrinolaringol Cir Cabeza Cuello* 2008.
 27. Roxbury CR, Smith DF, Higgins TS, et al. Complete surgical resection and short-term survival in acute invasive fungal rhinosinusitis. *Am J Rhinol Allergy* 2017. Disponible en <https://cutt.ly/OGu8fJZ>
 28. Cho HJ, Jang MS, Hong SD, Chung SK, Kim HY, Dhong HJ. Prognostic factors for survival in patients with acute invasive fungal rhinosinusitis. *Am J Rhinol Allergy* 2015. Disponible en <https://cutt.ly/aGu8xSg>
 29. Zhu H, Wei L, Niu P. The novel coronavirus outbreak in Wuhan, China. *Global Health Res Policy.* 2020. Disponible en <https://cutt.ly/ZGu8OWl>
 30. Dong E DH, Gardner L., An interactive web-based dashboard to track COVID-19 in real time. *Lancet Infect Dis.* 2020. Disponible en <https://cutt.ly/lGu8V3G>
 31. Sheleme T, Bekele F, Ayela T. Clinical Presentation of Patients Infected with Coronavirus Disease 19: A Systematic Review. *Infect Dis (Auckl).* 2020.

32. Zha L, Shen J, Tefsen B, Wang Y, Lu W, Xu Q. Clinical features and outcomes of adult COVID19 patients co-infected with Mycoplasma pneumoniae. J Infect. 2020. Disponible en <https://cutt.ly/9Gu83Xh>
33. Fujii Y, Hirota K. Critical Care Demand and Intensive Care Supply for Patients in Japan with COVID-19 at the Time of the State of Emergency Declaration in April 2020: A Descriptive Analysis. Medicina (Kaunas). 2020.
34. Phua J, Weng L, Ling L, Egi M, Lim C-M, Divatia JV, et al. Intensive care management of coronavirus disease 2019 (COVID-19): challenges and recommendations. Lancet Respir Med. 2020. Disponible en <https://cutt.ly/mGu4eDk>
35. Armstrong RA, Kane AD, Kursumovic E, Oglesby FC, Cook TM. Mortality in patients admitted to intensive care with COVID-19: an updated systematic review and meta-analysis of observational studies. Anaesthesia. 2021.
36. Ministerio de la Salud. Vigilancia, prevención control del dengue. 2020. Disponible en <https://cutt.ly/wGAzowr>
37. Enciclopedia Salud. Definición de comorbilidad. 2016. Disponible en <https://cutt.ly/xGAzt1T>
38. World Health Organization. Diabetes. Departamental news. 2021.
39. Organización mundial de la Salud (OMS). VHI/Sida. 2021.
40. Organización Mundial de la Salud (OMS). Factores de riesgo. 2016.
41. Organización Mundial de la Salud (OMS). Malnutrición. 2021.
42. Margulis A, et al. Quality assessment of observational studies in a drug-safety systematic review, comparison of two tools: the Newcastle-Ottawa scale and

the RTI item bank. Clinical Epidemiology. 2014. Disponible en

<https://cutt.ly/tGAmJV5>

43. Oakes JM, Fuchs RM, Gardner JD, Lazartigues E, Xinping Y. Nicotine and the Renin-Angiotensin System. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol. 2018.

44. Lippi G, Henry BM. Active smoking is not associated with severity of coronavirus disease 2019 (COVID-19). Eur J Intern Med. 2020. Disponible en

<https://doi.org/10.1016/j.ejim.2020.03.014>

45. Meng J. Renin-angiotensin system inhibitors improve the clinical outcomes of COVID-19 patients with hypertension. Emerg Microb & Infect. 2020.

Disponible en <https://cutt.ly/6GAQhtg>

PRESUPUESTO Y CRONOGRAMA

a. Presupuesto:

Se presenta la Tabla 1, gastos de la presente investigación.

Artículos de oficina	Unidad de Medida	Cantidad	Costos por unidad (S/.)	Total (S/.)
Papelería	Millar	3	10	30
Bolígrafo	Unidad	20	4	80
Lápiz	Unidad	15	2	30
Corrector	Unidad	4	3.5	14
Fólderes	Ciento	110	0.75	82.5
Ganchillos	Caja	20	0.25	5
Servicios				
Descripción de Servicio	Unidad de Medida	Cantidad	Costo Unitario (S/.)	Total (S/.)
Asesoría Investigación cuantitativa	Asesoría	1 asesor	1500	1500
Asesoría Estadística	Servicio	1 asesor	1500	1500
Internet	Uso	Mensualidad	S/.50 x 7	350
Fotocopiado	Unidad	800	S/.0.10 x 800	80
Servicio de imprimir	Unidad	400	S/. 0.30 x 400	120
Taxi	Traslados	Taxi	S/.20 x 5	100
TOTAL				S/. 3650

**Fuente: Elaboración propia*

La presente investigación será de financiamiento propio.

b. Cronograma de actividades 2022

ACTIVIDAD	MES 1		MES 2		MES 3		MES 4		MES 5		MES 6		MES 7	
	Iqata	Eqata	Iqata	Eqata	Iqata	Eqata	Iqata	Eqata	Iqata	Eqata	Iqata	Eqata	Iqata	Eqata
Recopilación de bibliografía	■													
Redacción del Proyecto de Investigación			■											
Revisión por el comité evaluador					■									
Levantamiento de información							■							
Análisis									■					
Procesamiento de información y realización del informe											■			
Levantamiento de observaciones													■	
Presentación del Informe final														■

**Fuente: Elaboración propia*

Anexo 1. Matriz de Operacionalización de las variables

VARIABLE	DEFINICIÓN CONCEPTUAL	DEFINICIÓN OPERACIONAL	INDICADOR	ESCALA	INSTRUMENTO
COMORBILIDADES	Es la existencia de patologías al momento que el paciente ingresa al hospital.	Patología que ha sido registrada en la HC del paciente diagnosticado de COVID-19.	Historia clínica	Nominal	Ficha de recolección de información de los pacientes
DIABETES MELLITUS	Es una enfermedad caracteriza por la deficiencia de insulina, produciendo un estado de hiperglucemia.	Paciente con Diabetes mellitus/ sin Diabetes mellitus			
SIDA	Enfermedad de característica viral que se manifiesta mediante la incapacidad de la respuesta del sistema inmunológico.	Persona diagnosticada con SIDA o sin SIDA			
INMUNODEFICIENCIAS	Las inmunodeficiencias están relacionadas con la capacidad de respuesta del sistema inmunológico para la defensa del organismo frente a células anómalas.	Persona que presenta bacterias, hongos, virus y células con cancer.			
TBC	Es una infección que ataca a los pulmones o extrapulmonar que demuestra que es resistente al menos a Isoniazida y Rifampicina.	Persona diagnosticada con TBC Pulmonar o con TB MRD.			
ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR	Afección que ocurre cuando el colesterol y la grasa se almacenan en las arterias pudiendo llevara un ataque cardíaco o un ACV.	Paciente con niveles altos de colesterol y grasa.			
ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA	Déficit funcional progresivo de los riñones su función es eliminar los desechos y el exceso de agua del cuerpo.	Pacientes con diálisis			
ENFERMEDAD HEPÁTICA CRÓNICA	Déficit funcional hepático por estar afectado al 75% o las tres cuartas partes del tejido hepático.	Pacientes cuyo hígado está afectado en un 75%.			
COVID-19 SEVERO	EL COVID-19 es una enfermedad viral respiratoria aguda de índole global pandémico causado por el nuevo coronavirus (SARS-CoV-2).	El COVID-19 desencadena en cuadros de dificultad respiratoria que se agudiza en pacientes con rinosinusitis fúngica invasiva.			

Anexo 2. Instrumento de recolección de información

FECHA N°..... I.D.:

N°	VARIABLES	ESCALA
1	Edad	1. De 50 a 60 años () 2. De 60 a 70 años () 3. De 70 a 80 años () 4. Más de 81 años ()
2	Sexo	1. Masculino () 2. Femenino ()
3	Índice de masa corporal	1. Menos de 18.5. () 2. Entre 18.5 y 24.9 () 3. Entre 25.0 y 29.9 () 4. Más de 30.0. ()
4	Comorbilidades	1. Diabetes Mellitus () 2. Hipertensión arterial () 3. Alcoholismo crónico () 4. Fumador crónico () 5. Enfermedades ocupacionales () 6. Patología pulmonar previa ()
5	Diabetes mellitus	1. Paciente con Diabetes mellitus 2. Paciente sin Diabetes mellitus
6	SIDA	1. Paciente con Diabetes mellitus () 2. Paciente sin Diabetes mellitus ()
7	INMUNODEFICIENCIAS	1. Paciente con bacterias () 2. Paciente con virus () 3. Paciente con hongos () 4. Paciente con células cancerosas.()
8	TBC	1. Paciente con TBC Pulmonar () 2. Paciente con TB MRD ()
9	ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR	1. Paciente con niveles altos de colesterol y grasa. () 2. Paciente con niveles normales de colesterol y grasa ()
10	ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA	1. Paciente con diálisis () 2. Paciente sin diálisis ()
11	ENFERMEDAD HEPÁTICA CRÓNICA	5. Pacientes cuyo hígado está afectado en un 75%. 6. Pacientes con hígado en buenas condiciones 7. Pacientes con hígado en condiciones regulares
12	COVID-19 SEVERO	1. Paciente tuvo COVID-19 severo que termino en hospitalización 2. Paciente tuvo COVID-19 severo que terminó en cuidados intensivos 3. Paciente no tuvo COVID-19 4. Paciente tuvo COVID-19 leve

*Fuente: Elaboración propia