

Enfermedades cardiovasculares y mortalidad hospitalaria por COVID-19 en establecimientos de salud del departamento de Cajamarca, año 2020

Cardiovascular diseases and in-hospital mortality on COVID-19 in health centers from Region Cajamarca, 2020

Juana Aurelia Ninatanta-Ortiz ^{1,a}, Segunda Aydeé García-Flores ^{1,b}, Insolina Raquel Díaz Rivadeneira ^{1,c}, Elena Vega Torres ^{1,d}, Katia Maribel Pérez Cieza ^{1,e}, Sara Elizabeth Palacios Sánchez ^{1,f}, Yolanda Angulo-Bazán ^{2,3,g}

¹ Escuela Académico Profesional de Enfermería, Facultad Ciencias de la Salud, Universidad Nacional de Cajamarca. Cajamarca, Perú.

² Grupo de Investigación en Bioética e Integridad Científica, Carrera de Medicina Humana, Universidad Científica del Sur (UCSUR). Lima, Perú.

³ Centro Nacional de Investigación Social e Interculturalidad en Salud (CENSI), Instituto Nacional de Salud (INS). Lima, Perú.

^a Enfermera, doctora en ciencias de enfermería. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-2680-1063>

^b Enfermera, maestra en ciencias con mención en salud pública. ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-1282-3621>

^c Enfermera, maestra en salud colectiva. ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-6973-6030>

^d Enfermera, doctora en salud pública. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-0561-6643>

^e Enfermera, maestra en enfermería con mención en salud familiar y comunitaria. ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-9113-6699>

^f Enfermera, doctora en salud pública. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-1344-8088>

^g Médico cirujano, magister en epidemiología clínica. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-7280-170X>

An Fac med. 2024;85(2):131-139./ DOI: <https://doi.org/10.15381/anales.v85i2.27751>.

Correspondencia:

Yolanda Angulo Bazán
yangulob@cientifica.edu.pe

Recibido: 31 de marzo 2024

Aprobado: 27 de junio 2024

Publicación en línea: 30 de junio 2024

Fuente de financiamiento: Autofinanciado.

Conflicto de interés: Los autores declaran que no tienen conflictos de intereses económicos o no económicos respecto a la presente publicación.

Contribuciones de los autores: Todos los autores conceptualizaron, diseñaron la metodología del estudio, redactaron el borrador inicial, y redactaron y revisaron la versión final. JNO, SGF, IDR, EVT, KPC y SPS se encargaron de la recolección de datos y YAB de la curación y análisis de los datos. Todos los autores asumen la responsabilidad por el artículo.

Citar como: Ninatanta-Ortiz J, García-Flores S, Díaz I, Vega E, Pérez K, Palacios S, et al. Enfermedades cardiovasculares y mortalidad hospitalaria por COVID-19 en establecimientos de salud del departamento de Cajamarca, año 2020. An Fac med. 2024; 85(2):131-139. DOI: <https://doi.org/10.15381/anales.v85i2.27751>.

Resumen

Introducción. Las enfermedades cardiovasculares son unas de las comorbilidades más reportadas en los casos de COVID-19. **Objetivo.** Evaluar la asociación entre la presencia de enfermedades cardiovasculares y muerte por COVID-19 en una cohorte de pacientes hospitalizados en el departamento de Cajamarca, durante el año 2020. **Métodos.** Cohorte retrospectiva de 576 pacientes hospitalizados por COVID-19 entre julio y diciembre del 2020, provenientes de cuatro hospitales de Cajamarca. Se realizó un análisis de sobrevida mediante regresión de Cox para establecer la asociación entre la muerte por COVID-19 y la presencia de hipertensión arterial (HTA), diabetes tipo 2, obesidad y multimorbilidad, mediante modelos ajustados por factores sociodemográficos y clínicos buscando identificar posibles variables modificadoras de efecto. **Resultados.** La mortalidad por COVID-19 fue de 45,1%. En el análisis bivariado, el antecedente de HTA fue la única enfermedad cardiovascular que estuvo relacionada a una mayor probabilidad de muerte por COVID-19 (HR: 1,43; IC95%: 1,12-1,85). Se desarrollaron dos evaluaciones por subgrupo: a) por grupo etario y b) por saturación de oxígeno al ingreso (SatO2). Se encontró asociación entre muerte por COVID-19 y DM2 en menores de 60 años (HR: 4,56; IC95%: 2,32-8,95); así como con HTA en pacientes con SatO2 menor a 80% al ingreso (HR: 1,67; IC95%: 1,04-2,69). **Conclusión.** Se encontró asociación entre la muerte por COVID-19 y enfermedades cardiovasculares como HTA o diabetes tipo 2, en subgrupos específicos (pacientes con SatO2 menor a 80% al ingreso o edad menor a 60 años, respectivamente) de pacientes hospitalizados en establecimientos de salud del departamento de Cajamarca.

Palabras claves: COVID-19; Mortalidad; Estudios Epidemiológicos; Determinantes Sociales de la Salud; Análisis de Supervivencia; Diabetes Tipo 2; Hipertensión Arterial; Obesidad (Fuente: DeCS BIREME).

Abstract

Introduction. Cardiovascular diseases are one of the most frequently reported comorbidities in COVID-19 cases. **Objective.** To evaluate the relationship between the presence of cardiovascular risk diseases and death from COVID-19 in a cohort of hospitalized patients in the Cajamarca Region, during the year 2020. **Methods.** Retrospective cohort of 576 patients hospitalized for COVID-19 between July and December 2020, from four hospitals in the Cajamarca Region. A survival analysis was carried out using Cox regression to establish the relationship between death from COVID-19 and the presence of arterial hypertension (HTA), type 2 diabetes, obesity, and multimorbidity, using models adjusted for sociodemographic and clinical factors seeking to identify possible effect modifying variables. **Results.** The mortality from COVID-19 was 45.1%. In the bivariate analysis, the history of HTA was the only cardiovascular disease that was related to a higher probability of death from COVID-19 (HR: 1.43; 95% CI: 1.12-1.85). Two subgroup evaluations were developed: a) by age group and b) by oxygen saturation on admission (SatO2). An association was found between death from COVID-19 and DM2 in those under 60 years of age (HR: 4.56; 95% CI: 2.32-8.95); as well as with HTA in patients with SatO2 less than 80% on admission (HR: 1.67; 95% CI: 1.04-2.69). **Conclusion.** A relationship was found between death from COVID-19 and cardiovascular diseases such as HTA or type 2 diabetes, in specific subgroups (patients with SatO2 less than 80% on admission or age less than 60 years respectively) of patients who were hospitalized in health establishments of the Cajamarca Region.

Keywords: COVID-19/mortality; Epidemiological Studies; Social Determinants of Health; Survival Analysis; Type 2 Diabetes; Arterial Hypertension; Obesity (Source: MeSH NLM).

INTRODUCCIÓN

La enfermedad por COVID-19, causada por el virus SARS-CoV-2, es una patología respiratoria de transmisión por vía aérea (droplets o aerosoles), con un cuadro clínico cambiante y complejo que lleva a la muerte entre el 11 y 14% de los casos ⁽¹⁾. Desde el 2020, cuando se presentaron los primeros pacientes hospitalizados y fallecidos por COVID-19, se sospechó de la influencia de algunas comorbilidades en la aparición de desenlaces negativos en estos casos ⁽²⁾.

Algunas de las comorbilidades más frecuentemente reportadas fueron enfermedades de riesgo cardiovascular como hipertensión arterial (HTA), diabetes tipo 2 (DM2) u obesidad; sin embargo, actualmente solo la DM2 cuenta con evidencia científica que apoya su rol como un factor de riesgo de muerte en pacientes hospitalizados por COVID-19 ⁽³⁾. En el caso de la obesidad, las revisiones sistemáticas recientes aún son contradictorias, aunque en la práctica se recomienda un monitoreo estricto de estos pacientes, debido a los hallazgos en otros desenlaces negativos como la severidad de la enfermedad o el ingreso a UCI ^(4,5).

Respecto a la HTA la situación es similar, si bien es una de las comorbilidades más encontradas en las cohortes de estudio, se han evidenciado asociaciones en revisiones sistemáticas ^(6,7), aun no hay evidencia concluyente para determinar que la HTA es un factor de riesgo independiente para gravedad o muerte por COVID-19.

Adicionalmente, se conoce que las enfermedades cardiovasculares tienen una etiología compleja y multifactorial, por lo que se considera que los modelos causales que las involucren incluyan aspectos sociales y culturales ⁽⁸⁾. Así mismo, y de forma independiente, también se ha reconocido la importancia del análisis de los determinantes sociales en los modelos epidemiológicos causales de la COVID-19,

debido a que estos factores pueden determinar el acceso a la salud, y con ello, desencadenar desenlaces negativos ⁽⁹⁾. Algunos de los determinantes en común entre enfermedades de riesgo cardiovascular y COVID-19 son la edad, el sexo, el área de procedencia, la condición de empleo y el acceso a servicios de salud; sin embargo, son pocos los modelos de riesgo de muerte que incluyen a estos factores ⁽¹⁰⁾.

Perú es uno de los países con mayor tasa de mortalidad por COVID-19, tanto en Latinoamérica como a nivel mundial. A mediados de marzo del 2023, 219 637 personas fallecieron por COVID-19 en Perú ⁽¹¹⁾; con una mortalidad estimada de 9,2% durante la primera ola, causada por el linaje original, y 8,8% en la segunda ola, causada por las variantes delta y lambda ⁽¹²⁾. La evidencia sobre la asociación entre enfermedades cardiovasculares y la probabilidad de morir por COVID-19 aún es contradictoria y probablemente deba ser estudiada desde múltiples enfoques. Estudios que han abordado esta problemática no han evidenciado asociación entre estas variables en pacientes peruanos ⁽¹³⁻¹⁵⁾. Sin embargo, una revisión sistemática afirma que existe cierta evidencia preliminar sobre esta asociación, no obstante, advierte sobre las limitaciones metodológicas, entre ellas, la mayoría de los estudios han sido realizados bajo un enfoque exploratorio y sin considerar variables modificadoras de efecto o el control de posibles confusores ⁽¹⁶⁾.

Frente a lo descrito, la revisión de datos hospitalarios de la primera ola bajo un diseño de cohorte retrospectiva, incluyendo elementos de temporalidad ⁽¹⁷⁾ y estrategias metodológicas como la evaluación de modificadores de efecto podría brindar evidencia preliminar pero valiosa que puede orientar la investigación científica en un contexto de prevención de futuros brotes de COVID-19. El objetivo de esta investigación fue evaluar la asociación entre la presencia de enfermedades cardiovasculares (HTA, DM2 y obesidad) y muerte

por COVID-19 en una cohorte de pacientes hospitalizados en establecimientos de salud del departamento de Cajamarca, durante el año 2020.

MÉTODOS

Diseño de estudio

Realizamos un estudio observacional, analítico, de cohorte retrospectiva de pacientes hospitalizados por COVID-19 en establecimientos de salud del departamento de Cajamarca.

Población y muestra

Incluimos historias clínicas de pacientes hospitalizados por COVID-19 entre el 1 de julio y el 31 de diciembre del año 2020 (primera ola), en cinco establecimientos de salud del departamento de Cajamarca: Hospital Regional Docente Cajamarca, Hospital Simón Bolívar de Cajamarca, Hospital José Soto Cadenillas de Chota, Hospital General de Jaén y Hospital Santa María de Cutervo. Se estima que hasta esta fecha el número de hospitalizados en Cajamarca oscilaba los 2500 pacientes.

La muestra estuvo constituida por todas las historias clínicas de pacientes hospitalizados consecutivamente con diagnóstico de COVID-19 confirmado por prueba molecular (RT-PCR de RNA viral) o prueba serológica (prueba inmunocromatográfica de flujo lateral), por un periodo superior a las 24 horas, mayores de 18 años y sin exclusiones por sexo o procedencia. Se excluyeron aquellas historias con información incompleta o, con datos no legibles, que pertenezcan a pacientes referidos o que solicitaron la alta voluntaria o que hayan llegado en condición de fallecidos a los hospitales de la región (Figura 1). Así, se obtuvieron 576 historias clínicas que cumplían los criterios de selección mencionados.

Debido a que se realizó una recolección de datos de tipo censal, se estimó la potencia estadística considerando que

se buscaba establecer si existen diferencias en la mortalidad por COVID-19 entre pacientes con o sin alguna de tres enfermedades cardiovasculares (HTA, DM2 u obesidad) y para el desenlace de multimorbilidad ⁽¹⁸⁾. Este cálculo se realizó con el paquete powerSurvEpi en el software estadístico R version 4.0.5 [®], considerando un nivel de significancia de 0,05, datos de *Hazard Ratios* (HR), probabilidades de mortalidad y de frecuencia de enfermedades cardiovasculares de tres estudios que evalúan estos desenlaces ^(14,19,20). Para el tamaño muestral obtenido (n = 576) se obtuvo una potencia estadística de 99,5% para obesidad; 86,0% para HTA, 99,3% para DM2 y 83,4% para multimorbilidad.

Variables de estudio

Se recolectó información sobre variables sociodemográficas como la edad, sexo, área de residencia (urbana o rural, acorde al distrito de residencia) y seguro de salud. Así mismo, se recolectó variables clínicas como el tiempo de síntomas, la saturación de oxígeno al ingreso, ingreso a UCI o solicitud de ingreso a UCI no atendida; también se describieron los signos y síntomas más frecuentemente referidos en la historia clínica (disnea, fiebre, malestar general, congestión nasal, saturación de oxígeno al ingreso).

Las variables independientes fueron el antecedente de HTA, DM2 u obesidad registrado en la historia clínica de ingreso. Adicionalmente, se incluyó dentro del diagnóstico de obesidad a las personas cuyo índice de masa corporal (IMC), calculado con los datos del peso y talla obtenidos de la historia clínica, fuera mayor o igual a 30 Kg/m². Finalmente, se consideró la variable multimorbilidad como la presencia de dos o más enfermedades cardiovasculares.

Como desenlace de interés se tuvo a la función de supervivencia obtenida con los datos del tiempo de hospitalización y el desenlace de esta (vivo/muerto), considerándose a la muerte del paciente como el evento de interés.

Recogida de datos

Se realizó una revisión de historias clínicas que cumplieran los criterios de selección. La información fue recogida con la ayuda de dispositivos móviles y una ficha de recolección de datos contenida en una plataforma digital (Google Forms [®]) y se exportó en formato .csv. Se contó con la autorización administrativa para la revisión de historias de todos los hospitales involucrados y se capacitó a los investigadores en el uso de medios digitales para la recolección de datos.

Análisis estadístico

Con el archivo .csv descargado desde la plataforma de recogida de datos, se procedió a realizar la codificación de los mismos, así como una segunda revisión de los casos incluidos para explorar la posibilidad de exclusiones.

Para las variables cualitativas se utilizó estadística descriptiva con frecuencias y porcentajes, en el caso de variables cualitativas; y en el caso de variables cuantitativas, medidas de tendencia central y dispersión como medias y desviación estándar o medianas y rangos intercuartiles (RIC).

Posteriormente, se evaluaron las funciones de supervivencia iniciales mediante curvas de Kaplan-Meier y se analizó las posibles diferencias entre las funciones de supervivencia según posibles factores asociados mediante el uso de la prueba de log rank.

Posterior a ello, se realizaron regresiones de Cox para evaluar la asociación entre la presencia de enfermedades cardiovasculares (HTA, DM2, obesidad y multimorbilidad) y la mortalidad de pacientes con COVID-19, obteniéndose *hazard ratios* (HR) crudos y ajustados con sus respectivos intervalos de confianza (IC95%). Inicialmente, se usaron modelos bivariados y luego se desarrollaron modelos multivariados incluyendo variables sociodemográficas (edad, género, tener o no seguro de salud y área de residencia) y clínicas como la SatO₂ al ingreso, sintomatología al ingreso (fiebre, disnea o malestar general), ingreso a UCI o solicitud negada de ingreso a UCI. El tener seguro de salud fue asumida como un proxy de medición del acceso a servicios de salud. Estudios previos sugieren que en el ámbito de la pandemia por COVID-19, especialmente durante la primera ola, las desigualdades en el acceso a la salud, incluso medidos a través del aseguramiento de salud pueden estar relacionados con una mayor o menor tasa de mortalidad hospitalaria ^(21,22).

Para la elaboración de los modelos seguimos los siguientes pasos: a) inclu-

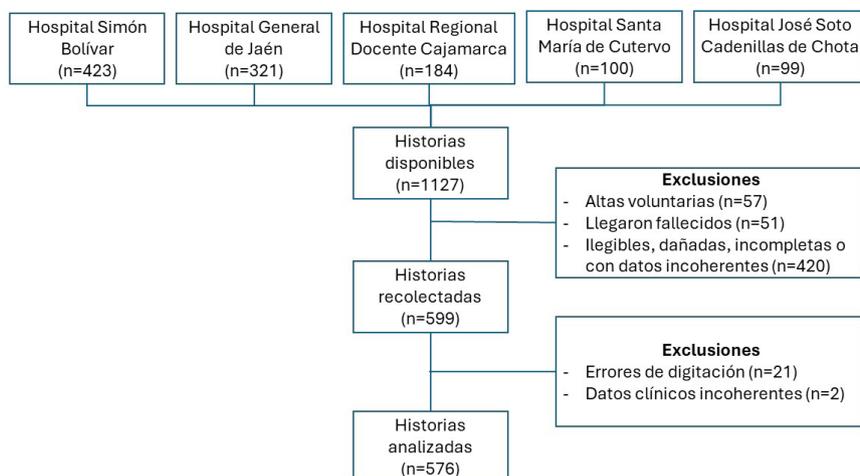


Figura 1. Flujo de inclusión de historias clínicas.

sión de variables solo con registros completos; b) establecimiento de puntos de corte en las variables edad (< 60 años/ ≥ 60 años) y saturación de oxígeno al ingreso ($\geq 90\%$, 85-89%, 81-84%, $\leq 80\%$), de acuerdo a estudios previos⁽¹³⁻¹⁵⁾; y dicotomización de variables como seguro de salud (Sí/No) para disminuir el número de categorías; c) ejecución de modelo multivariable completo y evaluación del cumplimiento del supuesto de proporcionalidad de riesgos mediante la evaluación de residuos de Schoenfeld; d) evaluación de posibles variables modificadoras de efecto (ME) para proponer modelos multivariados alternos válidos mediante estratificación. Para considerar a una variable como ME, se constató la modificación estadísticamente significativa del HR obtenido en las exposiciones de interés al realizar una regresión de Cox por subgrupos. Esta evaluación se realizó en las variables que obtenían una asociación estadísticamente significativa en el modelo multivariable inicial, siempre y cuando tuvieran una cantidad de muestra suficiente en cada subgrupo para asegurar potencias estadísticas mínimas de un 60%, ya que se consideró a estos modelos como preliminares⁽²³⁾.

Todos los análisis se realizaron mediante el uso del software estadístico R versión 4.0.5[®] y R Studio versión 2021.09.0[®]. Se consideró un valor de $p < 0,05$ como estadísticamente significativo.

Aspectos éticos

El protocolo de investigación fue aprobado por el Comité Institucional de Ética en Investigación del Hospital Regional de Cajamarca (Carta N° R028-2020-GRC/DRS/HRCAJ-UAD). Adicionalmente, el protocolo tiene el registro EI00003026, acorde al Registro Nacional de Investigaciones en Salud (PRISA) de Perú. La información recolectada y la base de datos no incluyeron datos personales o que permitan la identificación de los pacientes hospitalizados.

RESULTADOS

Descripción de las variables

Se incluyeron 576 historias clínicas. La mediana de edad de los pacientes fue 62 (RIC: 48-74) años, y un 68,2% fueron varones. El 98,4% de personas eran residentes del departamento de Cajamarca, siendo los distritos más frecuentes: Jaén (34,4%), Cajamarca (32,6%), Cutervo (9,5%), San Ignacio (8,1%) y Chota (7,8%) (Tabla 1).

La mediana de tiempo de síntomas fue de 7 (RIC: 4-10) días, los síntomas más frecuentes fueron disnea (71,9%), tos (61,5%), fiebre (43,2%) y malestar general (29,0%). Por otro lado, la distribución de las enfermedades cardiovasculares fue hipertensión arterial (28,3%), diabetes tipo 2 (20,7%) y obesidad (16,7%). Solo se observó multimorbilidad en diez pacientes.

Se hospitalizaron 438 pacientes el mismo día que ingresaron al nosocomio, 83 (14,4%) fueron hospitalizados un día después; mientras que 14 (2,4%) y 13 (2,2%) pacientes fueron hospitalizados, dos y tres días después del ingreso, respectivamente. 48 pacientes (8,3%) ingresaron a la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) y en 25 casos (4,3%) se encontraron solicitudes de ingreso a UCI que no pudieron ser atendidas por falta de camas (Tabla 1).

Análisis de sobrevida

Durante el tiempo de seguimiento, la tasa de mortalidad por COVID-19 fue de 45,1%, lo que representó 260 muertes, el tiempo medio de sobrevida fue de 11 días (IC95% 9-14). Se evidenció diferencia significativa entre las funciones de sobrevida de grupos etarios: edad ≥ 60 años y < 60 años ($p < 0,001$), categorías de saturación de oxígeno (SatO2) al ingreso ($p < 0,001$), sexo ($p = 0,04$), y solicitud de ingreso a UCI no atendida ($p < 0,001$). La única enfermedad cardiovascular que mostró funciones de supervivencia diferentes fue la HTA ($p = 0,005$) (Figura 2).

En el análisis bivariado mediante regresión de Cox, el antecedente de HTA fue la única enfermedad cardiovascular que estuvo relacionada a una mayor probabilidad de muerte por COVID-19 (HR: 1,43; IC95%: 1,12 a 1,85). Sin embargo, en el modelo multivariable ajustado por variables sociodemográficas y clínicas, no se evidenció asociación con muerte por COVID-19. Adicionalmente, en este modelo se encontró que factores como tener una edad ≥ 60 años (HR: 2,60; IC95%: 1,88 a 3,58), una SatO2 $\leq 80\%$ al ingreso (HR: 2,10; IC95%: 1,55 a 2,87) y una solicitud de UCI no atendida durante la hospitalización (HR: 2,49; IC95%: 1,69 a 3,68) se relacionaron de forma independiente con el desenlace de estudio, por lo que fueron evaluados como posibles modificadores de efecto (Tabla 2).

En ese sentido, se desarrollaron dos evaluaciones por subgrupo (Tabla 2): a) por grupo etario (edad ≥ 60 años y edad < 60 años); y b) por SatO2 al ingreso ($> 80\%$ y $\leq 80\%$). No se evaluó la variable de solicitud de UCI no atendida, debido a que el número de muestra por subgrupos no aseguraba una potencia estadística mínima. Se elaboraron cuatro modelos multivariados adicionales donde se corroboró que la variable grupo etario se comportó como un modificador de efecto en el antecedente de DM2, pasando ésta a ser estadísticamente significativa en el subgrupo de personas menores de 60 años (HR: 4,56; IC95%: 2,32 a 8,95) (Material Suplementario). Cabe destacar que en este modelo se incluyó una interacción entre la exposición (DM2) y el tiempo (tiempo de hospitalización) para lograr el cumplimiento del supuesto de proporcionalidad, por lo que se determina que esta asociación es dependiente del tiempo de hospitalización y el punto de corte que implica el cambio de dirección de la asociación se ha calculado en 22,2 días de hospitalización. Es decir, en esta investigación, los pacientes con DM2 aumentan su probabilidad de muerte por

Tabla 1. Características sociodemográficas y clínicas de pacientes con COVID-19 por condición de egreso hospitalario.

Características	Sobreviven	Fallecen	Total
	n (%) (n=316)	n (%) (n=260)	n (%) (n=576)
Edad (años) – Mediana (RIC)	54 (42-66)	69 (60-78)	62 (48-74)
Sexo			
Masculino	201 (63,6)	192 (73,8)	393 (68,2)
Femenino	115 (36,4)	68 (26,2)	183 (31,8)
Área de residencia			
Rural	79 (25,0)	90 (34,6)	169 (29,3)
Urbana	237 (75,0)	170 (65,4)	407 (70,7)
Seguro de salud			
SIS	249 (78,8)	236 (90,8)	485 (84,2)
EsSalud	26 (8,2)	7 (2,7)	33 (5,7)
Privado	3 (0,9)	2 (0,8)	5 (0,9)
PNP	1 (0,3)	1 (0,4)	2 (0,3)
No registra	37 (11,7)	14 (5,4)	51 (8,9)
Signos y síntomas al ingreso			
Disnea	214 (67,7)	200 (76,9)	414 (28,1)
Fiebre	123 (38,9)	126 (48,5)	249 (43,2)
Malestar general	104 (32,4)	63 (24,2)	167 (29,0)
Congestión nasal	12 (3,8)	21 (8,1)	33 (5,7)
Tiempo de síntomas – días Mediana (RIC)	7 (5-10)	7 (4-10)	7 (4-10)
Saturación al ingreso (%)			
≥90	180 (57,0)	80 (30,8)	260 (45,1)
85-89	69 (21,8)	56 (21,5)	125 (21,7)
81-84	27 (8,5)	22 (8,5)	49 (8,5)
≤80	40 (12,7)	102 (39,2)	142 (24,7)
Tiempo de hospitalización (días) – Mediana (RIC)	6 (3-11)	5 (3-9)	6 (3-10)
Ingreso a UCI			
Sí	6 (1,9)	42 (16,2)	48 (8,3)
No	310 (98,1)	218 (83,8)	528 (91,7)
Solicitud de ingreso a UCI no atendida			
Sí	7 (2,2)	18 (6,9)	25 (4,3)
No	309 (97,8)	242 (93,1)	551 (95,7)
Enfermedades cardiovasculares			
Hipertensión arterial	66 (20,9)	97 (37,3)	163 (28,3)
Diabetes tipo 2	57 (18,0)	62 (23,8)	119 (20,7)
Obesidad	56 (17,7)	40 (15,4)	96 (16,7)
Multimorbilidad			
No	312 (98,7)	254 (97,7)	566 (98,3)
Sí	4 (1,3)	6 (2,3)	10 (1,7)

RIC: rango intercuartil

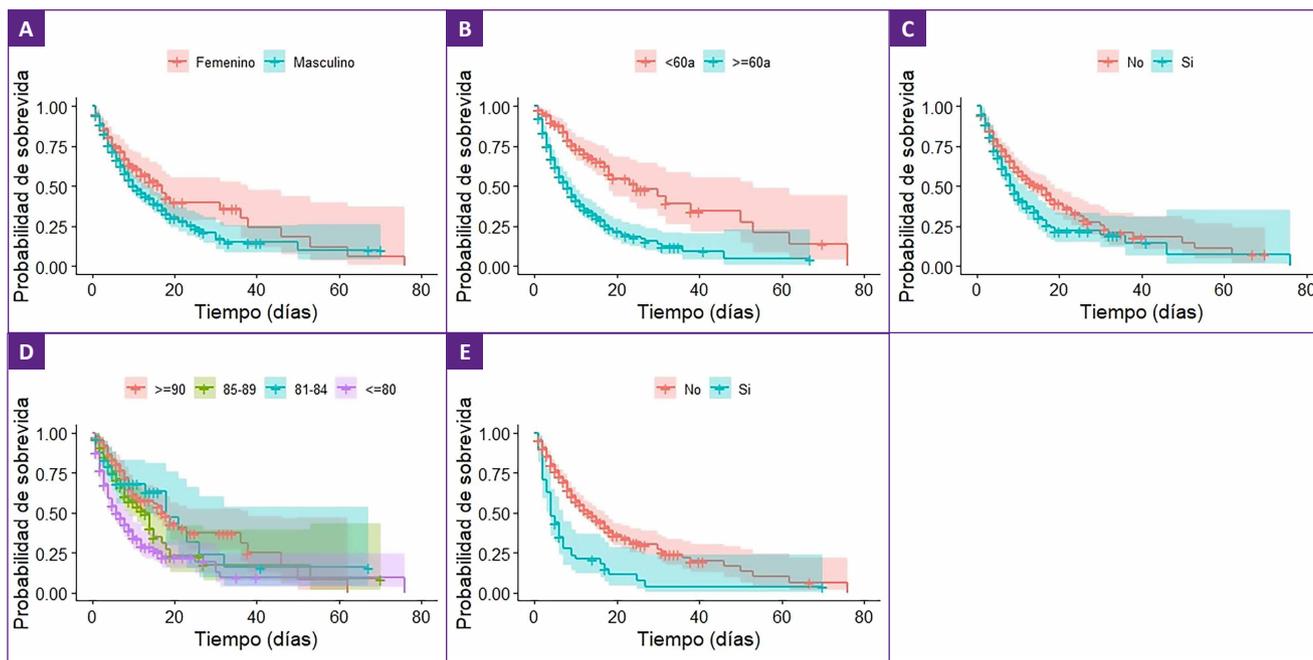


Figura 2. Curvas de Kaplan-Meier en funciones de supervivencia de pacientes hospitalizados por COVID-19 por factores asociados. **A.** Sexo, **B.** Grupo etario, **C.** Diagnóstico de HTA, **D.** Saturación de oxígeno al ingreso y **E.** Solicitud de UCI negada. * Todos los factores mostrados obtuvieron funciones de supervivencia con diferencias significativas entre sus categorías de acuerdo con log-rank test ($p < 0,05$).

COVID-19 cuando superan los 22 días de hospitalización.

De manera similar, se comprobó que el nivel de saturación de oxígeno al ingreso podría comportarse como un modificador de efecto en la asociación entre HTA y muerte por COVID-19, evidenciándose una asociación estadísticamente significativa en el subgrupo de pacientes con $\text{SatO}_2 \leq 80\%$ (HR: 1,67; IC95%: 1,04 a 2,69) (Material Suplementario).

DISCUSIÓN

Esta investigación evidenció una tasa de mortalidad hospitalaria por COVID-19 de 45,1%, encontrando asociaciones iniciales entre este evento y la edad, la saturación al ingreso, el sexo, la solicitud de ingreso a UCI no atendida y el antecedente de HTA. Estos resultados son similares a los evidenciados por el estudio publicado por Anyappoma-Ocón *et al.*, (2021) en un solo nosocomio en Cajamarca, en que se encontró una tasa de mortalidad de 39,6%, asociada a la edad mayor a 60 años, la solicitud de ingreso a UCI no atendida y la saturación de oxígeno

no menor a 80%⁽¹⁴⁾. Por otro lado, la tasa de mortalidad obtenida, así como la asociación inicial con el antecedente de HTA es coherente con la síntesis de resultados realizada en una búsqueda sistemática de estudios peruanos⁽¹⁶⁾.

El modelo multivariable ajustado por variables sociodemográficas y clínicas de importancia no evidenció asociación alguna entre las enfermedades cardiovasculares evaluadas y la mortalidad por COVID-19. Si bien esto es coherente con estudios previos locales, especialmente con el antecedente más cercano a esta investigación⁽¹⁴⁾; es importante destacar que en esta oportunidad no se busca tener un enfoque exploratorio, más bien se requiere profundizar en la asociación entre cuatro exposiciones puntuales con un desenlace (muerte por COVID-19), lo que permite delimitar mejor la complejidad del fenómeno epidemiológico estudiado.

Por ejemplo, Bae *et al.*, (2021) al realizar una de las primeras revisiones sistemáticas que estudió la asociación entre enfermedades cardiovasculares y el riesgo de morir por COVID-19, asume a priori un enfoque estratificado por edad desde la construcción metodológica del estudio, sustentado en el conocimiento teórico del incremen-

to de la incidencia de estas enfermedades con la edad⁽²⁴⁾. Posteriormente, Fernández Villalobos *et al.* (2021) en una revisión sistemática evidenció que la edad puede actuar como un modificador de efecto en la asociación entre HTA y el desenlace de mortalidad, debilitando la misma a medida que la edad se incrementa⁽²⁵⁾. No obstante, debido a que la COVID-19 es un campo de estudio en constante evolución y expansión, es importante que los modelos epidemiológicos sean abiertos a evaluar todas las posibles adaptaciones que las variables de estudio pueden tomar en los distintos escenarios y contextos de donde provienen los datos⁽²⁶⁾.

Este estudio solo evidenció dos casos de asociación estadísticamente significativa entre enfermedades cardiovasculares y muerte por COVID-19 en los modelos ajustados. Se encontró asociación entre el antecedente de HTA y el desenlace de estudio entre pacientes con SatO_2 menor a 80% al ingreso, es decir, en pacientes que ingresaban a los servicios de salud en condiciones de gravedad. Estos resultados son similares a los encontrados por dos revisiones sistemáticas previas, aunque éstos no consideraron las condiciones de gravedad al ingreso,

Tabla 2. Regresión de Cox para determinar relación entre enfermedades cardiovasculares y la mortalidad por COVID-19 en pacientes hospitalizados en el departamento de Cajamarca.

Características	Bivariado		Modelo 1*		Modelo 2		Modelo 3**		Modelo 4		Modelo 5**	
	HR (IC 95%)	Valor de p										
Hipertensión												
No	Ref.											
Sí	1,43 (1,12-1,85)	0,005	1,20 (0,90-1,59)	0,199	1,08 (0,80-1,46)	0,605	1,62 (0,75-3,46)	0,214	1,67 (1,04-2,69)	0,033	1,05 (0,74-1,49)	0,778
Diabetes tipo 2												
No	Ref.											
Sí	1,04 (0,78-1,39)	0,799	1,15 (0,84-1,57)	0,379	1,06 (0,73-1,55)	0,745	4,56 (2,32-8,95)	<0,001	1,45 (0,86-2,44)	0,165	1,33 (0,89-1,98)	0,166
Obesidad												
No	Ref.											
Sí	0,77 (0,54-1,08)	0,129	0,92 (0,64-1,34)	0,704	0,85 (0,53-1,37)	0,545	1,13 (0,56-2,27)	0,724	1,17 (0,65-2,13)	0,596	0,89 (0,55-1,45)	0,65
Multimorbilidad												
No	Ref.											
Sí	0,76 (0,31-1,87)	0,554	0,76 (0,28-2,12)	0,607	1,77 (0,49-6,42)	0,386	0,61 (0,13-2,91)	0,537	0,13 (0,01-1,17)	0,069	1,20 (0,43-3,32)	0,73

Modelo 1: Ajustado por edad, genero, área de residencia, SatO2 al ingreso, sintomatología al ingreso (fiebre, disnea, malestar general), ingreso a UCI, solicitud de ingreso a UCI negada. Se obtuvieron asociaciones significativas con el tener una edad mayor a 60 años, antecedente de solicitud a UCI negada y una SatO2 al ingreso menor o igual a 80%.

Modelo 2: Estratificado por edad (Edad ≥ 60 a). Ajustado por género, área de residencia, SatO2 al ingreso, sintomatología al ingreso (fiebre, disnea, malestar general), ingreso a UCI, solicitud de ingreso a UCI negada. Se obtuvieron asociaciones significativas con el antecedente de solicitud a UCI negada (HRa: 2,44; IC95%: 1,65-3,60) y una SatO2 al ingreso entre 85-89% (HRa: 1,42; IC95%: 1,00-2,00) o menor o igual a 80% (HRa: 2,08; IC95%: 1,53-2,83).

Modelo 3: Estratificado por edad (Edad < 60 a). Ajustado por género, área de residencia, SatO2 al ingreso, sintomatología al ingreso (fiebre, disnea, malestar general), ingreso a UCI, solicitud de ingreso a UCI negada. Se obtuvieron asociaciones significativas con el área de residencia (HRa: 1,87; IC95%: 1,02-3,44), ingreso a UCI (HRa: 2,44; IC95%: 1,65-3,60), una SatO2 al ingreso entre 85-89% (HRa: 3,02; IC95%: 1,02-9,00) o menor o igual a 80% (HRa: 5,18; IC95%: 2,83-9,51) y fiebre al ingreso (HRa: 0,43; IC95%: 0,24-0,79).

Modelo 4: Estratificado por SatO2 (≤80%). Ajustado por edad, genero, área de residencia, sintomatología al ingreso (fiebre, disnea, malestar general), ingreso a UCI, solicitud de ingreso a UCI negada. Se obtuvieron asociaciones significativas con el antecedente de solicitud a UCI negada (HRa: 2,98; IC95%: 1,67-5,33) y disnea al ingreso (HRa: 0,52; IC95%: 0,32-0,88).

Modelo 5: Estratificado por SatO2 (>80%). Ajustado por edad, genero, área de residencia, sintomatología al ingreso (fiebre, disnea, malestar general), ingreso a UCI, solicitud de ingreso a UCI negada. Se obtuvieron asociaciones significativas con el antecedente de solicitud a UCI negada (HRa: 2,88; IC95%: 1,67-4,96) y edad (HRa: 6,70; IC95%: 4,43-10,13).

* Los valores de HRa están especificados en la sección de resultados.

**Para que los modelos cumplan el supuesto de proporcionalidad se tuvieron que incluir interacciones entre variables de exposición y el tiempo.

como posibles mediadores de efecto en esta asociación^(24,25). Por otro lado, un estudio en Canadá en 167 500 personas con COVID-19 no encontró asociación entre HTA y muerte por COVID-19, sin embargo, al estratificar por grupos etarios, sí evidenció una asociación al cambiar el desenlace de muerte por uno más elaborado y compuesto denominado severidad⁽²⁷⁾. Estudios locales realizados en pacientes graves durante la primera ola también evidencian la asociación entre HTA y mortalidad por COVID-19, aunque no necesariamente hayan usado el análisis de supervivencia como herramienta metodológica para el desarrollo de sus resultados^(28,29).

Se encontró asociación estadísticamente significativa entre el antecedente de DM2 y muerte por COVID-19 entre las personas menores de 60 años; sin embargo, esta asociación se vio influenciada por el tiempo de hospitalización. La revisión de Ge *et al.*, (2022), encontró resul-

tados similares, aunque en este caso los autores encontraron asociaciones en todos los grupos etarios⁽²⁷⁾. Por otro lado, dos estudios locales que tuvieron muestras mayoritariamente conformadas por menores de 60 años lograron obtener resultados estadísticamente significativos en la asociación entre DM2 y el desenlace de muerte por COVID-19^(30,31). Una de las posibles explicaciones para los resultados obtenidos está en la naturaleza crónica de daño microvascular que tiene esta enfermedad, que puede verse favorecida en el contexto de un cuadro inflamatorio grave como el que se da en la COVID-19, por lo que a más días de hospitalización, pasado cierto punto de quiebre, la DM2 puede pasar a ser un factor contribuye en el deterioro clínico del paciente, y por ende, en su pronóstico^(32,33).

Dentro de las limitaciones de esta investigación se debe considerar el sesgo de información inherente a la estrategia de recolección de datos de historias

clínicas o fuentes secundarias. Por otro lado, este estudio no consideró la inclusión de la información de centros de otros sistemas de salud como el Seguro Social de Salud (EsSalud) o de las fuerzas armadas/policiales. No se cuenta con información pública sobre la proporción de casos atendidos en estos establecimientos en la primera ola de COVID-19, por lo que consideramos que los resultados de esta investigación no pueden ser aún extrapolados a todo el departamento de Cajamarca. Por otro lado, no se consideró la inclusión de variables relacionadas a resultados de pruebas de laboratorio debido a que el acceso a los mismos durante el periodo de estudio fue limitado y en algunos casos nulo, debido al colapso del sistema de salud peruano durante los primeros meses de la pandemia por COVID-19.

A pesar de estas limitaciones, se considera que el análisis de datos de la primera ola de COVID-19 es una oportuni-

dad para replantear los conocimientos generados de manera preliminar y bajo el contexto de una necesidad imperiosa de información que no permitió la elaboración de modelos más complejos y realistas de la asociación entre factores sociales, demográficos y de salud y los desenlaces de COVID-19⁽³⁴⁾. Adicionalmente, estos datos tienen la ventaja de permitir el análisis de la historia natural de la enfermedad, sin la inclusión de otras variables como la presencia de variantes de interés o de la implementación de la inmunización poblacional contra la COVID-19.

Finalmente, se concluye que en pacientes hospitalizados en establecimientos de salud del departamento de Cajamarca durante la primera ola de la pandemia de COVID-19 en el 2020, existió una asociación entre la muerte por COVID-19 e hipertensión arterial en pacientes con SatO₂ menor a 80% al ingreso; y entre muerte por COVID-19 y diabetes tipo 2 en pacientes con menos de 60 años

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Chams N, Chams S, Badran R, Shams A, Araji A, Raad M, Mukhopadhyay S, Stroberg E, Duval EJ, Barton LM, Hajj Hussein I. COVID-19: A Multidisciplinary Review. *Front Public Health*. 2020; 8:383. DOI: 10.3389/fpubh.2020.00383.
- Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet Lond Engl*. 2020;395(10229):1054–62. DOI:10.1016/S0140-6736(20)30566-3
- Lv F, Gao X, Huang AH, Zu J, He X, Sun X, et al. Excess diabetes mellitus-related deaths during the COVID-19 pandemic in the United States. *EClinicalMedicine*. 2022; 54:101671. DOI: 10.1016/j.eclinm.2022.101671.
- Ho JSY, Fernando DI, Chan MY, Sia CH. Obesity in COVID-19: A Systematic Review and Meta-analysis. *Ann Acad Med Singapore*. 2020;49(12):996–1008. DOI:10.47102/annals-acadmedsg.2020299
- Sawadogo W, Tsegaye M, Gizaw A, Adera T. Overweight and obesity as risk factors for COVID-19-associated hospitalisations and death: systematic review and meta-analysis. *BMJ Nutr Prev Health*. 2022;5(1). DOI:10.1136/bmjnp-2021-000375
- Khairy Y, Naghibi D, Moosavi A, Sardareh M, Azami-Aghdash S. Prevalence of hypertension and associated risks in hospitalized patients with COVID-19: a meta-analysis of meta-analyses with 1468 studies and 1,281,510 patients. *Syst Rev*. 2022;11(1):242. DOI:10.1186/s13643-022-02111-2
- Ribeiro AC, Uehara SC da SA. Systemic arterial hypertension as a risk factor for the severe form of covid-19: scoping review. *Rev Saúde Pública*. 2022;56:20. DOI:10.11606/s1518-8787.2022056004311
- Son H, Zhang D, Shen Y, Jaysing A, Zhang J, Chen Z, et al. Social Determinants of Cardiovascular Health: A Longitudinal Analysis of Cardiovascular Disease Mortality in US Counties From 2009 to 2018. *J Am Heart Assoc*. 2023;12(2):e026940. DOI:10.1161/JAHA.122.026940
- Galanis G, Hanieh A. Incorporating Social Determinants of Health into Modelling of COVID-19 and other Infectious Diseases: A Baseline Socio-economic Compartmental Model. *Soc Sci Med*. 2021;274:113794. DOI: 10.1016/j.socscimed.2021.113794
- John-Baptiste A, Moulin MS, Ali S. Are COVID-19 models blind to the social determinants of health? A systematic review protocol. *BMJ Open*. 2021;11(7):e048995. DOI:10.1136/bmjopen-2021-048995
- Centro Nacional de Epidemiología, Prevención y Control de Enfermedades. Sala situacional COVID-19 [Internet]. Tableau Software. 2021 [citado el 28 de junio de 2021]. Disponible en: https://public.tableau.com/views/SALASITUACIONALCOVID19/MODELOFINAL?:embed=y&:showVizHome=no&:host_url=https%3A%2F%2Fpublic.tableau.com%2F&:embed_code_version=3&:tabs=no&:tooltips=yes&:animate_transition=yes&:display_static_image=no&:display_spinner=no&:display_overlay=yes&:display_count=yes&:language=es&:publish=yes&:loadOrderID=0
- Araujo-Castillo R. Dos años de pandemia, una batalla que aún no termina. *Acta Médica Peru*. 2022;39(1):3–6. DOI: 10.35663/amp.2022.39.1.2374
- Hueda-Zavaleta M, Copaja-Corzo C, Bardales-Silva F, Flores-Palacios R, Barreto-Rocchetti L, Benites-Zapata VA. Factores asociados a la muerte por COVID-19 en pacientes admitidos en un hospital público en Tacna, Perú. *Rev Peru Med Exp Salud Pública*. 2021;38(2). DOI:10.17843/rpmesp.2021.382.7158
- Anyaypoma-Ocón W, Vásquez SÑ, Bustamante-Chávez HC, Cruz ES-D la, Zavaleta-Gavidia V, Angulo-Bazán Y. Factores asociados a letalidad por COVID-19 en un hospital de la región Cajamarca en Perú. *Rev Peru Med Exp Salud Pública*. 2021;38(4):501–11. DOI:10.17843/rpmesp.2021.384.8890
- Valladares-Garrido MJ, Alvarez-Risco A, Vasquez-Elera LE, Valdiviezo-Morales CG, Martinez-Rivera RN, Cruz-Zapata AL, et al. Factors Associated with Mortality in Patients with COVID-19 from a Hospital in Northern Peru. *Sustainability*. 2023;15(5):4049. DOI:10.3390/su15054049
- Díaz MYV, Caballero-Alvarado J. Factores asociados a la mortalidad en pacientes hospitalizados por COVID-19 en Perú. Una revisión sistemática. *Rev Cuerpo Méd Hosp Nac Almanzor Aguinaga Asenjo*. 2023;16(4). DOI:10.35434/rmhnaaa.2023.164.2205
- Celentano D, Szklo M. *Gordis. Epidemiología*. Elsevier B.V.; 2016. 432 p.
- Hernández-Vásquez A, Azañedo D, Vargas-Fernández R, Bendezu-Quispe G. Association of Comorbidities With Pneumonia and Death Among COVID-19 Patients in Mexico: A Nationwide Cross-sectional Study. *J Prev Med Pub Health*. 2020;53(4):211–9. DOI:10.3961/jpmph.20.186
- Amado-Tineo J, Ayala-García R, Apolaya-Segura M, Mamani-Quiroz R, Matta-Pérez J, Valenzuela-Rodríguez G, et al. Factores asociados a mortalidad en enfermedad SARS-CoV-2 grave de un hospital peruano. *Rev Cuerpo Méd Hosp Nac Almanzor Aguinaga Asenjo*. 2021;14(3):280–6. DOI:10.35434/rmhnaaa.2021.143.1245
- Sisnieguez CEL, Espeche WG, Salazar MR. Arterial hypertension and the risk of severity and mortality of COVID-19. *Eur Respir J*. 2020; 55(6). DOI: 10.1183/13993003.01148-2020
- Pereira FAC, Filho FMHS, de Azevedo AR, de Oliveira GL, Flores-Ortiz R, Valencia LIO, et al. Profile of COVID-19 in Brazil—risk factors and socioeconomic vulnerability associated with disease outcome: retrospective analysis of population-based registers. *BMJ Glob Health*. 2022;7(12):e009489. DOI:10.1136/bmjgh-2022-009489
- Campbell T, Galvani AP, Friedman G, Fitzpatrick MC. Exacerbation of COVID-19 mortality by the fragmented United States healthcare system: A retrospective observational study. *Lancet Reg Health Am*. 2022;12:100264. DOI:10.1016/j.lana.2022.100264
- Zhang Y, Hedo R, Rivera A, Rull R, Richardson S, Tu XM. Post hoc power analysis: is it an informative and meaningful analysis? *Gen Psychiatry*. 2019;32(4):e100069. DOI: 10.1136/gpsych-2019-100069
- Bae S, Kim SR, Kim M-N, Shim WJ, Park S-M. Impact of cardiovascular disease and risk factors on fatal outcomes in patients with COVID-19 according to age: a systematic review and meta-analysis. *Heart Br Card Soc*. 2021;107(5):373–80. DOI: 10.1136/heartjnl-2020-317901
- Fernández Villalobos NV, Ott JJ, Klett-Tammen CJ, Bockey A, Vanella P, Krause G, et al. Effect modification of the association between comorbidities and severe course of COVID-19 disease by age of study participants: a systematic review and meta-analysis. *Syst Rev*. 2021;10:194. DOI: 10.1186/s13643-021-01732-3
- Bours MJL. Using mediators to understand effect modification and interaction. *J Clin Epidemiol*. 2023;163:117–21. DOI: 10.1016/j.jclinepi.2023.09.005
- Ge E, Li Y, Wu S, Candido E, Wei X. Association of pre-existing comorbidities with mortality and disease severity among 167,500 individuals with COVID-19 in Canada: A population-based cohort study. *PLOS ONE*. 2021;16(10):e0258154. DOI: 10.1371/journal.pone.0258154
- Aguirre-Milachay E, León-Figueroa DA, Chumán-Sánchez M, Romani L, Runzer-Colmenares FM. Factors associated with mortality in patients hospitalized for COVID-19 admitted to a tertiary hospital in Lambayeque, Peru, during the first wave of the pandemic. *PLOS ONE*. 2023;18(5):e0285133. DOI: 10.1371/journal.pone.0285133
- Valenzuela-Rodríguez GV, Rodríguez-Morales AJ, Mamani-Quiroz R, Ayala-García R, Pérez K, Sarmiento C, et al. Factores de riesgo cardiovascular y evolución de pacientes con COVID-19 atendidos en un Hospital Nacional de Referencia de Lima, P. *Rev Peru Investig En Salud*. 2021;5(3):195–200. DOI: 10.35839/repis.5.3.1071
- Yupari IL, Aguirre LB, Azabache JR, Sevillano JB, Díaz AR. Factores de riesgo de mortalidad por COVID-19 en pacientes hospitalizados: Un modelo de regresión logística: Risk Factors for Mortality

- from COVID-19 in Hospitalized Patients: A Logistic Regression Model. *Rev Fac Med Humana*. 2021; 21(1). DOI: 10.25176/RFMH.v21i1.3264
31. Alva N, Asqui G, Alvarado GF, Muchica F. Factores de riesgo de ingreso a unidad de cuidados intensivos o mortalidad en adultos hospitalizados por COVID-19 en altura. *Rev Peru Med Exp Salud Pública*. 2022;39:143–51. DOI:10.17843/rpmesp.2022.392.10721
32. Wargny M, Potier L, Gourdy P, Pichelin M, Amadou C, Benhamou P-Y, et al. Predictors of hospital discharge and mortality in patients with diabetes and COVID-19: updated results from the nationwide CO-RONADO study. *Diabetologia*. 2021;64(4):778–94. DOI: 10.1007/s00125-020-05351-w
33. Ferguson M, Vel J, Phan V, Ali R, Mabe L, Cherner A, et al. Coronavirus Disease 2019, Diabetes, and Inflammation: A Systemic Review. *Metab Syndr Relat Disord*. 2023;21(4):177–87. DOI: 10.1089/met.2022.0090
34. Quinn TJ, Burton JK, Carter B, Cooper N, Dwan K, Field R, et al. Following the science? Comparison of methodological and reporting quality of covid-19 and other research from the first wave of the pandemic. *BMC Med*. 2021;19(1):46. DOI: 10.1186/s12916-021-01920-x