

UNIVERSIDAD PRIVADA ANTENOR ORREGO
FACULTAD DE MEDICINA HUMANA
PROGRAMA DE ESTUDIO DE MEDICINA HUMANA



TESIS PARA OPTAR EL TÍTULO PROFESIONAL DE MÉDICO CIRUJANO

Hipoalbuminemia como predictor de estancia hospitalaria prolongada en pacientes con COVID-19 en el hospital Regional Docente de Trujillo

Línea de investigación:

Enfermedades infecciosas y tropicales

Autor:

Zafra Fernández, Laura Belen

Jurado Evaluador:

Presidente: Vásquez Tirado Gustavo Adolfo

Secretario: Brito Martínez Henry José

Vocal: Guzmán Ventura Wilmer Valdemar

Asesor:

Chávez Rimarachín Manuel Bertoni

Código Orcid: <https://orcid.org/0000-0003-1229-0036>

TRUJILLO – PERÚ

2024

Fecha de Sustentación: 25/07/2024

Hipoalbuminemia como predictor de estancia hospitalaria prolongada en pacientes con COVID-19 en el hospital Regional Docente de Trujillo

INFORME DE ORIGINALIDAD



FUENTES PRIMARIAS

1	hdl.handle.net Fuente de Internet	3%
2	repositorio.upao.edu.pe Fuente de Internet	3%
3	repositorio.unap.edu.pe Fuente de Internet	2%

Excluir citas Activo
Excluir bibliografía Activo

Excluir coincidencias < 1%

Manuel B. Chávez Rimarachin
MEDICINA INTERNA
CMP. 39834 RNE. 19588

Declaración de originalidad


Yo, **Manuel Bertoni Chávez Rimarachín**, docente del Programa de Estudio de Medicina Humana, de la Universidad Privada Antenor Orrego, asesor de la tesis de investigación titulada "**Hipoalbuminemia como predictor de estancia hospitalaria prolongada en pacientes con COVID-19 en el hospital Regional Docente de Trujillo**", autor **Laura Belen Zafra Fernández**, dejo constancia de lo siguiente:

- El mencionado documento tiene un índice de puntuación de similitud de 7 %. Así lo consigna el reporte de similitud emitido por el software Turnitin el viernes 26 de julio de 2024.
- He revisado con detalle dicho reporte y la tesis, y no se advierte indicios de plagio.
- Las citas a otros autores y sus respectivas referencias cumplen con las normas establecidas por la universidad.

Lugar y fecha: Trujillo, 26 de julio de 2024

ASESOR

Dr. Chávez Rimarachín Manuel Bertoni
DNI: 18162927
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1229-0036>
FIRMA:


Manuel B. Chávez Rimarachín
MEDICINA INTERNA
CMP. 39834 · RNE. 19588

AUTOR

Zafra Fernández, Laura Belen
DNI: 72443991
FIRMA:



DEDICATORIA

A mis papás Alberto y Sonia Zafra, por ser mi inspiración, mi apoyo y sostenerme en todo momento.

A mis hermanos Gabriel y Ana por ser mi compañía, y mi motivación para continuar siempre.

AGRADECIMIENTOS

A Dios por darme la sabiduría y fuerza que le pedí en mis oraciones.

A Víctor y Yolanda Torres, Felipe y Helmi Castro, dos hermosos matrimonios que me han dado su apoyo a lo largo de la carrera.

A mi asesor, Dr. Manuel Chávez Rimarachín por la orientación y el tiempo que dedico a las correcciones de este trabajo.

ÍNDICE

DEDICATORIA	4
AGRADECIMIENTOS	4
RESUMEN	4
ABSTRACT	5
I. INTRODUCCIÓN	7
II. PLAN DE INVESTIGACIÓN	11
II.1. Enunciado del problema:	11
II.2. Hipótesis:	11
II.3. Objetivos:	11
III. MATERIAL Y MÉTODO	13
III. 1. Diseño de estudio:	13
III.2. Población, muestra y muestreo:	13
III.3. Definición Operacional De Variables	16
III.4. Procedimientos y Técnicas	18
III.5. Plan de análisis de datos	19
III.6. Aspectos éticos	19
IV. RESULTADOS	20
V. DISCUSIÓN	23
VI. CONCLUSIONES	28
VII. RECOMENDACIONES	29
VIII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS:	30
IX. ANEXOS	36

RESUMEN

OBJETIVO: Evaluar si la hipoalbuminemia es un factor asociado a estancia hospitalaria prolongada en pacientes con COVID-19.

MATERIAL Y MÉTODO: Se realizó un estudio analítico de cohorte retrospectiva, donde se analizaron 242 historias clínicas de pacientes con COVID-19 a los que se les realizaron pruebas de albúmina durante su estancia hospitalaria en el Hospital Regional Docente de Trujillo entre los años 2020 - 2021 extraídas de la base de datos estadística del hospital. Se empleó la prueba de Chi cuadrado de Pearson (X^2) como medida de asociación, se calculó el riesgo relativo (RR) utilizando un intervalo de confianza del 95% y consideró un valor menor a 5% ($p < 0,05$) como significativo.

RESULTADOS: Se demostró que la hipoalbuminemia es un factor de riesgo para estancia hospitalaria prolongada en pacientes con COVID-19 con un RR=4,90 (IC 95%: 3,30 - 7,29; $p=0,001$). Las variables, recuento absoluto de linfocitos al ingreso, hipertensión arterial y obesidad son las que se asocian a estancia hospitalaria prolongada en pacientes con COVID-19 ($p=0,008$; $p=0,047$; $p=0,015$). Al contrario de las variables AST elevada ($p=0,112$), ALT elevada ($p=0,569$), creatinina elevada ($p=0,105$), diabetes mellitus 2 (0,16), edad ($p=0,155$), sexo ($p=0,549$), las cuales no están asociadas a estancia hospitalaria prolongada.

CONCLUSIÓN: Se comprobó que la hipoalbuminemia es un factor asociado a estancia hospitalaria prolongada en pacientes con COVID-19.

PALABRAS CLAVE: Covid-19, Hipoalbuminemia, Hospitalización, factores de riesgo.

ABSTRACT

OBJECTIVE: To determine an association between the hypoalbuminaemia and prolonged hospital stay in patients with COVID-19.

METHODS: A retrospective cohort analysis was carried out, which analyzed 242 clinical histories of patients with COVID-19 who underwent albumin tests during their hospital stay at the Trujillo Regional Teaching Hospital between 2020 - 2021 from the hospital's statistical database. Pearson's chi-squared test (χ^2) as a measure of association the relative risk (RR) was calculated using a 95% confidence interval and a value less than 5% ($p < 0,05$) was considered as significant.

RESULTS: Hypoalbuminemia was shown to be a risk factor for prolonged hospital stay in patients with COVID-19 with RR=4.90 (95% CI: 3.30 - 7.29; $p=0.001$). Variables, absolute lymphocyte count at admission, hypertension and obesity are those associated with prolonged hospital stay in patients with COVID-19 ($p=0.008$; $p=0.047$; $p=0.015$). Contrary to the high AST variables ($p=0.112$), high ALT ($p=0.569$), high creatinine ($p=0.105$), diabetes mellitus 2 (0.16), age ($p=0.155$), sex ($p=0.549$), which are not associated with prolonged hospital stay.

CONCLUSION: Hypoalbuminemia was found to be a risk factor for prolonged hospital stay in patients with COVID-19.

KEY WORDS: Covid-19, Hypoalbuminaemia, Hospitalization, Risk Factors.

PRESENTACIÓN

De acuerdo con el Reglamento de Grados y Títulos de la Universidad Privada Antenor Orrego, presento la Tesis Titulada “Hipoalbuminemia como predictor de estancia hospitalaria prolongada en pacientes con COVID-19 en el hospital Regional Docente de Trujillo”, un estudio observacional analítico de cohorte retrospectiva, que tiene el objetivo de evaluar si la hipoalbuminemia es un factor asociado a estancia hospitalaria prolongada en pacientes con COVID-19 en el Hospital Regional Docente de Trujillo en el periodo 2020 – 2021. Con la intención de contribuir a la formación médica de calidad.

Por lo tanto, someto la presente Tesis para obtener el Título de Médico Cirujano a evaluación del Jurado.

I. INTRODUCCIÓN

El COVID-19 ha causado una seria preocupación para la salud global, desencadenando una pandemia que ha tenido un impacto significativo tanto en la población mundial como en el sistema sanitario (1).

La intensidad de esta enfermedad puede ir desde una manifestación leve o moderada a una presentación más grave. Debido a la infección causada por el virus SARS-CoV-2 en los neumocitos tipo II, provocando daño alveolar difuso y disminuyendo el intercambio de gases. Esto conduce al desarrollo de síndrome de dificultad respiratoria aguda, el que en múltiples casos es seguido de una falla orgánica multisistémica que resulta en el deceso del paciente (2).

La estancia hospitalaria se refiere al período completo durante el cual un paciente permanece en las instalaciones de un centro de salud, desde su ingreso hasta el día en que recibe el alta hospitalaria. Para un hospital de tercer nivel (III) la estancia hospitalaria es considerada prolongada, cuando el paciente se encuentra hospitalizado de 9 días a más, teniendo en cuenta que el promedio de permanencia en cama óptimo según el MINSA es entre 6 a 8 días (3)(4).

Es importante considerar a la estancia hospitalaria como uno de los criterios que nos señalan el correcto funcionamiento del servicio que brinda el establecimiento de salud, teniendo en cuenta que factores como la disponibilidad de camas y el riesgo de adquirir una infección intrahospitalaria ocasionará que permanezcan más tiempo hospitalizados incrementando no solo la estancia hospitalaria sino también la mortalidad, todo esto influirá en los recursos que el hospital necesite, aumentando los costos sanitarios y por lo tanto la calidad de atención que brinde este (5)(6)(7).

Teniendo en cuenta que hay factores que contribuyen al compromiso de los pacientes influyendo en los días de hospitalización, siendo algunos de estos la proporción de pacientes por personal sanitario, el tamaño del hospital y factores propios de los pacientes. En el Perú dos de cada tres defunciones por COVID-19 ocurren en adultos mayores y presentan un factor importante que son las comorbilidades, las más frecuentes que se presentan en los pacientes con Covid-19 son diabetes, hipertensión, enfermedades cardiovasculares, neoplasias malignas (8)(9)(10). Se necesita tener en cuenta estas características en los

pacientes con COVID-19 para prever los recursos necesarios en cada nivel de atención (11).

En relación con los biomarcadores que se asocian con la progresión de la enfermedad, es preciso su identificación para así poder estratificar a los pacientes según el riesgo de gravedad que presenten y garantizar la prevención, detección y tratamiento adecuado de las complicaciones (12).

La albúmina es una proteína sintetizada por los hepatocitos del hígado, conformando la mitad del total de proteínas plasmáticas en pacientes sanos por lo que se encuentra circulando de forma abundante en el plasma, funciona regulando la presión oncótica plasmática, el mantenimiento de la función ácido-base, además de unir y transportar sustancias endógenas y exógenas (13).

En los pacientes que permanecen hospitalizados y comprometidos, la hipoalbuminemia es uno de los trastornos que más predominan, por lo que se utiliza para evaluar la gravedad de la enfermedad, debido a que se disminuye la síntesis de albúmina, aumenta su degradación y depuración; por ello se va a ver afectada su distribución entre el espacio intravascular y extravascular (14).

Así mismo durante la inflamación que es causada por la enfermedad crónica principal o comorbilidades como la obesidad, diabetes o dislipidemia que presenta el paciente, las citocinas inflamatorias producidas van a aumentar la permeabilidad capilar en consecuencia aumenta el volumen de distribución de la albúmina ocasionando hipoalbuminemia (16).

En el caso de COVID - 19, la citocina que se encuentra aumentada es la interleucina-6 debido al estado inflamatorio que presenta esta enfermedad, disminuyendo la transcripción de ARNm de albúmina en consecuencia se inhibe la síntesis hepática de albúmina ya que se prioriza la síntesis de las proteínas de fase aguda como la proteína C reactiva (14)(15). La albumina cuenta con propiedades antioxidantes relacionadas con su grupo tiol, el que reacciona con especies oxidantes producidas por el estrés oxidativo que ocurre en el COVID -19, induciendo una albumina desnaturalizada y aumentado su catabolismo en las células endoteliales (16).

También se ha expuesto en los estudios de autopsia realizados usando microscopía electrónica se ha observado que el virus del COVID – 19 causa daño directo al encontrar partículas virales dentro de las células epiteliales bronquiales y alveolares tipo 2 (17). Este daño endotelial, se manifiesta en mayor medida en el COVID – 19, conduciendo a la pérdida de la integridad de la barrera epitelio-endotelial que junto con la reacción hiperinflamatoria en la que se encuentra el paciente induce a un síndrome de fuga capilar pulmonar, en el que el albumina se extravasa a través de la apertura de las uniones interendoteliales contribuyendo al desarrollo de hipoalbuminemia (18).

Akirov A et al. (Israel, 2017), uno de los factores que estudiaron fue el tiempo de hospitalización asociado con los niveles bajos de albúmina. En este estudio los pacientes hospitalizados con hipoalbuminemia al ingreso (albúmina sérica <3,5 g/dL) se relacionan con una duración media de la hospitalización más larga de 7 ± 11 días, en contraste con los pacientes que presentan niveles normales de albúmina al momento de su ingreso, de 5 ± 7 días ($p < 0,001$), independientemente de la edad del paciente, a la vez que si no se normalizan los niveles de albúmina antes del alta hospitalaria se asociará con un mayor riesgo de mortalidad (19).

Rezaeifar et al. (Irán, 2023), realizó un estudio transversal en donde se incluyeron 428 pacientes hospitalizados con COVID-19, se consideró a los niveles de albúmina sérica menores a 3,5 g/dL como hipoalbuminemia y se observó que la estancia hospitalaria fue mayor en estos pacientes ($8,91 \pm 7,97$ días) en comparación a los pacientes sin hipoalbuminemia ($p=0,04$). La hipoalbuminemia también tuvo una relación con el ingreso en UCI, la ventilación mecánica y la muerte ($p < 0,0001$). Los niveles de albúmina se correlacionaron negativamente a ALT ($p=0,011$), aunque la hipocalcemia fue muy frecuente (59,1%) no tuvo una influencia significativa en la estancia hospitalaria (20).

Acharya R et al. (EE. UU., 2021), llevo a cabo un estudio retrospectivo de casos y controles, conformado por 352 historias, tomando como valor de hipoalbuminemia < 3,5 g/dL, la duración de la hospitalización fue mayor en este grupo con una duración de 9,33 días frente a 4,48 días ($p < 0,05$); este grupo también tuvo uso de ventilación mecánica y desarrollo de SDRA frente al grupo con albumina normal (13,23%, $p < 0,05$ y 19,35% $p < 0,05$) (21).

Zerbato V et al. (Italia, 2022), realizó un estudio longitudinal prospectivo en pacientes con diagnóstico de COVID -19, donde de los primeros 50 pacientes incluidos, se documentó una prevalencia de hipoalbuminemia de casi el 50% (3,5 g/dL). Considerando una mediana de estancia hospitalaria de 12 días se llega a la conclusión de que un nivel más alto de albúmina sérica predice una estancia hospitalaria más corta ($p < 0,001$) (22).

Wu Y et al. (China, 2020), ejecutó un estudio retrospectivo en 125 pacientes en donde se consideró como estancia hospitalaria prolongada ≥ 14 días y una hipoalbuminemia menor a < 35 g/L, relacionándose esta a una estancia hospitalaria prolongada ($p = 0,001$), otras variables que también se relacionaron a estos resultados fueron niveles más altos de proteína C reactiva ($p = 0,000$), AST ($p = 0,005$), dímero D ($p = 0,006$) y niveles más bajos de recuento de linfocitos ($p = 0,001$), recuento de plaquetas ($p = 0,017$), y calcio ($p = 0,000$) (23).

Para este estudio se considera hipoalbuminemia a una albúmina sérica $< 3,5$ g/dL, teniendo en cuenta los estudios realizados anteriormente y el valor normal de albúmina considerada en los valores de laboratorio del Hospital Regional Docente de Trujillo (19, 20, 21, 22).

Este estudio tiene como objetivo identificar la relevancia de la hipoalbuminemia como predictor de estancia hospitalaria prolongada en pacientes con COVID-19. Permitiendo así la identificación temprana y la estratificación de los pacientes con riesgo de presentar una estancia hospitalaria prolongada, para poder realizar esfuerzos preventivos que nos permitan no solo el manejo adecuado de la hipoalbuminemia y la enfermedad principal sino también una planificación del uso de los recursos del sistema de salud, como son la infraestructura, el personal de salud y los equipos necesarios para evitar la carga excesiva de este, reduciendo el periodo de días de hospitalización para responder de manera eficiente a la demanda de atención médica requerida, optimizando el tiempo de estancia hospitalaria por paciente.

II. PLAN DE INVESTIGACIÓN

II.1. Enunciado del problema:

¿LA HIPOALBUMINEMIA ES UN PREDICTOR PARA ESTANCIA HOSPITALARIA PROLONGADA EN PACIENTES CON COVID-19 EN EL HOSPITAL REGIONAL DOCENTE DE TRUJILLO EN EL PERIODO 2020 - 2021?

II.2. Hipótesis:

H0: La hipoalbuminemia no es un predictor de estancia hospitalaria prolongada en pacientes con COVID-19.

H1: La hipoalbuminemia es un predictor de estancia hospitalaria prolongada en pacientes con COVID-19.

II.3. Objetivos:

OBJETIVO GENERAL:

Evaluar si la hipoalbuminemia es un factor asociado a estancia hospitalaria prolongada en pacientes con COVID-19 en el hospital regional docente de Trujillo en el periodo 2020 – 2021.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS:

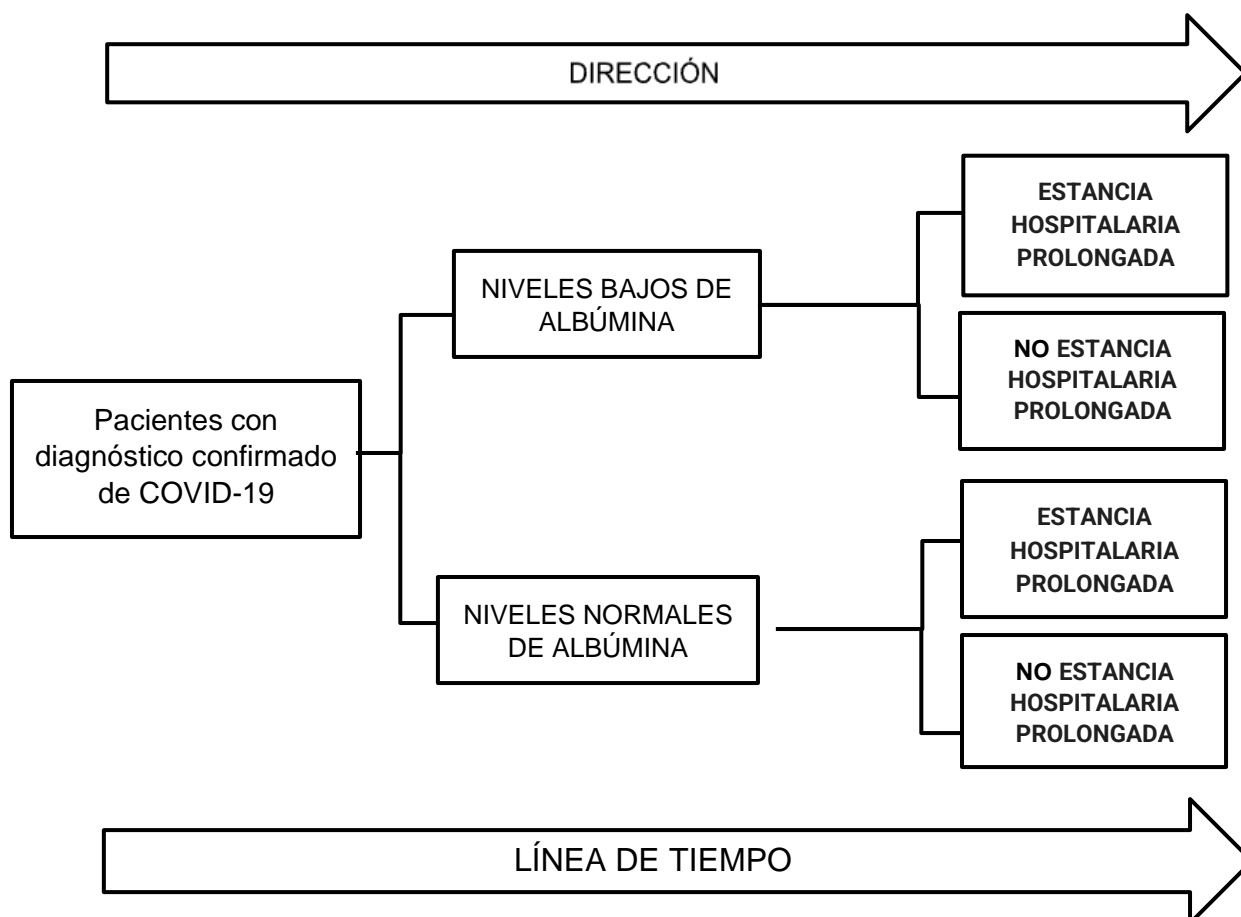
- Determinar la incidencia de estancia hospitalaria prolongada en los pacientes con COVID-19 e hipoalbuminemia.
- Determinar la incidencia de estancia hospitalaria prolongada en los pacientes con COVID-19 sin hipoalbuminemia.
- Determinar el riesgo relativo de estancia hospitalaria en relación con la hipoalbuminemia en los pacientes con COVID-19.
- Determinar si la variable recuento absoluto de linfocitos al ingreso se encuentra asociada a la estancia hospitalaria prolongada en pacientes con COVID-19.
- Determinar si la variable AST se encuentra asociada a la estancia hospitalaria prolongada en pacientes con COVID-19.

- Determinar si la variable ALT se encuentra asociada a la estancia hospitalaria prolongada en pacientes con COVID-19.
- Determinar si la variable creatinina sérica se encuentra asociada a la estancia hospitalaria prolongada en pacientes con COVID-19.
- Determinar si la variable hipertensión arterial se encuentra asociada a la estancia hospitalaria prolongada en pacientes con COVID-19.
- Determinar si la variable diabetes mellitus 2 se encuentra asociada a la estancia hospitalaria prolongada en pacientes con COVID-19.
- Determinar si la variable edad se encuentra asociada a la estancia hospitalaria prolongada en pacientes con COVID-19.
- Determinar si la variable sexo se encuentra asociada a la estancia hospitalaria prolongada en pacientes con COVID-19.
- Determinar si la variable obesidad se encuentra asociada a la estancia hospitalaria prolongada en pacientes con COVID-19.
- Determinar si la hipoalbuminemia está asociada a estancia hospitalaria prolongada ajustada a las variables intervinientes asociadas.

III. MATERIAL Y MÉTODO

III. 1. Diseño de estudio:

Observacional Analítico de Cohorte Retrospectiva



III.2. Población, muestra y muestreo:

Población de estudio

Pacientes mayores de edad atendidos en el HRDT (Hospital Regional Docente de Trujillo) que son diagnosticados con COVID-19 a los que se le realiza prueba de albúmina sérica durante su estancia en el Hospital Regional Docente de Trujillo y que cumplan con la normativa posterior.

Criterios de elegibilidad

Criterios de inclusión

- Pacientes con un diagnóstico positivo SARS-CoV-2 mediante prueba molecular (Prueba PCR) o prueba de antígeno y sintomatología de COVID-19 (fiebre, pérdida del sentido del olfato o del gusto, cansancio, disnea, alteraciones gastrointestinales, etc.).
- Pacientes a los que se le realiza prueba de albúmina sérica durante su estancia hospitalaria.
- Pacientes mayores de 18 años.
- Pacientes de ambos sexos.

Criterios de exclusión

- Pacientes que son portadores asintomáticos de SARS-CoV-2.
- Pacientes con antecedente de enfermedades hepáticas crónicas.
- Pacientes con antecedentes de enfermedades renales crónicas.
- Pacientes con diagnóstico de tuberculosis.
- Pacientes con diagnóstico de VIH.
- Pacientes con enfermedades neoplásicas.
- Pacientes embarazadas.

Muestra:

Unidad de Análisis

Los pacientes que asistieron al Hospital Regional Docente de Trujillo durante el periodo entre los años 2020 - 2021 y que cumplieron los criterios de selección.

Tipo de Muestreo

El tipo de muestreo fue probabilístico aleatorizado simple, se consideró el registro hospitalario de atenciones anuales extraído de la base de datos estadística del Hospital Regional Docente de Trujillo.

Tamaño de Muestra

Se calculó el tamaño de muestra usando el programa EPIDAT 4.2, donde:

- Riesgo en expuestos: 32,110%
- Riesgo en no expuestos: 16,670%
- Riesgo relativo a detectar: 1,926%
- Razón no expuestos/expuestos: 1,00
- Nivel de confianza: 95,0%
- Tamaño de muestra 242

Potencia (%)	Tamaño de la muestra*		
	Expuestos	No expuestos	Total
80,0	121	121	242

La muestra de población estuvo conformada por 121 pacientes con hipoalbuminemia y la población no expuesta de 121 pacientes sin hipoalbuminemia.

III.3. Definición Operacional De Variables

NOMBRE	TIPO	ESCALA DE MEDICIÓN	REGISTRO
VARIABLE EXPOSICIÓN: ALBÚMINA SÉRICA	CUALITATIVA	NOMINAL	CON HIPOALBUMINEMIA/SIN HIPOALBUMINEMIA
VARIABLE RESPUESTA: ESTANCIA HOSPITALARIA PROLONGADA	CUALITATIVA	NOMINAL	SÍ/NO
VARIABLES INTERVINIENTES	TIPO	ESCALA DE MEDICIÓN	ÍNDICE
RECUENTO ABSOLUTO DE LINFOCITOS AL INGRESO	CUALITATIVA	NOMINAL	NORMAL/DISMINUIDO
AST	CUALITATIVA	NOMINAL	NORMAL/ELEVADA
ALT	CUALITATIVA	NOMINAL	NORMAL/ELEVADA
CREATININA SÉRICA	CUALITATIVA	NOMINAL	NORMAL/ELEVADA
HIPERTENSIÓN ARTERIAL	CUALITATIVA	NOMINAL	SÍ/NO
DIABETES MELLITUS 2	CUALITATIVA	NOMINAL	SÍ/NO
EDAD	CUALITATIVA	ORDINAL	18 - 49 AÑOS 50 - 74 AÑOS ≥ 75 AÑOS
SEXO	CUALITATIVA	NOMINAL	MASCULINO/FEMENINO
OBESIDAD	CUALITATIVA	NOMINAL	SÍ/NO

- **ALBÚMINA SÉRICA:**

Albúmina sérica con el valor más bajo tomada durante la hospitalización con los equipos biomédicos los cuales ya tiene establecidos los límites mínimos y máximos, consignados en los registros de laboratorio de la historia clínica.

- ALBÚMINA <3,4 g/dL → HIPOALBUMINEMIA
- ALBÚMINA ≥ 3,5 g/dL → NO HIPOALBUMINEMIA (19, 20, 21, 22,24)

- **ESTANCIA HOSPITALARIA PROLONGADA:**

Pacientes que estuvieron en hospitalización de 9 días a más, desde la fecha de ingreso hasta la fecha de egreso, dato obtenido de la historia clínica.

(3)(4)

- **RECUENTO TOTAL DE LINFOCITOS AL INGRESO:**

Recuento absoluto de linfocitos al ingreso tomado con los equipos biomédicos los cuales ya tiene establecidos los límites mínimos y máximos consignados en los registros de laboratorio de la historia clínica.

- 2000 células/mm³ → NORMAL
- ≤ 2000 células/mm³ → DISMINUÍDO (25)

- **AST (aspartato aminotransferasa):**

AST al ingreso tomado con los equipos biomédicos los cuales ya tiene establecidos los límites mínimos y máximos consignados en los registros de laboratorio de la historia clínica.

- < 40 U/L → NORMAL
- ≥ 40 U/L → ELEVADA (26)

- **ALT (alanina aminotransferasa):**

ALT al ingreso tomado con los equipos biomédicos los cuales ya tiene establecidos los límites mínimos y máximos obtenidos consignados en los registros de laboratorio de la historia clínica.

- < 40 U/L → NORMAL
- ≥ 40 U/L → ELEVADA (26)

- **CREATININA SÉRICA:**

Creatinina sérica al ingreso tomada con los equipos biomédicos los cuales ya tiene establecidos los límites mínimos y máximos consignados en los registros de laboratorio de la historia clínica.

- $<1,2$ mg/dL → NORMAL
- $\geq 1,2$ mg/dL → ELEVADA (27)

- **HIPERTENSIÓN ARTERIAL:**

Paciente que está registrado en la historia clínica con diagnóstico de hipertensión arterial o que presenta una presión de $\geq 120/80$ mmHg.

- **DIABETES MELLITUS 2:**

Paciente con diagnóstico de diabetes registrado en la historia clínica, registrado en historia clínica o que presenta una glucosa ≥ 200 mg/dL.

- **EDAD:**

Edad de la paciente registrada en la hoja de filiación de la Historia Clínica.

- **SEXO:**

Sexo del paciente registrado en la hoja de filiación de la Historia Clínica.

- **OBESIDAD:**

Paciente con diagnóstico de obesidad registrado en la historia clínica.

III.4. Procedimientos y Técnicas

Tras haber obtenido el permiso del director del Hospital Regional Docente de Trujillo y del Comité de Bioética de la Universidad Privada Antenor Orrego, se revisó la base de datos del hospital y se seleccionaron las historias clínicas de los pacientes que cumplieran con los criterios de selección antes mencionados, se verificó que las historias clínicas pertenezcan al

grupo de expuestos o al de no expuestos y se realizó una selección aleatorizada simple de las historias clínicas.

Los datos obtenidos de las historias clínicas se ingresaron a una matriz de datos en el Microsoft Excel 2016, luego se exportaron al paquete estadístico IBM SPSS Statistics 26 para su proceso.

III.5. Plan de análisis de datos

Los datos se procesaron en el paquete estadístico IBM SPSS Statistics 26. Los resultados se exhibieron mediante tablas cruzadas, se usaron frecuencias absolutas y porcentajes para las variables cualitativas. Se empleó la prueba de Chi cuadrado de Pearson (X^2) para posteriormente ser sometidas al análisis bivariado, como medida de asociación se calculó el riesgo relativo (RR) utilizando un intervalo de confianza del 95% y considerará un valor menor a 5% ($p < 0,05$) como significativo. Se realizó el análisis multivariado de las variables asociadas en el análisis bivariado.

III.6. Aspectos éticos

En la presente investigación se consideraron las pautas internacionales promulgadas por el Consejo de las Organizaciones Internacionales de Ciencias Médicas (CIOMS) (28). En esta investigación no fue necesario utilizar un consentimiento informado, debido al tipo de estudio retrospectivo y se solicitó el permiso correspondiente para acceder a los datos de la base estadística del hospital.

El estudio actual garantizó la confidencialidad de la información asociada a los participantes de la investigación y los datos se compartieron de forma anónima restringiendo el acceso de terceros a ellos.

IV. RESULTADOS

Se realizó un estudio observacional, analítico de cohorte retrospectiva, en pacientes con diagnóstico de COVID-19 atendidos en el Hospital Regional Docente de Trujillo entre los años 2020 - 2021, se formaron las cohortes de 121 pacientes cada una en función a que si presentaban o no hipoalbuminemia.

Del total de pacientes con covid-19 con hipoalbuminemia, el 85,1% tienen estancia hospitalaria prolongada. Del total de pacientes con covid-19 sin hipoalbuminemia, el 17,4% tienen estancia hospitalaria prolongada. Se demuestra que la hipoalbuminemia es un factor predictor de estancia hospitalaria prolongada en pacientes con COVID-19 y existe una relación significativa entre estas variables con un RR=4,90 (IC 95%: 3,30 - 7,29; p=0,001) (Tabla 1).

Las variables, recuento absoluto de linfocitos al ingreso, hipertensión arterial y obesidad son las que se asocian a estancia hospitalaria prolongada en pacientes con COVID-19 (p=0,008; p=0,047; p=0,015), considerándose a la hipertensión arterial (RR=1,38; IC 95%: 1,04-1,85) y obesidad (RR=1,50; IC 95%: 1,15-1,95) como factores predictores de estancia hospitalaria prolongada (Tabla 1).

A diferencia de las variables AST, ALT, creatinina, diabetes mellitus 2, edad y sexo que no se asociaron a estancia hospitalaria (p=0,112; p=0,569; p=0,105; p=0,16; p=0,155; p=0,549) (Tabla 1).

En el análisis multivariado solo la variable hipoalbuminemia (p=0,000) se asocia a estancia hospitalaria prolongada en pacientes con COVID-19 cuando es ajustada por las variables recuento absoluto de linfocitos al ingreso, hipertensión arterial y obesidad (Tabla 2).

Tabla 1

Variables asociadas a estancia hospitalaria prolongada en pacientes COVID-19 en el Hospital Regional Docente de Trujillo entre los años 2020 - 2021.

Variables		Estancia hospitalaria prolongada				Total	p	RR (IC 95%)
		Si		No				
		Recuento	%	Recuento	%			
Hipoalbuminemia	Si	103	85.1	18	14.9	121	0,001	4,90 (3,30 - 7,29)
	No	21	17.4	100	82.6	121		
Recuento absoluto de linfocitos al ingreso	Disminuido	122	53.3	107	46.7	229	0,008	3,46 (0,96-12,46)
	Normal	2	15.4	11	84.6	13		
AST	Elevada	35	60.3	23	39.7	58	0,112	1,25 (0,97-1,61)
	Normal	89	48.4	95	51.6	184		
ALT	Elevada	41	53.9	35	46.1	76	0,569	1,08 (0,83-1,40)
	Normal	83	50.0	83	50.0	166		
Creatinina sérica	Elevada	7	77.8	2	22.2	9	0,105	1,55 (1,07-2,25)
	Normal	117	50.2	116	49.8	233		
Hipertensión arterial	Si	19	67.9	9	32.1	28	0,047	1,38 (1,04-1,85)
	No	105	49.1	109	50.9	214		
Diabetes Mellitus 2	Si	24	61.5	15	38.5	39	0,16	1,25 (0,94-1,66)
	No	100	49.3	103	50.7	203		
Edad	18-49	42	44.2	53	55.8	95	0,155	0,88 (0,56-1,40)
	50-74	70	57.4	52	42.6	122		
	75 a +	12	50.0	12	50.0	24		
Sexo	Masculino	72	52.9	64	47.1	136	0,549	1,08 (0,84-1,39)
	Femenino	52	49.1	54	50.9	106		
Obesidad	Si	21	72.4	8	27.6	29	0,015	1,50 (1,15-1,95)
	No	103	48.4	110	51.6	213		

p: X^2 de Pearson; p < 0,05 significativo

RR: riesgo relativo; IC: intervalo de confianza

Tabla 2

Hipoalbuminemia ajustada por las variables significativas como predictor para estancia hospitalaria prolongada en pacientes COVID-19 en el Hospital Regional Docente de Trujillo entre los años 2020 - 2021.

Parámetro	B	Error estándar	95% de intervalo de confianza de Wald		Contraste de hipótesis			RR ajustado	95% IC de Wald para RR ajustado	
			Inferior	Superior	Chi-cuadrado de Wald	gl	p		Inferior	Superior
(Intersección)	-2.531	0.7239	-3.949	-1.112	12.218	1	0.000	0.080	0.019	0.329
[Hipoalbuminemia]	1.541	0.2419	1.067	2.015	40.602	1	0.000	4.671	2.907	7.504
[Recuento absoluto de linfocitos al ingreso]	0.806	0.7157	-0.597	2.209	1.269	1	0.260	2.239	0.551	9.105
[Hipertensión arterial]	0.014	0.2546	-0.485	0.513	0.003	1	0.956	1.014	0.616	1.670
[Obesidad]	0.199	0.2440	-0.280	0.677	0.663	1	0.416	1.220	0.756	1.968

Regresión de Poisson

RR: riesgo relativo; IC: intervalo de confianza

V. DISCUSIÓN

La pandemia ocasionada por el Coronavirus tipo 2 desencadenó una crisis sanitaria, económica y social a nivel global. Esto llevó a que se elaboraran estudios que permitan abordar el manejo de esta enfermedad y por tanto la utilización de los recursos hospitalarios de una manera eficiente para brindar una buena calidad de atención durante la estancia hospitalaria del paciente, uno de estos recursos importantes durante la pandemia fue la disponibilidad de camas que tenía el establecimiento de salud, al permanecer más tiempo hospitalizados los pacientes había menos camas disponibles para los nuevos ingresos. Por tal motivo en este estudio observacional analítico, se analizaron dos cohortes de 121 pacientes con diagnóstico de COVID-19 cada una caracterizadas por sí presentaban hipoalbuminemia o no, se busca evaluar la importancia de la hipoalbuminemia, la cual ha sido vinculada anteriormente a una respuesta inflamatoria y resultados desfavorables en enfermedades infecciosas (29), como factor predictor de estancia hospitalaria prolongada en pacientes con COVID-19.

En relación a los resultados obtenidos de las 242 historias clínicas en este estudio se evidencia que el 85,1% (103) de los pacientes con hipoalbuminemia tuvieron estancia hospitalaria prolongada, por el contrario, en el grupo de pacientes sin hipoalbuminemia el 17,4% (21) tuvieron estancia hospitalaria prolongada. En el estudio realizado por Chen J, China, se halló que el alta hospitalaria de 215 pacientes (86,3%) fue después de 16 días, presentando una estancia hospitalaria prolongada (30). Caizheng Yu, China, realizó un estudio que estuvo conformado por 1663 pacientes hospitalizados con COVID-19, en donde el 50,1% presentaban hipoalbuminemia ($p < 0,05$) (31).

Conforme a los resultados obtenidos en este estudio se encontró que existe una relación significativa entre la hipoalbuminemia y estancia hospitalaria prolongada en los pacientes con COVID-19 ($p = 0,001$). Además, en nuestra población de estudio se evidenció que los pacientes con COVID-19 que tienen hipoalbuminemia son 3,9 veces más propensos a tener estancia hospitalaria prolongada en comparación a los que no tienen hipoalbuminemia con un $RR = 4,90$ (IC 95%: 3,30 - 7,29). En el análisis multivariado la hipoalbuminemia se asocia a estancia hospitalaria prolongada en pacientes con COVID-19 cuando es ajustada por las

variables recuento absoluto de linfocitos al ingreso, hipertensión arterial y obesidad ($p=0,000$).

Estos resultados corresponden con los hallados por Wu Y, et al, quienes de un grupo de 125 pacientes con COVID-19 se evidenció que casi la mitad de los pacientes (47.2%) que fueron dados de alta después de ≥ 14 días tenían niveles significativamente más bajos de albúmina ($p=0,001$) (23). Se ha documentado en estudio longitudinal prospectivo, Zerbato V, Italia, que en 586 pacientes que conforman el 67,8% presentaban hipoalbuminemia ($<3,5$ g/dL) siendo 12 días la mediana de los días de hospitalización, y encontrando que una albúmina más alta predecía un tiempo de hospitalización más corto ($p<0,001$) (22).

También Akirov A, et al, encontró que en los pacientes con hipoalbuminemia leve a marcada (2,5-3,5 mg/dL, $<2,5$ mg/dL), la duración media de la estadía en el hospital fue significativamente más extensa de 9 ± 11 días ($p<0,001$) (19). Del mismo modo, Acharya R, en un estudio retrospectivo de casos y controles, conformado por 352 historias clínicas halló que en el grupo que presentaba albúmina sérica baja $< 3,5$ g/dL la duración de la hospitalización fue mayor con una duración de 9,33 días frente a 4,48 días ($p < 0,05$) (21).

Juyi L., también documentó en su estudio que la albúmina fue menor conforme avanzaba la enfermedad ($p<0,001$) teniendo la estancia hospitalaria un promedio de duración de 13,00 días (32). De manera similar en un estudio observacional realizado por De la Rica R., España, se detectó una relación entre la disminución de los niveles de albúmina con una mayor permanencia de los pacientes en el hospital ($p < 0,001$) en pacientes con COVID-19 (33).

En la explicación de por qué la hipoalbuminemia es un factor asociado a estancia hospitalaria prolongada se pueden considerar varios puntos, primeramente, hay que tener en cuenta la albúmina está estrechamente relacionada con la inflamación y la nutrición del paciente, siendo el COVID-19 una enfermedad en la que encontramos un estado inflamatorio activo, al margen del estado nutricional del paciente (34). Esta liberación de mediadores inflamatorios dada por la activación de la inmunidad celular como reacción al virus SARS-CoV-2 junto a el daño directo que virus de esta enfermedad a nivel intracelular de los neumocitos tipo 2 llevan a

la pérdida de la barrera epitelial-endotelial, (35) todo esto conduce al escape desde el compartimiento intravascular al extravascular de líquidos y proteínas entre ellas la albúmina, aumentando el volumen de distribución de esta (36).

Más aún en el COVID-19 que va progresando hasta llegar a un estado hiperinflamatorio, la vida media de la albúmina se reduce ya que se descompone más rápido y se deja de sintetizar en el hígado debido a que las citoquinas disminuyen la transcripción genética del ARNm de la albúmina para dar prioridad a la producción de otros reactivos de fase aguda (18) ocasionando la disminución de su volumen en sangre. La albúmina también tiene propiedades antioxidantes que ayudan en la reparación de lesiones por ello la hipoalbuminemia puede tener repercusiones sistémicas en los órganos vitales (37). A medida que la enfermedad se agrava hay una mayor reacción inflamatoria por tanto una mayor disminución de la albúmina, la que se correlaciona con una estancia hospitalaria más larga de los pacientes (19).

Respecto al recuento absoluto de linfocitos al ingreso, en nuestro estudio se halló este se asocia a estancia hospitalaria prolongada ($p=0,008$). En un estudio realizado por Wu Y, se documentó que los pacientes con un tiempo de hospitalización más largo ≥ 14 días tenían un recuento de linfocitos considerablemente más bajos ($p=0,001$) (23). Debido a que el virus SARS-CoV ocasiona que se generen respuestas inducidas por las citoquinas proinflamatorias que afectan a los linfocitos y conducen a una exacerbación del cuadro del paciente, siendo un factor de riesgo para un aumento de los días de hospitalización (38).

Con relación al AST y ALT el 60.3% (35) y el 53.9% (41) de los pacientes con estancia hospitalaria presentaron niveles elevados, y no se asoció a una estancia hospitalaria prolongada ($p=0,112$; $p=0,569$).

En el estudio de Wu Y se detectó niveles elevados de ALT (22/125; 17,60%) y AST (18/125; 14,40%) en el grupo a largo plazo ($p=0,005$) (23). Mientras tanto en un estudio realizado por Huang J, las pruebas de AST y ALT aumentaron ligeramente pero no tuvieron significancia clínica y estadística ni un valor predictivo para el resultado del COVID-19 ($p=0,8$) (39).

La diferencia de resultados obtenidos en nuestro estudio con los estudios comparados puede deberse a que los datos de la ALT y la AST recogidos en nuestro estudio probablemente fueron tomados al ingreso de los pacientes. De manera similar en el estudio de Cai Qa, más del 90% de los pacientes presentaban ALT y AST leves al ingreso y durante la hospitalización el 24% de los pacientes aumentaron 3 veces más el límite superior normal de ALT y el aumento de AST fue moderado presente en solo el 12% de ellos (40). También Wangs S, halló en su estudio que el nivel de ALT al tomado durante la hospitalización fue mayor frente al tomado al ingreso ($p < 0,00001$) (41).

En nuestro estudio se muestra que la creatinina sérica no se asocia a la estancia hospitalaria prolongada ($p=0,105$). Los resultados coinciden con el estudio de Wu Y, en donde solo el 8,80% (11/125) presentaron creatinina elevada y no se relacionó con un tiempo de hospitalización largo (>14 días) ($p=0,519$) (23).

En cuanto a las comorbilidades se encontró que en los pacientes con estancia hospitalaria prolongada la hipertensión se asoció y es un factor de riesgo para estancia hospitalaria prolongada $RR=1,38$ (IC 95%: 1,04 - 1,85; $p=0,047$). Así mismo en un estudio realizado por Chiam T, se demostró que la hipertensión arterial se asoció significativamente con la estancia hospitalaria prolongada ($p < 0,05$) con una mediana de duración de 12,34 días. (42)

A diferencia de la diabetes mellitus 2 que no se asoció a esta ($p=0,16$). Lo mismo ocurrió en el análisis de metarregresión que realizó Soetedjo NNM, en donde se documentó que la diabetes mellitus 2, no influyó en el tiempo de hospitalización ($p=0,40$) (43).

En cuanto al grupo etario de los pacientes con estancia hospitalaria prolongada se muestra que la edad no se asocia a estancia hospitalaria prolongada en este estudio ($p=0,155$). Igualmente, en la investigación efectuada por Wu Y, donde se consideró al grupo de estancia hospitalaria prolongada ≥ 14 días, no asociándose la edad a este grupo ($p=2,086$) (23).

En el análisis de la asociación de estancia hospitalaria prolongada y sexo en nuestro estudio se halló que el sexo no se asocia esta ($p=0,549$). Sucedió de igual manera en el estudio llevado a cabo por Soetedjo NNM en donde el sexo no influyó

en el tiempo de hospitalización ($p=0,76$) (43). También en el estudio realizado por Cueva, aun cuando los pacientes del sexo masculino estuvieron más tiempo hospitalizados, el sexo no se asoció a un tiempo de hospitalización prolongado ($p=0,144$) (44).

En nuestro se observó que la obesidad se asocia y es un factor de riesgo para estancia hospitalaria prolongada $RR=1,50$ (IC 95%: 1,15-1,95; $p=0,015$). Así como en el estudio que realizó Martínez, donde la obesidad estuvo asociada significativamente a una mayor estancia hospitalaria media de 17 días ($p<0,05$). Posiblemente esto se debe a que la obesidad puede incrementar la producción de citocina proinflamatorias que exacerban el cuadro de COVID-19 al aumentar el estrés oxidativo, alargando así el tiempo de estancia hospitalaria (45).

Las limitaciones de este estudio residen en el diseño del estudio, que es de tipo retrospectivo lo que influyó en el adecuado control de las variables, también no se pudo evaluar la duración completa de la enfermedad desde su inicio hasta el alta hospitalaria por completo porque no se contaba con el dato de desde cuando empezaron los síntomas hasta la hospitalización. Tampoco se realizó un seguimiento a los pacientes después del alta y no se contó con valor final de la albúmina. Otra limitación es que no se consideró la variable gravedad de COVID-19, teniendo en cuenta que los pacientes hospitalizados en el HRDT fueron pacientes con COVID-19 moderado a severo, pudiendo influir esto en la estancia hospitalaria prolongada. A pesar de esto nuestro estudio aporta evidencia de los casos de COVID-19 que fueron atendidos en el HRDT, y nos da una guía del funcionamiento del sistema sanitario de Trujillo.

VI. CONCLUSIONES

1. La hipoalbuminemia está asociada a la estancia hospitalaria prolongada en pacientes COVID-19.
2. Los pacientes con covid-19 que tienen hipoalbuminemia son 3,9 veces más propensos a tener estancia hospitalaria prolongada en pacientes COVID-19.
3. Solo la variable hipoalbuminemia se asocia a estancia hospitalaria prolongada cuando es ajustada por las variables significativas recuento absoluto de linfocitos al ingreso, hipertensión arterial y obesidad.
4. No existe asociación entre las variables linfocitos al ingreso, hipertensión arterial, obesidad, edad, sexo, AST, ALT, creatinina sérica, diabetes mellitus 2 y la estancia hospitalaria prolongada en pacientes COVID-19.

VII. RECOMENDACIONES

Se recomienda que se identifique y preste especial atención a los pacientes con COVID-19 que presentan hipoalbuminemia para el manejo adecuado de la enfermedad y la planificación de uso de los recursos y personal de salud del hospital, para así al optimizar estos recursos el hospital no se saturará al haber un mayor índice de rotación de camas y se reducirán los costos de la atención que lleva el tener a un paciente hospitalizado por un largo tiempo, todo esto contribuirá a que se brinde una atención médica de calidad con acciones eficaces.

Se insta a que, en busca de nuevas soluciones, el personal de salud analice estrategias para acortar el tiempo de estancia hospitalaria que son puestas en práctica en otros hospitales a nivel nacional e internacional y puedan ser ejecutadas en su hospital.

En futuras investigaciones se deben realizar estudios prospectivos en donde se evalúe la eficacia, seguridad y el valor terapéutico de la albúmina en los pacientes COVID-19 así como otras formas de corregir la hipoalbuminemia en estos pacientes.

VIII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS:

1. Sharma A, Ahmad Farouk I, Lal SK. COVID-19: A Review on the Novel Coronavirus Disease Evolution, Transmission, Detection, Control and Prevention. *Viruses*. 2021 Jan 29;13(2):202.
2. 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 Jul 29;8:383.
3. Resolución Ministerial N° 1101-2017/MINSA, que aprueba la Directiva Administrativa N° 243-MINSA/2017/DGOS Directiva Administrativa que regula los aspectos metodológicos para la evaluación del cumplimiento de las metas institucionales, indicadores de desempeño y compromisos de mejora de los servicios, para la entrega económica, establecida en el artículo 15 del Decreto Legislativo N° 1153;44.
4. Ruíz Semba E. Factores Asociados a Estancia Hospitalaria Prolongada en el Servicio De Medicina Interna Hospital Nacional Arzobispo Loayza 2016. [Tesis maestría] Lima: Universidad San Martin de Porres; 2016.
5. Besa JJV, Masamayor EMI, Tamondong-Lachica DR, Palileo-Villanueva LM. Prevalence and predictors of prolonged length of stay among patients admitted under general internal medicine in a tertiary government hospital in Manila, Philippines: a retrospective cross-sectional study. *BMC Health Serv Res*. 2023 Jan 18;23(1):50.
6. Díaz-Koo Cristian Jesús, Fernández-Mogollón Jorge, Hirakata Nakayama César. Características de los pacientes con estancia prolongada en el servicio de cirugía general del Hospital Nacional Almanzor Aguinaga Asenjo. *Rev. Cuerpo Méd. HNAAA*. 2020. 13(3): 251-256.
7. Lama, J. Factores pronósticos de mortalidad, tiempo de estancia hospitalaria prolongado y deterioro funcional en el adulto mayor hospitalizado [Tesis doctoral]. Lima: Universidad Peruana Cayetano Heredia; 2021.

8. Cillóniz C, Polverino E, Ewig S, Aliberti S, Gabarrús A, Menéndez R, et al. Impact of age and comorbidity on cause and outcome in community-acquired pneumonia. *Chest*. 2013;144(3):999–1007.
9. Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X, Zhang J, et al. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel Coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China. *JAMA*. 2020;323(11):1061–9.
10. 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 Publica*. 2021;38(2):214–23.
11. Rees EM, Nightingale ES, Jafari Y, Waterlow NR, Clifford S, B. Pearson CA, et al. COVID-19 length of hospital stay: a systematic review and data synthesis. *BMC Med [Internet]*. 2020;18(1).
12. Chen S, Zhang D, Zheng T, Yu Y, Jiang J. DVT incidence and risk factors in critically ill patients with COVID-19. *J Thromb Thrombolysis*. 2021;51(1):33–9.
13. Moman RN, Gupta N, Varacallo M. Physiology, Albumin. En: *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020.
14. Gounden V, Vashisht R, Jialal I. Hypoalbuminemia. En: *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021
15. Aziz M, Fatima R, Assaly R. Elevated interleukin-6 and severe COVID-19: A meta-analysis. *J Med Virol*. 2020;92(11):2283–5.
16. Altomare A, Baron G, Brioschi M, Longoni M, Butti R, Valvassori E, Tremoli E, Carini M, Agostoni P, Vistoli G, Banfi C, Aldini G. N-Acetyl-Cysteine Regenerates Albumin Cys34 by a Thiol-Disulfide Breaking Mechanism: An Explanation of Its Extracellular Antioxidant Activity. *Antioxidants (Basel)*. 2020 Apr 28;9(5):367.

17. Ackermann M, Verleden SE, Kuehnel M et al. Pulmonary Vascular Endothelialitis, Thrombosis, and Angiogenesis in Covid-19. *N Engl J Med* 2020; 383: 120–8.
18. De la Rica R, Borges M, Aranda M, Del Castillo A, Socias A, Payeras A, Rialp G, Socias L, Masmiquel L, Gonzalez-Freire M. Low Albumin Levels Are Associated with Poorer Outcomes in a Case Series of COVID-19 Patients in Spain: A Retrospective Cohort Study. *Microorganisms*. 2020 Jul 24;8(8):1106.
19. Akirov A, Masri-Iraqi H, Atamna A, Shimon I. Low albumin levels are associated with mortality risk in hospitalized patients. *Am J Med*. 2017;130(12):1465.
20. Rezaeifar A, Tabatabaee A, Siavash M, Akbari M. Is there any link between Hyperphosphatemia, Hypoalbuminemia, and Hypocalcemia with Hospital Outcomes in COVID-19 Patients? *Int J Prev Med*. 2023 Jan 20; 14:3.
21. Acharya R, Poudel D, Bowers R, Patel A, Schultz E, Bourgeois M, Paswan R, Stockholm S, Batten M, Kafle S, Lonial K, Locklear I. Low Serum Albumin Predicts Severe Outcomes in COVID-19 Infection: A Single-Center Retrospective Case-Control Study. *J Clin Med Res*. 2021 May;13(5):258-267.
22. Zerbato V, Sanson G, De Luca M, Di Bella S, di Masi A, Caironi P, Marini B, Ippodrino R, Luzzati R. The Impact of Serum Albumin Levels on COVID-19 Mortality. *Infect Dis Rep*. 2022 Apr 20;14(3):278-286.
23. Wu Y, Hou B, Liu J, Chen Y, Zhong P. Risk Factors Associated With Long-Term Hospitalization in Patients With COVID-19: A Single-Centered, Retrospective Study. *Front Med (Lausanne)*. 2020 Jun 9; 7:315.
24. Kheir M, Saleem F, Wang C, Mann A, Chua J. Higher albumin levels on admission predict better prognosis in patients with confirmed COVID-19. *PLoS One*. 2021;16(3).

25. Suárez OV. Aspectos nutricionales en el paciente neurocrítico. *Rev cuba med intensiva emerg.* 2018;17(0):41–50.
26. Lei F, Liu Y-M, Zhou F, Qin J-J, Zhang P, Zhu L, et al. Longitudinal association between markers of liver injury and mortality in COVID-19 in China. *Hepatology.* 2020;72(2):389–98.
27. Ponti G, Maccaferri M, Ruini C, Tomasi A, Ozben T. Biomarkers associated with COVID-19 disease progression. *Crit Rev Clin Lab Sci.* 2020;57(6):389–99.
28. Organización Panamericana de la Salud, Consejo de Organizaciones Internacionales de las Ciencias Médicas, Organización Panamericana de la Salud. Pautas éticas internacionales para la investigación relacionada con la salud con seres humanos. Cuarta Edición. Ginebra; 2016.
29. Wiedermann C.J. Hypoalbuminemia as Surrogate and Culprit of Infections. *Int. J. Mol. Sci.* 2021; 22:4496.
30. Chen J, Qi T, Liu L, Ling Y, Qian Z, Li T, et al. Clinical progression of patients with COVID-19 in Shanghai, China. *J Infect.* (2020) 80: e1–6.
31. Yu C, Lei Q, Li W, Wang X, Li W, Liu W. Epidemiological and clinical characteristics of 1663 hospitalized patients infected with COVID-19 in Wuhan, China: a single-center experience. *J Infect Public Health.* 2020 Sep;13(9):1202-1209.
32. Li J, Li M, Zheng S, Li M, Zhang M, Sun M, Li X, Deng A, Cai Y, Zhang H. Plasma albumin levels predict risk for nonsurvivors in critically ill patients with COVID-19. *Biomark Med.* 2020 Jul;14(10):827-837.
33. De la Rica R, Borges M, Aranda M, Del Castillo A, Socias A, Payeras A, Rialp G, Socias L, Masmiquel L, Gonzalez-Freire M. Low Albumin Levels Are Associated with Poorer Outcomes in a Case Series of COVID-19 Patients in Spain: A Retrospective Cohort Study. *Microorganisms.* 2020 Jul 24;8(8):1106.

- 34.** Liu Y., Yang Y., Zhang C., Huang F., Wang F., Yuan J., Wang Z., Li J., Li J., Feng C., et al. Clinical and biochemical indexes from 2019-nCoV infected patients linked to viral loads and lung injury. *Sci. China Life Sci.* 2020; 63:364–374.
- 35.** Wu MA, Fossali T, Pandolfi L, Carsana L, Ottolina D, Frangipane V, Rech R, Tosoni A, Lopez G, Agarossi A, Cogliati C, Meloni F, Marchini B, Nebuloni M, Catena E, Colombo R. Hypoalbuminemia in COVID-19: assessing the hypothesis for underlying pulmonary capillary leakage. *J Intern Med.* 2021 Jun;289(6):861-872.
- 36.** Bakker J., Horowitz J.M., Hagedorn J., Kozloff S., Kaufman D., Castro R. Blood Volume and Albumin Transudation in Critically Ill COVID-19 Patients. *Crit. Care.* 2021; 25:1–4.
- 37.** Ferrer R, Mateu X, Maseda E, Yébenes JC, Aldecoa C, De Haro C, Ruiz-Rodriguez JC, Garnacho-Montero J. Non-oncotic properties of albumin. A multidisciplinary vision about the implications for critically ill patients. *Expert Rev Clin Pharmacol.* 2018 Feb;11(2):125-137.
- 38.** Chen N, Zhou M, Dong X, Qu J, Gong F, Han Y, Qiu Y, Wang J, Liu Y, Wei Y, Xia J, Yu T, Zhang X, Zhang L. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet.* 2020 Feb 15;395(10223):507-513.
- 39.** Huang J, Cheng A, Kumar R, Fang Y, Chen G, Zhu Y, Lin S. Hypoalbuminemia predicts the outcome of COVID-19 independent of age and co-morbidity. *J Med Virol.* 2020 Oct;92(10):2152-2158.
- 40.** Cai Q, Huang D, Yu H, Zhu Z, Xia Z, Su Y, et al. COVID-19: Abnormal liver function tests. *J Hepatol.* 2020;73(3):566–74.
- 41.** Wang S, Han P, Xiao F, Huang X, Cao L, Zhou Z, et al. Manifestations of liver injury in 333 hospitalized patients with coronavirus disease 2019. *China J Dig* 2020;40(3). 10.3760

- 42.** Chiam T, Subedi K, Chen D, Best E, Bianco FB, Dobler G, Papas M. Hospital length of stay among COVID-19-positive patients. *J Clin Transl Res.* 2021 Jun 5;7(3):377-385. PMID: 34239994; PMCID: PMC8259605.
- 43.** Soetedjo NNM, Iryaningrum MR, Damara FA, Permadhi I, Sutanto LB, Hartono H, Rasyid H. Prognostic properties of hypoalbuminemia in COVID-19 patients: A systematic review and diagnostic meta-analysis. *Clin Nutr ESPEN.* 2021 Oct; 45:120-126.
- 44.** Vargas C, Victoria M. Factores clínicos, epidemiológicos y laboratoriales asociados a la estancia hospitalaria prolongada en pacientes con COVID-19 en el Hospital Simón Bolívar, Junio-Agosto 2020. Universidad Nacional de Cajamarca; 2021.
- 45.** Martínez Urbistondo M, Mora Vargas A, Expósito Palomo E, Aparicio de Miguel M, Castejón Díaz R, Daimiel L, Ramos López O, San Cristóbal R, Martínez JA, Vargas Núñez JA. Evolución de la infección por SARS-CoV-2 en función del estado metabólico previo del paciente. *Nutr Hosp* 2021;38(5):1068-1074

IX. ANEXOS

ANEXO N°1



FACULTAD DE MEDICINA HUMANA

Trujillo, 28 de diciembre del 2023

RESOLUCION N° 4555-2023-FMEHU-UPAO

VISTO, el expediente organizado por Don (ña) **ZAFRA FERNÁNDEZ LAURA BELEN** alumno (a) del Programa de Estudios de Medicina Humana, solicitando **INSCRIPCIÓN** de proyecto de tesis Titulado **"HIPOALBUMINEMIA COMO PREDICTOR DE ESTANCIA HOSPITALARIA PROLONGADA EN PACIENTES CON COVID-19"**, para obtener el Título Profesional de Médico Cirujano, y;

CONSIDERANDO:

Que, el (la) alumno (a) **ZAFRA FERNÁNDEZ LAURA BELEN** ha culminado el total de asignaturas de los 12 ciclos académicos, y de conformidad con el referido proyecto revisado y evaluado por el Comité Técnico Permanente de Investigación del Programa de Estudios de Medicina Humana, de conformidad con el Oficio N° **1774-2023-CI-FMEHU-UPAO**;

Que, de la Evaluación efectuada se desprende que el Proyecto referido reúne las condiciones y características técnicas de un trabajo de investigación de la especialidad;

Que, de conformidad a lo establecido en la sección III – del Título Profesional de Médico Cirujano y sus equivalentes, del Reglamento de Grados y Títulos Artículo del 26 al 29, el recurrente ha optado por la realización del Proyecto de Tesis;

Que, habiéndose cumplido con los procedimientos académicos y administrativos reglamentariamente establecidos, por lo que el Proyecto debe ser inscrito para ingresar a la fase de desarrollo;

Estando a las consideraciones expuestas y en uso a las atribuciones conferidas a este despacho;

SE RESUELVE:

- Primero.- **AUTORIZAR** la inscripción del Proyecto de Tesis Titulado **"HIPOALBUMINEMIA COMO PREDICTOR DE ESTANCIA HOSPITALARIA PROLONGADA EN PACIENTES CON COVID-19"**, presentado por el (la) alumno (a) **ZAFRA FERNÁNDEZ LAURA BELEN** en el registro de Proyectos con el N° **5107** por reunir las características y requisitos reglamentarios declarándolo expedito para la realización del trabajo correspondiente.
- Segundo.- **REGISTRAR** el presente Proyecto de Tesis con fecha **28.12.23** manteniendo la vigencia de registro hasta el **28.12.25**.
- Tercero.- **NOMBRAR** como Asesor de la Tesis al profesor (a) **CHAVEZ RIMARACHIN MANUEL BERTONI**
- Cuarto.- **DERIVAR** a la Señora Directora del Programa de Estudios de Medicina Humana para que se sirva disponer lo que corresponda, de conformidad con la normas Institucionales establecidas, a fin que el alumno cumpla las acciones que le competen.
- Quinto.- **PONER** en conocimiento de las unidades comprometidas en el cumplimiento de lo dispuesto en la presente resolución.

REGÍSTRESE, COMUNÍQUESE Y ARCHÍVESE.

c.c. PEMEHU
Intermedios(a)
Expediente
Archivo



Manuel
Dr. Juan Alberto Díaz Plasencia
Decano



Elena
Dra. Elena Adela Cáceres Andonaire
Secretaria Académica



Trujillo

Av. América Sur 3145 Monserrate
Teléfono (+51) (044) 604444
anexos: 2381
Trujillo - Perú

**AUTORIZACIÓN DE PROYECTO DE INVESTIACIÓN – FACULTAD DE
MEDICINA HUMANA
ANEXO N°2
RESOLUCIÓN DE COMITÉ DE BIOÉTICA UPAO**

RESOLUCIÓN COMITÉ DE BIOÉTICA N°0964-2024-UPAO

Trujillo, 10 de Marzo del 2024

VISTO, el correo electrónico de fecha 08 de Marzo del 2024 presentado por el (la) alumno (a), quien solicita autorización para realización de investigación, y;

CONSIDERANDO:

Que, por correo electrónico, el (la) alumno (a), ZAFRA FERNÁNDEZ LAURA BELEN, solicita se le de conformidad a su proyecto de investigación, de conformidad con el Reglamento del Comité de Bioética en Investigación de la UPAO.

Que en virtud de la Resolución Rectoral N°3335-2016-R-UPAO de fecha 7 de julio de 2016, se aprueba el Reglamento del Comité de Bioética que se encuentra en la página web de la universidad, que tiene por objetivo su aplicación obligatoria en las investigaciones que comprometan a seres humanos y otros seres vivos dentro de estudios que son patrocinados por la UPAO y sean conducidos por algún docente o investigador de las Facultades, Escuela de Posgrado, Centros de Investigación y Establecimiento de Salud administrados por la UPAO.

Que, en el presente caso, después de la evaluación del expediente presentado por el (la) alumno (a), el Comité Considera que el proyecto no contraviene las disposiciones del mencionado Reglamento de Bioética, por tal motivo es procedente su aprobación.

Estando a las razones expuestas y de conformidad con el Reglamento de Bioética de investigación;

SE RESUELVE:

PRIMERO: **APROBAR** el proyecto de investigación: Titulado "HIPOALBUMINEMIA COMO PREDICTOR DE ESTANCIA HOSPITALARIA PROLONGADA EN PACIENTES CON COVID-19".

SEGUNDO: **DAR** cuenta al Vicerrectorado de Investigación.

REGÍSTRESE, COMUNÍQUESE Y ARCHÍVESE.



Dra. Lissett Jeanette Fernández Rodríguez
Presidente del Comité de Bioética
UPAO

ANEXO N°3
RESOLUCIÓN DE COMITÉ DE ÉTICA E INVESTIGACIÓN DEL COMITÉ
REGIONAL DOCENTE DE TRUJILLO



GERENCIA REGIONAL
DE SALUD

HOSPITAL REGIONAL DOCENTE
DE TRUJILLO

Justicia por la Prosperidad

"AÑO DEL BICENTENARIO DE LA CONSOLIDACIÓN DE NUESTRA INDEPENDENCIA Y DE LA CONMEMORACIÓN DE LAS HEROICAS
BATALLAS DE JUNÍN Y AYACUCHO"

AUTORIZACION DE EJECUCION DEL PROYECTO DE TESIS

N° 15

EL COMITÉ DE ÉTICA EN INVESTIGACIÓN DEL HOSPITAL REGIONAL DOCENTE DE TRUJILLO.

AUTORIZA:

La realización del Proyecto de Investigación : "HIPOALBUMINEMIA COMO PREDICTOR DE ESTANCIA HOSPITALARIA PROLONGADA EN PACIENTES CON COVID - 19", período Octubre 2023 a Febrero del 2024. Teniendo como Investigadora a la estudiante del Programa de Estudio de Medicina Humana de la Universidad Privada Antenor Orrego.

Autora:

- ZAFRA FERNANDEZ LAURA BELEN

No se autoriza el ingreso a UCI de Emergencia

Trujillo, 09 de Enero del 2024


Dra. Jenny Huande López
CNP 2322 RNE 11837
PRESIDENTA DEL COMITÉ DE ÉTICA
EN INVESTIGACIÓN
Hospital Regional Docente de Trujillo

JV/gbm
c.c. archivo



72443991

"Justicia Social con Inversión"

Av. Mercedes 705 - Tel. 231081 - Anexo 225 - 481238 - Telefax. 233112 - Trujillo - Perú
docencia.levit@gruad.com