



UNIVERSIDAD
CATÓLICA
DE CUENCA

UNIVERSIDAD CATÓLICA DE CUENCA

Comunidad Educativa al Servicio del Pueblo

UNIDAD ACADÉMICA DE SALUD Y BIENESTAR

CARRERA DE MEDICINA

**PREDICTORES DE MAL PRONÓSTICO Y
MORTALIDAD EN PACIENTES CON COVID 19:
REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA**

**TRABAJO DE TITULACIÓN PREVIO A LA OBTENCIÓN DEL
TÍTULO DE MÉDICO**

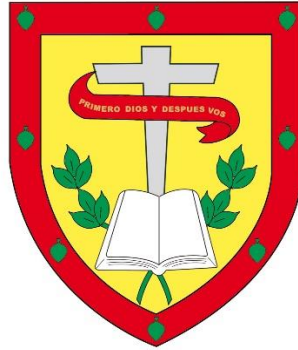
AUTOR: ANDREA ANAHI GARCIA POGO

DIRECTOR: HERMEL MEDARDO ESPINOSA ESPINOSA

CUENCA - ECUADOR

2021

DIOS, PATRIA, CULTURA Y DESARROLLO



UNIVERSIDAD CATÓLICA DE CUENCA

Comunidad Educativa al Servicio del Pueblo

UNIDAD ACADÉMICA DE SALUD Y BIENESTAR

CARRERA DE MEDICINA

**PREDICTORES DE MAL PRONÓSTICO Y
MORTALIDAD EN PACIENTES CON COVID 19**

**TRABAJO DE TITULACIÓN PREVIO A LA OBTENCIÓN DEL
TÍTULO DE MEDICO**

AUTOR: ANDREA ANAHI GARCIA POGO

DIRECTOR: HERMEL MEDARDO ESPINOSA ESPINOSA

CUENCA - ECUADOR

2021

DIOS, PATRIA, CULTURA Y DESARROLLO

Declaratoria de Autoría y Responsabilidad

Andrea Anahí García Pogo portador(a) de la cédula de ciudadanía N° 0706160652. Declaro ser el autor de la obra: **"PREDICTORES DE MAL PRONÓSTICO Y MORTALIDAD EN PACIENTES CON COVID 19"**, sobre la cual me hago responsable sobre las opiniones, versiones e ideas expresadas. Declaro que la misma ha sido elaborada respetando los derechos de propiedad intelectual de terceros y eximo a la Universidad Católica de Cuenca sobre cualquier reclamación que pudiera existir al respecto. Declaro finalmente que mi obra ha sido realizada cumpliendo con todos los requisitos legales, éticos y bioéticos de investigación, que la misma no incumple con la normativa nacional e internacional en el área específica de investigación, sobre la que también me responsabilizo y eximo a la Universidad Católica de Cuenca de toda reclamación al respecto.

Cuenca, 15 de octubre del 2021



Andrea Anahí García Pogo

C.I. 0706160652

CLAUSULA DE PROPIEDAD INTELECTUAL

Yo, Andrea Anahi Garcia Pogo, portadora de la cédula de ciudadanía No. 0706160652, en calidad de autora y titular de los derechos patrimoniales del trabajo de titulación "PREDICTORES DE MAL PRONOSTICO Y MORTALIDAD EN PACIENTES CON COVID 19", certifico que todas las ideas, opiniones y contenidos expuestos en la presente investigación, son de exclusiva responsabilidad de su autora.

Cuenca, 15 de octubre del 2021.



Andrea Anahi Garcia Pogo

C.I. 0706160652

DEDICATORIA

A ti Dios, que me diste la oportunidad de vivir y regalarme una familia maravillosa.

Con mucho cariño y amor, a mis padres, quienes me dieron la vida, y que con su amor, cariño y paciencia han estado conmigo en cada momento.

Gracias papá y mamá por apoyarme y darme una carrera para mi futuro, sobre todo, por creer en mí, por ayudarme a superar momentos difíciles, y enseñarme que con perseverancia, amor y bondad puedo llegar lejos.

Gracias por inculcar en mí el esfuerzo y la valentía, a ser fuerte y superar adversidades y enseñarme que Dios siempre está conmigo.

A mis hermanos quienes son un pilar fundamental en cada logro de mi vida, en especial a mi hermana Marielena por ser mi incondicional, por estar conmigo en cada segundo y enseñarme a ser fuerte.

A toda mi familia, gracias por confiar en mí y rodearme de cariño, a nuestros ángeles por acompañarme, guiarme y cuidarme.

RESUMEN

Antecedentes: Actualmente, la enfermedad por Covid-19 supera los 4 millones de fallecidos y hasta la fecha no se cuenta con un tratamiento estandarizado. Así mismo, esta enfermedad ha generado gran incertidumbre en cuanto a no especificar los predictores de pronóstico para predecir su mortalidad.

Objetivo: Determinar los predictores de mal pronóstico y mortalidad en pacientes con Covid-19.

Metodología: Se realizó una búsqueda en bases de datos científicas como: PubMed, Elsevier, Scopus, Scielo, Springer, NJM, BJM, Cocharne Latindex y Google académico. Se usó palabras clave: Covid-19, SARS-CoV-2, predictores de severidad, mortalidad y se realizó la combinación de estas a través de los operadores booleanos “And”, “Or” y “Not”. No hubo restricción de idiomas. Se tomaron en cuenta los criterios de inclusión y exclusión previamente establecidos.

Resultados: Los factores de mal pronóstico y mortalidad en pacientes con Covid-19, fueron pacientes del sexo masculino $p < 0,05$, mayores de 65 años $p < 0,05$, enfermedades subyacentes como la hipertensión arterial principalmente $p = 0,004$, signos de insuficiencia respiratoria como la disnea y DM2 $p < 0,05$, índices elevados de Dímero D, IL 6, PCR, PCT, LDH, troponina I y ferritina sérica $p < 0,05$, además una afectación pulmonar moderada en la tomografía de tórax $p = 0,045$.

Conclusiones: Son factores de mal pronóstico ser hombre, adulto mayor y con comorbilidades preexistentes principalmente HTA, hipoxemia con disnea y taquipnea, DM2, elevación de PCR, PCT, LDH, troponina I, ferritina sérica y afectación pulmonar moderada.

Palabras clave: SARS-CoV-2, PREDICTORES DE MAL PRONÓSTICO, MORTALIDAD.

ABSTRACT

Background: Nowadays, Covid-19 exceeds 4 million deaths and to date there is no standardized treatment. Likewise, this disease has generated great uncertainty in terms of not specifying the predictors of poor prognosis to predict mortality

Objective: To determine the predictors of poor prognosis and mortality in patients with Covid-19.

Methodology: It was carried out a research in scientific databases such as: PubMed, Elsevier, Scopus, Scielo, Springer, NJM, BJM, Cocharne Latindex and Google Scholar. The keywords used were: Covid-19, SARS-CoV-2, severity predictors, and mortality. These keywords were combined through the Boolean operators "And", "Or" and "Not". There was no language restrictions. It was previously established inclusion and exclusion criteria.

Results: The factors of poor prognosis and mortality in patients with Covid-19 were the following: male patients $p < 0.05$, older than 65 years old patients $p < 0.05$, underlying diseases such as arterial hypertension mainly $p 0.004$, signs of respiratory failure such as dyspnea $p < 0.05$, elevated rates of D-Dimer, IL 6, CRP, PCT, LDH, troponin I and serum ferritin $p < 0.05$, besides, moderate pulmonary involvement on chest CT $p 0.045$.

Conclusions: Poor prognostic factors are the following: being male, older adult and with pre-existing comorbidities, mainly AHT, hypoxemia with dyspnea and tachypnea, elevated CRP, PCT, LDH, troponin I, serum ferritin, and moderate pulmonary involvement.

Key words: SARS-COV-2, PREDICTORS OF POOR PROGNOSIS, MORTALITY.

Contenido

Declaratoria de Autoría y Responsabilidad.....	3
CLAUSULA DE PROPIEDAD INTELECTUAL.....	5
DEDICATORIA.....	6
RESUMEN.....	7
ABSTRACT.....	8
CAPÍTULO I.....	11
1. INTRODUCCIÓN.....	11
1.1 Antecedentes.....	11
1.2 Planteamiento del problema.....	13
1.3 Justificación.....	15
CAPÍTULO II.....	16
2. FUNDAMENTO TEÓRICO.....	16
2.1. Definición.....	16
2.2. Mecanismos de transmisión.....	16
2.3. Fisiopatología.....	17
2.4. Manifestaciones clínicas.....	18
2.5. Diagnóstico.....	19
2.6. Factores de mal pronóstico y mortalidad.....	21
2.7. Tratamiento.....	25
CAPITULO III.....	27
3. OBJETIVOS.....	27
CAPÍTULO IV.....	28
4. DISEÑO METODOLÓGICO.....	28
4.1. Diseño general del estudio.....	28
4.2. Criterios de inclusión y exclusión.....	28
4.3. Métodos e instrumento para obtener la información.....	29
4.3.1. Métodos.....	29
4.3.2. Procedimiento para la recolección de información y descripción de instrumentos a utilizar.....	29
CAPÍTULO V.....	30
5.1 Resultados.....	30
5.2 Discusión.....	39

5.3 Conclusiones	42
BIBLIOGRAFIA.....	43
ANEXOS.....	51
PERMISO DEL AUTOR DE TESIS PARA SUBIR AL REPOSITORIO INSTITUCIONAL ..	53

CAPÍTULO I

1. INTRODUCCIÓN

1.1 Antecedentes

Desde diciembre del 2019, surgió un brote de neumonía con etiología desconocida, esta apareció por primera vez en la ciudad de Wuhan, provincia de Hubei, China. El 11 de febrero de 2020, el Comité Internacional de Taxonomía de Virus (ICTV) nombró a este nuevo coronavirus como SARS-CoV-2 (1). Estudios epidemiológicos iniciales indicaron que esta enfermedad se expandía rápidamente, por lo que aumentó el número de brotes en diferentes lugares de China. Desde entonces, continuó propagándose por continentes asiáticos, en el plazo de un mes (2)

De hecho, a finales de enero, ya se habían reportado varios casos de COVID-19 en Europa y EE. UU. Para entonces, la naturaleza altamente contagiosa del virus de persona a persona ya era conocida en el mundo. Sin embargo, a diferencia de las pandemias anteriores de coronavirus, el SARS-CoV-2 se consideró menos virulento, con un número mucho menor de pacientes en estado crítico (menos del 1% incluso hasta el 29 de octubre de 2020) (2).

En febrero del mismo año, se confirmaron aproximadamente 40.000 casos de infección por SARS-CoV-2 en este país. Los casos confirmados afectan principalmente a los adultos, los casos críticos se manifiestan principalmente como síntomas respiratorios, daño cardíaco y disfunción multiorgánica (3). El 11 de marzo del 2020, la Organización Mundial de la Salud, declara la existencia de una pandemia por Covid 19, exhortando a todos los países a tomar medidas para reforzar los esfuerzos para un mayor control de la emergencia sanitaria (4).

La rápida propagación de la enfermedad ha llevado a los organismos gubernamentales y de salud pública a continuar utilizando mecanismos de control de transmisión como son la prevención, restricciones de viaje, imposición de toques de queda, aislamiento y cuarentena de las personas infectadas (1).

A pesar de la gran cantidad de muertes asociadas al SARS-CoV-2 parece tener una tasa de mortalidad más baja en comparación con el SARS-CoV o el MERS-CoV (2). Esta enfermedad ha afectado gravemente las actividades económicas y ha tenido un fuerte impacto socioeconómicos, amplias implicaciones en el comercio mundial, viajes y ha perturbado considerablemente la vida cotidiana de las personas en todo el mundo (2).

El virus SARS-CoV-2, produce la enfermedad COVID-19, cuya manifestación más grave es la neumonía que se manifiesta por fiebre, tos, disnea y opacidades pulmonares bilaterales en la radiología de tórax. En un estudio con más de 70.000 casos la enfermedad fue leve en 81% (con neumonía leve o sin ella), moderada en 14% (neumonía con hipoxemia) o grave en 5% (insuficiencia respiratoria que requiere ventilación mecánica, shock o falla multiorgánica). La letalidad general fue de 2,3%, y de 49% entre los casos graves. (5) (6).

1.2 Planteamiento del problema

El brote de la enfermedad por COVID-19, comenzó en Wuhan, China en diciembre de 2019. Desde entonces, se ha extendido rápidamente por todo el mundo. En abril de 2020, la OMS notificó un total de 1 995 983 casos de COVID-19 a nivel mundial, con una mortalidad promedio del 6,57% (7).

Las estadísticas mundiales hasta la fecha actual son sorprendentes y aumentan sin cesar. Al 25 de marzo de 2020, existía más de 430 000 casos en más de 170 países con COVID-19 confirmado, de los cuales más de 19 000 habían fallecido. Solo en EE. UU, había 49 000 casos confirmados de COVID-19 en los 50 estados y Washington, DC (8).

En Italia, desde el 21 de febrero al 31 de marzo, se identificaron más de 100.000 casos, 11.000 pacientes infectados hospitalizados y 1300 pacientes enviados a la UCI, lo que ha provocado más de 12.000 muertes. En al menos 20 regiones, la tasa de letalidad interregional fue un promedio de 7.5% (3.1 a 16.7%) y la tasa promedio de ingreso a la UCI fue de 21.4%(9.4 a 45.9%) (9).

En Ecuador, según el colegio de médicos del Azuay, reporta 250.828 casos confirmados por RT-PCR a nivel nacional, 14.859 fallecidos. En la provincia del Azuay 15.998 confirmados, información actualizada hasta 31 de enero de 2021 (10).

Según un informe del Centro Chino para el Control y la Prevención de Enfermedades con un número de 72 314 casos, el 81% de pacientes se clasificaron como leves, el 14% como graves y 5% fueron pacientes críticos. La tasa promedio de letalidad fue del 2,3%, pero la mortalidad llegó al 49% en pacientes con enfermedades críticas (11).

Guan et al. en un estudio de las características clínicas de los pacientes afectados de 552 hospitales de 30 provincias de China, reportó que de 1099 pacientes con casos de COVID-19 confirmados por laboratorio, 48% de los pacientes eran hombres, el 43,8% presentaba fiebre en el momento del diagnóstico, tras la hospitalización la cifra se incrementaba al 88,7%, el 15,7% de los pacientes desarrollaron síntomas graves (12).

La saturación de la unidad de cuidados intensivos puede estar asociada a la muerte por Covid 19, dar prioridad a pacientes tanto para la hospitalización y cuidados intensivos es fundamental para reducir la mortalidad. Así, en un estudio según Joon Nyung Heo et al, con un total de 4663 pacientes, el 9.5% requirió una unidad de cuidados intensivos, solo un 4,6% fueron admitidos en la UCI y el 4.7% fallecieron (13).

En The Lancet, Fei Zhou y sus colegas, informan sobre los hallazgos de 191 pacientes con COVID-19, indican que la mortalidad intrahospitalaria fue alta (28%) y fue muy alto entre los 32 pacientes que requirieron ventilación mecánica invasiva, de los cuales 31 (97%) fallecieron (14).

Sin embargo, no solo ha demostrado ser una emergencia médica, sino que será considerada como una de las mayores tragedias humanas después de la Segunda Guerra Mundial. (2)

La identificación temprana de pacientes susceptibles a desarrollar enfermedad crítica es de gran relevancia y puede contribuir a una atención adecuada y optimizar el uso de recursos en las unidades hospitalarias.

Formulación del problema

¿Qué factores están asociadas con el desarrollo de enfermedad crítica en los pacientes con COVID-19?

¿Pueden usarse estos factores para predecir qué pacientes requieren una unidad de cuidados intensivos, ventilación mecánica o fallecerán?

1.3 Justificación

La enfermedad infecciosa causada por el virus SARS-CoV-2, es una enfermedad aún desconocida, que ha generado una rápida pandemia mundial y representa una gran amenaza para el sistema de salud, la economía e incluso la gobernanza mundial, y es probable que esta situación continúe durante mucho más tiempo.

Al tratarse de una enfermedad nueva que afecta a la especie humana existe insuficiente información. Aunque, muchos países del mundo han incrementado su inversión en la investigación y el desarrollo de medicamentos antivirales, anticuerpos y vacunas. Mediante un esfuerzo en conjunto en todo el mundo, científicos pueden desarrollar tecnologías eficaces contra el SARS-CoV-2 en un futuro próximo.

En la actualidad ya se conoce el comportamiento del virus, la sintomatología presente en la mayoría de pacientes, por lo cual es necesario comprender las diferencias observadas entre pacientes ya que la tasa de letalidad en la población es relativamente alta.

Por lo tanto, es esencial conocer y estudiar los factores de mal pronóstico asociados a mayor mortalidad por SARS-CoV-2. Siendo importante la anticipación para elaborar alertas tempranas, para que la próxima vez que haya un nuevo brote estar preparados y alertas en la vigilancia de los sistemas de salud de cada país. Las experiencias de esta revisión servirán como herramientas básicas para el control en centros de atención sanitaria, emergencias de hospitales y salas de cuidados intensivos.

CAPÍTULO II

2. FUNDAMENTO TEÓRICO

2.1. Definición

El coronavirus corresponde a una extensa familia de virus ARN monocatenario de sentido positivo con envoltura, en la actualidad se ha reconocido siete cepas conocidas de HCoV que pertenecen a cuatro géneros (Alphacoronavirus , Betacoronavirus , Gammacoronavirus y Deltacoronavirus)(15).

Organizados de la siguiente forma:

1. HCoV-NL63;
2. HCoV-229E (perteneciente a α -CoV);
3. HCoV-OC43;
4. HCoV-HKU1 (perteneciente a β -CoV);
5. Coronavirus del síndrome respiratorio agudo severo (SARS-CoV);
6. Coronavirus del síndrome respiratorio de Oriente Medio (MERS-CoV);
7. Síndrome respiratorio agudo severo Coronavirus 2 (SARS-CoV-2).

Estos virus fueron descubiertos por primera vez en la década de 1960. La enfermedad infecciosa por el SARS-CoV-2 apareció en Wuhan, China, en el 2019, la misma que se propago inmediatamente a China y en todo el mundo. En conjunto, forman enfermedades zoonóticas emergentes causantes de epidemias en humanos (16).

2.2. Mecanismos de transmisión

Estudios indican que los primeros casos surgieron a través del contacto con mariscos y animales salvajes presentes en los mercados de Wuhan. Los

murciélagos parecen ser el reservorio natural y los pangolines el huésped intermedio (15). Es decir, indican una posible transmisión de animal a humano (16).

Durante el análisis de 425 pacientes con COVID-19, se observó que el período de incubación es de 3 a 7 días. La media fue de 5,2 días (IC del 95%: 4,1 a 7,0), y el 95 ° percentil de la distribución es de 12,5 días (IC del 95%: 9.2 El a 18) (17).

Posteriormente, la transmisión de persona a persona a través del contacto con la vía oral, nasal, mucosas oculares de secreciones provenientes de la tos, estornudo y gotitas respiratorias ($> 5 \mu\text{m}$) de la persona enferma (15). Además, la vía gastrointestinal también se muestra implicada, analizaron excretas de pacientes enfermos para detectar ARN del SARS-CoV-2, pudiendo permanecer presentes hasta 7 días posterior a hisopados faríngeos negativos (18). Por lo tanto, el contacto con materiales contaminados, aerosoles y superficies ambientales se consideran fundamentales en la propagación, mismos que aún se encuentran en investigación (15), (16). Portadores asintomáticos, también pueden transmitir SARS-CoV-2 por la capacidad para colonizar y replicarse en la garganta durante la infección temprana (16), (19).

Un estudio realizado en Wuhan informó que aproximadamente de 4 a 8 semanas, después del pico de infección existe una baja seroprevalencia de 3 - 8% (20). Varios estudios sugieren que los cultivos virales son generalmente negativos para el SARS-CoV-2 8 días después, para anticuerpos IgM y luego IgG fue el día 12 y el día 14, respectivamente (16), (21).

2.3. Fisiopatología

Al inicio de la infección, el SARS-CoV-2 se dirige a las célula epiteliales nasales, bronquiales y los neumocitos a la unión de la proteína Spike de la envoltura al receptor, la enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE2) (22).

La serina proteasa transmembrana de tipo 2 (TMPRSS2) de la célula promueve la captación viral al escindir ACE2 y activar la proteína SARS-CoV-2 S, que facilita la entrada viral en las células huésped (22). Una vez que el genoma se libera en el

citósol del huésped se produce la replicación viral de los ARN genómicos y subgenómicos traduciéndose en proteínas estructurales que facilitan la formación de partículas víricas (19).

Al igual que en otras enfermedades virales respiratorias, el SARS-CoV-2 causa linfopenia por infectar y destruir los linfocitos T. La respuesta inflamatoria, consiste en la respuesta inmune innata y adaptativa, se alteran la linfopoyesis y aumenta la apoptosis de los linfocitos (22).

En etapas siguientes de la infección, la replicación viral se encuentra acelerada y la integridad de la barrera endotelial está comprometida. El SARS-CoV-2 infecta a las células endoteliales de los capilares pulmonares, incrementando la respuesta inflamatoria y desencadenando una afluencia de monocitos y neutrófilos. Por lo que se desarrollan edemas por la alteración de la membrana hialina e infiltrados intersticiales inflamatorios con las células mononucleares, apareciendo como opacidades en vidrio deslustrado en la tomografía computarizada (22).

El edema pulmonar generado produce dificultad respiratoria aguda de fase temprana (SDRA). El angioedema pulmonar es dependiente de bradixinina y puede contribuir a la enfermedad. Conjuntamente, con la alteración de la barrera endotelial, disfuncionalidad de la difusión de oxígeno alveolo-capilar y alteración del oxígeno en sangre (22).

En la COVID-19 grave, la activación fulminante de los factores de coagulación y el consumo de estos factores pueden resultar en la formación de trombos y contribuyen a la alta incidencia de complicaciones como trombosis venosa profunda, embolia pulmonar y trombosis arteriales (p. ej., isquemia de las extremidades, accidente cerebrovascular isquémico, infarto de miocardio (22).

2.4. Manifestaciones clínicas

En general, el coronavirus puede causar síntomas leves como la gripe y afectación gastrointestinal ocasional. En caso de infección por un virus altamente patógeno puede causar síntomas graves que rápidamente pueden progresar a insuficiencia respiratoria, neumonía, insuficiencia renal, cardiomiopatía, arritmias ventriculares,

enfermedad cerebrovascular aguda, encefalitis, hipercoagulabilidad y eventos tromboembólicos, inestabilidad hemodinámica y muerte (15), (19).

En un estudio de 44 672 pacientes con COVID-19 en China, el 81% de los pacientes tenía manifestaciones leves, el 14% tenía manifestaciones graves y 5% tenía manifestaciones críticas (definidas por insuficiencia respiratoria, séptica shock, y / o disfunción orgánica múltiple) (22).

Los síntomas más frecuentes en los pacientes hospitalizados son: fiebre (hasta el 90% de los pacientes), tos seca (60% -86%), disnea (53% -80%), fatiga (38%), náuseas (15%), vómitos o diarrea (39%) y mialgia (15% -44%), síntomas olfativos (64%). La anosmia o ageusia (3%) (22), (23).

Además, la sequedad de boca y la hipogeusia se podrían considerar síntomas iniciales de la infección por COVID-19 (24).

2.5. Diagnóstico

Los métodos diagnósticos de COVID-19 se pueden agrupar en pruebas de ácido nucleico, serológicas, de antígenos y auxiliares, todas las cuales desempeñan funciones distintas (23).

El diagnóstico de COVID-19 generalmente se realiza por la prueba de reacción de la cadena de polimerasa mediante un hisopo nasofaríngeo (22).

En saliva se pueden medir las concentraciones séricas de proteínas de fase aguda como la proteína C reactiva (PCR), ferritina, haptoglobina, amiloide A sérico, diferentes interleucinas y adenosina desaminasa (ADA), biomarcadores salivales para evaluar la gravedad del proceso y también para predecir el desarrollo de pacientes críticos, pacientes asintomáticos, son utilizados como alternativas para las pruebas nasofaríngeas y orofaríngeas (24).

La PCR con transcriptasa inversa (RT-PCR o qRT-PCR si se cuantifica en tiempo real) es una técnica molecular de detección directa de material genómico por amplificación de ácidos nucleicos. Los genes diana más usados son el gen E (screening de primera línea), el gen RdRp (estudio de confirmación) y el gen N

(estudio adicional de confirmación). En zonas de circulación viral comunitaria, se considera suficiente la positividad para un único gen discriminatorio del SARS-CoV-2 para afirmar el diagnóstico.

Se han obtenido resultados positivos de la RT-PCR en infectados tanto en muestras respiratorias como no respiratorias (orina, heces, sangre). No obstante, las más usadas y recomendadas por los Centers for Disease Control and Prevention (CDC) por su rentabilidad diagnóstica son las nasofaríngeas seguidas de las orofaríngeas, tal como se muestra en la figura 1 (25).

	RT-PCR (exudado nasofaríngeo /orofaríngeo)	RT-PCR (saliva)	RT-PCR en exudado nasofaríngeo (Multiplex)	Test antigénicos rápidos de última generación (exudado nasofaríngeo)	Test de determinación de anticuerpos
Sensibilidad	85-90% (Gold standard)	Muy variable (5-91%) ¹¹	Similar al gold standard	<ul style="list-style-type: none"> • Sintomáticos: >95% • Asintomáticos: (escasa evidencia) 	Dependiente del tiempo desde inicio de síntomas <ul style="list-style-type: none"> • 1-5 d: <50% • 6-10 d: 50-75% • 10-20 d: >75% • >20 d: >90%
Especificidad	99,5% (Gold Standard)	Similar al gold standard		95-99%	90-99%

Figura 1. Sensibilidad y especificidad de las pruebas para Covid-19.

La Organización Mundial de la Salud (OMS) recomienda recoger ambas muestras en el mismo tubo con el fin de aumentar la carga viral. En infecciones graves, se pueden recoger muestras de vías respiratorias bajas, esputo o aspirado endotraqueal o bronquial incluso lavado broncoalveolar (LBA), en las que se ha encontrado positividad incluso tras 3 semanas del inicio de la clínica

Se trata de la prueba diagnóstica más sensible y específica disponible por el momento con una sensibilidad del 85-90% y una especificidad de casi el 100%, por lo que ha sido considerada la técnica de elección y referencia para el diagnóstico de la COVID-19. No se ha evidenciado reactividad cruzada (26).

En relación al inicio de los síntomas, los intervalos de tiempo y las tasas de detección viral están basados en ensayos de varios artículos publicados. Debido a la variabilidad entre los estudios, los intervalos de tiempo deben considerarse aproximaciones, siendo la probabilidad de detección del SARS-CoV-2 una medida cualitativa Figura 2.

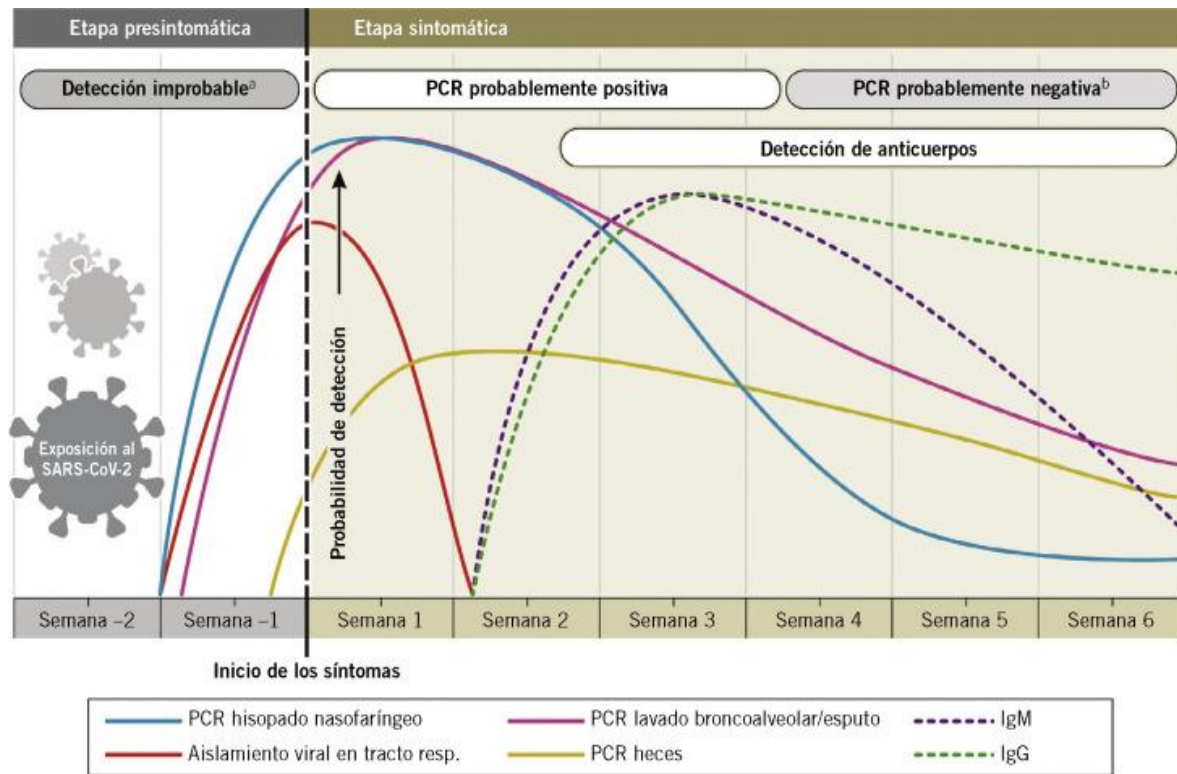


Figura 2. Estimación variable de la detección en test del SARS-CoV-2 en relación con el tiempo.

2.6. Factores de mal pronóstico y mortalidad

A inicios de enero de 2020 en Wuhan, se habían identificado a 41 pacientes con infección por Covid-19 confirmada por laboratorio. La mayoría eran hombres (treinta [73%]); menos de la mitad con comorbilidades (trece [32%]), como diabetes (ocho [20%]), hipertensión (seis [15%]) y enfermedades cardiovasculares (seis [15%]). Los hemogramas de los pacientes presentaban leucopenia ($<4 \times 10^9 / L$; diez [25% de pacientes]) y linfopenia ($<1,0 \times 10^9 / L$; 26 [63% de pacientes]). El tiempo de protrombina y el nivel de dímero D al ingreso fueron más altos (protrombina $12 \cdot 2$ s [IC $11 \cdot 2-13 \cdot 4$]; dímero D $2,4 \text{ mg} / L$ [0 · 6–14 · 4]). De los 41 pacientes, 40

(98%) tenían compromiso bilateral en la tomografía. Las complicaciones incluyeron síndrome de dificultad respiratoria aguda (12 [29%]), lesión cardíaca aguda (cinco [12%]) e infección secundaria (cuatro [10%]). Finalmente, 13 (32%) pacientes ingresaron en UCI y seis (15%) fallecieron (28).

Según Jean-Rémi Lavillegrand et al, los niveles basales de IL-6 y PCR fueron altos en los pacientes con empeoramiento que en el grupo sin empeoramiento (278 [70-622] frente a 71 [29-153] pg / ml, $P < 0,01$; y 178 [100 –295] frente a 100 [37–213] mg / L, $P < 0,05$, respectivamente) y estos se asociaron significativamente con alta mortalidad (29).

Mingyue Li y colaboradores, en junio del 2020 indican reportó que Ochenta y tres pacientes confirmados con COVID-19 presentan mayor progresión y peor pronóstico de la enfermedad, valor $p < 0,05$ considerado estadísticamente significativo a enfermedades cardiovasculares, imágenes tomográficas de pulmones patológicas más graves. Los parámetros de laboratorio descritos como de mal pronóstico incluyen α -hidroxibutirato deshidrogenasa (HDBH), láctica deshidrogenasa (LDH), γ -glutamilttransferasa (GGT), creatincinasa (CK) y alanina aminotransferasa (ALT), la proteína c reactiva (PCR), la interleucina (IL) -6, la ferritina sérica, la velocidad de sedimentación globular (VSG) y el suero amiloide A (SAA) (30).

La publicación "*Is blood glucose or obesity responsible for the bad prognosis of COVID-19 in obesity – diabetes*", describe que los pacientes con diabetes tenían más probabilidades de tener una estancia hospitalaria (DE) más prolongada, 14,4 (DE \pm 9,6) días, en comparación con los pacientes sin diabetes, 9,8 (DE \pm 17,1) días, $p < 0,0001$. Los pacientes con cetoacidosis diabética (CAD) tenían más probabilidades de sobrevivir (87,1%) en comparación con los pacientes sin CAD (50,6%), $p = 0,046$ (31).

Según Giacomo Grasselli, y colaboradores, de un total de 3988 pacientes críticamente enfermos, un 87.3% requirió ventilación mecánica invasiva (VMI), 10.4 % recibieron asistencia respiratoria no invasiva con VNI. Los factores de riesgo

independientes asociados con la mortalidad incluyeron edad avanzada (índice de riesgo [HR], 1,75; IC del 95%, 1,60-1,92), sexo masculino (HR, 1,57; IC del 95%, 1,31-1,88), alta fracción de oxígeno inspirado (Fio₂) (HR, 1,14; IC del 95%, 1,10-1,19), presión espiratoria final positiva alta (HR, 1,04; IC del 95%, 1,01-1,06) o relación Pao₂: Fio₂ baja (HR, 0,80; IC del 95%, 0,74 -0,87) al ingreso en la UCI y antecedentes de enfermedad pulmonar obstructiva crónica (HR, 1,68; IC del 95%, 1,28-2,19), hipercolesterolemia (HR, 1,25; IC del 95%, 1,02-1,52) y diabetes tipo 2 (HR, 1,18; IC del 95%, 1,01-1,39) (32).

Zhou et al, estudió a 191 pacientes con Covid-19 positivo grave, de los cuales 54 pacientes fallecieron (48%). Las principales comorbilidades asociadas fueron hipertensión arterial (58 [30%] pacientes), diabetes (36 [19%] pacientes) y la enfermedad coronaria (15 [8%] pacientes). La regresión multivariable informó un aumento de las probabilidades de muerte hospitalaria asociada con la edad avanzada ($p = 0 \cdot 0043$), puntuación de SOFA mayor a 5 ($p < 0 \cdot 0001$), y dímero d mayor a $1 \mu\text{g} / \text{mL}$ ($p = 0 \cdot 0033$) (33).

Los métodos de imagen relacionados con mal pronóstico por Covid 19, según Connor-Schuler, Randi y colaboradores fueron la presencia de ecocontraste espontáneo (SEC) asociado con mayor hiperviscosidad y mayores tasas de eventos trombóticos y complicaciones. Los resultados indican que para el SEC denso la sensibilidad es 0,57 para eventos de coagulación, la especificidad 0,68 y hubo un + LR de 1,78 y un OR de 2,86. Comparativamente, la elevación del dímero D de más de $3000 \text{ ng} / \text{ml}$ tuvo una sensibilidad de 0,7, una especificidad de 0,24 y un OR 0,74 para los eventos de coagulación. Con una elevación del dímero d por encima de $5.000 \text{ ng} / \text{ml}$, la especificidad fue de 0,28 con un OR de 0,91. La combinación de SEC densa con un dímero d superior a $5.000 \text{ ng} / \text{ml}$ tuvo una especificidad de 0,97, un + LR de 6,67 y un OR de 7 para los eventos de coagulación. El grado de SEC se correlacionó con la viscosidad sérica y mortalidad con un valor $p=0,045$ (34).

La fisiopatología de la enfermedad y la coagulopatía posterior producen un estado inflamatorio, hipercoagulable y la disminución de la fibrinólisis (35). Según, Helena Sivaloganathan y colaboradores indican que la incidencia de tromboembolismo venoso (TEV) en pacientes con COVID-19 puede llegar hasta un 25%, y en investigaciones más recientes han indicado que puede causar otras complicaciones trombóticas macrovasculares y émbolos pulmonares (36).

De acuerdo con, Wei-Dong Qin et al, analizados 262 pacientes diagnosticados de neumonía por SARS-CoV-2 en Wuhan, China. Las principales comorbilidades fueron hipertensión (35,5%), diabetes mellitus (16,4%) y enfermedad coronaria (9,9%). El riesgo relativo (HR) ajustado para la asociación de variables conocidas para la mortalidad por todas las causas fueron 2.467 (intervalo de confianza [IC] del 95%, 1,007–6,044; $p = 0,048$) para la disnea, 1,025 (IC del 95%, 1,001–1,049; $p = 0,042$) para AST, 0,301 (IC del 95%, 0,106–0,855; $p = 0,024$) para LDH (250-445), 0,037 (95% CI, 0,004-0,363; $p = 0,005$) para LDH (<250) y 0,258 (95% CI, 0,073-0,904; $p = 0,034$) para WBC ($4 \times 10^9 - 10 \times 10^9$). Concluyendo que los pacientes mayores con más comorbilidades, disnea tenían mayor probabilidad de muerte. Mientras pacientes con linfopenia y niveles elevados de GB, AST, LDH pueden tener mayor riesgo a deteriorarse (37).

En un metanálisis de Zhaohai Zhen y col, en un total de 3027 pacientes con infección por SARS-CoV-2. Demostraron que los hombres, mayores de 65 años y el tabaquismo fueron factores de riesgo para la progresión de la enfermedad (hombres: OR = 1,76, IC del 95% (1,41; 2,18), $P < 0,00001$; edad mayor de 65 años: OR = 6,06, IC del 95% (3,98; 9,22), $P < 0,00001$; tabaquismo actual: OR = 2,51; IC del 95% (1,39; 3,32), $P = 0,0006$). La proporción de comorbilidades fue estadísticamente significativa mayor en pacientes graves (diabetes: OR = 3,68, IC del 95% (2,68, 5,03), $P < 0,00001$; hipertensión: OR = 2,72; IC del 95% (1,60; 4,64), $P = 0,0002$; enfermedad cardiovascular: OR = 5,19; IC del 95% (3,25; 8,29), $P < 0,00001$; enfermedad respiratoria: OR = 5,15, 95 % IC (2,51, 10. 57), $P < 0,00001$). La fiebre, disnea se asociaron también con la progresión de la enfermedad [fiebre: OR = 0,56, IC del 95% (0,38, 0,82), $P = 0,003$; dificultad para

respirar o disnea: OR = 4,16, 95% IC (3,13, 5,53), P <0,00001]. Dentro de los parámetros de laboratorio elevados que predijeron el deterioro de la enfermedad (AST > 40U / L: OR = 4,00, IC del 95% (2,46, 6,52), P <0,00001; Creatinina \geq 133 μ mol / L: OR = 5,30, IC del 95% (2,19; 12,83), P = 0,0002; troponina I cardíaca hipersensible > 28 pg / ml: OR = 43,24, IC del 95% (9,92, 188,49), P <0,00001; procalcitonina > 0,5 ng / ml: OR = 43,24, IC del 95% (9,92, 188,49), P <0,00001; lactato deshidrogenasa > 245U / L: OR = 43,24, IC del 95% (9,92, 188,49), P <0,00001; Dímero D > 0,5 mg / l: OR = 43,24, IC del 95% (9,92, 188,49), p <0,00001) (38).

Según Huan Han y colaboradores, en su estudio de casos y controles “*Profiling serum cytokines in COVID-19 patients reveals IL-6 and IL-10 are disease severity predictors*”, se informó sobre 102 pacientes con COVID-19 y 42 controles. No existió diferencias de sexo y edad entre los grupos p > 0.05. Los niveles de citocinas y PCR (valor medio 5,56 mg / L) fueron significativamente más altos (20% más) en pacientes con COVID-19 que en los controles p<0.01. Las citocinas con mayor importancia fueron la IL-6 (p=0.001) que tuvo un aumento del 74% y el 37% de IL-10 (p=0.004) (39).

Tobias Herold et al, identificaron biomarcadores específicos que se relacionaban con requerimientos de ventilación mecánica. Correlacionaron los datos de 89 pacientes con el desarrollo de insuficiencia respiratoria. El nivel máximo de IL-6 fue altamente predictivo para la insuficiencia respiratoria (AUC = 0,97 [IC = 0,93-1,0]), seguido del nivel de PCR (AUC = 0,86 [IC = 0,74-0,98]) y el nivel de creatinina (AUC = 0,85 [IC = 0,74-0,97]) (40).

2.7. Tratamiento

Principalmente el manejo se basa en las medidas de bioseguridad, como el lavado frecuente de manos, uso de mascarillas y el distanciamiento (23).

Más del 75% de los pacientes hospitalizados con COVID-19 requieren oxigenoterapia suplementaria por la hipoxemia. Para pacientes que no responden a la terapia de oxígeno convencional, se puede brindar oxigenoterapia de alto flujo

siendo la primera elección en cuanto a soporte respiratorio no invasivo (41). Posteriormente, en pacientes críticos y con contraindicaciones para la terapia anterior, se puede utilizar ventilación mecánica no invasiva y ventilación mecánica invasiva, para esta última se recomienda manejar volúmenes pulmonar tidales bajos (4-8 ml / kg, peso corporal previsto) y presión de meseta inferior a 30 mg Hg (22).

Además, la posición en decúbito prono mejora la ventilación, perfusión, capacidad residual, mejorando la captación de oxígeno y disminuyendo el CO₂ (22), (42), (43).

La Covid-19 está asociada con daño pulmonar difuso, por lo que un estudio multicentrico RECOVERY en el 2021, reporta la efectividad de los glucocorticoides en función de modular la lesión pulmonar mediada por la inflamación y, por lo tanto, disminuir la progresión de insuficiencia respiratoria a muerte de estos pacientes (44).

Estudia 2104 pacientes recibieron dexametasona y 4321 recibieron el tratamiento habitual. En general, 482 pacientes (22,9%) en el grupo de dexametasona y 1110 pacientes (25,7%) en el grupo de tratamiento habitual murieron dentro de los 28 días posteriores a la aleatorización (cociente de tasas ajustado por edad, 0,83; intervalo de confianza [IC] del 95%, 0,75 a 0,93; P <0,001). En el grupo de dexametasona, la incidencia de muerte fue menor que en el grupo de atención habitual entre los pacientes que recibieron ventilación mecánica invasiva (29,3% frente al 41,4%; razón de tasas, 0,64; IC del 95%, 0,51 a 0,81) y entre los que recibieron oxígeno sin ventilación mecánica invasiva (23,3% frente a 26,2%; razón de tasas, 0,4%) 82; IC del 95%, 0,72 a 0,94), pero no entre los que no recibían asistencia respiratoria en el momento de la aleatorización (17,8% frente a 14,0%; razón de tasas, 1,19; IC del 95%, 0,92 a 1,55) (44).

Finalmente, otros tratamientos se encuentran en fase de desarrollo, medicamentos que actúan directamente sobre el virus, vacunas, moduladores que aún no se encuentran totalmente desarrollados por lo que no se hablará en esta tesis.

CAPITULO III

3. OBJETIVOS

3.1. Objetivo general

Determinar los principales predictores de mal pronóstico y mortalidad en pacientes con Covid-19.

3.2. Objetivos específicos

- ❖ Identificar los principales predictores sociodemográficos de mal pronóstico y mortalidad en pacientes con Covid 19.
- ❖ Determinar los principales predictores de laboratorio de mal pronóstico y mortalidad en pacientes con Covid 19.
- ❖ Determinar los principales predictores de imágenes relacionados a mal pronóstico y mortalidad en pacientes con Covid 19.
- ❖ Establecer la asociación entre los predictores de mal pronóstico y mortalidad.

CAPÍTULO IV

4. DISEÑO METODOLÓGICO

4.1. Diseño general del estudio

Se realizó una revisión sistemática bibliográfica, donde se determinaron los principales predictores de mal pronóstico y mortalidad en pacientes con Covid-19.

4.2. Criterios de inclusión y exclusión

4.2.1 Criterios de inclusión

- Revisiones bibliográficas sobre los predictores de mal pronóstico y mortalidad en pacientes con Covid-19.
- Se incluyó además ensayos clínicos controlados aleatorizados, estudios descriptivos, observacionales, comparativos, revisiones sistemáticas y meta análisis.
- Revistas científicas indexadas en la base de datos PubMed, Elsevier, Scopus, Scielo, Springer, NJM, BJM, Cocharne Latindex y Google académico
- Se incluyó todos los artículos publicados en diferentes idiomas, sin restricción de los mismos.

4.2.2 Criterios de exclusión

- Artículos originales con datos incompletos.
- Artículos sin base científica
- Investigaciones de más de 5 años
- Artículos publicados en diferentes repositorios de tercer nivel o revistas no especializadas de investigación institucional y/o hospitalaria.

- Opinión de expertos.

4.3. Métodos e instrumento para obtener la información

4.3.1. Métodos

Se realizó una búsqueda sistemática de la literatura en diversos buscadores médicos PubMed, Elsevier, Scopus, Scielo, Springer, NJM, BJM, Cocharne Latindex y Google académico, entre otros.

4.3.2. Procedimiento para la recolección de información y descripción de instrumentos a utilizar

Para este trabajo de investigación principalmente se realizó una búsqueda documental, donde se recopiló la información científica, actual, relevante y de calidad. En la búsqueda se seleccionaron todos los documentos que cumplan con los criterios de inclusión, evidenciando el proceso de selección en un diagrama de flujo mediante el método PRISMA. La estrategia de búsqueda consistió en colocar palabras claves apropiadas, igual como ampliar la búsqueda con palabras tanto en inglés como español. Se tomaron en cuenta los criterios de inclusión y exclusión previamente establecidos.

Finalmente, se estableció una relación entre las fuentes y comparaciones entre ellas para tener un análisis crítico de la información sobre este tema.

CAPÍTULO V

5.1 Resultados

Sobre la base de estrategia de búsqueda previamente seleccionada, se realizó una búsqueda de 45 artículos de la base de datos en línea de las principales bases de datos PubMed, Elsevier, Scopus, Scielo, Springer, NJM, BJM, Cocharne Latindex y Google académico.

Se excluyeron 25 investigaciones duplicadas, con información incompleta, títulos y resúmenes que no correspondían y con resultados incompletos. Como resultado quedaron 20 documentos para revisión, de los cuales se sometieron a un proceso meticuloso de selección y se eliminaron 9 artículos porque no cumplían con los criterios de inclusión y exclusión previamente establecidos.

Finalmente, en esta revisión se incluyeron 11 estudios, realizados principalmente en Wuhan – China, Reino unido, Italia y Francia. Los trabajos corresponden a estudios de cohorte retrospectivos en su gran mayoría seguidos de estudios de casos y controles y metanálisis.

Todos los estudios seleccionados se publicaron en 2020 y 2021 con diversos tamaños de muestra de pacientes que oscilaron entre 39 y 3988 pacientes.

Flujograma de selección de documentos

Figura 1. Flujograma de selección de documentos

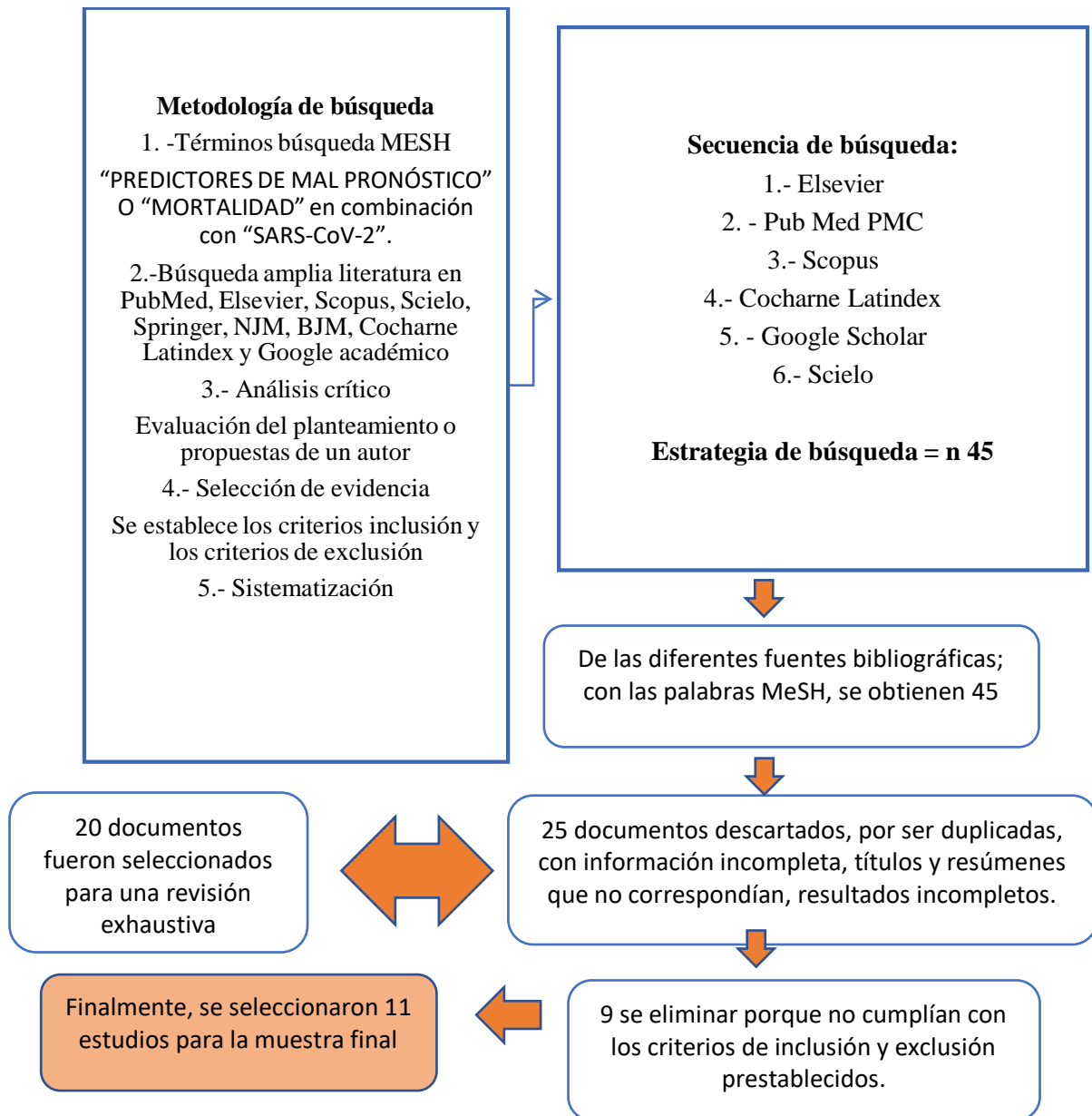


Tabla 1. Características demográficas y factores de mal pronóstico y mortalidad en pacientes con Covid-19.

Autor	País y año	Diseño de estudio	Población	Edad	Sexo	Variable
Chaolin Huang., et al., (28).	Wuhan – China 2020		59 pacientes	Edad media 49	Hombres 30 (73%) Mujeres 11 (27%)	
Lavillegrand J-R ., et al., (29).	París - Francia 2021	Estudio multicéntrico estudio de cohorte	150 pacientes	Edad media de 59 ± 11 años	Hombres 82 (82%) Mujeres 19 (18%)	
Li M., et al., (30).	Wuhan – China 2020	Estudio comparativo	178 pacientes	Edad media 43 años (32 - 62)	Hombres 34 (41%) Mujer 49 (59%)	
Pontiroli AE., et al., (31).	Reino Unido – Inglaterra 2020	Estudio observacional Transversal retrospectivo	232 pacientes	Edad media 70,5	Hombre 145 (62,5%) Mujer 87 (37,5%)	Edad avanzada (p = 0,003)
Grasselli G., et al., (32).	Lombardía - Italia 2020	Estudio de cohorte observacional retrospectivo	3988 pacientes	Edad media 63 años	Hombres 3188 (79.9%) Mujeres 800 (20%)	Edad avanzada (HR 1,75; IC del 95%, 1,60-1,92) Sexo masculino (HR, 1,57; IC del 95%, 1,31-1,88)
Zhou F., et al., (33).	Wuhan - China 2020	Estudio de cohorte retrospectivo y multicéntrico	813 pacientes	Edad media 56 años	Hombres 119 (62%) Mujeres 72 (38%)	Edad avanzada (p = 0 · 0043) SOFA mayor a 5 (p < 0 · 0001)
Connor R., et al., (34).	2021	Estudio de cohorte retrospectivo	39 pacientes	Edad media 59	Hombres 22 (65%) Mujeres 17 (34%)	
Qin W., et al., (37).	Wuhan - China 2021	Estudio observacional retrospectivo, unicéntrico	262 pacientes	Edad media 63.5	Hombre 123 (46.9) Mujer 139 (53.1)	Edad avanzada (IC del 95%, (0,698– 8,057; P= 0,167)
Zheng Z., et al., (38).	2020	Revisión sistemática y metaanálisis	3027 pacientes	49 a 70,5 años en el grupo crítico	Hombres en mayor proporción a mujeres	Sexo masculino [OR = 1,76, IC del 95% (1,41; 2,18), P < 0,00001] Edad avanzada [OR = 6,06, IC del 95% (3,98; 9,22), P < 0,00001] Tabaquismo [OR = 2,51; IC del 95% (1,39; 3,32), P = 0,0006]
Herold T., et al., (40).	Wuhan - China 2020	Estudios de cohorte	115 pacientes	Edad media 61	Hombres 62 (53%) Mujeres 53 (46%)	

Fuente: Artículos revisados

Elaboración: el autor.

Los resultados de 10 estudios (**Tabla 1**), determinaron que existe una heterogeneidad de ambos sexos. Siendo el sexo masculino el que más preponderantemente se encontraba entre 41% - 82% frente a las mujeres 18% - 59% (28), (29), (30), (31), (32), (33), (34), (37), (40).

Así mismo, llama la atención que la proporción de hombres fue significativamente mayor en los grupos críticos en relación a las mujeres $p < 0,05$ (32), (38).

Las edades variaron entre 43 – 80 años entre pacientes críticos y no críticos (28), (29), (30), (31), (32), (33), (34), (37), (40). Pontiroli AE., et al demostró que los pacientes mayores de 65 años estuvieron mayormente en el grupo de pacientes críticos $p = 0,003$ (31).

Así mismo, Zhou F., et al reporta una asociación estadísticamente significativa entre edad avanzada y mortalidad por Covid-19 $p = 0,0043$. (33). En cambio, Qin W., et al, no encuentra tal asociación $p = 0,167$ (37).

Finalmente, *Zheng Z., et al*, encontró gran asociación entre edad avanzada y gravedad por Covid-19 $p < 0,00001$. Así mismo, en este estudio se toma en hábito tabáquico como factor de riesgo para progresión grave de la enfermedad $p = 0,0006$ (38).

Tabla 2. Comorbilidades y factores de mal pronóstico y mortalidad en pacientes con Covid 19.

Autor	País y año	Diseño de estudio	Población de estudio	Variable
Chaolin Huang, et al., (28).	Wuhan – China 2020		59 pacientes	Diabetes 8 (20%) (p: 0 - 16) Hipertensión arterial 6 (15%) (p: 0 - 93) Enfermedades cardiovasculares 6 (15%) (p: 0 - 32)
Li M., et al., (30).	Wuhan – China 2020	Estudio comparativo	178 pacientes	Hipertensión arterial 33 (39,8) (p: <0.01) Enfermedad coronaria 5 (6%) (p: 0,07)
Pontioli AE., et al., (31)	Reino Unido – Inglaterra 2020	Estudio observacional Transversal retrospectivo	232 pacientes	Diabetes 87 (37,5%) Hipertensión arterial 43 (14,7%) Cardiopatía 18 (7,8%) EPOC 17 (7,3%) Cáncer 7 (3%)
Grasselli G., et al., (32)	Lombardía - Italia 2020	Estudio de cohorte observacional retrospectivo	3988 pacientes	EPOC crónico (HR, 1,68; IC del 95%, 1,28-2,19 p= 0,03) Hipercolesterolemia (HR, 1,25; IC del 95%, 1,02-1,52) Diabetes (HR, 1,18; IC del 95%, 1,01-1,39 p=0,04)
Zhou F., et al.,(33)	Wuhan -China 2020	Estudio de cohorte retrospectivo y multicéntrico	813 pacientes	Hipertensión arterial 58% (30 %) Diabetes 36 (19%) Enfermedad coronaria 15 (8%)
Qin W., et al.,(37)	Wuhan -China 2021	Estudio observacional retrospectivo, unicéntrico	262 pacientes	Hipertensión arterial (35.5%) Diabetes mellitus 43 (16.4%) Enfermedad coronaria (9,9%) EPOC 4 (1.5%)
Zheng Z., et al., (38)	2020	Revisión sistemática y metaanálisis	3027 pacientes	Diabetes [OR = 3,68, IC del 95% (2,68, 5,03), P <0,00001] Enfermedad cardiovascular [OR = 2,72; IC del 95% (1,60; 4,64), P = 0,0002] Enfermedad respiratoria [OR = 5,15, 95 % IC (2,51, 10. 57), P <0,00001]

Fuente: Artículos revisados

Elaboración: el autor.

Se compararon la presencia de comorbilidades entre pacientes críticos y no críticos presentes en 7 estudios (**Tabla 2**), se encontró que la proporción de comorbilidades como hipertensión, diabetes, enfermedad cardiovascular y enfermedad respiratoria fueron las más prevalentes (28), (30), (31), (32), (33), (37), (38). A pesar de esto, la hipertensión arterial fue la comorbilidad con mayor significancia estadística en los

pacientes graves con Covid-19, esto según Li M., et al, cuya asociación fue $p=0,01$ (30). Zheng Z., et también encuentra tal asociación $p=0,0002$ (37). La DM2 es otra comorbilidad asociada a mal pronóstico y mortalidad según Zheng Z., et, $p=0,00001$, así mismo Grasselli G, et al, encuentra una asociación estadísticamente significativa $p=0,04$ (32). Finalmente, las enfermedades respiratorias también se relacionan con mal pronóstico y mortalidad en pacientes con Covid-19, así lo demuestra Zheng Z., et, con un valor $p=0,00001$, y Grasselli G., et al. Que encuentra también una asociación $p=0,03$ (32).

Tabla 3. Manifestaciones clínicas y factores de mal pronóstico y mortalidad en pacientes con Covid 19.

Autor	País y año	Diseño de estudio	Población de estudio	Variable
Qin W., et al.,(37).	Wuhan -China 2021	Estudio observacional retrospectivo, unicéntrico	262 pacientes	Disnea (IC del 95%, 1,007–6,044; $p=0,048$)
Zheng Z., et al.,(38).	2020	Revisión sistemática y metaanálisis	3027 pacientes	Fiebre [fiebre: OR = 0,56, IC del 95% (0,38, 0,82), $P=0,003$] Disnea [OR = 4,16, 95% IC (3,13, 5,53), $P<0,00001$]
Grasselli G., et al., (32).	Lombardía - Italia 2020	Estudio de cohorte observacional retrospectivo	3988 pacientes	Alta fracción de oxígeno inspirado (HR, 1,14; IC del 95%, 1,10-1,19) Presión espiratoria final positiva alta (HR, 1,04; IC del 95%, 1,01-1,06)

Fuente: Artículos revisados

Elaboración: el autor.

La presencia de manifestaciones clínicas como factores de mal pronóstico se tomó en cuenta en tres artículos (**Tabla 3**). Los pacientes con infección por SARS-CoV-2 ingresados y que presentaron disnea y taquipnea ≥ 30 rpm y fiebre $\geq 40^\circ\text{C}$, se asoció con la progresión a la gravedad de la enfermedad $p < 0,05$ (37), (38). Así mismo, la alta fracción de oxígeno inspirado (Fio_2) (HR, 1,14; IC del 95%, 1,10-1,19), presión espiratoria final positiva alta (HR, 1,04; IC del 95%, 1,01-1,06) o relación Pao_2 : Fio_2 baja (HR, 0,80; IC del 95%, 0,74 -0,87), se consideran como criterios de enfermedad respiratoria grave con la necesidad de admisión en la

unidad de cuidados intensivos para asistencia respiratoria invasiva y no invasiva (32).

Tabla 4. Estudios de laboratorio y factores de mal pronóstico y mortalidad en pacientes con Covid 19.

Autor	País y año	Diseño de estudio	Población de estudio	Variable
Chaolin Huang., et al.,(28).	Wuhan – China 2020		59 pacientes	Leucopenia (p: 0 · 041) Linfopenia (p:0 · 045) Tiempo de protrombina (p: 0 · 012) Dímero D (p: 0 · 0042)
Lavillegrand J-R., et al., (29).	París - Francia 2021	Estudio multicéntrico estudio de cohorte	150 pacientes	IL-6 (p: 0,01) PCR (p: 0,05)
Li M., et al., (30).	Wuhan – China 2020	Estudio comparativo	178 pacientes	A-hidroxiacetiltransferasa (p:0,01) LDH (p: 0,01) Glutamyltransferasa (p: 0,01) Creatinina (p: 0,01) ALT (p: 0,01) PCR (p: 0,01) IL-6 (p: 0,01) Ferritina sérica (p: 0,01) VSG (p: 0,01) Suero amiloide A (p: 0,01)
Zhou F., et al., (33).	Wuhan - China 2020	Estudio de cohorte retrospectivo y multicéntrico	813 pacientes	Dímero D (p = 0 · 0033)
Connor R., et al., (34).	2021	Estudio de cohorte retrospectivo	39 pacientes	Dímero D (sensibilidad de 0,7, especificidad de 0,24 y un OR 0,74)
Qin W., et al.,(37).	Wuhan - China 2021	Estudio observacional retrospectivo, unicéntrico	262 pacientes	AST (IC del 95%, 1,001–1,049; p = 0,042) LDH (IC del 95%, 0,106–0,855; p = 0.024) WBC (95% CI, 0.073-0.904; p = 0.034)
Zheng Z., et al., (38).	2020	Revisión sistemática y metaanálisis	3027 pacientes	AST (OR = 4,00, IC del 95% (2,46, 6,52), p<0,00001) Creatinina (OR = 5,30, IC del 95% (2,19; 12,83), P = 0,0002) Troponina I (OR = 43,24, IC del 95% (9,92, 188,49), p <0,00001) Procalcitonina (OR = 43,24, IC del 95% (9,92, 188,49), p<0,00001) LDH (OR = 43,24, IC del 95% (9,92, 188,49), p<0,00001) Dímero D (OR = 43,24, IC del 95% (9,92, 188,49), p <0,00001)

Han H. , et al., (39).	Wuhan - China 2019	Casos y controles	147 pacientes	PCR [(sensibilidad = 92,2 (85,1-96,5) %, especificidad = 100%), los valores predictivos positivos = 99,0 (96,1-100) %, los valores predictivos negativos = 84,9 (72,4-93,2) %] IL-6 (p=0.001) IL-10(p=0.004)
Herold T. , et al., (40).	Wuhan - China 2020	Estudios de cohorte	115 pacientes	IL-6 (AUC = 0,97 [IC = 0,93-1,0]) PCR (AUC = 0,86 [IC = 0,74-0,98]) Creatinina (AUC = 0,85 [IC = 0,74-0,97])

Fuente: Artículos revisados

Elaboración: el autor.

De los 11 artículos, 9 de ellos (**Tabla 4**), determinaron que los niveles plasmáticos de los siguientes biomarcadores inflamatorios predijeron significativamente el deterioro de la enfermedad por Covid-19 a desenlaces adversos.

En el hemograma se observa que la leucopenia y linfopenia se relaciona muy comúnmente con la enfermedad viral del SARS-CoV-2 (28), (37). Dentro de los marcadores de inflamación la PCR, PCT (29), (30), (39), (40), VSG (30), *IL-6* (29), (30), (39), (40), IL 10 (39), Suero amiloide A, se relacionaron con eventos adversos posteriores de gravedad por Covid-19 valor $p < 0,05$ (30).

En el test de hemostasia existió alteración del tiempo de protrombina, Dímero D y ferritina sérica con valores de $p < 0.012$ en pacientes críticamente enfermos (28),(33), (34), (38).

Dentro de la función hepática la *GGT* (30), *ALT* (30) *AST* (37), (38) y función renal Creatinina (38) se relacionaron con mal pronóstico en pacientes críticamente enfermos con Covid-19 (40).

Otros parámetros considerados de mal pronóstico son el A-hidroxiacetilacetato deshidrogenasa (30), *LDH* (30), (37), (38). Creatincinasa (30), Tropinina I (38). Procalcitonina (38).

Finalmente, se concluye que los predictores sanguíneos de mal pronóstico y mortalidad en pacientes con Covid-19 se encuentran la elevación de la PCR, Dímero D, LDH, IL-6, con una significación estadística < 0.05 (28), (29), (30), (33), (34), (37), (38), (39), (40).

Tabla 5. Estudios de imagen. Factores de mal pronóstico y mortalidad en pacientes con Covid 19.

Autor	País y año	Diseño de estudio	Variable
Connor R., et al., (34).	2021	Estudio de cohorte retrospectivo	SEC densa (sensibilidad es 0,57 para eventos de coagulación, especificidad 0,68 y + LR de 1,78 y un OR de 2,86) $p=0,045$

Fuente: Artículos revisados

Elaboración: el autor.

El porcentaje de volumen pulmonar afectado y respetado fue útil para predecir el ingreso a la UTI, el uso de ventilación mecánica, los días de estancia intrahospitalaria y el desenlace.

Diversos autores describen parámetros para determinar la severidad de la enfermedad COVID-19. Los artículos analizados, en su mayor parte describen la gravedad de la afectación pulmonar en función del volumen de las lesiones en las distintas regiones pulmonares.

Ciertos autores optan por determinar el volumen de las lesiones en los distintos lóbulos pulmonares, mientras que otros optan por determinar en base a regiones pulmonares segmentadas directamente por ellos. En definitiva, un mayor grado de afectación en cada región, y un mayor número de regiones afectadas, reflejan un mayor grado de severidad de la enfermedad $p=0,045$. (28).

Al ingreso de los pacientes, se identificaron anomalías en las imágenes de TC de tórax en todos los pacientes. Más de la mitad presentaron afectación bilateral típicos fueron opacidad en vidrio deslustrado y consolidación multilobulares (28).

Finalmente, en un solo artículo (**Tabla 5**), brinda resultados con significancia estadística describe los métodos de imagen indicando que el grado de SEC se correlacionó con la viscosidad sérica y mortalidad con un valor $p=0,045$ (34).

5.2 Discusión

Se realizó la revisión de 11 artículos actuales que cumplieron con los criterios de inclusión y exclusión previamente establecidos, con el fin de determinar los factores predictores de la gravedad en COVID-19, en función de las características demográficas, clínicas, de laboratorio y de imágenes.

En varios estudios, se encontró que el sexo masculino constituye un factor de mal pronóstico en la enfermedad de Covid-19. Así mismo, otros estudios encontrados indican que las mujeres son menos susceptibles por la inmunidad innata y adaptativa diferente, hormonas esteroides y factores relacionados con los cromosoma sexual X (45). De la misma forma, los hombres están asociados con malos hábitos, estilos de vida, hábito tabáquico y comorbilidades mismos que lo llevan a tener mayor riesgo para enfermarse (38).

A medida que la edad aumenta, el sistema inmunitario disminuye, por lo tanto, existe mayor probabilidad a desarrollar enfermedad grave llegando inclusivamente a la muerte. Según Tao Zhang y colaboradores, la edad fue mucho mayor en los pacientes graves que el de los pacientes no graves, asociando a una inmunidad más baja, mayores problemas de salud y mayores comorbilidades (46). Según Aggarwal y col, pacientes mayores de 70 años presentaron una mortalidad del 60% (47). Como resultado, paciente hombre, mayor de 65 años, tiene mayor probabilidad de riesgo de desarrollar una enfermedad crítica o la muerte por Covid-19.

El desarrollo de disnea y taquipnea seis días después del inicio de los síntomas generales de la enfermedad, es sinónimo de insuficiencia respiratoria, hipoxemia y afectación pulmonar extensa, por lo que es considerada como factor predictor de enfermedad grave. De forma similar con Pascarella y colaboradores, el curso típico de enfermedad grave es la aparición de disnea con la necesidad de intubación traqueal aproximadamente 10 días después de la hospitalización (48).

Las enfermedades subyacentes como la hipertensión, enfermedad cardiovascular, enfermedades respiratorias como el EPOC y diabetes fueron más prevalentes entre los pacientes graves, que demuestra que las comorbilidades mencionadas

constituyen factores de riesgo que podrían empeorar la enfermedad y asociarse a un aumento de la mortalidad. Se encuentra pequeñas diferencias con el estudio de Mabel Aoun, que indica como predictores de la mortalidad principalmente la HTA, ICC, enfermedad de las arterias coronarias, antecedentes de accidente cerebrovascular (49).

En términos de marcadores de laboratorio, los pacientes críticos tienen numerosas anomalías de laboratorio, como índices más altos de Dímero D, PCT, LDH, y PCR, siendo estas las más significativas como predictores de mal pronóstico. Además, encontramos que la PCR y la procalcitonina PCT de los pacientes críticos fueron significativamente más altas que las de los pacientes no críticos, existió resultados de cultivos bacterianos negativos, que sugiere que aunque los factores inflamatorios habían aumentado, no hubo una infección bacteriana significativa (50).

En otro análisis, los factores de riesgo asociados a gravedad al momento del ingreso hospitalario fueron recuento elevado de glóbulos blancos, nivel elevado de recuento de neutrófilos, trombocitopenia, creatina quinasa-MB, lactato deshidrogenasa, alanina aminotransferasa, aspartato aminotransferasa y creatinina (51).

Los factores de riesgo significativos asociados a enfermedad grave incluyeron: Dímero D, ALT, LDH $p < 0,05$ (52). Siendo el dímero D, PCT, LDH, y PCR, parámetros comunes en varios estudios, incluida en esta revisión, para el desarrollo de enfermedades graves (53).

Mayores concentraciones de PCR, PCT, dímero D y recuentos leucocitarios representan inflamación más prominente en pacientes graves, un mayor recuento de leucocitario y niveles de PCT podrían asociarse a una infección bacteriana secundaria. Niveles elevados de LDH podrían estar relacionados con daño hepático, de miocardio y daño renal, también con efectos directos del virus como la hipoxia y shock. Elevaciones de transaminasas podrían asociarse la lesión hepática causada por acción directa del virus, fármacos hepatotóxicos (54).

En varios estudios la TAC de tórax de los pacientes con enfermedad grave mostró afectación pulmonar bilateral, múltiples lóbulos y opacidades en vidrio esmerilado

en parches (53). La presencia de fibrosis pulmonar está asociada con mayor edad y una elevada tasa de ingresos a la unidad de cuidados intensivos (55). Otro estudio con resultados similares encontraron que el 71% tenían compromiso de más de dos lóbulos, 57% presentaron opacidades en vidrio deslustrado, 33% tenían una distribución periférica de la enfermedad y 29% tenían consolidación con opacidades en vidrio esmerilado (56). Al inicio de la enfermedad y en pacientes con enfermedad leve la TAC de tórax puede ser normal. Por lo tanto, el uso de TAC de tórax constituye una herramienta diagnóstica eficaz en pacientes con manifestaciones radiológicas más graves.

Este estudio tuvo diversas limitaciones, principalmente que la mayoría de los estudios son realizados en China, por lo que la correlación con la población en nuestro medio es difícil. Cabe destacar, que los resultados fueron adecuados para su población. Al tratarse de una enfermedad nueva existe limitaciones en cuanto al número de poblaciones estudiadas, siendo la mayor parte de ellos estudios retrospectivos. Por lo tanto, dado las limitaciones anteriores, las conclusiones de esta revisión aún deben ser revisadas por estudios más completos, multicéntricos con tamaño de la muestra más grande.

5.3 Conclusiones

- La gravedad de la enfermedad por COVID-19, está relacionada con mal pronóstico en pacientes masculinos, mayores de 65 años, con enfermedades subyacentes principalmente la hipertensión arterial, seguido de diabetes, enfermedades cardiovasculares y EPOC.
- La disnea y taquipnea es considerada como un factor de hipoxemia y de riesgo de progresión de gravedad de la enfermedad y criterio para la admisión a cuidados intensivos.
- Los valores de laboratorio como el Dímero D, PCT, PCR y LDH, si se encuentran en valores superiores a los normales, pueden predecir mal pronóstico.
- La tomografía de tórax en pacientes críticos constituye una herramienta fundamental para conocer el grado de afectación pulmonar. Estos parámetros de disfunción orgánica pueden predecir ya sea individual o colectivamente, peores resultados durante la estancia hospitalaria
- Existe una asociación estadísticamente significativa entre los parámetros sociodemográficos, clínicos, de laboratorio e imágenes como predictores de mal pronóstico y mortalidad en pacientes con Covid-19.

BIBLIOGRAFIA

1. Jin Y, Yang H, Ji W, Wu W, Chen S, Zhang W, et al. Virology, Epidemiology, Pathogenesis, and Control of COVID-19. *Viruses* [Internet]. 2020;12(4). Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7232198/>
2. Khan M, Adil SF, Alkhathlan HZ, Tahir MN, Saif S, Khan M, et al. COVID-19: A Global Challenge with Old History, Epidemiology and Progress So Far. *Molecules* [Internet]. 2020;26(1). Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7795815/>
3. Wang J, Wang D. A case of neonatal SARS-CoV-2 infection with digestive tract symptoms as the first manifestation. *BMC Nephrol* [Internet]. 2020;22(3):211-4. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7389603/>
4. Díaz F, Toro A. SARS-CoV-2/COVID-19: el virus, la enfermedad y la pandemia. *Med Lab* [Internet]. 2020;24(3):183-205. Disponible en: <https://medicinaylaboratorio.com/index.php/myl/article/view/268>
5. Lotfi M, Hamblin MR, Rezaei N. COVID-19: Transmission, prevention, and potential therapeutic opportunities. *Clin Chim Acta* [Internet]. 2020;508:254-66. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7256510/>
6. Zhang J, Litvinova M, Wang W, Wang Y, Deng X, Chen X, et al. Evolving epidemiology and transmission dynamics of coronavirus disease 2019 outside Hubei province, China: a descriptive and modelling study. *Lancet Infect Dis* [Internet]. 2020;20(7):793-802. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7269887/>
7. Liang W, Liang H, Ou L, Chen B, Chen A, Li C, et al. Development and Validation of a Clinical Risk Score to Predict the Occurrence of Critical Illness in Hospitalized Patients With COVID-19. *JAMA Intern Med* [Internet]. 2020;180(8):1-9. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7218676/>

8. Bonow R, Fonarow G, O’Gara PT, Yancy CW. Association of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) With Myocardial Injury and Mortality. JAMA Cardiol [Internet]. 2020;5(7):751-3. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32219362/>
9. Immovilli P, Morelli N, Antonucci E, Radaelli G, Barbera M, Guidetti D. COVID-19 mortality and ICU admission: the Italian experience. Crit Care [Internet]. 2020;24. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7228672/>
10. Ministerio de Salud Pública. Reportede casos por COVID-19, desde la semana 17 al 24 de enero 2021 [Internet]. Colegio de Médicos del Azuay. 2021 [citado 31 de enero de 2021]. Disponible en: <https://www.colegiomedicosazuay.ec/2021/02/01/reporte-covid-19-semana-17-al-24-de-enero-de-2021-corte-a-las-08h00-2/>
11. Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and Important Lessons From the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary of a Report of 72 314 Cases From the Chinese Center for Disease Control and Prevention. JAMA [Internet]. 2020;323(13):1239-42. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32091533/>
12. Guan W, Ni Z, Hu Y, Liang W, Ou C, He J, et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. N Engl J Med [Internet]. 2020; Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7092819/>
13. Heo J, Han D, Kim H, Kim D, Lee Y-K, Lim D, et al. Prediction of patients requiring intensive care for COVID-19: development and validation of an integer-based score using data from Centers for Disease Control and Prevention of South Korea. J Intensive Care [Internet]. 2021;9. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7844778/>
14. Weiss P, Murdoch DR. Clinical course and mortality risk of severe COVID-19. Lancet [Internet]. 2020;395(10229):1014-5. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7138151/>

15. Wang M, Zhao R, Gao L-J, Gao X-F, Wang D-P, Cao J-M. SARS-CoV-2: Structure, Biology, and Structure-Based Therapeutics Development. *Front Cell Infect Microbiol* [Internet]. 2020;10. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7723891/>
16. Halaji M, Farahani A, Ranjbar R, Heiat M, Dehkordi FS. Emerging coronaviruses: first SARS, second MERS and third SARS-CoV-2: epidemiological updates of COVID-19. *Infez Med* [Internet]. 2020;28(suppl 1):6-17. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32532933/>
17. Zheng J. SARS-CoV-2: an Emerging Coronavirus that Causes a Global Threat. *Int J Biol Sci* [Internet]. 2020;16(10):1678-85. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7098030/>
18. Chen Y, Chen L, Deng Q, Zhang G, Wu K, Ni L, et al. The presence of SARS-CoV-2 RNA in the feces of COVID-19 patients. *J Med Virol* [Internet]. 2020;92(7):833-40. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32243607/>
19. Harrison A, Lin T, Wang P. Mechanisms of SARS-CoV-2 Transmission and Pathogenesis. *Trends Immunol* [Internet]. 2020;41(12):1100-15. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7556779/>
20. Eckerle I, Meyer B. SARS-CoV-2 seroprevalence in COVID-19 hotspots. *Lancet* [Internet]. 2020;396(10250):514-5. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7336129/>
21. Zhao J, Yuan Q, Wang H, Liu W, Liao X, Su Y, et al. Antibody responses to SARS-CoV-2 in patients of novel coronavirus disease 2019. *Clin Infect Dis* [Internet]. 2020; Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7184337/>
22. Wiersinga W, Rhodes A, Cheng A, Peacock S, Prescott H. Pathophysiology, Transmission, Diagnosis, and Treatment of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Review. *JAMA* [Internet]. 2020;324(8):782-93. Disponible en: <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2768391>

23. Asselah T, Durantel D, Pasmant E, Lau G, Schinazi RF. COVID-19: Discovery, diagnostics and drug development. *J Hepatol* [Internet]. 2021;74(1):168-84. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7543767/>
24. Chen L, Zhao J, Peng J, Li X, Deng X, Geng Z, et al. Detection of SARS-CoV-2 in saliva and characterization of oral symptoms in COVID-19 patients. *Cell Prolif* [Internet]. 2020;53(12):e12923. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33073910/>
25. Ceron JJ, Lamy E, Martinez-Subiela S, Lopez-Jornet P, Capela-Silva F, Eckersall PD, et al. Use of Saliva for Diagnosis and Monitoring the SARS-CoV-2: A General Perspective. *J Clin Med* [Internet]. 2020;9(5). Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7290439/>
26. Medeiros R, Nogueira L, Araújo D, Costa K, Pirih F. Saliva as a possible tool for the SARS-CoV-2 detection: A review. *Travel Med Infect Dis* [Internet]. 2020;38:101920. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7674016/>
27. Guo W, Li M, Dong Y, Zhou H, Zhang Z, Tian C, et al. Diabetes is a risk factor for the progression and prognosis of COVID-19. *Diabetes Metab Res Rev* [Internet]. 2020; Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7228407/>
28. Huang C, Wang Y. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China - *The Lancet*. *The Lancet* [Internet]. 2020;395(10223):497-506. Disponible en: [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(20\)30183-5/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(20)30183-5/fulltext)
29. Lavillegrand J-R, Garnier M, Spaeth A, Mario N, Hariri G, Pilon A, et al. Elevated plasma IL-6 and CRP levels are associated with adverse clinical outcomes and death in critically ill SARS-CoV-2 patients: inflammatory response of SARS-CoV-2 patients. *Annals of Intensive Care* [Internet]. 2021;11(1):9. Disponible en: <https://doi.org/10.1186/s13613-020-00798-x>

30. Li M, Dong Y, Wang H, Guo W, Zhou H, Zhang Z, et al. Cardiovascular disease potentially contributes to the progression and poor prognosis of COVID-19. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* [Internet]. 2020;30(7):1061-7. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32456948/>
31. Pontiroli AE, La Sala L, Chiumello D, Folli F. Is blood glucose or obesity responsible for the bad prognosis of COVID-19 in obesity – diabetes? *Diabetes Res Clin Pract* [Internet]. 2020;167:108342. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7384403/>
32. Grasselli G, Greco M, Zanella A, Albano G, Antonelli M, Bellani G, et al. Risk Factors Associated With Mortality Among Patients With COVID-19 in Intensive Care Units in Lombardy, Italy. *JAMA Intern Med* [Internet]. 2020;180(10):1345-55. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32667669/>
33. 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* [Internet]. 2020;395(10229):1054-62. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7270627/>
34. Connor R, Daniels L, Coleman C, Harris D, Herbst N, Fiza B. Presence of Spontaneous Echo Contrast on Point-of-Care Vascular Ultrasound and the Development of Major Clotting Events in Coronavirus Disease 2019 Patients. *Critical Care Explorations* [Internet]. 2021;3(1):e0320. Disponible en: https://journals.lww.com/ccejournal/fulltext/2021/01000/presence_of_spontaneous_echo_contrast_on.3.aspx?fbclid=IwAR3B4YWkw5YwUyB4BBVI2pPpsvFHCWp5dTd3zeoxwCV2ryCb3QOYzbOhjY4
35. Dobesh P, Trujillo T. Coagulopathy, Venous Thromboembolism, and Anticoagulation in Patients with COVID-19. *Pharmacotherapy* [Internet]. 2020;40(11):1130-51. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33006163/>
36. Sivaloganathan H, Ladikou EE, Chevassut T. COVID-19 mortality in patients on anticoagulants and antiplatelet agents. *Br J Haematol* [Internet]. 2020; Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7361923/>

37. Qin W, Bai W, Liu keyin, Liu Y, Meng X, Zhang K, et al. Clinical course and risk factors of disease deterioration in critically ill patients with COVID-19. *Human Gene Therapy [Internet]*. 2021; Disponible en: <https://www.liebertpub.com/doi/10.1089/hum.2020.255>
38. Zheng Z, Peng F, Xu B, Zhao J, Liu H, Peng J, et al. Risk factors of critical & mortal COVID-19 cases: A systematic literature review and meta-analysis. *J Infect [Internet]*. 2020;81(2):e16-25. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7177098/>
39. Han H, Ma Q, Li C, Liu R, Zhao L, Wang W, et al. Profiling serum cytokines in COVID-19 patients reveals IL-6 and IL-10 are disease severity predictors. *Emerg Microbes Infect [Internet]*. 2019;9(1):1123-30. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7473317/>
40. Herold T, Jurinovic V, Arnreich C, Lipworth BJ, Hellmuth JC, von Bergwelt-Baildon M, et al. Elevated levels of IL-6 and CRP predict the need for mechanical ventilation in COVID-19. *J Allergy Clin Immunol [Internet]*. 2020;146(1):128-136.e4. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32425269/>
41. Belenguer A, Hernández H. Indicación de la oxigenoterapia de alto flujo en pacientes afectos de neumonía por SARS-CoV-2. *Med Intensiva [Internet]*. 2020; Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7687403/>
42. González A, Escudero P, Arnaiz F, Ferrer D. Oxigenoterapia de alto flujo y posición de prono con respiración espontánea en neumonía por SARS-CoV-2. *Rev Esp Anesthesiol Reanim [Internet]*. 2020;67(9):529-30. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7303598/>
43. Liu X, Liu H, Lan Q, Zheng X, Duan J, Zeng F. Early prone positioning therapy for patients with mild COVID-19 disease. *Med Clin (Barc) [Internet]*. 2020; Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33478810/>
44. RECOVERY Collaborative Group, Horby P, Lim WS, Emberson JR, Mafham M, Bell JL, et al. Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid-19. *N Engl J*

Med [Internet]. 2021;384(8):693-704. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32678530/>

45. Conti P, Younes A. Coronavirus COV-19/SARS-CoV-2 affects women less than men: clinical response to viral infection. *J Biol Regul Homeost Agents* [Internet]. 2020;34(2):339-43. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32253888/>

46. Zhang T, Huang W-S, Guan W, Hong Z, Gao J, Gao G, et al. Risk factors and predictors associated with the severity of COVID-19 in China: a systematic review, meta-analysis, and meta-regression. *J Thorac Dis* [Internet]. 2020;12(12):7429-41. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7797827/>

47. Aggarwal S, Garcia-Telles N, Aggarwal G, Lavie C, Lippi G, Henry BM. Clinical features, laboratory characteristics, and outcomes of patients hospitalized with coronavirus disease 2019 (COVID-19): Early report from the United States. *Diagnosis* [Internet]. 2020;7(2):91-6. Disponible en: <https://www.degruyter.com/document/doi/10.1515/dx-2020-0046/html>

48. Pascarella G, Strumia A, Piliago C, Bruno F, Del Buono R, Costa F, et al. COVID-19 diagnosis and management: a comprehensive review. *J Intern Med* [Internet]. 2020; Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7267177/>

49. Aoun M, Khalil R, Mahfoud W, Fatfat H, Bou Khalil L, Alameddine R, et al. Age and multimorbidities as poor prognostic factors for COVID-19 in hemodialysis: a Lebanese national study. *BMC Nephrol* [Internet]. 2021;22. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7912967/>

50. Wan S, Xiang Y, Fang W, Zheng Y, Li B, Hu Y, et al. Clinical features and treatment of COVID-19 patients in northeast Chongqing. *J Med Virol* [Internet]. 2020; Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7228368/>

51. Wang D, Yin Y, Hu C, Liu X, Zhang X, Zhou S, et al. Clinical course and outcome of 107 patients infected with the novel coronavirus, SARS-CoV-2, discharged from two hospitals in Wuhan, China. *Crit Care* [Internet]. 2020;24. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7192564/>

52. Hu X, Hu C, Yang Y, Chen J, Zhong P, Wen Y, et al. Clinical characteristics and risk factors for severity of COVID-19 outside Wuhan: a double-center retrospective cohort study of 213 cases in Hunan, China. *Ther Adv Respir Dis* [Internet]. 2020;14:1753466620963035. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33138694/>
53. Marin B, Aghagoli G, Lavine K, Yang L, Siff EJ, Chiang SS, et al. Predictors of COVID-19 severity: A literature review. *Rev Med Virol* [Internet]. 2021;31(1):1-10. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7855377/>
54. Pan F, Yang L, Li Y, Liang B, Li L, Ye T, et al. Factors associated with death outcome in patients with severe coronavirus disease-19 (COVID-19): a case-control study. *Int J Med Sci* [Internet]. 2020;17(9):1281-92. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7294915/>
55. Wong H, Lam HS, Fong A, Leung S, Chin T, Lo CSY, et al. Frequency and Distribution of Chest Radiographic Findings in Patients Positive for COVID-19. *Radiology* [Internet]. 2020;296(2):E72-8. Disponible en: <https://pubs.rsna.org/doi/10.1148/radiol.2020201160>
56. Chung M, Bernheim A, Mei X, Zhang N, Huang M, Zeng X, et al. CT Imaging Features of 2019 Novel Coronavirus (2019-nCoV). *Radiology* [Internet]. 2020;295(1):202-7. Disponible en: <https://pubs.rsna.org/doi/10.1148/radiol.2020200230>

ANEXOS

Predictores de mal pronostico y mortalidad en pacientes con COVID 19

por GARCIA POGO ANDREA ANAHI



Scanned with CamScanner

Fecha de entrega: 22-jun-2021 08:11p.m. (UTC-0500)

Identificador de la entrega: 1610861522

Nombre del archivo:

23682_GARCIA_POGO_ANDREA_ANAHI_Predictores_de_mal_pronostico_y_mortalidad_en_pacientes_con_COV_1450000155.docx
(146.15K)

Total de palabras: 9252

Total de caracteres: 52010

Predictores de mal pronostico y mortalidad en pacientes con COVID 19

INFORME DE ORIGINALIDAD

4%

INDICE DE SIMILITUD

5%

FUENTES DE INTERNET

0%

PUBLICACIONES

0%

TRABAJOS DEL ESTUDIANTE

ENCONTRAR COINCIDENCIAS CON TODAS LAS FUENTES (SOLO SE IMPRIMIRÁ LA FUENTE SELECCIONADA)

5%

★ anafisclass.wordpress.com

Fuente de Internet

Excluir citas Activo

Excluir bibliografía Activo

Excluir coincidencias < 2%

PERMISO DEL AUTOR DE TESIS PARA SUBIR AL REPOSITORIO INSTITUCIONAL

Yo, Andrea Anahi Garcia Pogo, portadora de la cédula de ciudadanía No. 0706160652, en calidad de autora y titular de los derechos patrimoniales del trabajo de titulación **"PREDICTORES DE MAL PRONOSTICO Y MORTALIDAD EN PACIENTES CON COVID 19"**, de conformidad a lo establecido en el artículo 114 del Código Orgánico de la Economía Social de los Conocimientos, Creatividad e Innovación, reconozco a favor de la Universidad Católica de Cuenca una licencia gratuita, intransferible y no exclusiva para el uso no comercial de la obra, con fines estrictamente académicos; asimismo, autorizo a la Universidad para que realice la publicación de este trabajo de titulación en el Repositorio Institucional de conformidad a lo dispuesto en el Art. 144 de la Ley Orgánica de Educación Superior.

Cuenca, 15 de octubre del 2021.



Andrea Anahi Garcia Pogo

C.I. 0706160652