



UNIVERSIDAD PERUANA
CAYETANO HEREDIA
FACULTAD DE MEDICINA

TRABAJO ACADÉMICO PARA OPTAR POR EL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN MEDICINA INTERNA

“FACTORES DE RIESGO CLÍNICOS Y
LABORATORIALES RELACIONADOS A MORTALIDAD
EN PACIENTES CON INFECCIÓN POR SARS-COV2 EN
EL HNERM. LIMA. MARZO MAYO 2020 ”

Nombre del Autor: Dánnae Teresa Paz Melgar

Nombre del Asesor: Dr. Daniel Marcos Angulo Chocano

Nombre del Co- Asesor: Dr. Harold Eduardo Benites Goñi

LIMA – PERÚ

2020

I. Resumen:

Hacia fines del año 2019 y en lo que va del año 2020, se originó una pandemia producida por un virus conocido como SARS-CoV-2, el cual rápidamente se propagó siendo responsable de elevadas tasas de mortalidad a nivel mundial. Nuestro país no estuvo exento de ello.

Se han descrito algunos factores de riesgo que pudieran verse asociados a un mal pronóstico y aumento de la mortalidad producto de la infección por este virus en algunos reportes en países como China, algunos países de Europa y Brasil. Sin embargo, en nuestro país, aún no se cuenta con una evaluación completa de los factores de riesgo que pudieran estar asociados a mortalidad y ser predictores de desenlaces fatales en la población afecta por este virus.

Dentro de ellos destacan factores epidemiológicos (edad, sexo), clínicos (comorbilidades), laboratoriales (recuento leucocitario, linfocitario, plaquetario, proteínas séricas, dímero D, proteína C Reactiva, ferritina y transaminasas) y manifestaciones clínicas (fiebre, mialgias, tos seca, disnea, odinofagia, anosmia y ageusia)

La intención de este proyecto de investigación de tipo Caso- Control, es de poder determinar cuáles son los principales factores epidemiológicos, clínicos y laboratoriales asociados a mortalidad en pacientes con COVID-19, comparando pacientes hospitalizados con dicho diagnóstico que fallecen con aquellos que fueron dados de alta del HNERM.

Con esta información que se obtendrá, se pretende conocer predictores de mortalidad y la posibilidad de crear un propio score que nos permita determinar pronóstico y con ello mejorar la toma de decisiones en el manejo del COVID-19.

Palabras Clave: COVID-19, 2019-nCoV, SARS-Cov-2 enfermedad por coronavirus, mortalidad

II. Introducción:

La infección por Coronavirus (COVID-19) es una enfermedad causada por un virus llamado "SARS-CoV-2", la cual se describió por primera vez en Wuhan-China^{1,2}. Se propagó rápidamente a todo el mundo hacia finales del año 2019 y continúa siendo pandemia en el 2020.

Posterior a un período de incubación de 1 a 14 días³, se desarrolla el cuadro clínico variable en presentación y severidad. Algunos pacientes pueden permanecer asintomáticos, sin embargo otros pueden presentar sintomatología diversa que incluye más frecuentemente fiebre y tos seca^{5,6,4}. Otros síntomas relacionados son fatiga, cefalea, congestión nasal y odinofagia. Mialgias y artralgias se describen minoritariamente así como manifestaciones gastrointestinales⁴. El riesgo de desarrollar neumonía por COVID-19 se estima en un 20%⁶, siendo esta la que conlleva a insuficiencia respiratoria y finalmente a mortalidad⁷.

Se estima que la infección por COVID-19 tiene una mortalidad aproximada de 2.3 al 4.9%^{6,9} la cual se ve afectada por factores clínicos (comorbilidades del paciente), describiendo en algunos casos que ciertas patologías subyacentes serían responsables del aumento en el riesgo de padecer una forma más severa de enfermedad o mayor mortalidad¹³

Se ha identificado hasta la actualidad ciertas características poblacionales que podrían traducir ciertos “factores de riesgo” como es la edad y el sexo. Con relación a la edad, se ha descrito data variable. En China por ejemplo, se estima una media de 60.1 años⁸, mientras que en población europea se describe una edad promedio de 42 años¹¹. En Perú, se describe una mayor frecuencia de enfermedad entre los 30 a 59 años¹⁰. Con relación al sexo, parecería tener una mayor frecuencia en varones (73%) de la población China¹ sucediendo algo similar en poblaciones europeas, con un valor aproximado de 68.78%¹¹. Según algunos reportes, pese a esta diferencia, la enfermedad por COVID-19 en varones, parecería no estar asociada con una mayor mortalidad¹. En nuestro país parecería suceder algo similar, pues se estima un mayor número de pacientes varones afectados por la enfermedad en comparación con las mujeres¹⁰. Se requerirían estudios posteriores para poder demostrar con certeza si estos factores constituyen reales factores de riesgo.

Con relación a las comorbilidades asociadas, se describen a la Hipertensión arterial y Diabetes Mellitus, con una frecuencia de 40.5% y 26.2% respectivamente según series de casos reportados^{12,13}. Otras comorbilidades asociadas son la neoplasias malignas y enfermedades pulmonares crónicas.

Parece que ciertos hallazgos laboratoriales podrían ir asociados a mayor severidad y mortalidad en la Infección por COVID-19, tal es el caso de la leucocitosis (a predominio de neutrófilos)⁵, la linfocitopenia^{15,14}, valores incrementados de Proteína C Reactiva (PCR), Alanino amino transferasa, ferritina y dímero D⁵. De lo contrario, niveles bajos de proteínas séricas totales, se asociaron a un mal pronóstico⁵. La creatinina sérica podría asociarse a un aumento de la mortalidad según algunos reportes sin embargo en otros, esto no sería estadísticamente significativo⁵, al igual que la plaquetopenia, cuyo valor es aún controversial⁵

Dado que la infección por Sars-Cov 2 constituye una pandemia de gran severidad, de origen reciente y falta de estudios en nuestra población, es imperativo conocer cuales son los factores clínicos, epidemiológicos y laboratoriales que podrían asociarse a mortalidad incrementada con el fin de tomar medidas diagnósticas y de manejo precoces.

III. Objetivos :

a. General :

- i. Describir las características clínicas, laboratoriales, radiográficas y epidemiológicas, y su asociación como factores predictores de mortalidad en pacientes con COVID-19 en el HNERM.

b. Específico :

- i. Describir las características epidemiológicas de los pacientes con COVID-19 en el HNERM
- ii. Describir las comorbilidades más frecuentes en los pacientes con COVID-19 en el HNERM
- iii. Describir las manifestaciones clínicas de los pacientes con COVID-19 en el HNERM
- iv. Describir las características laboratoriales de los pacientes con COVID-19 en el HNERM
- v. Describir las características radiográficas y/o tomográficas de los pacientes con COVID-19 en el HNERM
- vi. Determinar la tasa de mortalidad de pacientes con COVID-19 en el HNERM
- vii. Determinar el número de días de hospitalización de los pacientes con COVID-19 en el HNERM

IV. Material y métodos :

a. Diseño del estudio :

El presente estudio es de tipo caso- control, observacional, retrospectivo unicéntrico, que será realizado en el Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins (HNERM), en Lima-Perú, desde Marzo del 2020 hasta Mayo del 2020, en pacientes con COVID-19.

Para ello se tomará a pacientes denominados como :

- Caso : definidos como aquellos que cumplan criterios de diagnóstico (descritos en párrafos posteriores) que hayan fallecido por COVID-19
- Control : serán constituidos por aquellos pacientes que cumplan criterios de diagnóstico y que hayan sido dado de alta

En ambos grupos se compararán los criterios epidemiológicos, clínicos y laboratoriales con el fin de buscar si existiera alguna asociación estadísticamente significativa entre estos y aumento de mortalidad.

b. Población :

Pacientes con diagnóstico de COVID-19 en el HNERM en base a :

1. Prueba molecular (PCR) positiva ó Prueba rápida (Ig G y/ó IgM) positiva para COVID-19
2. Síntomas sugestivos (disnea, fiebre, tos seca) y signos sugestivos (desaturación, taquipnea)
3. Criterios radiológicos (CO-RADS) (Ver Anexo 1)

Los pacientes catalogados como positivos según el presente estudio, deben cumplir los siguientes 3 criterios.

Para evitar variables confusoras, se tomaron en cuenta criterios de inclusión y exclusión (Ver tabla 1)

Tabla 1 : Criterios de Inclusión y Exclusión

Criterios de Inclusión	Criterios de Exclusión
<p>1. Pacientes que cumplan los siguientes criterios para diagnóstico :</p> <ul style="list-style-type: none">- Prueba molecular positiva (PCR) para COVID-19 ó Prueba rápida positiva (Ig M y/o IgG) positiva- Síntomas y signos clínicos sugestivos de COVID-19- Criterios radiológicos (CO-RADS) compatibles con COVID-19	<p>1. Pacientes que no cumplan con criterios diagnósticos establecidos para este estudio.</p>
<p>2. Pacientes que estuvieron hospitalizados en el periodo comprendido entre Marzo 2020 y Mayo 2020 en el HNERM.</p>	<p>2. Pacientes que no cuenten con datos requeridos para el estudio registrados en las historias clínicas.</p>

c. Muestra :

No se calculó un número de muestra debido a que se pretende incluir a la mayor cantidad de pacientes hospitalizados durante el periodo de recolección, esto quiere decir que todas las historias clínicas comprendidas entre los meses de marzo a mayo de 2020 y que incluyan los diagnósticos de ingreso definidos como : Insuficiencia Respiratoria Aguda, Infección por Coronavirus, COVID-19, virus identificado y el de Infección debida a coronavirus, de sitio no especificado ; con los CIE.10 J96.0, U07.1 y B34.2 respectivamente, serán revisadas.

De estas, solo se excluirán aquellas que no cumplan con criterios de inclusión antes descritos.

d. Definición operacional de variables :

Las principales variables tomadas en cuenta para este estudio fueron edad, sexo, comorbilidades principales (Diabetes Mellitus, Hipertensión arterial, Malignidad, Enfermedades crónicas pulmonares- Asma y EPOC) , estudios laboratoriales (Recuento leucocitario y diferenciado de linfocitos, plaquetas, creatinina, proteína C Reactiva, TGO, TGP, proteínas séricas totales, Dímero D, ferritina y Troponina T) y cuadro clínico con el que cursaron previo a la hospitalización (fiebre, tos seca, disnea, mialgias, ageusia, odinofagia y anosmia, dolor abdominal, náuseas, vómitos y diarrea)

Para la operacionalización de variables, ver Tabla 2.

Tabla 2 : Operacionalización de variables

Variable	Tipo de Variable
Edad	Cuantitativa continua
Sexo	Cualitativa dicotómica
Hipertensión Arterial	Cualitativa nominal
Diabetes Mellitus tipo 2	Cualitativa nominal
Asma	Cualitativa nominal
Enfermedad pulmonar Obstructiva crónica	Cualitativa nominal
Neoplasia maligna	Cualitativa nominal
Recuento leucocitario	Cuantitativa continua
Recuento linfocitario	Cuantitativa continua
Recuento plaquetario	Cuantitativa continua
Creatinina sérica	Cuantitativa continua
Proteínas séricas totales	Cuantitativa continua
Trasaminasas (TGO y TGP)	Cuantitativa continua
Ferritina sérica	Cuantitativa continua
Troponina T	Cuantitativa continua
Fiebre	Cualitativa dicotómica
Mialgias	Cualitativa dicotómica
Tos seca	Cualitativa dicotómica
Odinofagia	Cualitativa dicotómica
Disnea	Cualitativa dicotómica
Ageusia/ Anosmia	Cualitativa dicotómica
Dolor abdominal	Cualitativa dicotómica
Náuseas y Vómitos	Cualitativa dicotómica
Diarrea	Cualitativa dicotómica
Mortalidad	Cualitativa dicotómica
Días de hospitalización	Cuantitativa continua

e. Procedimientos y técnicas :

En todos los pacientes que se hospitalicen con diagnóstico de COVID-19 (criterios diagnósticos descritos previamente), se valorarán las variables epidemiológicas, clínicas y laboratoriales consideradas para este estudio.

La información será obtenida directamente desde la historia clínica electrónica y de los informes de laboratorio y de imágenes.

Se llenará una base de datos, labor que estará a cargo de dos médicos entrenados previamente en el llenado de la base y con experiencia en el campo clínico. La base será revisada posteriormente por un tercer revisor para evitar errores en la digitación.

Posteriormente se realizará un análisis de regresión logística para determinar los resultados.

f. Aspectos éticos del estudio :

Al ser un trabajo retrospectivo no se requiere de un consentimiento informado. Además, no se revelarán los datos personales de los pacientes, respetándose la confidencialidad de cada uno de ellos.

g. Plan de análisis :

Todos los resultados con variables continuas serán resumidos utilizando promedios, desviación estándar y rango, de acuerdo a la distribución. Las variables categóricas se presentaron como números y porcentajes. La relación entre las variables categóricas se analizará utilizando el test de Chi cuadrado y el test exacto de Fisher cuando sea necesario. Se realizará un análisis de regresión logística bivariado y multivariado para calcular los odds ratio entre cada predictor y la mortalidad. Para todos los análisis se considerará un $p < 0,05$ como estadísticamente significativo.

V. Referencias Bibliográficas :

1. Huang C, Wang Y, Li X, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. 2020.
2. Lu R, Zhao X, Li J, Niu P, Yang B, Wu H, et al. Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. *Lancet*. 2020.
3. National Health Commission of the People's Republic of China. Guideline for the diagnosis and treatment of COVID-19 infections (version 1–7). 2020. <http://www.nhc.gov.cn>
4. Chen N, Zhou M, Dong X, Qu J, Gong F, Han Y, Qiu Y, Wang J, Liu Y, Wei Y, Xia J, Yu T, Zhang X, Zhang L. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet* 2020; 395 (10223): 507–513
5. Zhang Gemin, Zhang Jie et al. Analysis of clinical characteristics and laboratory findings of 95 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a retrospective analysis. *Respiratory Research* (2020) 21:74
6. Epidemiology Working Group for NCIP Epidemic Response, Chinese Center for Disease Control and Prevention (2020). *Zhonghua liu xing bing xue za zhi = Zhonghua liuxingbingxue zazhi*, 41(2), 145–151. <https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2020.02.003>
7. Yang, X., Yu, Y., Xu, J., Shu, H., Xia, J., Liu, H., Wu, Y., Zhang, L., Yu, Z., Fang, M., Yu, T., Wang, Y., Pan, S., Zou, X., Yuan, S., & Shang, Y. (2020). Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study. *The Lancet. Respiratory medicine*, 8(5), 475–481. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30079-5](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30079-5)
8. Li Q, Guan X, Wu P, Wang X, Zhou L, Tong Y, et al. Early transmission dynamics in wuhan, China, of novel coronavirus-infected pneumonia [published online ahead of print, 2020 jan 29]. *N Engl J Med* 2020. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2001316>.
9. Organización Mundial de la Salud. Informes de situación de la enfermedad por coronavirus {COVID-19}. <https://www.who.int/emergencias/diseases/novel-coronavirus2019/situation-reports/>

10. Ministerio de Salud. Plataforma Digital única del Estado Peruano <https://www.gob.pe/institucion/minsa/noticias/111774-minsa-casos-confirmados-por-coronavirus-covid-19-ascienden-a-1414-en-el-peru-comunicado-n-49>

11. Spiteri Gianfranco , Fielding James , Diercke Michaela et al First cases of coronavirus disease 2019 (COVID-19) in the WHO European Region, 24 January to 21 February 2020. Euro Surveill. 2020;25(9):pii=2000178. <https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2020.25.9.2000178>

12. Leung Char. Clinical features of deaths in the novel coronavirus epidemic in China. Reviews in Medical Virology, March 2020.

13. Walls AC, Park Y-J, Tortorici MA, Wall A, McGuire AT, Veesler D. Structure, Function, and Antigenicity of the SARS-CoV-2 Spike Glycoprotein. Cell **2020**. Volume 181, Issue 2, 16 April 2020, Pages 281-292.e6

14. C. Hanff Thomas, O. Harhay Michael et al. Is There an Association Between COVID-19 Mortality and the Renin-Angiotensin System- A Call for Epidemiologic Investigations. Clinical Infectious Diseases 2020;XX(X):1-5

15. Guan W., Ni Z, Hu Yu, Liang W et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. N Engl J Med 2020; 382:1708-1720

VI. Presupuesto :

Al ser un trabajo observacional, no es necesario contar con un presupuesto para la ejecución del mismo

VII. Cronograma :

ACTIVIDADES	Abril				Mayo				Junio			
	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4
Planteamiento del Tema de Investigación	x											
Elaboración del proyecto de investigación		x	x	x								
Recolección de datos					x	x	x					
Análisis estadístico								x	x			
Tabulación final y redacción de resultados										x	x	
Publicación de resultados												x

Anexo 1 : Clasificación CO-RADS para definir nivel de sospecha de Infección por COVID-19

	Grado de sospecha	Hallazgos tomográficos
CO-RADS 1	No	Normal o anomalías no infecciosas
CO-RADS 2	Baja	Anomalías consistentes con otras infecciones diferentes al COVID-19
CO-RADS 3	Intermedia	No claro
CO-RADS 4	Alta	Anomalías sospechosas
CO-RADS 5	Muy alta	Hallazgos típicos
CO-RADS 6	PCR positivo	