

UNIVERSIDAD PRIVADA ANTONOR ORREGO
FACULTAD DE MEDICINA HUMANA
SEGUNDA ESPECIALIDAD EN MEDICINA HUMANA



**PROYECTO DE INVESTIGACIÓN PARA OPTAR EL TÍTULO DE SEGUNDA
ESPECIALIDAD PROFESIONAL DE MÉDICO ESPECIALISTA EN PSIQUIATRÍA**

Asociación entre esquizofrenia y mortalidad relacionada por COVID19 en hospital de
seguro social de salud Trujillo

Área de investigación

Medicina Humana

Autor:

Llancari Olivera, Karin Natalí

Asesor:

Serrano García, Marco Orlando

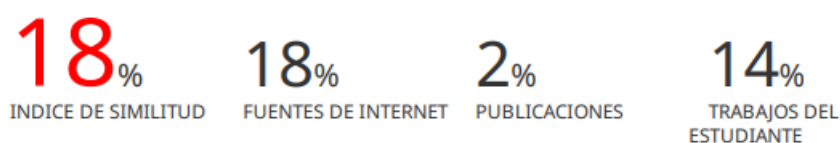
Código Orcid: <https://orcid.org/0000-0001-5952-0535>

TRUJILLO – PERÚ

2024

Asociación entre esquizofrenia y mortalidad relacionada por COVID19 en hospital de seguro social de salud Trujillo

INFORME DE ORIGINALIDAD



FUENTES PRIMARIAS

1	repositorio.upao.edu.pe Fuente de Internet	7%
2	www.scielo.org.pe Fuente de Internet	2%
3	hdl.handle.net Fuente de Internet	2%
4	Submitted to Universidad Privada Antenor Orrego Trabajo del estudiante	2%
5	Submitted to Universidad Señor de Sipan Trabajo del estudiante	1%
6	apps.who.int Fuente de Internet	1%
7	Submitted to Universidad Católica de Santa María Trabajo del estudiante	1%
8	qdoc.tips Fuente de Internet	1%
9	www.researchgate.net Fuente de Internet	1%
10	Submitted to Universidad San Ignacio de Loyola Trabajo del estudiante	1%

Excluir citas

Activo

Excluir coincidencias < 1%

Excluir bibliografía


Activo

Declaración de originalidad

Yo, Marco Orlando Serrano García, docente del Programa de Estudio de Segunda Especialidad de Medicina, de la Universidad Privada Antenor Orrego, asesor del proyecto de investigación titulado "Asociación entre esquizofrenia y mortalidad relacionada por COVID19 en hospital de seguro social de salud Trujillo: estudio de casos y controles", autor Karin Natalí Llancari Olivera, dejo constancia de lo siguiente:

- El mencionado documento tiene un índice de puntuación de similitud de 18%. Así lo consigna el reporte de similitud emitido por el software Turnitin el 16 de agosto del 2024.
- He revisado con detalle dicho reporte y el proyecto de investigación, "Asociación entre esquizofrenia y mortalidad relacionada por COVID19 en hospital de seguro social de salud Trujillo: estudio de casos y controles", y no se advierte indicios de plagio.
- Las citas a otros autores y sus respectivas referencias cumplen con las normas establecidas por la universidad.

Trujillo, 27 de Agosto



Dr. Marco O. Serrano García
MÉDICO PSIQUIATRA
CMP 45934 - RNE 30370

Firma de Asesor
Serrano García, Marco Orlando
DNI: 40820497
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5952-0535>



Karin Natalí Llancari Olivera
Médico Psiquiatra
CMP 87298

Firma del autor
Llancari Olivera, Karin Natalí
DNI: 40323655

I. DATOS GENERALES

1. TITULO Y NOMBRE DEL PROYECTO

Asociación entre esquizofrenia y la mortalidad relacionada con COVID19 en hospital de seguro social de salud Trujillo.

2. LINEA DE INVESTIGACION

Cáncer y Enfermedades no transmisibles.

3. TIPO DE INVESTIGACION

3.1 De acuerdo a la orientación o finalidad: Investigación aplicada.

3.2 De acuerdo a la técnica de contrastación: Investigación analítica.

4. ESCUELA PROFESIONAL Y DEPARTAMENTO ACADEMICO

Unidad de Segunda Especialidad – Facultad de Medicina Humana.

5. EQUIPO INVESTIGADOR

5.1 Autor: Llancari Olivera, Karin Natalí

5.2 Asesor: Serrano García, Marco Orlando

6. INSTITUCION Y/O LUGAR DONDE SE EJECUTA EL PROYECTO

Servicio de hospitalización y UCI COVID del Hospital de Alta complejidad Virgen de la Puerta

7. DURACION

7.1 Duración: 06 meses

7.2 Fecha de inicio: Julio 2023

7.3 Fecha de término: Diciembre 2023

II. PLAN DE INVESTIGACION

1. RESUMEN EJECUTIVO DEL PROYECTO DE TESIS

Se llevará a cabo este estudio para determinar si la esquizofrenia es factor de riesgo para mortalidad por COVID19 en pacientes atendidos en el Hospital de Alta Complejidad Virgen de la Puerta, se trabajará con una población de pacientes que recibieron atención en dicho establecimiento de salud durante el periodo abril 2020 – abril 2021 y que cumplieron con los criterios de selección. El estudio a realizarse será analítico observacional, retrospectivo, de casos controles. Para el análisis estadístico se utilizará la prueba Chi Cuadrado (X^2) para las variables cualitativas; las asociaciones serán consideradas significativas si la posibilidad de equivocarse es menor al 5% ($p < 0.05$). Se elaborará el riesgo relativo de esquizofrenia respecto a la mortalidad por COVID19, así como el intervalo de confianza al 95%.

Palabras Clave: Esquizofrenia, mortalidad, COVID19.

2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Las personas que sufren una enfermedad psiquiátrica (como un trastorno psicótico) podrían aumentar las probabilidades de morir por infección de COVID-19 hasta unas 2,3 veces. Los investigadores hicieron el seguimiento a 1.685 pacientes que acudieron a cinco hospitales de Connecticut (Estados Unidos) entre febrero y abril. De estos pacientes, un 28% tenían un diagnóstico psiquiátrico previo a ser hospitalizados. Los pacientes con trastornos psiquiátricos fueron más propensos a fallecer, sobre todo cuando se trataba de las etapas iniciales de su diagnóstico. Un 36% de los pacientes con COVID-19 que tenían un diagnóstico psiquiátrico perecieron en un periodo de dos semanas de hospitalización, a comparación de un 15% de los que nunca habían tenido un diagnóstico psiquiátrico. Un 41% de los pacientes con algún trastorno psiquiátrico, fallecieron en un periodo de tiempo de tres semanas, en comparación a un 22% de los pacientes sin trastorno psiquiátrico. Pasadas las cuatro semanas la tasa de mortalidad fue de un 45% entre los

primeros, frente a un 32% entre los segundos. Cuando los investigadores examinaron otros factores que intervienen en la predisposición a morir por COVID-19 (diabetes, obesidad, factores demográficos), las personas con enfermedades mentales, tenían un riesgo aumentado del 50% de fallecer por la infección de COVID-19. Según los autores, las personas con problemas psiquiátricos tienen características distintas en las sustancias químicas del cerebro, que podrían alterar la manera en que el organismo reacciona frente a una infección. Por lo tanto, presentarían niveles más altos de hormonas del estrés, que fomentan la inflamación y dañan el sistema inmunitario (1). Las pacientes con esquizofrenia son susceptibles a infectarse de COVID-19 debido a la desregulación de su sistema inmunológico. Varias líneas de investigación, incluidos estudios del genoma humano, sugieren disimilitud en las proteínas HLA (complejo de histocompatibilidad principal) y deficiente respuesta inmunitaria mediadas por células T en pacientes esquizofrénicos (2). Esta desregulación del sistema inmunológico en esquizofrénicos fue notorio en el contexto de la infección por Covid-19, en la que estos pacientes generalmente presentaban niveles más altos de biomarcadores inflamatorios, citocinas y quimiocinas, como la procalcitonina, la ferritina sérica, la tasa de sedimentación de eritrocitos, IL-1 β , IL-2R, IL-6, IL-8, IL-10, TNF- α , GDF-15 y CRP (3),(4), (5). El incremento de estas sustancias produciría un estado proinflamatorio sistémico y causaría eventualmente una tormenta de citoquinas que producirían síntomas más críticos, insuficiencia multiorgánica e incluso la muerte de dichos pacientes(6), (7), (8). Aparte de las citoquinas proinflamatorias, investigaciones recientes han determinado que existiría una desregulación de la coagulación en la infección por SARS-CoV-2, mediante mecanismos como la liberación de citoquinas, inflamación sistémica, daño tisular, activación endotelial, vasoconstricción hipóxica y deterioro de la fibrinólisis, lo que produciría eventos tromboembólicos fatales. (9),(10). Aparte de las citoquinas proinflamatorias, investigaciones recientes han determinado la participación de la desregulación de la coagulación en la infección por el coronavirus, mediante mecanismos como liberación de citoquinas, activación endotelial, inflamación sistémica,

daño tisular, vasoconstricción hipóxica y deterioro de la fibrinólisis que conducen a eventos tromboembólicos fatales (5) (9). Esta fue una teoría propuesta en un estudio por un estudio de China, donde informaron niveles más altos de D-dímero en un grupo de fallecidos comparándolo con el grupo de sobrevivientes ($p < 0,0001$), lo que demuestra una relación significativa del estado de hipercoagulabilidad y el fallecimiento en pacientes infectados por COVID-19 (7). Estos hallazgos se vincularon con la evidencia de hipercoagulabilidad en pacientes con esquizofrenia. En varios estudios, donde incluían pacientes con esquizofrenia, tenían concentraciones más altas de D-dímero (con un valor promedio de 2061 ng/ml, según un estudio llevado a cabo en el hospital comunitario de Nueva York), de este modo como inhibidor del activador del plasminógeno (PAI-1) en figura con los controles, lo que los predisponía a complicaciones trombóticas (10). Del mismo modo se informó que los pacientes esquizofrénicos tenían 3 veces aumentado el riesgo de trombosis venosa profunda y 2,6 veces el riesgo de embolia pulmonar (11). Los resultados demostrarían el riesgo de un estado hipercoagulable en pacientes esquizofrénicos afectados con Covid-19, lo que llevaría a tromboembolismo y por consiguiente la muerte. Existen otros factores de riesgo, como el tabaquismo, que están presentes en los pacientes con trastornos psiquiátricos; el síndrome metabólico causado por el tratamiento con antipsicóticos. (AOR 20,8 (IC del 95%: 1,7-259,0)); también un estilo de vida no saludable y la restricción física determinado por la cuarentena. (11), (12). Es probable que el tratamiento antipsicótico pueda interferir con la cascada de coagulación, mediante una variedad de mecanismos. Los efectos adversos de los antipsicóticos podrían producir tromboembolismo a través de la sedación, obesidad, aumento de los anticuerpos antifosfolípidos, aumento de la agregación plaquetaria, y la hiperprolactinemia (13). La prolactina sería un coactivador de la agregación plaquetaria, su liberación es inhibida por la dopamina. Entonces, como varios antipsicóticos son antagonistas del receptor D2 de la dopamina, la secreción reprimida de dopamina conduciría al incremento de la prolactina (13). Además de producir tromboembolismo, los antipsicóticos como la clozapina, la risperidona y el

haloperidol podrían empeorar el resultado clínico de la Covid-19 al incrementar la predisposición a las infecciones. Según las investigaciones, la clozapina aumentó la vulnerabilidad a la infección a través del incremento de la agranulocitosis y la discrasia sanguínea, mientras tanto, la risperidona aumentó la inmunosupresión y el haloperidol incrementó el riesgo de insuficiencia respiratoria aguda en pacientes esquizofrénicos con EPOC (3). Las enfermedades comórbidas en pacientes esquizofrénicos podrían intervenir en la fisiopatología y la morbilidad/mortalidad de la infección por SARS-CoV-2.

Formulación del problema: ¿Existe asociación entre la esquizofrenia y la mortalidad relacionada con COVID-19?

3. ANTECEDENTES DEL PROBLEMA

Dana Tzur Bitan y col, (febrero 2021) en un estudio de cohorte retrospectivo a gran escala determinó la prevalencia y mortalidad de COVID19 entre pacientes con esquizofrenia. El objetivo fue que las personas con esquizofrenia pueden tener un mayor riesgo de morbilidad por COVID-19 debido a las características de la enfermedad. En este estudio, nuestro objetivo fue explorar las probabilidades de mortalidad y morbilidad significativas por COVID-19 entre pacientes con esquizofrenia mientras se controlaban posibles factores de confusión sociodemográficos y médicos. Se evaluó la frecuencia de positividad, hospitalizaciones y mortalidad de los pacientes con esquizofrenia y los controles emparejados por edad y sexo (n total = 51 078). Las probabilidades de hospitalización y mortalidad asociadas a COVID-19 se calcularon utilizando modelos de regresión logística, mientras se controlaba por edad, sexo, estado civil, sector, nivel socioeconómico, diabetes, cardiopatía isquémica, hipertensión, hiperlipidemia, obesidad, tabaquismo y enfermedad obstructiva crónica. enfermedad pulmonar. En los resultados encontraron que las personas con esquizofrenia tenían menos probabilidades de dar positivo en la prueba de COVID-19; sin embargo, tenían el doble de probabilidades de ser hospitalizados por COVID-19 (OR 2,15 IC 95% 1,63-2,82, P <0,0001), incluso después de controlar los factores de riesgo sociodemográficos y clínicos (OR

1,88 IC 95% 1,39-2,55, P <0,0001). Además, tenían 3 veces más probabilidades de experimentar mortalidad por COVID-19 (OR 3,27; IC del 95%: 1,39-7,68; P <0,0001), en comparación con los controles. Concluyendo que hay evidencia de asociaciones entre la esquizofrenia y una mayor mortalidad y morbilidad por COVID-19 en comparación con los controles, independientemente de los factores sociodemográficos y médicos. Dado que estos pacientes presentan una combinación de posibles factores de riesgo de mortalidad, se deben realizar esfuerzos para minimizar los efectos de la pandemia en esta población vulnerable (19).

Fond Guillaume y col. (Noviembre 2021), en esta revisión sistemática y metaanálisis de 16 estudios observacionales en 7 países, el objetivo fue determinar si las personas con trastornos psiquiátricos presentarían un mayor riesgo de mortalidad por COVID-19 en comparación con los pacientes sin trastornos de salud mental, en donde se incluyeron 16 estudios de cohortes basados en la población (datos de bases de datos de salud médico-administrativa o de registros electrónicos/médicos) en 7 países (1 de Dinamarca, 2 de Francia, 1 de Israel, 3 de Corea del Sur, 1 de España, 1 del Reino Unido y 7 de los EE. UU.) y 19 086 pacientes con trastornos de salud mental. Los estudios que abarcaron de diciembre de 2019 a julio de 2020 fueron de buena calidad y no se identificó ningún sesgo de publicación. La mortalidad por COVID-19 se asoció con un mayor riesgo entre los pacientes con trastornos de salud mental en comparación con los pacientes sin trastornos de salud mental de acuerdo con la OR bruta agrupada (1,75 [IC del 95%, 1.40-2.20]; P < .05) y la OR ajustada (1,38 [IC del 95%, 1.15-1.65]; P < .05). Los pacientes con trastornos de salud mental graves tenían los quirófanos más altos de riesgo de mortalidad (OR en crudo: 2,26 [IC del 95%, 1,18-4.31]; OR ajustado: 1,67 [IC del 95%, 1,02-2,73]). Por lo tanto, los pacientes con trastornos de salud mental deberían haber sido atacados como una población de alto riesgo para las formas graves de COVID-19, lo que requiere estrategias mejoradas de prevención y manejo de la enfermedad. Los estudios futuros deberían evaluar con mayor precisión el riesgo para los pacientes con cada trastorno de salud

mental. Sin embargo, el mayor riesgo parecía encontrarse en estudios que incluían a personas con esquizofrenia y/o trastornos bipolares (20).

Benedetta Vai y col (Julio 2021) En una revisión sistemática y metaanálisis, buscaron en las bases de datos de la Web of Science, Cochrane, PubMed y PsycINFO entre el 1 de enero de 2020 y el 5 de marzo de 2021, en busca de estudios originales que reportan datos sobre las consecuencias de COVID-19 en pacientes con enfermedad mental en comparación con los controles. El objetivo era evaluar los riesgos específicos de mortalidad relacionada con la COVID-19, la hospitalización y la admisión en la unidad de cuidados intensivos (UCI) asociada con cualquier trastorno mental preexistente, y las categorías diagnósticas específicas de trastornos mentales, y la exposición a clases de medicamentos psicofarmacológicos. 841 estudios fueron identificados por la búsqueda sistemática, de los cuales 33 estudios se incluyeron en la revisión sistemática y 23 estudios en el metaanálisis, que incluyeron 1 469 731 pacientes con COVID-19, y de éstos 43 938, tenían patología psiquiátrica. La muestra incluyó 130 807 mujeres (89 % de toda la muestra) y 130 373 hombres (8 1,8 %). Nueve estudios proporcionaron datos sobre la raza y el origen étnico del paciente, y 22 estudios fueron calificados como de alta calidad. La presencia de cualquier patología psiquiátrica se relacionó con un riesgo mayor de mortalidad por COVID-19 (O 2.00 [IC del 95% 1.58-2.54]; I²=92.66%). Esta relación también se presentó para las patologías psicóticas (2.05 [1.37-3.06]; I²=80.81%), trastornos del estado de ánimo (1.99 [1.46-2.71]; I²=68.32%), trastornos por uso de sustancias (1.76 [1.27-2.44]; I²=47.90%), y discapacidades intelectuales y trastornos del desarrollo (1.73 [1.29-2.31]; I²=90.15%) pero no para los trastornos de ansiedad (1.07 [0.73-1.56]; I²=11.05%). La mortalidad por COVID-19 se asoció con el uso de antipsicóticos (3.71 [1.74-7.91]; I²=90.31%), ansiolíticos (2.58 [1.22-5.44]; I²=96.42%), y antidepresivos (2.23 [1.06-4.71]; I²=95.45%). Para los trastornos psicóticos, los trastornos del estado de ánimo, los antipsicóticos y los ansiolíticos, la asociación siguió siendo significativa después del ajuste por edad, sexo y otros factores de confusión. Los trastornos mentales se asociaron con un mayor riesgo de hospitalización (2.24 [1.70-2.94]; I²=88.80%). Los trastornos

mentales preexistentes, en particular los trastornos psicóticos y del estado de ánimo, y la exposición a antipsicóticos y ansiolíticos se asociaron con la mortalidad por COVID-19 tanto en modelos crudos como ajustados. Aunque se requiere más investigación para determinar los mecanismos subyacentes, nuestros hallazgos ponen de relieve la necesidad de enfoques específicos para controlar y prevenir la COVID-19 en los pacientes que tienen la predisposición de enfermar y que son presentados en este estudio (21).

4. JUSTIFICACIÓN DEL PROYECTO

En el contexto de la pandemia por COVID19 durante los años 2020 y 2022, existe evidencia sobre la asociación entre COVID-19 y los resultados clínicos de pacientes con esquizofrenia. Estos pacientes con COVID-19 y esquizofrenia tienen un mayor riesgo de mortalidad y, por lo tanto, deben ser considerados una población de alto riesgo para las formas graves de COVID-19. Se realiza la presente investigación para dar a conocer la proporción de la población esquizofrénica fallecida por COVID19 en nuestra región y poder establecer mejores estrategias preventivas y de manejo de la enfermedad; así la emergencia sanitaria haya finalizado, el COVID19 persiste y es necesario mejorar la calidad de atención de estos pacientes ya que muchas veces existen temas de inequidad en la salud mental, incluidos varios factores, como las barreras al acceso a la atención, los determinantes sociales de la salud, los trastornos inmunológicos y los efectos de los psicofármacos.

5. OBJETIVOS

Objetivo general:

Determinar la asociación que existe entre esquizofrenia y la mortalidad por COVID19.

Objetivos específicos:

- Contrastar la proporción de la esquizofrenia y la mortalidad por COVID19 frente a la proporción de la esquizofrenia sin mortalidad por COVID19.

- Cuantificar la proporción de pacientes esquizofrénicos hospitalizados por COVID19 y el requerimiento de Unidad de Cuidados Intensivos.
- Describir la presencia de morbilidades de los pacientes con esquizofrenia hospitalizados por COVID19.

6. MARCO TEÓRICO

La esquizofrenia es un trastorno psicótico endógeno común y grave, caracterizada principalmente por la desorganización del pensamiento, donde se presentan síntomas heterogéneos, ya sean psíquicos y/o somáticos, que tiende a evolucionar en el tiempo de manera progresiva, que se cronifica y que puede llegar al deterioro de quien la padece. Previo a que E. Bleuler formulara el nombre de esquizofrenia, Kraepelin denominó a esta psicosis como **demencia precoz** debido al deterioro mental que produce y su inicio en la juventud; pero la demencia no es universal y la juventud no es la única etapa en la que se inicia. Cuando lo hace, los criterios son contradictorios sobre si se trata de una entidad patológica o de un conjunto de síntomas con parecida psicopatología. Empero, los estudios de herencia genética y la evolución de los pacientes, brindan un sustento importante sobre la unitaria concepción.

Kallman, que estudió un gran número de gemelos y familias de pacientes esquizofrénicos, al inicio en Alemania y luego en los Estados Unidos de Norteamérica, presentó los datos siguientes sobre la esquizofrenia: en la población general, 0.9%; entre hermanos 14.2%; entre gemelos bivitelinos 14.5% entre los hijos de un esquizofrénico 16.4%, y entre los gemelos univitelinos 86.2%. Como se puede observar, la concordancia entre los últimos es bastante destacable que la diferencia entre la media poblacional y la esquizofrenia es grande y la proporción entre gemelos bivitelinos y los hermanos corrientes son las mismas. Los estudios de Elsasser, respaldados en sus observaciones y en las de B. schulz y Kahn, en un total de 34 matrimonios entre pacientes esquizofrénicos, es del 39.2%. Estos datos demuestran por sí mismo, la naturaleza genética recesiva de la psicosis.

La personalidad esquizoide es el tipo de personalidad que se presenta en un tercio de los casos. Además, entre los parientes cercanos a los pacientes

esquizofrénicos, es frecuente encontrar las personalidades anormales, en su mayoría de este tipo; p,e; casi un tercio de los hijos de un paciente esquizofrénico, son esquizoides. En algunos casos surge la duda de si se trata de una personalidad esquizoide o de una real esquizofrenia oligosintomática, que ha quedado estacionaria. A parte de lo mencionado, con frecuencia los pacientes esquizofrénicos, antes de enfermar, presentan una personalidad normal.

En términos de edad, la esquizofrenia infantil es rara. La curva de frecuencia aumenta a los 16 años, alcanza su punto máximo a los 30 años y disminuyen significativamente entre los 35 y 70 años, con raras apariciones después de los 50 años tanto en hombres como en mujeres. La intensidad empieza mucho antes de los 30 años, en el 75% de los casos.

Una muerte por COVID-19 se determina cuando la enfermedad es compatible con un caso sospechado o confirmado de COVID-19, al menos que haya una causa clara de muerte que no se deba a la COVID-19 (por ejemplo, un traumatismo). (22).

Actualmente, el COVID-19 está clasificado como un problema de salud pública. Según la organización mundial de la salud (OMS), en septiembre del 2020 1 millón de personas murieron en todo el mundo por infecciones causadas por patógenos respiratorios, a pesar de las medidas que se optaron como el distanciamiento social, el uso de mascarillas y el lavado de manos(22).

El COVID-19 llegó tarde al Perú respecto a los países europeos. El primer caso confirmado se anunció el 6 de marzo, por lo cual se dispusieron medidas como la declaración de la emergencia sanitaria, el mandato de la cuarentena domiciliar extensa, el refuerzo de las medidas de protección sanitarias y el cierre de aeropuertos y fronteras. Pese a ello, el Ministerio de Salud (MINSA) registró aproximadamente 780 000 casos confirmados en setiembre(23).

Dado que las tasas de infección y la alta mortalidad en el Perú eran alarmantes en comparación con otros países, tanto desarrollados como en vías de desarrollo, por ejemplo en Latinoamérica, Prieto Silva et al. elaboró una comparación entre Colombia, Chile y Argentina, donde Colombia tuvo el mayor número de muertes a finales de julio con 107115 (24), mientras que en Perú

tuvo 19614 muertes el mismo día con una tasa de mortalidad de 4.5% superior al promedio del continente de 3.9% (25), por lo cual es importante la comparación de mortalidad en las diversas regiones del país, teniendo en cuenta diversos factores que influyen como el microclima, el contraste geográfico, la explosión de conflictos sociales que facilitan el hacinamiento, diversos tipos de industria que predominan en cada región y la alta biodiversidad que repercuten en la población. Por otro lado, algunos estudios han señalado que el número de muertes está relacionado con la altura (26).

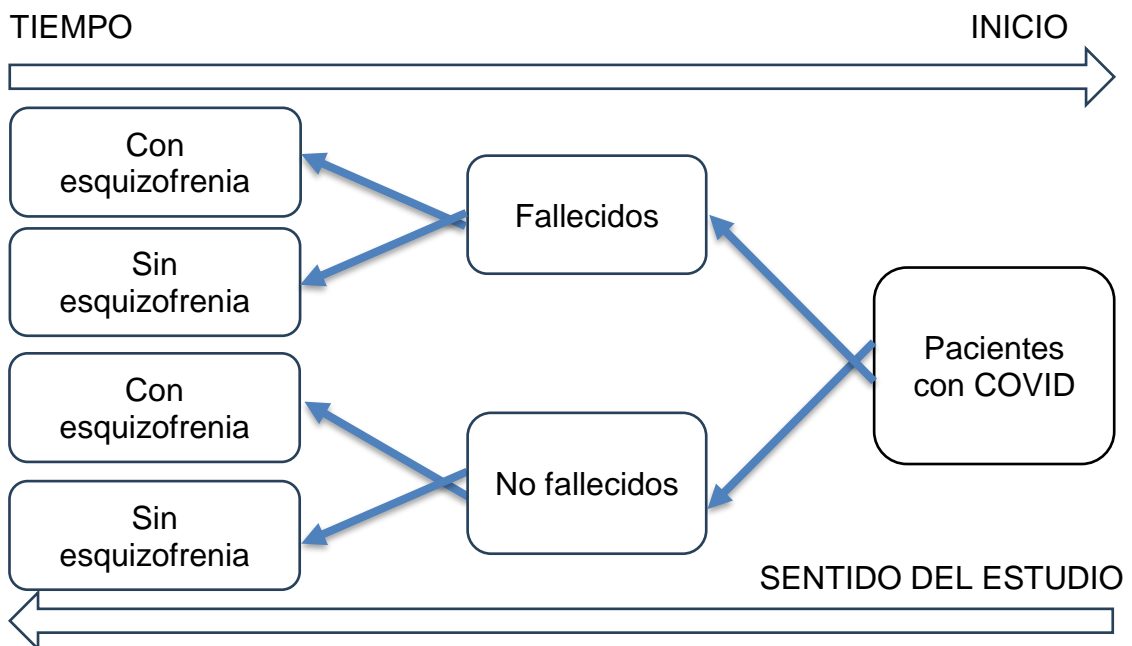
7. HIPOTESIS

Hipótesis Nula: No existe asociación entre la esquizofrenia y la mortalidad por COVID19.

Hipótesis Alternativa: Sí existe asociación entre la esquizofrenia y la mortalidad por COVID19.

8. MATERIAL Y METODOLOGIA

a. **Diseño del estudio:** El diseño del estudio es de casos y controles.



b. Población, muestra y muestreo:

Población: Pacientes esquizofrénicos que fallecieron por COVID19 en el Hospital de Alta Complejidad Virgen de la Puerta, durante el periodo abril 2020 – abril 2021, que cumplan los criterios de inclusión.

Criterios de inclusión:

- Edad >18 años.
- Diagnóstico de Esquizofrenia (CIE10).
- Infección por SARSCoV2.

Criterios de exclusión:

- Menores de edad.
- Diagnóstico presuntivo de esquizofrenia.
- Infección respiratoria aguda no ocasionada por SARSCoV2.

Muestra: Para su cálculo se aplicará la fórmula para casos y controles.

(RJ, 1987)

$$n_1 = \frac{\left(z_{1-\alpha/2} \sqrt{(1 + \varphi) \underline{P}(1 - \underline{P})} + z_{1-\beta} \sqrt{\varphi P_1(1 - P_1)P_2(1 - P_2)} \right)^2}{\varphi(P_1 - P_2)^2}; n_2 = \varphi n_1$$

Donde:

Φ : número de controles por caso,

P_1 : proporción de casos expuestos,

P_2 : proporción de controles expuestos,

$$\underline{P} = \frac{P_1 + \varphi P_2}{1 + \varphi} \text{ promedio ponderado}$$

$z_{1-\alpha/2} = 1,96 =$ Coeficiente de confiabilidad del 95 %

$z_{1-\beta} = 0,8416 =$ Coeficiente asociado a una potencia de prueba del 80 %

Datos:

Proporción de casos expuestos	78,000%
Proporción de controles expuestos	66,000%
Odds ratio a detectar	1,826
Números de controles por caso	4
Nivel de confianza	95,0%

Resultados:

Potencia (%)	Tamaño de muestra		
	Casos	Controles	Total
80,0%	141	564	705

Se necesitarán 141 pacientes fallecidos por covi_19 y 564 pacientes no fallecidos por covi_19. En total 705 pacientes hospitalizados por COVID19 en el Hospital de Alta Complejidad Virgen de la Puerta, durante el periodo abril 2020 – abril 2021, que cumplan los criterios de selección.

Muestreo: Muestreo probabilístico se da en función de la igualdad de probabilidades. Esto significa que todos los individuos tienen las mismas posibilidades de ser seleccionados como parte de la muestra.

c. Definición operacional de variables:

Esquizofrenia: Según DSM-5 son las anomalías en uno o más de los 5 dominios, delirios, alucinaciones, pensamiento desorganizado, conducta motora desorganizada y síntomas negativos.

Mortalidad por COVID19: Según OMS, es la muerte producto de una patología compatible clínicamente con un caso sospechoso o confirmado de COVID19, a menos que se compruebe un origen distinto de fallecimiento que no se relacione con COVID19. No debe haber ninguna etapa de completa recuperación entre la enfermedad y la muerte.

OPERACIONALIZACIÓN DE LAS VARIABLES						
VARIABLES	TIPO	DEFINICIÓN CONCEPTUAL	DIMENSIONES	INDICADORES	ESCALAS MEDICIÓN	VALORES RESULTANTES
Esquizofrenia	Cualitativa Nominal	DSM-5: Anomalías en uno o más de los 5 dominios: delirios, alucinaciones, pensamiento desorganizado, conducta motora desorganizada y síntomas negativos.	Contenido del pensamiento Forma del pensamiento	Delirios Alucinaciones Comportamiento desorganizado Síntomas negativos Pensamiento desorganizado	Nominal	SI NO
Mortalidad por COVID19	Cualitativa Nominal	OMS: muerte producto de una patología compatible clínicamente con un caso sospechoso o confirmado de COVID19, a menos que se compruebe un origen distinto de fallecimiento que no se relacione con COVID19. No debe haber ninguna etapa de completa recuperación entre la enfermedad y la muerte.	Mortalidad	-Tasa de mortalidad	Nominal	SI NO

d. Procedimientos y técnicas:

Se solicitará la autorización correspondiente al director del Hospital de Alta Complejidad Virgen de la Puerta para la recolección de datos en el Sistema de gestión de datos de ESSALUD de dicho nosocomio. Se revisará la base de datos de los pacientes fallecidos por COVID19 (registro de HC) y que tengan el diagnóstico de esquizofrenia (CIE 10).

Se seleccionará a los pacientes que cumplan los criterios de inclusión.

Se procederá a la recolección de datos, en hoja de recolección de datos elaborada para este fin.

Con los datos de la recolección de información se elaborará la base de datos con la finalidad de hacer el procesamiento correspondiente.

e. Plan de análisis de datos:

- **Procesamiento de los datos:** Los datos se procesarán en el paquete estadístico IBM SPSS Statistics 27.
- **Estadística descriptiva:** Para variables cualitativas se utilizarán porcentajes y frecuencias (Tablas cruzadas) y gráficos de barras comparativos.
- **Estadística analítica:** Para estimar los resultados se utilizará el análisis bivariado con la medida de riesgo del odds ratio con su correspondiente intervalo de confianza del 95% y la prueba Chi Cuadrado de Pearson para su vinculación. Se utilizará un nivel de significancia del 5% ($p < 0.05$)
- **Estadígrafo:** Por la naturaleza del diseño se usará el odds ratio (OR) crudo y ajustado.

f. Aspectos éticos:

Este estudio será aprobado por los comités de Investigación y de Ética del Hospital de Alta Complejidad Virgen de la Puerta y de la Universidad Privada Antenor Orrego.

9. CRONOGRAMA DE TRABAJO

N	Actividades	Personas responsables	Jul	Ago	Set	Oct	Nov	Dic
1	Planificación y elaboración del proyecto	Investigador Asesor	X	X				
2	Planificación y aprobación del proyecto	Investigador			X			
3	Recolección de datos	Investigador Asesor			X			
4	Procedimiento y análisis de datos	Investigador Estadístico				X		
5	Elaboración del informe final	Investigador					X	X
Duración del proyecto			1m	2m	3m	4m	5m	6m

10. PRESUPUESTO DETALLADO

Insumos		Unidad	Cantidad	Costo (S/.)	Financiado
	Papel Bond A4	Millar	02	25.00	Propio
	Lapiceros	Unidad	5	20.00	Propio
	Resaltadores	Unidad	03	12.00	Propio
	Correctores	Unidad	03	21.00	Propio
	USB	Unidad	1	45.00	Propio
	Grapas	Paquete	1	5.00	Propio
SUBTOTAL				128.00	

Servicios		Unidad	Cantidad	Costo (S/.)	Financiado
	Internet	100	2.00	150.00	Propio
	Movilidad	200	1.00	250.00	Propio
	Empastados	10	12	170.00	Propio
	Fotocopias	300	0.10	55.00	Propio
	Asesoría por Estadístico	2	250	500.00	Propio
SUBTOTAL				1100.00	

11. BIBLIOGRAFÍA

1. Jamanetwork.com. Association of a Prior Psychiatric Diagnosis With Mortality Among Hospitalized Patients With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Infection. <https://jamanetwork.com/journals/jamanetworkopen/fullarticle/2771037>
2. Mokhtari R., Lachman H.M. The major histocompatibility complex (MHC) in schizophrenia: A review. *J Clin Cell Immunol.* 2016 Dec;7(6):479. doi: 10.4172/2155-9899.1000479.
3. Mohan M., Perry B.I., Saravanan P., Singh S.P. COVID-19 in people with schizophrenia: potential mechanisms linking schizophrenia to poor prognosis. *Front Psychol.* 2021 May 17;(12) doi: 10.3389/fpsy.2021.666067.
4. Qin C., Zhou L., Hu Z., Zhang S., Yang S., Tao Y., et al. Dysregulation of immune response in patients with coronavirus 2019 (COVID-19) in Wuhan, China. *Clin Infect Dis.* 2020 Jul 28;71(15):762–768. doi: 10.1093/cid/ciaa248.
5. Hariyanto T.I., Japar K.V., Kwenandar F., Damay V., Siregar J.I., Lugito N.P.H., et al. Inflammatory and hematologic markers as predictors of severe outcomes in COVID-19 infection: a systematic review and meta-analysis. *Am J Emerg Med.* 2021 Mar; 41:110–119. doi: 10.1016/j.ajem.2020.12.076.
6. Song P., Li W., Xie J., Hou Y., You C. Cytokine storm induced by SARS-CoV-2. *Clin Chim Acta.* 2020 Oct; 509:280–287. doi: 10.1016/j.cca.2020.06.017.
7. 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.* 2020 Mar 28;395(10229):1054–1062. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30566-3.

8. Ivan Hariyanto T., Kurniawan A. Tocilizumab administration is associated with the reduction in biomarkers of coronavirus disease 2019 infection. *J Med Virol.* 2021 Mar;93(3):1832–1836. doi: 10.1002/jmv.26698.
9. Zhang A., Leng Y., Zhang Y., Wu K., Ji Y., Lei S., et al. Meta-analysis of coagulation parameters associated with disease severity and poor prognosis of COVID-19. *Int J Infect Dis.* 2020 Nov; 100:441–448. doi: 10.1016/j.ijid.2020.09.021.
10. Jegede O., Raman A.A., Tiongson B., Garlapati P.R., Hershberger J., Gayam V. Clinical characteristics, hospital course, and outcomes among COVID-19 positive patients with mental illness in a community hospital in New York City. *Int J Forensic Ment Health.* 2021;50(1):4–15. doi: 10.1080/00207411.2020.1845567.
11. Lin C.E., Chung C.H., Chen L.F., Chien W.C. Increased risk for venous thromboembolism among patients with concurrent depressive, bipolar, and schizophrenic disorders. *Gen Hosp Psychiatry.* 2019 Nov-Dec; 61:34–40. doi: 10.1016/j.genhosppsy.2019.10.003.
12. Parkin L., Skegg D.C., Herbison G.P., Paul C. Psychotropic drugs and fatal pulmonary embolism. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2003 Dec;12(8):647–652. doi: 10.1002/pds.841.
13. Jönsson A.K., Schill J., Olsson H., Spigset O., Hägg S. Venous thromboembolism during treatment with antipsychotics: a review of current evidence. *CNS Drugs.* 2018 Jan;32(1):47–64. doi: 10.1007/s40263-018-0495-7.
14. Hariyanto T.I., Kurniawan A. Dyslipidemia is associated with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19) infection. *Diabetes Metab Syndr.* 2020 Sep-Oct;14(5):1463–1465. doi: 10.1016/j.dsx.2020.07.054.
15. Hariyanto T.I., Prasetya I.B., Kurniawan A. Proton pump inhibitor use is associated with increased risk of severity and mortality from coronavirus

- disease 2019 (COVID-19) infection. *Dig Liver Dis.* 2020 Dec;52(12):1410–1412. doi: 10.1016/j.dld.2020.10.001.
16. Hariyanto T.I., Kurniawan A. Dipeptidyl peptidase 4 (DPP4) inhibitor and outcome from coronavirus disease 2019 (COVID-19) in diabetic patients: a systematic review, meta-analysis, and meta-regression. *J Diabetes Metab Disord.* 2021 Mar 27;20(1):1–8. doi: 10.1007/s40200-021-00777-4.
17. Hariyanto T.I., Kurniawan A. Metformin use is associated with reduced mortality rate from coronavirus disease 2019 (COVID-19) infection. *Obes Med.* 2020 Sep;19 doi: 10.1016/j.obmed.2020.100290.
18. Lambert T.J., Velakoulis D., Pantelis C. Medical comorbidity in schizophrenia. *Med J Aust.* 2003 May 5;178(S9): S67–S70. doi: 10.5694/j.1326-5377.2003.tb05311.x.
19. Tzur Bitan, D., Krieger, I., Kridin, K., Komantscher, D., Scheinman, Y., Weinstein, O., Cohen, A. D., Cicurel, A. A., & Feingold, D. (2021). COVID-19 prevalence and mortality among schizophrenia patients: A large-scale retrospective cohort study. *Schizophrenia Bulletin*, 47(5), 1211–1217. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbab012>.
20. Fond, G., Nemani, K., Etchecopar-Etchart, D., Loundou, A., Goff, D. C., Lee, S. W., Lancon, C., Auquier, P., Baumstarck, K., Llorca, P.-M., Yon, D. K., & Boyer, L. (2021). Association between mental health disorders and mortality among patients with COVID-19 in 7 countries: A systematic review and meta-analysis. *JAMA Psychiatry (Chicago, Ill.)*, 78(11), 1208. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2021.2274>.
21. Vai, B., Mazza, M. G., Delli Colli, C., Foiselle, M., Allen, B., Benedetti, F., Borsini, A., Casanova Dias, M., Tamouza, R., Leboyer, M., Benros, M. E., Branchi, I., Fusar-Poli, P., & De Picker, L. J. (2021). Mental disorders and risk of COVID-19-related mortality, hospitalisation, and intensive care unit

admission: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet. Psychiatry*, 8(9), 797–812. [https://doi.org/10.1016/s2215-0366\(21\)00232-7](https://doi.org/10.1016/s2215-0366(21)00232-7).

22. Organización Mundial de la Salud. Vigilancia mundial de la COVID-19 causada por la infección humana por el virus de la COVID-19. Disponible en: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/331740>.
23. Covid 19 en el Perú - Ministerio del Salud. (s/f). Gob.pe. Recuperado el 16 de noviembre de 2023, de https://covid19.minsa.gob.pe/sala_situacional.asp.
24. Prieto-Silva, R., Sarmiento-Hernández, C. A., & Prieto-Silva, F. (2020). Morbilidad y mortalidad por COVID-19 en Latinoamérica: estudio en tres países - febrero a julio de 2020. *Revista de salud pública (Bogota, Colombia)*, 22(2), 1–5. <https://doi.org/10.15446/rsap.v22n2.89682>.
25. Perú, C. D. C. (s/f). Sala Situacional. Gob.pe. Recuperado el 16 de noviembre de 2023, de <https://www.dge.gob.pe/salasituacional/>.
26. Soliz, J., Schneider-Gasser, E. M., Arias-Reyes, C., Aliaga-Raduan, F., Poma-Machicao, L., Zubieta-Calleja, G., Furuya, W. I., Trevizan-Baú, P., Dhingra, R. R., & Dutschmann, M. (2020). Coping with hypoxemia: Could erythropoietin (EPO) be an adjuvant treatment of COVID-19? *Respiratory Physiology & Neurobiology*, 279(103476), 103476. <https://doi.org/10.1016/j.resp.2020.103476>.
27. RJ, C. (1987). Sample size for testing differences in proportions for the paired-sample design. *Biometrics*, 43:207-11.

12. ANEXOS

ANEXO N° 01

Asociación entre esquizofrenia y mortalidad relacionada por COVID19 en hospital de seguro social de salud Trujillo.

FICHA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

Fecha..... N°.....

I. DATOS GENERALES:

Edad: _____ años

Género: Masculino () Femenino ().

Diagnóstico CIE:

Prueba SARScov2 positiva: Si () No ()

Clínica de infección respiratoria por SARScov2: Si () No ()

Área de hospitalización: UCI () Hospitalización COVID ()

Morbimortalidad de infección por SARScov2:

- Recuperado:

- Fallecido:

II. VARIABLE DEPENDIENTE:

Mortalidad relacionada por COVID19: Si () No ()

III. VARIABLE INDEPENDIENTE:

Esquizofrenia: Si () No ()

ANEXO N° 02

Características de morbilidad y tasas de mortalidad de COVID19, comparación de individuos con un diagnóstico de esquizofrenia con una muestra equivalente de controles.

COVID-19 Morbidity characteristics and mortality rates, comparing individuals with a diagnosis of schizophrenia to a matched sample of controls				
	Schizophrenia (n=25 539)	Control (n=25 539)	OR (95% CI)	P
Tested for COVID-19 (n, %tested)	7708 (30.2%)	5642 (22.1%)	1.52 (1.46-1.58)	<.0001
Mean number of tests per participant (M, SD)	3.82 (4.13)	2.13 (2.78)	1.19 (1.17-1.21)	<.0001
Positive for COVID-19 (n, %)	649 (2.5%)	709 (2.8%)	0.64 (0.57-0.71)	<.0001
Hospitalized due to COVID-19 (n, %)	162 (0.6%)	76 (0.3%)	2.13 (1.62-2.81)	<.0001
Death due to COVID-19 (n, %)	22 (0.1%)	7 (0.0%)	3.14 (1.34-7.36)	<.0001
<i>Note: OR odds ratio; CI, confidence interval.</i>				