UNIVERSIDAD NACIONAL DE LOJA

FACULTAD DE LA SALUD HUMANA

CARRERA DE MEDICINA HUMANA

Factores pronósticos de Covid-19 grave, en pacientes admitidos a la Unidad de Terapia Intensiva del Hospital Isidro Ayora de Loja

Trabajo de titulación previa a la obtención del título de Médico General

Autora: Jhoanna Elizabeth Armijos Parra.

Director: Dr. Byron Patricio Garcés Loyola**,** Mg. Sc.

LOJA - ECUADOR

2022

Certificación

Loja, 24 de marzo del 2022

Dr. Byron Patricio Garcés Loyola, Mg. Sc.

DIRECTOR DE TESIS

CERTIFICA:

Que he revisado y orientado todo el proceso de la elaboración de tesis d grado titulado: **Factores pronósticos de Covid-19 grave, en pacientes admitidos a la Unidad de Terapia Intensiva del Hospital Isidro Ayora de Loja,** de autoría de la estudiante Jhoanna Elizabeth Armijos Parra, con C.I: 1104998875, previa a la obtención del título de Médico General, una vez que el trabajo cumple con todos los requisitos exigidos por la Universidad Nacional de Loja para el efecto, autorizo la presentación para la respectiva sustentación y defensa.

Atentamente,

Firmado electrónicamente por:
BYRON PATRICIO GARCES LOYOLA

Dr. Byron Patricio Garcés Loyola**,** Mg. Sc.

DIRECTOR DE TESIS

Autoría

Yo, Jhoanna Elizabeth Armijos Parra, declaro ser autora del presente trabajo de tesis titulado: **Factores pronósticos de Covid-19 grave, en pacientes admitidos a la Unidad de Terapia Intensiva del Hospital Isidro Ayora de Loja**, y eximo expresamente a la Universidad Nacional de Loja y a sus representantes jurídicos de posibles reclamos o acciones legales que hicieran del contenido de la misma.

Adicionalmente acepto y autorizo a la Universidad Nacional de Loja, la publicación de mi tesis en el Repositorio Institucional - Biblioteca Virtual.

Firma:

Firmado electrónicamente por:
JHOANNA ELIZABETH ARMIJOS PARRA

Autor: Jhoanna Elizabeth Armijos Parra

Cédula de identidad: 1104998875

Fecha: Loja, 17 de mayo del 2022

Correo: jhoanna.armijos@unl.edu.ec

Celular: 0985265937

Carta de autorización

Yo, **Jhoanna Elizabeth Armijos Parra**, declaro ser autora de la tesis titulada: **Factores pronósticos de Covid-19 grave, en pacientes admitidos a la Unidad de Terapia Intensiva del Hospital Isidro Ayora de Loja.** Cumpliendo el requisito que me permite obtener el título de Médico General; autorizo al sistema bibliotecario de la Universidad Nacional de Loja para que, difunda con fines académicos, la producción intelectual de esta casa de estudios superiores. Los usuarios, libremente puedan consultar el contenido de este trabajo a través del Repositorio Digital Institucional (RDL), accediendo a las redes de información del país y del extranjero con las cuales tenga convenio la Universidad Nacional de Loja.

La Universidad Nacional de Loja, no se responsabiliza por el plagio o copia injustificada de la presente tesis que realice un tercero. Para constancia de esta autorización, en la ciudad de Loja, a los 17 días del mes de mayo del 2022.

Firma:

Firmado electrónicamente por:
JHOANNA
ELIZABETH
ARMIJOS PARRA

Autora: Jhoanna Elizabeth Armijos Parra.

Cédula: 1104998875

Dirección: Electricista Bajo (entre Fleming y Nicolás Copérnico)

Correo Electrónico: jhoanna.armijos@unl.edu.ec

Teléfono: 0985265937

DATOS COMPLEMENTARIOS

Director de tesis: Dr. Byron Patricio Garcés Loyola, Mg. Sc.

Tribunal de grado:

Presidente/a: Dra. Tania Verónica Cabrera Parra, Mg. Sc.

Vocal: Dra. María Esther Reyes Rodríguez, Mg. Sc.

Vocal: Dr. Raúl Arturo Pineda Ochoa, Esp.

Dedicatoria

A mis hijos Lenin Nikolas, Ethan Amir, mi esposo Lenin Riofrio, por ser los pilares fundamentales en cada etapa de mi vida, a mis padres Esthelita y Miguel, hermanos/a, y abuelita por apoyarme e impulsarme en esta mi vida universitaria, a mis suegros por su apoyo honesto y desinteresado.

Gracias a todos ustedes porque los días grises se volvieron esperanza con sus palabras de aliento.

Jhoanna Elizabeth Armijos Parra

Agradecimiento

Principalmente a Dios, por siempre guiarme y darme la fortaleza que necesitaba para no rendirme y cumplir mi sueño.

A la Universidad Nacional de Loja, por haberme brindado sus instalaciones y su personal para formarme en esta maravillosa carrera.

A los docentes, autoridades de la Facultad, personal del Hospital Isidro Ayora de Loja, por su colaboración y apoyo en todo el proceso investigativo.

Jhoanna Elizabeth Armijos Parra

Índice

Carátula i
Certificación ii
Autoría iii
Carta de autorización iv
Dedicatoria v
Agradecimiento vi
Índice vii
Índice de tabla xi
1 Título 1
2 Resumen 2
2.1 Summary 3
3 Introducción 4
4 Marco Teórico 8
4.1 Covid 19 8
4.1.1 Historia. 8
4.1.2 Epidemiología.. 10
4.1.3 Agente etiológico.. 16
4.1.4 Estructura molecular del SARS.CoV-2.. 16
4.1.5 Replicación viral. 17
4.1.6 Vías de transmisión. 17
4.1.6.1 Transmisión de animal a humano ***18***
4.1.6.2 Transmisión por contacto cercano de persona a persona. ***18***
4.1.6.3 Transmisión aérea. ***19***
4.1.6.4 Transmisión por saliva. ***19***
4.1.6.5 Transmisión a través del contacto con superficies contaminadas ***19***
4.1.6.6 Transmisión por a aerosoles. ***19***
4.1.6.7 Transmisión vertical. ***20***
4.1.7 Patogenia. 20
4.1.8 Respuesta inmune en la COVID-19. 21
4.1.9 Periodo de incubación.. ..... **23**
4.2 Factores pronósticos de COVID-19 grave **24**
4.2.1 Tiempo de presentación de los síntomas. 25

4.2.2 Gravedad clínica de COVID-19. 25
4.2.3 Factores clínicos. 27
4.2.3.1 Edad. ***27***
4.2.3.2 Sexo. ***28***
4.2.3.3 Comorbilidades. ***28***
4.2.3.3.1 Asma. **28**
4.2.3.3.2 Enfermedad pulmonar obstructiva crónica. (EPOC) **28**
4.2.3.3.3 Hipertensión arterial. **28**
4.2.3.3.4 Diabetes mellitus (DM). **29**
4.2.3.3.5 Obesidad. **29**
4.2.3.3.6 Dislipidemias **30**
4.2.3.3.7 Enfermedades hepáticas.. ..... **30**
4.2.3.3.8 Enfermedad renal crónica (ERC). **31**
4.2.3.3.9 Virus de inmunodeficiencia humana (VIH). **31**
4.2.3.3.10 Cáncer. **32**
4.2.3.3.11 Enfermedad cardiovascular **33**
4.2.3.3.12Manifestaciones en otros sistemas.. ..... **37**
4.2.4 Factores paraclínicos.. 38
4.2.4.1 Marcadores Inflamatorios. ***38***
4.2.4.1.1 Proteína C reactiva (PCR). **38**
4.2.4.1.2 Deshidrogenasa láctica (LDH). **39**
4.2.4.1.3 Ferritina. **39**
4.2.4.1.4 Interleucina 6. ..... **40**
4.2.4.1.5 Procalcitonina (PCT). **40**
4.2.4.2 Perfil de coagulación. ***41***
4.2.4.2.1 Tiempo de protrombina (TP). **41**
4.2.4.2.2 Tiempo de tromboplastina parcial (TTP).. ..... **41**
4.2.4.2.3 Dimero D. **41**
4.2.4.3 Perfil hematológico. ***42***
4.2.4.3.1 Leucocitos. **42**
4.2.4.3.2 Linfocitos. **42**
4.2.4.3.3 Neutrófilos. **43**
4.2.4.3.4 Plaquetas. **43**
4.2.4.3.5 Hemoglobina **44**

4.2.4.4 Perfil hepático.. ..... *44*
4.2.4.5 Función renal.. ..... *44*
4.2.4.6 Relación entre la presión arterial de oxígeno y la fracción inspirada de oxígeno (PAFI). *45*
5 Metodología **46**
5.1 Enfoque **46**
5.2 Tipo de diseño utilizado **46**
5.3 Unidad de estudio **46**
5.4 Universo **46**
5.5 Muestra **46**
5.6 Criterios de inclusión **46**
5.7 Criterios de exclusión **47**
5.8 Técnicas **47**
5.9 Instrumentos **47**
5.10 Procedimientos **48**
5.11 Análisis estadístico **49**
6 Resultados **50**
6.1 Resultados para el primer objetivo **50**
6.2 Resultados para el segundo objetivo **51**
6.3 Resultados para el tercer objetivo **52**
6.4Resultados para el cuarto objetivo **53**
6.5 Resultados para el quinto objetivo **57**
7 Discusión **63**
8 Conclusiones **70**
9 Recomendaciones **71**
10 Bibliografía **72**
11 Anexos **88**
11.1 Anexo 1. Informe de pertinencia **88**
11.2 Anexo 2. Designación de director de tesis **89**
11.3 Anexo 3. Autorización para modificación del tema **90**

11.4 Anexo 4. Solicitar autorización para el desarrollo del trabajo de investigación. 91

11.5 Anexo 5. Autorización para el desarrollo del trabajo de investigación. 92

11.6 Anexo 6. Certificado de traducción del resumen al idioma inglés 93

11.7 Anexo 7. Formulario para la recolección de datos 94

11.7 Anexo 8. Certificación del Tribunal de Grado 95

11.8 Anexo 9. Proyecto de tesis 98

Índice de tabla

Tabla1

Edad y sexo de pacientes diagnosticados de Covid – 19 grave, que ingresaron a la Unidad de Terapia Intensiva del Hospital Isidro Ayora de Loja, período abril 2020-abril 2021 50

Tabla2

Comorbilidades prevalentes de los pacientes con COVID-19 grave, que fueron admitidos a la Unidad de Terapia Intensiva del Hospital Isidro Ayora de Loja, periodo abril 2020-abril 2021 51

Tabla3

Tiempo de enfermedad asociado a la severidad clínica de los pacientes que ingresaron a la Unidad de Terapia Intensiva del Hospital Isidro Ayora de Loja, período abril 2020-abril 2021 52

Tabla5

Signos pronósticos por sexo, de pacientes con enfermedad grave de COVID-19 que ingresaron a la Unidad de terapia Intensiva del Hospital Isidro Ayora de Loja, durante el periodo abril 2020 a abril 2021 54

Tabla6

Síntomas pronósticos por edad, de pacientes con enfermedad grave de COVID-19 que ingresaron a la Unidad de terapia Intensiva del Hospital Isidro Ayora de Loja, durante el periodo abril 2020 a abril 2021 55

Tabla7

Síntomas pronósticos por sexo, de enfermedad grave de COVID-19 de pacientes que ingresaron a la Unidad de terapia Intensiva del Hospital Isidro Ayora de Loja, durante el periodo abril 2020 a abril 2021 56

Tabla8

Perfil inflamatorio pronóstico de enfermedad grave de covid- 19, de pacientes que ingresaron a la Unidad de Terapia Intensiva del Hospital Isidro Ayora de Loja, periodo abril 2020 a abril 2021 57

Tabla9

Glucosa basal como pronóstico de enfermedad grave de covid- 19, de pacientes que ingresaron a la Unidad de Terapia Intensiva del Hospital Isidro Ayora de Loja, periodo abril 2020 a abril 2021 58

Tabla10

Perfil coagulación pronóstico de enfermedad grave de covid- 19, de pacientes que ingresaron a la Unidad de Terapia Intensiva del Hospital Isidro Ayora de Loja, periodo abril 2020 a abril 2021 59

Tabla11

Perfil renal pronóstico de enfermedad grave de covid- 19, de pacientes que ingresaron a la Unidad de Terapia Intensiva del Hospital Isidro Ayora de Loja, periodo abril 2020 a abril 2021 60

Tabla12

Perfil hematológico pronóstico de enfermedad grave de covid- 19, de pacientes que ingresaron a la Unidad de Terapia Intensiva del Hospital Isidro Ayora de Loja, periodo abril 2020 a abril 2021 61

Tabla13

Perfil hepático pronóstico de enfermedad grave de covid- 19, de pacientes que ingresaron a la Unidad de Terapia Intensiva del Hospital Isidro Ayora de Loja, periodo abril 2020 a abril 2021 62

Tabla14

Gases arteriales pronóstico de enfermedad grave de covid- 19, de pacientes que ingresaron a la Unidad de Terapia Intensiva del Hospital Isidro Ayora de Loja, periodo abril 2020 a abril 2021 62

1 Título

Factores pronósticos de Covid - 19 grave, en pacientes admitidos a la Unidad de Terapia Intensiva del Hospital Isidro Ayora de Loja

2 Resumen

La enfermedad por Coronavirus 2019 (COVID-19), causada por el síndrome respiratorio agudo severo 2 (SARS-CoV-2), tiene una evolución clínica y de laboratorio variada. Es preciso investigar los factores pronósticos clínicos y de laboratorio de COVID-19 grave, en pacientes admitidos a la Unidad de Terapia Intensiva del Hospital Isidro Ayora de Loja, con un estudio transversal, retrospectivo con enfoque mixto, analítico, desde Abril 2020-Abril 2021 en 102 historias clínicas de pacientes con diagnóstico de COVID-19 confirmado. Se observó edades ≥60 años 62,75% (n=64), sexo masculino 63,73(n=65). Comorbilidades, HTA 57,89% (n=44), DMT2 46,05% (n=35), obesidad 32,89% (n=25)**.** La relación tiempo de enfermedad y severidad clínica $\tilde{x}^2$c > x^2t (27.29 > 5,23) (NC 95% y 5% error). Sexo masculino saturaciones de oxígeno < 80%, 64,62% (n=42); frecuencia respiratoria (FR) >30 rpm 53,85% (n=35). En ≥ 60 años saturación de oxígeno < 80%, 57,81% (n=37) y FR > 30 rpm 51,56% (n=33). Mayores de 60 años, disnea 20,00% (n=64) y falta de aire 20,00% (n=64); sexo masculino con disnea 19,34% (n=65) y falta de aire 19,34 % (n=65). Laboratorio PCR > 5,0 mg/L 92,16%(n=94); LDH > 480,0 U/L 57,84% (n=59); ferritina ≥ 400 ng/ml 55,88%(n=57); interleucina 6 > 9 pg/ml, 33,33% (n=34), glucosa sérica > 109,00 mg/dl, 66.7% (n=68). PAFI (presión arterial de oxígeno y fracción inspirada de oxígeno) 100 a 200 moderado, 52,94%(n=54); neutrófilos > 65%, 97,6% (n=99), linfocitos < 30,50% 85,29% (n=87 y leucocitos >10 10^3 u/L 66,67%.

Palabras clave: pandemia, síndrome de dificultad respiratoria agudo (SDRA), distanciamiento social, aislamiento.

2.1 Summary

Coronavirus disease 2019 (COVID-19), caused by severe acute respiratory syndrome 2 (SARS-CoV-2), has a varied clinical and laboratory course. It is necessary to investigate the clinical and laboratory prognostic factors of severe COVID-19, in patients admitted to the Intensive Care Unit of the Isidro Ayora Hospital in Loja, with a cross-sectional, retrospective study with a mixed, analytical approach, from April 2020-April 2021 in 102 medical records of patients diagnosed with confirmed COVID-19. Age ≥60 years was observed in 62.75% (n=64), male 63.73 (n=65). Comorbidities, hypertension 57.89% (n=44), DMT2 46.05% (n=35), obesity 32.89% (n=25). The relationship between time of illness and clinical severity $\tilde{x}^2$c > $x^2 t$ (27.29 > 5,23)(NC 95% and 5% error). Male sex oxygen saturations <80%, 64.62% (n=42); respiratory rate (RR) >30 rpm 53.85% (n=35). In ≥ 60 years, oxygen saturation < 80%, 57.81% (n=37) and RF > 30 rpm 51.56% (n=33). Older than 60 years, dyspnea 20.00% (n=64) and shortness of breath 20.00% (n=64); male sex with dyspnea 19.34% (n=65) and shortness of breath 19.34% (n=65). Laboratory CRP > 5.0 mg/L 92.16% (n=94); LDH > 480.0 U/L 57.84% (n=59); ferritin ≥ 400 ng/ml 55.88% (n=57); interleukin 6 > 9 pg/ml, 33.33% (n=34), serum glucose > 109.00 mg/dl, 66.7% (n=68). PAFI (arterial oxy pressure and oxygen inspiration)100 to 200 moderate, 52.94% (n=54); neutrophils > 65%, 97.6% (n=99), lymphocytes < 30.50% 85.29% (n=87 and leukocytes >10 10^3 u/L 66.67%.

Keywords: pandemic, acute respiratory distress syndrome (ARDS), social distancing, isolation.

3 Introducción

La COVID-19 es una enfermedad causada por el virus SARS-CoV-2, un nuevo betacoronavirus que causa una infección respiratoria aguda potencialmente grave. Los primeros casos de COVID-19 se reportaron a finales de diciembre de 2019 en Wuhan - China, provincia de Hubei. Tres meses después ya se había propagado por todo el mundo; por esta razón, la Organización Mundial de la Salud (OMS) la declaró pandemia el 11 de marzo del 2020 (Lam et al., 2021).

Según Diaz & Toro (2020), los primeros casos reportados correspondían a personas que trabajaban o frecuentaban un mercado de comidas de mar, el cual también distribuía otros tipos de carne, incluyendo de animales silvestres, tradicionalmente consumidos por la población local.

Wu & McGoogan (2020) mencionan, la mayoría de los pacientes tenían entre 30 y 79 años de edad (87%), el 1% tenía 9 años o menos, el 1% tenía entre 10 y 19 años y el 3% tenía 80 años o más. La mayoría de los casos se diagnosticaron en la provincia de Hubei (75%) y la mayoría reportaron exposiciones relacionadas con Wuhan (86%; es decir, residente o visitante de Wuhan o contacto cercano con residente o visitante de Wuhan).

Sanchez, Aparicio, Miranda, Castillo, & Arellano (2021) señalan que luego de la presumible transmisión animal-persona en Wuhan, los casos subsecuentes de COVID-19 no se relacionaron con alguna exposición a animales del mercado, concluyendo que se pasó al contagio de persona/persona. Se asumió que el contacto cercano con un enfermo y a la exposición a gotículas de la tos o estornudo. Sin embargo, se revelaron otras vías con base a los casos importados: fecal-oral, contacto con mucosas (como la conjuntiva) y fluidos (como la saliva).

Las manifestaciones clínicas eran variables, desde una infección asintomática hasta la neumonía grave que requería ventilación asistida con desenlace fatal. La forma asintomática y las presentaciones leves eran más comunes en niños, adolescentes y adultos jóvenes, en tanto que las formas graves se observaban más en los mayores de 65 años y en personas con condiciones crónicas como diabetes, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), enfermedad cardiovascular o cerebrovascular, e hipertensión, entre otras (Diaz & Toro, 2020).

Así mismo Diaz & Toro (2020) afirman que los síntomas característicos incluyen fiebre, tos, disnea y pérdida del gusto/olor, aunque algunos pacientes pueden ser asintomáticos. Las complicaciones de las enfermedades graves incluyen, entre otras, la insuficiencia

multiorgánica, el shock séptico y el tromboembolismo venoso. Los síntomas pueden ser persistentes y continuar durante más de 12 semanas en algunos pacientes.

La mayoría de los casos se clasificaron como leves (81%; es decir, no neumonía y neumonía leve). Sin embargo, el 14% fueron graves (es decir, disnea, frecuencia respiratoria ≥30/min, saturación de oxígeno en sangre ≤93%, presión parcial de oxígeno arterial a fracción de la proporción de oxígeno inspirado <300, y/o infiltrados pulmonares >50% dentro de las 24 a 48 horas), y el 5% fueron críticos (es decir, insuficiencia respiratoria, shock séptico y/o disfunción o insuficiencia orgánica múltiple) (Wu & McGoogan, 2020).

Jain & Yuan (2020) en una revisión sistemática con meta-análisis (7 estudios, 1813 pacientes), reportaron en el grupo de pacientes admitidos a UCI (Unidad de Cuidados Intensivos), una edad promedio de 62,4 años comparado con 46 años de los no admitidos. La disnea fue el único síntoma predictivo, tanto de enfermedad grave como de admisión a UCI , mientras la EPOC fue la comorbilidad con más fuerte asociación a la predicción de ambos desenlaces, aumentando el riesgo de enfermedad grave en 6 veces y el riesgo de admisión a UCI en 17 veces. Otras comorbilidades con fuerte asociación pronóstica fueron la enfermedad cardiovascular y la hipertensión arterial, las cuales incrementan el riesgo de enfermedad grave y de admisión a UCI en alrededor de 4 veces.

Cuanto más tiempo persistan estos síntomas, mayor será el riesgo de desarrollar una COVID-19 más grave, que requiera ingreso a la unidad de terapia intensiva. En los pacientes mayores con comorbilidades su evolución clínica es impredecible, pues varia de un estado asintomático hasta cuadros rápidamente devastadores (Kamps & Hoffmann, Covidreference., 2021).

En lo referente al tiempo entre el inicio de síntomas hasta la instauración de síntomas graves como la hipoxemia es de 1 semana, mientras que de 2 a 8 semanas los síntomas se ven mas pronunciados y alteran la condición pronostica del pacientes hasta que se produce el fallecimiento (WHO, 2020).

Se realizo una extracción de datos de la plataforma informática SiViES (Sistema para la Vigilancia en España), que gestiona el Centro Nacional de Epidemiología a partir del el 29 de mayo de 2020 en 250.273 casos confirmados donde se estudió las características clínicas y epidemiológicas de los casos de COVID-19 y los factores que pueden estar asociados a una mayor gravedad, donde se evidencio que la mediana de días entre el inicio de los síntomas y la hospitalización fue de seis (tres a nueve), de nueve (seis a 12) hasta el ingreso en la UCI y de 11 (siete a 18) hasta la defunción (RENAVE, 2020).

Terpos et al. (2020) resumieron los hallazgos y complicaciones de la COVID-19, expuestas por varios autores. Encontraron que la linfopenia se puede considerar como un hallazgo de laboratorio cardinal en la mayoría de los pacientes. En esta investigación la media general del conteo global de linfocitos, estuvo en $1,43 \pm 0,73 \times 10^{9}$/ L, por debajo del límite inferior de los estimados como valores normales, que acentúa su disminución en los casos complicados.

Durante el curso de la enfermedad la evaluación longitudinal de la dinámica del recuento de linfocitos y los índices inflamatorios, incluida LDH (lactato deshidrogenasa), PCR (reacción en cadena de la polimerasa) y la IL-6 (interleucina-6), puede ayudar a identificar los casos graves, cuyos niveles sean demasiado alterados nos orientan a presumir una enfermedad grave con un posible resultado desalentador, por ende una pronta intervención ayuda a mejorar los resultados según Terpos et al. (2020).

Se describen por otros autores, anormalidades en los exámenes rutinarios, como la disminución de la albúmina sérica, el aumento de la PCR, la elevación de la LDH, de las enzimas hepáticas y la disminución de la hemoglobina (Vera et al., 2021).

El estudio de Gong et al. (2020), elaboró un nomograma conformado por un indicador clínico y seis de laboratorio (edad, LDH, PCR, el coeficiente de variación del ancho de distribución de glóbulos rojos, BUN, albúmina, y bilirrubina directa), encontrando que puede identificar tempranamente a pacientes graves con COVID-19. Ji, Dong et al (2020) también proponen un modelo predictivo (denominado CALL) que contiene 4 variables: comorbilidad, edad, recuento de linfocitos y LDH. Los investigadores desarrollaron un nomograma con las cuatro variables y reportaron buenos índices de concordancia (0.86, IC95% 0.81 - 0.91) y curvas de calibración bien ajustadas.

Existen diversos factores clínicos y de laboratorio que son muy específicos, pero existen numerosos estudios que muestran que algunos parámetros hematológicos están alterados y que permiten evaluar la gravedad de la enfermedad y el pronóstico para dar seguimiento (Terpos et al., 2020).

Nunca se ha visto una pandemia provocada por un coronavirus y que pueda ser controlada al mismo tiempo. Desde su aparición diversas organizaciones mundiales, internacionales y locales de la Salud, están en constantes investigaciones científicas, donde no solamente se busca el origen y cura de la enfermedad. Se estudia el comportamiento progresivo del Virus COVID-19, de una forma leve o moderada a grave e inclusive a enfermedad crítica, caracterizada por la aparición de síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA) y falla orgánica multisistémica (FOM), que en algunas ocasiones tiene desenlaces fatales.

Para optimizar la atención de los pacientes y la asignación de recursos durante esta pandemia, se necesitan con urgencia identificar factores pronósticos, tanto clínicos como paraclínicos, que permitan estratificar el riesgo de los pacientes y controlar activamente la gravedad de la enfermedad. Es por tanto que me planteo la siguiente interrogante: ¿Cuáles son los factores pronósticos clínicos y paraclínicos de enfermedad grave de la Covid- 19 en pacientes que necesitaron admisión a la Unidad de Terapia Intensiva del Hospital Isidro Ayora de Loja?

El presente estudio tuvo como objetivo general: Determinar los factores pronósticos clínicos y paraclínicos de enfermedad grave de Covid 19 en pacientes que necesitaron admisión a la Unidad de Terapia Intensiva del Hospital Isidro Ayora de Loja, durante el periodo de Abril 2020 - Abril 2021.

Objetivos específicos: Identificar por edad y por sexo el número de pacientes diagnosticados de Covid - 19, que ingresaron a la Unidad de Terapia Intensiva; Conocer las comorbilidades más prevalentes de Covid -19 grave, de los pacientes que fueron admitidos a la Unidad de Terapia Intensiva del Hospital Isidro Ayora de Loja; Analizar el tiempo de presentación de la enfermedad asociado a la severidad clínica de los pacientes con COVID-19 que ingresaron a la unidad de terapia intensiva del hospital Isidro Ayora de Loja; Determinar por edad y por sexo los signos y síntomas pronósticos de enfermedad grave de Covid -19 de los pacientes admitidos a la Unidad de Terapia Intensiva.; Identificar las principales pruebas de laboratorio que contribuyeron al diagnóstico de enfermedad grave de COVID-19, en pacientes que ingresaron a la Unidad de Terapia Intensiva.

En la actualidad no existe ningún medio diagnóstico clínico o de laboratorio para predecir de forma pragmática su curso clínico. A medida que se disponga de más datos y se informen de más estudios, permitirá que surjan parámetros clínicos y de laboratorio que ayuden a discernir entre los casos graves y los no graves, incluso entre los pacientes que tienen más posibilidades de morir por un alto grado de riesgo.

Por lo antes descrito me he propuesto realizar este estudio para así marcar un precedente para investigaciones futuras.

4 Marco Teórico

4.1 Covid 19

La enfermedad por el coronavirus de 2019 (COVID-19) es causada por el coronavirus del síndrome respiratorio agudo grave de tipo 2 (SARS-CoV-2), un coronavirus de reciente aparición que se identificó por vez primera en Wuhan, provincia de Hubei (China), en diciembre de 2019. EL SARS-CoV-2 es un virus de ARN monocatenario de hebra positiva que es contagioso para los seres humanos. Es el sucesor del SARS-CoV-1, la cepa que causó el brote epidémico de SRAS entre 2002 y 2004 (Vera et al., 2021) .

"Constituye hasta la actualidad el séptimo coronavirus en infectar a las personas." (Weinstein et al., 2020)

La enfermedad puede progresar de una forma leve o moderada a grave e inclusive a enfermedad crítica, caracterizada por la aparición de síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA) y falla orgánica multisistémica (FOM), que en algunas ocasiones tiene desenlaces fatales. Para optimizar la atención de los pacientes y la asignación de recursos durante esta pandemia, se necesitan con urgencia identificar factores pronósticos, tanto clínicos como paraclínicos, que permitan estratificar el riesgo de los pacientes y controlar activamente la gravedad de la enfermedad (Velez et al., 2020).

4.1.1 Historia. A finales de diciembre de 2019, se encontró un caso de neumonía masiva de causa desconocida en Wuhan, China, que llamó la atención de las autoridades sanitarias. El 31 de diciembre, el Centro Chino para el Control y la Prevención de Enfermedades envió un equipo de respuesta rápida a Wuhan. Las posibles causas fueron excluidas una a una, incluyendo influenza, influenza aviar, adenovirus, coronavirus del síndrome respiratorio agudo severo (SARS-CoV) y coronavirus del síndrome respiratorio de Oriente Medio (MERS-CoV). La investigación epidemiológica señaló que el caso de infección puede estar relacionado con el mercado de mariscos del sur de China en Wuhan. El 1 de enero, el gobierno local cerró el mercado de mariscos del sur de China y desinfectó el mercado. Al mismo tiempo, la búsqueda activa y el monitoreo de emergencia de se requerían casos. El 3 de enero, el gobierno chino notificó a la OMS de la epidemia. (Feng et al., 2020).

El 7 de enero de 2020, el patógeno causante se identificó como un nuevo coronavirus (2019-nCoV), seguido del análisis de la secuencia de genes y el desarrollo de un método de detección. La OMS ahora llama a la enfermedad COVID-19. Aunque el virus tiene similitudes con el SARS-CoV y el MERS-CoV, son completamente diferentes. Los primeros

casos indican que puede no ser tan grave como el SARS-CoV y el MERS-CoV. Sin embargo, el rápido aumento en el número de casos y la creciente evidencia de transmisión de persona a persona indican que el virus es más contagioso que el SARS-CoV y el MERS-CoV (Feng et al., 2020).

El 20 de enero, con la aprobación del Consejo de Estado, la Comisión Nacional de Salud decidió incluir la neumonía por nuevo coronavirus en el manejo de las enfermedades infecciosas reglamentarias en la Categoría B, pero adopta medidas preventivas y de control para las enfermedades infecciosas de la Categoría A, y al mismo tiempo. El tiempo incorpora la enfermedad en las disposiciones de la Ley de Cuarentena y Salud Fronteriza. Manejo de enfermedades infecciosas de cuarentena. El 23 de enero, la Sede de Prevención y Control de Epidemias de Wuhan anunció la suspensión del transporte urbano de autobuses, metro, ferry y pasajeros de larga distancia de la ciudad, y el cierre temporal del aeropuerto y la salida de la estación de tren de la dinastía Han. Dos días después, el gobierno chino se comprometió al más alto nivel a movilizar todas las fuerzas para frenar la epidemia. (Feng et al., 2020).

La tasa global de letalidad (CFR) fue del 2,3% (1023 muertes entre 44 672 casos confirmados). No se produjeron muertes en el grupo de 9 años o menos, pero los casos en los de 70 a 79 años tenían una CFR del 8,0% y los casos en los de 80 años o más tenían una CFR del 14,8%. No se notificaron muertes entre los casos leves y graves. El CFR fue del 49,0% entre los casos críticos. La CRF se elevó entre las personas con enfermedades comórbidas preexistentes: 10,5% para enfermedades cardiovasculares, 7,3% para diabetes, 6,3% para enfermedades respiratorias crónicas, 6,0% para hipertensión y 5,6% para cáncer. Entre los 44672 casos, un total de 1716 eran trabajadores de la salud (3,8%), 1080 de los cuales estaban en Wuhan (63%). En general, el 14,8% de los casos confirmados entre los trabajadores de la salud se clasificaron como graves o críticos y se observaron 5 muertes. (Zunyou & McGoogan, 2020).

El brote se extendió rápidamente en número de casos y en diferentes regiones de China durante los meses de enero y febrero de 2020. La enfermedad, ahora conocida como COVID-19 (*Coronavirus disease*-2019), continuó propagándose a otros países asiáticos y luego a otros continentes. El 11 de marzo de 2020, la Organización Mundial de la Salud (OMS) declaró la ocurrencia de la pandemia de COVID-19, exhortando a todos los países a tomar medidas y aunar esfuerzos de control en lo que parece ser la mayor emergencia en la salud pública mundial de los tiempos modernos (Diaz & Toro, 2020).

4.1.2 Epidemiología. De los 7736 pacientes con COVID-19 que habían sido hospitalizados en 552 sitios al 29 de enero de 2020, obtuvimos datos sobre síntomas clínicos y resultados para 1099 pacientes (14.2%). El mayor número de pacientes habían sido ingresados en el Hospital Wuhan Jinyintan. Los hospitales que se incluyeron en este estudio representaron el 29,7% de los 1856 hospitales designados donde los pacientes con COVID-19 podrían ser admitidos en 30 provincias, regiones autónomas o municipios de toda China (Guan,Wei-jie et al., 2020).

La mediana del período de incubación fue de 4 días (rango intercuartílico, 2 a 7). La mediana de edad de los pacientes fue de 47 años (rango intercuartílico, 35 a 58); El 0,9% de los pacientes eran menores de 15 años. Un total de 41,9% eran mujeres. La fiebre estuvo presente en el 43,8% de los pacientes al ingreso, pero se desarrolló en el 88,7% durante la hospitalización. El segundo síntoma más frecuente fue la tos (67,8%); náuseas o vómitos (5,0%) y diarrea (3,8%) fueron poco frecuentes. Entre la población general, el 23,7% tenía al menos una enfermedad coexistente (por ejemplo, hipertensión y enfermedad pulmonar obstructiva crónica) (Guan,Wei-jie et al., 2020).

Las características demográficas y clínicas de los pacientes se muestran en un total de 3,5% eran trabajadores de la salud, y se documentó un historial de contacto con la vida silvestre en el 1,9%; 483 pacientes (43,9%) eran residentes de Wuhan. Entre los pacientes que vivían fuera de Wuhan, el 72,3% tenía contacto con residentes de Wuhan, incluido el 31,3% que había visitado la ciudad; El 25,9% de los no residentes no había visitado la ciudad ni había tenido contacto con residentes de Wuhan. (Guan,Wei-jie et al., 2020).

La mediana del período de incubación fue de 4 días (rango intercuartílico, 2 a 7). La mediana de edad de los pacientes fue de 47 años (rango intercuartílico, 35 a 58); El 0,9% de los pacientes eran menores de 15 años. Un total de 41,9% eran mujeres. La fiebre estuvo presente en el 43,8% de los pacientes al ingreso, pero se desarrolló en el 88,7% durante la hospitalización. El segundo síntoma más frecuente fue la tos (67,8%); náuseas o vómitos (5,0%) y diarrea (3,8%) fueron poco frecuentes. Entre la población general, el 23,7% tenía al menos una enfermedad coexistente (por ejemplo, hipertensión y enfermedad pulmonar obstructiva crónica). Al ingreso, el grado de gravedad del COVID-19 se clasificó como no grave en 926 pacientes y grave en 173 pacientes. Los pacientes con enfermedad grave eran mayores que aquellos con enfermedad no grave en una mediana de 7 años. Además, la presencia de cualquier enfermedad coexistente fue más común entre los pacientes con enfermedad grave que entre aquellos con enfermedad no grave (38,7% vs. 21,0%). Sin

embargo, el historial de exposición entre los dos grupos de gravedad de la enfermedad fue similar (Guan,Wei-jie et al., 2020).

Al ingreso, la linfocitopenia estaba presente en el 83,2% de los pacientes, la trombocitopenia en el 36,2% y la leucopenia en el 33,7%. La mayoría de los pacientes tenían niveles elevados de proteína C reactiva; menos comunes fueron los niveles elevados de alanina aminotransferasa, aspartato aminotransferasa, creatina quinasa y Dimero D. Los pacientes con enfermedad grave tenían anomalías de laboratorio más prominentes (incluyendo linfocitopenia y leucopenia) que aquellos con enfermedad no grave (Guan,Wei-jie et al., 2020).

Los datos de China han indicado que los adultos mayores, particularmente aquellos con afecciones de salud subyacentes graves, tienen un mayor riesgo de enfermedad y muerte graves asociadas a COVID-19 que las personas más jóvenes (Liu et al., 2020).

En China, el 87% de los casos confirmados tenían entre 30 y 79 años y el 3% tenían 80 años o más en la primera ola de la pandemia. Aproximadamente el 51% de los pacientes eran hombres (Feng et al., 2020).

En el Reino Unido, la edad media de los pacientes era de 73 años y los hombres representaban el 60% de los ingresos en un estudio de cohorte observacional prospectivo de más de 20,000 pacientes hospitalizados en la primera ola (CDC, 2020).

En Estados Unidos, los pacientes de mayor edad (≥65 años) representaron el 31% de todos los casos, el 45% de los ingresos hospitalarios, el 53% de los ingresos en la unidad de cuidados intensivos y el 80% de las muertes en la primera ola, con la mayor incidencia de resultados graves en los pacientes de ≥85 años (CDC, 2020).

Si bien la edad es un factor de riesgo independiente, el riesgo en las personas de edad avanzada también está relacionado en parte con la probabilidad de que los adultos de edad avanzada sean más propensos a presentar comorbilidades.

Una revisión sistemática de Ng,Wern Hann et al.(2021) en 53 estudios, 375 859 participantes de 14 países) reporto que, a nivel global, la hipertensión (21%), la obesidad (18%) y la diabetes (18%) fueron las comorbilidades más prevalentes. El cáncer, la enfermedad renal crónica, la diabetes y la hipertensión se asociaron de forma independiente con la mortalidad. La enfermedad renal crónica fue estadísticamente la comorbilidad más prominente como causa de muerte.

Un estudio realizado por Li et al.(2020) en 6 estudios con 1527 pacientes, reportó en los pacientes con COVID-19 una frecuencia de comorbilidades como hipertensión, enfermedad cardio-cerebrovascular y diabetes de 17,1%, 16,4% y 9,7%, respectivamente. La hipertensión y diabetes en los pacientes graves y admitidos a UCI fue dos veces más alta que en los pacientes graves no admitidos a este servicio; la enfermedad cardio- cerebrovascular fue tres veces más alta en los pacientes graves admitidos a UCI.

Los pacientes con estado inflamatorio grave presentaron más probabilidades de ser trasladados a la UCI. México es el país con la mayor mortalidad de casos confirmados en América Latina, seguido de Ecuador (7.2%) y Brasil (3.8%). Un peor pronóstico de COVID-19 se relaciona con el diagnóstico previo de enfermedades cardio metabólicas, donde México es uno de los países con mayor prevalencia de sobrepeso y obesidad (71.3%) e HAS (31.5 %) en todo el mundo.24 El esfuerzo en el manejo inicial de COVID-19 debe dirigirse al reconocimiento temprano del caso sospechoso, identificación de factores de riesgo, pronósticos y contener la propagación de la enfermedad inmediatamente (Ng,Wern Hann et al., 2021).

En Wuhan- China, el 2 de enero de 2020, se había identificado que 41 pacientes hospitalizados ingresados tenían una infección por 2019-nCoV confirmada por laboratorio, todos los pacientes presentaban alteraciones clínicas como las disfunciones gustativas (88.8%) y olfativas (85.6%) repentinas, además de otros síntomas como confusión, vómitos, náuseas, estornudos, congestión nasal, producción de esputo, anosmia y dispepsia, exantemas maculopapulares o eritematosos y conjuntivitis viral. En las situaciones más graves, estos pacientes pueden progresar a insuficiencia respiratoria, choque séptico, acidosis metabólica, hemorragias o coagulación intravascular diseminada (Huang et al., 2020).

En el hospital Wuhan Jinyintan en China del 25 de diciembre de 2019 y el 26 de enero de 2020, se realizó un estudio retrospectivo en 201 pacientes con neumonía confirmada por COVID-19 quienes presentaron síntomas como fiebre (90 %), la tos (70 %), la disnea (40 %), las mialgias (25 %) y la producción de esputo (27 %), además de síntomas gastrointestinales como diarrea y emesis (17-27 %) . Asimismo, los resultados de los exámenes de laboratorio relacionados con las peores consecuencias son la elevación del dímero D (con punto de corte de 1 ng/ml), linfopenia (<800), niveles elevados de lactato deshidrogenasa (LDH) (>350 UI/L) y ferritina (>1.000), y prueba de troponina positiva (Wu et al., 2020).

China, país en el que se cree que se originó el brote, ha confirmado hasta el momento en torno a 161.700 casos de COVID-19. Sin embargo, la clasificación la encabeza Estados

Unidos, con alrededor de 82 millones de positivos confirmados. En cuanto al Viejo Continente, los 47 países europeos han registrado hasta el momento infectados entre sus ciudadanos, destacando Francia, España, Rusia, el Reino Unido, Italia y Alemania. (Orús, 2022)

Si hacemos una visión a nivel de América del Norte, podemos evidenciar que Argentina tiene los índices de contagio más altos con un total de 5.333.748; seguido de Colombia 5.069.644; México 3.887.873; Perú 2.236.351; Chile 1.764.274; Cuba 962.486; Bolivia; 537.559 (Hopking, 2021).

Entre enero de 2020, cuando se detectaron los primeros casos en la Región, hasta el fin de la SE-37, se ha notificado un total acumulado de 88.008.567 casos confirmados de COVID-19, incluidas 2 172 345 defunciones, en los 56 países y territorios de la Región de las Américas. Esto significa una contribución del 38,6% al número de casos reportados globalmente, y a un 46,6% de las defunciones (OPS, 2021).

Con respecto a las tendencias mensuales en la Región de las Américas, entre enero y junio de 2021, mientras que los casos mensuales disminuyeron en la subregión de América del Norte (en un 95%), aumentaron en América del Sur (en un 50%), alcanzando un pico de más de 4 millones de casos en junio. Desde entonces, las tendencias se han invertido entre las dos subregiones, con un aumento de los casos en América del Norte, un 233% más en comparación con los casos notificados en junio— y un descenso de los casos por primera vez desde febrero en América del Sur durante el mes de julio. Mientras tanto, la subregión del Caribe ha superado a la subregión de América Central por 2 meses consecutivos en la proporción de casos mensuales notificados en la Región de las Américas (6% y 3% de los casos notificados en agosto de 2021, respectivamente) (OPS, 2021).

En agosto de 2021, a nivel regional, se observó un aumento del 41% de los casos en comparación con el mes anterior. La subregión de América del Norte representó la mayor proporción de casos mensuales (69%) y de defunciones (51%) en la Región de las Américas, con un total de 4.749.278 casos y 51.102 defunciones notificadas. En lo que respecta a las defunciones, si bien se observa una disminución general, todas las subregiones notificaron aumentos de las defunciones, excepto la subregión de América del Sur; la tendencia general a la disminución está impulsada por el descenso observado en esta subregión. Las subregiones de América del Norte y el Caribe experimentaron los mayores aumentos porcentuales de defunciones 205% y 61%, respectivamente en comparación con las defunciones notificadas en julio de 2021 (OPS, 2021).

Después de haber mantenido un número de casos relativamente bajo desde el inicio de la pandemia, se observa una tendencia ascendente sostenida de casos en la subregión del Caribe desde abril de 2021. Se observa una marcada aceleración en julio de 2021, donde los casos aumentaron un 95% en comparación con el mes anterior, y de nuevo entre julio y agosto con un aumento del 54%, alcanzando un pico sin precedentes. Aunque esta aceleración está impulsada principalmente por los casos notificados en Cuba en los dos últimos meses, otras islas han alcanzado el mayor número de casos mensuales notificados desde el inicio de la pandemia. En el mes de agosto, Puerto Rico, Guadalupe, Martinica y Jamaica fueron los principales contribuyentes al número de casos en esta subregión (OPS, 2021).

Se notificaron aumentos sustanciales de casos en las siguientes islas del Caribe y del Océano Atlántico con una población de entre 100 000 y 400.000 habitantes (Aruba, Bahamas, Barbados, Granada y Santa Lucía) y en las que tienen entre 10.000 y 100.000 habitantes (Anguila, Antigua y Barbuda, Bermudas, Dominica, Saint Kits y Nevis, Sint Maarten, y San Martin). Entre las islas con <9.000 habitantes, se han notificado casos cada semana en el mes de agosto; cabe destacar que antes de esta notificación sostenida de casos, se notificaron casos esporádicos en estas islas durante la mayor parte de 2021. En el escudo Guayanés, se observó un aumento sostenido de casos, particularmente impulsado por Guayana Francesa, en todos los países en agosto, siguiendo la tendencia que se viene observando desde aproximadamente la SE-32 (del 8 al 14 de agosto de 2021). En cuanto a las muertes, se observa que vienen aumentando desde hace varios meses con una particular aceleración en julio (en un 70%) y agosto (en un 62%) en comparación con el mes anterior. En cuanto a los casos, Cuba también es el principal contribuyente al número de muertes en julio y agosto de 2021 en esta subregión (OPS, 2021).

Países de todo el mundo están trabajando para aplanar la curva de la pandemia del coronavirus. Aplanar la curva implica reducir el número de casos nuevos de COVID-19 de un día para otro, para así evitar que los sistemas de salud se abrumen. Actualmente el país con un índice de casos por día confirmados es Estados Unidos con 77011. Desde que fue informado el primer caso de COVID-19 en Estados Unidos, hace 678 días el 21/1/2020 .El país ha reportado 48,554,890 casos y 780,140 muertes; luego le sigue Alemania 54648 casos por día; Reino Unido con un total de 42819; Rusia con 32959; Francia 32072; Turquía 23903; Polonia 22322; Holanda 21921; Bélgica 17835; Chequia 17671 (OPS, 2021).

Si hacemos una visión a nivel de América del Norte, podemos evidenciar que Argentina tiene los índices de contagio más altos con un total de 5.333.748; seguido de Colombia

5.069.644; México 3.887.873; Perú 2.236.351; Chile 1.764.274; Cuba 962.486; Bolivia; 537.559 (Hopking, 2021).

El Ministerio de Salud Pública del Ecuador (MSP, 2021) ha tomado 2’013.368 muestras para Reacción en Cadena de Polimerasa con Reverso Transcripción (RT-PCR) COVID-19 de las cuales 526.870 son casos confirmados con pruebas PCR. El 51% (269.002) son de sexo masculino, mientras que el 49% (257.868) pertenecen al sexo femenino. A nivel nacional el mayor número casos COVID-19 confirmados, se encuentran en la provincia de Pichincha con un total de 196.133, luego le sigue la provincia del Guayas con 72.799, Manabí con 34.975, Azuay con 29.324, el Oro con 24.432, la provincia de Loja con 18.462. Siendo Galápagos con un número menor de contagios de 1512. A la fecha se evidencia un total de defunciones por año por COVID-19 confirmados de 8.065 y probables de 1.392, dando un total de 9.457, cabe mencionar que durante el año 2020 las cifras de fallecidos por año por COVID-19 fue de 23.793 (Confirmados 15.490, probables 8.303).

Por otra parte, en provincias como Carchi, Imbabura, Azuay, Cotopaxi, Loja, Sucumbíos, y Tungurahua, que en los primeros meses tuvieron pocos casos, desde el mes de mayo se evidencia un incremento significativo; mientras que la curva de las provincias que tuvieron el mayor número de casos en los meses de marzo y abril, no se ha estancado, únicamente crece de manera lenta (MSP, 2021).

Ecuador fue uno de los países que ha realizado menos pruebas para diagnosticar COVID-19. Además, los tests se han enfocado de manera preferencial en la población con síntomas de neumonía, y esta puede ser una de las razones por las cuales su porcentaje de positividad de 34,59% es uno de los más altos, no solo a nivel mundial sino también en el continente americano (Parra & Carrera, 2021).

Desde la confirmación de los primeros casos de COVID-19 hasta la Semana Epidemiológica 37, se han notificado un total acumulado de 228.068.334 casos confirmados de COVID-19, incluidas 4.685.658 defunciones en todo el mundo, lo que representa un total de 16.697.309 casos confirmados y 262.104 defunciones adicionales desde la actualización epidemiológica de la OPS/OMS sobre COVID-19 publicada el 21 de agosto de 2021 (OPS, 2021).

Se realiza una revisión a nivel mundial donde se estima que siendo las 6:15 horas pm CEST (Central European Summer Time),12 de abril de 2022, se han notificado a la OMS 497.960.492 casos confirmados de COVID-19, incluidas 6.181.850 muertes (Hopking, 2021).

Una revisión del número COVID-19 en Ecuador, desde el 3 de enero de 2020 hasta las 18:15 horas horas CEST del 12 de abril de 2022, se han registrado 865.263 casos confirmados de con 35.508 muertes, notificadas a la OMS (Hopking, 2021).

4.1.3 Agente etiológico. El virus del síndrome respiratorio agudo severo tipo-2 (SARS-CoV-2), causante de COVID-19, se ubica taxonómicamente en la familia Coronaviridae. Esta familiase subdivide en cuatro géneros: Alphacoronavirus, Betacoronavirus, Gammacoronavirus y Deltacoronavirus (Diaz & Toro, 2020).

"El SARS-CoV-2 pertenece al género de los betacoronavirus tiene una secuencia genómica similar al SARS-CoV en un 79,6% y con el MERS-CoV un 50%" (Lam et al., 2021, pág. 418).

Actualmente existen siete coronavirus de importancia médica que desde el punto de vista ecoepidemiológico se pueden clasificar en dos grupos: coronavirus adquiridos en la comunidad (o coronavirus humanos, HCoV) y coronavirus zoonóticos. Los coronavirus humanos circulan libremente en la población de todos los continentes causando enfermedades respiratorias leves, entre el 10% y el 30% de los casos producen resfriado común. Por el contrario, los coronavirus zoonóticos circulan transitoriamente, pero pueden generar grandes epidemias de enfermedad respiratoria grave (Diaz & Toro, 2020).

Los betacoronavirus zoonóticos están filogenéticamente relacionados con coronavirus de murciélagos, convirtiéndose en una fuente de contagio el hombre de forma directa o por medio de un hospedero intermediario, la civeta, un animal silvestre del grupo de los vivérridos, y para el MERS-CoV fue el dromedario (Diaz & Toro, 2020).

Aunque actualmente no es claro cuál pudo haber sido el intermediario para el SARS-CoV-2, o si pasó directamente del murciélago al humano (Diaz & Toro, 2020).

4.1.4 Estructura molecular del SARS.CoV-2. El SARS-CoV-2 es un virus de ARN de alrededor de 28 800 bases, por esta razón al ser virus de ARN se predice que su tasa de mutación es muy alta; se estima que, en promedio, ocurren 1-2 mutaciones por mes (Piña, et al., 2020).

El SARS-CoV-2 cuenta con 16 proteínas no estructurales, cuatro proteínas estructurales y ocho proteínas accesorias. (Lam et al., 2021). Las proteínas estructurales son: la proteína S (spike protein), la proteína E (envelope), la proteína M (membrane) y la proteína N (nucleocapsid). La proteína N está en el interior del virión asociada al RNA viral, y las otras tres proteínas están asociadas a la envuelta viral. La proteína S forma estructuras que

sobresalen de la envuelta del virus. La proteína S contienen el dominio de unión al receptor de las células que infecta y, por lo tanto, es la proteína determinante del tropismo del virus. Además, es la proteína que tiene la actividad de fusión de la membrana viral con la celular y de esta manera permite liberar el genoma viral en el interior de la célula que va a infectar (Diaz & Toro, 2020).

Una de las proteínas más caracterizadas de SARS-CoV-2 es la proteína S, que está más relacionada con el SARS-CoV de murciélago. Finalmente, los estudios filogenéticos derivados de las primeras secuencias genómicas caracterizadas determinaron que el SARS-CoV-2 está más relacionado con el CoV de murciélago BatCov-RaTG13 (96% de identidad) que con el SARS-CoV humano (80% de identidad) y que los murciélagos son los hospederos naturales de SARS-CoV-2.36 Además, es posible que exista un hospedero intermedio entre estos y los humanos (Piña, et al., 2020).

4.1.5 Replicación viral.

Al entrar en contacto con la célula blanco, la proteína S se une al receptor en la célula, la enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE2). La proteína S es luego clivada por una proteasa celular (TMPRSS2), en dos subunidades, S1 y S2. La subunidad S1 contiene el dominio de unión al receptor RBD (Receptor Binding Domain), en tanto que la subunidad S2 contiene el péptido para la fusión a la membrana celular. Lugo de su entrada a la célula, mediante la formación de un endosoma, el virus es desenvuelto y el RNA viral es liberado al citoplasma, para iniciarse en los ribosomas la traducción de los genes ORF 1a y 1b en sus proteínas, las cuales realizan la replicación del genoma viral. Las proteínas estructurales codificadas hacia el extremo 3' son traducidas a partir de mRNAs transcritos desde la hebra de polaridad negativa que se forma durante la replicación del genoma viral (Diaz & Toro, 2020).

Estas proteínas estructurales son posteriormente ensambladas con el genoma viral, en las membranas celulares internas del retículo endoplasmático y aparato de Golgi, formándose las nuevas partículas virales. Finalmente, las vesículas que contienen los nuevos viriones se fusionan con la membrana celular para liberar los virus al exterior de la célula, proceso llamado exocitosis (Diaz & Toro, 2020).

4.1.6 Vías de transmisión.

La investigación genética y epidemiológica muestra que el brote de COVID-19, posiblemente inicio a través de la transmisión de animal a humano, seguida de la difusión de persona a persona. Por ende, es importante saber que los principales puntos de entrada de la

infección son la boca, la nariz y los ojos. Aunque existen casos raros, en los que el virus puede transmitirse por la ruta oro-fecal (Mojica & Morales, 2020).

Investigaciones al respecto demuestran evidencia de que el virus SARS-CoV-2 es transmitido principalmente mediante dos mecanismos. Uno de los mecanismos es por el cual las personas que están infectadas contagian a personas sanas a través del contacto cercano o directo de gotitas respiratorias (gotitas de Flügge o de Flush), las cuales son expelidas al hablar, toser, estornudar o respirar y que contienen al virus. El otro mecanismo es que los restos de estas secreciones respiratorias quedan inertes en objetos o superficies que finalmente tendrán la función de fómites, y que posteriormente el virus presente en estos restos de secreciones ingresará al aparato respiratorio del sujeto sano a través de las mucosas de ojos, nariz o boca, ocasionando así el comienzo de su patogenicidad. El motivo por el que se piensa que la transmisión sintomática es la que mayor número de contagios ocasiona es debido a que estudios han demostrado que durante los primeros 3 días de la infección esta se encuentra mayormente localizada en las vías respiratorias superiores (nariz y garganta), lo que genera que las gotitas de Flügge, portadoras del virus, sean más fáciles de expeler (Mojica & Morales, 2020).

4.1.6.1 Transmisión de animal a humano. Se propone por múltiples estudios que la transmisión de COVID-19 se originó en los murciélagos, pero puedo haber sido transmitida a los humanos a través de otros animales intermedios provenientes del mercado local de mariscos en la ciudad de Wuhan, provincia de Hubei, China (Medina et al., 2021).

Un estudio realizado por Xiao et al.(2020), informo que la transmisión del SARS-CoV-2 a los humanos, se realiza por medio de un huésped intermedio, porque los CoV derivados de murciélagos rara vez infectan a los humanos. El estudio también informó que los pangolines salvajes chinos y malayos se sometieron a pruebas de coronavirus similares al SARS-CoV-2, y la mayoría dio positivo.

4.1.6.2 Transmisión por contacto cercano de persona a persona. Se considera que SARS-CoV-2 puede transmitirse de persona a persona por diferentes vías, siendo la principal mediante el contacto y la inhalación de las gotas o aerosoles respiratorios emitidos por un enfermo hasta las vías respiratorias superiores e inferiores de una persona susceptible. También se puede ocasionar el contagio por contacto indirecto a través de las manos u objetos contaminados, las secreciones respiratorias del enfermo con las mucosas de las vías respiratorias y la conjuntiva del susceptible (Ministerio de Sanidad, 2021).

4.1.6.3 Transmisión aérea. La transmisión aérea del virus SARS-CoV-2 se define como la propagación de un agente infeccioso causado por la diseminación de núcleos goticulares como son los aerosoles que siguen siendo infectantes tras permanecer suspendidos en el aire por tiempos prolongados y viajar distancias largas. El SARS-CoV-2 puede transmitirse por vía aérea durante la realización de técnicas médicas en las que se produzcan aerosoles, como es en la utilización de piezas de alta y baja velocidad (OMS, 2020).

4.1.6.4 Transmisión por saliva. El SARS-CoV-2 puede transmitirse por contacto directo, indirecto o estrecho con personas infectadas a través de las secreciones contaminadas como por ejemplo, la saliva, las secreciones respiratorias o las gotículas respiratorias, mismas que se expulsan cuando una persona infectada tose, estornuda, habla o canta. La transmisión por gotículas respiratorias puede producirse cuando una persona está en contacto estrecho con una persona infectada que presenta síntomas respiratorios o que está hablando o cantando; en estas circunstancias, las gotículas respiratorias que contienen el virus pueden llegar a la boca, la nariz o incluso a los ojos de una persona expuesta y esto podría causar una gran infección (OMS, 2020).

4.1.6.5 Transmisión a través del contacto con superficies contaminadas. Las secreciones respiratorias o las gotículas que las personas infectadas expulsan pueden contaminar tanto las superficies como los objetos, lo cual produce fómites (superficies contaminadas). En dichas superficies es posible detectar mediante RCP-RT viriones del SARS-CoV-2 viables o ARN vírico durante periodos que van desde horas hasta días, dependiendo del entorno, el ambiente y el tipo de superficie. Por consiguiente, también es posible que el SARS-CoV-2 se transmita indirectamente al tocar objetos contaminados con viriones procedentes de una persona infectada (por ejemplo, los estetoscopios o los termómetros) o superficies en el entorno adyacente, y, posteriormente, tocarse la boca, la nariz o los ojos (Diaz & Toro, 2020).

4.1.6.6 Transmisión por a aerosoles. Un estudio transversal realizado en Wuhan midió las concentraciones de ARN viral en aerosoles dentro y fuera de un hospital. Se encontró que la concentración de partículas era mayor en las áreas de pacientes (0-113 m3) y de médicos (0-42 m3) en comparación con las áreas públicas (0-11 m3). No se detectaron concentraciones de ARN viral en el exterior de algunas áreas públicas, excepto en un área concurrida, a un metro de la entrada con mucha afluencia de personas, incluidos pacientes ambulatorios.32 Es importante mencionar que la detección de ARN en muestras ambientales no es indicativa de virus viables que puedan ser transmisibles (Medina et al., 2021).

4.1.6.7 Transmisión vertical. Según un estudio realizado por, Chen Huijun et al., donde se evaluaron a 9 pacientes embarazadas en labor y se realizaron pruebas para detectar la presencia de SARS-CoV-2 en muestras de líquido amniótico, sangre del cordón umbilical, frotis de garganta neonatal y leche materna durante la primera semana, resultaron no concluyentes para resultado negativo.

4.1.7 Patogenia. Para que se inicie la infección en la célula huésped, es necesario que el virus se una a un receptor de la superficie celular, por ende, esta unión se da entre la proteína Spike (S) del virus y el receptor de la enzima convertidora de la angiotensina 2 **(Soto, 2020)**.

Hasta el momento se conoce de dos rutas por las cuales el SARS-CoV-2 puede ingresar a la célula huésped a través de endocitosis o fusión directa con la superficie celular. Para la ruta de endocitosis, el virus es encapsulado por el endosoma después de la unión a su receptor ECA2. Posteriormente el ambiente de pH bajo promueve la escisión de la proteína S con la catepsina L (CPL) de cisteína proteasa dependiente del pH (Lam et al., 2021).

Por otra parte, en la ruta de fusión directa con la superficie celular, la subunidad S1 es la que interacciona y se une al receptor ACE2 por medio del dominio de unión al receptor (RBD), mientras que, la subunidad S2 determina la fusión de la membrana del virus con la de la célula huésped. Para que el virus complete la entrada en la célula hospedera, la proteína (S) debe ser cortada o escindida por una enzima proteasa (TMPRRS2). La escisión de la proteína (S) ocurre en 2 diferentes posiciones de la subunidad S2, esto contribuye a la separación de la unión RBD de la subunidad S1 con el receptor ACE2 y a la posterior fusión de las membranas del virus al huésped e ingreso por vía endocitica (Soto, 2020).

Ya dentro de la célula, se realiza la biosíntesis, en esta etapa el genoma viral utiliza la maquinaria celular del hospedero para la replicación, la transcripción y la traducción, y de este modo se forman las copias de su material genético y de sus componentes proteicos. Los genomas recién producidos funcionan como moldes para nuevas rondas de transcripción, con lo cual dan lugar a la amplificación. Se integran entonces estos genomas con las proteínas producidas, en el proceso conocido como ensamblaje, y finalmente estas nuevas partículas virales son liberadas al medio extracelular, en donde pueden repetir este ciclo en nuevas células hospederas (Piña, et al., 2020).

Si bien el tracto respiratorio, en particular el tejido pulmonar, es uno de los blancos principales del SARS-CoV-2, existen evidencias de que no es el único, pues todos aquellos tejidos que sean ricos en la proteína ACE2 son susceptibles a la infección por SARS-CoV-2, como es el caso del tracto intestinal (más del 20% de pacientes infectados presentan diarrea).

Otros órganos que también se ven afectados en pacientes con COVID-19 incluyen hígado, corazón, riñones y cerebro. Si bien se ha detectado la presencia de SARS-CoV-2 en estos tejidos, es importante distinguir entre el daño causado directamente por el virus y el daño causado por reacciones inmunológicas del hospedero que pueden ser exacerbadas en este tipo de pacientes. En el caso del hígado, la gran cantidad de medicamentos que son administrados a los pacientes con COVID-19 parece influir en el daño causado a este órgano (Piña, et al., 2020).

A través de un análisis de datos de ARN-seq unicelular sobre la expresión del receptor ACE2 en donde se valora el riesgo potencial de diferentes órganos humanos vulnerables a la infección por 2019-nCov, realizada por, Zou Xin,et al.(2020), identificó una alta expresión de ACE2 en células alveolares tipo II (AT2) del pulmón, células epiteliales superiores y estratificadas del esófago, enterocitos absorbentes del íleon y el colon, colangiocitos, células miocárdicas, células del túbulo proximal renal y células uroteliales de la vejiga. Hallazgos que indicaron que aquellos órganos con células que expresan ACE2 altas deben considerarse como un alto riesgo potencial de infección por 2019-nCoV.

La ACE2 se encuentra presente en mayores cantidades en el riñón, los pulmones y el corazón, y participa en la trasformación de la angiotensina I en angiotensina 1-9, y de la angiotensina II en angiotensina 1-7. Estos productos finales tienen efectos vasodilatadores que reducen la presión arterial, con efecto protector frente a la hipertensión, la arteriosclerosis, y otros procesos vasculares y pulmonares. Se ha observado que los casos graves de COVID-19 presentan niveles de angiotensina II altos, y que sus niveles se correlacionan con la carga viral y el daño pulmonar. Por otra parte, se ha observado que el SARS-CoV-2 induce la producción de daño cardiaco agudo e insuficiencia cardiaca, con un aumento en los niveles de troponina asociados a una mayor mortalidad. La virulencia asociada a la infección por SARS-CoV-2 es debida a su poderosa capacidad de activar una respuesta inmune, con una cascada de citoquinas inflamatorias, como uno de los mecanismos para el daño a nivel de órganos (Pavón, Reyes, Escalona, Rojas, & Perez, 2021).

4.1.8 Respuesta inmune en la COVID-19. La infección por el SARS-CoV-2 se transmite principalmente por la inhalación de pequeñas gotas que contienen el virus a través de las vías respiratorias altas, donde comenzará a estimular al sistema inmune, progresará a las vías respiratorias bajas donde se replicará y podrá desencadenar una neumonía más o menos grave, incluso con desenlace fatal. El SARS-CoV-2 iniciará la infección de las células epiteliales en las vías respiratorias, células epiteliales alveolares (neumocitos tipo 2), células endoteliales y

macrófagos alveolares, ya que todos estos tipos celulares presentan en común el receptor ACE2. El virus se replicará en estas células que, a su vez, se estresarán o serán destruidas, permitiendo, por un lado, la amplificación del ciclo viral y su transmisión a otras células adyacentes y, por otro lado, la generación de distintas señales de alarma. Estas señales de alarma, críticas, serán detectadas por células centinela innatas como son los macrófagos alveolares, mastocitos, células dendríticas, natural killer (NK) y otros mecanismos defensivos humorales como el sistema del complemento y anticuerpos naturales o inducidos previamente. Los macrófagos alveolares pueden ser in situ activados por la presencia del virus o de células adyacentes infectadas por el mismo, liberando rápidamente citocinas proinflamatorias como la IL-β, IL-6, factor de necrosis tumoral alfa (TNF-α) e IL-8 que rápidamente afectarán a la permeabilidad y composición molecular de los endotelios alveolares. Otros mecanismos inmunológicos como la activación de los mastocitos encargados de liberar histaminas, el complemento produciendo anafilotoxinas C3a y C5a o anticuerpos naturales o inducidos colaboran, de forma simultánea, en la activación de estos endotelios. Como resultado, se producirá un reclutamiento de células inmigrantes y la amplificación de la inflamación inicial. Las primeras células que rápidamente se extravasan son los neutrófilos y los monocitos, siendo estos últimos rápidamente diferenciados a nuevos macrófagos (denominados macrófagos derivados de monocitos de sangre periférica), que reemplazarán a los macrófagos alveolares y a nuevas células dendríticas, repoblando de nuevas células inmunes el tejido respiratorio. Las células presentadoras de antígeno (APC) profesionales, como las células dendríticas, recogerán partículas del virus, madurarán y migrarán a los órganos linfoides secundarios (OLS) más cercanos, donde podrán activar a linfocitos T colaboradores (Th) y citotóxicos (Tc) específicos del virus, que proliferarán y serán reclutados entre 6 y 10 días después al epitelio alveolar inflamado, donde se encargarán de orquestar una respuesta defensiva mucho más contundente, liberando grandes cantidades de citocinas y eliminando las células infectadas. Simultáneamente, las células T cooperadoras foliculares (Tfh) cooperarán con las células B en los OLS, previamente activadas por el virus, para que produzcan cambio de isotipo e hipermutación somática y elaboren anticuerpos más específicos frente al virus.

En condiciones normales, toda esta respuesta global y coordinada de los distintos componentes celulares, moleculares y humorales del sistema inmune es capaz de resolver la infección, eliminar el virus y generar memoria antigénica celular. Sin embargo, el SARS-CoV-2 es capaz de alterar o producir un inadecuado comportamiento del sistema inmune que

puede determinar que la enfermedad curse de manera grave, crítica e incluso mortal. (Sanz, Gómez, & Martín, 2021, págs. 1919-1920)

4.1.9 Periodo de incubación. El período de incubación se define como el tiempo desde el inicio de la infección hasta el inicio de la enfermedad. El conocimiento del período de incubación de una enfermedad infecciosa de transmisión directa es fundamental para determinar el período de tiempo necesario para vigilar y restringir el movimiento de individuos sanos (es decir, el período de cuarentena).El período de incubación también ayuda a comprender la infecciosidad relativa de COVID-19 y se puede usar para estimar el tamaño de la epidemia (Linton et al., 2020).

Un estudio analítico realizado por Lauer et al.(2020), de los casos confirmados de COVID-19 notificados entre el 4 de enero de 2020 y el 24 de febrero de 2020, en 181 casos confirmados de COVID-19 en China, estimo la mediana del período de incubación de 5,1 días (IC 95%: 4,5 a 5,8) y un percentil 97,5 de la distribución de 11,5 días (IC 95%: 8,2 a 15,6). El percentil 95 del período de incubación puede indicar cuántos días es necesario extender el período de cuarentena para asegurar la ausencia de enfermedad entre los individuos expuestos sanos.

Diaz y Toro (2020), menciona que el periodo de incubación es variable, pero generalmente dura de 2 a 7 días, aunque a veces puede ser hasta de 2 semanas; esto sugiere un periodo de cuarentena ideal mínimo de 14 días.

Piña, et al.(2020), refiere que en las personas infectadas por SARS-CoV-2, el periodo de incubación, es decir, el tiempo transcurrido desde que la persona es infectada por el virus hasta que manifiesta síntomas, es de cinco a seis días, aunque puede ser tan corto como dos días o tan largo como 14 días.

Según la OMS (2021), el periodo de incubación que es el tiempo transcurrido entre la exposición al virus (momento de la infección) y la aparición de los síntomas de la COVID-19 es, en promedio, de entre cinco y siete días, pero puede ascender hasta los 14 días. Durante este periodo, también llamado «presintomático», algunas personas infectadas pueden ser contagiosas desde uno a tres días antes de que aparezcan síntomas. Es importante saber que en la transmisión que ocurre durante el período presintomático el virus también se propaga a través de gotículas infecciosas o por contacto directo o indirecto con líquidos corporales de personas infectadas. Los casos asintomáticos son aquellos en los que las personas no cursan con síntomas pese a estar infectadas por el SARS-CoV-2. Se ha estimado que el periodo de

excreción de viriones infecciosos en pacientes sintomáticos es de unos 8 días a partir de la aparición de cualquier síntoma.

4.2 Factores pronósticos de COVID-19 grave

En España, entre los primeros 18.609 casos notificados, 43% requirieron ingreso hospitalario y 3,9% ingreso en UCI (90). En un momento similar, en la Unión Europea y Reino Unido, entre los casos confirmados, el 30% de las personas con COVID-19 requirieron ingreso y 4% se consideraban en estado crítico, definido como la necesidad de ventilación mecánica u otro criterio de necesidad de UCI (CCAES, 2021).

Un estudio realizado Wu et al (2020), en 72 314 casos, actualizados hasta el 11 de febrero de 2020, del Centro Chino para el Control y la Prevención de Enfermedades menciona que el 14% fueron graves (es decir, disnea, frecuencia respiratoria ≥30/min, saturación de oxígeno en sangre ≤93%, presión parcial de oxígeno arterial a fracción de la proporción de oxígeno inspirado <300, y/o infiltrados pulmonares >50% dentro de las 24 a 48 horas), y el 5% fueron críticos (es decir, insuficiencia respiratoria, shock séptico y/o disfunción o insuficiencia orgánica múltiple).

Los pacientes con enfermedad cardiovascular e hipertensión arterial casi duplicaron el riesgo de tener enfermedad grave, en comparación con quienes no tenían estas comorbilidades. Asimismo, la diabetes mellitus y la presencia de malignidad, aumentaron un poco más de dos veces el riesgo de enfermedad grave (Velez et al., 2020).

De acuerdo a Nicola et al.(2020), la mayoría de los pacientes adultos presentan fiebre (92.8%), tos (69.8%), disnea (34.5%), mialgias (27.7%), cefalalgia (7.2%), diarrea (6.1%), rinorrea (4.0%).

El estudio de Gong et al., elaboró un nomograma conformado por un indicador clínico y seis de laboratorio (edad, LDH, PCR, el coeficiente de variación del ancho de distribución de glóbulos rojos, BUN, albúmina, y bilirrubina directa), encontrando que puede identificar tempranamente a pacientes graves con COVID-19, también proponen un modelo predictivo (denominado CALL) que contiene 4 variables: comorbilidad, edad, recuento de linfocitos y LDH. Los investigadores desarrollaron un nomograma con las cuatro variables y reportaron buenos índices de concordancia (0.86, IC95% 0.81 - 0.91) y curvas de calibración bien ajustadas (Velez et al., 2020).

4.2.1 Tiempo de presentación de los síntomas. En un estudio de cohorte basado en la población en la provincia de Zhejiang, China, en 730 individuos que recibieron un diagnóstico de COVID-19 del 8 de enero al 30 de julio de 2020, realizado por Ge,Yan et al (2021), quien buscaba investigar la asociación entre el momento de exposición y el desarrollo de la enfermedad entre los contactos cercanos de los pacientes índice con COVID-19 como también evaluar si la gravedad del caso índice se asocia con la presentación clínica en los contactos cercanos que desarrollan COVID-19. Pudo deducir que la transmisión es más probable si los contactos se exponen poco antes o después del inicio de los síntomas en el paciente índice. También menciona que el riesgo de transmisión a los contactos cercanos era mayor si la exposición se producía en menos de 2 días y 3 días desde el inicio de los síntomas en el paciente índice. Entre los contactos que se infectaron, la infección asintomática era más frecuente si estaban expuestos a un paciente índice asintomático, lo que sugiere que la gravedad de la enfermedad en el paciente índice puede estar asociada con la presentación clínica de la enfermedad.

Cuanto más tiempo persistan estos síntomas, mayor será el riesgo de desarrollar una COVID-19 más grave, que requiera ingreso a la unidad de terapia intensiva. En los pacientes mayores con comorbilidades su evolución clínica es impredecible, pues varia de un estado asintomático hasta cuadros rápidamente devastadores (Kamps & Hoffmann, Covidreference., 2021).

El tiempo entre el inicio de síntomas hasta la instauración de síntomas graves como la hipoxemia es de 1 semana, mientras que de 2 a 8 semanas los síntomas se ven mas pronunciados y alteran la condición pronostica del pacientes hasta que se produce el fallecimiento (WHO, 2020).

Se realizo una extracción de datos de la plataforma informática SiViES (Sistema para la Vigilancia en España), que gestiona el Centro Nacional de Epidemiología a partir del el 29 de mayo de 2020 en 250.273 casos confirmados donde se estudió las características clínicas y epidemiológicas de los casos de COVID-19 y los factores que pueden estar asociados a una mayor gravedad, donde se evidencio que la mediana de días entre el inicio de los síntomas y la hospitalización fue de seis (tres a nueve), de nueve (seis a 12) hasta el ingreso en la UCI y de 11 (siete a 18) hasta la defunción (RENAVE, 2020).

4.2.2 Gravedad clínica de COVID-19. Según OMS(2021), la clasificación de gravedad de la enfermedad de COVID-19, la clasifica de la siguiente forma:

- **Enfermedad no grave:** Se define como la ausencia de todo signo de COVID-19 grave o crítico.
- **Enfermedad grave:** Se define por la presencia de cualquiera de los siguientes signos: o saturación de oxígeno < 90% con aire ambiente; o frecuencia respiratoria > 30 respiraciones por minuto en adultos y niños > 5 años de edad; ≥ 60 respiraciones por minuto en niños < 2 meses de edad; ≥ 50 en niños de 2 a 11 meses de edad; y ≥ 40 en niños de 1 a 5 años de edad; o signos de disnea grave (uso de músculos accesorios, incapacidad para terminar las frases al hablar y, en los niños, tiraje intercostal muy pronunciado, quejido espiratorio, cianosis central o presencia de cualquier otro signo general de alarma).
- **Enfermedad crítica:** Se define atendiendo a los criterios de síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA), síndrome séptico, choque séptico u otros procesos patológicos que normalmente harían necesario realizar intervenciones de apoyo vital, tales como la ventilación mecánica (invasiva o no invasiva) o el tratamiento con vasopresores. (p.13)

Desde su aparición en diciembre de 2019, más de 2'543.000 personas han contraído COVID-19, y más de 160.000 han muerto por su causa. Al 21 de abril, se reportan más de 1'679.000 infectados activos, 1'622.000 (97%) se encuentran con síntomas leves y 57.254 (3%) en condición grave o crítica (Velez et al., 2020).

Según el documento técnico de prevención, diagnóstico y tratamiento de personas afectadas por COVID-19, MINSA.(2020), nos deja una guía de clasificación clínica: (MINSA, 2020)

- **Caso leve.**

  Se caracteriza por una infección respiratoria aguda que tiene al menos dos síntomas: tos, malestar general, dolor de garganta, fiebre y congestión. No requiere hospitalización, pero si aislamiento domiciliario.
- **Caso moderado**

  Infección respiratoria aguda con al menos un criterio: disnea/ frecuencia respiratoria> 22 respiraciones por minuto. Confusión/ desorientación, hipotensión o shock, signos clínicos/ radiológicos de neumonía. Linfocitos< 1000. Requiere hospitalización.
- **Caso severo o grave**

  Infección respiratoria aguda grave que requiera hospitalización con presencia de sepsis y/o dos más criterios: FR> 22 o paCo2< 60 o pafio2. (p.11)

Según Velez et al.(2020), la enfermedad COVID-19, causada por el denominado coronavirus del síndrome respiratorio agudo grave tipo 2 (SARS-CoV-2), produce una enfermedad respiratoria, que puede progresar a una forma de neumonía grave en el 10 a 15% de los pacientes, y continuar hasta un estado de enfermedad crítica, caracterizado por la presencia de síndrome de dificultad respiratoria agudo (SDRA) y falla orgánica multisistémica (FOM). Estos pacientes críticos hacen parte del 5% que requieren tratamiento en UCI y uso de ventilación mecánica. La atención en salud de los pacientes con enfermedad grave o crítica es responsable de los colapsos de sistemas de salud en otros países, secundarios a una crisis por la falta de insumos, personal sanitario y a la necesidad masiva de camas de hospitalización y UCI. A pesar del tratamiento, se estima que el 50% de los casos graves/críticos que requieren manejo en UCI fallecerán.

Toda infección respiratoria con presencia de sepsis y/o dos más criterios: FR> 22 o paCo2< 60 o pafio2<300, signos de fatiga muscular como aleteo nasal, lactado sérico 2 mosm/l. Requiere hospitalización en UCI (Chaoqun Ma et al., 2020).

4.2.3 Factores clínicos. El curso clínico de la enfermedad se ve afectado por la capacidad diagnóstica y de vigilancia en distintos momentos de la epidemia. Según la experiencia del brote de China, 80% de los casos confirmados tuvieron sintomatología entre leve y moderada (incluyendo casos de neumonía leve), 13,8% tuvieron un curso clínico grave (disnea, taquipnea ≥30/min, saturación O2≤93%, PaO2/FiO2 ≤300, y/o infiltrados pulmonares de ≥50% de los campos radiológicos en 24-48%) y 6,1% presentaron un curso crítico (insuficiencia respiratoria, shock séptico y/o fallo multiorgánico) **(CCAES, 2021)**.

4.2.3.1 Edad. En una revisión sistemática con metaanálisis (7 estudios, 1813 pacientes), reportaron en el grupo de pacientes admitidos a UCI, una edad promedio de 62,4 años comparado con 46 años de los no admitido. La disnea fue el único síntoma predictivo, tanto de enfermedad grave como de admisión a UCI, mientras la EPOC fue la comorbilidad con más fuerte asociación a la predicción de ambos desenlaces, aumentando el riesgo de enfermedad grave en 6 veces y el riesgo de admisión a UCI en 17 veces. (Jain & Yuan, 2020)

Otras comorbilidades con fuerte asociación pronóstica fueron la enfermedad cardiovascular y la hipertensión arterial, las cuales incrementan el riesgo de enfermedad grave y de admisión a UCI en alrededor de 4 veces. (Velez et al., 2020).

La edad como predictor de enfermedad grave se evaluó en 8 de estos estudios (546 pacientes graves y 692 no graves). Se encontró que a mayor edad hay mayor riesgo de

enfermedad grave, con una diferencia de 12.57 años en promedio (entre 6,46 y 18,68 años) entre aquellos con enfermedad grave y los que no la padecen. (Velez et al., 2020).

4.2.3.2 Sexo. En un estudio de Lozano & Palacios (2021), se determinó que los pacientes con COVID-19 que se hospitalizaron en UCI fueron, en su mayoría, varones y de mayor edad comparados con los hospitalizados en Medicina (93,75 % vs. 78,33 %; 57 años vs. 51 años).

4.2.3.3 Comorbilidades. Se sabe que el riesgo de enfermar gravemente tras infectarse por SARS-CoV-2 es mayor en personas mayores y en aquellas que padecen una o más afecciones de salud subyacentes ***(PAHO, 2021)***.

4.2.3.3.1 Asma. Actualmente está en debate si las personas con asma de moderada a grave corren el riesgo de desarrollar un cuadro más grave a causa de la COVID-19. Aunque en grandes series de casos de China no se incluyó el asma como una de las afecciones preexistentes prevalentes, en informes más recientes de Estados Unidos se ha indicado que aproximadamente 25% de los adultos con COVID-19 hospitalizados tenían antecedentes de asma y que 40% de los niños tenían alguna forma de enfermedad pulmonar crónica (incluido el asma).Además del posible riesgo elevado de padecer un cuadro grave de COVID-19, las personas con asma podrían tener una exacerbación del asma en caso de infección por coronavirus (OPS, 2020).

Según un estudio realizado en los 1526 pacientes identificados con COVID-19, 220 (14%) fueron clasificados como asmáticos. El asma no se asoció con un mayor riesgo de hospitalización (riesgo relativo, 0,96; IC del 95%, 0,77-1,19) después de ajustar por edad, sexo y comorbilidades. El uso continuo de corticosteroides inhalados no aumentó el riesgo de hospitalización en un modelo ajustado similar (riesgo relativo, 1,39; IC del 95%, 0,90-2,15) (Chhiba, Krishan et al.).

4.2.3.3.2 Enfermedad pulmonar obstructiva crónica. (EPOC). Una serie de casos el EPOC está asociado a un peor curso clínico y una mayor mortalidad por COVID-19. En una revisión sistemática para analizar los síntomas y comorbilidades predictoras de una peor evolución clínica, se encontró una prevalencia muy baja de EPOC en casos graves y críticos (4,5% y 9,7%, respectivamente), y sin embargo fue la condición que se asoció de forma más significativa con la enfermedad grave (OR 6,42, IC95% 2,44 – 16,9) y el ingreso en UCI (OR 17,8, IC 95% 6,56 – 48,2) (Jain & Yuan, 2020).

4.2.3.3.3 Hipertensión arterial. Otra revisión sistemática y metaanálisis de Li et al (2020) en 6 estudios, 1527 pacientes, reportó en los pacientes con COVID-19 una frecuencia de comorbilidades como hipertensión, enfermedad cardio-cerebrovascular y diabetes de 17,1%,

16,4% y 9,7%, respectivamente. La hipertensión y diabetes en los pacientes graves y admitidos a UCI fue dos veces más alta que en los pacientes graves no admitidos a este servicio; la enfermedad cardio-cerebrovascular fue tres veces más alta en los pacientes graves admitidos a UCI. Este estudio reporta además que un 8% de los pacientes con COVID-19 sufrieron un evento cardiaco agudo, siendo la incidencia de estos eventos, 13 veces más alto en los pacientes graves admitidos a UCI en comparación con quienes no lo fueron (Velez et al., 2020).

4.2.3.3.4 Diabetes mellitus (DM). La DM tipo 2 (DM2) es la segunda comorbilidad más frecuente en los sujetos ingresados por COVID-19, después de la hipertensión arterial .Asimismo, la obesidad, altamente prevalente en sujetos con DM2 y considerada otra pandemia del siglo XXI, también se ha asociado a una peor evolución en sujetos obesos infectados por SARS-CoV-2, tanto en pacientes con DM como en los que no la presentan (Lima, Carrera, Madera, Marín, & Contreras, 2021).

Diabetes mellitus (DM), es un estado inflamatorio caracterizado por una respuesta de citocina inapropiada y exagerada; Esto se ha representado en pacientes con COVID-19 en los que los niveles séricos de interleucina-6 proteína C reactiva y ferritina fueron significativos. Es muy superior en pacientes con DM que aquellos sin DM2. Todo esto se refleja en un aumento en las hospitalizaciones y un peor pronóstico en estos pacientes (Pallarés, Górriz, Morillas, Llisterri, & Gorriz) .

La coexistencia de DM y COVID-19, la diabetes ha demostrado de forma consistente ser un factor de riesgo de mal pronóstico. La probabilidad de desarrollar un cuadro severo e ingresar en las unidades de cuidados intensivos (UCI) es de más del doble en las personas con diabetes y la mortalidad descrita es hasta tres veces superior (Pallarés, Górriz, Morillas, Llisterri, & Gorriz).

Se reconoce además que la edad avanzada y la coexistencia de DM2, HTA y obesidad (IMC ≥30 kg/m2) aumentan la morbimortalidad en pacientes con COVID-19. Considerando la alta prevalencia de ECV, obesidad e HTA en pacientes con DM2, se ha planteado que la DM2 contribuiría independientemente a este mayor riesgo. Se sabe además que los niveles de glicemia y DM son predictores independientes de morbimortalidad en pacientes con SARS Pavón et al.(2021).

4.2.3.3.5 Obesidad. Se ha descrito que el riesgo de exacerbaciones en neumonía viral es mayor en pacientes con obesidad. Sin embargo, no está clara su relación con la gravedad en infección por SARS-CoV-2/COVID-19. Esta relación podría explicarse fisiopatológicamente

por la reducción de la capacidad y volúmenes pulmonares, además de estado crónico de inflamación y la alta prevalencia de otras alteraciones como: apnea del sueño o síndrome de hipoventilación (Petrova et al., 2020).

Simonnet, et al.(2020) menciona en el mismo sentido, un estudio de .103 pacientes con COVID-19 en Nueva York asocia significativamente la obesidad con la necesidad de hospitalización y el estado crítico de los pacientes (cuidados intensivos, ventilación mecánica y/o muerte), independientemente de otras comorbilidades10. En este estudio, la prevalencia de obesidad en los pacientes hospitalizados fue de un 40%, mientrasque en el grupo de los no hospitalizados fue del 15%. Otro estudio reciente de 16.749 pacientes británicos confirmaque la obesidad se asocia con un riesgo elevado de morir por COVID-19 (Petrova et al., 2020).

4.2.3.3.6 Dislipidemias. Se ha informado recientemente de que los niveles bajos de colesterol total (CT), HDL-C y LDL-C se asocian con Enfermedad grave de COVID-19 y su mortalidad. El aumento de los niveles plasmáticos de triglicéridos durante la infección y la inflamación también es un fenómeno bien conocido (Fan, Junli et al., 2020).

Adicionalmente, el daño hepático generado por la infección por SARS-CoV-2 podría interferir con el consumo de LDL, lo cual reduciría la biosíntesis de este y la disminución de ApoA-I en la molécula de HDL. El aumento de citocinas proinflamatorias, como el TNF-α, la IL-6 y la IL-1b, en la infección por este virus puede alterar la función hepática, afectando el transporte y la regulación del colesterol, lo que podría estar reflejado por la elevación de las transaminasas (Li et al., 2021)

Hu & Wei.(2020), describieron que en personas con neumonía por SARS-CoV-2 ocurre un descenso del colesterol total, del colesterol HDL y del colesterol LDL hasta el noveno día de instauración de los síntomas, y que posteriormente aumentan hasta el día 16 en los sujetos del estudio que egresaban del hospital.

4.2.3.3.7 Enfermedades hepáticas. En algunos casos graves ha ocurrido una hiperactivación inmunitaria proinflamatoria, cuyas consecuencias podrían ser más letales que el propio efecto citopático del virus. Sobre esta hipótesis de daño inmunomediado se sustenta el potencial beneficio de determinadas terapias farmacológicas actualmente en fase de investigación *(Di,Giambenedetto et al., 2020).* Sin embargo, las consecuencias a nivel hepático de esta disfunción inmunitaria en el contexto de la COVID-19 son todavía desconocidas.

Boeckmans,Joost.(2020), menciona que la toxicidad inducida por los fármacos empleados en el tratamiento de la COVID-19 también puede contribuir al daño hepático.

Esto es especialmente relevante, por una parte, en los pacientes con enfermedades hepáticas crónicas preexistentes en los cuales el riesgo de toxicidad es mayor y, por otra, en los pacientes trasplantados hepáticos, por las potenciales interacciones con los fármacos inmunosupresores utilizados de forma habitual. Entre las distintas opciones farmacológicas empleadas hasta la fecha, el remdesivir, un análogo de nucleótido, ha mostrado resultados prometedores al disminuir el tiempo de recuperación y estancia hospitalaria. Inicialmente se describió un aumento de transaminasas durante el tratamiento con remdesivir en hasta el 23% de los pacientes, siendo solo necesario, en dos de ellos, suspender el tratamiento por este motivo (Grein et al., 2020).

Sin embargo, los resultados preliminares de dos ensayos clínicos encuentran este efecto adverso en tan solo el 4,1- 5.0% de los pacientes, sin diferencias frente al grupo placebo (Wang Yeming et al., 2020) Otros fármacos utilizados en el tratamiento de la COVID-19, como los inhibidores de la proteasa (lopinavir) y tocilizumab, también podrían suponer un potencial riesgo de hepatotoxicidad (Casado, 2011) (Genovese, Marcos et al., 2017)**.**

4.2.3.3.8 Enfermedad renal crónica (ERC). Las personas tienen más probabilidad de desarrollar síntomas graves de la COVID-19 que otras personas (una probabilidad aproximadamente tres veces mayor de presentar una COVID-19 grave). Además, las personas con ERC tienen mayor prevalencia de hipertensión y diabetes, afecciones que se asocian independientemente a una mayor mortalidad por COVID-19 (OPS, 2020).

La IRA podría ser causada por COVID-19, que ingresa en las células a través de ACE2 que se expresan altamente en el riñón. Pero si la IRA del COVID-19 es causada por un efecto citopático inducido por coronavirus o por la respuesta inflamatoria sistémica inducida es algo aún por determinar (Francisco & Pérez, 2020).

La ERC es un factor de riesgo importante para enfermarse gravemente de Covid 19 y por la atención que requiere en los centros de salud, según sea el estado del paciente, aquellos que la padecen corren mayor riesgo de contraer la enfermedad y de diseminarla. La ERC es el deterioro progresivo y a largo plazo de la función renal. En cuanto a sus síntomas, estos se desarrollan lenta mente y en los estadios avanzados incluyen: anorexia, náuseas, vómitos, estomatitis, disgeusia, nocturia, cansancio, fatiga, prurito, disminución de la agudeza mental, calambres y contracturas musculares, retención de agua, desnutrición, neuropatías periféricas y convulsiones (Rambay, Campuzano, Quezada, & Zapata, 2020).

4.2.3.3.9 Virus de inmunodeficiencia humana (VIH). Al ser el VIH una enfermedad que en la mayoría de los pacientes es crónica y afecta la capacidad de respuesta del sistema

inmunológico, una sobreinfección por este nuevo virus podría resultar en un curso clínico más brusco y de peor pronóstico. Los pacientes con infección por VIH e inmunosupresión causada por distintos factores como la falta de tratamiento farmacológico, condiciones sociales adversas, movilidad humana, pobreza o infección por otro organismo, forman parte de en un grupo de riesgo que se vuelve susceptible a complicaciones severas y mortales al adquirir el virus SARS-CoV-2. Por otro lado, en aquellos que no presentan esta condición, parece ser que su curso clínico se asemeja al de la población sana. Sin embargo, no existe suficiente evidencia para confirmar esta teoría, puesto que no se han reportado suficientes casos que esclarezcan un curso clínico diferente o inusual (Gou et al., 2020).

Adicionalmente, se debe considerar que, estadísticamente, la mayoría de pacientes con VIH se encuentran bajo tratamiento antirretroviral, resultando en el mantenimiento de un conteo normal de Linfocitos CD4. Además, se cree que estos medicamentos se relacionan con la inhibición de la replicación del SARS-CoV-2 y que disminuyen el riesgo de invasión generalizada al huésped por el virus, ya que la tasa de mortalidad de estos pacientes es del 4%, similar a la que se presenta en personas infectadas de la población general con edades entre 50-59 años. Sin embargo, esto aún debe ser corroborado por estudios de mejor diseño y mayor tamaño muestral (Inciarte, Alexy, et al., 2020).

4.2.3.3.10 Cáncer. Los pacientes con cáncer son considerados grupo de riesgo en la pandemia por COVID-19, ya que el cáncer y los tratamientos relacionados con él, con frecuencia causan inmunosupresión y, por tanto, las personas pueden ser más susceptibles a la infección. A esto hay que añadirle que la mayoría de las personas con cáncer son personas de edad avanzada (en España el 61% de los pacientes con cáncer tienen 65 o más años) y muchas de ellas tienen alguna enfermedad crónica asociada, y ambos factores (la edad y las comorbilidades) parecen ser factores de riesgo para sufrir complicaciones debido al COVID-19. Todo esto ha hecho que los expertos crean que los pacientes con cáncer tendrán un mayor riesgo de COVID-19 y un peor pronóstico (Schrag, Hershman, & Basch, 2020).

Se ha observado que personas con cáncer e infección por SARS-CoV-2 un peor pronóstico. Estas personas tienen mayor riesgo de evolucionar a complicaciones respiratorias graves que requieran ingreso en UCI que las personas sin cáncer (39% vs 8%, respectivamente; p=0,0003). El riesgo aumenta en estos casos si en el mes previo a la infección la persona fue sometida a una cirugía o recibió quimioterapia (odds ratio 5,34, IC 95% 1,80–16,18; p=0,0026). Finalmente, los pacientes con cáncer se deterioran más rápidamente que los que

no tienen cáncer (tiempo mediano de desarrollar enfermedad grave 13 días) (Liang et al., 2020).

4.2.3.3.11 Enfermedad cardiovascular. La enfermedad cardiovascular incrementaba dos veces el riesgo de enfermedad grave. La tasa de eventos fatales en pacientes con enfermedades cardiovasculares se estimó en 10.5% en una serie China. En tanto que la necesidad de UCI fue mayor en pacientes con enfermedad cardiovascular (25.0%) comparados con pacientes que no requirieron de UCI (10.8%). En el estudio multicéntrico señalado previamente el cual fue publicado en New England Journal of Medicine la enfermedad arterial coronaria, la Insuficiencia Cardiaca y las arritmias constituyeron factores de riesgo independientes de mortalidad (Rozado, Ayesta, Morísa, & Avanzas, 2020).

4.2.3.4 Manifestaciones clínicas. Después de un período de incubación medio de unos 5 días (rango: 2-14 días), una infección típica por COVID-19, una serie de manifestaciones clínicas empieza relucir, en la mayoría de los pacientes, sigue siendo leve o moderada y los síntomas se resuelven en el plazo de una semana, por lo que los pacientes suelen recuperarse en casa. Pero un 10% de los pacientes permanecen sintomáticos hasta la segunda semana. Cuanto más tiempo persistan estos síntomas, mayor será el riesgo de desarrollar una COVID-19 más grave, que requiera ingreso a la unidad de terapia intensiva. En los pacientes mayores con comorbilidades su evolución clínica es impredecible, pues varia de un estado asintomático hasta cuadros rápidamente devastadores (Kamps & Hoffmann, Covidreference., 2021).

En los pacientes con COVID-19, la frecuencia respiratoria (FR) podría no ser un indicador adecuado del grado de deterioro clínico. Existe una discrepancia significativa en los valores de FR y los niveles de saturación de oxígeno (SpO2) en pacientes con COVID-19 que padecen insuficiencia respiratoria aguda (IRA) respecto de pacientes con IRA de otras causas. De tal forma que una respiratoria normal podría enmascarar niveles profundos de hipoxia, y dificultar la evaluación de la gravedad en pacientes con COVID-19 si sus niveles de saturación de oxígeno no se midieran de manera sistemática (Jouffroy & Prunet, 2020).

El 75% de los pacientes hospitalizados requiere tratamiento con oxígeno suplementario. Un número importante de pacientes con COVID-19 alcanza un nivel de hipoxemia clínica significativo sin presentar disnea u otros signos de alarma. Este fenómeno, denominado “hipoxia silente”, es potencialmente riesgoso porque podría demorar el manejo hasta que el paciente presentara estadios más avanzados de lesión pulmonar, con aumento de la probabilidad de complicaciones y de la mortalidad. Esta situación podría afectar

particularmente a aquellos pacientes con diagnóstico de COVID-19 cuyo estadio no requiera la internación hospitalaria, tales como aquellos con estadios moderados, o estadios leves con factores de riesgo o en situación de vulnerabilidad. Los oxímetros de pulso de uso doméstico podrían ser una herramienta útil en el monitoreo remoto de estos pacientes (OPS, 2020).

La mayor parte de los pacientes con COVID-19 alcanza un nivel de hipoxemia clínica significativo, e incluso desarrollan falla respiratoria, sin presentar síntomas de disnea u otros signos de alarma. Este fenómeno, denominado "hipoxemia silente", es más frecuente en pacientes adultos mayores5 y representa un riesgo, dado que podría demorar el manejo hasta que el paciente presentara estadios avanzados de lesión pulmonar, con aumento de la probabilidad de complicaciones y de la mortalidad.4,6,9 Algunos casos presentan sólo síntomas leves e inespecíficos (como dolor de cabeza leve, dolor de garganta, tos, entre otros) y se han descripto ocasiones de pacientes que reportaron sentirse "cómodos" a pesar de mostrar niveles de saturación de oxígenos muy por debajo de los valores normales (Couzin, 2020).

Un estudio realizado por Sanchez, Severo Andrea, et al.(2020), donde se incluyeron 2.642 pacientes con diagnóstico confirmado de COVID-19. 1.465 eran varones (55,5%), con edad media de 62,9 ± 20,5 años. Se analizó la correlación entre la FC, la saturación de oxígeno y la temperatura inicial, muestra que la FC al ingreso no presentó una correlación significativa con la SatO2 (coeficiente de correlación de Pearson 0,003, $p = 0,905$), pero sí presentó una correlación significativa, aunque débil, con la temperatura (coeficiente de correlación de Pearson 0,173, $p < 0,001$).

La bradicardia sinusal transitoria es una posible manifestación de COVID-19 y es importante para una estrecha vigilancia CV. La etiología puede ser multifactorial, pero la hipoxia severa, el daño inflamatorio de las células del marcapasos cardíaco y la respuesta exagerada a los medicamentos son posibles desencadenantes. Los altos niveles de citoquinas proinflamatorias pueden actuar directamente sobre el nódulo sinoauricular (SA) contribuyendo al desarrollo de bradicardia. Esto puede ser una señal de advertencia de la aparición de una tormenta grave de citoquinas. Es importante tener en cuenta una mayor conciencia de la posible respuesta exagerada de bradicardia con el uso de medicamentos empíricos que tienen efectos arritmogénicos (Amaratunga & Richard, 2020).

En el informe de la misión de la OMS en China se describen los síntomas y signos más frecuentes 55.924 casos confirmados por laboratorio, que incluyen: fiebre (87,9%), tos seca (67,7%), astenia (38,1%), expectoración (33,4%), disnea (18,6 %), dolor de garganta (13,9%),

cefalea (13,6%), mialgia o artralgia (14,8%), escalofríos (11,4%), náuseas o vómitos (5 %), congestión nasal (4,8%), diarrea (3,7%), hemoptisis (0,9%) y congestión conjuntival (0,8%) (CCAES, 2021).

Los casos se clasificaron como leves (81%; es decir, no neumonía y neumonía leve). Sin embargo, el 14% fueron graves (es decir, disnea, frecuencia respiratoria ≥30 / min, saturación de oxígeno en sangre ≤93%, presión parcial de oxígeno arterial a fracción de proporción de oxígeno inspirado <300, y / o infiltrados pulmonares> 50% en 24 a 48 horas), y el 5% fueron críticos (es decir, insuficiencia respiratoria, choque séptico y / o disfunción o fallo de múltiplesórganos) (Wu & McGoogan, 2020).

Según la OMS(2021), mayoría de los pacientes presentan fiebre (83%-99%), tos (59%-82%), astenia (44%-70%), anorexia (40%-84%), disnea (31%-40%) y mialgias (11%-35%). También se han descrito otros síntomas inespecíficos, como faringoamigdalitis, congestión nasal, cefaleas, diarrea, náuseas y vómitos. Asimismo, se han descrito anosmia (pérdida del olfato) y ageusia (pérdida del gusto) antes del inicio de los síntomas respiratorios. Las personas mayores o inmunodeprimidas pueden presentar síntomas atípicos, como astenia, disminución del estado de alerta, reducción de la movilidad, diarrea, hiporexia, delirio confusional o ausencia de fiebre. A los síntomas de la COVID-19 pueden superponerse otros síntomas, como disnea, fiebre, síntomas gastrointestinales o astenia, debidos a las adaptaciones fisiológicas o a eventos adversos del embarazo o a otras enfermedades.

La fiebre y la tos podrían no ser tan frecuentes en los niños como en los adultos. La presencia de disnea es variable, pero es el síntoma más común entre los pacientes que presentan infección que pone en peligro la vida y es altamente prevalente en personas con infección avanzada y grave. Ningún síntoma permite discriminar esta enfermedad (OMS, 2021).

Según Kamps & Christian.(2021), menciona que la fiebre y la tos no distinguen entre los casos leves y los severos ni predicen el curso de COVID-19, a diferencia de la disnea que ha sido identificada como un fuerte predictor de enfermedad severa en estudios más grandes, asociada con un riesgo casi doble de enfermedad crítica en pacientes mayores en comparación con pacientes jóvenes.

Se han publicado muchos datos de cohortes de países fuera de China, casi todos los datos se refieren a pacientes que fueron admitidos en hospitales, lo que indica un sesgo de selección hacia pacientes más graves y sintomáticos.

Entre los 20.133 pacientes del Reino Unido que fueron admitidos en 208 hospitales de cuidados agudos del Reino Unido entre el 6 de febrero y el 19 de abril de 2020, los síntomas más comunes fueron tos (69%), fiebre (72%) y dificultad respiratoria (71%), mostrando un alto grado de superposición (Docherty,Annemarie et al., 2020).

Entre los 5.700 pacientes que fueron admitidos en cualquiera de los 12 hospitales de cuidados agudos de Nueva York entre el 1 de marzo y el 4 de abril de 2020, sólo el 30,7% tenía fiebre de > 38°C. Se encontró una frecuencia respiratoria de > 24 respiraciones por minuto en el momento de la admisión en el 17,3% (Richardson,Safiya, et al., 2020).

Algunos pacientes con COVID-19 grave, con evidencia de laboratorio de una respuesta inflamatoria exuberante, desarrollan fiebres persistentes. (Galicia, Santana, & Vega, 2021).

Un estudio observacional, descriptivo y transversal en 74 pacientes confirmados por COVID-19 mostró que los signos y síntomas de los pacientes fueron: tos (60,0%), fiebre (34,5%) y disnea (21,8%). Los síntomas respiratorios fueron cuantitativamente predominantes, seguidos de manifestaciones generales como astenia (18,2%), malestar general (7,3%) y artromialgia (5,4%) (Girón, Anchundia, & Valero, 2021).

"Los síntomas musculoesqueléticos, como mialgias, dolor de articulaciones, dolor de cabeza y fatiga son síntomas frecuentes, que ocurren cada uno en un 15-40% de los pacientes" (Kamps & Christian, 2021, pág. 271).

Los síntomas neurológicos más frecuentes son cefalea, anosmia y ageusia. La anosmia y la ageusia son síntomas tempranos. Otras de las manifestaciones que se encontraron fue alteración de la conciencia pudiendo producirse por encefalopatía tóxica metabólica o encefalitis. La esclerosis múltiple y miastenia grave aumenta el riesgo de enfermedad grave, la epilepsia no aumenta el riesgo de contraer la enfermedad. (Arriola Torres & Palomino Taype, 2020).

Según Kamps & Christian.(2021), la duración media de la disfunción olfativa fue de 8,4 días. Las mujeres parecen estar más afectadas que los hombres. Es posible que la anosmia no esté relacionada con la obstrucción o la inflamación nasal. Cabe señalar que sólo dos tercios de los pacientes tienen síntomas olfativos con resultados anormales.

Según una revisión de Bolay & Betül.(2020), se observa dolor de cabeza en el 11-34% de los pacientes hospitalizados de COVID-19, ocurriendo en el 6-10% como síntoma de presentación. El dolor de cabeza se presentó de ubicación bilateral de moderada a severa de tipo pulsátil o con presión en la región temporoparietal, frontal o periorbital.Laama la atención la aparición súbita o gradual del mismo y la mala respuesta a los analgésicos

comunes. Se justifica por mecanismos fisiopatológicos debido a la activación de las terminaciones nerviosas periféricas del trigémino por el SARS-CoV-2 directamente o mediante la vasculopatía y/o el aumento de las citoquinas proinflamatorias circulantes y la hipoxia.

Clínicamente, la enfermedad COVID-19 puede manifestarse con un síndrome cardiovascular agudo (llamado "ACovCS", por el síndrome cardiovascular agudo COVID-19). Se han descrito numerosos casos con ACovCS, no sólo con dolencias torácicas típicas, sino también con manifestaciones cardiovasculares muy diversas. La troponina es un parámetro importante, pues en pacientes con enfermedad grave sufre una elevación (Kamps & Hoffmann, 2021).En una serie de casos de 18 pacientes con COVID-19 que presentaban una elevación del segmento ST, hubo variabilidad en la presentación, una alta prevalencia de la enfermedad no obstructiva y un mal pronóstico. 6/9 pacientes que se sometieron a una angiografía coronaria tenían enfermedad obstructiva. Cabe destacar que los 18 pacientes tenían niveles elevados de dímeros D (Bangalore et al., 2020).

4.2.3.3.12. Manifestaciones en otros sistemas. Las manifestaciones dermatológicas más frecuente es un eritema maculopapular, seguido de eritema pernio y la manifestación dermatológica más severa es la necrosis, seguida del livedo reticularis *(Galván, 2020)*.

Las manifestaciones oftalmológicas conjuntivitis es la manifestación más frecuente, sin embargo, se suele presentar en pacientes COVID19 severo y es raro que sea el síntoma inicial. A pesar de que el inicio del estudio de esta enfermedad vinculado con los tejidos oculares es relativamente reciente, algunos autores han descrito que los pacientes infectados con SARS-CoV-2 pueden presentar cuadros de conjuntivitis folicular leve, incluyendo enrojecimiento ocular, irritación, sensación de cuerpo extraño, lagrimeo y quémosis. (Zhou,Yunyun et al., 2020) Estos episodios han afectado comúnmente a individuos con síntomas sistémicos graves de COVID-19, aunque en menor frecuencia pueden presentarse como las primeras manifestaciones de la enfermedad. Sin embargo, se descarta la presencia de visión borrosa, hemorragia subconjuntival, equimosis en párpados, cicatrices conjuntivales o formación de pseudomembranas (Hu & Patel, 2022).

Otras manifestaciones neurológicas que se han notificado son mareos, agitación, debilidad, convulsiones o manifestaciones que apunten a un accidente cerebrovascular, incluyendo problemas con el habla o la visión, pérdida sensorial o problemas para mantener el equilibrio en pie o al caminar (Arriola Torres & Palomino Taype, 2020).

4.2.4 Factores paraclínicos. Con respecto a otros métodos complementarios podemos ver que, en el laboratorio, el hemograma generalmente es normal, aunque en algunos casos hay leucopenia y linfopenia. En pacientes hospitalizados puede haber elevación del dímero D, prolongación del tiempo de protrombina, ferritina y DHL. Se ha descrito en pacientes de UCI elevación de troponina hasta en 31% (Maguiña & Tequen, 2020).

Se tienen marcadores de mal pronóstico, el más precoz, el aumento de ferritina (a partir del 4º día), el dímero D después de la primera semana y va progresivamente aumentando con los días en los que no sobreviven, otros test como proteína C reactiva (PCR), troponina, LDH, IL-6 se elevan a partir del décimo tercer día, la procalcitonina se eleva si hay coinfección bacteriana asociada (Maguiña & Tequen, 2020).

La mayoría de los pacientes cursa con una enfermedad leve (81 %), pero el 14 % desarrolla la enfermedad moderada, el 5 %, la enfermedad grave y el 2,3 % muere (Guan,Wei-jie et al., 2020).

4.2.4.1 Marcadores Inflamatorios. Hay cada vez más pruebas de que pacientes con COVID-19 grave presentan características de hiperinflamación, que consisten en proteína C reactiva en suero (PCR) elevada procalcitonina (PCT), dímero D e hiperferritinemia. Estos hallazgos sugieren un papel posiblemente crucial de una tormenta de citoquinas en la fisiopatología de COVID-19.

En un estudio observacional, transversal y analítico realizado por Lozano & Palacios.(2021), en 76 pacientes con COVID-19, menciona que se evidencia una clara asociación entre los niveles elevados de DHL, dímero D y PCR y la probabilidad de ingreso a UCI.

4.2.4.1.1 Proteína C reactiva (PCR). Los niveles de PCR altos, constituye un posible factor pronóstico de severidad y progresión de enfermedad, inclusive en etapas tempranas. En un estudio retrospectivo realizado por Tan et al.(2020), encontraron una correlación entre la PCR y la severidad tomográfica de la enfermedad, así como una mayor estancia hospitalaria.

Un metanálisis realizado por Sahu & Panda.(2020), evidenciaron también esta asociación al mostrar que los pacientes fallecidos por COVID-19, tuvieron niveles séricos más elevados de PCR que los que no murieron. Se puede sustentar este apartado con un estudio realizado por Huang, Chaolin et al.(2020), donde hallaron que los niveles de PCR se asociaron a mala evolución y aparición de formas severas de la enfermedad y necesidad de manejo en UCI. Por su parte Herold et al.(2020) en su estudio evidencio que los niveles de PCR predicen la

necesidad de ingresar a ventilación mecánica con un área bajo la curva de 0,86 y 0,83 y un punto de corte de 97mg/L para lograr una correcta clasificación, en un 80 % de los pacientes.

En tanto para Poggiali et al.(2020), menciona que existe una correlación inversa moderada entre los niveles de PCR y los valores de PaO_2/FiO; además, en la regresión logística múltiple se evidenció que valores de PaO_2/FiO_2 menores de 200 mmHg se asociaron significativamente con valores más elevados de DHL y PCR.

4.2.4.1.2 Deshidrogenasa láctica (LDH). Es una enzima que se encuentra en diversas células del cuerpo, la encontramos en mayor concentración en el corazón, hígado, músculos, células sanguíneas y riñones; por lo tanto, es considerada como un indicador de daño agudo o crónico y marcador inflamatorio. (Lozano & Palacios, 2021).

Al valorar los niveles altos de LDH, en los pacientes hospitalizados por covid 19, Fan et al.(2020), plantea estudio transversal donde evidencia que un valor elevado de esta enzima es un marcador de severidad y mal pronóstico en los pacientes con COVID-19, cuando se asocia con otros parámetros inflamatorios como el dímero D y PCR, que son elementos importantes al momento de estratificar riesgo de progresión de una enfermedad o presentación de sus formas severas.

Un estudio transversal prospectivo realizado por Poggiali et al.(2020), donde buscaba identificar el daño tisular y el estado inflamatorio en 123 pacientes consecutivos con COVID-19 ingresados en el Servicio de Urgencias del hospital de Piacenza (Emilia-Romaña, norte de Italia), encontró una correlación moderada inversa entre los niveles de LDH y los valores de PaO_2/FiO_2, lo que podría ser un importante predictor de falla respiratoria en pacientes con COVID-19.

Un estudio realizado por Chaoqun Maet al.(2020), menciona en su revisión sistemática (30 estudios, 53.000 pacientes) que el incremento de LDH y PCR aumentan de forma independiente el riesgo de enfermedad grave en 4 veces. En ese mismo sentido, el incremento del dímero D y la linfopenia, aumenta cada uno alrededor de tres veces el riesgo de enfermedad grave.

4.2.4.1.3 Ferritina. Es un mediador clave de la desregulación inmune, especialmente bajo hiperferritinemia extrema, a través de efectos inmunosupresores y proinflamatorios directos que contribuyen a la tormenta de citoquinas. Por lo que múltiples marcadores inflamatorios elevados, entre ellos la ferritina se encuentran asociados a complicaciones, severidad, mortalidad y necesidad de UCI (Lozano & Palacios, 2021).

Galicia, Santana, & Vega.(2021), realizó un estudio retrospectivo, transversal, en el cual se reclutaron 48 pacientes donde pudo observar que las personas con COVID-19 grave y muy grave exhibieron un aumento en el nivel de ferritina sérica, siendo la ferritina sérica en el grupo de COVID-19 muy grave significativamente más alta que en el grupo COVID-19 grave. Los valores medios de los niveles séricos de ferritina después del día 16 de hospitalización excedieron el límite superior de detección en estos pacientes, lo que sugiere que los niveles de ferritina aumentaron sin parar.

4.2.4.1.4 Interleucina 6. Es una proteína producida por diferentes tipos de células. Permite regular la respuesta inmune, por lo que su medición puede ser útil para valorar la activación del sistema inmunitario. La concentración de interleucina 6 aumenta en los casos de infecciones, sepsis, enfermedades autoinmunes, enfermedad cardiovascular y algunos tipos de cáncer. Esta prueba mide la concentración de IL-6 en la sangre.

Según Kamps & Christian.(2021), en su relato pone a minfiesto algunos estudios que han sugerido que el cambio dinámico de los niveles de interleucina-6 (IL-6) y otras citoquinas puede utilizarse como marcador en la vigilancia de la enfermedad en pacientes con COVID-19 grave. Los autores proponen que los niveles séricos de IL-6 y TNF-α se consideren en el manejo y tratamiento de los pacientes con COVID-19 para estratificar los ensayos clínicos prospectivos, guiar la asignación de recursos e informar sobre las opciones terapéuticas.

Sin embargo, su determinación ha adquirido una importante relevancia con la pandemia de la COVID-19, porque se considera un buen indicador de la “tormenta de citoquinas” o reacción excesiva del sistema inmunitario que se presenta en un porcentaje importante de casos graves de esta infección. (Lozano & Palacios, 2021)

4.2.4.1.5 Procalcitonina (PCT). Es un péptido precursor de la calcitonina y forma parte de la cascada inflamatoria en la sepsis. Los niveles de procalcitonina tienden a aumentar en las infecciones bacterianas mientras que disminuyen en las infecciones virales, y se sabe que los niveles altos de PCT predicen la bacteriemia. La procalcitonina se encuentra en el suero en 4 horas y su vida media es de 22 a 26 horas. Los valores máximos se observan entre las 12 y las 48 horas. Como se evidencia a través de diferentes estudios recopilados, los analitos contribuyen al diagnóstico certero de la COVID-19, inclusive, aporta beneficios al pronóstico de la evolución de la enfermedad lo que atribuye a la disminución de riesgos de sepsis, complicaciones respiratorias y un tratamiento efectivo. Además, la procalcitonina distingue las bacterias típicas, el grupo combinado de virus y bacterias atípicas. Por tanto, su relación con la enfermedad está altamente relacionada y se considera un biomarcador seguro como

método diagnóstico del virus. Asociación de los niveles de procalcitonina con la severidad de la COVID-19. Los niveles de procalcitonina sérica (PCT) eran cuatro veces más altos en pacientes graves que en pacientes moderados y eran ocho veces más altos en pacientes críticos que en pacientes moderados (Girón, Anchundia, & Valero, 2021).

4.2.4.2 Perfil de coagulación. López & Mazzucco.(2020) , mostró que se observó una prolongación significativa del TP y un nivel más alto de dímero D en el momento de la presentación en pacientes con SDRA en comparación con aquellos sin él.

4.2.4.2.1 Tiempo de protrombina (TP). La prolongación del TP y la elevación marcada del dímero D al ingreso se asociaron con un pronóstico precario y se observaron con mayor frecuencia en pacientes que requerían cuidados en la UCI. Además de los parámetros de coagulación en la presentación, el cambio dinámico en el perfil de coagulación podría predecir la gravedad y la progresión de la enfermedad. Tang y col., informó cambios dinámicos en los parámetros de coagulación desde el día 1 hasta el día 14 después de la admisión. Los no supervivientes demostraron un aumento significativo del dímero D y del producto de degradación de la fibrina, así como una prolongación del TP entre los días 10 y 14, mientras que la actividad de fibrinógeno y antitrombina fue significativamente menor en comparación con los supervivientes (Ka Man et al, 2021).

4.2.4.2.2 Tiempo de tromboplastina parcial (TTP). Los pacientes con COVID- 19 muestran un estado hipercoagulable, caracterizado por un tiempo prolongado de protrombina (TP), niveles elevados de dímero D y fibrinógeno, mientras que el tiempo de tromboplastina parcial activada (TPTa) se encuentra normal *(Terpos et al., 2020).*

Según Kamps & Hoffmann.(2021), una proporción considerable de pacientes se puede encontrar un TTPa prolongado y no es una barrera para el uso de terapias anticoagulantes en la prevención y tratamiento de enfermedad grave.

4.2.4.2.3 Dimero D. Su elevación expresa un estado de hipercoagulabilidad en pacientes con COVID-19 esto explica porque la infección viral expresa una reacción inflamatoria agresiva ocasionando una disfunción de las células endoteliales con una producción excesiva de trombina de tal forma que se ha demostrado, que un nivel elevado de dímero D está asociado con tasas de mortalidad más altas en varios estudios. Un valor de corte del dímero D de ≥2 μg / ml al ingreso podría predecir la mortalidad hospitalaria con una sensibilidad del 92,3% y una especificidad del 83,3%. (Ka Man, Law, Chung, Hei, & Siu Ming, 2021).

4.2.4.3 Perfil hematológico. Segun Bikdeli et al.(2020), los hallazgos hematológicos más comunes son: linfopenia, neutrofilia, eosinofilia, trombocitopenia leve, y se han descrito algunos casos de trombocitosis.

4.2.4.3.1 Leucocitos. En su estudio Terpos et al.(2020), menciona que pueden estar disminuidos con valores totales en casos severos menores de < 2 x 109 /L.

En una publicación de López & Mazzucco-(2020), menciona que la disminución de linfocitos circulantes observada en pacientes con COVID-19 de peor pronóstico podría ser producto de la propia desregulación de la respuesta inmune del hospedador. Pues en los casos de neumonía complicada, la traslocación de linfocitos desde la sangre hacia el pulmón, da como resultad la reacción inflamatoria, que podría contribuir a la linfopenia. La leucopenia al ingreso de la hospitalización se observó entre el 9 y el 25% de los casos. (Li et al., 2020). Entre el 2 y el 30% de los pacientes presentaron leucocitosis al momento de la consulta y/o internación (Lippi & Mario, 2020).En muchos casos, esta leucocitosis fue un indicador de una posible coinfección de origen bacteriano concomitante a la infección viral

4.2.4.3.2 Linfocitos. En Singapur, un estudio realizado por Fan et al.(2020), encontraron que los pacientes que requerían apoyo de la UCI tenían niveles de linfocitos significativamente más bajos ($P < .001$) al inicio del estudio.

La revisión sistemática de alcance (scoping review) de Borges et al., (61 estudios, 101.905 pacientes), reportó el nivel de linfocitos solo en 464 pacientes, y datos del valor de la PCR solo en 1.637; encontrando linfopenia y PCR anormal en los pacientes con COVID-19. Se encontró que la linfopenia se presenta con mayor frecuencia en pacientes con enfermedad grave al compararse con aquellos con enfermedad leve-moderada. En contraposición, en estos pacientes aumentan los niveles de LDH, dímero-D, IL-6, PCR, y en menor medida, la procalcitonina (Velez et al., 2020).

La linfopenia está claramente asociada con la gravedad de la enfermedad; los pacientes que han muerto por COVID-19 han tenido recuentos de linfocitos significativamente más bajos que los sobrevivientes. De hecho, la repleción de linfocitos puede ser un factor importante para la recuperación (Brandon, 2020).

Según Ji, Dong et al.(2020), la linfopenia también se encuentra entre las características hematológicas más destacadas. La linfopenia puede predecir la progresión los pacientes con COVID-19 grave presentan, con un valor de menos de 1500/µl en casi el 100% de los casos.

4.2.4.3.3 Neutrófilos. Actualmente, los neutrófilos están bajo escrutinio científico por propagar la reacción inflamatoria severa y trombosis en casos de COVID-19.Científicos han descubierto que el nivel de aumento del porcentaje de neutrófilos en la sangre está correlacionado con enfermedad grave de COVID-19. Investigadores también han detectado la presencia de neutrófilos en autopsias de pulmón en pacientes fallecidos por esta patología nueva esto debido a la liberación de las trampas extracelulares de neutrófilos (NET) por los neutrófilos activados por sars-CoV-2 que promueven la muerte de las células epiteliales pulmonares *in vitro*. Estos resultados desentrañan un posible papel perjudicial de los NET en la fisiopatología de la COVID-19. Por lo tanto, la inhibición de los NET representa una diana terapéutica potencial para COVID-19. (Protasio, Veras et al., 2020).

El aumento del número de neutrófilos circulantes se ha descrito como un indicador de la gravedad de los síntomas respiratorios y un mal resultado clínico en COVID-19 (Guan et al., 2020). Entre los mecanismos efectores de los neutrófilos en enfermedades inflamatorias, las trampas extracelulares derivadas de neutrófilos (NET) son algunas de las más importantes (Guan,Wei-jie et al., 2020).

Según Bikdeli et al.(2020) en su publicacion hace referenciaque los recuentos absolutos de neutrófilos aumentan en los primeros días tras del ingreso (> 5 x109 / L en 14/40 casos), y que empiezan a descender estas cifras una semana después.

4.2.4.3.4 Plaquetas. Se realizaro un metaanálisis de nueve estudios con 1779 pacientes con COVID-19, de los cuales 399 (22,4%) tenían enfermedad grave. El análisis reveló un recuento de plaquetas significativamente menor en pacientes con síntomas más graves. La trombocitopenia se asoció con un riesgo cinco veces mayor de COVID-19 grave. (Velez et al., 2020).

El recuento de plaquetas se evaluó como un biomarcador para predecir la gravedad de COVID-19 en múltiples estudios, pero los resultados se vieron confundidos por la heterogeneidad con respecto a las definiciones de trombocitopenia y los criterios de valoración utilizados. La trombocitopenia se asocia con un mayor riesgo de enfermedad grave y mortalidad en pacientes con COVID-19 y puede servir como marcador de progresión de la enfermedad (Ka Man et al, 2021).

(Cheung & Wong, 2021), refieren que, en comparación con la linfopenia, la trombocitopenia se observa con menos frecuencia en pacientes que sufren de COVID-19. Un recuento plaquetario más bajo se asocia con un mayor riesgo de enfermedad grave y mortalidad en pacientes con COVID-19 y puede servir como marcador de progresión de la

enfermedad. Un aumento en las plaquetas se asoció con una disminución en la mortalidad, lo que sugiere el papel del monitoreo de las plaquetas en la predicción del pronóstico durante la hospitalización.

4.2.4.3.5 Hemoglobina. La disminución progresiva del nivel de hemoglobina puede conducir a un patrón de anemia similar a la sideroblástica, con características mielodisplásicas, según la necesidad aguda de reemplazar los eritrocitos disfuncionales. La evidencia clara de unos pocos estudios retrospectivos a gran escala indica que la LDH es excepcionalmente precisa para detectar casos graves de casos leves de COVID-19. Más interesante aún, las cifras de LDH aumentan de dos a tres veces en el peor de los escenarios, en paralelo a la disminución de la hemoglobina. (Zhou et al., 2020).

4.2.4.4 Perfil hepático. Hasta la fecha no se ha descrito ningún caso de insuficiencia hepática aguda grave secundaria a la infección por SARS-CoV-2 y la alteración de las transaminasas suele ser transitoria. En un estudio realizado por Huang,Chaolin et al.(2020) en pacientes asiáticos donde identificaron una relación entre la gravedad de la COVID-19, la necesidad de ingreso en unidades de cuidados intensivos (UCI), el sexo masculino y la existencia de concentraciones elevadas de transaminasas; otras no detectan un mayor riesgo de muerte en este subgrupo. Aunque el hecho de que aproximadamente un tercio de los pacientes presenten afectación hepática ya al ingreso podría indicar un efecto citopático directo del virus sobre el hígado; lo cierto es que es más probable que al daño hepático contribuyan más otros mecanismos fisiopatológicos también presentes en situaciones hemodinámicas o respiratorias críticas, o de sepsis grave. Esto, probablemente dificulte la interpretación del papel que juega la disfunción hepática en el pronóstico de los pacientes con COVID-19 (Ka Man, Law, Chung, Hei, & Siu Ming, 2021).

4.2.4.5 Función renal. En el riñón, el ACE2 humano se expresa específicamente en túbulos en lugar de glomérulos, lo que sugiere una lesión tubular como la principal consecuencia de la infección por COVID-19 en el riñón (Xu, Xin et al., 2015).

Según un estudio realizado por Cheng, Yichun et al.(2020), informaron que entre 710 pacientes hospitalizados consecutivos con COVID-19, de los que un 12,3% fallecieron en el hospital, el 44% tenía proteinuria y hematuria y 26,7% tenían hematuria al ingreso, y la prevalencia de creatinina sérica elevada y nitrógeno ureico en sangre fueron 15,5% y 14,1% respectivamente. Durante el período de estudio, la IRA ocurrió en 3,2% pacientes.

4.2.4.6 Relación entre la presión arterial de oxígeno y la fracción inspirada de oxígeno (PAFI). MINSA.(2020), meciona que una PAFI menor de 300, es considerado caso severo que requiere hospitalizacion en cuidados intensivos de pacientes COVID-19.

5 Metodología

El presente estudio se realizó en el departamento de estadística del Hospital General Isidro Ayora de la ciudad de Loja, donde reposan las historias clínicas de pacientes con COVID-19 confirmados y se investigó los factores clínicos y de laboratorio durante el periodo Abril 2020 a Abril 2021.

5.1 Enfoque

El presente estudio tiene un enfoque cuantitativo.

5.2 Tipo de diseño utilizado

El presente estudio es de tipo observacional, analítico, de corte transversal, de visión retrospectiva, de datos sobre los factores pronósticos clínicos y de laboratorio de COVID-19 grave, en pacientes admitidos a la Unidad de Terapia Intensiva del Hospital Isidro Ayora de Loja, durante el período en estudio.

5.3 Unidad de estudio

El presente estudio se desarrolló en el Hospital Isidro Ayora de Loja, que está ubicado en la zona céntrica de la ciudad y provincia de Loja, al Sur de Ecuador, es un hospital de segundo nivel. El mismo que se ubica en la parroquia urbana el Sagrario, calles San Juan de Dios entre C. Manuel Monteros y C. Juan José Samaniego.

5.4 Universo

El universo estuvo constituido por 571 Historias clínicas de los pacientes que fueron hospitalizados con diagnóstico de COVID-19 en el Hospital Isidro Ayora de Loja.

5.5 Muestra

La presente investigación incluyó una muestra aleatoria significativa (nivel de confianza 95%) que cumple con todos los criterios de inclusión y exclusión y que se corresponden a 102 historias clínicas de pacientes diagnosticados con COVID-19 confirmado y que fueron admitidos a la Unidad de Terapia Intensiva del Hospital Isidro Ayora, donde se analizó los factores pronósticos clínicos y de laboratorio para el desarrollo de enfermedad grave y admisión a UCI.

5.6 Criterios de inclusión

- Historias Clínicas de pacientes que ingresaron al Servicio del Área de COVID-19 por emergencia o derivados de otros servicios y fueron hospitalizados.

- Pacientes con diagnóstico presuntivo COVID-19 hospitalizados, más resultado de prueba rápida positiva, con toma de muestra de hisopado nasofaríngeo en el servicio de emergencia, pero que en 72 horas posterior al ingreso a la Unidad de Terapia Intensiva resulta positivo.
- Historias clínicas de Pacientes con diagnostico confirmado de Covid- 19, mediante Reacción en Cadena de Polimerasa (PCR) que fueron hospitalizados en el servicio de emergencia y fueron trasladados en menos de 24 horas a la Unidad de terapia intensiva.
- Pacientes diagnosticados por tomografía computarizada mayor a CO-RADS 4 más clínica de infección respiratoria.

5.7 Criterios de exclusión

- Historias clínicas de pacientes con diagnóstico de COVID 19 en el Hospital Isidro Ayora de Loja que no estuvieron dentro del rango de tiempo del estudio.
- Historias clínicas de pacientes con diagnóstico presuntivo de COVID 19, que fueron ingresados a la Unidad de Terapia Intensiva, sin toma de muestra de hisopado nasofaríngeo.
- Historias clínicas de pacientes con diagnóstico positivo de COVID-19, procedentes de otra institución de salud privada o pública, que ingresa por el servicio de emergencia y fueron trasladado inmediatamente a la Unidad de Terapia Intensiva y fallece a su llegada sin resultados de laboratorio en la institución.

5.8 Técnicas

5.8.1 Ficha de recolección de datos. Para la recopilación de la información se elaboró una hoja de recolección de datos de mi autoría (Anexo 7) en el programa Microsoft Office Word 2013. Donde se hizo constar datos generales del paciente como edad, y sexo, así como también los factores clínicos y de laboratorio.

5.8.2 Programas Exel 2013 y SPSS Versión 27. Se elaboró una base de datos en el programa Microsoft Office Excel 2013, que fueron ingresados posteriormente en el programa SPSS Versión 27, para el análisis de las variables referentes a cada uno de los objetivos.

5.9 Instrumentos

5.9.1 Libro de egresos del servicio de archivo. Se utilizo este instrumento proporcionado por el servicio de archivo para cuantificar el universo de los pacientes hospitalizados con diagnóstico de COVID-19 del servicio de emergencia como de otros servicios de la

institución. Posteriormente el mismo instrumento fue utilizado para delimitar la muestra, que cumplía con todos los criterios de inclusión y exclusión.

5.9.2 Ficha de recolección de datos. Consta de datos generales, número de historia clínica, cedula, nombre y apellido, edad, sexo, signos y síntomas clínicos como también exámenes de laboratorio. Información que fue recopilada manualmente de cada una de las historias clínicas que reposan en el departamento de archivo de los pacientes con diagnóstico de COVID-19 confirmado que ingresaron a la unidad de Terapia Intensiva.

5.9.3 Historias clínicas. Para la recopilación de datos de cada una de las variables de nuestros objetivos se analizó el formulario 008, formulario 003, hojas donde constan las notas de ingreso a hospitalización del área covid de emergencia, epicrisis de otros servicios de los pacientes que fueron trasladados a la unidad de terapia intensiva o al servicio de emergencia, hoja de interconsulta al servicio de UCI, registro diaria de recolección de exámenes de laboratorio del hospital, hoja de exámenes de laboratorio del hospital

5.9.4 Programas, Microsoft Office Excel 2013 y SPSS Versión 27. La información se recogió de manera manual de las historias clínicas y posteriormente fueron ingresados en la base de datos de Excel 2013, para ser procesada en el programa SPSS versión 27, y mediante tablas porcentuales analizamos cada una de las variables de nuestros objetivos en estudio.

5.10 Procedimientos

Para la realización de este trabajo de investigación, primero se presentó el proyecto a la Coordinación de la Carrera de Medicina Humana para la aprobación del tema de investigación y solicitar la pertinencia del mismo (Anexo 1), posteriormente se solicitó director de tesis para la realización de este trabajo de investigación (Anexo 2). Se procedió a realizar los trámites pertinentes dirigidos a la Gestora académica de la Facultad de la Salud Humana obteniendo así la solicitud de recolección de datos (Anexo 4). Luego se solicitó los permisos para la recolección de datos dirigido al director en el Hospital Isidro Ayora de Loja, mismo que fue autorizado (Anexo 5), y se empezó a recolectar los datos de las historias clínicas de los pacientes con COVID-19 confirmado que fueron admitidos a la Unidad de Terapia Intensiva, documentos que reposaban en el departamento de archivo. Se analizó que cumplan con los criterios de inclusión y exclusión. Una vez terminada la recolección de los datos mediante la ficha de recolección de mi autoría, fueron ingresados en la base de datos de Microsoft Office Excel 2013, que posteriormente fue ingresada en el programa SPSS Versión 27, se tabuló los datos, seguido de un análisis porcentual de los mismos.

5.11 Análisis estadístico

Se utilizó Microsoft Office Excel 2013 para ordenar la base de datos, se utilizó además el programa SPSS Versión 27, para realizar el análisis estadístico avanzado y luego se presentó los resultados obtenidos en tablas de frecuencia y porcentaje por cada objetivo planteado y se aplicó también la prueba de chi cuadrado de bondad y ajuste, para luego realizar el análisis de cada variable y su interpretación.

6 Resultados

6.1 Resultados para el primer objetivo

Tabla 1

Edad y sexo de pacientes diagnosticados de Covid19 grave, que ingresaron a la Unidad de Terapia Intensiva del Hospital Isidro Ayora de Loja, período abril 2020-abril 2021

Sexo	**Frecuencia**	
Hombre	65	63,73
Mujer	37	36,27
Total	102	100,00
Edad		
18 a 29 años	2	1,96
30 a 59 años	36	35,29
≥ 60 años	64	62,75
Total	102	100,00

Fuente: Historias clínicas del departamento de estadística de Hospital Isidro Ayora de Loja.
Elaboración: Jhoanna Elizabeth Armijos Parra

Análisis: El mayor porcentaje en cuanto a la proporción por sexo diagnosticados con COVID-19 e ingreso a UCI corresponde a la categoría de sexo hombre 63,73% (n=65); también se puede observar que de acuerdo a la edad el mayor porcentaje se ubica en la categoría mayor o igual a 60 años 62,75% (n=64).

6.2 Resultados para el segundo objetivo

Tabla 2

Comorbilidades prevalentes de los pacientes con COVID-19 grave, que fueron admitidos a la Unidad de Terapia Intensiva del Hospital Isidro Ayora de Loja, periodo abril 2020-abril 2021

Comorbilidades	**Frecuencia**	**Porcentaje**
HTA	44	30,56
Diabetes mellitus	35	24,31%
Obesidad	25	17,36%
Dislipidemia	13	9,03%
Enfermedades hepáticas	3	2,08%
Asma	2	1,39%
EPOC	2	1,39%
Otras comorbilidades	18	12,50%
Enfermedad renal crónica	1	0,69%
Cáncer	1	12,50%
VIH	0	0,00
Total	144	100,00%

Fuente: Historias clínicas del departamento de estadística de Hospital Isidro Ayora de Loja.
Elaboración: Jhoanna Elizabeth Armijos Parra

Análisis: En la presente tabla se puede observar que la mayor proporción de comorbilidades asociadas a COVID-19 e ingreso UCI, está asociada a la hipertensión arterial 57,89% (n=44), diabetes mellitus 46,05% (n=35) y obesidad 32,89% (n=25), sin desmerecer a las otras comorbilidades que tienen importancia en el presente estudio; así mismo, se ha logrado identificar otras comorbilidades en los pacientes de la presente investigación, tales como: colecistitis-colelitiasis, hipotiroidismo, artritis, osteoporosis, psoriasis, epilepsia, hipertrofia prostática benigna y herpes zoster en un 12,50% (n=18).

6.3 Resultados para el tercer objetivo

Tabla 3

Tiempo de enfermedad asociado a la severidad clínica de los pacientes que ingresaron a la Unidad de Terapia Intensiva del Hospital Isidro Ayora de Loja, período abril 2020-abril 2021

Tiempo de enfermedad (Dias)	Severidad Clínica								
	Moderado				Severo				
x	**fo**	**%**	**fe**	$x^2c = \frac{\sum(fe-fo)^2}{fe}$	**fo**	**%**	**fe**	$x^2c = \frac{\sum(fe-fo)^2}{fe}$	**Total**
3	1	1,47	1.33	0,24	1	2,94	0.67	0,16	2
4	1	1,47	0.67	0,16	0	0,00	0.33	0,33	1
5	4	5,88	3.33	0,13	1	2,94	1.67	0,26	5
6	2	2,94	2.76	0,16	2	5,88	1.33	0,33	4
7	10	14,71	7.33	0,97	1	2,94	3.67	1,94	11
8	19	27,94	14.67	1,28	3	8,82	7.33	2,56	22
9	6	8,82	10.67	1,7	10	29,41	5.33	4,09	16
10	6	8,82	6	0	3	8,82	3	0	9
11	2	2,94	2.66	0,16	2	5,88	1.33	0,34	4
12	2	2,94	4	1	4	11,76	2	2	6
15	13	19,12	12.66	9,13	6	17,65	6.33	0,02	19
20	1	1,47	1.33	0,08	1	2,94	0.67	0,16	2
21	1	1,47	0.67	0,16	0	0	0.33	0,33	1
Total	68	100,00		15,17	34	100,00		12,52	102

Chi cuadrado calculado

$$x^2c = \frac{\sum(fe-fo)^2}{fe}$$

$$x^2c = 27.29$$

Grados de libertad

$$gl = (f-1)(c-1)$$

$$gl = 12$$

NC= 95% de confianza, 5% error.

$$x^2t = 5.23$$

Análisis: De acuerdo a la relación tiempo de enfermedad y severidad clínica tanto moderada como severa, aplicando la prueba estadística de chi cuadrado con 12 grados de libertad, el 95% de confianza y 5% de error, se determina que $\tilde{x}^2$c > x^2t (27.29 > 5,23). Se acepta que el tiempo de enfermedad tienen mucha relación con el tiempo de severidad clínica. Por lo tanto, si hay diferencia estadística entre las dos variables propuestas.

6.4 Resultados para el cuarto objetivo

Tabla 4

Signos pronósticos por edad, de pacientes con enfermedad grave de COVID-19 que ingresaron a la Unidad de terapia Intensiva del Hospital Isidro Ayora de Loja, durante el periodo abril 2020 a abril 2021

Signos		Edad			Total
		18 a 29 años	30 a 59 años	≥ 60 años	
Frecuencia respiratoria					
> 30 RPM	f	1	23	33	57
	%	50,00%	63,89%	51,56%	55,88%
≤ 30 RPM	f	1	13	31	45
	%	50,00%	36,11%	48,44%	44,12%
Total	f	2	36	64	102
	%	100,00%	100,00%	100,00%	100,00%
Frecuencia cardiaca					
60 a 100 LPM	f	2	26	45	73
	%	100,00%	72,22%	70,31%	71,57%
> 100 LPM	f	0	10	19	29
	%	0,00%	27,78%	29,69%	28,43%
Total	f	2	36	64	102
	%	100,00%	100,00%	100,00%	100,00%
Presión arterial media					
> 65 mm Hg	f	2	34	58	94
	%	100,00%	94,44%	90,63%	92,16%
≤ 65 mm Hg	f	0	2	6	8
	%	0,00%	5,56%	9,38%	7,84%
Total	f	2	36	64	102
	%	100,00%	100,00%	100,00%	100,00%
Saturación de oxígeno					
< 80%	f	2	25	37	64
	%	100,00%	69,44%	57,81%	62,75%
80% a 84%	f	0	11	27	38
	%	0,00%	30,56%	42,19%	37,25%
Total	f	2	36	64	102
	%	100,00%	100,00%	100,00%	100,00%

Fuente: Historias clínicas del departamento de estadística de Hospital Isidro Ayora de Loja.
Elaboración: Jhoanna Elizabeth Armijos Parra

Análisis: De acuerdo al rango de edad, 64 pacientes corresponden a edades ≥ 60 años con una presión arterial media > 65 mmHg 90,63% (n=58); frecuencia cardiaca 60-100 lpm 70,31% (n=45); saturación de oxígeno < 80%, 57,81% (n=37) y frecuencia respiratoria > 30 rpm 51,56% (n=33).

Tabla 5

Signos pronósticos por sexo, de pacientes con enfermedad grave de COVID-19 que ingresaron a la Unidad de terapia Intensiva del Hospital Isidro Ayora de Loja, durante el periodo abril 2020 a abril 2021

Signos		Sexo		Total
		Hombre	Mujer	
Frecuencia respiratoria				
> 30 RPM	f	35	22	57
	%	53,85%	59,46%	55,88%
≤ 30 RPM	f	30	15	45
	%	46,2%	40,5%	44,1%
Total	f	65	37	102
	%	100,00%	100,00%	100,00%
Frecuencia cardíaca				
60 a 100 LPM	f	47	26	73
	%	72,31%	70,27%	71,57%
> 100 LPM	f	18	11	29
	%	27,69%	29,73%	28,43%
Total	f	65	37	102
	%	100,00%	100,00%	100,00%
Presión arterial media				
> 65 mm Hg	f	58	36	94
	%	89,23%	97,30%	92,16%
≤ 65 mm Hg	f	7	1	8
	%	10,77%	2,70%	7,84%
Total	f	65	37	102
	%	100,00%	100,00%	100,00%
Saturación de oxigeno				
< 80%	f	42	22	64
	%	64,62%	59,46%	62,75%
80% a 84%	f	23	15	38
	%	35,38%	40,54%	37,25%
Total	f	65	37	102
	%	100,00%	100,00%	100,00%

Fuente: Historias clínicas del departamento de estadística de Hospital Isidro Ayora de Loja.
Elaboración: Jhoanna Elizabeth Armijos Parra

Análisis: En referencia a los signos pronósticos por sexo, 62 pacientes se ubican en la categoría de sexo masculino, con una presión arterial media en rangos normales > 65 mmHg 89,23% (n=58); frecuencia cardiaca en rangos de 60-100 lpm normal, 72,31% (n=47); saturación de oxigeno < 80%, 64,62% (n=42); frecuencia respiratoria >30 rpm 53,85% (n=35) y frecuencia respiratoria < 30rpm 46,2% (n=30).

Tabla 6

Síntomas pronósticos por edad, de pacientes con enfermedad grave de COVID-19 que ingresaron a la Unidad de terapia Intensiva del Hospital Isidro Ayora de Loja, durante el periodo abril 2020 a abril 2021

Síntomas		**Edad**			
		18 a 29 años	**30 a 59 años**	**≥ 60 años**	**Total**
Malestar general	f	1	23	33	57
	%	7,69%	11,98%	10,38%	
Fiebre	f	2	26	45	73
	%	15,38%	13,54%	14,15%	
Disnea	f	2	36	64	102
	%	15,38%	18,75%	20,00%	
Tos	f	2	25	37	64
	%	15,38%	13,02%	11,64%	
Congestión nasal	f	0	4	7	11
	%	0,00%	2,08%	2,20%	
Odinofagia	f	0	2	3	5
	%	0,00%	1,04%	0,94%	
Diarrea	f	1	10	15	26
	%	7,69%	5,21%	4,72%	
Mialgias	f	1	3	8	12
	%	7,69%	1,56%	2,52%	
Artralgias	f	1	5	11	17
	%	7,69%	2,60%	3,46%	
Dolor de pecho	f	1	3	13	17
	%	7,69%	1,56%	4,09%	
Cefalea	f	0	15	13	28
	%	0,00%	7,81%	4,09%	
Anosmia	f	0	4	7	11
	%	0,00%	2,08%	2,20%	
Total	f	11	156	256	423

Fuente: Historias clínicas del departamento de estadística de Hospital Isidro Ayora de Loja.
Elaboración: Jhoanna Elizabeth Armijos Parra

Análisis: Considerando los síntomas pronósticos por edad de enfermedad grave de covid-19 de los pacientes admitidos a UCI, los 102 pacientes presentan disnea 20,00% (n=64), en edades mayores de 60 años.

Tabla 7

Síntomas pronósticos por sexo, de enfermedad grave de COVID-19 de pacientes que ingresaron a la Unidad de terapia Intensiva del Hospital Isidro Ayora de Loja, durante el periodo abril 2020 a abril 2021

Síntomas		**Sexo**		**Total**
		Hombre	**Mujer**	
Malestar general	f	35	22	57
	%	10,48%	11,64%	
Fiebre	f	47	26	73
	%	14,07%	13,76%	
Disnea	f	65	37	102
	%	19,34%	19,57%	
Tos	f	42	22	64
	%	12,57%	11,64%	
Congestión nasal	f	7	4	11
	%	2,10%	2,12%	
Odinofagia	f	2	3	5
	%	0,60%	1,59%	
Diarrea	f	16	10	26
	%	4,79%	5,29%	
Mialgias	f	10	2	12
	%	2,99%	1,06%	
Artralgias	f	11	6	17
	%	3,29%	3,17%	
Dolor de pecho	f	12	5	17
	%	3,59%	2,65%	
Cefalea	f	17	11	28
	%	5,09%	5,82%	
Anosmia	f	7	4	11
	%	2,10%	2,12%	
Total	f	271	152	423

Fuente: Historias clínicas del departamento de estadística de Hospital Isidro Ayora de Loja.
Elaboración: Jhoanna Elizabeth Armijos Parra

Análisis: Al analizar lo síntomas pronósticos por sexo se puede observar que de los 102 pacientes, el sexo masculino está asociado a la disnea 19,34% (n=65).

6.5 Resultados para el quinto objetivo

Tabla 8

Perfil inflamatorio pronóstico de enfermedad grave de covid- 19, de pacientes que ingresaron a la Unidad de Terapia Intensiva del Hospital Isidro Ayora de Loja, periodo abril 2020 a abril 2021

Perfil inflamatorio	Frecuencia	%
PCR		
> 5,0 mg/L	94	92,16
0 - 5,0 mg/L	8	7,84
Total	102	100%
LDH		
< 240,0 U/L	3	2,94
240,0 U/L a 480,0 U/L	18	17,65
> 480,0 U/L	59	57,84
Total	80	78,43
Perdidos	22	21,57
Total	102	100,00
Ferritina		
> 400 ng/ml	57	55,88
≤ 400 ng/ml	4	3,92
Total	61	59,80
Perdidos	41	40,20
Total	102	100,00
Interleucina- 6		
≤ 9 pg/ml	13	12,75
> 9 pg/ml	34	33,33
Total	47	46,08
Perdidos	55	53,92
Total	102	100,00
Procalcitonina		
< 0,5 ng/dl	6	5,88
0,5 ng/dl a 2,0 ng/dl	29	28,43
> 2,0 ng/dl	27	26,47
Total	62	60,78
Perdidos	40	39,22
Total	102	100,00

Fuente: Historias clínicas del departamento de estadística de Hospital Isidro Ayora de Loja.
Elaboración: Jhoanna Elizabeth Armijos Parra

Análisis: De acuerdo a los exámenes de laboratorio pronósticos de enfermedad grave de COVID-19 y admisión a UCI, se puede observar que dentro del perfil inflamatorio la PCR tiene una mayor proporción en valores > 5,0 mg/L 92,16%(n=94), LDH valores > 480,0 U/L 57,84% (n=59); Ferritina valores ≥ 400 ng/ml 55,88%(n=57); interleucina 6 > 9 pg/ml, 33,33% (n=34) y procalcitonina 0,5 ng/dl a 2,0 ng/dl con un 28,43% (n=29), seguido de > 2,0 ng/dl 26,47% (n=27).

Tabla 9

Glucosa basal como pronóstico de enfermedad grave de covid- 19, de pacientes que ingresaron a la Unidad de Terapia Intensiva del Hospital Isidro Ayora de Loja, periodo abril 2020 a abril 2021

Perfil metabólico	**Frecuencia**	**%**
Glucosa		
≤ 109,00 mg/dl	9	8,8
> 109,00 mg/dl	68	66,7
Total	77	75,5
Perdidos	25	24,5
Total	102	100,0

Fuente: Historias clínicas del departamento de estadística de Hospital Isidro Ayora de Loja.
Elaboración: Jhoanna Elizabeth Armijos Parra

Análisis: El perfil metabólico presentó niveles de glucosa > 109,00 mg/dl, 66.7 (n=68).

Tabla 10

Perfil coagulación pronóstico de enfermedad grave de covid- 19, de pacientes que ingresaron a la Unidad de Terapia Intensiva del Hospital Isidro Ayora de Loja, periodo abril 2020 a abril 2021

Perfil de coagulación	**Frecuencia**	**%**
Tiempo de Protrombina (TP)		
< 10,80 seg	2	2,0
10,80 seg a 14,50 seg	48	47,1
> 14,50 seg	31	30,4
Total	81	79,4
Perdidos	21	20,6
Total	102	100,0
Tiempo de Tromboplastina Parcial (TPP)		
20 a 42 seg	44	43,1
<20 seg	0	0,0
> 42 seg	2	2,0
Total	46	45,1
Perdidos	56	54,9
TOTAL	102	100,0
Dímero D		
≤ 0,50 ug/ml	14	13,7
> 0,50 ug/ml	47	46,1
Total	61	59,8
Perdidos	41	40,19
Total	102	100,0

Fuente: Historias clínicas del departamento de estadística de Hospital Isidro Ayora de Loja.
Elaboración: Jhoanna Elizabeth Armijos Parra

Análisis: En el perfil de coagulación se puede evidenciar que TP se ubica en 10,80 seg a 14,50 seg, con un porcentaje de 47,1% (n=48), TPP en 20 a 42 seg, 43,1% (n=44) y dimero D ubicado en un rango > 0,50 ug/ml en un porcentaje de 46,1% (n=47).

Tabla 11

Perfil renal pronóstico de enfermedad grave de covid- 19, de pacientes que ingresaron a la Unidad de Terapia Intensiva del Hospital Isidro Ayora de Loja, periodo abril 2020 a abril 2021

Perfil renal	**Frecuencia**	**%**
Urea		
≤ 50 U/l	58	56,86
> 50 U/l	44	43,14
Total	102	100,00
Creatinina		
< 1.1 mg/dl	77	75,50
> 1.1 mg/dl	25	24,50
Total	102	100,00

Fuente: Historias clínicas del departamento de estadística de Hospital Isidro Ayora de Loja.
Elaboración: Jhoanna Elizabeth Armijos Parra

Análisis: Se puede observar en el perfil renal que los pacientes presentan niveles de urea ≤ 50 U/l, representando un valor de 56,86(n=58) y creatinina < 1.1 mg/dl, 75,50% (75,50).

Tabla 12

Perfil hematológico pronóstico de enfermedad grave de covid- 19, de pacientes que ingresaron a la Unidad de Terapia Intensiva del Hospital Isidro Ayora de Loja, periodo abril 2020 a abril 2021

Perfil hematológico	Frecuencia	%
Leucocitos		
<4,80 10^3 u/L	2	1,96
<4,80 - 10 10^3 u/L	32	31,37
>10 10^3 u/L	68	66,67
Total	102	100,00
Linfocitos		
< 30,50%	87	85,29
30,50% - 45,50%	6	5,88
> 45,50%	9	8,82
Total	102	100,00
Neutrófilos		
<40%	0	0,00
40% a 65%	3	2,94
> 65%	99	97,06
Total	102	100,00
Plaquetas		
< 130,00 x 10^3 u/L	18	17,65
130,00 - 400,00 x 10^3 u/L	77	75,49
> 400.0 x 10^3 u/L	7	6,86
Total	102	100,00
Hemoglobina		
< 14 g/dl	35	34,31
14 a 18 g/dl	65	63,73
> 18 g/dl	0	0,00
Total	100	98,04
Perdidos	2	1,96
Total	102	100,00

Fuente: Historias clínicas del departamento de estadística de Hospital Isidro Ayora de Loja.
Elaboración: Jhoanna Elizabeth Armijos Parra

Análisis: Al analizar el perfil hemático se puede observar que existe un porcentaje significativo de pacientes que se ubican en el rango > 65% de neutrófilos con un porcentaje del 97,6% (n=99) y en un porcentaje no muy lejano a la cifra anterior, se encuentran los linfocitos en un 85,29% (n=87) representado en el parámetro < 30,50% y leucocitos >10 10^3 u/L 66,67%.

Tabla 13

Perfil hepático pronóstico de enfermedad grave de covid- 19, de pacientes que ingresaron a la Unidad de Terapia Intensiva del Hospital Isidro Ayora de Loja, periodo abril 2020 a abril 2021

Perfil hepático	Frecuencia	%
Transaminasa Glutámico-Oxalacética (TGO)		
≤ 40 U/l	70	68,63
> 40 U/l	31	30,39
Total	101	99,02
Perdidos	1	0,98
Total	102	100,00
Transaminasa Glutámica Pirúvica (TGP)		
≤ 40 U/l	74	72,55
> 40 U/l	27	26,47
Total	101	99,02
Perdidos	1	0,98
Total	102	100,00

Fuente: Historias clínicas del departamento de estadística de Hospital Isidro Ayora de Loja.
Elaboración: Jhoanna Elizabeth Armijos Parra

Análisis: En cuanto a la transaminasa glutámico oxalacética (TGO), en mayor proporción presente ≤ 40 U/l, 68,63% (n=70), la transaminasa glutámica piruvica TGP, 72,55%(n=74).

Tabla 14

Gases arteriales pronóstico de enfermedad grave de covid- 19, de pacientes que ingresaron a la Unidad de Terapia Intensiva del Hospital Isidro Ayora de Loja, periodo abril 2020 a abril 2021

PAFI	Frecuencia	%
< 100 SEVERO	45	44,12
100 a 200 MODERADO	54	52,94
200 a 300 LEVE	3	2,94
Total	102	100,00

Fuente: Historias clínicas del departamento de estadística de Hospital Isidro Ayora de Loja.
Elaboración: Jhoanna Elizabeth Armijos Parra

Análisis: La presión arterial de oxígeno/ fracción inspirada de oxígeno (PAFI), se presenta en mayor proporción en el rango de 100 a 200 moderado, 52,94%(n=54).

7 Discusión

La emergencia de la COVID-19 se ha convertido en un serio problema de salud a nivel mundial, más de dos años de su aparición y el mundo sigue sumido en pandemia. En este estudio de acuerdo a los resultados obtenidos se puede observar que de los 102 pacientes diagnosticados por COVID-19 y que fueron admitidos a la Unidad de Terapia Intensiva, la mayor proporción se corresponde a la categoría de sexo hombre 63,73% en el rango de edad mayores o iguales a 60 años 62,75%, sin embargo, existe un porcentaje, en un estudio retrospectivo de búsqueda bibliográfica en tres bases de datos (MEDLINE, EMBASE y Global Health), mediante una revisión sistemática con metaanálisis (7 estudios, 1813 pacientes), reportaron que el grupo de pacientes que ingresaron a UCI era mayor 62,4 años con una proporción significativamente mayor de varones 67,2%, (Jain & Yuan, 2020), resultados que concuerdan con los datos obtenidos en nuestro estudio, de tal forma que las variables edad y sexo se pueden predecir como factores pronósticos de enfermedad grave de COVID-19 admitidos a UCI.

Otra revisión sistemática y metaanálisis de 6 estudios, 1527 pacientes, donde se buscaba la prevalencia de las comorbilidades para admisión a UCI en pacientes graves y no graves reporto que la hipertensión se presentó en un 17,1%, enfermedad cardio-cerebrovascular 16,4% y diabetes 9,7%. La hipertensión y diabetes en los pacientes graves y admitidos a UCI fue dos veces más alta que en los pacientes graves no admitidos a este servicio; la enfermedad cardio- cerebrovascular fue tres veces más alta en los pacientes graves admitidos a UCI. Este estudio reporta además que un 8% de los pacientes con COVID-19 sufrieron un evento cardiaco agudo, siendo la incidencia de estos (Li, Bo et al., 2020); pero se puede hacer una comparación con nuestro estudio donde se identificó y determinó la mayor proporción de comorbilidades asociadas a COVID-19 e ingreso UCI, mencionando que la mayor proporción se presente en la HTA 57,89%, diabetes mellitus 46,05% y obesidad 32,89%. Pese a que en nuestro estudio no se evidencia otras enfermedades cardio cerebro-vasculares, ni sufrieron ningún evento cardiaco agudo. Otro estudio realizado Velez et al.(2020), donde los pacientes con enfermedad cardiovascular e hipertensión arterial casi duplicaron el riesgo de tener enfermedad grave, mencionan también a la diabetes mellitus y la presencia de malignidad, que aumentan un poco más de dos veces el riesgo de enfermedad grave y ser admitidos a la UCI, cabe mencionar que en nuestro estudio la prevalencia de malignidad es relativamente baja.

La DM tipo 2 (DM2) es la segunda comorbilidad más frecuente en los sujetos ingresados por COVID-19, después de la hipertensión arterial .Asimismo, la obesidad, altamente prevalente en sujetos con DM2 y considerada otra pandemia del siglo XXI, también se ha asociado a una peor evolución en sujetos obesos infectados por SARS-CoV-2, tanto en pacientes con DM como en los que no la presentan (Lima, Carrera, Madera, Marín, & Contreras, 2021).

Simonnet, et al.(2020) menciona en el mismo sentido, un estudio de 103 pacientes con COVID-19 en Nueva York asocia significativamente la obesidad con la necesidad de hospitalización y el estado crítico de los pacientes (cuidados intensivos, ventilación mecánica y/o muerte), independientemente de otras comorbilidades. En este estudio, la prevalencia de obesidad en los pacientes hospitalizados fue de un 40%, mientras que en el grupo de los no hospitalizados fue del 15%, con este estudio podemos confirmar que la obesidad también es un factor pronóstico de gravedad y admisión a UCI.

El tiempo entre el inicio de síntomas hasta la instauración de síntomas graves como la hipoxemia es de 1 semana, mientras que de 2 a 8 semanas los síntomas se ven mas pronunciados y alteran la condición pronostica del pacientes hasta que se produce el fallecimiento (WHO, 2020). Se realizo una extracción de datos de la plataforma informática SiViES (Sistema para la Vigilancia en España), que gestiona el Centro Nacional de Epidemiología a partir del el 29 de mayo de 2020 en 250.273 casos confirmados donde se estudió las características clínicas y epidemiológicas de los casos de COVID-19 y los factores que pueden estar asociados a una mayor gravedad, donde se evidencio que la mediana de días entre el inicio de los síntomas y la hospitalización fue de seis (tres a nueve), de nueve (seis a 12) hasta el ingreso en la UCI y de 11 (siete a 18) hasta la defunción (RENAVE, 2020), y lo podemos correlacionar con nuestro estudio donde aplicando la prueba de chi cuadrado con 12 grados de libertad con el 95 % de confianza y 5% de error, se determinó que el tiempo de presentación de la enfermedad está asociado a la severidad clínica.

En nuestro estudio se desarrolló un análisis por sexo y edad asociados a signos y síntomas, y se puede deducir que la mayor proporción de síntomas en el caso de hombres se presenta con disnea y falta de aire, en los grupos de edad mayores a 60 años, datos que se pueden corroborar en una investigación retrospectiva observaciones de 41 estudios que cumplían los criterios de elegibilidad por Vélez et al.(2020), donde se determinó que la disnea fue el único síntoma significativo predictivo tanto para la enfermedad grave (pOR 3,70; IC del 95%: 1,83 a 7,46) como para el ingreso en la UCI (pOR 6,55; IC del 95%: 4,28 a 10,0). Jain et al.(2020),

también sustenta esta teoría en su estudio realizado prospectivamente en la búsqueda de bibliográfica en tres bases de datos (MEDLINE, EMBASE y Global Health), concluyendo que el índice de confianza de disnea asociado a enfermedad grave y admisión a UCI tiene un IC: 95%.

Al analizar los signos clínicos se puede observar que la frecuencia respiratoria >30 respiraciones por minutos y saturación de oxígeno <80%, se presenta más en el sexo masculino (53,85% y 64,62%) en rangos de edades mayores o igual a 60 años; esto se lo puede correlacionar con un estudio realizado por un estudio realizado Wu et al (2020), en 72 314 casos, actualizados hasta el 11 de febrero de 2020, del Centro Chino para el Control y la Prevención de Enfermedades, donde menciona que el 14% fueron graves (es decir, disnea, frecuencia respiratoria ≥30/min, saturación de oxígeno en sangre ≤93%, presión parcial de oxígeno arterial a fracción de la proporción de oxígeno inspirado <300 y que necesitaron admisión a la UCI. La saturación de oxígeno también se puede sustentar con un estudio realizado por Vanhems et al.(2021), donde hallaron una saturación de oxígeno menor al 88% lo cual también sustenta nuestros datos obtenidos como factores pronósticos de gravedad e ingreso a UCI.

Pero debemos también hacer referencia a un fenómeno de presentación de la frecuencia respiratoria en los pacientes mayores de 60 años, donde se observa una variabilidad mínima de presentación porcentual de la frecuencia respiratoria 51.56% pacientes presentan frecuencias >de 30 RPM y 48,44% <30 RPM, pues según (Couzin, 2020) (Tobin & Amal, 2020) (Pérez, Thirión, Perez, & Llamazares, 2020), no debemos dejar pasar por alto este fenómeno de presentación cínica de COVID-19, donde se puede observar que los pacientes se describen con niveles de oxígeno incompatibles con la vida con o sin disnea y con frecuencias respiratorias no predecibles con la clínica, lo denominan algunos autores como hipoxia feliz pero más precisamente denominado hipoxemia silenciosa, es especialmente desconcertante para los médicos y se considera que desafía la biología básica. Es posible que el coronavirus tenga una acción idiosincrásica sobre los receptores involucrados en la quimiosensibilidad al oxígeno, manifestación que es más frecuente en pacientes adultos mayores y representa un riesgo, dado que podría demorar el manejo hasta que el paciente presentara estadios avanzados de lesión pulmonar, con aumento de la probabilidad de complicaciones y de la mortalidad. Algunos casos presentan sólo síntomas leves e inespecíficos (como dolor de cabeza leve, dolor de garganta, tos, entre otros) y se han

descripto ocasiones de pacientes que reportaron sentirse “cómodos” a pesar de mostrar niveles de saturación de oxígenos muy por debajo de los valores normales.

Al analizar los resultados de laboratorio en los 102 pacientes que fueron admitidos a la Unidad de Terapia Intensiva observamos que dentro de los marcadores inflamatorios PCR>5 mg/L tiene una mayor proporción 92,16%, LDH > 480.00 U/L 57,84%, Ferritina valores ≥ 400 ng/ml 55,88 %. La aplicación de la PCR en COVID-19 ha sido destacada por un estudio retrospectivo de un centro en Wuhan, China, donde la mayoría de los pacientes en la cohorte grave mostraron niveles significativamente más altos en comparación con la cohorte no grave (57,9 mg / L vs 33,2 mg / L, $P < 0{,}001$) (Quin, Chuan et al., 2020). Un segundo estudio de cohorte retrospectivo encontró que la probabilidad de progresar a la enfermedad COVID-19 grave aumentó en pacientes con niveles de PCR >41.8 mg / L (Liu, Fang et al., 2020)]. Ambos estudios sugieren que los niveles de PCR son un fuerte indicador para reflejar la presencia y la gravedad de la infección por COVID-19.

En un estudio observacional, transversal y analítico, realizado por Lozano & Palacios.(2021), se analizaron los resultados de laboratorio de 76 pacientes, donde se evidencio que la media de edad fue de 52 años y de sexo masculino 86,60. Los niveles séricos elevados de deshidrogenasa láctica, dímero D y proteína C-reactiva se asociaron con el aumento de la probabilidad de ingreso en la unidad de cuidados intensivos al momento de la hospitalización en 0,02 %, lo que es estadísticamente significativo (RP: 1,002; IC95% 1,001-1,003; RP: 1,05; IC95% 1,01-1,10 y RP: 1,06; IC95% 1,02-1,09), resultados que son muy concluyentes con nuestro estudio.

En cuanto a la glucosa en nuestro estudio se puede evidenciar que existe un nivel de glucosa >109 con un porcentaje del 66.7% , de 77 personas a las cuales se les realizo la prueba, se puede hacer una referencia con un estudio retrospectivo y multicéntrico de 7.337 casos de COVID-19 en la provincia de Hubei, China, entre los cuales 952 tenían DT2 preexistente, donde se encontró que los sujetos con DT2 requirieron más intervenciones médicas y tuvieron una mortalidad significativamente mayor y lesión orgánica múltiple que los individuos no diabéticos. Además, se encontró que la glucosa basal bien controlada (variabilidad glucémica dentro de 3,9 a 10,0 mmol/L) se asoció con una mortalidad marcadamente menor en comparación con los individuos con una glucosa basal mal controlada durante la hospitalización. Estos hallazgos proporcionan evidencia clínica que correlaciona un mejor control glucémico con mejores resultados en pacientes con COVID-19 y DT2 preexistente (Zhu et al., 2020).

Al analizar el perfil hemático de las historias clínicas de los pacientes antes de que ingresen a la Unidad de Terapia Intensiva, se muestran series alteradas como una marcada neutrofilia 97,06 %, linfopenia 85,29% seguida de una leucocitosis, esto podemos correlacionarlo con un estudio realizado por Wang et al (2020) en un estudio retrospectivo de casos de un solo centro de los 138 pacientes hospitalizados en el Hospital Zhongnan de la Universidad de Wuhan en Wuhan, China, del 1 al 3 de febrero de 2020, donde se evidencio linfopenia en 97 pacientes (70.3%), tiempo prolongado de protrombina en 80 pacientes (58%), y lactato deshidrogenasa elevada en 55 pacientes. Cabe recalcar que en nuestro estudio no se evidencia niveles de TP y TTP prolongados del 100% de los pacientes, pero si llama la atención el aumento del Dimero D en 46,1%, especificando que hubo reactivo únicamente para 61 pacientes.

Además, Huang et al.(2020), realizo un estudio en 41 transversal retrospectivo analítico de los primeros pacientes que ingresaron al hospital de Wuhan, encontraron que los niveles de dímero D al ingreso podrían usarse para clasificar a los pacientes en cuidados críticos . Los investigadores encontraron que los niveles medios de dímero D fueron más altos en los pacientes de la UCI en comparación con los pacientes que no eran de la UCI (2,4 mg / L frente a 0,5 mg / L; p=0,0042). Esto, junto con el estudio anterior, sugiere que los niveles de dímero D se pueden usar como un marcador pronóstico y ayudar a los médicos a monitorear a aquellos que probablemente se deterioren antes.

Un estudio retrospectivo encontró varias diferencias entre pacientes con COVID-19 graves y no graves (Quin, Chuan et al., 2020) . Ambos grupos experimentaron un aumento en los leucocitos y el grupo severo tuvo un aumento significativamente mayor (5.6 vs 4.9 × 10^9/L; $P < 0{,}001$).

Durante la actual pandemia de COVID-19 se ha documentado que los pacientes con enfermedad grave presentan una elevación de las transaminasas, trombocitopenia e hipoalbuminemia. Estas alteraciones pueden estar relacionadas con hepatitis viral debido a la respuesta inmunológica e inflamatoria excesiva y desproporcionada o por choque séptico, o inclusive por una enfermedad hepática crónica subyacente diagnosticada o no. Teniendo en cuenta la información disponible, estas alteraciones son marcadores de mal pronóstico y de progresión de la enfermedad. Pareciera que el daño hepático en sí mismo no contribuye a la causa de mortalidad en estos pacientes. Es importante tener en cuenta el diagnóstico diferencial de daño hepático inducido por medicamentos, y tomar precauciones para minimizar la toxicidad farmacológica en pacientes con enfermedad hepática establecida y

COVID-19 (León, 2020). En un estudio retrospectivo del Hospital Wuhan Jinyintan del 1 al 20 de enero de 2020, en 99 pacientes con COVID-19 confirmado, únicamente un paciente presentó una lesión con patrón hepatocelular grave con elevación de ALT y AST, mientras que el resto de los pacientes mostraba elevación moderada de aminotransferasas. La disminución de albúmina se presentó en la mayoría de los casos, en tanto que, respecto al perfil de coagulación, el tiempo de protrombina aumentó en sólo el 5% de los casos, resaltando incremento de niveles de dímero en un tercio de los pacientes (Chent et al., 2020). Asi mismo un estudio realizado Guang y cols et al.(2020), demuestra que el reporte de un concentrado de 1,099 pacientes con COVID-19 presenta elevación de AST > 40 U/L se observó en 39%, la de ALT > 40 U/L en 28% de la enfermedad grave. Un estudio realizado por Guan,Wei-jie et al.(2020) manifiesta que la elevación de AST se presentó en más del 50% y de ALT en 28% de los que requirieron UCI, ventilación mecánica y murieron. Pero no podemos hacer ninguna correlación con ninguno de estos estudios pues nuestros pacientes no presentaron alteraciones en las transaminasas.

Según un estudio realizado por Cheng, Yichun et al.(2020), informaron que entre 710 pacientes hospitalizados por COVID-19, el 44% tenía proteinuria y hematuria y 26,7% tenían una la prevalencia de creatinina sérica elevada y nitrógeno ureico en sangre fueron 15,5% y 14,1% respectivamente, de los cuales la IRA ocurrió en 3,2% pacientes, al compararlo con nuestro estudio no existe correlación, pues la función renal de nuestros pacientes no se vio alterada.

En un estudio realizado por Sánchez & Campos.(2020), en un estudio observacional, descriptivo y retrospectivo en un grupo de 23 pacientes fallecidos por COVID-19, menciona que, durante la estancia hospitalaria, el 60,87 % de los pacientes fueron atendidos en la Unidad de Cuidados Intensivos y presentaron valores de PaFi <300, leucocitosis, linfopenia y lactato aumentado. Al valorar la PaFi de los 102 pacientes de nuestro estudio el 52,94%, presentan valores entre 100-200 es decir de moderado antes de ingresar a la UCI. Por lo tanto, es concluyente con los datos obtenidos de este estudio.

Nuestro estudio tuvo como finalidad determinar los factores pronósticos clínico y de laboratorio de enfermedad grave de COVID-19, en los pacientes que fueron admitidos a la Unidad de Terapia Intensiva del Hospital Isidro Ayora de Loja, durante el periodo abril 2020-abril 2021. Es preciso mencionar la importancia, de una valoración médica de calidad , donde se analice cada de los factores de riesgo, de tal forma que nos permita diagnósticos tempranos y una actuación oportuna y evitar resultados desalentadores para el paciente y el médico.

Una de las fortalezas del presente estudio retrospectivo fue que, este se realizó en el hospital Isidro Ayora de Loja, el cual se convirtió en el centro referencial de atención de pacientes con covid-19 en la ciudad de Loja,a inicios de la pandemia.

Es preciso mencionar que se tome este estudio como precedente de investigaciones futuras, e indagar en distintos enfoques investigativos. Analizando también factores de riesgo sociodemográficos y medios diagnósticos de imagen, haciendo énfasis en este último punto, pues al inicio de la pandemia nuestros paciente fueron diagnosticados por tomografía computarizada. No dejando de lado el estudio molecular, que nos permite identificar la cepa y estudiar así el comportamiento clínico, de laboratorio e imagen de nuestros pacientes.

8 Conclusiones

- Podemos concluir de acuerdo al resultado de este estudio, que el sexo masculino y la edad mayor o igual a 60 años, se ubican como factor pronóstico de covid-19 grave y admisión a la Unidad de Terapia Intensiva, resultados que se sustentan con estudios realizados en otros países.

- De acuerdo a las comorbilidades se puede dilucidar que constituye un factor pronóstico de gravedad y admisión a UCI, patologías como, Hipertensión arterial, diabetes mellitus y obesidad.

- Se concluye que el tiempo de enfermedad está asociado a la severidad clínica de nuestros pacientes.

- Se deduce que los signos cínicos pronósticos por edad y por sexo, de Covid-19 en pacientes admitidos a la Unidad de Terapia Intensiva corresponden a frecuencia respiratoria mayor a 30 rpm tanto en hombre como mujeres y saturación de oxígeno menor del 80% en pacientes ≥ 60 años; también podemos concluir que el síntoma con mayor proporción tanto para hombres y mujer fue la disnea; la fiebre y la tos constituyen síntomas pronósticos de covid-19 grave y admisión a UCI y se presentan en edades mayor de 60 años.

- Se concluye que los exámenes de laboratorio con mayor significancia estadística pronostica de enfermedad grave de Covid-19 son: PCR aumentado, neutrofilia, linfopenia, glucosa aumentada, leucocitosis, lactato deshidrogenasa aumentada, PAFI moderado y dimero D elevado.

9 Recomendaciones

- Se sugiere a todo el personal de salud que valore al paciente con diagnóstico de covid-19 integralmente, donde no solamente se valore la clínica y la laboratorio como predictores de enfermedad grave y admisión a UCI, y se haga también énfasis en estudiar los factores no modificables como edad y sexo.

- Se debe comunicar a todo el personal de salud y comunidad en general prestar atención a todos los signos y síntomas clínicos iniciales y actuar a tiempo acudiendo al centros o hospitales de salud.

- Es precio sugerir a la comunidad y personal de salud que se preste atención al tiempo de aparición de los síntomas para así evitar estadios avanzados de enfermedad COVID-19 y desenlaces fatales de la enfermedad.

- Debido a que los principales factores de riesgo asociados a enfermedad grave por Covid-19 fueron la hipertensión arterial, diabetes mellitus, obesidad, se recomienda la prevención primaria y secundaria de estas patologías en los centros de salud, ya que el control metabólico de la glucosa, perfil lipídico y la presión arterial son clave en estos pacientes.

- Realizar mayores estudios prospectivos y retrospectivos, para corroborar y/o refutar los resultados obtenidos en el presente estudio, logrando menos sesgos en la investigación. De tal forma que se tome este estudio como base en beneficio del bienestar y equilibrio de nuestros pacientes.

10 Bibliografía

Bikdeli et al. (16 de Junio de 2020). *COVID-19 and Thrombotic or Thromboembolic Disease: implications for Prevention , Anthitrombotic Terapy, and Follow,up.* Obtenido de Journal the American College of Cardiology .75(23): https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0735109720350087?via%3Dihub.

Fan, Junli et al. (01 de Junio de 2020). *La lipoproteína de baja densidad es un predictor potencial de mal pronóstico en pacientes con enfermedad por coronavirus 2019.* Obtenido de Metabolism Clinical and Experimental,107(54243): https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7166305/.

Gao, Ming et al. (13 de Mayo de 2020). *A study on infectivity of asymptomatic SARS-CoV-2carriers.*Obtenido de Respiratory Medicine, 169(106026): https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7219423/.

Liu et al. (Febrero de 2020). *Las características epidemiológicas de un brote de enfermedades del nuevo coronavirus (COVID-19) de 2019 en China.* Obtenido de Revista ChinadeEpidemiología.41(02).p.145-151: http://rs.yiigle.com/CN112338202002/1184694.htm

Xiao et al. (20 de Febrero de 2020). *Aislamiento y caracterización del coronavirus similar al 2019-nCoV de los pangolines malayos.* Obtenido de bioRxiv: https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2020.02.17.951335v1

Amaratunga, E. C., & Richard, S. (13 de Junio de 2020). *Bradicardia en pacientes con COVID-19: ¿una calma antes de la tormenta?* Obtenido de Cureus, 12(6).: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7294893/

Arriola Torres, L. F., & Palomino Taype, K. R. (Octubre de 2020). *Manifestaciones neurológicas de COVID-19: Una revisión de la literatura.* Obtenido de Neurologia Argentina,12(4),271-274: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1853002820300689?via%3Dihub

Bangalore et al. (18 de Junio de 2020). *ST-Segment Elevation in Patients with Covid-19 — A Case Series.* Obtenido de The new england journal of medicine,382(25) : https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMc2009020

Boeckmans,Joost et al. (8 de Abril de 2020). *COVID-19 and drug-induced liver injury: a problem of plenty or a petty point?* Obtenido de Archivos de toxicologia 94(4),1367-1369.: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32266419/

Bolay, H. G., & Betül, B. (15 de Mayo de 2020). *¡COVID-19 es un verdadero dolor de cabeza!*ObtenidodeHEADACHE:https://headachejournal.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/head.13856 Brandon, M. ,. (Abril de 2020). *COVID-19, ECMO y linfopenia: una palabra de precaución.* Obtenido de The Lancet Respiratory Medicine, 8(4),: https://www.thelancet.com/journals/lanres/article/PIIS2213-2600(20)30119-3/fulltext

Casado, J. L. (Sep-Oct de 2011). *Seguridad y farmacocinética de lopinavir en pacientes coinfectados por VIH/VHC con enfermedad hepática avanzada.* Obtenido de HIV Clinical Trials,2011 ;12(5):235-43.: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22180521/

CCAES. (2021). *Centro de Coordinación de Alertas y Emergencias Sanitarias. Ministerio de Sanidad de España.* Obtenido de Información microbiológica acerca de SARS-CoV-2:https://www.sanidad.gob.es/profesionales/saludPublica/ccayes/alertasActual/nCov/documentos/Documento_MICROBIOLOGIA.pdfCDC. (27 de Marzo de 2020). *Resultados graves entre pacientes con enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19) — Estados Unidos, del 12 de febrero al 16 de marzo de 2020.* Obtenido de Centers for Disease Control and Prevention.69(12), p.343-346: https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/69/wr/mm6912e2.htm?s_cid=mm6912e2_w

Chaoqun Ma et al. (2020). *Incidencia, características clínicas y factor pronóstico de pacientes con COVID-19: revisión sistemática y metanálisis.* Obtenido de medRxiv: https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.03.17.20037572v1

Chen Huijun et al. (7 de Marzo de 2020). *Características clínicas y potencial de transmisión vertical intrauterina de la infección por COVID-19 en nueve mujeres embarazadas: una revisión retrospectiva de los registros médicos.* Obtenido de THE LANCET: https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(20)30360-3/fulltext

Chen,Xiao et al. (7 de Diciembre de 2021). *Ratio of asymptomatic COVID-19 cases among ascertained SARS-CoV-2 infections in different regions and population groups in 2020: a systematic review and meta-analysis including 130 123 infections from 241 studies.* Obtenido de BMJ Open,;11(12): https://bmjopen.bmj.com/content/bmjopen/11/12/e049752.full.pdf

Cheng, Yichun et al. (Marzo de 2020). *Kidney disease is associated within-hospital death of patients with COVID-19.* Obtenido de Kidney International. Vol.97(5). p.829–838: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7110296/

Chent et al. (15 de Febrero de 2020). *Características epidemiológicas y clínicas de 99 casos de neumonía por el nuevo coronavirus 2019 en Wuhan, China: un estudio descriptivo.* Obtenido de The Lancet. 395 (10223). 507-513: https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(20)30211-7/fulltext

Cheung, L. L., & Wong. (2021). *Enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19): la perspectiva de un hematólogo.* Obtenido de Acta Haematologica.144(1), 10-23.: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7490512/

Chhiba et al. (2020). *Prevalencia y caracterización del asma en pacientes hospitalizados y no hospitalizados con COVID-19.* Obtenido de J. Allergy Clin Immunol, 146(2): https://www.jacionline.org/article/S0091-6749(20)30840-X/fulltext

Chhiba, Krishan et al. (s.f.). *Prevalencia y caracterización del asma en pacientes hospitalizados y no hospitalizados con COVID-19.* Obtenido de J. Allergy Clin Immunol, 146(2): https://www.jacionline.org/article/S0091-6749(20)30840-X/fulltext

Colegio Oficial de Biólogos de la Comunidad de Madrid. (Abril de 2020). Obtenido de SARS-CoV-2. Estructura y mecanismo de acción: https://cobcm.net/blogcobcm/2020/04/14/sars-cov-2-biologia-estructura/

Coomes, E., & Haghbayan, H. (Junio de 23 de 2020). *Interleucina-6 en Covid-19: una revisión sistemática y un metanálisis.* Obtenido de 30(6).1-9.: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7460877/

Couzin, F. J. (1 de Mayo de 2020). *El misterio de la 'hipoxia feliz' de la pandemia.* Obtenido de Science, 380(6490): https://www.science.org/doi/10.1126/science.368.6490.455

Di,Giambenedetto et al. (16 de Abril de 2020). *Uso no indicado de tocilizumab en pacientes con infección por SARS-CoV-2.* Obtenido de Rev. Virologia Medica, 92(10),1787-1788.: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32297987/

Diaz, C. F., & Toro, M. A. (2020). *SARS-CoV-2/COVID-19: el virus, la enfermedad y la pandemia.* Obtenido de Rev. Medicina y Laboratorio, 24 (3): https://medicinaylaboratorio.com/index.php/myl/article/view/268

Diaz, C. F., & Toro, M. A. (2020). *SARS-CoV-2/COVID-19: el virus, la enfermedad y la pandemia.* Obtenido de Rev. Medicina y Laboratorio, 24 (3): https://medicinaylaboratorio.com/index.php/myl/article/view/268

Docherty,Annemarie et al. (22 de Mayo de 2020). *Features of 20133 UK patients in hospital with covid-19 using the ISARIC WHO Clinical Characterisation Protocol: prospective*

observational cohort study. Obtenido de The British Medical Journal , 369(1985): https://www.bmj.com/content/369/bmj.m1985

España, C. d. (2021). Informacion Microbiologica hacerca del SARS- CoV-2. *Ministerio de Sanidad de España*, 3.

Fan et al. (Junio de 2020). *Parámetros hematológicos en pacientes con infección por COVID-19.* Obtenido de American Journal of Hematology , 95(6), E131-134: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32129508/

Feng et al. (2020). *Análisis de las características epidemiológicas de la nueva neumonía por coronavirus*. Obtenido de Revista china de epidemiología, 41(02), 145- 151: http://rs.yiigle.com/CN112338202002/1184694.htm

Francisco, A., & Pérez, C. J. (2020). *9 de Junio de 2020. Coronavirus y Riñón. Actualización Completa.* Obtenido de Nefrología al día: https://www.nefrologiaaldia.org/es-articulo-coronavirus-rinon-actualizacion-completa-25-305#Afectaci%C3%B3nRenal

Galicia, C., Santana, G., & Vega, Á. E. (2021). *Asociación de ferritina con deterioro ventilatorio y mortalidad debido a COVID-19 en terapia intensiva.* Obtenido de Med Crit., 35(3), 121-129: https://www.medigraphic.com/pdfs/medcri/ti-2021/ti213b.pdf

Galván, C. C. (29 de Abril de 2020). *Classification of the cutaneous manifestations of COVID-19:a rapid prospective nationwide consensus study in Spainwith 375 cases.* Obtenido de British Journal of Dermatology,183(1), 71–77.: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7267236/

Ge,Yan et al. (1 de Octubre de 2021). *Dinámica de transmisión de COVID-19 entre contactos cercanos de pacientes índice con COVID-19.Un estudio de cohorte basado en la población en la provincia de Zhejiang, China.* Obtenido de JAMA Intern Med,181(10): https://jamanetwork.com/journals/jamainternalmedicine/fullarticle/2783099

Genovese, Marcos et al. (Septiembre de 2017). *Niveles de transaminasas y eventos hepáticos durante el tratamiento con tocilizumab: análisis agrupado de los datos de seguridad de los ensayos clínicos a largo plazo en la artritis reumatoide.* Obtenido de Artritis Reumatology,69(9),1751-1761.: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28597609/

Girón, N., Anchundia, S., & Valero, N. (2021). *Procalcitonina: Utilidad clínica como marcador pronóstico en la evolución de covid-19.* Obtenido de Pol. Con., 6(7): https://polodelconocimiento.com/ojs/index.php/es/article/view/2856

Gong et al. (2020). *Multicenter Development and Validation of a Novel Risk Nomogram for Early Prediction of Severe 2019-Novel Coronavirus Pneumonia.* Obtenido de Prepr with LANCET: https://search.bvsalud.org/global-literature-on-novel-coronavirus-2019-ncov/?lang=es&q=au:%22Gong,%20Jiao,%20Ou,%20Jingyi,%20Qiu,%20Xueping,%20Jie,%20Yusheng,%20Chen,%20Yaqiong,%20Yuan,%20Lianxiong,%20Cao,%20Jing,%20Tan,%20Mingkai,%20Xu,%20Wenxiong,%20Zhe

Gou et al. (2020). *Patrones de coinfección por VIH y SARS-CoV-2 en Wuhan, China.* Obtenido de Journal of the International AIDS society,23(7),: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7323012/

Grein et al. (11 de Junio de 2020). *Uso compasivo de Remdesivir para pacientes con Covid-19 grave.* Obtenido de New England Journal of Medicine ,382(24),2327-2336.: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32275812/

Guan,Wei-jie et al. (28 de Febrero de 2020). *Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China.* Obtenido de The new england journal of medicine.Vol. 382.p.1708–1720.: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32109013/

Herold et al. (18 de Mayo de 2020). *Los niveles elevados de IL-6 y PCR predicen la necesidad de ventilación mecánica en COVID-19.* Obtenido de The Journal of Allergy and Clinical Inmumunology, 146(1), 128-136.: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7233239/

Hopking, J. (29 de 11 de 2021). *Coronavirus Resourse Center*. Obtenido de University Medicine : https://coronavirus.jhu.edu/

Hu, C., & Wei. (2020). *La disminución del colesterol sérico de lipoproteínas de alta densidad se asocia con la gravedad de la infección por COVID-19.* Obtenido de Clinica chimica acta; revista internacional de química clínica. Vol. 510 ,105-110.: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7350883/

Hu, K. J., & Patel, B. (8 de Enero de 2022). *Ophthalmic Manifestations Of Coronavirus (COVID-19).* Obtenido de StatPearls,Isla del Tesoro ,: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32310553/

Huang et al. (15 de Febrero de 2020). *Características clínicas de pacientes infectados con el nuevo coronavirus 2019 en Wuhan, China.* Obtenido de Lanceta, 395(10223), p.497-506: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31986264/

Inciarte, Alexy, et al. (01 de Octubre de 2020). *Características clínicas, factores de riesgo e incidencia de COVID-19 sintomático en adultos que viven con el VIH: un estudio observacional prospectivo de un solo centro.* Obtenido de AIDS, 34(12): https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32773471/

Izquierdo, J. L., & Soriano, B. (28 de Octubre de 2020). *CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y FACTORES PRONÓSTICOS PARA EL INGRESO EN UCI DE PACIENTES CON COVID-19 MEDIANTE APRENDIZAJE AUTOMÁTICO Y PROCESAMIENTO DEL LENGUAJE NATURAL.* Obtenido de J Med Internet Res.22(10) : https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.05.22.20109959v1.full-text

Jain, V., & Yuan, J. (2020). *Revisión sistemática y metanálisis de síntomas predictivos y comorbilidades para la infección grave por COVID-19.* Obtenido de Rev. Internacional de Salud Pública, Vol. 65,533–546 : https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.03.15.20035360v1

Jain, V., & Yuan, J.-M. (2020). *Revisión sistemática y metanálisis de síntomas predictivos y comorbilidades de infección grave por COVID-19.* Obtenido de medRxiv Preprint: https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.03.15.20035360v1

Ji, Dong et al. (2020). *Prediction for Progression Risk in Patients With COVID-19 Pneumonia: The CALL Score* . Obtenido de Clin Infect Dis, 71(6), 1393-1399: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32271369/

Ji, W. B., & Shen, X. (10 de Marzo de 2020). *Analizar las características clínicas de la infección por COVID-19 en el área epidémica secundaria e informar posibles biomarcadores en evaluación.* Obtenido de medRxiv. 2020.03.10.: https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.03.10.20033613v1

Jingyuan Liu et al. (2020). *La proporción entre neutrófilos y linfocitos predice la enfermedad crítica de los pacientes con Coronavirus del 2019 en una etapa temprana.* Obtenido de Journal of Translational Medicine, 18(206): https://translational-medicine.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12967-020-02374-0

Jouffroy, R. J., & Prunet, B. (8 de Junio de 2020). *Oximetría de pulso prehospitalaria: una señal de alerta para la detección temprana de hipoxemia silenciosa en pacientes con COVID-19.* Obtenido de Cuidados críticos, 24(1),313: https://ccforum.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13054-020-03036-9#citeas

Ka Man, C., Law, F., Chung, G., Hei, S., & Siu Ming, R. (2021). *Enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19): la perspectiva de un hematólogo.* Obtenido de Rev. Acta Haematol,144, 10–23: Enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19): la perspectiva de un hematólogo

Kamps, B. S., & Christian, H. (13 de Enero de 2021). *Covidreference.* Obtenido de COVID Reference: https://amedeo.com/CovidReference06_es.pdf

Kamps, B. S., & Hoffmann, C. (13 de Enero de 2021). *Covidreference.* Obtenido de COVID Reference.: https://amedeo.com/CovidReference06_es.pdf

Koury, J. M., & Hirschhaut, M. (2020). Reseña histórica del COVID-19. ¿Cómo y por qué llegamos a esta pandemia? *Acta Odontológica Venezolana*.

Lam et al. (2021). *Bases moleculares de la patogénesis de COVID-19 y estudios in silico de posibles tratamientos farmacológicos.* Obtenido de Rev. Fac. Med. Hum, 21(2), 417-432: http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2308-05312021000200417&lng=es&nrm=iso&tlng=es

Lauer et al. (5 de Marzo de 2020). *El período de incubación de la enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19) a partir de casos confirmados notificados públicamente: estimación y aplicación.* Obtenido de Annals of Internal of Medicine 172(9),577-582: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32150748/

León, G. (Diciembre de 2020). *Implicaciones hepáticas en la pandemia por COVID-19.* Obtenido de Rev. Colombiana de Gastroenterol. 35(1) Bogotá: http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0120-99572020000500030

Li et al. (26 de Marzo de 2020). *Dinámica de transmisión temprana en Wuhan, China, de neumonía infectada por el nuevo coronavirus.* Obtenido de New England Journal of Medicine. 382(13), 1199-1207.: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31995857/

Li et al. (Junio de 2021). *Cambios en el metabolismo de los lípidos en pacientes con COVID-19 grave.* Obtenido de Clínica Chimica Acta,Vol.517, 66-73: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0009898121000528?via%3Dihub

Li, Bo et al. (2020). *Prevalencia e impacto de las enfermedades metabólicas cardiovasculares en la COVID-19 en China.* Obtenido de Investigación Clínica en Cardiología. Vol 109. p.531–538: https://link.springer.com/article/10.1007/s00392-020-01626-9

Liang et al. (14 de Febrero de 2020). *Pacientes con cáncer en la infección por SARS-CoV-2: un análisis nacional en China.* Obtenido de The Lancet. Oncología, 21(3),335–337.: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7159000/

Lima, M., Carrera, C., Madera, M., Marín, W., & Contreras, M. (2021). *COVID-19 y diabetes mellitus: una relación bidireccional.* Obtenido de Clin Investig Arterioscler, 33(3), 151–157: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7598432/

Linton et al. (17 de Febrero de 2020). *Período de incubación y otras características epidemiológicas de las infecciones por el nuevo coronavirus de 2019 con truncamiento derecho: un análisis estadístico de los datos de casos disponibles públicamente.* Obtenido de Revista de medicina clínica, 9(2), 538: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7074197/

Lippi, G., & Mario, P. (25 de Junio de 2020). *Laboratory abnormalities in patients with COVID-2019 infection.* Obtenido de Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (CCLM). 58(7), 1131-1134.: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32119647/

Liu, Fang et al. (Junio de 2020). *Valor pronóstico de la interleucina-6, la proteína C reactiva y la procalcitonina en pacientes con COVID-19.* Obtenido de Revista de Virología Clínica. Vol. 127, p.104370: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1386653220301128?via%3Dihub

López, L. E., & Mazzucco, M. D. (10 de Julio de 2020). *Alteraciones de parámetros de laboratorio en pacientes con SARS-CoV-2.* Obtenido de Acta Bioquímica Clínica Latinoamericana, (54) 3, p.293-307.: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12844398/

Lozano, Y., & Palacios, E. V. (2021). *Factores asociados a la hospitalización de pacientes con COVID-19 en la Unidad de Cuidados Intensivos.* Obtenido de Horiz Med (Lima), 21(1), e1379: http://www.scielo.org.pe/scielo.php?pid=S1727-558X2021000100008&script=sci_abstract

Maguiña, V. C., & Tequen, B. A. (2020). *El nuevo Coronavirus y la pandemia del Covid-19.* Obtenido de Rev Med Hered. Vol.31, p.125-131: https://revistas.upch.edu.pe/index.php/RMH/article/view/3776/4205

MEDICINE, J. H. (29 de 11 de 2021). Obtenido de CORONAVIRUS RESOURSE CENTER: https://coronavirus.jhu.edu/

Medina et al. (2021). *Revisión rápida: evidencia de transmisión por Covid-19 e infecciones respiratorias agudas similares en espacios públicos abiertos.* Obtenido de Salud Publica

Mex, 63 (2): https://www.medigraphic.com/cgi-bin/new/resumen.cgi?IDARTICULO=98744

MINSA. (2020). *Documento Tecnico de Prevención Diagnóstico y Tratamiento de personas afectadas* . Obtenido de Ministerio de Salud (MINSA),p.10: https://cdn.www.gob.pe/uploads/document/file/582567/Prevencio%CC%81n__Diagno%CC%81stico_y_Tratamiento_de_personas_afectadas_por_COVID-19_en_el_Peru%CC%81_.PDF

Mojica, C., & Morales, C. (2020). *Pandemic COVID-19, the new health emergency of international concern: A review*. Obtenido de Semergen,46(S1),72-84: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1138359320301714?via%3Dihub#!

MSP. (2021). *Ministerio de Salud Publica* . Obtenido de Situación Epidemiológica Nacional Covid-19, Ecuador: https://www.salud.gob.ec/wp-content/uploads/2021/11/Presentacion-COVID-19-SNVSPSNGR-3.pdf

MSP. (2021). *Ministerio de Salud Publica del Ecuador*. Obtenido de Informe epidemiologico de Covid-19, Ecuador: https://www.salud.gob.ec/wp-content/uploads/2021/07/MSP_COVID19_DATOS_INFOGRAFIA_20210726-1.pdf

Ng,Wern Hann et al. (2021). *Comorbidities in SARS-CoV-2 Patients: a Systematic Review andMeta-Analysis.* Obtenido de mBio.12(1).: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7885108/

Nicola et al. (Mayo de 2020). *Guía de gestión basada en la evidencia para la pandemia de COVID-19 - Artículo de revisión.* Obtenido de Vol.77, p.206–216.: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7151371/

OMS. (1 de Diciembre de 2020). *Mask use in the context of COVID-19.* Obtenido de World Health Organization: https://www.who.int/publications/i/item/advice-on-the-use-of-masks-in-the-community-during-home-care-and-in-healthcare-settings-in-the-context-of-the-novel-coronavirus-(2019-ncov)-outbreak

OMS. (9 de Julio de 2020). *Transmisión del SARS-CoV-2: repercusiones sobre las precauciones en materia de prevención de infecciones: reseña científica, 9 de julio de 2020.* Obtenido de Organización Mundial de la Salud.: https://apps.who.int/iris/handle/10665/333390

OMS. (25 de Enero de 2021). *Organización Mundial de la Salud.* Obtenido de Manejo clínico de la COVID-19: orientaciones evolutivas.: https://apps.who.int/iris/handle/10665/340629

OMS. (2021). *Organización Mundial de la Salud.* Obtenido de Manejo clínico de la COVID-19: orientaciones evolutivas, 25 de enero de 2021: https://apps.who.int/iris/handle/10665/340629

OPS. (7 de Agosto de 2020). *Aspectos técnicos y regulatorios sobre el uso de oxímetros de pulso en el monitoreo de pacientes con COVID-19.* Obtenido de Organizacion Panamericana de la Salud: https://iris.paho.org/bitstream/handle/10665.2/52551/OPSHSSMTCOVID-19200029_spa.pdf?sequence=1&isAllowed=y

OPS. (Marzo de 11 de 2020). *Organizacion Panamericana de la Salud*. Obtenido de La OMS caracteriza a COVID-19 como una pandemia: https://www.paho.org/es/noticias/11-3-2020-oms-caracteriza-covid-19-como-pandemia

OPS. (2020). *Organizacion Panamericana de la Salud.* Obtenido de Manejo de las personas con asma durante la pandemia COVID-19: https://iris.paho.org/bitstream/handle/10665.2/52381/OPSNMHNVCOVID-19200023_spa.pdf?sequence=1&isAllowed=y

OPS. (2020). *Organizacion Panamericana de la Salud.* Obtenido de Manejo de las personas con enfermedad renal crónica durante la pandemia de COVID-19, 3 de junio del 2020: https://iris.paho.org/handle/10665.2/52378

OPS. (2021). *Organizacion Panamericana de la Salud.* Obtenido de Manejo de las personas con asma durante la pandemia de Covid-19: https://iris.paho.org/bitstream/handle/10665.2/52381/OPSNMHNVCOVID-19200023_spa.pdf?sequence=1&isAllowed=y

OPS. (27 de Septiembre de 2021). *Organización Panamericana de la Salud.* Obtenido de Actualización Epidemiológica: Enfermedad por coronavirus (COVID-19) - 27 de septiembre de 2021: https://www.paho.org/es/documentos/actualizacion-epidemiologica-enfermedad-por-coronavirus-covid-19-27-septiembre-2021

OPS. (27 de Septiembre de 2021). *Organización Panamericana de la Salud.* Obtenido de Actualización Epidemiológica: Enfermedad por coronavirus (COVID-19) - 27 de septiembre de 2021: https://iris.paho.org/bitstream/handle/10665.2/54997/EpiUpdate27September2021_spa.pdf?sequence=2

Orús, A. (8 de Abril de 2022). *Número de personas fallecidas a causa del coronavirus en el mundo a fecha de 8 de abril de 2022, por país.* Obtenido de Statista: https://es.statista.com/estadisticas/1095779/numero-de-muertes-causadas-por-el-coronavirus-de-wuhan-por-pais/

PAHO. (10 de Febrero de 2021). *COVID-19 y comorbilidades en las Américas.* Obtenido de Intitutional Repository for Information Sharing/ OPS,: https://iris.paho.org/handle/10665.2/53253

Pallarés, C., Górriz, Z., Morillas, A., Llisterri, C., & Gorriz, J. (s.f.). *COVID-19 y enfermedad cardiovascular y renal: ¿Dónde estamos? ¿Hacia dónde vamos?* Obtenido de Rev. Semergen, 46, 78–87: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7211659/

Parra, M., & Carrera, E. (Enero-Junio de 2021). *EVOLUCIÓN DE LA COVID-19 EN ECUADOR.* Obtenido de Revista de investigacion y desarrollo I+D.Vol 13, p. 27 - 40 : https://uanalisis.uide.edu.ec/epidemiologia

Pavón, A., Reyes, L., Escalona, S., Rojas, O., & Perez, C. (2021). *Complicaciones cardiovasculares en pacientes con la COVID-19.* Obtenido de Rev. Cubana de Medicina Militar, 50(3) : http://www.revmedmilitar.sld.cu/index.php/mil/article/view/1145/902

Pérez, P. J., Thirión, R. I., Perez, A., & Llamazares, R. S. (2020). *¿Qué tan silenciosa es la hipoxemia en COVID-19.* Obtenido de Rev.Neumología y Cirugía de Tórax, 2020, 79(2): http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0028-37462020000200069&lng=es&nrm=iso

Petrova et al. (2020). *La obesidad como factor de riesgo en personas con COVID-19: posibles mecanismos e implicaciones.* Obtenido de Rev. Atón Primaria, 52(7), 496–500: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7247450/

Piña, et al. (2020). *Biología del SARS-CoV-2: hacia el entendimiento y tratamiento de COVID-19.* Obtenido de Rev Med Inst Mex Seguro Soc. COVID-19.: https://salud.dgire.unam.mx/PDFs/Biologia-de-los-virus.pdf

Plasencia, U. T., Aguilera, R. R., & Almaguer, M. L. (2020). *Comorbilidades y gravedad clínica de la COVID-19: revisión sistemática y meta-análisis.* Obtenido de Rev.Habanera de Ciencias Medicas. 10(0).: http://www.revhabanera.sld.cu/index.php/rhab/article/view/3389/2607

Poggiali et al. (Octubre de 2020). *Lactate dehydrogenase and C-reactive protein as predictors* . Obtenido de Clínica Chimica Acta. Vol.509, p.135-138: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S000989812030276X?via%3Dihub

Protasio, Veras et al. (29 de Abril de 2020). *Las trampas extracelulares de neutrófilos desencadenadas por el SARS-CoV-2 median la patología de COVID-19.* Obtenido de Journal of Experimental Medicine, 217 (12).1129.: https://rupress.org/jem/article/217/12/e20201129/152086/SARS-CoV-2-triggered-neutrophil-extracellular

Qiu, Xueting et al. (20 de Enero de 2021). *El papel de la infección asintomática y presintomática en la transmisión del SARS-CoV-2: una revisión sistemática viva.* Obtenido de Clinical Microbiology and Infection 27(4),511-519: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7825872/

Quin, Chuan et al. (28 de Julio de 2020). *Dysregulation of Immune Response in Patients With Coronavirus 2019 (COVID-19) in Wuhan, China.* Obtenido de Clinical Infectious Diseases, 71(15), 762–768.: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7108125/

Rambay, Campuzano, Quezada, & Zapata. (2020). *Manejo de las Personas con Enfermedad Renal Crónica (ERC) en la Pandemia de Covid 19.* Obtenido de Reciamuc, 4(3): https://reciamuc.com/index.php/RECIAMUC/article/view/506/766

Richardson,Safiya, et al. (22 de Abril de 2020). *Presenting Characteristics, Comorbidities, and Outcomes Among 5700 Patients Hospitalized With COVID-19 in the New York City Area.* . Obtenido de JAMA, 323(20),2052–2059.: https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2765184

Rothe,Camilla et al. (5 de Marzo de 2020). *Transmission of 2019-nCoV Infection from an Asymptomatic Contact in Germany.* Obtenido de The new england journal o f medicine,382(10): https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMc2001468

Rozado, Ayesta, Morísa, & Avanzas. (2020). *Fisiopatología de la enfermedad cardiovascular en pacientes con COVID-19. Isquemia, trombosis y disfunción cardiaca.* Obtenido de Rev. Esp Cardiol Supl., 20(E), 2-8: https://www.revespcardiol.org/es-fisiopatologia-enfermedad-cardiovascular-pacientes-con-articulo-S1131358720300285

Sahu, B. K., & Panda, A. K. (Octubre de 2020). *Proteína C reactiva: un biomarcador prometedor para el mal pronóstico en la infección por COVID-19.* Obtenido de Clínica

Chimica Acta, Vol. 509,p.91-94: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0009898120302771?via%3Dihub

Sanchez, A., Aparicio, K., Miranda, C., Castillo, C., & Arellano, N. (2021). *COVID-19: epidemiología, virología y transmisibilidad.* Obtenido de Revista Eugenio Espejo, 15(3),90-104: https://www.redalyc.org/journal/5728/572868251011/html/

Sánchez, L. M., & Campos, C. K. (2020). *Características clínico-epidemiológicas y análisis de sobrevida en fallecidos por COVID-19* . Obtenido de Horizonte Médico (Lima), 20(2), e1229.: https://www.horizontemedico.usmp.edu.pe/index.php/horizontemed/article/view/1229

Sanchez, Severo Andrea, et al. (Octubre de 2020 de 2020). *FRECUENCIA CARDIACA EN LA PRESENTACIÓN DE COVID-19: ¿PUEDE EL CORONAVIRUS SARS-COV-2 CAUSAR DISAUTONOMÍA?* Obtenido de Rev. Española de Cardiologia, 73(1),70: https://www.revespcardiol.org/es-congresos-sec-2020-el-e-congreso-110-sesion-mirando-hacia-el-futuro-insuficiencia-5949-frecuencia-cardiaca-en-la-presentacion-71269-pdf

Sanz, M. J., Gómez, L. A., & Martín, O. (27 de Mayo de 2021). *Papel del sistema inmune en la infección por el SARS-CoV-2: inmunopatología de la COVID-19.* Obtenido de Medicine Programa de Formación Médica Continuada Acreditado 13(33),1917-1931: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S030454122100130X?via%3Dihub#section-cited-by

Schrag, D., Hershman, D. L., & Basch, E. (2020). *Oncology Practice During the COVID-19 Pandemic.* Obtenido de Jama, 323(20), 2005-2006: https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2764728

Sharma, A., Farouk, A. I., & Kumar, L. S. (2021). *Una revisión sobre la evolución, transmisión, detección, control y prevención de la enfermedad del nuevo coronavirus.* Obtenido de Virus,13(2), 202: https://www.mdpi.com/1999-4915/13/2/202

Simonnet et al. (2020). *Alta Prevalencia de Obesidad en Respiratorio Agudo SeveroSíndrome de Coronavirus-2 (SARS-CoV-2) que requiereVentilación Mecánica Invasiva.* Obtenido de Rev. Obesity, 28(7): https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1002/oby.22831

SNGR. (2020). *El Servicio Nacional de Gestión de Riesgos y Emergencias del Ecuador.* Obtenido de Situación Nacional por Covid-19(Coronavirus): https://www.gestionderiesgos.gob.ec/wp-content/uploads/2020/03/13INFOGRAFIA-NACIONALCOVI-19-COE-NACIONAL-19032020-16H00.pdf

Soto, P. G. (Septiembre de 2020). *Bases Genéticas y Moleculares del COVID-19 (SARS-CoV-2). Mecanismos de Patogénesis y de Respuesta Inmune.* Obtenido de International journalofodontostomatology14(3):https://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0718-381X2020000300331&lng=en&nrm=iso&tlng=en

Tan, Chaochao et al. (2020 de Abril de 2020). *La proteína C reactiva se correlaciona con los hallazgos tomográficos computados y predice COVID-19 grave temprano.* Obtenido de Journal MedicalVirology,92(7), 856-862: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32281668/

Terpos et al. (2020). *Hallazgos hematológicos y complicaciones de la COVID-19.* Obtenido deAmJHematol,95, 834–847: https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/ajh.25829

Tobin, M. F., & Amal, J. (1 de Agosto de 2020). *Por qué la hipoxemia silenciosa de COVID-19 es desconcertante para los médicos.* Obtenido de Rev. Americana de medicina respiratoriaydecuidadoscríticos,202(3),356_360.:https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7397783/

Vanhems eta al. (27 de Enero de 2021). *Factores asociados al ingreso en unidades de cuidados intensivos en pacientes con COVID-19 en Lyon-Francia.* Obtenido de PLoS ONE16(1),e0243709.:https://journalsplosorg.translate.goog/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0243709&_x_tr_sl=en&_x_tr_tl=es&_x_tr_hl=es-419&_x_tr_pto=sc

Velez et al. (2020). *Factores clínicos pronósticos de enfermedad grave y mortalidad en pacientes con COVID-19.* Obtenido de Universidad de Antioquia, Facultad de Medicina: https://es.cochrane.org/sites/es.cochrane.org/files/uploads/COVID-19/udea-uned_sintesisrapida_covid-19_pronostico_22abril2020.pdf

Vera et al. (2021). Parámetros de laboratorio clínico en pacientes con la COVID-19. *Revista Cubana de Medicina Militar*, http://www.revmedmilitar.sld.cu/index.php/mil/article/view/1171/910.

Wang et al. (17 de Marzo de 2020). *Características clínicas de 138 pacientes hospitalizados con neumonía infectada por el nuevo coronavirus de 2019 en Wuhan, China.* Obtenido deJAMA,323(11),1061–1069.: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7042881/

Wang Yeming et al. (16 de Mayo de 2020). *Remdesivir en adultos con COVID-19 grave: un ensayo aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo y multicéntrico.* Obtenido de Lanceta,395(10236),1569-1578.: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32423584/

Weinstein et al. (Junio de 2020). *New England Juornal of Medicine*. Obtenido de Waiting for Certainty on Covid-19 Antibody Tests:

https://sarscov2gt.wordpress.com/2020/06/06/esperando-certeza-en-las-pruebas-de-anticuerpos-covid-19-a-que-costo/

Wu et al. (1 de Julio de 2020). *Risk Factors Associated With Acute Respiratory Distress Syndromeand Death in Patients With Coronavirus Disease 2019 Pneumoniain Wuhan, China.* Obtenido de JAMA Internal Medicine.180(7),934-943: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32167524/

Wu, Z., & McGoogan, J. M. (2020). *Characteristics of and Important Lessons From the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China.* Obtenido de JAMA, 323(13), 1239-1242: https://jamanetwork.com/journals/jama/article-abstract/2762130

Wu, Z., & McGoogan, J. M. (2020). *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.* Obtenido de JAMA, 323(13),1239-1242: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32091533/

Xu, Xin et al. (Septiembre de 2015). *Epidemiology and Clinical Correlates of AKI in ChineseHospitalized Adults.* Obtenido de 10(9). 1510-1518: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4559507/

Zhou et al. (28 de Marzo de 2020). *Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study.* Obtenido de Lancet. Vol.395, 1054–62: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7270627/

Zhou,Yunyun et al. (Julio de 2020). *Ocular Findings and Proportion with Conjunctival SARS-COV-2 in COVID-19 Patients.* Obtenido de American Academy of Ophthalmology, 127(7):982-983.: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32359840/

Zhu et al. (2 de Junio de 2020). *Asociación de control de glucosa en sangre y resultados en pacientes con COVID-19 y diabetes tipo 2 preexistente.* Obtenido de NFORME CLÍNICO Y TRASLACIONAL. 31(6),1068-1077.E3: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1550413120302382

Zou Xin, et al. (2020). *El análisis de datos de ARN-seq unicelular sobre la expresión del receptor ACE2 revela el riesgo potencial de diferentes órganos humanos vulnerables a la infección por 2019-nCoV.* Obtenido de Frontiers of Medicine, 14(2): https://journal.hep.com.cn/fmd/EN/10.1007/s11684-020-0754-0

Zunyou, W., & McGoogan, J. M. (2020). *Characteristics of and Important Lessons From the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China.* Obtenido de JAMA, 323(13), 1239-1242: https://jamanetwork.com/journals/jama/article-abstract/2762130

11 Anexos

11.1 Anexo 1. Informe de pertinencia

UNIVERSIDAD NACIONAL DE LOJA

CARRERA DE MEDICINA HUMANA

MEMORÁNDUM Nro.0945 DCM-FSH-UNL

PARA: Srta. Jhoanna Elizabeth Armijos Parra
ESTUDIANTE DE LA CARRERA DE MEDICINA

DE: Dra. Tania Cabrera
DIRECTORA DE LA CARRERA DE MEDICINA

FECHA: 07 de Diciembre de 2021

ASUNTO: **APROBACIÓN DE TEMA E INFORME DE PERTINENCIA DEL PROYECTO DE TESIS**

Mediante el presente me permito informarle sobre el proyecto de investigación titulado: **"Factores pronósticos de enfermedad grave de Covid – 19, en pacientes que necesitaron admisión a la Unidad de Terapia Intensiva del Hospital Isidro Ayora de Loja"** de su autoría, de acuerdo a la comunicación suscrito el 07 de Diciembre, por el Dr. Byron Garcés, Docente de la Carrera, una vez revisado y corregido, se considera **aprobado y pertinente,** puede continuar con el trámite respectivo.

TANIA VERONICA
CABRERA PARRA

Dra. Tania Cabrera
DIRECTORA DE LA CARRERA DE MEDICINA
C.c.- Archivo.
TVCP/NOT

11.2 Anexo 2. Designación de director de tesis

UNIVERSIDAD NACIONAL DE LOJA

CARRERA DE MEDICINA HUMANA

MEMORÁNDUM Nro.0947 DCM-FSH-UNL

PARA: Dr. Byron Garcés
DOCENTE DE LA CARRERA DE MEDICINA

DE: Dra. Tania Cabrera
DIRECTORA DE LA CARRERA DE MEDICINA

FECHA: 07 de Diciembre de 2021

ASUNTO: **Designar Director de Tesis**

Con un cordial saludo me dirijo a usted, con el fin de comunicarle que ha sido designado/a como Director/a de tesis del tema: **"Factores pronósticos de enfermedad grave de Covid – 19, en pacientes que necesitaron admisión a la Unidad de Terapia Intensiva del Hospital Isidro Ayora de Loja"**, autoría de la **Srta. Jhoanna Elizabeth Armijos Parra.**

Con los sentimientos de consideración y estima.

Atentamente,

TANIA VERONICA CABRERA PARRA

Dra. Tania Cabrera
DIRECTORA DE LA CARRERA DE MEDICINA
C.c.- Archivo, Estudiante.
TVCP/NOT

11.3 Anexo 3. Autorización para modificación del tema

UNIVERSIDAD NACIONAL DE LOJA

CARRERA DE MEDICINA HUMANA

Oficio Nro. 0003-D-CMH-FSH-UNL
Loja, 03 de Enero de 2022

Srta. Jhoanna Armijos
ESTUDIANTE DE LA CARRERA DE MEDICINA
Ciudad.

De mi consideración:

A través de un cordial y respetuoso saludo me dirijo a usted, a la vez que me permito informarle sobre el proyecto de investigación denominado: **"Factores pronósticos de enfermedad grave de Covid – 19, en pacientes que necesitaron admisión a la Unidad de Terapia Intensiva del Hospital Isidro Ayora de Loja"**, de su autoría, de acuerdo a la comunicación suscrita por el Dr. Byron Garcés, Docente de la Carrera y en calidad de director de tesis, con fecha 17 de diciembre de 2021, propone la modificación del tema con fin de acogerse al número de palabras permitidas en el tema, sugerido el siguiente: **"Factores pronósticos de Covid-19 grave, en pacientes admitidos a la Unidad de Terapia Intensiva del Hospital Isidro Ayora de Loja"**.

Esta Dirección en vista de lo solicitado y expuesto, procede autorizar la **modificación del tema**, puede continuar con el trámite respectivo.

Atentamente,

TANIA VERONICA CABRERA PARRA

Dra. Tania Cabrera
DIRECTORA DE LA CARRERA DE MEDICINA
C.c.- Archivo, Estudiante.
TVCP/NOT

11.4 Anexo 4. Solicitar autorización para el desarrollo del trabajo de investigación.

UNIVERSIDAD NACIONAL DE LOJA

CARRERA DE MEDICINA HUMANA

MEMORÁNDUM Nro.0956 DCM-FSH-UNL

PARA: Dr. Oswaldo Aguirre
GERENTE DEL HOSPITAL GENERAL ISIDRO AYORA LOJA
Dr. Darwin Astudillo Navarrete
DIRECTOR MÉDICO DEL HOSPITAL ISIDRO AYORA DE LOJA

DE: Dra. Tania Cabrera
DIRECTORA DE LA CARRERA DE MEDICINA

FECHA: 08 de Diciembre de 2021

ASUNTO: **SOLICITAR PERMISO PARA ACCEDER A RECOLECTAR DATOS**

Por medio del presente, me dirijo a usted con la finalidad de expresarle un cordial y respetuoso saludo, deseándole éxito en el desarrollo de sus delicadas funciones. Aprovecho la oportunidad para solicitarle de la manera más respetuosa se digne conceder su autorización a la **Srta. Jhoanna Elizabeth Armijos Parra**, estudiante de la Carrera de Medicina Humana de la Universidad Nacional de Loja, para acceder a las historias clínicas en el periodo de Abril 2020 a Abril 2021 del departamento de Archivo; información que servirá para cumplir con el trabajo de investigación denominado: **"Factores pronósticos de enfermedad grave de Covid – 19, en pacientes que necesitaron admisión a la Unidad de Terapia Intensiva del Hospital Isidro Ayora de Loja"**; trabajo que lo realizará bajo la supervisión del **Dr. Byron Garcés**, Catedrático de esta Institución.

Por la atención que se digne dar al presente, le expreso mi agradecimiento personal e institucional.

Atentamente,

TANIA VERONICA CABRERA PARRA

Dra. Tania Cabrera
DIRECTORA DE LA CARRERA DE MEDICINA
Contacto del Estudiante: celular 0985265937 correo: jhoanna.armijos@unl.edu.ec
C.c.- Archivo, Estudiante.
TVCP/NOT

11.5 Anexo 5. Autorización para el desarrollo del trabajo de investigación.

República del Ecuador

Ministerio de Salud Pública

Hospital General Isidro Ayora

Proceso de Docencia e Investigación

Oficio Nro. MSP-CZ7-HIAL-PDI-2022-18-M

Loja, 11 de Abril del 2022

Srta. Jhoanna Elizabeth Armijos Parra.
ESTUDIANTE DE LA CARRERA DE MEDICINA DE LA UNIVERSIDAD NACIONAL DE LOJA.
Ciudad.-

De mis consideraciones:

Por medio de la presente me permito informar a usted que luego de revisar su Proyecto de Investigación titulado "Factores pronósticos de Covid-19 grave, en pacientes admitidos a la Unidad de Terapia Intensiva del Hospital Isidro Ayora de Loja", lo encuentro PERTINENTE Y FACTIBLE de realizar, por lo que autorizo el desarrollo del mismo en esta Casa de Salud, para lo cual se comunicará a la Responsable de Admisiones para que se le preste las facilidades del caso para su realización.

Particular que comunico para los fines pertinentes.

Atentamente:

Dr. Marco Medina Sarmiento.
RESPONSABLE DE DOCENCIA E INVESTIGACIÓN DEL HIAL

HOSPITAL GENERAL ISIDRO AYORA
DOCENCIA E INVESTIGACIÓN

11.6 Anexo 6. Certificado de traducción del resumen al idioma inglés

CHC HOUSE CENTER

"Make today so awesome, yesterday gets jealous."

Loja, 24 de Febrero 2022

El que suscribe, en representación del *The Canadian House Center*, centro particular especializado en la enseñanza del idioma inglés como lengua extranjera.

Certifica. -

Que el resumen de Tesis titulada *"Factores pronósticos de Covid-19 grave, en pacientes admitidos a la Unidad de Terapia Intensiva del Hospital Isidro Ayora de Loja"*, realizada por la *Sra. Jhoanna Elizabeth Armijos Parra,* con cédula de identidad *1104998875*, egresada de la Carrera de Medicina de la UNIVERSIDAD NACIONAL DE LOJA, ha sido debidamente traducida por el Lic. Rene Morocho Director Académico de nuestra prestigiosa entidad especializada en la buena enseñanza del idioma inglés.

Es todo cuanto puedo decir en honor a la verdad, pudiendo la interesada hacer uso del presente certificado en lo que estime conveniente.

INTERNATIONAL LANGUAGE SCHOOL CHC LOJA - ECUADOR

Lic. René Morocho Romero
Coordinador Académico General
THE CANADIAN HOUSE CENTER

CHC MATRÍZ: Venezuela 19 - 77 e/ José María Peña y Av. Pío Jaramillo Alvarado
CHC CENTRO: Miguel Riofrío 14 - 35 entre Bolívar y Sucre
2565257 (Chc Centro) - 2585435 (Chc Matríz)

www.thecanadianhousecenter.com
CHCLoja

11.7 Anexo 7. Formulario para la recolección de datos

UNIVERSIDAD NACIONAL DE LOJA
FACULTAD DE LA SALUD HUMANA
CARRERA DE MEDICINA HUMANA
FICHA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

Yo, Jhoanna Elizabeth Armijos Parra, con CI: 1104998875, en calidad de estudiante de la Carrera de Medicina Humana de la Universidad Nacional de Loja, dentro de normas de bioseguridad y con las autorizaciones pertinentes realizare la presente investigación de los "*Factores pronósticos de covid-19 grave, en pacientes admitidos a la Unidad de Terapia Intensiva del Hospital Isidro Ayora de Loja".*

DATOS GENERALES

Nombres y Apellidos: _____

CI:_____HC: _____

SEXO	FEMENINO	
	MASCULINO	

EDAD		
18-29	30-59	>60

FACTORES CLÍNICOS

COMORBILIDADES		
ASMA	SI	NO
EPOC	SI	NO
HTA	SI	NO
DM2	SI	NO
OBESIDAD	SI	NO
ENFERMEDADES HEPATICAS	SI	NO
DISLIPIDEMIAS	SI	NO
ERC	SI	NO
VIH	SI	NO
CANCER	SI	NO
OTROS	SI	NO

Tiempo de Enfermedad: ___

SEVERIDAD CLÍNICA	
MODRADO	
SEVERO	

SINTOMAS					
Malestar General	SI	NO	Mialgias	SI	NO
Fiebre	SI	NO	Artralgias	SI	NO
Disnea	SI	NO	Dolor de pecho	SI	NO
Tos	SI	NO	Cefalea	SI	NO
Congestión nasal	SI	NO	Anosmia	SI	NO
Odinofagia	SI	NO	Disgeusia	SI	NO
Diarrea	SI	NO	Otros	SI	NO
Dolor abdominal	SI	NO			

FRECUENCIA RESPIRATORIA		FRECUENCIA CARDIACA		PRESIÓN ARTERIAL MEDIA	
< 30 rpm		< 60-100 lpm		< 65 mmHg	
>30 rpm		>100 lpm		>65 mmHg	

SATURACIÓN DE OXIGENO	
>90%	
85-90%	
80.84%	
<80%	

Marcadores Inflamatorios

FACTORES DE LABORATORIO

PCR		LDH		FERRITINA		Interleucina-6		Procalcitonina	
< 5.0 mg/L		< 240.0 U/L		<400ng/ml		<9 pg/ml		<0,5 ng/dl	
>5.0mg/L		240.0 - 480.0U/L		>400ng/ml		>9 pg/ml		0,5 - 2 ng/dl	
		>480.0 U/L						> 2 ng/dl	

Perfil Hematológico

Leucocitos		Linfocitos		Neutrófilos		Plaquetas		Hemoglobina	
<4.8 10^3 u/L		<30.5%		<40%		<130.0 10^3 u/L		<14 g/dl	
4.8 -10 10^3u/L		30.5 -45.5%		40-65%		130.0 - 400.0 10^3 u/L		14-18 g/dl	
>10 10^3 u/L		>45.5%		>65%		>400.0 10^3 u/L		>18 g/dl	

Perfil metabolico		Perfil de Coagulación			Perfil Hepático	
Glucosa basal		TP	TTP	Dímero D	TGO	TGP

<109 mg/dl		<10.8 seg		<20 seg		<0.50 ug/ml		<40 U/l		<40 U/l	
>109 mg/dl		10.8 - 14.5 seg		20-42 seg		> 0.50 ug/ml		>40 U/l		>40 U/l	
		>14.5 seg		>42 seg							
Función Renal				**Relación entre la presión arterial de oxígeno y la fracción inspirada de oxígeno (PAFI)**							
Urea		**Creatinina**		>300 Normal							
<50.0 mg/dl		<1.1 mg/dl		200-300 Leve							
>50.0 mg/dl		>1.1 mg/dl		100-200 Moderado							
				<100 Severo							

11.8 Anexo 8. Certificación del Tribunal de Grado

CERTIFICACIÓN DEL TRIBUNAL DEGRADO

Loja, 17 de mayo de 2022

En calidad del tribunal calificador del trabajo de titulación titulada **Factores pronósticos de Covid-19 grave, en pacientes admitidos a la Unidad de Terapia Intensiva del Hospital Isidro Ayora de Loja**, de la autoría de la Sra. Jhoanna Elizabeth Armijos Parra portador/a de la cédula de identidad Nro. 1104998875 previo a la obtención del título de Médico General, certificamos que se ha incorporado las observaciones realizadas por los miembros del tribunal, por tal motivo se procede a la aprobación y calificación del trabajo de titulación de grado y la continuación de los trámites pertinentes para su publicación y sustentación pública.

APROBADO

Tania Verónica Cabrera Parra Mg. Sc.
PRESIDENTE

María Esther Reyes Rodríguez Mg. Sc.
VOCAL

Raúl Arturo Pineda Ochoa Esp.
VOCAL

11.9 Anexo 9. Proyecto de tesis

UNIVERSIDAD NACIONAL DE LOJA

FACULTAD DE SALUD HUMANA

CARRERA DE SALUD HUMANA

PROYECTO DE INVESTIGACION

Factores pronósticos de Covid- 19 grave, en pacientes admitidos a la Unidad de Terapia Intensiva del Hospital Isidro Ayora de Loja

Autor: Jhoanna Elizabeth Armijos Parra

CI: 1104998875

Loja – Ecuador

2021

1 Tema

Factores pronósticos de Covid-19 grave, en pacientes admitidos a la Unidad de Terapia Intensiva del Hospital Isidro Ayora de Loja

2 Problemática

El 31 de Diciembre de 2019, un brote de casos de una neumonía grave se inició en la ciudad de Wuhan, provincia de Hubei, en China. Los primeros casos reportados correspondían a personas que trabajaban o frecuentaban un mercado de comidas de mar, el cual también distribuía otros tipos de carne, incluyendo de animales silvestres, tradicionalmente consumidospor la población local (Diaz & Toro, 2020).

La mayoría de los casos se diagnosticaron en la provincia de Hubei (75%) y la mayoría informó exposiciones relacionadas con Wuhan (86%; es decir, residente o visitante de Wuhan o contacto cercano con residente o visitante de Wuhan). Las personas que habían estado en contacto con los casos de COVID-19, se les pidió que se pusieran en cuarentena en casa, o se las llevaba a instalaciones especiales de cuarentena, donde se les podía monitorear la aparición de síntomas. Se cancelaron todas las celebraciones y el tráfico en Wuhan y Hubei. Todas estas medidas fueron instituidas para lograr el distanciamiento social (Wu & McGoogan, Characteristics of and Important Lessons From the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China, 2020)**.**

Los pacientes tenían entre 30 y 79 años de edad en un 87%, un porcentaje 1% comprendía edades de 9 años o menos, también constituyeron un 1% edades entre 10 y 19 años y el 3% restante solo tenía 80 años o más.

Las manifestaciones clínicas eran variables, desde una infección asintomática hasta la neumonía grave que requería ventilación asistida con desenlace fatal. La forma asintomática y las presentaciones leves eran más comunes en niños, adolescentes y adultos jóvenes, en tanto que las formas graves se observaban más en los mayores de 65 años y en personas con condiciones crónicas como diabetes, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), enfermedad cardiovascular o cerebrovascular, e hipertensión, entre otras (Diaz & Toro, 2020).

Los casos se clasificaron como leves (81%; es decir, no neumonía y neumonía leve). Sin embargo, el 14% fueron graves (es decir, disnea, frecuencia respiratoria ≥30 / min, saturación de oxígeno en sangre ≤93%, presión parcial de oxígeno arterial a fracción de proporción de oxígeno inspirado <300, y / o infiltrados pulmonares> 50% en 24 a 48 horas), y el 5% fueron críticos (es decir, insuficiencia respiratoria, choque séptico y / o disfunción o fallo de múltiples órganos) (Wu & McGoogan, Characteristics of and Important Lessons From the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China, 2020).

A partir de ahí, el número de pacientes contagiados fue aumentando exponencialmente en China continental, y para el 30 de enero se habían reportado 9.692 casos en toda China y 90 casos en diferentes países incluyendo Taiwán, Tailandia, Vietnam, Malasia, Nepal, Sri Lanka, Camboya, Japón, Singapur, la República de Corea, Emiratos Árabes Unidos, Estados Unidos, Filipinas, India, entre otros (Koury & Hirschhaut, 2020).

La epidemia de COVID-19 fue declarada por la Organización Panamericana de la Salud (OPS, 2020) una emergencia de salud pública de preocupación internacional el 30 de enero del 2020. A finales de febrero del mismo año, el número de casos de COVID-19 fuera de China se multiplico por 13, y el número de países afectados se triplico. Se informó la existencia de 118 000 casos positivos confirmados en 114 países, y 4291 defunciones. Ante este acontecimiento el Director General de la Organización Mundial de la Salud (OMS), el doctor Tedros Adhanom Ghebreyesus, declaro una nueva pandemia por coronavirus 2019 (COVID-19) el 11 de Marzo del 2020.

Según el Servicio Nacional de Gestión de Riesgos y Emergencias del Ecuador (SNGR, 2020) "el 29 de febrero de 2020 se confirmó el primer caso de coronavirus en Ecuador. El trece de Marzo del 2020, se activó el Centro de operaciones de emergencia (COE) para la coordinación de la emergencia" (p.1).

Actualmente la OMS (2021) notificó 228.068.334 casos acumulados confirmados de COVID-19 a nivel global, incluyendo 4.685.658 defunciones. El 38,6% de los casos y 46,4% de las defunciones globales fueron aportadas por la región de las Américas. La subregión de América del Norte presentó las mayores proporciones de casos mensuales 69% y de defunciones 51% en el mes de agosto para la Región de las Américas. Las subregiones de América del Norte y el Caribe tuvieron los mayores aumentos porcentuales tanto de casos (172% y 54%, respectivamente) como de defunciones (205% y 61%, respectivamente).

Hasta el momento, el Ministerio de Salud Pública del Ecuador (MSP, 2021) ha tomado 2'013.368 muestras para Reacción en Cadena de Polimerasa con Reverso Transcripción (RT-PCR) COVID-19 de las cuales 526.870 son casos confirmados con pruebas PCR. El 51% (269.002) son de sexo masculino, mientras que el 49% (257.868) pertenecen al sexo femenino. A nivel nacional el mayor número casos Covid-19 confirmados, se encuentran en la provincia de Pichincha con un total de 196.133, luego le sigue la provincia del Guayas con 72.799, Manabí con 34.975, Azuay con 29.324, el Oro con 24.432, la provincia de Loja con 18.462. Siendo Galápagos con un número menor de contagios de 1512. A la fecha se evidencia un total de defunciones por año por Covid-19 confirmados de 8.065 y

probables de 1.392, dando un total de 9.457, cabe mencionar que durante el año 2020 las cifras de fallecidos por año por Covid-19 fue de 23.793 (Confirmados 15.490, probables 8.303).

La enfermedad COVID-19, puede progresar a una forma de neumonía grave en el 10 a 15% de los pacientes, y continuar hasta un estado de enfermedad crítica, caracterizado por la presencia de síndrome de dificultad respiratoria agudo (SDRA) y falla orgánica multisistémica (FOM). Estos pacientes críticos hacen parte del 5% que requieren tratamiento en UCI y uso de ventilación mecánica. Se encontró que a mayor edad hay mayor riesgo de enfermedad grave. En adultos, la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) puede incrementar el riesgo de enfermedad grave y de admisión a UCI. La enfermedad cardiovascular, la hipertensión arterial, y la diabetes mellitus también pueden incrementar el riesgo de presentar enfermedad grave y admisión a UCI. (Velez et al., 2020)

Vélez et al. (2020) señalan que "existen pruebas de laboratorio con probable valor pronóstico para este desenlace, se consideraron el recuento de linfocitos, niveles de LDH, dímero-D, IL-6, PCR y procalcitonina" (p.12)

Nunca se visto una pandemia provocada por un coronavirus y que pueda ser controlada al mismo tiempo. Desde su aparición diversas organizaciones mundiales, internacionales y locales de la Salud, están en constantes investigaciones científicas, donde no solamente se busca el origen y cura de la enfermedad. Se estudia el comportamiento progresivo del Virus COVID-19, de una forma leve o moderada a grave e inclusive a enfermedad crítica, caracterizada por la aparición de síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA) y falla orgánica multisistémica (FOM), que en algunas ocasiones tiene desenlaces fatales.

Para optimizar la atención de los pacientes y la asignación de recursos durante esta pandemia, se necesitan con urgencia identificar factores pronósticos, tanto clínicos como de laboratorio, que permitan estratificar el riesgo de los pacientes y controlar activamente la gravedad de la enfermedad.

Por lo antes descrito me he propuesto realizar este estudio para así marcar un precedente para investigaciones futuras.

2.1 Pregunta de investigación

¿Cuáles son los factores pronósticos clínicos y de laboratorio de Covid - 19 grave, en pacientes admitidos a la Unidad de Terapia Intensiva del HospitalIsidro Ayora de Loja?

3 Justificación

La enfermedad del coronavirus 2019 (COVID-19) causada por el síndrome respiratorio agudo grave de tipo 2 (SARS-CoV-2), desde su aparición se puede observar que tiene un comportamiento clínico variado, progresa de una forma leve o moderada a grave e inclusive a enfermedad crítica, caracterizada por la aparición de síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA) y falla orgánica multisistémica (FOM), que en algunas ocasiones tiene desenlaces fatales.

Centro de Coordinación de Alertas y Emergencias Sanitarias (CCAES, 2021), manifiesta que las características clínicas están vinculadas con la edad, pues a mayor edad mayor riesgo de enfermedad grave, a este factor sumándole que la persona padezca de alguna otra comorbilidad que ponga en riesgo la vida del paciente. Se han realizado estudios a nivel mundial, donde se estima que enfermedades cardiovasculares, hipertensión arterial, diabetes mellitus y otras que comprometan su estado inmunológico, son factores de riesgo para enfermedad grave por Covid- 19 y admisión a UCI, donde el curso clínico de la enfermedad se ve afectado por la capacidad diagnóstica y de vigilancia en distintos momentos de la epidemia. Según la experiencia del brote de China, 80% de los casos confirmados tuvieron sintomatología entre leve y moderada (incluyendo casos de neumonía leve), 13,8% tuvieron un curso clínico grave (disnea, taquipnea ≥30/min, saturación O2≤93%, PaO2/FiO2 ≤300, y/o infiltrados pulmonares de ≥50% de los campos radiológicos en 24-48%) y 6,1% presentaron un curso crítico (insuficiencia respiratoria, shock séptico y/o fallo multiorgánico).

A nivel global se analizan diversos marcadores de laboratorio para analizar la gravedad de la enfermedad y así evitar complicaciones o desenlaces fatales de los pacientes con covid-19. El estudio de Gong et al. (2020), elaboró un nomograma conformado por un indicador clínico y seis de laboratorio (edad, LDH, PCR, el coeficiente de variación del ancho de distribución de glóbulos rojos, BUN, albúmina, y bilirrubina directa), encontrando que puede identificar tempranamente a pacientes graves con COVID-19, también proponen un modelo predictivo (denominado CALL) que contiene 4 variables: comorbilidad, edad, recuento de linfocitos y LDH. Los investigadores desarrollaron un nomograma con las cuatro variables y reportaron buenos índices de concordancia (0.86, IC95% 0.81 - 0.91) y curvas de calibración bien ajustadas.

En la actualidad no existe ningún factor clínico o de laboratorio complementario, que sea lo suficientemente sensible y específico para predecir de forma pragmática su curso de la

covid-19, de aquellos pacientes que necesitan admisión a las Unidades de Terapia Intensiva. A medida que se disponga de más datos y se informen de más estudios, permitirá que surjan parámetros de laboratorio y factores clínicos que ayuden a discernir entre los casos graves y los no graves, incluso entre los pacientes que tienen más posibilidades de morir por un alto grado de riesgo.

Es por ello que para seguir combatiendo la pandemia de COVID-19, aún queda mucho camino por recorrer, la situación epidemiológica es cambiante y por ello las medidas adoptadasen relación con el diagnóstico también deberán ser dinámicas.

Por tal motivo es primordial aportar al estudio de esta nueva enfermedad, analizando principalmente los factores de riesgo pronóstico de enfermedad grave por Covid-19, y así explotar al máximo la capacidad diagnóstica y actuar con rapidez frente a situaciones emergentes en el contexto de la pandemia.

4 Objetivos

4.1 Objetivo General

- Determinar los factores pronósticos clínicos y paraclínicos de enfermedad grave de Covid 19 en pacientes que necesitaron admisión a la Unidad de Terapia Intensiva del Hospital Isidro Ayora de Loja, durante el periodo de Abril 2020 - Abril 2021.

4.2 Objetivos Específicos

- Identificar por edad y por sexo el número de pacientes diagnosticados de Covid - 19, que ingresaron a la Unidad de Terapia Intensiva.
- Conocer las comorbilidades más prevalentes de Covid -19 grave, de los pacientes que fueron admitidos a la Unidad de Terapia Intensiva del Hospital Isidro Ayora de Loja.
- Analizar el tiempo de presentación de la enfermedad asociado a la severidad clínica de los pacientes con covid-19 que ingresaron a la unidad de terapia intensiva del hospital Isidro Ayora de Loja.
- Determinar por edad y por sexo los signos y síntomas pronósticos de enfermedad grave de Covid -19 de los pacientes admitidos a la Unidad de Terapia Intensiva.
- Identificar las principales pruebas de laboratorio que contribuyeron al diagnóstico de enfermedad grave de Covid-19, en pacientes que ingresaron a la Unidad de Terapia Intensiva.

Esquema de Marco Teórico

5 Marco Teórico 8

5.1 Covid 19 8

5.1.1 Historia. 8

5.1.2 Epidemiología..... 10

5.1.3 Agente etiológico..... 16

5.1.4 Estructura molecular del SARS.CoV-2. 16

5.1.5 Replicación viral. 17

5.1.6 Vías de transmisión. 17

5.1.6.1 Transmisión de animal a humano 18

5.1.6.2 Transmisión por contacto cercano de persona a persona. 18

5.1.6.3 Transmisión aérea. 19

5.1.6.4 Transmisión por saliva. 19

5.1.6.5 Transmisión a través del contacto con superficies contaminadas 19

5.1.6.6 Transmisión por a aerosoles. 19

5.1.6.7 Transmisión vertical. 20

5.1.7 Patogenia.. 20

5.1.8 Respuesta inmune en la COVID-19. 21

5.1.9 Periodo de incubación.. 23

5.2 Factores pronósticos de COVID-19 grave..... 24

5.2.1 Tiempo de presentación de los síntomas. 25

5.2.2 Gravedad clínica de COVID-19. 25

5.2.3 Factores clínicos. 27

5.2.3.1 Edad. 27

5.2.3.2 Sexo. 28

5.2.3.3 Comorbilidades.). 28

5.2.3.3.1 Asma. 28

5.2.3.3.2 Enfermedad pulmonar obstructiva crónica. (EPOC) 28

5.2.3.3.3 Hipertensión arterial. 28

5.2.3.3.4 Diabetes mellitus (DM). 29

5.2.3.3.5 Obesidad. 29

5.2.3.3.6 Dislipidemias 30

5.2.3.3.7 Enfermedades hepáticas. 30
5.2.3.3.8 Enfermedad renal crónica (ERC). 31
5.2.3.3.9 Virus de inmunodeficiencia humana (VIH). 31
5.2.3.3.10 Cáncer. 32
5.2.3.3.11 Enfermedad cardiovascular. 33
5.2.3.3.12. Manifestaciones en otros sistemas. 37
5.2.4 Factores paraclínicos.. 38
5.2.4.1 Marcadores Inflamatorios. *38*
5.2.4.1.1 Proteína C reactiva (PCR). 38
5.2.4.1.2 Deshidrogenasa láctica (LDH). 39
5.2.4.1.3 Ferritina. 39
5.2.4.1.4 Interleucina 6. 40
5.2.4.1.5 Procalcitonina (PCT). 40
5.2.4.2 Perfil de coagulación. *41*
5.2.4.2.1 Tiempo de protrombina (TP). 41
5.2.4.2.2 Tiempo de tromboplastina parcial (TTP). 41
5.2.4.2.3 Dimero D. 41
5.2.4.3 Perfil hematológico.. ..... *42*
5.2.4.3.1 Leucocitos. 42

6 Metodología

6.1 Área de estudio y tiempo

El presente estudio se desarrollará en el Hospital Isidro Ayora de Loja, que se encuentra ubicada en la ciudad de Loja Cantón Loja. El periodo de tiempo va desde abril 2020 – abril 2021.

6.2 Tipo de estudio

Analítico, transversal, retrospectivo y cuantitativo.

6.3 Universo

571 historias clínicas de los pacientes que fueron hospitalizados con Covid-19 confirmado, del Hospital Isidro Ayora de Loja.

6.4 Muestra

102 historias clínicas de los Pacientes que ingresaron a la Unidad de Cuidados Intensivos, del Hospital Isidro Ayora de Loja, durante el periodo Abril 2020 a Abril 2021, y que cumplen con todos los criterios de inclusión y exclusión.

6.5 Criterios de selección

6.5.1 Criterios de inclusión.

- Historias Clínicas de pacientes que ingresaron al Servicio del Área de Covid-19 por emergencia o derivados de otros servicios y fueron hospitalizados.
- Pacientes con diagnóstico presuntivo Covid-19 hospitalizados, más resultado de prueba rápida positiva, con toma de muestra de hisopado nasofaríngeo en el servicio de emergencia, pero que en 72 horas posterior al ingreso a la Unidad de Terapia Intensiva resulta positivo.
- Historias clínicas de Pacientes con diagnostico confirmado de Covid- 19, mediante Reacción en Cadena de Polimerasa (PCR) que fueron hospitalizados en el servicio de emergencia y fueron trasladados en menos de 24 horas a la Unidad de terapia intensiva.
- Pacientes diagnosticados por tomografía computarizada mayor a CO-RADS 4 más clínica de infección respiratoria.

6.5.2 Criterios de exclusión.

- Historias clínicas de pacientes con diagnóstico de COVID 19 en el Hospital Isidro Ayora de Loja que no estuvieron dentro del rango de tiempo del estudio.

- Historias clínicas de pacientes con diagnóstico presuntivo de COVID 19, que fueron ingresados a la Unidad de Terapia Intensiva, sin toma de muestra de hisopado nasofaríngeo.
- Historias clínicas de pacientes con diagnóstico positivo de covid-19, procedentes de otra institución de salud privada o pública, que ingresa por el servicio de emergencia y fueron trasladado inmediatamente a la Unidad de Terapia Intensiva y fallece a su llegada sin resultados de laboratorio en la institución.

6.6 Técnicas y procedimientos

Se elaborará una hoja de recolección de datos en el programa Word 2013, diseñado por mi autoría. Luego se elaborara una base de datos en el programa Excel 2013 la misma que luego será ingresada para el procesamiento de datos en el SPSS Versión 27.

La información necesaria de los pacientes se obtendrá mediante los registros administrativos y las historias clínicas; cuyos datos pasaran a una ficha de recolección de datos para su posterior análisis y ser procesara en la base de datos de SPSS Versión 27 y posteriormente analizar mediante tablas porcentuales cada una de las variables en estudio.

6.6.1 Fase preanalítica. Previamente se acudirá al Hospital Isidro Ayora de Loja, con el permiso firmado por el Director del Hospital Isidro Ayora de Loja. Dr. Darwin Astudillo, para solicitar la colaboración en que el servicio de estadística y me permitan tener acceso a las historias clínicas de los pacientes que tuvieron Covid-19 y fueron ingresados a la Unidad de Terapia Intensiva.

Luego se dejará el permiso y certificación para la recolección de datos al jefe encargado de Archivo, dándole una referencia de mi tema de estudio y me pueda dar acceso a la recolección de los datos.

También se solicitará permiso al jefe de archivo al acceso del registro de egresos de todos los pacientes que fueron dados de alta de la Unidad de Terapia Intensiva, durante el período Abril 2020-Abril 2021.

6.6.2 Fase analítica. Comprometimiento a cumplir con todas las medidas de bioseguridad durante el proceso de revisión de historias clínicas, como también a respetar el horario designado por el jefe encargado para la recolección de datos.

La recolección de la muestra se realizará de la siguiente manera:

Se seleccionará del registro de egresos todos los pacientes que fueron dados de alta con el diagnóstico de covid-19 y que cumplen con todos los criterios de inclusión y exclusión. Luego

se ingresará al formulario de recolección de datos para posteriormente ingresar a la base de datos de Exel 2013 y ser procesados en el programa SPSS Versión 27. Luego se analizara cada una de las variables de estudio en tablas porcentuales.

6.6.3 Fase Posanalítica. Luego de la recolección de los datos, se procesarán y almacenarán los datos obtenidos en los programas Microsoft Excel 2013 y SPSS Version 27, para luego ser analizados en las tablas de frecuencia y porcentaje y chi cuadrado por bondad y ajuste, y finalmente ingresarlos a Microsoft Word 2013.

6.7 Recursos

6.7.1 Materiales. Impresora, material de escritorio, Laptop, transporte, historias clínicas de pacientes Covid-19, Excel 2013, Word 2013, SPSS Versión 27.

6.7.2 Instalaciones. Hospital General Isidro Ayora Loja Área de Covid-19.

6.7.3 Material Humano

- Autoridades: Gestora de la Carrera de Medicina, Director de tesis. Director del Hospital Isidro Ayora de Loja, Director del hospital Isidro Ayora de Loja, Jefe/a del servicio de Archivo del Hospital Isidro Ayora de Loja.
- Autora del proyecto de investigación: Jhoanna Elizabeth Armijos Parra.

6.8 Variables

VARIABLES	DEFINICION CONCEPTUAL	DEFINICIÓN OPERACIONAL	INDICADORES	TIPO DE VARIABLE	ESCALA DE MEDICION	INSTRUMENTO
Sexo	Condiciónorgánica que distingue a los machos de las hembras.	Fenotipo del paciente registradoen la historia clínica.	Masculino Femenino	Cualitativa	Dicotómica nominal	Ficha de recolección de datos
Edad	Cantidad deaños que ha vivido una persona hasta la actualidad.	Tiempo en años desde el nacimiento registrado en la historia clínica.	18-29 años 30– 59 años >60 años	Cuantitativa	Discreta	Ficha de recolección de datos
Comorbilidades	La presencia deuno o más trastornos (o enfermedades) además de la enfermedad o trastorno primario.	Enfermedades que tiene diagnosticadas el paciente al momento del ingreso al hospital	Asma Epoc Hipertensión Arterial DMT2 Obesidad Dislipidemias Enfermedades hepáticas Enfermedad Renal Crónica VIH Cáncer Otros	Cualitativa	Politómica nominal	Ficha de recolección de datos
Tiempo de enfermedad	Tiempo desde el inicio delos síntomas hasta el ingreso al hospital.	Tiempo transcurre desde el primer síntoma.	Días	Cuantitativa	Continua	Ficha de recolección de datos
	Clasificación que permite determinar el nivel de	Clasificación según guía técnica del Minsa de diagnóstico y				

Severidad clínica	severidad	tratamiento de covid-19 y según la escala del CURB- 65que evalúa: Confusión Urea > 42mg/dL Frecuencia respiratoria > 30rpm Presión arterial sistólica < 90 mmHg Presiónarterial diastólica < 60 mmHg Edad > 65años Moderada: SCORE ≤2 Severo : SCORE >3	Moderado Severo	Cualitativa	Dicotómica Ordinal	Ficha de recolección de datos
Saturación de oxígeno de ingreso	Nivel de oxigenación en la sangre	Valor registrado en historia clínica al ingreso.	> 90% 85-90% 80-84% <80%	Cuantitativa	Intervalo	Ficha de recolección de datos
Frecuencia respiratoria	Ciclos respiratorios que aparecen en un individuo durante un minuto,formado por una inspiración y una espiración.	Numero de respiracioness por minuto de covid-19 grave, de la guía de manejo clínico de la COVID (25 de enero de 2021) OMS.	> 30 rpm <30 rpm	Cuantitativa	Discreta	Ficha de recolección de datos

Frecuencia cardiaca	Número de latidos por minuto	Númerode latidos porminuto registrado enla historia clínica al ingreso	>110 <110	Cuantitativa	Discreta	Ficha de recolección de datos
Presión arterial media	Presión promedio en lasgrandes arteriasdurante el ciclocardiaco.	Valor registrado en historia clínica al ingreso	< 65 mmHg >65 mmHg	Cuantitativa	Discreta	Ficha de recolección de datos
Síntomas	Problemafísico o mental que presenta una persona, el cual puede indicar una enfermedad o afección	Síntomas que el pacientepresenta al momento del ingreso al hospital.	Malestar General Fiebre Disnea Tos Congestión nasal Odinofagia Diarrea Dolor abdominal Mialgias Artralgias Dolor de pecho Cefalea Anosmia Disgeusia Falta de aire Otros	Cualitativa	Politómica nominal	Ficha de recolección de datos
PCR	La PCR es una proteína producida por el hígado. Se envía al torrente sanguíneo en respuesta a una inflamación.	Valor de PCR registrado en historia clínica	>5,0 mg/dl <5,0 mg/dl	Cuantitativa	Continua	Ficha de recolección de datos

LDH (Lactato deshidrogenasa)	Enzima catalizadora que se encuentra en muchos tejidosdel cuerpo, mayor % en elcorazón, hígado, riñones, músculos, glóbulos rojos, cerebro y pulmones.	Valor registrado en historia clínica	> 240.0 U/L 240.0 - 480.0 U/L >480.0 U/L	Cuantitativa	Intervalo	Ficha de recolección de datos
Ferritina	Proteína almacenadora, transportadora y liberadora de forma controlada de hierro.	Valor registrado en historia clínica	>400 ng/ml <400 ng/ml	Cuantitativa	Intervalo	Ficha de recolección de datos
Interleucina 6	Glucoproteína secretada por los macrófagos, células T, células endoteliales y fibroblastos. Es una citocina con actividad antiinflamatoria (miocina) y proinflamatoria.	Valor registrado en historia clínica	>9 pg/ml <9 pg/ml	Cuantitativa	Intervalo	Ficha de recolección de datos
Procalcitonina	Es el precursor de la hormona calcitonina, se produce por muchas de las células del cuerpo, generalmente en respuesta a las	Valor registrado en historia clínica	<0,5 ng/ml 0,5-2 ng/dl >0,5ng/dl	Cuantitativa	Intervalo	Ficha de recolección de datos

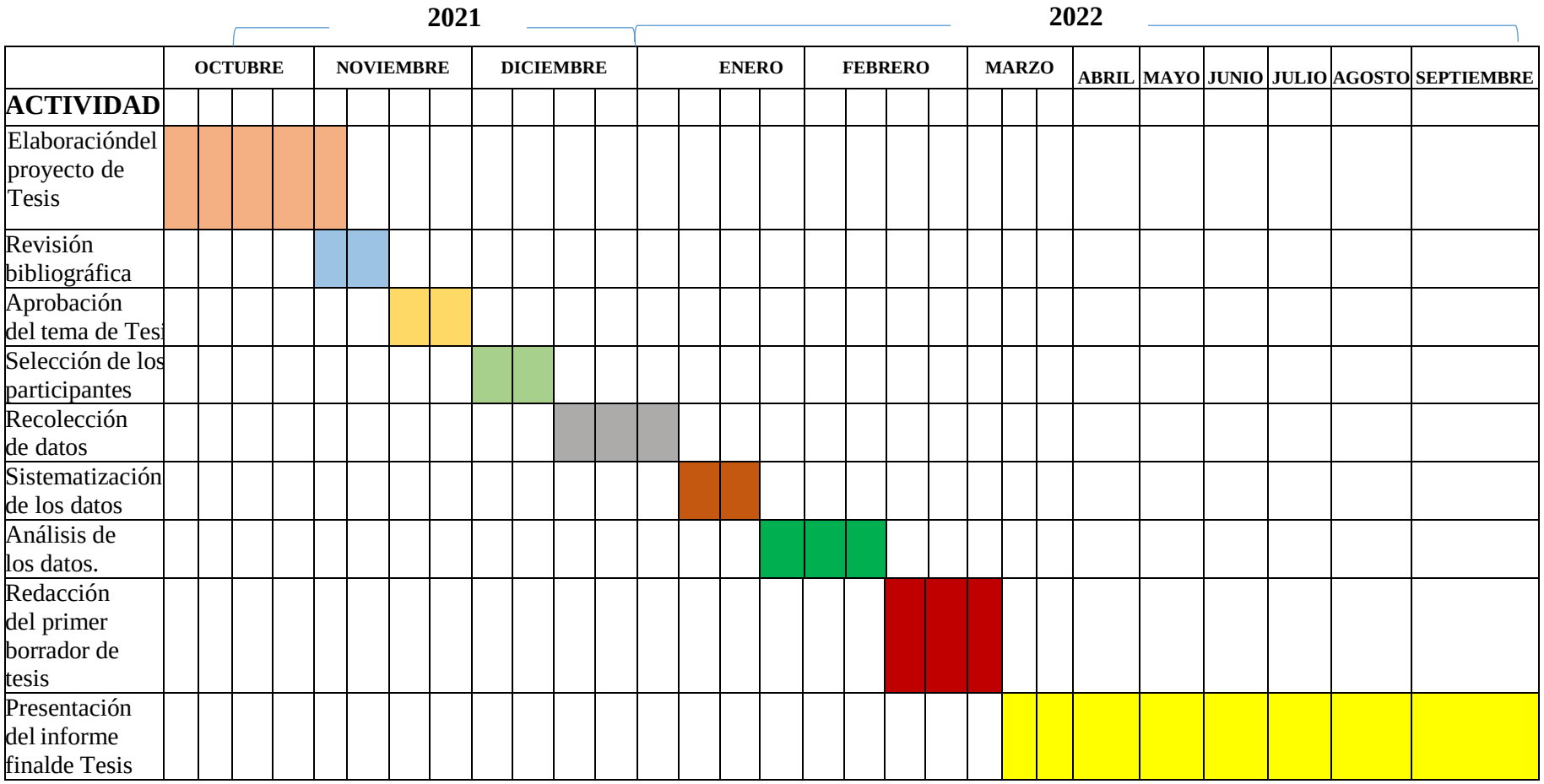
	infecciones bacterianas pero también cuando existe daño en los tejidos.					
Glucosa	Es la medida de concentraciónn de glucosa libre en la sangre, sueroo plasma sanguíneo	Valor registrado en historia clínica	>109.0 mg/dl < 109.0 mg/dl	Cuantitativa	Intervalo	Ficha de recolección de datos
TP (Tiempo de protrombina)	Prueba de laboratorio que evalúan específicamente la vía extrínseca de la coagulación sanguínea.	Valor registrado en historia clínica	<10.8 segundos 10.8 - 14.5 segundos >14.5 segundos	Cuantitativa	Intervalo	Ficha de recolección de datos
TTP (Tiempo de tromboplastina parcial)	Prueba que mide el tiempo que tarda en formarse un coágulo en una muestra de sangre.	Valor registrado en historia clínica	20-42 seg <20 seg >40 seg	Cuantitativa	Intervalo	Ficha de recolección de datos
Dimero-D	Es un producto de degradación dela fibrina, su presencia indica un proceso de fibrinólisis posterior a una trombosis.	Valor registrado en historia clínica	<0.5 mg/ml > 0.5 mg/ml	Cuantitativa	Intervalo	Ficha de recolección de datos
	Sustancia que se forma porla descomposición de	Valor registrado en historia clínica	> 50,0 mg/ dl	Cuantitativa	Intervalo	Ficha de

Urea	proteína en el hígado.		< 50,0 mg/dl			recolección de datos
Creatinina	Producto de desecho delmetabolismo normal, que serealiza en losmúsculos, sin embargo, depende también de lamasa muscular	Valor registrado en historia clínica	>1,1 mg/dl <1,1 mg/dl	Cuantitativa	Intervalo	Ficha de recolección de datos
Leucocitos	Tipo de glóbulo sanguíneo que se produce en la médula ósea.Son parte del sistema inmunitario del cuerpo y ayudan a combatir infecciones y otras enfermedades.	Número de leucocitos en mil/mm3 en el hemograma registrado en la historia clínica	<4.8 10^3 u/L 4.8 -10 10^3 u/L >10 10^3 u/L	Cuantitativa	Intervalo	Ficha de recolección de datos
Linfocitos	De pequeño tamaño y núcleo redondeado que normalmente está presente en la sangre y en los tejidos linfáticos; la función está estrecha-mente relacionada con los mecanismos dedefensa inmunitarios.	Número de linfocitos en mil/mm3 en el hemograma registrado en la historia clínica	<30.5% 30.5 -45.5% >45.5%	Cuantitativa	Intervalo	Ficha de recolección de datos
	Células polimorfonucleares que Son una de las	Número de neutrófilos en % en el hemograma	< 40 % 40- 65 % >65 %	Cuantitativa	Intervalo	Ficha de recolección de

Neutrófilos	primeras células inmunitarias que reaccionan cuando entran al cuerpo microorganismos, como bacterias o virus.	registrado en la historia clínica				datos
Plaquetas	Las plaquetas son células pequeñas que circulan en la sangre; participan en laformación de coágulos de sangre y en la reparación de vasos sanguíneos dañados.	Número de plaquetas en mil/mm3 en el hemograma al	<130.0 10^3 u/L 130.0 - 400.0 10^3 u/L >400.0 10^3 u/L	Cuantitativa	Intervalo	Ficha de recolección de datos
Hemoglobina	La hemoglobina es el componente más importante de los glóbulos rojos y está compuesto de una proteína llamada hemo, que fija el oxígeno, para ser intercambiado en los pulmones por dióxido de carbono.	Número de hemoglobina en g/dl en el hemograma registrado en la historia clínica	< 14 g/dl 14- 18 g/dl >18 g/dl	Cuantitativa	Intervalo	Ficha de recolección de datos
TGO (Transaminasa glutámica-	Tipo de enzima que se encuentra en	Valor registrado en historia clínica	> 40 UI/L < 40 UI/L	Cuantitativa	Intervalo	Ficha de recolección de

oxalacetica)	grandes cantidades enel hígado.					datos
TGP (Transaminasa Glutámica Pirúvica)	Enzima específica del hígado, se encuentra en varios tejidos como el músculo cardíaco, hepático, cerebro, páncreas, pulmones, leucocitos y eritrocitos.	Valor registrado en historia clínica	> 40 UI/L < 40 UI/L	Cuantitativa	Intervalo	Ficha de recolección de datos
PaO2/FiO2 mmHg (Relación entre la presión arterial de oxígeno y la fracción inspirada de oxígeno)	Índice de oxigenación que permite determinar el grado de severidad de la hipoxemia	Relación entre la presión arterial de oxígeno y lafracción inspirada deoxígeno (PaO2 /FIO2) registrados en la historia clínica.	Normal: >3001. Leve:201-300 Moderado100-200 Severo:< 100	Cualitativa	Politómica Ordinal	Ficha de recolección de datos

7 Cronograma



***Elaborado por**: Jhoanna Elizabeth Armijos Parra*

8 Presupuesto

	DETALLE	CANTIDAD	PRECIO UNITARIO	TOTAL
TRANSPORTE	Interbarrial	20	0.35	7.00
IMPRESIONES	Hoja de recolección de datos	2000	0.02	80
PAPELERIA	Esfero gráfico	4	0.60	2.40
	Libreta de apuntes	1	1.50	1.5
COMPUTADORA	Mantenimiento	2	20	40
TOTAL				**$130.90**

Elaborado por: *Jhoanna Elizabeth Armijos Parra*