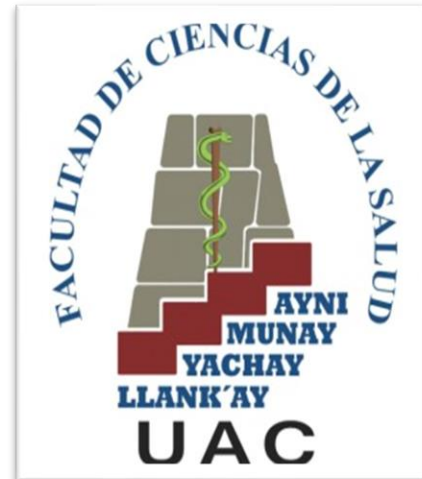




UNIVERSIDAD ANDINA DEL CUSCO  
FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD  
ESCUELA PROFESIONAL DE MEDICINA HUMANA



TESIS

---

FACTORES ASOCIADOS AL DESARROLLO DE  
COMPLICACIONES EXTRAPULMONARES EN PACIENTES  
CON COVID19 SEVERO, HOSPITAL ADOLFO GUEVARA  
VELASCO, PERIODO MAYO 2020 – MAYO 2021

---

Presentado por la Bachiller.

Delgado Valencia, Marisol

Para optar el Título Profesional de Médico  
Cirujano

Asesor: MTRO. MED. Rubén Nieto Portocarrero

CUSCO – PERU

2021



## AGRADECIMIENTOS

En primer lugar, a Dios todo poderoso, en quien confió ahora y siempre.

Agradezco a mi Sr. Padre Florencio Delgado Olarte, por su apoyo incondicional y confianza permanente desde que empecé la carrera, a mi Sra. Madre Estela Valencia Vargas, mujer virtuosa, amorosa que me dio mucha fuerza para continuar en los momentos más difíciles.

Agradezco a mis hermanos María Luisa y Edison, a quienes amo y respeto mucho con quienes entre bromas y peleas permanecieron junto conmigo y pendientes de todo lo se me presentaba.

Agradezco a la Universidad Andina del Cusco, por ser mi casa de estudios donde aprendí y me forme para ser Médico, agradezco a mis profesores y maestros de los cursos teóricos y prácticos quienes supieron guiar y forjar en mí los conocimientos necesarios y algunos hasta se volvieron amigos y supieron aconsejarme a bien en este periodo.

Agradezco al Hospital Antonio Lorena, institución donde realicé mi internado y me abrió sus puertas donde pude culminar mi formación académica de pre grado. Y al Hospital Adolfo Guevara Velasco por apoyarme y es lugar donde pude realice el presente trabajo de investigación



## DEDICATORIA

Dedico este trabajo primero a Dios por ser mi fuente de inspiración.

A mis padres Florencio y Estela que sin el apoyo de ellos nada de esto sería posible.

A mis Hermanos María Luisa y Edison

A mi Escuela Profesional de Medicina Humana, docentes y profesionales de la salud que han formado parte de mi segunda casa.

Marisol Delgado Valencia

“Así que no temas, porque yo estoy contigo;

no te angusties, porque yo soy tu Dios.

Te fortaleceré y te ayudare;

te sostendré con mi diestra victoriosa.”

Isaías 41:10

“Nunca consideres el estudio como una obligación  
sino como una oportunidad para penetrar en el bello  
y maravilloso mundo del saber.”

Albert Einstein.



## JURADOS DE TESIS

### **Dictaminantes:**

1. MTRO. MED. Wilfredo Modesto Villamonte Calancha
2. MED. Jimmy Roberto Flores Zambrano

### **Replicantes:**

1. DR. MED. William Senen Sarmiento Herrera
2. MTRO. MED Herly Barriga Cardenas

### **Asesor:**

1. MTRO. MED. Rubén Nieto Portocarrero



## ABREVIATURAS

MINSA: Ministerio de Salud

OMS: Organización Mundial de la Salud

HH: Hipoxia Hipobárica

ECA2: Enzima Convertidora de Angiotensina 2

TMPRSS2: Serina proteasa transmembrana

SRAA: Sistema renina angiotensina aldosterona

UCI: Unidad de Cuidados Intensivo

RT PCR: Reacción en cadena de la polimerasa con reverso transcripción

MSNM: Metros sobre el nivel del mar

IL: Interleuquina

DE: Desviación Estándar

SPSS: Statistical package for the social sciences

OR: Odds ratio

RR: Riesgo relativo

IC: Intervalo de confianza



## INDICE

INDICE.....	6
RELACION DE TABLAS.....	7
INTRODUCCION .....	9
RESUMEN .....	10
CAPITULO I: INTRODUCCION.....	12
1.1.    PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA .....	12
1.2. FORMULACIÓN DEL PROBLEMA .....	14
1.2.1 Problema General.....	14
1.2.2 Problema Específico .....	14
1.3.    Justificación de la investigación .....	15
1.4    Objetivo de la investigación.....	17
1.4.1 Objetivo Generales.....	17
1.4.2    Objetivos Específicos .....	17
1.5    DELIMITACION DEL ESTUDIO .....	18
1.6    Limitaciones de la investigación.....	18
1.7 Aspectos Éticos.....	19
CAPITULO II: MARCO TEORICO .....	19
2.1. Antecedentes de la investigación.....	19
2.2. BASES TEÓRICAS.....	26
2.3. MARCO CONCEPTUAL. (DEFINICION DE TÉRMINOS BÁSICOS) .....	43
2.4. HIPÓTESIS .....	45
2.5. VARIABLES.....	46
2.5.2. DEFINICIONES OPERACIONALE: .....	46
CAPITULO III: METODO DISEÑO DE INVESTIGACIÓN).....	48
3.1. ALCANCE DEL ESTUDIO .....	49
3.2. DISEÑO DE INVESTIGACIÓN .....	49
3.3. POBLACIÓN.....	50
3.4. Muestra: Tamaño de muestra y método de muestreo.....	51
3.5. TÉCNICAS INSTRUMENTOS DE RECOLECCIÓN DE DATOS.....	53
3.6. VALIDACION Y CONFIABILIDAD DE LOS INSTRUMENTOS .....	53
3.7. PROCEDIMIENTOS: RECOLECCION DE DATOS .....	56
3.8. PLAN DE ANÁLISIS DE DATOS. ....	57
CAPITULO IV: RESULTADOS DE LA INVESTIGACION .....	59
CAPITULO V: DISCUSION .....	70
CONCLUSIONES .....	75
RECOMENDACIONES .....	76
REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS.....	78
ANEXOS.....	85



## RELACION DE TABLAS

Tabla N° 1 Distribución de la variable sexo según complicación extrapulmonar, Hospital Adolfo Guevara Velasco, Periodo Mayo 2020 – Mayo 2021.

Tabla N° 2 Distribución de la variable altitud según complicación extrapulmonar, Hospital Adolfo Guevara Velasco, Periodo Mayo 2020 – Mayo 2021

Tabla N° 3 Distribución de la variable automedicación según complicación extrapulmonar, Hospital Adolfo Guevara Velasco, Periodo Mayo 2020 – Mayo 2021

Tabla N° 4 Distribución de la variable hipertensión según complicación extrapulmonar, Hospital Adolfo Guevara Velasco, Periodo Mayo 2020 – Mayo 2021

Tabla N° 5 Distribución de la variable diabetes según complicación extrapulmonar, Hospital Adolfo Guevara Velasco, Periodo Mayo 2020 – Mayo 2021

Tabla N° 6 Distribución de la variable obesidad según complicación extrapulmonar, Hospital Adolfo Guevara Velasco, Periodo Mayo 2020 – Mayo 2021

Tabla N° 7 Distribución de la variable uso de hidroxicloroquina según complicación extrapulmonar, Hospital Adolfo Guevara Velasco, Periodo Mayo 2020 – Mayo 2021

Tabla N° 8 Distribución de la variable uso de ivermectina según complicación extrapulmonar, Hospital Adolfo Guevara Velasco, Periodo Mayo 2020 – Mayo 2021

Tabla N° 9 Distribución de la variable condición de alta de UCI según complicación extrapulmonar, Hospital Adolfo Guevara Velasco, Periodo Mayo 2020 – Mayo 2021



## RELACION DE GRAFICOS

Gráfico N° 1 Distribución de complicaciones extrapulmonares según grupos de edad, Hospital Adolfo Guevara Velasco, Periodo Mayo 2020 – Mayo 2021

Gráfico N° 2 Distribución de complicaciones extrapulmonares según tiempo de enfermedad, Hospital Adolfo Guevara Velasco, Periodo Mayo 2020 – Mayo 2021

Gráfico N° 3 Distribución de complicaciones extrapulmonares según tiempo de estancia en UCI, Hospital Adolfo Guevara Velasco, Periodo Mayo 2020 – Mayo 2021

Gráfico N° 4 Evaluación bivariada curva ROC, para la edad y su asociación con las complicaciones extrapulmonares, Hospital Adolfo Guevara Velasco, Periodo Mayo 2020 – Mayo 2021

Gráfico N° 5 Evaluación bivariada diagrama de cajas para la edad y su asociación con las complicaciones extrapulmonares, Hospital Adolfo Guevara Velasco, Periodo Mayo 2020 – Mayo 2021

Gráfico N° 6 Evaluación bivariada curva ROC, para el tiempo de enfermedad y su asociación con las complicaciones extrapulmonares, Hospital Adolfo Guevara Velasco, Periodo Mayo 2020 – Mayo 2021

Gráfico N° 7 Evaluación bivariada diagrama de cajas para el tiempo de enfermedad y su asociación con las complicaciones extrapulmonares, Hospital Adolfo Guevara Velasco, Periodo Mayo 2020 – Mayo 2021

Gráfico N° 8. Evaluación bivariada curva ROC, para la estancia en UCI y su asociación con las complicaciones extrapulmonares, Hospital Adolfo Guevara Velasco, Periodo Mayo 2020 – Mayo 2021

Gráfico N° 9 Evaluación bivariada diagrama de cajas para la estancia en UCI y su asociación con las complicaciones extrapulmonares, Hospital Adolfo Guevara Velasco, Periodo Mayo 2020 – Mayo 2021

Gráfico N° 10 Distribución de complicaciones extrapulmonares, Hospital Adolfo Guevara Velasco, Periodo Mayo 2020 – Mayo 2021





## INTRODUCCION

Cusco ciudad ubicada en los Andes peruanos se encuentra a 3,399 metros sobre el nivel del mar, cuenta con una población de 1,316,729 habitantes, el poblador de altura presenta una serie de procesos adaptativos entre los que se destaca Hipoxia Hipobárica (HH) a gran altitud que genera mecanismos compensatorios entre los que se tiene: saturación de oxígeno arterial disminuida, perfusión de órganos con sangre hipoxemia e hipoxia directa de tejidos pulmonares.

El año 2020 será recordada en la historia debido a la presencia de la pandemia del COVID-19 causado por el (SARS-CoV-2) el cual produjo mucha morbilidad y muerte a nivel mundial y nuestro país no se ve alejado de esto.

La organización Mundial De la Salud (OMS) recibió una alerta de China el 31 de diciembre de 2019 sobre la ocurrencia de un brote de una nueva neumonía de etiología desconocida en 27 pacientes que tuvieron como nexos epidemiológicos en un mercado de productos del mar en la ciudad de Wuhan en la provincia de Hubei. El 5 de marzo del 2020 en el Perú, se reportó el caso índice (primer caso) de COVID-19 en un peruano que viajó a España, Francia y República Checa.

El estudio se desarrolló con la finalidad identificar los factores de riesgo asociados al desarrollo de complicaciones extra pulmonares del COVID 19 debido a que esta enfermedad produce un daño multisistémico y también puede tener una tendencia diferente en la altura porque será realizada en la ciudad del Cusco, hasta el momento no se cuenta con trabajos de este tipo en la ciudad del Cusco.



## RESUMEN

### “FACTORES ASOCIADOS AL DESARROLLO DE COMPLICACIONES EXTRAPULMONARES EN PACIENTES CON COVID19 SEVERO, HOSPITAL ADOLFO GUEVARA VELASCO, PERIODO MAYO 2020 – MAYO 2021”

**Delgado Marisol, Nieto Rubén**

**Introducción:** El COVID 19 causante de neumonías genero una tasa de mortalidad 14,68 x 10.000 habitantes en Cusco, pudiendo producir muchas complicaciones extrapulmonares por la hiperinflamacion sistémica y la tormenta de citocinas generados en los casos severos de la enfermedad.

**Objetivo:** Determinar los factores asociados al desarrollo de complicaciones extrapulmonares en pacientes con COVID19 severo, Hospital Adolfo Guevara Velasco, Periodo Mayo 2020 – Mayo 2021.

**Material y Método:** Estudio observacional analítico, transversal, retrospectivo, de tipo casos y controles, en el Hospital Adolfo Guevara Velasco, Periodo mayo 2020 – mayo 2021, en 93 (31 casos y 62 controles) pacientes con COVID 19 severo que cumplieron con los criterios de inclusión y exclusión. Se procedió a la revisión de historias clínicas y llenado de la ficha de recolección de datos que se ingresó en una base de datos analizados con el programa estadístico SPSS® V25, se utilizó tablas tetracóricas para medir la asociación de los factores estudiados, para que las asociaciones encontradas sean válidas deberá ser estadísticamente significativa de asociación:  $\chi^2 \geq 3.841$ ,  $P \leq 0.05$ .

**Resultados:** Se encontró asociación estadísticamente significativa entre el sexo masculino y la ocurrencia de complicaciones extrapulmonares  $P = 0,017$ , OR: 4,444, IC<sub>95%</sub>, [1,206– 16,393], la automedicación con  $P = 0,048$ , OR= 2,645, IC<sub>95%</sub>, [0,992 –7,049], presencia de diabetes en una factor de riesgo para la ocurrencia de complicaciones extrapulmonares  $P = 0,033$ , OR= 3,214, IC<sub>95%</sub>, [1,065 – 9,700] al igual que la presencia de hipertensión arterial  $P = 0,044$ , OR= 2,632, IC<sub>95%</sub>, [1,009 – 6,864] y la obesidad  $P = 0,025$ , OR=2,824, IC<sub>95%</sub> = [1,120 – 7,117]

**Conclusiones:** Se encontraron factor asociados para la ocurrencia de complicaciones extrapulmonares en pacientes con COVID 19 severo como el sexo masculino, automedicación, obesidad, diabetes, hipertensión arterial.

**Palabras Clave:** Complicaciones extrapulmonares, factores asociados, COVID 19 severo.



## ABSTRACT

### "FACTORS ASSOCIATED WITH THE DEVELOPMENT OF EXTRAPULMONARY COMPLICATIONS IN PATIENTS WITH SEVERE COVID19, HOSPITAL ADOLFO GUEVARA VELASCO, PERIOD MAY 2020 - MAY 2021"

Delgado Marisol, Nieto Rubén

**Introduction:** The COVID 19 that causes pneumonia causing a mortality rate of 14.68 x 10,000 inhabitants in Cusco can also cause many extrapulmonary complications due to systemic hyperinflammation and the cytokine storm generated in severe cases of the disease.

**Objective:** To determine the factors associated with the development of extrapulmonary complications in patients with severe COVID19, Hospital Adolfo Guevara Velasco, Period May 2020 - May 2021.

**Material and Method:** Analytical, cross-sectional, retrospective, case-control, observational study at the Adolfo Guevara Velasco Hospital, Period May 2020 - May 2021, in 93 (31 cases and 62 controls) patients with severe COVID 19 who complied with the Inclusion and exclusion criteria. We proceeded to review the medical records and fill in the data collection form that was entered into a database analyzed with the statistical program SPSS® V25, tetrachoric tables were used to measure the association of the studied factors, so that the associations found to be valid, the association must be statistically significant:  $X^2 \geq 3.841$ ,  $P \leq 0.05$ .

**Results:** A statistically significant association was found between male sex and the occurrence of extrapulmonary complications  $P = 0.017$ , OR: 4.444,  $CI_{95\%}$  , [1,206– 16,393], self-medication with  $P = 0.048$ , OR = 2.645,  $CI_{95\%}$ , [0.992 –7.049], the presence of diabetes is a risk factor for the occurrence of extrapulmonary complications  $P = 0.033$ , OR = 3.214,  $CI_{95\%}$ , [1.065 - 9,700] as well as the presence of arterial hypertension  $P = 0.044$ , OR = 2.632,  $CI_{95\%}$ , [1.009 - 6.864] and obesity  $P = 0.025$ , OR = 2.824,  $CI_{95\%}$ , [1,120-7,117]

**Conclusions:** Associated factors were found for the occurrence of extrapulmonary complications in patients with severe COVID 19 such as male sex, self-medication, obesity, diabetes, and arterial hypertension.

**Key Words:** Extrapulmonary complications, associated factors, severe COVID 19.



## CAPITULO I: INTRODUCCION

### 1.1.PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

COVID 19 es una nueva neumonía causada por el nuevo coronavirus (SARSCoV2), un virus que produce trastornos benignos del tracto respiratorio superior y cambios en las proteínas de la superficie que provocan el síndrome del tracto respiratorio inferior tan grave como el síndrome respiratorio del medio oriente (MERS - CoV) y el síndrome respiratorio agudo severo (SARS-CoV) <sup>(1)</sup>.

En China, el primer caso de neumonía por SARSCoV2 se informó el 31 de diciembre de 2019 en Wuhan, provincia de Hubei, y se han informado varios casos en todo el mundo. Siendo catalogado como Pandemia por la OMS en 11 de marzo de 2020 <sup>(2)</sup>. En Perú, el caso índice de COVID19 (primer caso) se presentó el 5 de marzo de 2020, en un peruano que visito España, Francia y la República Checa <sup>(3)</sup>.

Cusco es una región de altura por lo cual presentan una serie de modificaciones morfológicas, fisiológicas y genéticas entre los que se tiene: Desarrollo acelerado del tamaño del tórax, presencia de hipoxia debida a disminución de oxígeno en la atmósfera, aumento de hemoglobina y volumen sanguíneo total. En relación al COVID 19 se tiene algunas informaciones que los pobladores de altura presentan la disminución de la expresión de ACE2 y la disminución de angiotensina II, renina y la poca presencia de la ECA2 dentro de otras modificaciones, inhiben la expresión del receptor a la proteína S o espícula del SARS COV2 <sup>(4)</sup>.



Según estadística mundial para el 15 mayo del 2021 los países con más casos de COVID 19 son EEUU con 33,371,551 casos, seguido de la India con 21,508,831 casos y Brasil con 15,009,023 casos, Perú ocupa el puesto 17 a nivel mundial con 1,832,671 casos <sup>(5)</sup>. La sala situacional de Perú al 31 de diciembre nos indica 1,017,199 casos sintomáticos positivos, porcentaje de positividad acumulada de 18.4%, tasa de ataque acumulado de 3.12 % siendo esta mayor en el grupo de adultos y adultos mayores, tasa de mortalidad de 11,56 x 10,000 habitantes <sup>(6)</sup>. La sala situacional COVID 19 Región Cusco actualizada al 30 de mayo del 2021 reporta un total de fallecidos 3,984 tasa de letalidad 2,79%, tasa de mortalidad 14,68 x 10,000 habitantes, pacientes en UCI – COVID con ventilador mecánico 61 <sup>(7)</sup>.

El COVID-19 presenta tres estadios de enfermedad de acuerdo a sus hallazgos clínicos, respuesta al tratamiento y respuesta clínico: Estadio I (leve) o infección temprana: Etapa inicial relacionado con el ingreso del virus. Estadio II se sub clasifica en (IIa) participación pulmonar sin hipoxia y con hipoxia (IIb): Etapa 2: Enfermedad pulmonar establecida, replicación viral e inflamación localizada de los pulmones. Estadio III (grave) de hiperinflamacion sistémica: La etapa de enfermedad grave se presenta en poca cantidad de pacientes y genera una hiperinflamacion sistémica extrapulmonar, siendo este el grupo de pacientes que se abordará durante el presente estudio<sup>(8)</sup>. El daño histológico y la enfermedad pulmonar están asociados con el daño celular causado por el virus COVID19, que daña múltiples órganos en las personas que lo desarrollan. Los estudios informan sobre enfermedades cardíacas, renales y hepáticas. La tasa de insuficiencia renal aguda (IRA) fue de alrededor del 3-27%. Produciendo: necrosis tubular aguda por exceso de citocinas, rabdomiólisis, hipoxia y daño viral por células o anticuerpos <sup>(9)</sup>. Se han identificado otras complicaciones cardíacas como insuficiencia respiratoria, arritmia, síndrome coronario



agudo, presión arterial anormal y daño miocárdico que genera aproximadamente el 40% de las muertes por COVID-19 <sup>(10)</sup>.

La información publicada en nuestra región sobre el COVID 19 y las complicaciones extrapulmonares que esta enfermedad produce son muy limitada, Por tanto, se puso en marcha una iniciativa para realizar este estudio con el fin de identificar los factores implicados en el desarrollo de estas complicaciones.

## **1.2. FORMULACIÓN DEL PROBLEMA**

### **1.2.1 Problema General**

¿Cuáles serán los factores asociados al desarrollo de complicaciones extrapulmonares en pacientes con COVID19 severo, Hospital Adolfo Guevara Velasco, Periodo mayo 2020 – Mayo 2021?

### **1.2.2 Problema Específico**

- 1) ¿Cuáles son los factores propios de la persona: (Sexo, Edad, Altitud, automedicación, diabetes, hipertensión y obesidad) que condicionan el desarrollo de complicaciones extrapulmonares en pacientes con COVID19 severo, Hospital Adolfo Guevara Velasco, Periodo Mayo 2020 – Mayo 2021?
- 2) ¿Cuáles son los factores propios de la enfermedad: (tiempo de enfermedad, Condición de egreso de UCI) que predisponen el desarrollo de complicaciones extrapulmonares en pacientes con COVID19 severo, Hospital Adolfo Guevara Velasco, Periodo Mayo 2020 – Mayo 2021?



- 3) ¿Cuáles son los factores propios del tratamiento: (estancia en UCI, uso de ivermectina, uso de hidroxiclороquina) que provocan el desarrollo de complicaciones extrapulmonares en pacientes con COVID – 19 severo, Hospital Adolfo Guevara Velasco, Periodo Mayo 2020 – Mayo 2021

### **1.3. Justificación de la investigación**

#### **1.3.1. CONVENIENCIA**

La mortalidad en Cusco por COVID 19 es de 14,68 x 10,000 habitantes. la mayor mortalidad se da en pacientes con COVID Severo, es por ello que el presente trabajo de investigación se realizó para poder identificar los factores asociados de los pacientes con COVID 19 severos que predisponen la presencia de complicaciones extrapulmonares.

#### **1.3.2. RELEVANCIA SOCIAL**

El COVID 19 es una enfermedad de salud pública que genera gran mortalidad es por ello que los principales beneficiados con el presente trabajo fueron los pacientes con COVID 19 severo al igual que sus familiares, el personal de salud que labora en la unidad de cuidados intensivos del Hospital Adolfo Guevara Velasco y por último la población en general que habita en Cusco y en Perú.

#### **1.3.3. IMPLICANCIA PRACTICA**

La COVID 19 es una enfermedad nueva que se encuentra en pleno estudio a nivel mundial por medio de este trabajo se buscó conocer los factores que puedan desencadenar la presencia de complicaciones extrapulmonares y por medio de los datos obtenidos poder mejorar la atención oportuna de los pacientes y evitar las complicaciones.



#### 1.3.4. VALOR TEORICO

El presente trabajo por ser uno de los primeros servirá de soporte para nuevas investigaciones a futuro también tiene por finalidad aportar nuevos conocimientos sobre el COVID 19 y las complicaciones extrapulmonares que produce para de esta manera brindar una mejor atención a los pacientes de forma oportuna y de calidad para poder disminuir la mortalidad.

#### 1.3.5. UTILIDAD METODOLOGICA

La presente investigación permitirá el desarrollo de acciones más oportunas en la atención adecuada de los pacientes con COVID 19.





## 1.4 Objetivo de la investigación

### 1.4.1 Objetivo Generales

Determinar los factores asociados al desarrollo de complicaciones extrapulmonares en pacientes con COVID19 severo, Hospital Adolfo Guevara Velasco, Periodo Mayo 2020 – Mayo 2021.

### 1.4.2 Objetivos Específicos

- 1) Asociar los factores propios de la persona: (Sexo, Edad, altitud, automedicación, diabetes, hipertensión y obesidad) que condicionan el desarrollo de complicaciones extrapulmonares en pacientes con COVID19 severo, Hospital Adolfo Guevara Velasco, Periodo Mayo 2020 – Mayo 2021
- 2) Analizar los factores propios de la enfermedad: (tiempo de enfermedad, Condición de egreso de UCI) predisponen al desarrollo de complicaciones extrapulmonares en pacientes con COVID19 severo, Hospital Adolfo Guevara Velasco, Periodo Mayo 2020 – Mayo 2021
- 3) Establecer los factores propios del tratamiento: (estancia en UCI, uso de ivermectina, uso de hidroxiclороquina) provocan el desarrollo de complicaciones extrapulmonares en pacientes con COVID – 19, severo, Hospital Adolfo Guevara Velasco, Periodo Mayo 2020 – Mayo 2021



## 1.5 DELIMITACION DEL ESTUDIO

### 1.5.2 DELIMITACION ESPACIAL

Este estudio se realizó en Perú y específicamente en el departamento de Cusco ubicado a 3.399 msnm.

Hospital Adolfo Guevara Velasco: Av. Anselmo Álvarez SN Wánchaq.

Servicio de Unidad de cuidados intensivos

### 1.5.3 DELIMITACION TEMPORAL

Mayo 2020 – Mayo 2021

## 1.6 Limitaciones de la investigación

- La presente investigación tomo datos de terceros siendo estas fuentes secundarias como las historias clínicas que fueron tomadas como válidas lo que podría ocasionar un sesgo de información.
- La información encontrada en las fichas clínicas de los pacientes puede no tener un mismo criterio debiendo ser tomadas como válidas.
- Limitado ingreso a centros hospitalarios por el escenario de pandemia.
- Es posible que varios pacientes con COVID severo no puedan ser hospitalizados en la unidad de cuidados intensivos debido a la poca disponibilidad de camas y la gran demanda de pacientes pudiendo estos quedarse en otras áreas.



## 1.7 Aspectos Éticos

Con la aprobación del comité de ética del Hospital Adolfo Guevara Velazco del Cusco y autorización de los jefes de servicio de las áreas de emergencia y UCI del hospital se procedió a la toma de los datos para la aplicación del presente estudio.

No fue necesario el consentimiento informado debido a que se revisó las historias clínicas y los registros médicos de la base de datos del hospital.

Confidencialidad de los datos obtenidos mediante la anonimización de las historias clínicas de los pacientes que cumplieron con los criterios de selección.

Uso de la información obtenida en el estudio para fines eminentemente académicos.

## CAPITULO II: MARCO TEORICO

### 2.1. Antecedentes de la investigación

#### 2.1.1. ANTECEDENTES INTERNACIONALES

**Miró Ò, Llorens P, Jiménez S, Piñera P, Burillo-Putze G, Martín A, Martín-Sánchez F J, González del Castillo J (Madrid – España, 2020)**, en su estudio “Frecuencia de cinco presentaciones inusuales en pacientes con COVID-19: resultados del UMC-19-S” estudio retrospectivo multicéntrico con 63.822 pacientes con COVID que acudieron a 50 servicios de urgencias (SU) españoles en Brote de COVID, en un período de 2 meses. Resultados: 45 casos de pericarditis agudas (frecuencia relativa: 0,71 ‰, IC del 95%: 0,51-0,94), 16 meningoencefalitis aguda (0,25 ‰, 0,14-0,41), 8 síndrome Guillain-Barré (0,13 ‰, 0,05-0,25), 45 pancreatitis aguda (0,71 ‰, 0,51-0,94) y 36 neumotórax espontáneo (0,57 ‰, 0,40–0,78). El síndrome de Guillain-Barré (OR 4,55, IC del 95%: 2,09 a 9,90), neumotórax espontáneo (1,98, 1,40-2,79) y pericarditis aguda (1,45, 1,07-1,97) fueron más frecuentes en



pacientes con COVID que en pacientes no COVID. Por otro lado, la pancreatitis aguda fue menos frecuente (0.44, 0.33-0.60). No encontramos diferencias estadísticamente significativas en meningoencefalitis aguda (1,60 0,93-2,60)<sup>(11)</sup>.

**Abenza-Abildúa M.J, Ramírez-Prieto M.T, Moreno-Zabaleta R, Arenas-Valls N, Salvador-Maya M.A, Algarra-Lucas C, Rojo Moreno-Arrones B, Sánchez-Cordón B, Ojeda-Ruíz de Luna J, Jimeno-Montero C, Navacerrada-Barrero F.J (Madrid – España, 2020)**, en su estudio “Complicaciones neurológicas en pacientes críticos por SARS-CoV-2” Objetivos: Estudiar las complicaciones neurológicas en pacientes críticamente enfermos con SARSCoV2. Métodos: Estudio descriptivo, retrospectivo, observacional de pacientes ingresados en cuidados intensivos del 1 de abril al 1 de junio de 2020. Una población de 30 pacientes con síntomas neurológicos. Resultados: (72.40% = 21 hombres), edad media: 57.41 años  $\pm$  11,61 desviación estándar (DE). Estancia en reanimación: 18,83  $\pm$ . Permanencia en UCI 18,83  $\pm$  14.33 DE, (93,33% = 28 pacientes) presentaron cuadro confusional agudo, (15 pacientes = 50%) presentaron patología neuromuscular, (16,66% = 5 pacientes) tuvieron cefalea, patología cerebrovascular en (4 pacientes = 13,33%) y (13,33% = 4 pacientes) reportaron encefalopatías/encefalitis. El examen de líquido cefalorraquídeo fue normal en (6 pacientes = 20%). La RMN cerebral o TAC craneal se encontró alterada en (20 casos = 66,6%). El electroencefalograma se realizó en el (100%) de los pacientes. 5 de los 15 pacientes con patología neuromuscular se confirmaron con Electromiografía. Se encontró relación entre la edad avanzada y los días de ingreso en UCI ( $p= 0,002$ ; OR: 3,594; IC 95%: 4,032-6,022;) <sup>(12)</sup>.

**Li Zhen, Wu Ming, Yao Jiwei, Guo Jie, Liao Xiang, Song Siji (Wuhan - China, 2020)** en su estudio “Precaución sobre disfunciones renales de pacientes con COVID-19”, Un



estudio observacional, retrospectivo y multicéntrico, 193 pacientes adultos con COVID-19 fueron estudiados en 2 hospitales en Wuhan, 1 hospital en Huangshi y 1 hospital en Chongqing. Se compararon los resultados en tres grupos: pacientes con COVID-19 no grave (128), pacientes con COVID-19 grave (65) y un grupo de control de otras neumonías (28). Para los datos de la tomografía computarizada (TC), también incluimos un grupo control de sujetos sanos (110 casos, sin anomalías en el pulmón y sin enfermedades renales), Al ingreso hospitalario, una gran cantidad de pacientes presentaba signos de disfunción renal, 14% elevación del nitrógeno ureico, 59% proteinuria, 10% incremento de la creatinina sérica y 44% hematuria. Resultados: Un análisis de regresión de Cox univariado mostró que la elevación de proteinuria ( $P < 0,05$ ), la hematuria ( $P < 0,01$ ), incremento de nitrógeno ureico en sangre ( $P < 0,001$ ), creatinina ( $P < 0,001$ ), ácido úrico ( $P < 0,001$ ) y dímero D ( $P < 0,05$ ), el riesgo de mortalidad para los pacientes con COVID-19 con AKI fue significativamente mayor que ( $\sim 5.3$  veces,  $P < 0.001$ ) el riesgo de mortalidad para pacientes sin IRA. En contraste, el riesgo de mortalidad para los pacientes con COVID-19 con enfermedades crónicas no fue significativamente mayor que ( $\sim 1,5$  veces,  $p > 0,05$ ) el riesgo de mortalidad para los pacientes sin comorbilidad <sup>(13)</sup>.

**Cheng Y, Luo R, Wang K, Zhang M, Wang Z, Dong L, Li J, Yao Y, Ge S, Xu G (Wuhan – China, 2020)** en su estudio “La enfermedad renal se asocia con la muerte hospitalaria de pacientes con COVID-19”. Metodología: Estudio de cohorte prospectivo de 701 pacientes con COVID-19 ingresados al hospital universitario afiliados después de este brote en Wuhan en 2020. Resultados: 113 (16,1%) fallecieron en el hospital, edad promedio fue de 63 años (rango entre 50-71 años), sexo, 367 hombres y 334 mujeres. Al ingreso 43,9% tenían proteinuria, 26,7% hematuria. Los niveles de creatinina sérica fueron de 14.4, nitrógeno



ureico en sangre 13.1 y filtración glomerular inferior de 60 ml / min / 1,73 m<sup>2</sup> en el 13,1%. La IRA se presentó en el 5,1% de los pacientes. El análisis de Kaplan-Meier demostró que los pacientes con enfermedad renal tenían un riesgo significativamente mayor de muerte intrahospitalaria. La regresión de riesgos proporcionales de Cox confirmó que la creatinina sérica basal elevada (índice de riesgo: 2,10, intervalo de confianza del 95%: 1,36-3,26), el nitrógeno ureico en sangre basal elevado (OR:3,97, 2,57-6,14), estadio 1 de LRA (OR:1,90, 0,76-4,76), estadio 2 (OR: 3.51, 1.49-8.26), estadio 3 (OR:4.38, 2.31-8.31), proteinuria 1+ (OR: 1.80, 0.81-4.00), 2+ ~3+ (OR:4.84, 2.00-11.70) y hematuria 1+ (OR:2.99 , 1,39-6,42), 2+ ~3+ (5,56,2,58-12,01) fueron factores de riesgo independientes de muerte intrahospitalaria tras ajustar por edad, sexo, gravedad de la enfermedad, comorbilidad y recuento de leucocitos <sup>(14)</sup>.

**Argenziano Michael G, Bruce Samuel L, Slater Cody L, Tiao Jonathan R, Baldwin Matthew R, Barr Graham R, Chang Bernard P, Chau Katherine H (Nueva York – USA, 2020)** en su estudio “Caracterización y evolución clínica de 1000 pacientes con enfermedad por coronavirus 2019 en Nueva York: serie de casos retrospectiva” Objetivo: Caracterizar a los pacientes con enfermedad por coronavirus. 2019 (covid-19) en un gran centro médico de la ciudad de Nueva York. y describir su curso clínico en todo el servicio de urgencias. Metodología: Diseño revisión retrospectiva de historias clínicas, Población: 1000 pacientes distribuidos 150 ingresaron al servicio de urgencias, 614 ingresaron en el hospital (no unidades de cuidados intensivos), y 236 fueron ingresados o trasladado a unidades de cuidados intensivos. Resultados: de la población que ingreso a UCI, 158 que representa el 66.9% fueron hombres, estadías en UCI (mediana 23 días, rango 12-32 días); De los pacientes hospitalizados con covid-19, 288 pacientes 33,9% desarrollaron insuficiencia renal aguda y



117 pacientes 13,8% requirió diálisis. En unidades de cuidados intensivos, la insuficiencia renal aguda se presentó en 184 pacientes que representó el 78.0% y los que necesitaron diálisis 83 pacientes que representa el 35.2%. Síndrome de angustia se presentó en 35,2% 299 pacientes hospitalizados con COVID. Solo el 4,4% 6 pacientes requirieron ventilación mecánica fueron intubadas por primera vez más de 14 días después del inicio de los síntomas. con distribución bimodal, a los tres o cuatro días <sup>(15)</sup>.

**Wei Y, Zeng W, Huang X, Li J, Qiu X, Li H, He Z, Yao W, Huang P, Li C, Zhu M, Zhong C, Liu J (Hubei - China, 2020)**, en su estudio “Características clínicas de 276 hospitalizados pacientes con coronavirus 2019 en Distrito de Zengdu, provincia de Hubei: un solo centro estudio descriptivo”, objetivo fue reportar las características epidemiológicas y clínicas de los pacientes hospitalizados con enfermedad por coronavirus-19 (COVID-19) en el distrito de Zengdu, provincia de Hubei, China, Resultados: Se consideró todos los pacientes hospitalizados con COVID-19, 276 (mediana de edad: 51,0 años), incluidos 262 no graves y 14 pacientes graves. La proporción de pacientes mayores de 60 años fue mayor en el grupo grave (78,6%) que en el grupo no grave (18,7%,  $p < 0,01$ ). El 24,6% tenía al menos una comorbilidad, como hipertensión, diabetes o cáncer, y la proporción de pacientes con comorbilidades fue mayor en el grupo grave (85,7%) que en el grupo no grave (21,4%,  $p < 0,01$ ). Los síntomas comunes fueron fiebre (82,2% [227/276]) y tos (78,0% [218/276]). El 38,4% (106/276) de los pacientes tenían fiebre en el momento de admisión. La mayoría de los pacientes (94,9% [204/276]) fueron curados y dados de alta; 3,6% (10/276) se deterioró a un nivel crítico condición y fueron trasladados a otro hospital. La duración media del tratamiento con COVID-19 y la estancia hospitalaria fueron 14,0 y 18,0 días, respectivamente <sup>(16)</sup>.



### 2.1.2. ANTECEDENTES NACIONALES.

**Acosta G, Escobar G, Bernaola G, Alfaro J, Taype W, Marcos C, Amado J (Lima – Perú, 2020)** en su estudio “Caracterización de pacientes con covid-19 grave atendidos en un hospital de referencia nacional del Perú”. Objetivo: describir las manifestaciones de pacientes con enfermedad por coronavirus 2019. Metodología: Estudio observacional retrospectivo en el servicio de emergencia del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins. Un caso grave de COVID-19 es un paciente requirieron hospitalización o fallecieron por la enfermedad con resultado positivo para SARS-CoV-2, Se revisaron historias clínicas virtuales, resultados del laboratorio y del sistema de radiodiagnóstico del hospital. Las variables fueron sociodemográficas, comorbilidades, antecedentes, manifestaciones clínicas y exámenes de laboratorio al ingreso hospitalario, estudios radiológicos, tratamiento administrado, evolución y la estancia hospitalaria hasta el término del estudio, en la parte descriptiva se analizó mediante medidas de tendencia central y distribución de frecuencias. Población 17 pacientes con cuadros graves de COVID-19. Resultados: El promedio de la edad fue de 53,5 años con un rango de 25 a 94; sexo masculino 76%, (13 pacientes) presentaron por lo menos un factor de riesgo para generar cuadros grave por COVID19, otros factores de riesgo incluyen corticoterapia crónica, gestación e infección por virus de inmunodeficiencia humana, 23,5% (4 pacientes) presento más de un factor de riesgo a la vez (adulto mayor con hipertensión arterial o diabetes), 41,2% (7 pacientes) ingresaron a ventilación mecánica, estancia promedio de 7,3 días (entre 4 y 14); presentaron como complicaciones falla renal aguda con hemodiálisis de apoyo (2 casos), shock distributivo en pacientes que estaban recibiendo apoyo inotrópico (2 casos), falla hepática moderada (2 casos) y plaquetopenia moderada (1 caso) (17).





### 2.1.3. ANTECEDENTES LOCALES

**Montoya M, Cardona A.K (Cusco – Perú, 2020)** En su estudio “Importancia de la altitud en la fisiopatología del covid-19”, artículo de revisión científica, el poblador de altura presenta la Hipoxia Hipobárica (HH) a gran altitud generando mecanismos compensatorios como: la saturación de oxígeno arterial reducida, perfusión de órganos con sangre hipoxemia e hipoxia directa de tejidos pulmonares, También se observa una adaptación del sistema renina angiotensina (SRA) teniendo representación genética con carácter fenotípica cuando se encuentran expuestos a HH <sup>(4)</sup>.

Las personas que suben a altura mayores a 2,500 msnm, presentan manifestaciones clínicas por la deficiencias genéticas y respuestas no homeostáticas como la enfermedad de mal de altura o de montaña o “soroche, que genera salida del líquido del intravascular a los tejidos, edemas, disminución de la secreción de aldosterona por inhibición produciendo hipoxia en las células glomerulares del riñón <sup>(4)</sup>.

Conclusiones: La tendencia del SARS COV-19 es diferente según las zonas geográficas, siendo el comportamiento diferente en pobladores que habitan a más de 2500 msnm. Por lo tanto, la disminución de la expresión de ACE2 en endotelios pulmonares en elevada altitud pudiendo ser una protección fisiológica para el edema pulmonar severo y letal. La disminución de angiotensina II, renina y la poca presencia de la ECA2 dentro de otras modificaciones, inhiben la expresión del receptor a la proteína S o espícula del SARS COV2 desarrollando poca capacidad de infección y virulencia lo cual podría indicar que las complicaciones de esta patología serían más benignas en altura <sup>(4)</sup>.



## 2.2. BASES TEÓRICAS

En diciembre del 2019 en la ciudad de Wuhan provincia de Hubei en China se reportó un brote de una nueva neumonía, estudios epidemiológicos indican que esta enfermedad se propagaba rápidamente y en forma más agresiva en personas adultos de 30 a 79 años, producido por un nuevo virus del grupo de los coronavirus llamado inicialmente 2019 -nCoV (novel coronavirus de 2019), Este brote se expandió rápidamente en diferentes zonas de china en los meses de enero y febrero del años 2020, enfermedad conocida actualmente como COVID-19 (del inglés, Coronavirus disease-2019), se propago rápidamente en otros países asiáticos y en todo el mundo, el 11 de marzo del 2020 la organización mundial de la salud de declare como pandemia del COVID-19 causado por el virus SARS COV <sup>(18)</sup>.

### **CARACTERÍSTICAS MICROBIOLÓGICAS:**

Los coronavirus, virus ARN de cadena única lineal de forma esférica tamaño aproximado de 80 a 220nm de diámetro causan patologías en humanos y animales, produce el catarro común y gastroenterocolitis en lactantes, Aislado por primera vez en pollos durante el año 1937 por Beaudette y Hudson. Posee una nucleocápside de forma helicoidal de 9 a 11nm de diámetro y genoma de gran tamaño altamente infecciosos cuando ingresa en las células. Se replican en el citoplasma y maduran en el retículo endoplásmico en conjunto con el aparato de Golgi y salen por gemación. Tiene glicoproteínas en la superficie de la capa externa de su envoltura dándole la forma de corona. Algunos tienen una tercera prolongación hemaglutinina-esterasa en forma de espiga de gran tamaño que tiene una forma de raqueta o pétalo <sup>(19)</sup>.



## **ESTRUCTURA y CLASIFICACION DEL SARS-COV-2**

Los coronavirus pertenecen a la subfamilia Orthocoronavirinae de la familia Coronaviridae del orden Nidovirales, esta subfamilia tiene cuatro géneros: Alpha coronavirus, Beta coronavirus, Gamma coronavirus y Delta coronavirus en relación a su estructura genética. Los alfa coronavirus y beta coronavirus infectan únicamente a mamíferos y producen infecciones respiratorias en humanos y gastroenteritis en animales. El genoma del virus SARS-CoV-2 codifica 4 proteínas estructurales: la proteína S (spike protein), la proteína E (envelope), la proteína M (membrana) y la proteína N (nucleocápside). La proteína N está dentro del virus asociada al RNA viral y las otras tres proteínas se encuentran en la envoltura viral. La proteína S forma estructuras en la envoltura, esta es la que contiene un dominio de unión al receptor de las células que infecta siendo determinante del tropismo del virus. Además, es la proteína que da la función de fusión de la membrana viral con la membrana celular, así es como se permite liberar el genoma viral en el interior de la célula que va a infectar <sup>(20)</sup>.

## **PATOGENIA**

El virus y el hospedero entran en interacción y esta es decisiva para la infección ya que dependerá del estado de salud del individuo <sup>(21)</sup>.

**Entrada del SARS-CoV2 al hospedero:** El primer paso y el más importante es la interacción entre el receptor del huésped infectado con la proteína S (enzima convertidora de angiotensina 2 [ACE2]), Luego interviene la (proteasa celular transmembrana de serina tipo 2 [TMPRSS2]) una molécula que activa a la membrana permitiendo la invaginación del SARS-CoV-2. <sup>(22)</sup>. Para poder ingresar al huésped las proteínas del SARS COV2 deben de



reconocer los receptores ECA2, presentes en los tejidos como: vía biliar, corazón, pulmón, riñón, intestino e hígado Los neumocitos tipo 2 contienen a los receptores ECA 2 así como en los macrófagos, células endoteliales y monocitos <sup>(23)</sup>.

### **Mecanismo de invasión y daño celular del SARS-CoV-2**

La puerta de ingreso del virus es por inhalación de gotitas y aerosoles que llegan primeramente al tracto respiratorio superior y posteriormente a los pulmones. Utiliza los receptores ECA2 en infecta las células epiteliales de la faringe, laringe, alveolos (neumocitos tipo II), macrófagos alveolares y células endoteliales <sup>(24)</sup>.

En la superficie viral se encuentra la proteína S que tiene 2 sub unidades: S1 se une a la ECA2 y la sub unidad S2 se une a la membrana celular, estas 2 sub unidades se dividen por una serina proteasa transmembrana denominada TMPRSS2, Aparte de esta proteasa el SARS-CoV-2 puede usar proteasas endosómicas como la catepsina B y L en células que no expresan la proteasa TMPRSS2. El virus ingresa a la célula posterior a la interacción de la glucoproteína S-ACE2 con la membrana celular, por medio del compartimiento endosómico temprano y posterior tardío el cual se une a un lisosoma y produce un endolisosoma, luego el virus deja el endolisosoma y llega al citoplasma, lugar donde traduce su genoma viral <sup>(23)</sup> <sup>(24)</sup>.

El 80% de las infecciones por SARS COV 2 son asintomáticos o tienen síntomas leves y solo el 20% presentan cuadros graves, en los casos severos se evita el sistema de reconocimiento inmune interfiriendo en la activación y producción de interferón que tiene como función limitar la replicación viral e inducir la respuesta inmune adaptativa <sup>(25)</sup>.



El virus se replica rápidamente en el tejido pulmonar generando una potente respuesta inflamatoria con migración de linfocitos a predominio de macrófagos que generan daño intersticial que produce alteración severa del intercambio gaseoso, generando una reducción de linfocitos siendo este un marcados indirecto de lesión pulmonar, además se tiene una desregulación en la secreción de citoquinas generando un síndrome de hiperinflación sistemática también llamada tormenta de citoquinas que produce elevación de IL-2, IL-7, IL-10, G-CSF, IP-10, MCP-1, MIP-1A y TNF- $\alpha$ , esta tormenta de citoquinas genera daño microvascular, activación del sistema de coagulación, inhibición de la fibrinólisis produce coagulación intravascular diseminada causando elevación del dinero D, troponina I y fibrinógeno. El síndrome de dificultad respiratoria aguda, la insuficiencia respiratoria y la falla orgánica múltiple, son explicados por estos fenómenos que pueden causar la muerte por COVID-19 <sup>(26)</sup>

El COVID 19 genera una respuesta serológica que produce aumento de IgM a partir del 9no día del inicio de los síntomas y a partir del día 14 se produce el aumento de la IgG, La respuesta de los anticuerpos pueden estar relacionados con la gravedad de la enfermedad debido a que esta es menor en individuos con enfermedad asintomática o leve pudiendo disminuir rápidamente <sup>(23)</sup>.

## **DEFINICIONES DE CASOS SEGÚN LA OMS**

**Caso sospechoso:** Persona con cuadro respiratoria aguda (con fiebre y al menos un signo o síntoma de enfermedad respiratoria, como tos, disnea, etc.), más antecedente de viaje o permanencia donde se reportada transmisión comunitaria de COVID-19, en los 14 días antes a la aparición de los síntomas. “Paciente con enfermedad respiratoria aguda, que haya estado



en contacto con un caso probable o confirmado de COVID-19, en los 14 días previos a la aparición de los síntomas”. Paciente con enfermedad respiratoria aguda severa (con fiebre y al menos un signo o síntoma de enfermedad respiratoria severa, como tos, disnea, etc.), que requiera hospitalización, Y sin otro diagnóstico que pueda justificar la clínica <sup>(2)</sup> <sup>(27)</sup>

**Caso probable:** “Caso sospechoso con resultados no concluyentes en pruebas de SARS-CoV-2, caso sospechoso en quien no se haya podido realizar una prueba diagnóstica” <sup>(2)</sup>

**Caso confirmado:** “Paciente con prueba positiva para SARSCoV-2, sin importar su situación clínica” <sup>(2)</sup> <sup>(28)</sup>

**Contacto:** Sujeto con exposición a un caso probable o confirmado en los dos días previos o en los 14 días posteriores al comienzo de los síntomas, de las siguientes maneras: “Contacto cara a cara con un caso probable o confirmado a menos de un metro de distancia por más de 15 minutos. Contacto físico directo con un caso probable o confirmado”, cuidar paciente con enfermedad COVID-19 probable o confirmada, sin utilizar el equipo de protección personal adecuado. Cualquier otra situación señalada como un riesgo a nivel local <sup>(2)</sup> <sup>(27)</sup>.

## **FISIOPATOLOGÍA**

La subunidad en forma de espiga del SARS COV2 involucran a la ECA2 (enzima convertidora de angiotensina 2) receptor que genera la entrada del virus, además requiere el cebado de la proteína espiga por la serina proteasa celular TMPRSS2 u otras proteasas la fisiología de la lesión multiorgánica secundaria a la infección por SARS COV2 se da por la toxicidad viral directa, daño de células endoteliales, trombo inflamación, alteración de la respuesta inmune y del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) <sup>(27)</sup>.



### **Toxicidad viral**

El SARS COV 2 se encuentra mayoritariamente en el tracto respiratorio debido a que esta tiene gran cantidad de receptores ECA2 también presentes en los neumocitos tipo II, posterior a esto el virus migra al tracto respiratorio inferior donde se replica y produce cuadros graves de neumonía y síndrome de distrés respiratorio, estudios anatomopatológicos encontraron que el SARS COV2 afecta también otras zonas entre las que se tiene: tej. Renal, miocardio, neurológico, faringe y gastrointestinal, lo cual indica que la lesión multiorgánica puede ocurrir por daño directo del virus a los tejidos, el mecanismo de diseminación extrapulmonar puede ser de forma hematogena que aún es difícil de entender <sup>(27)</sup>.

### **Daño de células endoteliales y trombo inflamación**

El SARS COV2 produce daño del endotelio y la posterior inflamación genera un entorno pro-trombótico, la expresión de ECA2 presente en el endotelio venoso y arterial de múltiples órganos, La lesión endotelial (caracterizada por la elevación de factor von Willebrand) y endotelitis (aparición de neutrófilos y macrófagos), presentes en diferentes estructuras vasculares como: pulmones, riñones, corazón, intestino delgado y el hígado. En lo pacientes con COVID 19 se tiene una producción aumentada de trombina, se inhibe la fibrinólisis y se activa las vías del complemento lo cual genera el trombo inflamación y posteriormente produce el depósito de trombos y lesión microvascular. La relación plaquetas /neutrófilos, activación de macrófagos pueden producir efectos pro inflamatorios entre los que se tiene liberación de citosinas, formación de trampas extracelulares de neutrófilos (NETs), formación de fibrina y / o micro trombos. Las NETs dañan el endotelio y activan las rutas de



coagulación extrínsecas e intrínsecas. los efectos directos del coronavirus pueden conducir a un desequilibrio de las vías pro y anticoagulante <sup>(27)</sup>.

### **Desregulación de la respuesta inmune**

La respuesta inmunológica deficiente junto con la tormenta de citoquinas genera actividad aumentada de la inmunidad innata y produce depleción de los linfocitos de células T propia de las enfermedades graves del COVID 19, incremento de marcadores inflamatorios como la VSG, PCR, ferritina, dinero D, fibrinógeno, lactato deshidrogenasa y los niveles altos de citocina IL-6 son considerados como predictores de severidad y de mortalidad en pacientes con COVID-19 <sup>(27)</sup>.

### **Desregulación del Sistema Renina Angiotensina Aldosterona**

Otros mecanismos fisiopatológicos en el daño producido por el COVID19 es la alteración del SRAA siendo la ECA2 una gran contrarreguladora de la vía del SRAA, La ECA2 separa la angiotensina I en angiotensina 1-9 inactiva y separa angiotensina II en angiotensina 1-7, que son vasodilatadoras, anti proliferativas, anti fibróticas y vasodilatadoras. Las manifestaciones clínicas específicas de órganos se pueden dar por la presencia de glicoproteínas ECA2 <sup>(27)</sup>.

## **FACTORES DE RIESGO PARA EL DESARROLLO DE CUADROS GRAVES.**

### **Edad y sexo**

La respuesta inmune se ve alterada con la edad avanzada generando una mayor predisposición a infecciones, mala respuesta a las vacunas y enfermedades degenerativas. La edad avanzada produce cambios en el sistema inmunitario como la: disminución de la reserva





de células T vírgenes y el aumento de células T de memoria. Las células T efectoras de memoria en ancianos presentan un fenotipo senescente con poca capacidad reproductiva y mayor producción de citocinas proinflamatorias debido a factores hormonales, microbiológicos, nutricionales y comorbilidades generando una respuesta antiviral ineficaz debido a la alteración en la liberación de citocinas, fuentes importantes de interferón tipo I con papel fundamental en la respuesta antiviral temprana <sup>(28)</sup>.

El COVID 19 tiene mayor letalidad en el sexo masculino debido a factores hormonales como son los quimiotácticos relacionados con el reclutamiento de neutrófilos y monocitos como CXCL1 y CCL20 regulados por receptores de andrógenos. Los andrógenos regulan la respuesta inmune generando producción de interferón y respuesta antiviral. Un modulador selectivo del receptor de estrógenos (toremifeno) fármaco potencial en el tratamiento del coronavirus <sup>(29)</sup>.

### **Comorbilidades**

Las comorbilidades como (por ejemplo, hipertensión, diabetes y obesidad) están más relacionadas con cuadros graves de COVID 19 con infiltración de células pulmonares mononucleares y estado protrombótico, alteran el curso clínico que aún no es claro. El síndrome metabólico y la obesidad producen mayor actividad de NF- $\kappa$ B y citocinas proinflamatorias como como IL-1, interleucina-6 (IL-6) y factor de necrosis tumoral- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ). La obesidad altera el equilibrio hormonal y metabólico pudiendo alterar la respuesta antiviral y las células epiteliales bronquiales en pacientes obesos disminuyendo la respuesta del interferón y aumentando la replicación viral <sup>(30)</sup>.



La hipertensión genera disfunción de las células endoteliales y modificaciones inmunitarias y metabólicas que genera niveles séricos aumentados de citocinas inflamatorias basales. La diabetes es considerada un factor de mortalidad en varias neumonías virales como la influenza (H1N1), el SARS COV y el MERS-CoV asociada a un mayor riesgo de infección por presentar citocinas proinflamatorias <sup>(31)</sup>.

### **Alteraciones de laboratorio**

Genera hiperinflamación, desregulación inmunitaria e hipercoagulabilidad / hiperfibrinólisis. Un estudio en china de cohorte multicéntrico y retrospectivo, población de 191 pacientes, encontró un mayor riesgo de mortalidad en individuos diabéticos, enfermedad coronaria, edad avanzada, linfopenia, leucocitosis y elevación de alanina aminotransferasa, lactato deshidrogenasa, troponina I cardíaca de alta sensibilidad, creatincinasa d -dímero, ferritina sérica, IL-6 <sup>(32)</sup>.

Los niveles séricos elevados de ferritina es un biomarcador de inflamación bien conocido, su elevación produce hiperinflamación y niveles elevados de ferritina. La ferritina no solo es un biomarcador de la respuesta de fase aguda, sino que también parece desempeñar un papel patógeno en la inflamación. En pacientes con COVID-19, se asocia a mal pronóstico, enfermedad grave y mortalidad. La IL-6 es un biomarcador inflamatorio importante y se correlaciona con los reactantes de fase aguda. Varios estudios mostraron que los niveles plasmáticos elevados de IL-6 estaban relacionados con la gravedad de COVID-19 <sup>(33)</sup>.

El dímero D se genera por la degradación de la fibrina y su elevación se relaciona con la activación de la coagulación y la fibrinólisis posterior. En un estudio de cohorte retrospectiva, el dímero D superiores a 2,0 µg / ml, al ingreso, se consideraron un predictor importante de



mortalidad. Una revisión sistemática de biomarcadores relacionados con la gravedad de COVID-19 mostró que el dímero D tiene una fuerte asociación con la mortalidad. Por tanto, las estrategias terapéuticas de anticoagulación se han justificado por una mayor incidencia de problemas trombóticos <sup>(34)</sup>.

La linfopenia, presente en 72 a 85% de los casos graves, es un dato importante en el COVID-19. En los casos graves el recuento de linfocitos más bajo, un recuento de leucocitos más alto y una proporción de neutrófilos-linfocitos (NLR) alta, los linfocitos T CD4 +, linfocitos T CD8 +, linfocitos B y linfocitos citolíticos naturales disminuidos se presentan en pacientes con COVID-19 graves. Las células T CD8 + y la relación CD4 + / CD8 + mostraron una asociación significativa con el estado inflamatorio en COVID-19 fueron predictores de severidad. Los pacientes con COVID-19 tienen un nivel más bajo de linfocitos T reguladores, en casos graves. El mecanismo de la linfopenia no es conocido completamente, uno de los mecanismos propuestos es la infiltración pulmonar con secuestro de linfocitos <sup>(35)</sup>.

## **CUADRO CLÍNICO**

Se tienen 3 fases de la enfermedad: En etapas iniciales de la pandemia se tenía 1% casos asintomáticos, 80% casos leves a moderados, 14% casos graves, 5% formas críticas que tienen una mayor tasa de mortalidad asociándose con el SDRA (síndrome de distrés respiratorio del adulto) y shock séptico. Los síntomas más frecuentes son: dolor garganta, fiebre, tos sin expectoración, pérdida del olfato (anosmia) y alteraciones del gusto. Otros como diarreas, mialgias y dolor de cabeza (cefalea), en menor frecuencia <sup>(36)</sup>.  
Ver Gráfico 2 en anexos.



Neurológicas: Trastorno de conciencia, ACV, mareos, cefalea, convulsiones, hipogeusia, hiposmia, neuralgia y lesión muscular <sup>(36)</sup>.

Cardiovascular: miocarditis, injuria miocárdica, arritmias <sup>(36)</sup>.

Oftalmológicas: ojo seco, visión borrosa, sensación de cuerpo extraño, congestión conjuntival <sup>(36)</sup>.

Dermatológicas: erupción eritematosa, urticaria generalizada, vesículas similares a la varicela, petequias, acroisquemia <sup>(36)</sup>.

Alteraciones de la coagulación: microangiopatía trombótica, coagulación intravascular diseminada (CID), síndrome antifosfolípido, trombosis venosa profunda <sup>(36)</sup>.

**Estadios y cuadro clínico de la COVID-19** ver en anexos grafico 1

**CLASIFICACION:** La Comisión Nacional de Salud China, clasifica a los pacientes con COVID-19 en 3 estadios <sup>(37)</sup>:

**“En la enfermedad mínima:** Pacientes con manifestaciones clínicas leves, sin alteraciones en la radiografía de tórax” <sup>(37 pag.20)</sup>.

**“Casos de enfermedad común:** Presentan fiebre y alteraciones respiratorias, con radiografía de tórax que muestran opacidades pulmonares” <sup>(37 pag.20)</sup>.

**En casos graves:** Debe cumplir alguno de los siguientes criterios:

- “Distrés respiratorio, FR de  $\geq 30$  respiraciones por minuto;
- Saturación de oxígeno en sangre (SaO<sub>2</sub>)  $\leq 93\%$



- Presión parcial de oxígeno arterial (PaO<sub>2</sub>)/concentración de oxígeno (FiO<sub>2</sub>) ≤ 300 mmHg” (37 pag.20) <sup>(38)</sup>
- **“Los pacientes críticos:** Cumplir alguna de las siguientes condiciones:
- Falla respiratoria y necesidad de ventilación mecánica
- Choque

Falla orgánica de otro órgano con necesidad de tratamiento monitoreado en la Unidad de Cuidados Intensivos” (37 pag.20)

## **DIAGNOSTICO**

El diagnóstico de la enfermedad se da por la clínica, exámenes de laboratorio y las imágenes

## **EXAMENES DE LABORATORIO**

**Métodos moleculares:** Ocurre por detección de virus (ARN) mediante prueba RTPCR inmediata. Este protocolo se basa en la identificación de dos marcadores de la estructura viral: el gen E propio de los virus del subgénero Salvecovirus y el gen RdRP, que es específico del virus COVID19 (dos sondas P1 y P2) están diseñadas para detectar el gen RdRP, por lo que una prueba E positiva confirmará un caso de COVID19 <sup>(38)</sup>.

## **Interpretación de los resultados**

El virus puede ser identificado al menos 48 horas antes del inicio de los síntomas (presintomáticos), hasta 12 o 14 días (al menos 6 o 7 días) en muestra de vía respiratoria superior (hisopado nasofaríngeo u orofaríngeo) y hasta 20 días (o más) en muestras del tracto respiratorio inferior como el esputo, el aspirado traqueal, el lavado bronquio alveolar<sup>(38)</sup>.

Dinámica de la infección por SARS—Cov2 ver en grafico 3 en anexos.



**Detección de antígenos:** Las proteínas virales (antígenos) se producen de 1 a 5 días después del inicio de los síntomas. Esto se puede determinar mediante una variedad de pruebas (ELISA, inmunofluorescencia o pruebas rápidas). Las pruebas tienen una especificidad aceptable, se pueden utilizar como criterios para la identificación de casos, antecedentes, entorno epidemiológico y pueden funcionar en el campo de la salud pública (por ejemplo, aislamiento). Las pruebas negativas en cualquier etapa de la infección no deben utilizarse como criterio para descartar casos, por lo que deben realizarse pruebas moleculares adicionales <sup>(38)</sup>.

**Métodos serológicos:** Detección de anticuerpos (IgM, IgG o IgA) producidos por la respuesta inmune humana al virus COVID19. La mayor proporción de anticuerpos se produjo para la proteína primaria (N) de la nucleocápside la más abundante. Por tanto, pueden ser más sensibles. Los anticuerpos contra la proteína de unión al receptor celular (proteína S) pueden ser más específicos. De esta forma, mejora el rendimiento de las pruebas que detectan anticuerpos IgG o IgM frente a ambos antígenos. Estos anticuerpos pueden reaccionar de forma cruzada entre el SARSCoV y otros coronavirus humanos. Los anticuerpos contra el virus (IgM/IgG) se detectan los 7 primeros días del inicio de los síntomas (en casi el 50% de los casos), el resultado negativo en los 7 primeros días no puede usarse como para descartar un caso. La sensibilidad de la prueba aumenta a partir de las 2 semanas posteriores al inicio de los síntomas. Y para el día 14, más de 90% de los pacientes habían producido anticuerpos (detectables por ELISA) y mostraron exposición al virus, pero no está claro cuándo ocurrió la infección <sup>(38)</sup>.

## **METODOS DE IMAGEN**



La OMS recomienda los estudios de imagen de tórax en:

1. Los pacientes con síntomas que no pueden someterse a la prueba de RTPCR, tienen resultados atrasados o dan negativo en la prueba, pero tienen una alta sospecha clínica de COVID 19 <sup>(37)</sup>.

2 Las recomendaciones de la OMS son realizar pruebas de imagen además a los siguientes enfoques clínicos y de laboratorio en

- casos sospechosos o confirmados no hospitalizados o con síntomas leves para indicar su ingreso al hospital <sup>(37)</sup>.

- casos con síntomas moderados a severos para decidir su ingreso a la unidad de cuidados intensivos <sup>(37)</sup>

- Para decidir el manejo terapéutico en pacientes con sospecha, hospitalizados o con síntomas moderados a severos <sup>(37)</sup>.

**RADIOGRAFÍA DE TORAX:** Sensibilidad del 69% y la RTPCR del 91%. Los hallazgos radiográficos más frecuentes son: Imágenes de vidrio esmerilado, consolidación, distribución periférica e inferior, lesiones bilaterales (50%), derrame pleural (3%). Los resultados de las radiografías pueden aparecer de 10 a 12 días después del inicio de los síntomas <sup>(37)</sup>.

**TOMOGRAFÍA:** Más sensible que los rayos X, la opacidad en vidrio esmerilado que se ve en las tomografías computarizadas a menudo es difícil de identificar con rayos X, y la tomografía convencional puede detectar hasta en 14% pacientes. El estado de COVID19 puede estar confirmado o ser asintomático, y una tomografía computarizada puede no ser



concluyente. La TC identifica diferentes etapas y patrones según los cambios en la recuperación de la infección por SARSCoV2 <sup>(37)</sup>.

. Etapa 1: “0 - 4 días. El patrón de vidrio deslustrado es el principal hallazgo subpleural de los lóbulos inferiores en uno o ambos lados” <sup>(37 pag.21)</sup>.

Fase 2: “5-8 días. La infección empeoró rápidamente, extendiéndose bilateralmente y con múltiples parches con un patrón difuso de vidrio esmerilado, empedrado que se encontró en el 53% de los pacientes” <sup>(37 pag.21)</sup>

Fase 3: “9 a 13 día. Patrón de consolidación presente en el 91% de los casos con crecimiento lento de las áreas lesionadas” <sup>(37 pag.21)</sup>.

Fase 4: “14 días o más resolución gradual de la consolidación en el 75% de los casos, la enfermedad fue controlada y la consolidación se reabsorbe sin presencia de patrón empedrado, pero si se puede encontrar patrón en vidrio deslustrado, la absorción se da hasta por 26 días desde el inicio de la enfermedad, los síntomas suelen mejorar desde los 14 días” <sup>(37 pag.21)</sup>.

La Sociedad Radiológica Holandesa desarrolló el CO-RADS (de su nombre en inglés COVID-19 Reporting and Data System), establece la posibilidad de afección pulmonar por SARS-CoV-2. La cual debe usarse en casos moderados a severos. Tiene 7 categorías: <sup>(37)</sup>

CORADS 0 (inexplicable, no lo suficientemente técnico para establecer una puntuación) <sup>(37)</sup>.

CORADS 1 (muy baja sospecha, estudio normal o no infeccioso) <sup>(37)</sup>.

CORADS 2 (sospecha baja, descubrimiento típico de otra enfermedad infecciosa, pero sin COVID) <sup>(37)</sup>.





CORADS 3 (sospechoso, característica no solo compatible con COVID 19 sino también compatible con otras enfermedades) <sup>(37)</sup>.

CORAD 4 (muy sospechoso de COVID 19) <sup>(37)</sup>.

CORADS 5 (fuerte sospecha, características típicas de la enfermedad) <sup>(37)</sup>.

CORADS 6 (probado, RTPCR positivo para SARSCoV2) <sup>(37)</sup>

**EL ULTRASONIDO:** Método no invasivo, seguro que puede ser realizado en la cama de paciente y de bajo costo siendo útil en el diagnóstico y monitoreo del paciente con COVID 19. El hallazgo principal es la enfermedad intersticial aguda, que produce una imagen hiperecoica longitudinal alejada de la línea pleural llamada línea B. Los pulmones con pérdida de contenido de aire progresan a una forma pulmonar normal (la línea A es horizontal, corta, hipoecoica) Observe que la línea B No se fusiona y la línea B es usada también para evaluar la función cardíaca, evaluación de capacidad ventilatoria del paciente, ubicación adecuada del tubo endotraqueal, el acceso venoso central o la traqueotomía. la seguridad <sup>(37)</sup>.

## **COMPLICACIONES EXTRAPULMONARES DE LA ENFERMEDAD POR COVID19**

La mayor infección por SARSCoV2 del siglo ha provocado la muerte de alrededor de 1 millón de personas en todo el mundo. Afecta principalmente al sistema respiratorio, pero también puede generar complicaciones fuera de ella las cuales tienen implicaciones clínicas muy importantes. Entre estas complicaciones se encuentran los síndromes cardiovasculares, hepáticos, neurológicos, sanguíneos, renales e inflamatorios en adultos y niños <sup>(39)</sup>.



**COMPLICACIONES NEUROLÓGICAS:** Se divide en tres categorías: central, periférica y musculoesquelética. Un estudio de 43 pacientes en Reino Unido, los dividió en 4 subgrupos de acuerdo a los síntomas neurológicos: accidente cerebrovascular, encefalopatía, sistema nervioso periférico y síndrome inflamatorio. La lesión isquémica cerebral fue la más común en el 20% de las muertes por COVID19 encontrándose signos de encefalopatía hipóxica, el 0,4 al 2,7 % presento accidente cerebrovascular isquémico asociado a COVID19, se observó una tasa de hemorragia intracraneal de 0,3 al 0,9%. Entre los trastornos neuropsiquiátricos destacan la psicosis reciente, los síndromes neurocognitivos y los trastornos afectivos. La enfermedad de Parkinson afecto a 51 pacientes diagnosticados con COVID19, también se identificó casos de síndrome de Guillain-Barré, encefalomielitis aguda diseminada, Miller Fisher y parálisis del nervio facial <sup>(39)</sup>.

**COMPLICACIONES HEMATOLÓGICAS:** La linfopenia es importante para el pronóstico y los valores por debajo de  $1,5 \times 10^9/L$  pueden predecir una enfermedad más grave las proporciones neutrófilos / linfocitos y plaquetas / linfocitos puede presentarse en casos severos, los linfocitos tienen receptores ACE2 que están involucrados con la invasión viral, induciendo lisis y cambios en el hemograma. En un estudio chino de 1099 pacientes, encontró que 83,2% tenía linfopenia, el 36,2% trombocitopenia y el 33,7% leucopenia. Se detectó un aumento en la PCR ( $> 10 \text{ mg / L}$ ) en un metanálisis de 4843 pacientes con covid19, lo que sugiere que tiene 4 más riesgo de enfermedad grave (OR: 3,97). La PCR está asociada con el desarrollo de SDRA. Se observo elevación de ferritina, dímero D y protrombina en pacientes que requieren asistencia en cuidados intensivos y son propensos a la coagulopatía <sup>(39)</sup>.

**COMPLICACIONES CARDIOLÓGICAS:** De acuerdo con las pautas de la guía NICE, los trastornos agudos del miocardio en pacientes con COVID-19 incluyen al síndromes



coronarios agudos, arritmias, paro cardíaco, shock cardiogénico, miocardiopatía, insuficiencia cardíaca, miocarditis, pericarditis pericárdica y derrame pericárdico. Además, las pautas indican los siguientes signos y síntomas: angina, palpitaciones, malestar intenso, dificultad para respirar. La troponina es la prueba complementaria más importante para las complicaciones cardíacas y se ha relacionado con la enfermedad cerebrovascular y el COVID 19. El coronavirus altera la vía de señalización ACE2, provocando desequilibrio y daño neuro humoral e injuria <sup>(39)</sup>

**COMPLICACIONES RENALES:** Un aumento de la angiotensina II provoca vasoconstricción y el corazón no es el único órgano afectado. Un metaanálisis asocia la insuficiencia renal aguda (IRA) con la enfermedad grave por COVID-19 y un aumento de la mortalidad. La incidencia de IRA con COVID 19 fue del 10%, con niveles elevados de creatinina sérica y BUN. La tasa de mortalidad es del 20,3% <sup>(39)</sup>.

**COMPLICACIONES HEPÁTICAS:** Un estudio de las características y factores pronósticos de 339 pacientes ancianos con COVID-19 encontró que 28,7 pacientes tenían anomalías en las enzimas hepáticas. En un metaanálisis, la OR se asoció con ALT elevado (OR = 2,5), AST (OR = 3,4), hiperbilirrubinemia (OR = 1,7) e hipoalbuminemia (OR = 7,1) fueron más altos en el COVID-19 severo – crítico, la afección hepática es más común en los casos graves de COVID 19 en comparación con COVID 19 no grave <sup>(39)</sup>.

### **2.3. MARCO CONCEPTUAL. (DEFINICION DE TÉRMINOS BÁSICOS)**

**COVID-19:** “Una enfermedad viral recientemente descubierta causada por coronavirus, Actualmente la COVID-19 es una pandemia que afecta a muchos países de todo el mundo”<sup>(40)</sup>.



**SARS-CoV-2:** “Virus de la gran familia de los coronavirus, que infecta a seres humanos y algunos animales. La infección por el SARS-CoV-2 en las personas se identificó por primera vez en el año 2019” <sup>(41)</sup>.

**COVID SEVERO:** Neumonía causa por el coronavirus acompañado de insuficiencia respiratoria aguda, inflamación o hipercoagulabilidad, signos clínicos de neumonía (fiebre, tos, disnea, taquipnea) más frecuencia respiratoria  $> 30$  inspiraciones/min, dificultad respiratoria grave o  $SpO_2 < 90\%$  con aire ambiente <sup>(42)</sup> <sup>(43)</sup>.

**FACTOR DE RIESGO:** Característica biológica o conducta que incrementa la probabilidad de padecer o morir de alguna enfermedad en aquellos individuos que la presentan. Los principales factores modificables son: hipertensión arterial, tabaco, hiperlipidemia, obesidad, sedentarismo, resistencia a la insulina, hipertrofia de ventrículo izquierdo, microalbuminuria, etc. Los factores no modificables son: edad, sexo masculino, situación posmenopausia, herencia, antecedentes de enfermedad coronaria y diabetes mellitus <sup>(44)</sup>.

**COMPLICACIONES:** Problema médico que se presenta durante el curso de una enfermedad o después de un procedimiento o tratamiento <sup>(41)</sup>.

**COMPLICACION EXTRAPULMONAR:** Afección de otro aparato y sistema fuera del pulmón que se presentan durante en el curso de la enfermedad entre las que se tiene afección renal, hepática, cardíaca, neurológica y dermatológica <sup>(39)</sup>.

**HIPOXIA HIPOBARICA (HH):** Disminución de la de Presión parcial de oxígeno en el aire inspirado, conservando la proporción del 21%, al ascender a grandes alturas la presión barométrica va disminuyendo de 760 mmHg a nivel del mar, a menos. Por lo que a mayor altura menor Presión barométrica y menor Presión de oxígeno atmosférico <sup>(4)</sup>.



## 2.4. HIPÓTESIS

### 2.4.1. Hipótesis General

Hay factores asociados al desarrollo de complicaciones extrapulmonares en pacientes con COVID19 severo, Hospital Adolfo Guevara Velasco, Periodo Mayo 2020 – Mayo 2021

### 2.4.2. Hipótesis Específico

#### Hipótesis Específico

- 1) Los factores propios de la persona: (Sexo, Edad, Altitud, automedicación, hipertensión, diabetes, obesidad) condicionan el desarrollo de complicaciones extrapulmonares en pacientes con COVID19 severo, Hospital Adolfo Guevara Velasco, Periodo Mayo 2020 – Mayo 2021
- 2) Los factores propios de la enfermedad: (tiempo de enfermedad, condición de alta de UCI) predisponen el desarrollo de complicaciones extrapulmonares en pacientes con COVID19 severo, Hospital Adolfo Guevara Velasco, Periodo Mayo 2020 – Mayo 2021
- 3) Los factores propios del tratamiento: (estancia en UCI, uso de ivermectina, uso de hidroxicloroquina) provocan el desarrollo de complicaciones extrapulmonares en pacientes afectados con COVID19, severo, Hospital Adolfo Guevara Velasco, Periodo Mayo 2020 – Mayo 2021.



## **2.5. VARIABLES**

### **2.5.1. IDENTIFICACION DE VARIABLES**

#### **VARIABLE DEPENDIENTE**

Complicaciones extrapulmonares

#### **VARIABLE INDEPENDIENTE**

Factores Asociados

- Factores propios de la persona:
  - Sexo
  - Edad
  - Altitud
  - Automedicación
  - Hipertensión
  - Diabetes
  - Obesidad
- Factores propios de la enfermedad
  - Tiempo de enfermedad
  - Condición de alta del paciente de UCI
- Factores propios del tratamiento
  - Estancia en el servicio de UCI
  - Uso de Ivermectina
  - Uso de Hidroxicloroquina

### **2.5.2. DEFINICIONES OPERACIONALES**



VARIABLES	DEFINICIÓN CONCEPTUAL	NATURAL EZA DE LA VARIABLE	FORMA DE MEDICIÓN	INDICADOR	ESCALA DE MEDICIÓN	INSTRUMENTO Y PROCEDIMIENTO DE MEDIDA	EXPRESIÓN FINAL DE LA VARIABLE	ÍTEM	DEFINICIÓN OPERACIONAL DE LA VARIABLE
Complicación extrapulmonar	Patología médica fuera del pulmón que se presenta durante el curso del COVID 19, después de un procedimiento o tratamiento	Cualitativa	Indirecta	Órgano afectado fuera del pulmón	Nominal dicotómica	Ficha de recolección de datos. Revisión del sistema y/o historia clínica.	a) Presente. b) Ausente.	1	Se expresará como su presencia o ausencia, de la complicación extrapulmonar. 48
Sexo	Género con el que se nace.	Cualitativa	Indirecta	Conjunto de caracteres sexuales secundarios que diferencian cada género	Nominal dicotómica	Ficha de recolección de datos. Revisión de la historia clínica.	a) Femenino b) Masculino	2	Se expresará como, femenino o masculino; de acuerdo a lo consignado en la historia clínica.
Edad	Tiempo de vida desde el nacimiento.	Cuantitativa	Indirecta	Fecha de nacimiento.	De razón	Ficha de recolección de datos. Revisión de la historia clínica.	Edad expresada en años cumplidos, al momento del diagnóstico.	3	Se expresará como los años cumplidos desde el nacimiento al momento del diagnóstico, de acuerdo a lo consignado en la historia clínica.
Altitud	Distancia vertical de un punto de la tierra con respecto al nivel del mar	Cualitativa	Indirecta	Metros sobre el nivel del mar (msnm)	Nominal dicotómica	Ficha de recolección de datos. Revisión de historia clínica	a) < 2500 msnm b) > 2500 msnm	4	Se expresará por msnm del lugar donde viven los pacientes consignados en la historia clínica.
Automedicación	Tratamiento farmacológico recibido previo al ingreso al hospital	Cualitativa	Indirecta	Fármaco utilizado previo al ingreso al hospital	Nominal dicotómica	Ficha de recolección de datos. Revisión de Historia clínica	a) SI b) No	5	Se expresará como, el uso o no de fármacos previo al ingreso al hospital consignado en la historia clínica y ficha de recolección de datos
Diabetes Mellitus	Grupo heterogéneo de trastornos caracterizados por hiperglucemia e intolerancia a la glucosa	Cualitativa	Indirecta	Hallazgo de hiperglucemia, tratamiento antidiabético o diagnóstico expreso.	Nominal dicotómica	Ficha de recolección de datos. Revisión de la historia clínica.	a) Presente b) Ausente	6	Se expresará como su presencia o ausencia; de acuerdo a lo consignado en la historia clínica.
Hipertensión arterial	Trastorno que aumenta la resistencia vascular debido a vasoconstricción arteriolar e hipertrofia de la pared vascular	Cualitativa	Indirecta	elevación de la presión arterial $\geq$ 140/90 mmHg, tratamiento antihipertensivo o diagnóstico.	Nominal dicotómica	Ficha de recolección de datos. Revisión de la historia clínica.	a) Presente b) Ausente	7	Se expresará como su presencia o ausencia; de acuerdo a lo consignado en la historia clínica.
Obesidad	Acumulación anormal o excesiva de grasa que puede ser perjudicial para la salud	Cualitativo	indirecta	Hallazgo de índice de masa corporal mayor de 30 kg/m <sup>2</sup> .	Nominal Dicotómica	Ficha de recolección de datos. Revisión de la historia clínica	a) Presente b) Ausente	8	Se expresará como su presencia o ausencia de obesidad; de acuerdo a lo consignado en la historia clínica.



VARIABLES	DEFINICIÓN CONCEPTUAL	NATURAL EZA DE LA VARIABLE	FORMA DE MEDICIÓN	INDICADOR	ESCALA DE MEDICIÓN	INSTRUMENTO Y PROCEDIMIENTO DE MEDIDA	EXPRESIÓN FINAL DE LA VARIABLE	ÍTEM	DEFINICIÓN OPERACIONAL DE LA VARIABLE
Tiempo de enfermedad	Periodo de tiempo de afectación previo al ingreso al hospital.	Cualitativa	Indirecta	Fecha de inicio de los primeros síntomas sugestivos de enfermedad	Razón	Ficha de recolección de datos. Revisión de la historia clínica.	Tiempo en días desde el inicio de los primeros síntomas hasta su ingreso al hospital	9	Se expresará en días desde el primer síntoma hasta su ingreso al hospital consignado en la historia clínica
Condición de alta del paciente de UCI.	Situación en la que se retiró el paciente del servicio de UCI respecto de su enfermedad.	Cualitativa	Indirecta	Consignación de fallecimiento.	Nominal dicotómica	Ficha de recolección de datos. Revisión de la base de datos e historia clínica	a) Vivo. Fallecido.	10	Se expresará como vivo o fallecido, de acuerdo a la ficha de recolección de datos y revisión de historias clínicas.
Estancia en el servicio de UCI	Tiempo de permanencia en el servicio de UCI	Cuantitativa	Indirecta	Fecha de ingreso al servicio.	De razón	Ficha de recolección de datos. Revisión de la historia clínica.	Tiempo expresado en días desde el ingreso al servicio de UCI hasta la fecha del alta.	11	Se expresará como días de estancia desde el ingreso a UCI hasta la fecha del alta consignado en la historia clínica y el cuaderno de registro del servicio.
Uso de Ivermectina	Administración de ivermectina durante el Tratamiento.	Cualitativa	Indirecta	Uso de ivermectina	Nominal Dicotomica	Ficha de recolección de datos. Revisión de historias clínicas	<b>IVERMECTINA</b> a) Si b) No	12	Se expresará SI O NO en cuanto al uso de ivermectina durante la hospitalización consignado en la historia clínica.
Uso de Hidroxicloroquina	Administración de hidroxicloroquina durante en tratamiento.	Cualitativa	Indirecta	Fármacos utilizados en el servicio en el hospital	Nominal Dicotomica	Ficha de recolección de datos. Revisión de historias clínicas	<b>HIDROXICLOROQUINA</b> a) SI b) NO	13	Se expresará SI O NO en cuanto al uso de hidroxicloroquina durante la hospitalización consignado en la historia clínica.





## CAPITULO III: METODO DISEÑO DE INVESTIGACIÓN)

### 3.1. ALCANCE DEL ESTUDIO

El año 2020 se caracterizó por la presencia de una nueva pandemia que causo gran cantidad de muertes a nivel mundial, se desea conocer un poco más sobre el COVID es por ello que realice el presente trabajo de investigación cuya finalidad es identificar los factores de riesgo asociados a desarrollo de complicaciones extrapulmonares de los pacientes con COVID severo.

El grupo social que se benefició con la presente investigación son los pacientes con COVID 19 severo, al igual que sus familiares y el personal de salud que labora en el hospital Adolfo Guevara Velasco y servir como referencia para nuevos estudios a posterior.

TIPO DE INVESTIGACION: Es básico, por que reproduce los conceptos de la teoría

METODO DE INVESTIGACION:

- TENDENCIA: Cuantitativo
- CAMPO DE INVESTIGACION: Clínico
- POSICION DEL INVESTIGADOR: Observador
- POR EL TIPO DE ANALISIS: Analítico

### 3.2. DISEÑO DE INVESTIGACIÓN

Se realizo un estudio Observacional, retrospectivo, transversal, analítico de casos y controles de los factores de riesgo asociados al desarrollo de complicaciones extra pulmonares en pacientes con COVID19 severo del Hospital Adolfo Guevara Velasco, Periodo Mayo 2020 – Mayo 2021



Es un estudio transversal analítico por que medirá la prevalencia de COVID 19 severo y a la vez se estudiará los factores asociados al desarrollo de complicaciones extra pulmonares en los pacientes con COVID severo del Hospital Adolfo Guevara Velasco, Periodo Mayo 2020 – Mayo 2021

De diseño, observacional y retrospectivo en los pacientes con COVID 19 severo atendidos en el Hospital Adolfo Guevara Velasco, Periodo Mayo 2020 – Mayo 2021.

### **3.3. POBLACIÓN**

#### **Descripción de la población**

La población de estudio fueron los pacientes con COVID 19 severo hospitalizados en la unidad de cuidados intensivos del Hospital Adolfo Guevara Velasco, Periodo Mayo 2020 – Mayo 2021 y se distribuyeron en dos grupos de acuerdo a la presencia o ausencia de complicaciones extrapulmonares

#### **3.3.2 Criterios de inclusión y exclusión**

##### **• CASOS**

###### a) Criterio de inclusión:

- Pacientes con complicaciones extrapulmonares y COVID Severo
- Pacientes hospitalizados en la unidad de cuidados intensivos del Hospital Adolfo Guevara Velasco
- Pacientes con diagnóstico de COVID19 severo.
- Pacientes que cuenten con datos completos en la historia clínica.



b) Criterios de exclusión:

- Pacientes con diagnóstico de COVID leve - moderado.
- Pacientes con historia clínica incompleta.
- Pacientes que no hayan sido hospitalizados en la unidad de cuidados intensivos.

•**CONTROLES**

Criterio de inclusión:

- Pacientes sin complicaciones extrapulmonares con COVID Severo
- Pacientes hospitalizados en la unidad de cuidados intensivos del Hospital Adolfo Guevara Velasco.
- Pacientes con diagnóstico de COVID19 severo.
- Pacientes que cuenten con datos completos de analítica y exámenes de imagen en la historia clínica.

Criterios de exclusión:

- Pacientes con diagnóstico de COVID leve - moderado.
- Pacientes con historia clínica incompleta.
- Pacientes que no hayan sido hospitalizados en la unidad de cuidados intensivos.

**3.4. Muestra:** Tamaño de muestra y método de muestreo

Tamaño muestral: Todos los pacientes que ingresaron a la unidad de cuidados intensivos del Hospital Adolfo Guevara Velasco con diagnóstico de COVID19 severo



Para el cálculo del tamaño muestral de la presente investigación se utilizara el trabajo denominado “Complicaciones cardiovasculares y pronóstico en pacientes con COVID-19”(46) , se utilizará el software EPI DAT de los centros para el control y prevención de enfermedades (CDC-USA), en su versión 7.2.4.0; para lo cual, se utilizarán los siguientes parámetros:

“Complicaciones cardiovasculares y pronóstico en pacientes con COVID-19” (45)

- Nivel de confianza: 95.0%
- Poder del estudio: 90%
- Razón de controles sobre los casos: 2
- Porcentaje de controles expuestos: 25%
- Odds ratio: 7.5

[1] Tamaños de muestra. Estudios de casos y controles. Grupos independientes:

Datos:

Proporción de casos expuestos:	25,000%
Proporción de controles expuestos:	4,255%
Odds ratio a detectar:	7,500
Número de controles por caso:	2
Nivel de confianza:	95,0%

Resultados:

Potencia (%)	Tamaño de la muestra*		
	Casos	Controles	Total
80,0	31	62	93

\*Tamaños de muestra para aplicar el test  $\chi^2$  sin corrección por continuidad.

**FUENTE:** Cordero A, Escribano D, Bertomeu-González V. Complicaciones cardiovasculares y pronóstico en pacientes con COVID-19. Rev Esp Cardiol Supl. 2020

Dando una muestra de 93 pacientes (31 casos y 62 controles)



### **Método de muestreo:**

El muestreo fue no probabilístico por conveniencia de los pacientes con COVID severo atendidos en el Hospital Adolfo Guevara Velasco que cumplieron con los criterios de inclusión y durante el periodo de tiempo del estudio para poder obtener los casos y los controles dos por cada caso.

### **3.5. TÉCNICAS INSTRUMENTOS DE RECOLECCIÓN DE DATOS**

**Técnicas:** La técnica de recolección de datos predominantemente usada en la siguiente investigación fue la documentación, para lo cual se hizo uso de una ficha de recolección de datos, la misma que está consignada en los anexos.

La ficha de recolección de datos consigno la totalidad de las variables de estudio y paso por un periodo de validación por 5 expertos para poder ser usada en el presente trabajo.

### **3.6. VALIDACION Y CONFIABILIDAD DE LOS INSTRUMENTOS**

#### **VALIDACIÓN DEL INSTRUMENTO POR JUICIOS DE EXPERTOS**

Se utilizó opiniones de expertos y prueba piloto. Fueron consultados cinco expertos y se presentó el propósito de la investigación y la encuesta, el cuestionario de preguntas, Utilizando la escala de calificación correspondiente, se generan los resultados de la calificación de calidad para la calificación de acuerdo con la tabla y la fórmula siguientes



**TABLA DE PROCESAMIENTO DE CRITERIO DE EXPERTOS.**

ÍTEM	EXPERTOS					$\bar{Y}$	$X-\bar{Y}$	$(X-\bar{Y})^2$
	A	B	C	D	E			
1	5	5	5	5	5	5	0	0
2	5	5	5	5	5	5	0	0
3	5	4	5	5	5	4.8	0.2	0.04
4	5	5	5	5	5	5	0	0
5	4	5	5	5	5	4.8	0.2	0.04
6	5	5	5	5	5	5	0	0
7	5	4	5	5	5	4.8	0.2	0.04
8	5	5	5	5	5	5	0	0
9	5	5	5	5	5	5	0	0

La distancia multipunto (Dpp) se establece con la media medida utilizando la siguiente ecuación:

$$Dpp = \sqrt{(x - y_1)^2 + (x - y_2)^2 + \dots + (x - y_n)^2}$$

Donde:

x = Máximo valor permitido en la escala para cada ítem (4 ó 5 en la presente investigación).

y = El promedio de cada ítem.



REEMPLAZANDO:

$D_{pp}$

$$= \sqrt{(5-5)^2 + (5-5)^2 + (5-4,8)^2 + (5-5)^2 + (5-4,8)^2 + (5-5)^2 + (5-4,8)^2 + (5-5)^2 + (5-5)^2}$$

$$D_{pp} = \sqrt{0,12}$$

$$D_{pp} = 0,34$$

Si  $D_{pp} = 0$ , significa que la herramienta es exactamente lo que desea medir y se puede aplicar para obtener la información. Dado que  $D_{pp} = 0$  necesitamos calcular la distancia máxima. La distancia máxima ( $D_{max}$ ) del valor obtenido desde el punto de referencia de cero grados (0) se determinará de acuerdo con la siguiente fórmula:

$$D_{max} = \sqrt{(X_1 - 1)^2 + (X_2 - 1)^2 + \dots + (X_n - 1)^2}$$

Donde:

$X$  = Valor máximo cancelado en la escala para cada ítem.

1 = Valor mínimo de la escala, para cada ítem (en este caso el valor es = 1).

Reemplazando:

$$D_{max} = \sqrt{(5-1)^2 + (5-1)^2 + (5-1)^2 + (5-1)^2 + (5-1)^2 + (5-1)^2 + (5-1)^2 + (5-1)^2 + (5-1)^2}$$

$$D_{max} = \sqrt{144}$$

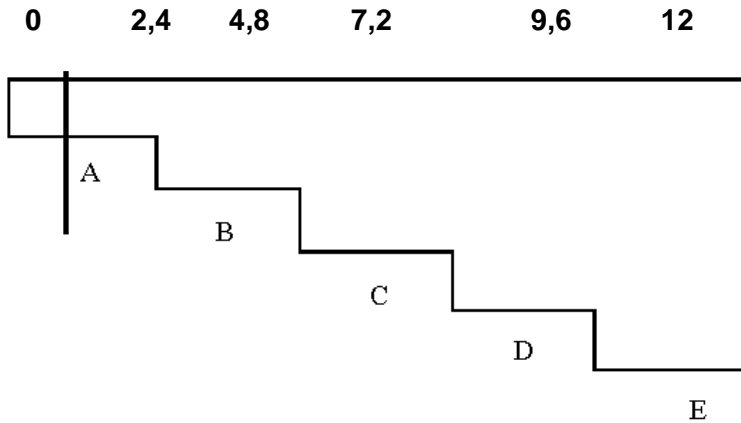
$$D_{max} = 12$$

El  $D_{max}$  resultante se divide por la escala máxima, siendo:

$$\frac{12}{5} = 2,4$$



Utilizando el valor obtenido (2.4), se construyó una nueva escala de calificación desde la escala 0 hasta el valor Dmax (12) con los siguientes resultados:



Donde

A = efecto completo.

B = Ajuste razonable.

C = valor medio.

D = inválido.

E = No es suficiente.

El instrumento de medición, determine la distancia multipunto obtenida ( $D_{pp}$ ) y haga un juicio de valor. Aquí,  $D_{pp} = 0,34$ ; está en el rango A, lo que indica que la herramienta de búsqueda está “perfectamente adaptada” al fenómeno considerado y, por tanto, aplicable.

### 3.7. PROCEDIMIENTOS: RECOLECCION DE DATOS

El servicio de UCI del Hospital Adolfo Guevara Velasco cuenta con un cuaderno de ingreso de los pacientes donde figura los datos generales como:

- a. Edad.





- b. Sexo
- c. DNI.
- d. Fecha de ingreso.
- e. Fecha de alta.
- f. Diagnostico

De los datos obtenidos de dicho cuaderno se procedió a formar los dos grupos: 1 caso y 2 controles por cada caso.

Posterior a esto se realizó la revisión del software digital de la historia clínica de cada paciente con diagnóstico de COVID severo el cual nos brindó información más específica de los pacientes y los datos fueron registrados en la ficha de recolección de datos.

### **3.8. PLAN DE ANÁLISIS DE DATOS.**

Con los datos obtenidos se creó una base de datos en el programa Excel versión 2010 tomando en cuenta las variables de estudio. Se elaboro una base de datos en el programa estadístico SPSS V.25, para la evaluación estadística de la información.

Se calculo la curva de normalidad en las variables cuantitativas.

Para el análisis bivariado de cada uno de los posibles factores, se elaboró tablas de contingencia y haciendo uso de:

- Para las variables categóricas nominales dicotómicas: Se utilizó el test estadístico Chi cuadrado para la evaluación de la existencia o no de asociación entre estas variables y las complicaciones extrapulmonares.
- En las variables categóricas ordinales: test estadístico Chi cuadrado para la evaluación de la existencia o no de asociación entre estas variables y las complicaciones extrapulmonares.



Posteriormente se procedió a dicotomizar cada una de las categorías de estas variables y su posterior análisis independiente.

- Para variables numéricas: se hizo uso de las curvas ROC para la determinación del punto de corte. Posteriormente se procedió a dicotomizar estas variables en función al punto de corte y finalmente su análisis independiente.

El análisis bivariado busca la relación entre las variables de estudio, como se muestra en el siguiente ejemplo. Aparece en la tabla tetracórica 2x2 utilizada para asociar los tipos nominales de variables dicotómicas.

	VARIABLE DEPENDIENTE	
	Complicaciones extrapulmonares	Sin complicaciones extra pulmonares
Expuestos	A	b
No expuestos	C	d
OR=0.00, IC95% [0.00-0.00], p=0.000		

Se evaluó el grado de asociación con el Odds ratio y sus respectivos intervalos de confianza utilizando las tablas tetracóricas construidas, que nos da la probabilidad de asociación entre las variables estudiadas, es decir que la variable independiente es un factor asociado respecto a la variable dependiente, cuya fórmula es la siguiente:

$$OR = a/b/c/d = ad/bc$$

Descripción: Si el OR calculado es mayor de 1 será considerado como un factor de riesgo, y si es menos a 1 será un factor de protección, para que los resultados de asociación encontrados sean válidos deberá ser estadísticamente significativa de asociación:  $X^2 \geq 3.841$  (1 gdl),  $P \leq 0.05$ .



**CAPITULO IV: RESULTADOS DE LA INVESTIGACION**

**Tabla N° 1 Distribución de la variable sexo según complicación extrapulmonar, Hospital Adolfo Guevara Velasco, Periodo Mayo 2020 – Mayo 2021**

	COMPLICACIONES EXTRAPULMONARES				Total	
	Sí		No			
SEXO	N	%	N	%	N	%
FEMENINO	3	9,7	20	32,3	23	24,7
MASCULINO	28	90,3	42	67,7	70	75,3
Total	31	100,0	62	100,0	93	100,0

Fuente: Base de datos propia del estudiante.

$$X^2 = 5.661, P = 0,017, OR: 4,444, IC_{95\%} = [1,206- 16,393]$$

Interpretación: El sexo masculino es un factor de riesgo asociado a la ocurrencia de complicaciones extrapulmonares.

**Tabla N° 2 Distribución de la variable altitud de acuerdo al lugar de procedencia según complicación extrapulmonar, Hospital Adolfo Guevara Velasco, Periodo Mayo 2020 – Mayo 2021**

	COMPLICACION EXTRAPULMONAR				Total	
	Sí		No			
ALTITUD	N	%	N	%	N	%
< 2500 msnm	7	22,6	8	12,9	15	16,1
> 2500 msnm	24	77,4	54	87,1	78	83,9
Total	31	100,0	62	100,0	93	100,0

Fuente: Base de datos propia del estudiante.

$$X^2 = 1,431, P = 0,232$$

Interpretación: La Altitud del lugar de procedencia de los pacientes no tiene asociación con la presencia de complicaciones extrapulmonares.



**Tabla N° 3 Distribución de la variable automedicación según complicación extrapulmonar, Hospital Adolfo Guevara Velasco, Periodo Mayo 2020 – Mayo 2021**

	COMPLICACION EXTRAPULMONAR				Total	
	Sí		No			
AUTOMEDICACION	N	%	N	%	N	%
SI	24	77,4	35	56,5	59	63,4
NO	7	22,6	27	43,5	34	36,6
Total	31	100,0	62	100,0	93	100,0

Fuente: Base de datos propia del estudiante.

$$X^2 = 3,917, P = 0,048, OR = 2,645, IC_{95\%} = [0,992 - 7,049]$$

Interpretación: La automedicación es un factor de riesgo para la ocurrencia de complicaciones extrapulmonares.

**Tabla N° 4 Distribución de la variable hipertensión según complicación extrapulmonar, Hospital Adolfo Guevara Velasco, Periodo Mayo 2020 – Mayo 2021**

	COMPLICACION EXTRAPULMONAR				Total	
	Sí		No			
HIPERTENSION	N	%	N	%	N	%
PRESENTE	12	38,7	12	19,4	24	25,8
AUSENTE	19	61,3	50	80,6	69	74,2
Total	31	100,0	62	100,0	93	100,0

Fuente: Base de datos propia del estudiante.

$$X^2 = 4,043, P = 0,044, OR = 2,632, IC_{95\%} = [1,009 - 6,864]$$

Interpretación: La presencia de hipertensión es un factor asociado con la ocurrencia de complicaciones extrapulmonares.



**Tabla N° 5 Distribución de la variable diabetes según complicación extrapulmonar, Hospital Adolfo Guevara Velasco, Periodo Mayo 2020 – Mayo 2021**

	COMPLICACION EXTRAPULMONAR				Total	
	Sí		No			
DIABETES	N	%	N	%	N	%
PRESENTE	9	29,0	7	11,3	16	17,2
AUSENTE	22	71,0	55	88,7	77	82,8
Total	31	100,0	62	100,0	93	100,0

Fuente: Base de datos propia del estudiante.

$$X^2 = 4,567, P = 0,033, OR = 3,214, IC_{95\%} = [1,065 - 9,700]$$

Interpretación: La presencia de diabetes es un factor asociado con la ocurrencia de complicaciones extrapulmonares

**Tabla N° 6 Distribución de la variable obesidad según complicación extrapulmonar, Hospital Adolfo Guevara Velasco, Periodo Mayo 2020 – Mayo 2021**

	COMPLICACION EXTRAPULMONAR				Total	
	Sí		No			
OBESIDAD	N	%	N	%	N	%
PRESENTE	14	45,2	14	22,6	28	30,1
AUSENTE	17	54,8	48	74,4	65	69,9
Total	31	100,0	62	100,0	93	100,0

Fuente: Base de datos propia del estudiante.

$$X^2 = 5,008, P = 0,025, OR = 2,824, IC_{95\%} = [1,120 - 7,117]$$

Interpretación: La presencia de obesidad es un factor asociado con la ocurrencia de complicaciones extrapulmonares.



**Tabla N° 7 Distribución de la variable uso de hidroxiclороquina según complicación extrapulmonar, Hospital Adolfo Guevara Velasco, Periodo Mayo 2020 – Mayo 2021**

	COMPLICACION EXTRAPULMONAR				Total	
	Sí		No			
USO DE HIDROXICLOROQUINA	N	%	N	%	N	%
NO	17	54,8	41	66,1	58	62,4
SI	14	45,2	21	33,9	35	37,6
Total	31	100,0	62	100,0	93	100,0

Fuente: Base de datos propia del estudiante.

$$X^2 = 1,122, P = 0,289, OR = 0,622, IC_{95\%} = [0,258 - 1,502]$$

Interpretación: No se encontró relación significativa entre uso de hidroxiclороquina con la ocurrencia de complicaciones extrapulmonares

**Tabla N° 8 Distribución de la variable uso de ivermectina según complicación extrapulmonar, Hospital Adolfo Guevara Velasco, Periodo Mayo 2020 – Mayo 2021**

	COMPLICACION EXTRAPULMONAR				Total	
	Sí		No			
USO DE IVERMECTINA	N	%	N	%	N	%
NO	15	48,4	34	54,8	49	52,7
SI	16	51,6	28	45,2	44	47,3
Total	31	100,0	62	100,0	93	100,0

Fuente: Base de datos propia del estudiante.

$$X^2 = 0,345 \quad P = 0,557 \quad OR = 0,772 \quad IC_{95\%} = [0,325 - 1,832]$$

Interpretación: No se encontró asociación entre uso de ivermectina con la ocurrencia de complicaciones extrapulmonares



**Tabla N° 9 Distribución de la variable condición de alta de UCI según complicación extrapulmonar, Hospital Adolfo Guevara Velasco, Periodo Mayo 2020 – Mayo 2021**

	COMPLICACION EXTRAPULMONAR				Total	
	Sí		No			
CONDICION ALTA UCI	N	%	N	%	N	%
VIVO	13	41,9	36	58,1	49	52,7
MUERTO	18	58,1	26	41,9	44	47,3
Total	31	100,0	62	100,0	93	100,0

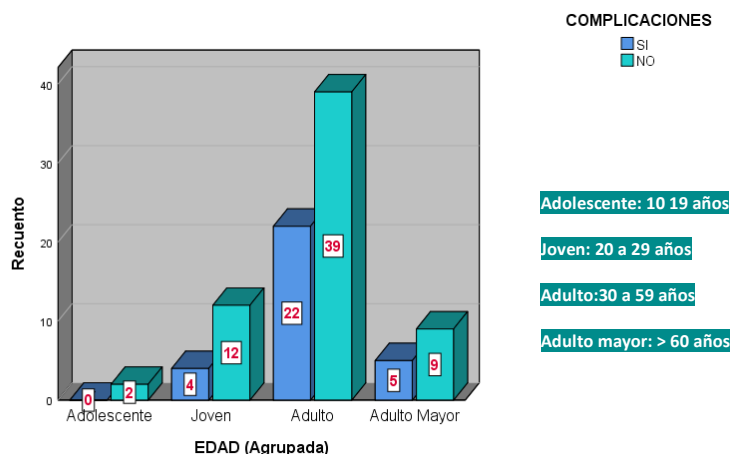
Fuente: Base de datos propia del estudiante.

$$X^2 = 2,157 \quad P = 0,142 \quad OR = 0,522 \quad IC \ 95\% = [ 0,218 - 1,250 ]$$

Interpretación: 58,1% (18 pacientes) del grupo con complicaciones extrapulmonares falleció durante el periodo de estudio.

La complicación extrapulmonar no tuvo significancia estadística para el desenlace de la enfermedad

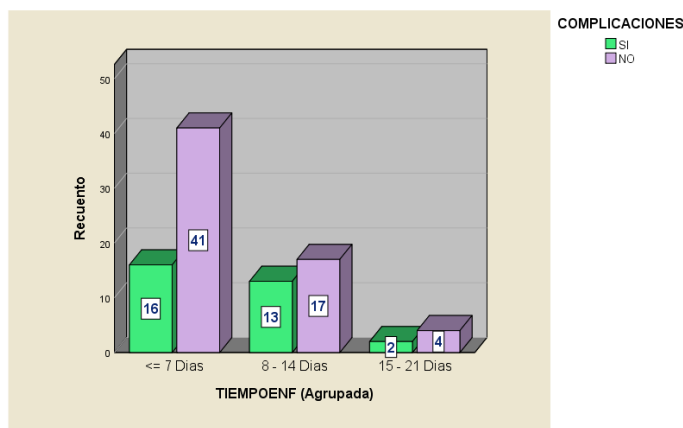
**Gráfico N° 1 Distribución de complicaciones extrapulmonares según grupos de edad, Hospital Adolfo Guevara Velasco, Periodo Mayo 2020 – Mayo 2021**



Fuente: Base de datos propia del estudiante.

Interpretación: Las complicaciones extrapulmonares se presentaron mayoritariamente en el grupo de adultos con un total de 22 casos seguido del grupo de adulto mayor con 5 casos.

**Gráfico N° 2 Distribución de complicaciones extrapulmonares según tiempo de enfermedad, Hospital Adolfo Guevara Velasco, Periodo Mayo 2020 – Mayo 2021**



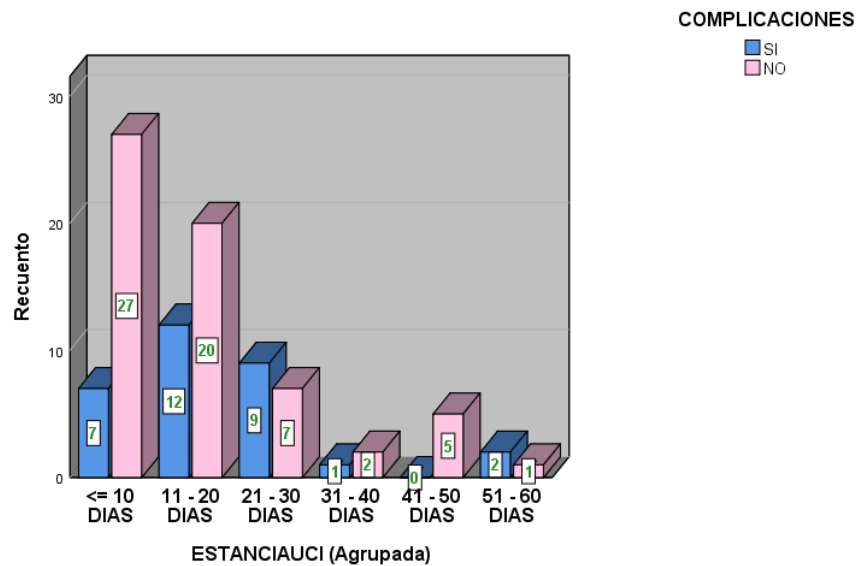
Fuente: Base de datos propia del estudiante.

Interpretación: La mayoría de pacientes acudió al hospital dentro de los primeros 7 días de enfermedad, pero también se tiene un total de 13 casos que presentaron las complicaciones extrapulmonares que acudió en forma tardía entre los 8 a 14 días de enfermedad.





Gráfico N° 3 Distribución de complicaciones extrapulmonares según tiempo de estancia en UCI, Hospital Adolfo Guevara Velasco, Periodo Mayo 2020 – Mayo 2021

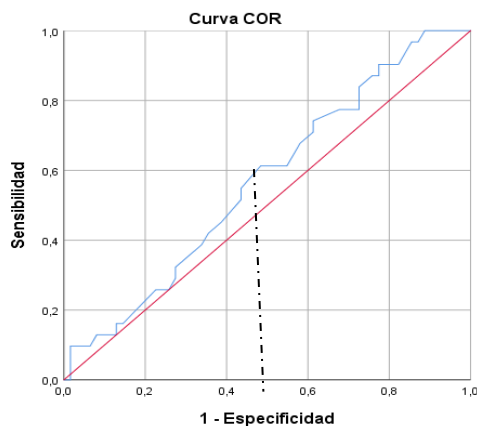


Fuente: Base de datos propia del estudiante.

Interpretación: La estancia en UCI del grupo de casos que presento las complicaciones extrapulmonares fue entre en rango de 11 a 30 días en comparación al grupo que no presento las complicaciones que fue una estancia mayoritariamente menor a 10 días.



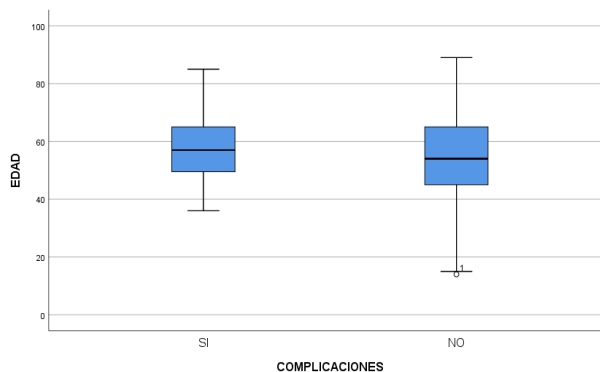
**Gráfico N° 4 Evaluación bivariada curva ROC, para la edad y su asociación con las complicaciones extrapulmonares, Hospital Adolfo Guevara Velasco, Periodo Mayo 2020 – Mayo 2021**



Fuente: Base de datos propia del estudiante.

Interpretacion: Se encontro como punto de corte para la edad 57 años para una especificidad de 0,435 en la curva ROC

**Gráfico N° 5 Evaluación bivariado diagrama de cajas para la edad y su asociación con las complicaciones extrapulmonares, Hospital Adolfo Guevara Velasco, Periodo Mayo 2020 – Mayo 2021**

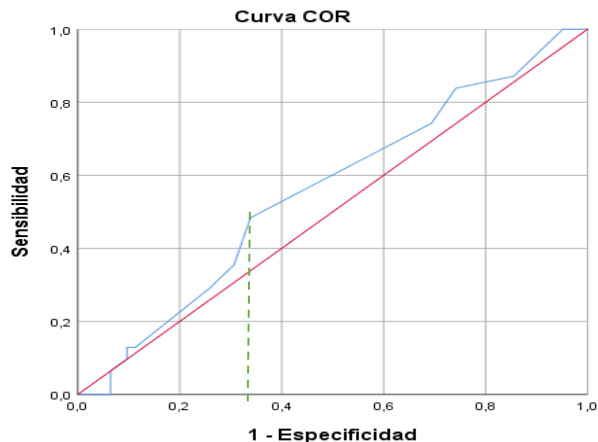


Fuente: Base de datos propia del estudiante.  
 $t = 1,307$   $p\text{-valor} = 0,195$

Interpretación: No se encontró asociación entre la edad y la ocurrencia de complicaciones extrapulmonares



### Gráfico N° 6 Evaluación bivariada curva ROC, para el tiempo de enfermedad y su asociación con las complicaciones extrapulmonares, Hospital Adolfo Guevara Velasco, Periodo Mayo 2020 – Mayo 2021



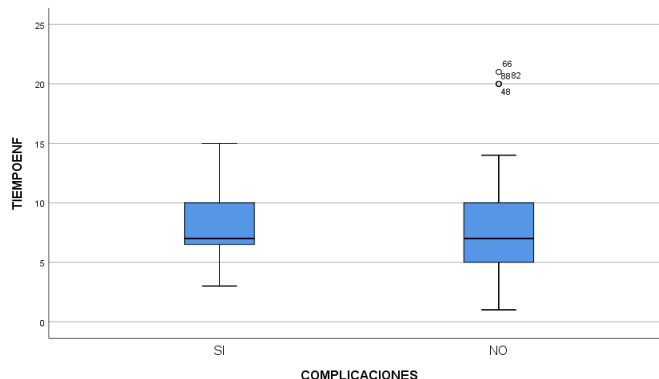
#### Prueba T

		Estadísticas de grupo				
		COMPLICACIONES	N	Media	Desv. Desviación	Desv. Error promedio
TIEMPOENF	SI		31	8,06	3,119	,560
	NO		62	7,82	4,194	,533

Fuente: Base de datos propia del estudiante.

Interpretación: Se encontró como punto de corte para el tiempo de enfermedad 8 días para una especificidad de 0,339 en la curva ROC

### Gráfico N° 7 Evaluación bivariada diagrama de cajas para el tiempo de enfermedad y su asociación con las complicaciones extrapulmonares, Hospital Adolfo Guevara Velasco, Periodo Mayo 2020 – Mayo 2021



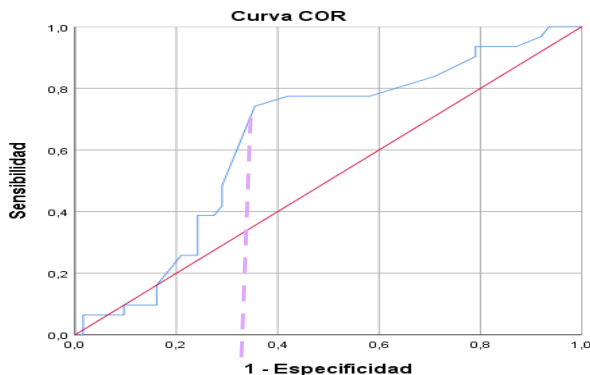
Fuente: Base de datos propia del estudiante.

$t = 0,284$   $p\text{-valor} = 0.777$

Interpretación: No se encontró asociación entre el tiempo de enfermedad y la ocurrencia de complicaciones extrapulmonares



Gráfico N° 8. Evaluación bivariada curva ROC, para la estancia en UCI y su asociación con las complicaciones extrapulmonares, Hospital Adolfo Guevara Velasco, Periodo Mayo 2020 – Mayo 2021



Prueba T

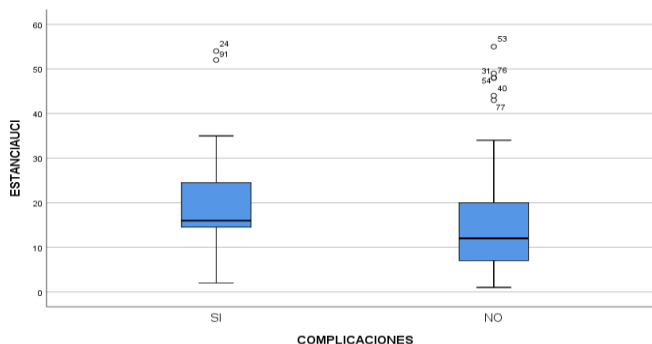
Estadísticas de grupo

	COMPLICACIONES	N	Media	Desv. Desviación	Desv. Error promedio
ESTANCIAUCI	SI	31	19,39	12,024	2,160
	NO	62	15,77	13,425	1,705

Fuente: Base de datos propia del estudiante.

Interpretación: Se encontró como punto de corte para el la estancia en UCI de 19 días para una especificidad de 0,323 en la curva ROC

Gráfico N° 9 Evaluación bivariada diagrama de cajas para la estancia en UCI y su asociación con las complicaciones extrapulmonares, Hospital Adolfo Guevara Velasco, Periodo Mayo 2020 – Mayo 2021



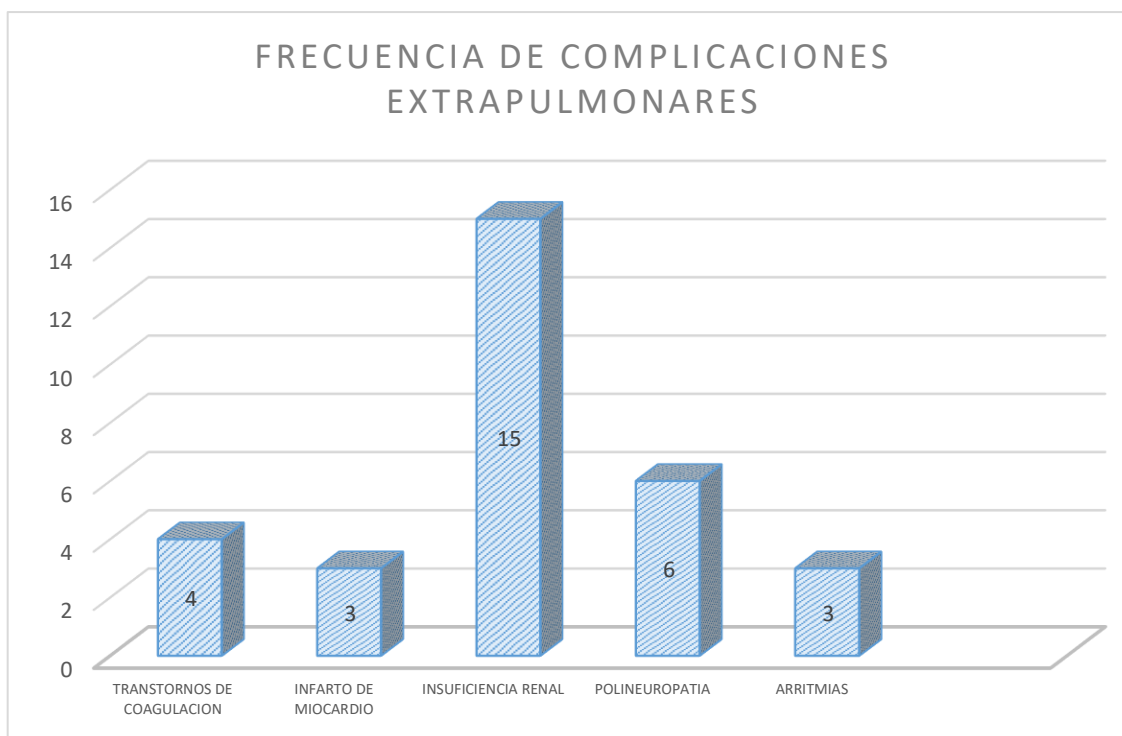
Fuente: Base de datos propia del estudiante

$t = 1,436$   $p\text{-valor} = 0.209$

Interpretación: No se encontró asociación entre el tiempo de enfermedad y la ocurrencia de complicaciones extrapulmonares



**Gráfico N° 10 Distribucion de complicaciones extrapulmonares , Hospital Adolfo Guevara Velasco, Periodo Mayo 2020 – Mayo 2021**



**Fuente: Base de datos propia del estudiante.**

Interpretación: El 48% (15 casos) presentaron insuficiencia renal de los cuales 10 pacientes se encontraron en estadio AKIN III necesitando apoyo con hemodiálisis los otros 5 en estadios AKIN I mejoraron con el tratamiento médico, seguido de la polineuropatía con un 19% (6 casos)



## CAPITULO V: DISCUSION

En el presente estudio se analizaron los factores de riesgo en 93 pacientes con COVID19 severo siendo 31 casos y 62 controles.

Existe mayor incidencia en el sexo masculino que representa el 90.3% del grupo de complicaciones extrapulmonares y en los que no tiene complicaciones extrapulmonares es del 67,7% siendo el sexo masculino de mayor frecuencia. En el estudio de Argenziano Michael G, Bruce Samuel L (Nueva York – USA, 2020) <sup>(15)</sup> el 66.9% fueron hombres. Acosta G, Escobar G, Bernaola G, Alfaro J, Taype W, Marcos C, Amado J (Lima – Perú, 2020) <sup>(17)</sup> reporto que el 76% eran de sexo masculino lo cual se relación con nuestro estudio en el cual también el sexo masculino representa el mayor porcentaje, Según Fagone P, Ciurleo R, y Colab. Manifiesta que el COVID 19 tiene mayor letalidad en el sexo masculino debido a factores hormonales como son los quimiotácticos relacionados con el reclutamiento de neutrófilos y monocitos como CXCL1 y CCL20 regulados por receptores de andrógenos <sup>(31)</sup>. En el presente estudio se encontró asociación entre el sexo masculino y la ocurrencia de complicaciones extrapulmonares ( $p = 0,017$ ) siendo este un factor de riesgo para la ocurrencia de complicaciones extrapulmonares; el sexo masculino tiene 4,4 veces más probabilidad de presentar complicaciones extrapulmonares que los pacientes de sexo femenino.

El 74,4% del grupo de complicaciones extrapulmonares proceden de zonas con más de 2500 msnm y un 22,6% de zonas menores de 2500 msnm. Según Montoya M, Carona A.K en su estudio importancia de la altitud en la fisiopatología del COVID19 concluye que la tendencia del SARS COV-19 es diferente según las zonas geográficas, teniendo un comportamiento diferente en pobladores que habitan a más de 2500 msnm, la



disminución de angiotensina II, renina y la poca presencia de la ECA2 dentro de otras modificaciones, inhiben la expresión del receptor a la proteína S del SARS COV2 desarrollando poca capacidad de infección y virulencia lo cual podría indicar que las complicaciones de esta patología serían más benignas en altura <sup>(4)</sup>. En el estudio realizado no se encontró asociación entre la altitud de procedencia de los pacientes con la ocurrencia de complicaciones extrapulmonares.

La automedicación se presentó en el 77,4% de pacientes del grupo de casos con complicaciones extrapulmonares, se encontró asociación entre la automedicación y la ocurrencia de complicaciones extrapulmonares con un valor ( $p = 0,048$ ), la automedicación es un factor de riesgo para la ocurrencia de complicaciones extrapulmonares; los pacientes que se automedican tienen 2,6 veces más probabilidad de presentar complicaciones extrapulmonares que los pacientes que no se automedican.

29% de los pacientes con complicaciones extrapulmonares presento diabetes encontrándose asociación significativa entre la presencia de diabetes y la ocurrencia de complicaciones extrapulmonares con un valor ( $p = 0,033$ ), La presencia de diabetes es un factor de riesgo para la ocurrencia de complicaciones extrapulmonares y tienen 3,2 veces más probabilidad de presentar complicaciones extrapulmonares que los pacientes que no tienen diabetes.

La hipertensión arterial se presentó en 38,7% de los pacientes con complicaciones extrapulmonares, teniendo un valor ( $p = 0,044$ ) lo cual indica que existe asociación entre la hipertensión y la ocurrencia de complicaciones extrapulmonares. La presencia de hipertensión es un factor de riesgo para la ocurrencia de complicaciones extrapulmonares; teniendo 2,6 veces más probabilidad de presentar complicaciones extrapulmonares que



los pacientes que no tienen hipertensión.

La frecuencia de obesidad en el grupo que presenta las complicaciones extrapulmonares es del 45,2% mientras que en el grupo que no tiene las complicaciones extrapulmonares es del 22,6%. La frecuencia del factor de exposición (obesidad) es numéricamente distinta en ambos grupos, existe asociación entre la obesidad y la ocurrencia de complicaciones extrapulmonares ( $p < 0,025$ ), Entonces la obesidad es un factor de riesgo para la ocurrencia de complicaciones extrapulmonares; los pacientes obesos tienen 2,8 veces más probabilidad de presentar complicaciones extrapulmonares que los pacientes que no son obesos. Wei Y, Zeng W, Huang X, Li J, Qiu X y colaboradores en su trabajo realizado en Huabei en china <sup>(16)</sup> encontraron que el 24,6% de su población presento al menos una comorbilidad (hipertensión, diabetes o cáncer) siendo este porcentaje mucho mayor en los pacientes con patología grave llegando hasta un 85,7%

De acuerdo con los resultados de Cheng las comorbilidades entre ellas la obesidad es un factor de riesgo reconocido en un hospital universitario (China) lo cual también se encontró en el presente estudio, Se debería evaluar la obesidad con la finalidad de encontrar una condición de exposición.

Se encontró como punto de corte para la edad 57 años para una especificidad de 0,435 en la curva ROC, fue superior a lo reportado por Acosta G, Escobar G, Bernaola G, Alfaro J, Taype W, Marcos C, Amado J (Lima – Perú, 2020) <sup>(17)</sup> que reportan una edad promedio fue de 53,5 años con un rango de 25 a 94, pero inferior a la reportada por Abenza-Abildúa M.J, Ramírez-Prieto M.T (Madrid – España, 2020) <sup>(12)</sup> que indica una edad promedio de 57,41 años





Para la estancia en UCI se encontró como punto de corte 19 días para una especificidad de 0,323 en la curva ROC, superior a lo reportado por Wei Y, Zeng W, Huang X, Li J (Hubei - China, 2020) <sup>(16)</sup>, cuya estancia hospitalaria promedio fue de 14 días y de Acosta G, Escobar G, Bernaola G, Alfaro J, Taype W, Marcos C, Amado J (Lima – Perú, 2020) <sup>(17)</sup> que reporto una estancia promedio de 7,3 días en el rango de 4 y 14 días, pero inferior a las reportadas por Abenza-Abildúa M.J, Ramírez-Prieto M.T (Madrid – España, 2020) <sup>(12)</sup> que reporta una estancia en UCI de 18 días y Argenziano Michael G, Bruce Samuel L (Nueva York – USA, 2020) <sup>(15)</sup> reporta una estadías en UCI mediana de 23 días, rango 12-32 días.

Se encontró como punto de corte para el tiempo de enfermedad 8 días para una especificidad de 0,339 en la curva ROC.

Dentro de las complicaciones extrapulmonares de COVID 19 encontradas en el hospital Adolfo Guevara Velasco se tiene las complicaciones renales en primero lugar 15 pacientes (48%), de los cuales 10 presentaron AKIN III necesitando requirieron hemodiálisis, 5 pacientes presentaron AKIN I los cuales presentaron mejoría con el tratamiento médico. Contrastando con la investigación de Cheng Y, Luo R, Wang K, Zhang M y colaboradores <sup>(14)</sup> en china ellos también concluyen en su estudio que un 5.1% de pacientes que presentaron insuficiencia renal aguda lo cual fue mayor en nuestro estudio, pero se contrasta que complicación renal es una de las más frecuentes. En el estudio de Argenziano G, Bruce L, Slater L, Tiao R, Baldwin R y colaboradores <sup>(15)</sup> realizado en Nueva York, encontró que los pacientes hospitalizados en UCI presentaron insuficiencia renal aguda se encontró en un 78.0% de los cuales 35.2% necesitaron diálisis.

Entre las complicaciones musculoesqueléticas: 6 pacientes (19%) presentaron



polineuropatías los cuales permanecieron hasta el momento del alta y requirieron tratamiento por medicina física y rehabilitación.

4 Pacientes (13%) presentaron trastornos de coagulación los cuales presentaron sangrado digestivos durante su estancia hospitalario requiriendo transfusiones sanguíneas.

Dentro de las complicaciones cardiacas: 3 (10%) pacientes presentaron Infarto Agudo de miocardio y 3 pacientes (10%) arritmias cardiacas,



## CONCLUSIONES

1. Entre los factores propios de la persona: La edad promedio de los pacientes fue de 57 años, el sexo masculino se presentó con mayor frecuencia, La población de estudio procedió de un lugar con altitud mayor a 2500msnm en su mayoría, la automedicación, sexo masculino, presencia de hipertensión, diabetes y obesidad son factores asociados para la ocurrencia de complicaciones extrapulmonares.
2. Dentro de los factores propios de la enfermedad: el tiempo de enfermedad promedio fue de 8 días entre el rango del 1 a 21 días lo cual nos permite decir que los pacientes acuden en forma tardía a los establecimientos de salud, 59,1% de los pacientes que tenían las complicaciones extrapulmonares falleció durante el periodo de estudio, y el 41.9% presento mejoría de su cuadro clínico.
3. Dentro de los factores propios del tratamiento: la estancia en UCI promedio fue de 18 días, y las medicaciones utilizadas propiamente para el COVID fueron la ivermectina y la hidroxiclороquina los cuales eran usados dentro del esquema de tratamiento durante los primeros meses de la pandemia y que posteriormente se fueron retirando paulatinamente y al hacer la prueba de asociación no se encontró asociación significativa entre la administración de dichos fármacos con la ocurrencia de complicaciones extrapulmonares.
4. El estudio demostró asociación estadísticamente significativa con el sexo masculino, automedicación, presencia de comorbilidades como la diabetes, hipertensión arterial y obesidad las cuales se asocian con la ocurrencia de complicaciones extrapulmonares y por ende tienen un mayor riesgo.



## RECOMENDACIONES

Para la población:

- Evitar la automedicación debido a que este aumenta el riesgo de presentar complicaciones.
- Acudir a los establecimientos de salud apenas se presenten los síntomas para de esta forma poder recibir una atención más precoz de su cuadro clínico.
- Mejorar sus estilos de vida tanto con una buena dieta balanceada que contenga frutas y verduras y aumentar la actividad física para así poder disminuir el riesgo de obesidad, diabetes e hipertensión que se vio que son factores de riesgo para la ocurrencia de complicaciones.
- Continuar con adecuadas medidas de bioseguridad como el uso de mascarilla y el lavado de manos y el distanciamiento social para de esta forma disminuir el riesgo de poder contagiarse del COVID 19

Para estudios Posteriores:

- Por medio del presente trabajo se vio que se tienen múltiples líneas de investigación aun por estudiar siendo este solo el primer paso para conocer más del COVID 19 y de las complicaciones que esta produce.
- Se sugiere la realización de estudios prospectivos los cuales pueden dar mayor información y disminuir el sesgo de información que se presenta en los estudios retrospectivos



Para la escuela profesional de Medicina Humana de la Universidad Andina del Cusco

- Seguir incentivando a los alumnos de pregrado y a los de post grado en la investigación para de esta forma poder tener más estudios sobre COVID19 a nivel de la ciudad del Cusco y nos permita la comparación con estudios a nivel internacional, nacional y local debido a que en este momento son escaso los estudios sobre este tema en nuestra región.

Para el hospital Adolfo Guevara Velasco y el Ministerio de Salud

- Vacunar a la población vulnerable y que presenta algún tipo de comorbilidad independientemente de su edad debido a que se encontró asociación de dichas comorbilidades con la ocurrencia de complicaciones por COVID19.
- Realizar monitoreo precoz y seguimiento constante de la población vulnerable apenas inicien algún síntoma de COVID19.
- Se sugiere elaborar formatos pre diseñados para añadir en las historias clínicas, que cuenten con datos claves sobre la altura (Lugar de nacimiento, tiempo de residencia en ciudades de altura) los cuales podrán ser usados a posterior en trabajos de investigación enfocados en altura y tener uniformidad de información en las historias clínicas.



## REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Ena J, Wenzel R. Un nuevo coronavirus emerge. Rev Clin Esp. 2020; 220(2).
2. Organizacion mundial de la Salud. Nuevo coronavirus 2019. [Online]; 2019. Acceso 1 de Octubre de 2020]. Disponible en:  
[https://www.who.int/es/emergencies/diseases/novel coronavirus 2019](https://www.who.int/es/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019).
3. Ministerio de Salud. MINSa. [Online] Acceso 1 de Octubre de 2020]. Disponible en:  
<https://www.gob.pe/minsa>.
4. Montoya M, Cardona AK. Importancia de la altitud en la fisiología del COVID 19. [Online]; 2020. Acceso 3 de Octubre de 2020]. Disponible en:  
<http://revistas.unsaac.edu.pe/index.php/SITUA/article/view/310>.
5. Statista. Países con más casos de coronavirus. [Online] Acceso 7 de Mayo de 2021]. Disponible en: <https://es.statista.com/estadisticas/1091192/paises-afectados-por-el-coronavirus-de-wuhan-segun-los-casos-confirmados/>.
6. Centro Nacional de Epidemiología. Coronavirus. [Online] Acceso 7 de Mayo de 2020]. Disponible en:  
<http://www.dge.gob.pe/portal/docs/tools/coronavirus/coronavirus03052020.pdf>.
7. Dirección Regional de Salud Cusco. Salacovid19 Cusco. [Online] Acceso 7 de Mayo de 2021]. Disponible en: <http://www.diresacusco.gob.pe/salacovid19/salacovid19-CUSCO.pdf>.



8. Hasan K, Siddiqi M, Mandeep R. COVID 19 una propuesta de estratificación clínico terapéutica. *Journal of Heart and Lung Transplantation*. 2020.
9. Rodríguez M, Nava C. Afección extrapulmonar e COVID 19. Estamos ante la nueva y enésima gran imitadora? *Rev Mex Traspl*. 2020; 9 Supl. 2(167-72).
10. Valenzuela G, Tineo P. Compromiso cardiovascular en COVID 19. *Rev Soc Peru Med Interna*. 2020; 33(2).
11. Miró Ò, Llorens P, Jiménez S, Piñera P, Guillermo MA, et al. Frequency of five unusual presentations in patients with COVID-19: results of the UMC-19-S1. *Epidemiology and Infection*. 2020;(148, e189).
12. Abenza MJ, Ramírez MT, Moreno R, Arenas N, Salvador M, et al. Neurological complications in critical patients with COVID-19. *Neurol Barc Spain*. 2020; 35(621-627).
13. Zhen L, Ming W, Jiwei Y, Jie G, Xiang L, Siji S, et al. Caution on Kidney Dysfunctions of COVID-19 Patients. Available at SSRN. 2020.
14. Cheng Y, Luo R, Wang K, Zhang M, Wang Z, Dong L, et al. Kidney impairment is associated with in-hospital death of COVID-19 patients. *Kidney International*. 2020; 97(5)(829 – 38).
15. Argenziano M, Bruce S, Slater C, Tiao J, Baldwin M, Barr R, Chang B, et al. Characterization and clinical course of 1000 patients with coronavirus disease 2019 in New York: retrospective case series. *BMJ*. 2020; 369.



16. Wei Y, Zeng W, Huang X, Li J, Qiu X, Li H, He Z, et al. Clinical characteristics of 276 hospitalized patients with coronavirus disease 2019 in Zengdu District, Hubei Province: a single-center descriptive study. *BMC Infectious Diseases*. 2020; 20(549).
17. Acosta G, Escobar G, Bernaola G, Johan A, Taype W, Marcos C, et al. Caracterización de pacientes con COVID-19 grave atendidos en un hospital de referencia nacional del Perú. *Rev Peru Med Exp Salud Publica*. 2020; 37 (2)(253-8).
18. Díaz FJ, Toro AI. SARS-CoV-2/COVID-19: el virus, la enfermedad y la pandemia. *Med Lab*. 2020; 24 (3)(183 – 205).
19. Forni D, Cagliani R, Clerici M, Siron M. Molecular Evolution of Human Coronavirus Genomes. *Trends Microbiol*. 2017; 25(35-48).
20. Blog Oficial del Colegio Oficial de Biólogos de la Comunidad de Madrid. SARS-CoV-2. Estructura y mecanismo de acción. [Online]; 2020. Acceso [19 de Octubre de 2020]. Disponible en: <https://cobcm.net/blogcobcm/2020/04/14/sars-cov-2-biologia-estructura/>.
21. Loperz G, Ramírez MdL, Torres M. Fisiopatología del daño multiorgánico en la infección por SARS-Cov2. *Acta Pediatrica de Mexico*. 2020; 41(4S1).
22. Zhang H, Penninger JM, Li Y, Zhong N, Slutsky AS. Angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) as a SARS-CoV-2 receptor: molecular mechanisms and potential therapeutic target. *Intensive Care Medicine*. 2020; 46(586–590).





23. Dabanch J. Emergencia de SARS-COV-2. Aspectos básicos sobre su origen, epidemiología, estructura y patogenia para clínicos. Rev Medica Clinica Las Condes. 2021; 32(14-19).
24. Bordallo B, Bellas M, Fernandes A, Vieira M, Pinheiro M. Severe COVID-19: what have we learned with the immunopathogenesis? [Online]; 2020. Acceso [22 de Marzo de 2021]. Disponible en: <https://doi.org/10.1186/s42358-020-00151-7>.
25. García A. Revisión narrativa sobre la respuesta inmunitaria frente a coronavirus: descripción general, aplicabilidad para SARS-COV-2 e implicaciones terapéuticas. Anales de Pediatría. 2020; 93(60).
26. Pérez G, Cordero C, Avendaño LF. Otro desafío de la naturaleza: El nuevo coronavirus virología y fisiología del SARS-COV-2. [Online]; 2020. Acceso [10 de Mayo de 2020]. Disponible en: <https://doi.org/10.51451/np.v15i2.69>.
27. Gupta A, Madhavan MV, Sehgal K, Nair N, Mahajan S, Sehrawa TS, et al. Extrapulmonary manifestations of COVID-19. [Online]; 2020. Acceso [10 de Diciembre de 2020]. Disponible en: <https://doi.org/10.1038/s41591-020-0968-3>.
28. Aiello A, Farzaneh F, Candore G, Caruso C, Davinelli S, Gambino CM, et al. Immunosenescence and Its Hallmarks: How to Oppose Aging Strategically? A Review of Potential Options for Therapeutic Intervention. [Online]; 2019. Acceso [15 de Diciembre de 2020]. Disponible en: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.02247>.



29. Fagone P, Ciurleo R, Lombardo SD, Iacobello C, Palermo CI, al. e. Transcriptional landscape of SARS-CoV-2 infection dismantles pathogenic pathways activated by the virus, proposes unique sex-specific differences and predicts tailored therapeutic strategies. *Autoimmun Rev.* 2020; 19 (7).
30. Chiappetta S, Sharma AM, Bottino V, Stier C. COVID-19 and the role of chronic inflammation in patients with obesity. *International journal of obesity.* 2020; 44 (1790–1792).
31. Richardson S, Hirsch JS, Narasimhan M. Presenting Characteristics, Comorbidities, and Outcomes Among 5700 Patients Hospitalized With COVID-19 in the New York City Area. *JAMA.* 2020; 323(20)(2052-2059).
32. Henry BM, De Oliveira MHS, Benoit S, Plebani M, Lippi G. Hematologic, biochemical and immune biomarker abnormalities associated with severe illness and mortality in coronavirus disease 2019 (COVID-19): a meta-analysis. [Online]; 2020. Acceso [20 de Enero de 2021]. Disponible en: <https://doi.org/10.1515/cclm-2020-0369>.
33. Chen G, Wu D, Guo W, Cao Y, Huang D, Wang H, et al. Clinical and immunological features of severe and moderate coronavirus disease 2019. *J Clin Invest.* 2020; 130(5)(2620-2629.).
34. Kermalia M, Khalsa RK, Pillai K, Ismail Z, Harky A. The role of biomarkers in diagnosis of COVID-19 – A systematic review. *Life Sci.* 2020; 254.



35. Wang F, Nie J, Wang H, Zhao Q, Xiong Y, Deng L, et al. Characteristics of Peripheral Lymphocyte Subset Alteration in COVID-19 Pneumonia. [Online]; 2020. Acceso 20 de Enero de 2021. Disponible en: <https://doi.org/10.1093/infdis/jiaa150>.
36. Valdés K, Chao C. La COVID-19: un reto para la salud mundial. Rev cubana med. 2020; 59; 1.
37. Muñoz NAJ, Muñoz R, Camacho Z. Infección por SARS-CoV-2 (COVID-19) y sus hallazgos por imagen. Rev Fac Med UNAM. 2020; 63 (5)(18-25).
38. Organización Panamericana de la Salud/ Organización Mundial de la Salud. Directrices de laboratorio para la detección y el diagnóstico de la infección por el virus responsable de la COVID-19. [Online] Acceso [15 de Diciembre de 2020]. Disponible en: <https://www.paho.org/es/documentos/directrices-laboratorio-para-deteccion-diagnostico-infeccion-con-virus-covid-19>.
39. Pecho S, Arteaga K, Bazán B, Navarro AC. Complicaciones extrapulmonares de la enfermedad por COVID-19. Rev Peru Investig Salud. 2020; 4(4)(183-9).
40. Organización Mundial de la Salud. Información básica sobre la COVID-19/ Preguntas y Respuestas. [Online]; 2020. Acceso 2 de Febrero de 2021. Disponible en: <https://www.who.int/es/emergencias/diseases/novel-coronavirus-2019/question-and-answers-hub/q-a-detail/coronavirus-disease-covid-19>.



41. Instituto Nacional del Cáncer. Diccionario de cáncer/Definición de SARS-CoV-2. [Online]; 2020. Acceso [5 de Febrero de 2021]. Disponible en: <https://www.cancer.gov/espanol/publicaciones/diccionario/def/sars-cov-2>.
42. Mendoza A, Valencia G, Quintana A, Cerpa B, García G, Álvarez C, et al. Clasificación clínica y tratamiento temprano de la COVID-19. Reporte de casos del Hospital de Emergencias Villa El Salvador, Lima-Perú. Acta méd. Peru. 2020; 37(2).
43. Organización Mundial de la Salud. Manejo clínico de la COVID-19. [Online]; WHO-2019-nCoV-clinical-2020.5-spa.pdf [Internet]. [citado el 29 de enero de 2021]. Disponible en: Acceso [4 de Marzo de 2021]. Disponible en: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/332638/WHO-2019-nCoV-clinical-2020.5-spa.pdf>.
44. Clínica Universidad de Navarra/Diccionario médico. Factor de riesgo. [Online]; . Acceso [12 de Marzo de 2021]. Disponible en: <https://www.cun.es/diccionario-medico/terminos/factor-riesgo>.
45. Cordero A, Escribano D, Bertomeu V. Complicaciones cardiovasculares y pronóstico en pacientes con COVID-19.. Rev Esp Cardiol. 2020; Supl. 20(9–13).

ANEXOS

GRAFICO 1: Estadios y cuadro clínico de la COVID-19

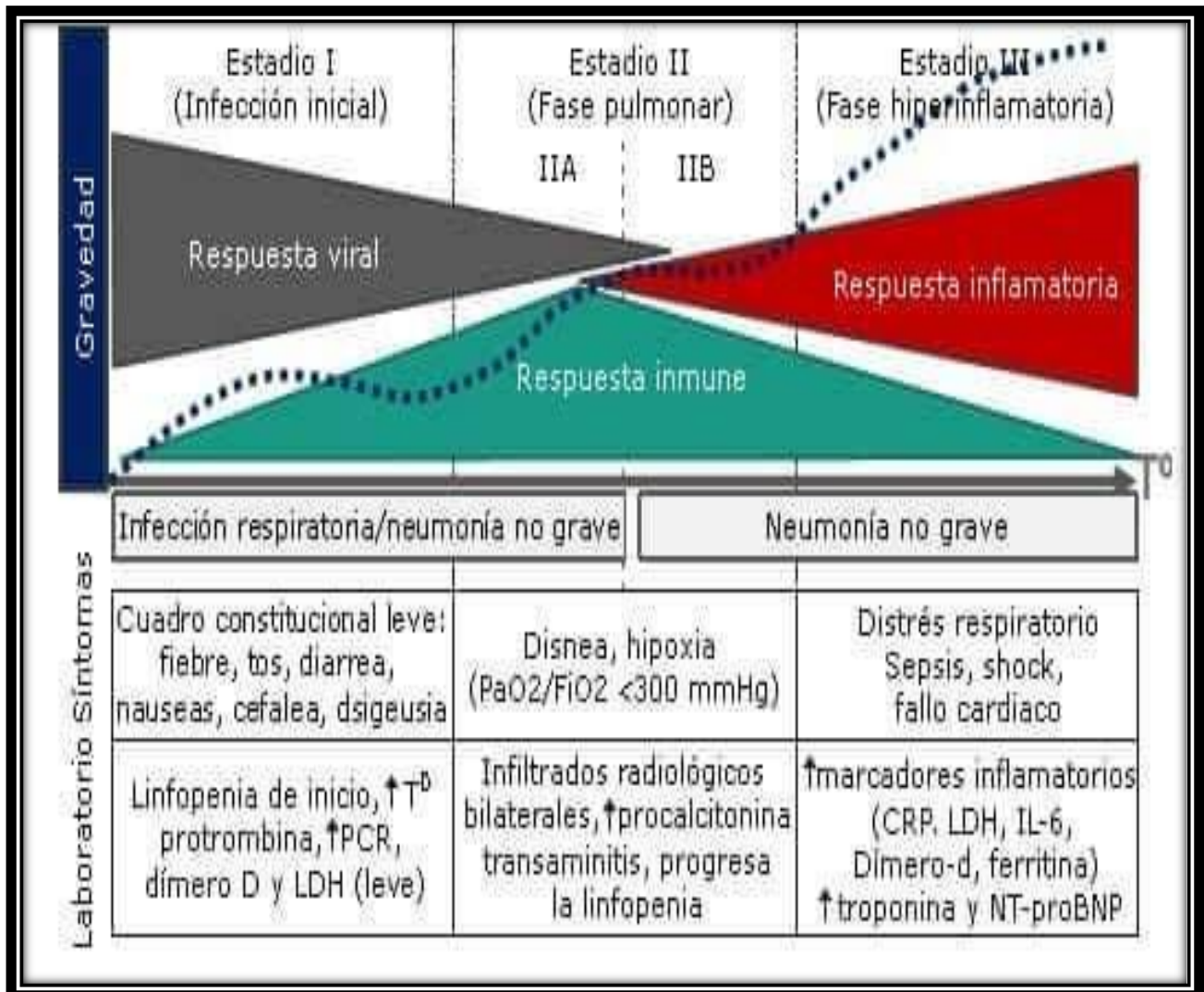




GRAFICO 2: Manifestaciones clínicas del COVID 19 en diferentes órganos

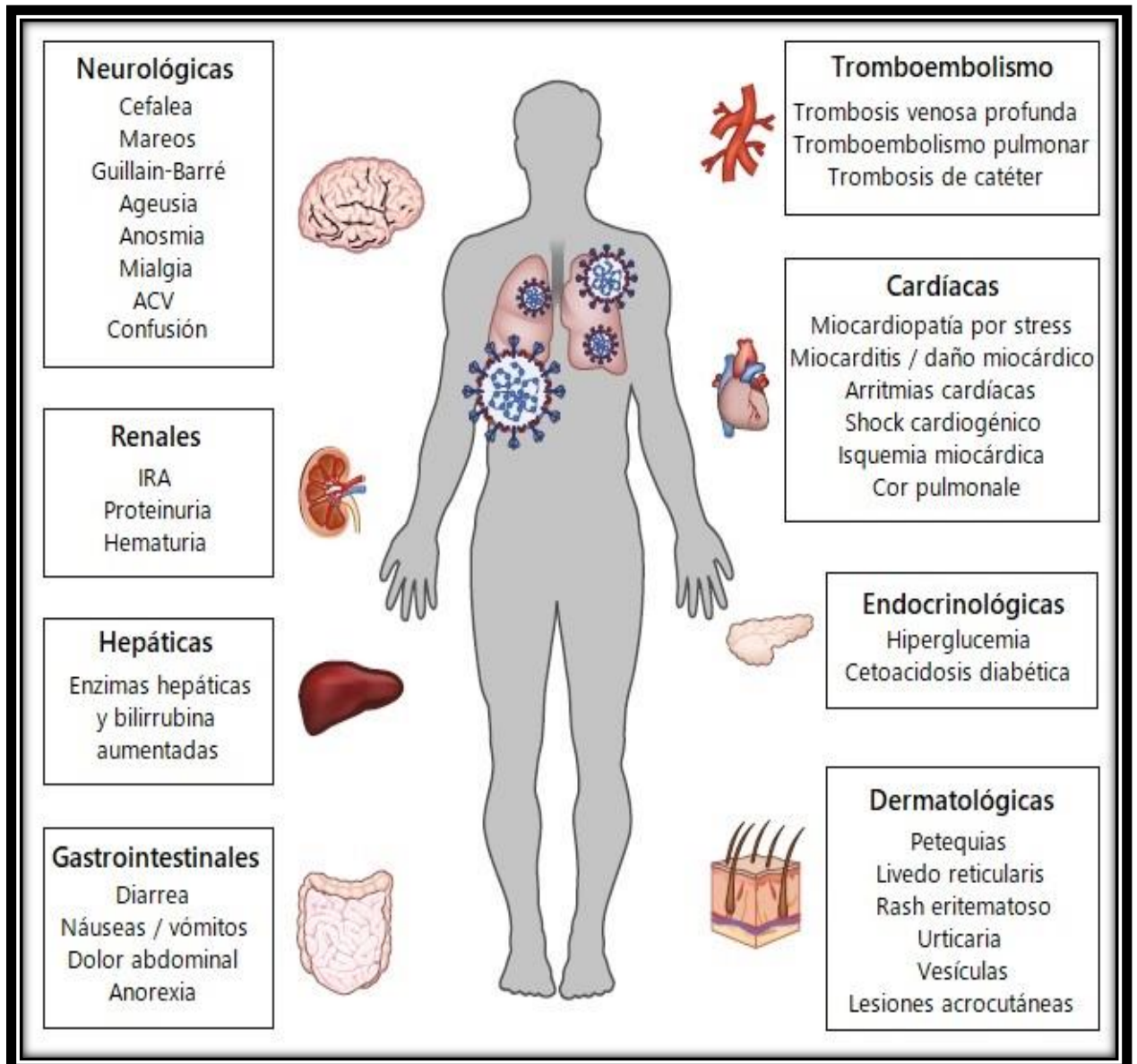
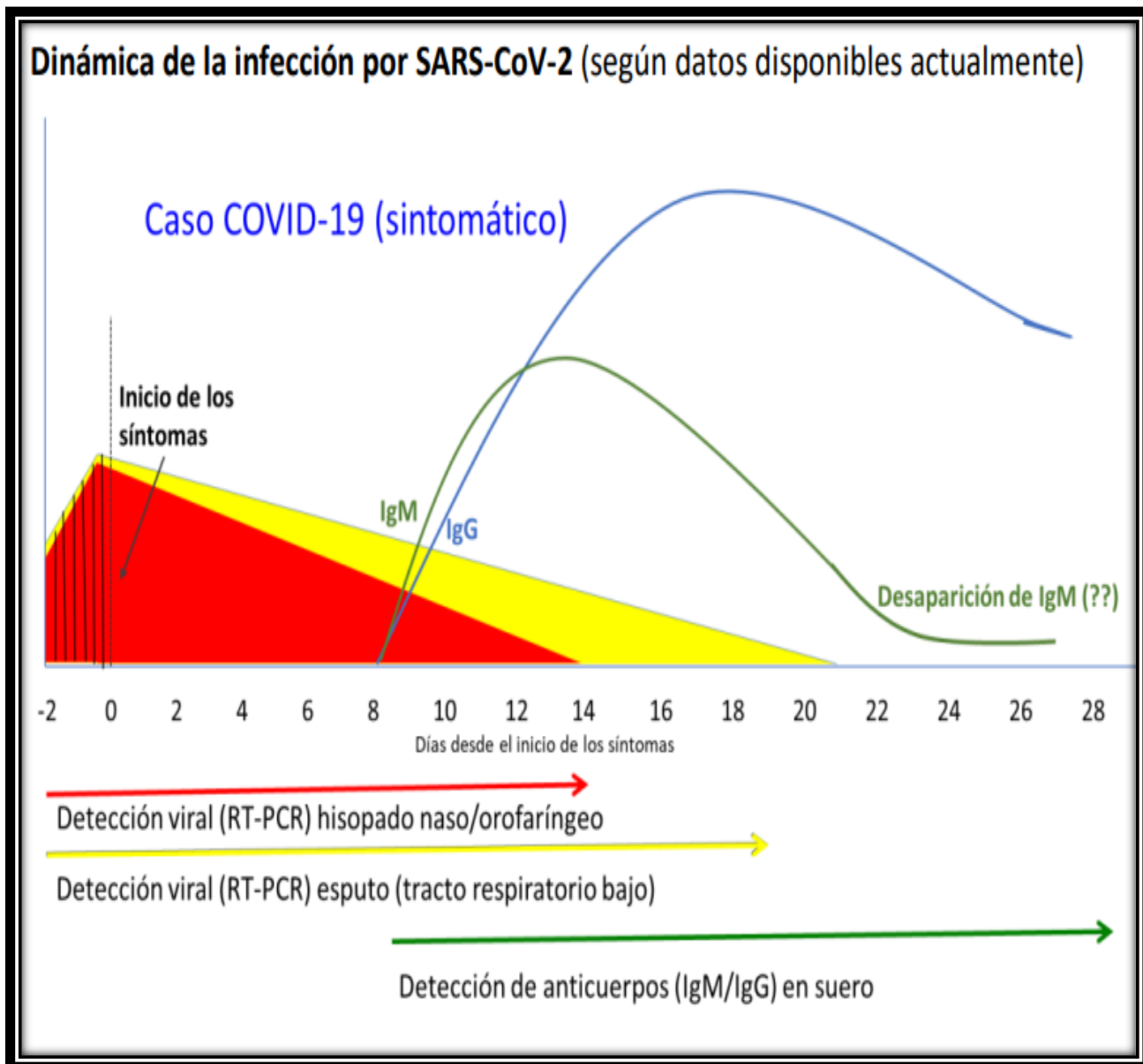




GRAFICO 3: Dinámica de la infección por SARS – CoV2





**UNIVERSIDAD ANDINA DEL CUSCO**

**CARRERA PROFESIONAL DE MEDICINA HUMANA**

**“FACTORES ASOCIADOS AL DESARROLLO DE COMPLICACIONES  
EXTRAPULMONARES EN PACIENTES CON COVID19 SEVERO, HOSPITAL  
ADOLFO GUEVARA VELASCO, PERIODO MAYO 2020 – MAYO 2021.**

**FICHA DE RECOLECCION DE DATOS**

N°

FICHA:

FECHA

FECHA DE INGRESO:

**1. COMPLICACIÓN EXTRAPULMONAR: PRESENTE ( ) AUSENTE ( )**

**FACTORES DE RIESGO PROPIOS DE LA PERSONA:**

**2. SEXO: FEMENINO ( ) MASCULINO ( )**

**3. EDAD: \_\_\_\_\_AÑOS**

**4. ALTITUD: < 2500 msnm ( ) > 2500 msnm ( )**

**5. AUTOMEDICACION: SI ( ) NO ( )**

**6. DIABETES MELLITUS: PRESENTE ( ) AUSENTE ( )**

**7. HIPERTENSION ARTERIAL: PRESENTE ( ) AUSENTE ( )**

**8. OBESIDAD: PRESENTE ( ) AUSENTE ( )**

**FACTORES DE RIESGO PROPIOS DE LA ENFERMEDAD**

**9. TIEMPO DE EMFERMEDAD: \_\_\_\_\_ DIAS**





10. CONDICION DE ALTA DE UCI: VIVO ( ) FALLECIDO ( )

**FACTORES DE RIESGO PROPIOS DEL TRATAMIENTO**

11. ESTANCIA EN UCI: \_\_\_\_\_DIAS

12. USO DE IVERMECTINA: SI ( ) NO ( )

13. USO DE HIDROXICLOROQUINA: SI ( ) NO ( )

**COMPLICACIONES EXTRAPULMONARES**

• **Complicaciones Neurológicas**

Accidente cerebro vascular ( ) Hemorragia intracerebral ( ) Otros ( )

• **Complicaciones Cardiológicas**

Síndrome coronario Agudo ( ) arritmias ( ) insuficiencia cardiaca ( ) otros ( )

• **Complicaciones hematológicas**

Linfopenia ( ) Trombocitopenia ( ) Leucopenia( )

• **Complicaciones gastrointestinales**

Elevación de enzimas hepáticas ( ) Sangrado gastrointestinal ( ) Pancreatitis ( )