



Universidad  
Nacional  
de Loja

# Universidad Nacional de Loja

## Facultad Agropecuaria y de Recursos Naturales Renovables

### Maestría en Sanidad Animal

## COVID-19 en el Ecuador: Una revisión sistemática y metaanálisis

Trabajo de Titulación previo a la  
obtención del título de Magíster en  
Sanidad Animal.

**AUTOR:**

Natalia Salomé Vallejo Ochoa

**DIRECTORA:**

Sofía Genoveva Ochoa Astudillo, BQF. PhD. CS. MIC.

Loja-Ecuador

2023

## Certificación

Loja 14, de agosto 2022

BqF. Sofía Genoveva Ochoa Astudillo, PhD. Cs. Mic.

**DIRECTORA DEL TRABAJO DE TITULACIÓN**

### **CERTIFICO:**

Que he revisado y orientado todo el proceso de la elaboración del Trabajo Titulación denominado: **COVID-19 en el Ecuador: Una revisión sistemática y metaanálisis**, previo a la obtención del título de **Magíster en Sanidad Animal**, de la autoría de la estudiante **Natalia Salomé Vallejo Ochoa**, con cédula de ciudadanía **Nro. 1104362163**, 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.

BqF. Sofía Genoveva Ochoa Astudillo, PhD. Cs. Mic.

**DIRECTORA DEL TRABAJO DE TITULACIÓN**

## **Autoría**

Yo, **Natalia Salomé Vallejo Ochoa**, declaro ser autora del presente Trabajo de Titulación y eximo expresamente a la Universidad Nacional de Loja y a sus representantes jurídicos, de posibles reclamos y acciones legales, por el contenido del mismo. Adicionalmente acepto y autorizo a la Universidad Nacional de Loja, la publicación de mi Trabajo de Titulación, en el Repositorio Digital Institucional - Biblioteca Virtual.



**Firma:**

**Autora:** Natalia Salomé Vallejo Ochoa

**Cédula de Identidad:** 1104362163

**Fecha:** 27 de abril de 2023

**Correo electrónico:** paulina.pinto@unl.edu.ec

**Teléfono:** 2721648

**Carta de autorización por parte de la autora, para consulta, reproducción parcial o total, y publicación electrónica de texto completo, del Trabajo de Titulación**

Yo, **Natalia Salomé Vallejo Ochoa**, declaro ser la autora del Trabajo de Titulación denominado: **COVID-19 en el Ecuador: Una revisión sistemática y metaanálisis**, autorizo al Sistema Bibliotecario de la Universidad Nacional de Loja, para que con fines académicos, muestre la producción intelectual de la Universidad, a través de la visibilidad de su contenido en el Repositorio Institucional.

Los usuarios pueden consultar el contenido de este trabajo en el Repositorio Institucional, en las redes de información del país y del exterior con las cuales tenga convenido la Universidad.

La Universidad Nacional de Loja, no se responsabiliza por el plagio o copia del Trabajo de Titulación que realice un tercero.

Para constancia de esta autorización, en la ciudad de Loja, a los veintiocho días del mes de abril del dos mil veintitrés.



**Firma:**

**Autora:** Natalia Salomé Vallejo Ochoa

**Cédula:** 1104362163

**Dirección:** Ciudadela Zamora

**Correo electrónico:** Natalia.vallejo@unl.edu.ec

**Teléfono:** 2721648

**DATOS COMPLEMENTARIOS:**

**Directora del Trabajo de Titulación:** Sofía Genoveva Ochoa Astudillo, BQF. PhD. CS. MIC.

## **Dedicatoria**

A las mujeres de mi vida, quienes me han demostrado valentía y determinación a pesar de todos los obstáculos, y siempre me recordaron lo que se puede lograr con esfuerzo y dedicación.

Mi modelo a seguir y mi apoyo constante en todos los aspectos de mi vida, mi madre María Teresa siempre ha sido mi pilar y mi guía y cuyo amor incondicional y apoyo incansable han sido la razón de mi éxito. Gracias por ser mi ejemplo de fortaleza y determinación. A mis hermanas, Paola y Gabriela quienes han estado a mi lado en los momentos más felices y difíciles de mi vida, mis mejores amigas, confidentes, y compañeras de aventuras.

A mi abuelita Mami-Dora, quien ha sido una fuente constante de inspiración y sabiduría, y cuyos valores y fortaleza han influido en mi vida de manera profunda, con su presencia constante me da fuerza en los momentos difíciles.

A mi pequeño sobrino, Mateo Nikolas quien, con su inocencia, su risa, su alegría e insaciable curiosidad por el mundo, me ha enseñado la importancia de la perseverancia y la dedicación a nuestras metas y la importancia de disfrutar la vida y nunca dejar de aprender. A mi cuñado que más que cuñado es un hermano-padre para mí, Niko quien ha sido un gran amigo y compañero de crecimiento, y cuya presencia en mi vida me ha aportado mucha alegría y felicidad. Gracias por todos los consejos que me ayudan a ser mejor persona. Y finalmente a mis personas en el cielo a mi abuelito Papi-Olmedo y mi padre, quienes, aunque no están físicamente aquí conmigo, están siempre en mi corazón y en mis pensamientos.

Gracias por enseñarme los valores de la dedicación y la perseverancia, y por ser mi ejemplo de amor incondicional. Dedico esta investigación a mi familia, mi hogar y mi razón de ser. Gracias por estar a mi lado en este viaje y por apoyarme incondicionalmente en mi búsqueda hacia este logro. Les quiero con todo mi corazón.

***Natalia Salomé Vallejo Ochoa***

## **Agradecimiento**

Me gustaría agradecer a mi familia por su constante apoyo y compañía a lo largo del camino.

Mi profundo agradecimiento a todas las autoridades y personal que hacen de la Universidad Nacional de Loja, a la Facultad de Agropecuaria y de Recursos Naturales Renovables. Me gustaría agradecer a mis tutores, a la Dra. Sofia Ochoa y al Dr. Alfredo Acosta quienes han sido guías expertos en este camino de investigación y por compartir generosamente sus conocimientos y experiencias a lo largo de este estudio. Gracias por su paciencia y apoyo incansable en el desarrollo de esta tesis.

Agradezco a los docentes, que han sido una fuente constante de motivación, y cuya dedicación y pasión por su trabajo han tenido un impacto significativo en mi vida.

Al personal administrativo, quien ha trabajado incansablemente detrás de escena para que todo marche sin problemas, y quienes con su amabilidad y eficiencia han hecho mi vida mucho más fácil.

Agradezco a los docentes externos que brindaron sus conocimientos y perspectivas para enriquecer mi investigación, y quienes han demostrado una gran generosidad y apoyo en este proceso.

A todos ustedes, mis agradecimientos más sinceros por su apoyo y dedicación. Gracias por hacer posible este Trabajo de Titulación y por ayudarme a alcanzar este logro importante. No podría haberlo hecho sin ustedes.

***Natalia Salomé Vallejo Ochoa***

## Índice de contenidos

<b>Portada</b> .....	i
<b>Certificación</b> .....	ii
<b>Autoría</b> .....	iii
<b>Carta de autorización</b> .....	iv
<b>Dedicatoria</b> .....	v
<b>Agradecimiento</b> .....	vi
<b>Índice de contenidos</b> .....	vii
<b>Índice de tablas</b> .....	x
<b>Índice de figuras</b> .....	xi
<b>Índices de anexos</b> .....	xii
<b>1. Título</b> .....	1
<b>2. Resumen</b> .....	2
<b>2.1 Abstract</b> .....	3
<b>3. Introducción</b> .....	4
<b>4. Marco Teórico</b> .....	8
4.1 Estado actual del conocimiento del SARS-CoV-2 .....	8
4.2 Impactos del COVID-19 en Ecuador .....	10
4.3 Implicaciones del COVID-19 en la salud pública.....	11
4.4 Factores de riesgo para la transmisión del SARS-CoV-2 de humanos a animales domésticos.....	13
4.5 SARS-CoV-2 y su persistencia en el medio ambiente .....	18
4.6 Revisión sistemática y metaanálisis .....	20
4.7 Modelos de aprendizaje no supervisado .....	21

<b>5. Metodología .....</b>	<b>25</b>
5.1 Área de estudio .....	25
5.2 Identificación de criterios de elegibilidad para revisión sistemática.....	25
5.3 Fuentes de recopilación de estudios y selección de estudios relevantes.....	26
5.4 Evaluación de calidad .....	27
5.5 Análisis estadístico.....	28
5.6 Evaluación de la heterogeneidad .....	28
5.7 Adaptación de un algoritmo con técnicas de análisis de aprendizaje automático no supervisado .....	29
5.8 Identificar los principales indicadores epidemiológicos .....	29
5.9 Selección de técnicas aprendizaje automático no supervisado PCA y K- means .....	29
5.1.1 Análisis de conglomerados K-Means clustering o algoritmo de agrupamiento .....	33
5.1.2 Interpretación y presentación de resultados.....	39
<b>6. Resultados .....</b>	<b>40</b>
6.1 Selección de estudios .....	40
6.2 Características de los estudios elegidos .....	43
6.3 Calidad de la evidencia y sesgo de la publicación .....	46
6.4 Síntesis de resultados.....	46
6.5 Metaanálisis de COVID-19.....	47
6.6 Heterogeneidad.....	48
6.7 Análisis de la adaptación del algoritmo con técnicas de análisis de aprendizaje automático no supervisado .....	49
6.8 Selección de las variables.....	49

6.9 Selección del algoritmo PCA y K-means.....	52
6.1.1 Aplicación de los algoritmos PCA y K-means e interpretación de resultados. .....	52
<b>7. Discusión .....</b>	<b>57</b>
7.1 Hallazgos y comparación con otros estudios .....	57
7.2 Enfoques para la elaboración de revisiones sistemáticas metodología rápida de Cochrane.....	60
7.3 Utilidad de la combinación de técnicas PCA y K-means en la exploración y descubrimiento de patrones en los datos.....	<b>¡Error! Marcador no definido.</b>
7.4 Limitaciones de la revisión sistemática y metaanálisis.....	62
<b>8. Conclusiones .....</b>	<b>63</b>
<b>9. Recomendaciones.....</b>	<b>64</b>
<b>10. Bibliografía.....</b>	<b>66</b>
<b>11. anexos .....</b>	<b>81</b>

## Índice de tablas:

Tabla 1. Criterios de elegibilidad de inclusión y exclusión para la revisión.....	26
<b>Tabla 2.</b> Criterios de búsqueda utilizados en las diferentes bases de datos .....	<b>27</b>
<b>Tabla 3.</b> Recopilación de los principales indicadores epidemiológicos .....	<b>29</b>
<b>Tabla 4.</b> Estudios incluidos en la revisión de COVID-19 en Ecuador.....	<b>42</b>
<b>Tabla 5.</b> Características de estudios elegidos de las bases de datos para la revisión de SARS-CoV-2.....	<b>44</b>
<b>Tabla 6.</b> Prevalencia de SARS-CoV-2 por regiones 2020-2022.....	<b>45</b>
<b>Tabla 7.</b> Representación de eigenvalor y varianzas explicadas para los resultados del análisis de componentes principales (PCA).....	<b>50</b>
<b>Tabla 8.</b> Representación de la matriz de correlación de las variables involucradas en el estudio.....	<b>54</b>

## Índice de figuras:

<b>Figura 1.</b> Diagrama de flujo de operaciones de algoritmo de PCA .....	<b>32</b>
<b>Figura 2.</b> Diagrama de flujo de operaciones de algoritmo de agrupamiento k-means .....	<b>35</b>
<b>Figura 3.</b> Diagrama de flujo de operaciones de algoritmo de PCA y K-means .....	<b>38</b>
<b>Figura 4.</b> Diagrama de flujo de estrategia de búsqueda utilizada para la revisión de SARS - CoV-2.....	<b>41</b>
<b>Figura 5.</b> Mapa geográfico del Ecuador, en donde se muestra las principales ciudades en donde radican los grupos de investigación COVID-19.....	<b>46</b>

**Figura 6.** *Forest plot* de casos positivos de SARS-CoV-2 con diagnóstico de COVID-19. ....48

**Figura 7.** Funnel plot o embudo de los tamaños de efecto de los estudios incluidos en el metaanálisis .....49

**Figura 8.** Representación de la contribución de las variables individuales de los componentes principales en Dim-1 y Dim-2.....51

**Figura 9.** Diagrama de flujo del proceso de reducción de los datos de las variables seleccionadas .....51

**Figura 10.** Representación de clústers k-means y PCA para medir representatividad .....53

**Figura 11.** Representación gráfica de la correlación existente entre las variables usadas en el análisis para determinar la prevalencia del COVID-19 55

**Figura 12.** Representación gráfica del círculo de correlación que indica que variables son más representativas en los componentes principales donde se observa la variabilidad del conjunto de datos. ....56

**Índice de anexos:**

**Anexo 1.** Representación gráfica del proceso de búsqueda en las bases de datos y registros .....81

**Anexo 2.** Resumen de las características descriptivas de los artículos incluidos.. ..... 82

**Anexo 3.** Resumen de la evaluación de la calidad metodológica, basada en la herramienta Gradepro.....88

**Anexo 4.** Representación gráfica del resumen del Metaanálisis.....93

**Anexo 5.** Representación de la prueba de Egger .....93

**Anexo 6.** Representación del análisis de sensibilidad del metaanálisis.....93

**Anexo 7.** Certificación del idioma ingles .....93

1.

**Título**

**COVID-19 en el Ecuador: Una revisión sistemática y metaanálisis**

## 2. Resumen

El síndrome respiratorio agudo severo coronavirus 2 (SARS-CoV-2) es el agente causante de Coronavirus-19 (COVID-19), que se convirtió en una pandemia mundial en 2020. COVID-19 es una enfermedad infecciosa causada por un nuevo virus zoonótico, el cual causó el tercer brote importante de coronavirus en el siglo XXI, después del Síndrome Respiratorio Agudo Severo (SARS) y el Síndrome Respiratorio de Oriente Medio (MERS). El objetivo fue evaluar el comportamiento epidemiológico de COVID-19 en Ecuador. Se realizó una revisión sistemática de literatura hasta el 15 de septiembre de 2022 y un metaanálisis siguiendo los lineamientos de métodos de revisión rápida de Cochrane. Todos los estudios publicados durante la pandemia de COVID-19 que informaron casos, prevalencias, riesgo o incidencia de SARS-CoV-2 en Ecuador fueron incluidos. Se realizó una revisión sistemática utilizando las técnicas de análisis de datos como PCA (Análisis de componentes principales) y k-means, un metaanálisis de proporciones con intervalos de confianza (IC) del 95%. Todos los análisis estadísticos se realizaron utilizando lenguaje R. Se incluyó un total de 18 estudios en lo que participaron 33,426 individuos donde se encontró un porcentaje de prevalencia de 24% de la población total que ha sido diagnosticada con la enfermedad. El estudio permitió determinar la prevalencia en las diferentes provincias del país, lo que demuestra que aproximadamente uno de cada cuatro individuos en la muestra estudiada había sido infectado con COVID-19. Es indispensable tener una comprensión de prevalencia de COVID-19 para monitorear y planificar de cerca la salud pública y el desarrollo para poder tomar medidas y estrategia preventivas. Este es el primer análisis con metaanálisis y PCA sobre COVID en el Ecuador.

**Palabras clave:** COVID-19, SARS-CoV-2, revisión sistemática, metaanálisis

## 2.1 Abstract

Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) is the causative agent of Coronavirus-19 (COVID-19), which became a global pandemic in 2020. COVID-19 is an infectious disease caused by a novel zoonotic virus, which caused the third major coronavirus outbreak in the 21st century, after Severe Acute Respiratory Syndrome (SARS) and Middle East Respiratory Syndrome (MERS). The present study evaluated the epidemiological behavior of COVID-19 in Ecuador. A systematic review was conducted up to September 15, 2022, and a meta-analysis were performed following the Cochrane rapid review methods guidelines. All studies published during the COVID-19 pandemic that reported cases, prevalence, risk, or incidence of SARS-CoV-2 in Ecuador were included in the analysis. Meta-analysis results were analyzed as proportions with 95% confidence intervals (CI). In addition to the systematic review, data analysis techniques such as PCA (Principal Component Analysis) and k-means clustering were used to analyze the data and help gain a deeper understanding of the prevalence of COVID-19 in Ecuador. All statistical analyses were performed using R language. A total of 18 studies were included in which 33,426 individuals participated and where a prevalence percentage of 24% of the total population diagnosed with the disease was found. The study allowed us to determine the prevalence in the different provinces of the country, which shows that approximately one in four individuals in the sample studied had been infected with COVID-19. It is essential to understand COVID-19 prevalence to closely monitor and plan public health and development to take preventive measures and strategies. This is the first analysis with meta-analysis and PCA on COVID in Ecuador.

**Keywords:** COVID-19, SARS-CoV-2, systematic review, meta-analysis

### 3. Introducción

El síndrome respiratorio agudo severo coronavirus 2 (SARS-CoV-2) es un miembro de la familia *Coronaviridae*, el tamaño del genoma de ARN es de 29,891 nucleótidos y codifica 9,860 aminoácidos. El SARS-CoV-2 es el agente de la nueva enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19) (Tabatabaeizadeh. 2021). Es una enfermedad altamente infecciosa, causada por un nuevo virus zoonótico llamado síndrome respiratorio agudo severo coronavirus 2 (SARS-CoV- 2). COVID-19 causó el tercer brote importante de coronavirus en el siglo XXI, después del síndrome respiratorio agudo severo y el síndrome respiratorio de Oriente Medio (Choi et al. 2022). Se informó por primera vez en Wuhan, China y se propagó rápidamente (Zhu et al. 2020). Afectando significativamente a todos los continentes con más de 2 millones de personas infectadas y miles de muertes (Böger et al. 2021). COVID-19, se convirtió en una pandemia mundial en 2020. El SARS-CoV es el virus responsable de la epidemia de SARS en 2002-2004 y comparte un 79% de identidad de secuencias nucleotídicas con el SARS-CoV-2, el género también incluye coronavirus humano (HCoV)-OC43, HCoV -HKU1 y coronavirus del síndrome respiratorio de Oriente Medio (MERS-CoV) (Jackson et al. 2022).

Los virus de la familia *Coronaviridae* poseen un genoma de ARN monocatenario en sentido positivo que oscila entre 26 y 32 kilobases (kb) de longitud. Se han identificado coronavirus en varios hospederos aviares, así como en varios mamíferos, incluidos camellos, murciélagos, civetas de palma enmascarada o civeta de cara de gema, pangolines, ratones, hurones, perros y gatos (Lu et al. 2020). La infección por SARS-CoV-2 se transmite de persona a persona principalmente a través de gotitas respiratorias y aerosoles, como por contacto directo o indirecto (Ambrosi et al. 2021). Puede provocar fiebre, fatiga, tos seca, disfunción de múltiples órganos y la muerte (Xia et al. 2020). El estándar de oro para el diagnóstico de la COVID-19 se basa en una prueba molecular llamada reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa inversa (RT-PCR), dirigida a detectar el ARN del virus en muestras respiratorias como hisopados nasofaríngeos o aspirados bronquiales (Avetyan et al. 2021). Las revisiones sistemáticas y los metaanálisis son una parte fundamental en la evidencia científica. Sin embargo, en ciencia, los intentos de evaluar la literatura previa de manera tan rigurosa y cuantitativa

son raros (Mikolajewicz & Komarova, 2019). Por lo tanto, diversas investigaciones realizadas han permitido conocer de mejor manera la dinámica de esta nueva enfermedad, entre ellos el metaanálisis, que se ha convertido en una herramienta eficaz y ampliamente utilizada para integrar los hallazgos de diferentes estudios y así tomar decisiones en salud (Lin & Chu. 2018).

La pandemia de SARS-CoV-2 (COVID-19) es un problema principal en salud pública. Según las estadísticas de la Organización Mundial de la Salud (OMS) a nivel mundial, se han notificado hasta el 11 de julio de 2022, 552,504,629 casos confirmados de COVID-19, incluidas 6,347,816 muertes en todo el mundo hasta el 3 de julio de 2022.

Muchos gobiernos implementaron medidas de control y ahora están aprobando y administrando vacunas, sin embargo, la tasa de infección no ha disminuido como se esperaba (Onakpoya et al. 2021).

La epidemiología tiene como finalidad determinar las causas fundamentales de la enfermedad, para permitir la prevención de infecciones y el control de enfermedades a la vez se centra en examinar si la exposición a un factor de riesgo en particular modifica la gravedad o la probabilidad de desarrollar una enfermedad (Bowden et al. 2019; Lorenzo-Redondo et al. 2021). Mediante la epidemiología, se abordan preguntas básicas como: cuál es el agente causal, cómo se propaga, quién está en riesgo, dónde prevalece, cuándo es una amenaza y por qué causa la enfermedad (Lorenzo-Redondo et al. 2021). Las investigaciones de epidemiología contribuyen a la identificación de factores de riesgo para diversas enfermedades. Por lo tanto, se sabe que la enfermedad no ocurre independientemente como resultado de un solo factor. El machine learning (ML) es un enfoque metodológico desarrollado en el campo de la inteligencia artificial (IA) destinado a desarrollar algoritmos y modelos mediante los cuales hacen clasificaciones y predicciones sobre bases de datos (Carobene et al., 2021). Analizar los datos nos permite ampliar nuestra comprensión y capacidad para hacer predicciones con una precisión sin precedentes sobre una enfermedad (DeGregory et al. 2018). Los modelos de machine learning (ML) es un término general para denotar una gran variedad de métodos estadísticos, que incluyen enfoques supervisados y no supervisados. En el primer caso, los datos etiquetados que son datos que contienen tanto las variables de entrada como

las de salida, se entregan al algoritmo de aprendizaje para automatizar tareas de clasificación como predicción de una variable categórica o regresión como predicción de una variable continua. Al contrario, en el caso no supervisado, solo se proporcionan datos de entrada y el objetivo es intentar modelar la estructura subyacente o la distribución de los datos y encontrar patrones desconocidos (Carobene et al., 2021). ML como herramienta bioinformática es útil para descubrir todos los posibles factores, funciones y mecanismos de componentes bioactivos para tratar enfermedades (Li et al. 2021). Desafortunadamente, en el Ecuador aún no se dispone de una línea de bioinformática totalmente integrada, que sea capaz de analizar e identificar lecturas potencialmente relacionadas con los virus. Con la ayuda de estas herramientas que permiten gestionar las implicaciones que causan la enfermedad de COVID-19 en la salud pública y sociedad. La aplicación de estas herramientas en los sistemas de vigilancia gubernamentales facilitaría el análisis automático de información para llegar a un diagnóstico o tratamiento más eficaz o adecuado.

El presente estudio, pretende agrupar información sobre los estudios previos de COVID-19, para evaluar el comportamiento epidemiológico de COVID-19 en Ecuador a través de una revisión sistemática de literatura con metaanálisis, y la adaptación de herramientas bioinformáticas adecuadas a las condiciones del país.

**Objetivo General:**

Conocer el comportamiento epidemiológico del COVID-19 en el Ecuador a través de una revisión sistemática metaanálisis y la adaptación de herramientas bioinformáticas adaptadas a las condiciones del país.

**Objetivo Específicos:**

- Realizar una revisión sistemática con metaanálisis de información relacionada con el COVID- 19 en Ecuador, usando las técnicas de Cochrane.
- Adaptar un algoritmo computacional que permita identificar indicadores para conocer el comportamiento epidemiológico del COVID-19 en Ecuador.

## 4. Marco Teórico

### Estado actual del conocimiento del SARS-CoV-2

El síndrome respiratorio agudo severo coronavirus 2 (SARS-CoV-2) es el agente causante de COVID-19, que se convirtió en una pandemia mundial en 2020. El SARS-CoV es un virus responsable de la epidemia de SARS en 2002-2004 y que comparte un 79 % de identidad de secuencia de nucleótidos con el SARS-CoV-2, el género también incluye coronavirus humano (HCoV)-OC43, HCoV -HKU1 y coronavirus del síndrome respiratorio de Oriente Medio (MERS-CoV) (Jackson et al. 2022).

El coronavirus 2019 (COVID-19) es una enfermedad infecciosa causada por un nuevo virus zoonótico. COVID-19 causó el tercer brote importante de coronavirus en el siglo XXI, después del síndrome respiratorio agudo severo y el síndrome respiratorio de Oriente Medio (Choi et al. 2022). Los virus de la familia *Coronaviridae* poseen un genoma de ARN monocatenario en sentido positivo que oscila entre 26 y 32 kilobases (kb) de longitud. Se han identificado coronavirus en varios hospederos aviares, así como en varios mamíferos, incluidos camellos, murciélagos, civetas de palma enmascarada o civeta de cara de gema, pangolines, ratones, hurones, perros y gatos (Lu et al. 2020). El tamaño del genoma de ARN es de 2,9891 nucleótidos y codifica 9,860 aminoácidos (Tabatabaeizadeh., 2021). Todos los continentes se vieron significativamente afectados, con más de 2 millones de infectados y miles de muertes (Böger et al., 2021). La infección por SARS-CoV-2 se transmite de una persona a otra, principalmente a través de gotitas respiratorias y aerosoles (Ambrosi et al., 2021); Así como por contacto directo o indirecto de personas infectadas sintomáticas y asintomáticas (Ali et al., 2021).

Las manifestaciones clínicas de COVID-19 varían ampliamente desde asintomáticas hasta enfermedades leves, moderadas y rápidamente progresivas graves como la neumonía que pueden provocar la muerte en algunas personas. Los síntomas clínicos moderados de los pacientes con COVID-19 incluyen fiebre, disnea, fatiga, tos seca, mialgia y neumonía. En casos graves, los pacientes afectados pueden experimentar insuficiencia respiratoria aguda, shock séptico e insuficiencia orgánica que puede culminar en la muerte (Ali et al., 2021).

El estándar de oro para el diagnóstico de la COVID-19 se basa en una prueba molecular llamada reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa inversa (RT-PCR), dirigida a detectar el ARN del virus en muestras respiratorias como hisopados nasofaríngeos o aspirados bronquiales (Avetyan et al., 2021).

Una vez internalizado, el virus experimenta replicación y maduración, lo que resulta en una respuesta inflamatoria que implica la activación e infiltración de las células inmunitarias por diversas citoquinas en algunos pacientes. El receptor ACE2 está presente en muchos tipos de células del cuerpo humano, incluidas en las mucosas oral y nasal, los pulmones, el corazón, el tracto gastrointestinal, el hígado, los riñones, el bazo, el cerebro y las células endoteliales arteriales y venosas, destacando cómo el SARS-CoV-2 puede causar daño a múltiples órganos (Crook et al. 2021). Algunos coronavirus también expresan hemaglutinina esterasa en la superficie, que es una proteína similar a una espiga más corta (Kadioglu et al 2021).

El virus SARS-CoV-2 se propagó rápidamente por todo el mundo, infectado a millones de personas y provocando la muerte de más de 1,1 millones de personas. Una de las razones principales por las que el virus se ha propagado tan rápidamente es la transmisión por microgotas entre personas asintomáticas y sintomáticas, lo que dificulta la detección, el rastreo y el aislamiento efectivo de nuevos casos. Comprender la dinámica de transmisión en diferentes entornos puede proporcionar pistas importantes sobre la progresión de la pandemia, especialmente en regiones con acceso desigual a los servicios de salud, altas densidades de población y una alta carga de enfermedades tropicales desatendidas (Ortiz-Prado et al. 2021).

En términos de muertes globales relacionadas con la COVID-19, Ecuador es uno de los países más afectados, con la tercera tasa de exceso de mortalidad más alta en el mundo, con más de 166 muertes en exceso por cada 100.000 habitantes. Las cifras oficiales más recientes reportan al menos 116.360 casos confirmados de COVID-19 por RT-qPCR y 6724 muertes registradas oficialmente, aunque estas cifras pueden estar lejos de la realidad (Ortiz-Prado et al. 2021).

## **Impactos del COVID-19 en Ecuador**

El impacto del COVID-19 en América Latina ha alcanzado el nivel de una crisis humanitaria, amplificando el impacto de las desigualdades socioeconómicas estructurales de la región. En Ecuador la limitación de pruebas y la falta de seguimiento de los casos sintomáticos limitan la comprensión de la trayectoria de la pandemia de COVID-19. Una comparación del exceso de mortalidad durante la pandemia corrobora que Ecuador se encuentra entre el 20% de los países más afectados del mundo (Cuéllar et al. 2021).

A principios de junio de 2020, Ecuador tenía aproximadamente 40,000 casos confirmados y más de 3,390 muertes por COVID-19 con una alta tasa de mortalidad del 8,5%. A fines de abril de 2021, se habían registrado aproximadamente 373,500 casos y cerca de 20,000 muertes por COVID-19 con una tasa de mortalidad cerca del 5%. Sin embargo, la tasa de mortalidad probablemente fue mucho más alta ya que muchas personas murieron a causa del virus sin ser diagnosticadas. Según los reportes durante abril y principios de mayo de 2020, Ecuador se estaba convirtiendo en uno de los epicentros del COVID-19 en Sudamérica. Esta tendencia ocurrió junto con otros países, incluidos Colombia, Argentina, Perú y Chile, donde el número de casos confirmados también creció rápidamente y solo fue superado por Brasil con > 14,500,000 casos convirtiéndose en la tercera nación de COVID-19 en el top ten de la lista y como epicentro actual de COVID-19 en América del Sur con >390,000 muertes a fines de abril de 2021 (Alava & Guevara. 2021).

La pandemia de COVID-19 impactó al sistema de salud de Ecuador al comprometer la salud pública y los derechos de sus ciudadanos. La respuesta del sistema de salud pública resultó ser limitada con una capacidad operativa lenta y la falta de un plan de preparación estratégica para mitigar la propagación de la infección y enfrentar el aumento de casos y muertes. El alto número de pacientes infectados desbordó el sistema de salud, poniendo en alto riesgo la salud de la población ecuatoriana (Alava & Guevara, 2021; Cevallos-Valdiviezo et al., 2021).

## **Implicaciones del COVID-19 en la salud pública**

El SARS-CoV-2 es uno de los coronavirus zoonóticos similar a SARS-CoV y MERS-CoV, se cree que fue el resultado de una transmisión zoonótica proveniente de los murciélagos. Las manifestaciones de COVID-19 son muy variables y van desde la infección asintomática hasta la falla multiorgánica y la muerte. La afectación pulmonar es la manifestación clínica más dominante, incluido el síndrome de dificultad respiratoria aguda (SARS), que se asocia con alta mortalidad, hasta el 52,4%. (Sawalha et al. 2021).

El virus SARS-CoV-2, se identificó como una nueva cepa de coronavirus con un 79% de similitud genética con el SARS-CoV durante el brote de SARS de 2002-2004. El 11 de marzo de 2020, la OMS declaró el brote como una pandemia mundial. Por lo tanto, la rápida evolución del virus cambió drásticamente la vida de las personas, como también múltiples aspectos de la economía global, pública y privada (Xiong et al. 2020). Nicola et al. (2020) informaron que se evidenció una disminución en el turismo, la aviación, la agricultura y la industria financiera debido al brote de COVID-19, ya que los gobiernos internacionales ordenaron reducciones masivas en los aspectos de la oferta y la demanda de la economía. Las consecuencias de la pandemia de COVID-19 afectan todos los aspectos de la actividad humana, incluida la salud animal, y plantean graves impactos socioeconómicos adversos en todo el mundo (Sharun et al. 2021).

Según Tenforde (et al. 2020) aproximadamente más del 30% de casos sintomáticos y 80% de pacientes hospitalizados pueden experimentar secuelas post-COVID. Como la fatiga y el deterioro cognitivo, junto con otras manifestaciones neuropsiquiátricas como la depresión y físicas, como la disnea. Estas son algunas secuelas agudas post-COVID que se pueden manifestar durante al menos 4 semanas después de la infección (Ceban et al. 2022). Según el Instituto Nacional para la Excelencia en Salud y Atención (NICE, por sus siglas en inglés) define el “síndrome post-COVID-19” (PCS, por sus siglas en inglés) como una constelación de síntomas que se desarrollan durante o después de la infección por COVID- 19, y persisten durante más de 12 semanas. La OMS con el objetivo de identificar una nomenclatura común de la definición de casos ha propuesto recientemente el apodo de “condición posterior a la COVID-19”. Esta condición se define como síntomas

persistentes que generalmente ocurren en 3 meses, desde el inicio en personas con infección por SARS-CoV-2 confirmada o probable en el pasado y que persisten durante al menos 2 meses (Ceban et al. 2022).

Según la OMS, esta condición generalmente se manifiesta 3 meses después del inicio de la enfermedad aguda, pero no puede explicarse con un diagnóstico alternativo. Ahora está claro que la COVID-19 es un importante problema de salud pública, dado que afecta a millones de personas a nivel mundial (Castanares et al., 2022).

La infección por COVID-19 no es simplemente una infección temporal. A pesar de los avances en la investigación clínica, no ha sido posible establecer el tiempo total de duración de la exposición sintomática del virus y sus efectos a largo plazo. La mayoría de los pacientes con COVID-19 se recuperan por completo en unas pocas semanas, en algunos casos antes de las tres semanas, pero algunos continúan experimentando síntomas persistentes a largo plazo. A estas personas a menudo se las denomina personas con COVID prolongado o Long COVID (LC) (González, 2022). Se hablan de diferentes términos en la literatura, como COVID prolongado (*long-COVID*), síndrome post-COVID agudo (*post-acute COVID-19 syndrome*) o trastornos post-COVID (*post-COVID conditions*); estos se usan indistintamente en la literatura y falta una definición estandarizada que indique la inclusión de otros síndromes (Boix & Merino, 2022).

Long-COVID es una enfermedad multisistémica que se desarrolla independientemente de la gravedad inicial de la enfermedad. Su espectro clínico comprende una amplia gama de síntomas (Castanares et al., 2022).

Esta definición asevera dos puntos importantes. Primero, para diagnosticar el síndrome post COVID-19 se requiere la duración de los síntomas a partir de las 12 semanas posteriores a la infección. Según la literatura, la persistencia de los síntomas durante las primeras 4-8 semanas tras la infección es frecuente y multifactorial y tiende a desaparecer paulatinamente. El segundo aspecto de esta definición es que no existe un diagnóstico sustituto. Después de la COVID-19, los signos y síntomas en estos pacientes pueden ser independientes entre sí o estar relacionados con otros procesos derivados de la infección (Boix & Merino, 2022).

El COVID-19 post-agudo parece ser una enfermedad multisistémica, que a veces sucede después de una enfermedad aguda relativamente leve y podría verse después de casos graves y críticos. Esta enfermedad a largo plazo muestra similitudes con otras enfermedades médicas crónicas, como la encefalomielitis miálgica o el síndrome de fatiga crónica (ME/SFC) (González, 2022). Las últimas investigaciones han dividido a los pacientes en dos categorías: a) COVID-19 sintomático subagudo o en curso, que incluye síntomas y anomalías presentes de 4 a 12 semanas después del COVID-19 agudo; b) Síndrome crónico con síntomas y anomalías que persisten o se observan después de 12 semanas del inicio de la COVID-19 (González-Andrade, 2022).

Los coronavirus (CoV) causan enfermedades en una amplia gama de hospederos, incluidos humanos y animales. Entre los diversos CoV, se evidenció que tres coronavirus recientemente surgidos eran zoonóticos: el CoV del Síndrome Respiratorio Agudo Severo (SARS-CoV); el CoV del Síndrome Respiratorio de Oriente Medio (MERS-CoV) y el reciente Síndrome Respiratorio Agudo Severo CoV 2 (SARS-CoV-2). En comparación con los CoV zoonóticos anteriores, el SARS-CoV-2, es menos patógeno, pero más transmisible, lo cual es evidente a partir del aumento en los casos de COVID-19 a nivel mundial debido a la transmisión eficiente de persona a persona (Sharun et al. 2021).

### **Factores de riesgo para la transmisión del SARS-CoV-2 de humanos a animales domésticos**

Los coronavirus (CoV) se subdividen en cuatro géneros:  $\alpha$ CoV,  $\beta$ CoV,  $\gamma$ CoV y  $\delta$ CoV. Desde finales de la década de 1930, se han aislado diferentes CoV de varios animales infectados y especies de aves, incluidos roedores, vacas, cerdos, gatos, camellos, murciélagos, perros, pollos y pavos (Munir et al., 2020). De estos, CoV los  $\alpha$ CoV y los  $\beta$ CoV infectan a los mamíferos, mientras que otros dos pueden infectar principalmente a las aves. Los dos CoV alfa ( $\alpha$ CoV) y que infectan a los humanos (hCoV) son hCoV-NL63y hCoV-229E, y cuatro hCoV beta son hCoV-OC43, hCoV-HKU1, SARS-CoV, MERS- CoV. El SARS-CoV-2 es el quinto beta hCoV agregado recientemente a la lista. Dado que se obtuvo evidencia preliminar de infección por SARS-CoV-2 del mercado de alimentos marinos, se planteó la hipótesis de un vínculo entre los mariscos y la enfermedad. Sin embargo, faltaron pruebas de apoyo para vincular el origen del SARS-

CoV-2 con el mercado de mariscos, ya que se comprobó la propagación del SARS-CoV-2 de persona a persona (Kadam et al., 2021).

COVID-19 es una zoonosis viral causada por un hospedero no identificado, aunque los murciélagos y los pangolines son los candidatos propuestos. Además, la transmisión inversa del SARS-CoV-2 de humanos a varias especies animales se ha informado en todo el mundo (Zambrano-Mila et al., 2022). La zoonosis inversa también denominada zooantroponosis: transmisión de la infección de seres humanos a animales, así como por eventos zoonóticos secundarios transmisión de la infección de animales a seres humanos. Existen varios casos de SARS-CoV-2 de perros, gatos y animales de zoológico, la mayoría con nexo epidemiológico con humanos infectados (Munir et al., 2020). La infección de animales con SARS-CoV-2 de humanos ha resaltado la importancia de comprender la zoonosis inversa (zooantroponosis). En comparación con tres de las cuatro rutas posibles de transmisión de enfermedades zoonóticas (es decir, animal-humano, animal-animal, humano-humano), que han sido bien estudiadas y confirmadas, sin embargo la transmisión entre humanos y animales carece de investigación (Jia et al., 2021).

Todos los coronavirus humanos (CoV) patógenos tienen su origen en animales. Sin embargo, el impacto de la transmisión de CoV de persona a animal no se ha estudiado de forma exhaustiva. A la luz de la pandemia de COVID-19, ahora se ha vuelto fundamental comprender la variedad de animales que son susceptibles y permisivos al SARS-CoV-2, además de identificar las variantes del SARS-CoV-2 que evolucionan y se seleccionan en estos animales. Estudios observacionales y experimentales recientes han descrito una variedad de animales, como perros, gatos, hámsteres, hurones, conejos primates no humanos, visones, musarañas de los árboles, perros mapaches y murciélagos frugívoros son susceptibles y tolerantes al SARS-CoV-2 (Banerjee et al., 2021).

De hecho, los estudios experimentales han revelado que la transmisión del SARS-CoV-2 a los perros no es tan grande como la de los felinos, se han informado infecciones de humanos a perros y gatos en todo el mundo. Además, la mayoría de los informes actuales sobre la infección por SARS-CoV-2 en perros se realizaron con los domésticos y no tuvo

en cuenta los perros que vagan libremente, que presentan un desafío en los países de ingresos medios y bajos debido a la alta presencia de animales domésticos que vagan libremente. Estos animales no solo están presentes en las calles de las principales ciudades, sino también en entornos rurales donde se alimentan colectivamente y tienen libre circulación dentro de la comunidad. No hay informes de perros vagabundos infectados con SARS-CoV-2 de América del Sur o de cualquier otra región del mundo (Zambrano-Mila et al., 2022).

SARS-CoV-2, tiene muchas características en común con otros virus zoonóticos. El ancestro del SARS-CoV-2, es decir, los coronavirus, se ha reportado que propaga la enfermedad en los animales, y los animales transmiten esa enfermedad a los humanos (Asghar et al., 2022). Tiene sorprendentes similitudes con el SARS-CoV, que infectó a personas en dos ocasiones, primero en Foshan, China (en noviembre de 2002 y de nuevo en Guangzhou en 2003 (Meyers et al. 2005). Después, del brote pandémico de COVID-19, se ha informado en todo el mundo sobre la transmisión inversa del SARS-CoV-2 de humanos a animales domésticos y salvajes (OIE, 2020; Hobbs et al. 2020) Según la Organización Mundial de Sanidad Animal (OIE), más de 20 países han notificado infecciones naturales de SARS-CoV-2 en animales domésticos. En este escenario, la OIE recomienda implementar vigilancia epidemiológica activa e informe de infecciones por SARS-CoV-2 en otras especies animales, especialmente en aquellas que están en contacto cercano con humanos, como las mascotas (Garigliany et al., 2021; Barrs et al., 2020).

En 2019, en los mercados de Wuhan vendían perros, perro mapaches o tanuki y civetas vivas (Xiao et al. 2021) y se sabía que eran vulnerables al contagio del SARS-CoV-2 (Guan et al. 2003). Estos episodios de aparición del SARS-CoV se han relacionado con los mercados de venta de animales vivos. Los murciélagos se consideran el hospedero natural del SARS-CoV-2 (Zhou et al., 2020; Zhao et al., 2020). SARS-CoV-2 y RaTG13 (que se encuentra en murciélagos) tienen una relación filogenética de 40 a 70 años, lo que indica una divergencia reciente. Tal diferencia también puede indicar la presencia de más de un hospedero intermediario en la cadena de evidencia. Aunque esa teoría aún no se ha probado, algunos investigadores creen que el virus puede propagarse a través

de los pangolines. Había algunas dudas de que el SARS-CoV-2 surgiera de los coronavirus que se encuentran en los pangolines, pero la investigación demostró lo contrario. También se han propuesto serpientes como posibles hospederos intermedios, pero este concepto parece descartado. En general, los científicos creen que el virus SARS-CoV-2 es de origen animal, aunque aún no se ha encontrado evidencia de esto en la naturaleza (Asghar et al., 2022).

La mayoría de los informes actuales de infección por SARS-CoV-2 en perros y gatos domésticos provienen de países de altos ingresos con más frecuencia que de países de ingresos medios y bajos, el papel potencial de las mascotas en la transmisión del SARS-CoV-2 puede representar una importante amenaza para la salud pública. Por ejemplo, hay más de 30,000 perros callejeros en Guayaquil que es la ciudad más poblada de Ecuador. Sin embargo, los estudios de vigilancia del SARS-CoV-2 en perros y gatos en países de ingresos bajos y medianos como los de América Latina siguen siendo escasos, con solo unos pocos informes publicados hasta la fecha en Chile, Argentina y México (Alberto-Orlando et al., 2022).

Según diferentes autores (Zhou et al., 2020; Letko et al., 2020; Wan et al., 2020) el hospedero intermediario exacto que transmitió el SARS-CoV-2 a los humanos sigue siendo incierto a pesar de que se ha informado que el SARS-CoV-2 usa la misma enzima convertidora angiotensina 2 (ACE2) del receptor 1 como entrada celular, que el SARS-CoV lo que sugiere que el SARS-CoV-2 puede tener el mismo rango de hospedero que el SARS-CoV. Los pangolines malayos (*Manis javanica*) que son altamente traficados, según los estudios realizados en la provincia de Guangdong, China, sugieren que es como un posible hospedero (animal) intermediario debido a la gran similitud de los coronavirus asociados a los pangolines con el SARS-CoV-2 en el dominio de unión al receptor (RBD) de la glicoproteína S proteína que interactúa con ACE2, y por la gran similitud de secuencia (>80%) con las secuencias homólogas del SARS-CoV-2 en metaviromos de pulmones de pangolines muertos. Sin embargo, no hay pruebas de que los pangolines malayos faciliten la adaptación del SARS-CoV-2 a los humanos (Godoy et al., 2021).

Damas et al. (2020), realizó un análisis in-silico, en el cual estudiaron las secuencias de ACE2 de 410 especies de vertebrados, incluyendo mamíferos, aves, peces, reptiles y anfibios, por su propensión a unirse a la proteína S del SARS-CoV-2 y encontraron que sólo los mamíferos tenían puntuaciones de unión que caían en las categorías media a muy alta. Ese análisis predijo que no es probable que las proteínas ACE2 de aves, peces, reptiles y anfibios se unan a la proteína S del SARS-CoV-2, lo que indica que no es probable que las clases de vertebrados que no sean mamíferos sean un hospedero intermedio o reservorio del SARS-CoV-2 (Damas et al., 2020).

El SARS-CoV-2 no se replica en los animales acuáticos, ya que son "de sangre fría" y tienen un receptor celular ACE2 diferente y, por lo tanto, no cruzarían la barrera de las especies. La probabilidad de exposición es baja (es decir, es poco probable que ocurra o provoque una exposición) a través de la manipulación o el consumo de materias primas de especies acuáticas procesados y vendidos en mercados o puntos de venta al por menor en condiciones que no cumplen con las normas de higiene alimentaria del Codex (Godoy et al., 2021).

Chen et al. (2020) examinaron 11 especies de animales representativos entre los animales de compañía, el ganado, las aves de corral y la fauna silvestre en busca de células diana del SARS-CoV-2 (es decir, células que coexpresan ACE2 y TMPRSS2 (proteasa transmembrana de serina de tipo 2)). El estudio descubrió que el gato tenía el mayor número de células diana entre las especies animales investigadas; estas células estaban ampliamente distribuidas en los sistemas gastrointestinal, respiratorio y urinario, lo que sugiere que los gatos pueden infectarse a través de múltiples rutas y quizás sean hospederos intermedios en la pandemia actual (Chen et al. 2020).

También se encontraron células diana para el SARS-CoV-2 en el riñón y el pulmón de los cerdos, lo que sugiere que los cerdos podrían convertirse en hospedero intermedios en futuros brotes de coronavirus. Sin embargo, las pruebas actuales muestran que los cerdos no son susceptibles, analizaron la estructura del receptor ACE2 en diferentes animales, y aunque se encontró que el ACE2 se expresaba ampliamente y su estructura estaba muy conservada en el reino animal, los de la serpiente, la rana y el pez tenían sólo un 61%, 60% y 59% de identidad de secuencia, respectivamente, con la del receptor

ACE2 humano (Chen et al., 2020). Esta baja similitud de secuencia en estos animales sugiere que es poco probable que el SARS-CoV-2 los infecte con éxito (Godoy et al., 2021).

Guo et al. (2020), utilizó un algoritmo de aprendizaje profundo para predecir posibles hospederos del virus, indicaron que el visón podría ser un hospedero intermedio del SARS-CoV-2. La primera población animal que surgió con un papel en la transmisión intraespecífica sostenida y potencial de propagación secundaria fue el visón. Se informaron numerosos brotes en granjas de visones de Europa y EE. UU. los primeros brotes se observaron en los Países Bajos, donde la mayoría de las 126 granjas de visones fueron diagnosticadas con infecciones por SARS-CoV-2 en el período de abril de 2020 a noviembre de 2020. En Dinamarca, la identificación de una variante originada en el visón, transmisible a los humanos, fue preocupante en términos de evasión inmunológica y condujo a la decisión de sacrificar masivamente a los visones para minimizar el riesgo adicional para los humanos en ese momento, un porcentaje significativo de las cepas de SARS-CoV-2 que infectaron a humanos en Dinamarca se derivaron de visones, lo que indica un evento de transmisión zoonótica secundaria generalizada. La decisión de sacrificar todos los visones en las granjas danesas y suspender la función de todas las granjas de visones fue el paso final en los esfuerzos de mitigación que comenzaron con la matanza selectiva de visones y continuaron con una vigilancia agresiva y matanza regional (Pappas et al., 2022).

Hasta la fecha, la infección por SARS-CoV-2 en visones de granja se ha documentado en EE. UU., Países Bajos, Suecia, Italia, Dinamarca, Francia, Canadá, Grecia, Lituania, España y Polonia, siendo los humanos la única fuente de introducción del virus a los visones (Godoy et al., 2021).

### **SARS-CoV-2 y su persistencia en el medio ambiente**

En general, la persistencia viral en un ambiente determinado es fundamental para su transmisión. Sin embargo, la presencia ambiental de un virus depende de varios factores. El SARS-CoV-2 se ha detectado en superficies que incluyen teléfonos celulares, manijas de puertas y muchos otros artículos cotidianos. Hasta ahora, solo hay datos limitados disponibles con respecto a la persistencia del SARS-CoV-2 en varios materiales en el

medio ambiente. La estabilidad en el aire y en las superficies es un factor destacado que determina la eficiencia de la transmisión del SARS-CoV-2 (Patel et al., 2021).

La limpieza de las instalaciones y equipos de trabajo es un factor fundamental, ya que el SARS-CoV-2 puede permanecer estable y mantener su capacidad de contagio en diferentes superficies: hasta 72 horas (h) sobre plástico y acero inoxidable, 4 h sobre cobre y 24 h sobre cartulina. Además, la estabilidad ambiental de las variantes preocupantes del SARS-CoV-2 también puede variar considerablemente; Ómicron es la variante más estable con 21,1 y 193,5 h en piel humana y superficies plásticas. Actualmente, no hay estudios sobre la viabilidad del SARS-CoV-2 en las superficies de los alimentos, sólo en los envases de los alimentos, que pueden ser un punto de contagio en función del tiempo. Este aspecto es particularmente importante para los alimentos que requieren mantenimiento de la cadena de frío, ya que el SARS-CoV-2 puede ser más estable cuando se refrigera (4 °C) o se congela (-10 a -80 °C) (Bojórquez-Velázquez et al., 2022).

Otro punto crítico de control que debe monitorearse constantemente son las aguas residuales, ya que, el SARS-CoV-2 también está presente en las heces de las personas infectadas. Un aumento en la presencia de ARN viral en las aguas residuales se correlacionó con un aumento en la prevalencia de COVID-19. Una vez que el SARS-CoV-2 llega a las redes de distribución pluvial y los sistemas de alcantarillado, el agente patógeno puede propagarse, principalmente en regiones donde las aguas residuales se utilizan para regar cultivos para consumo humano, lo que sugiere una ruta de transmisión fecal-oral para COVID-19 (Bojórquez-Velázquez et al., 2022).

La transmisión de un virus está influenciada por varios factores, como la infectividad del virus, el comportamiento del hospedero, el mecanismo de defensa del hospedero, factores ambientales, entre otros (Pica & Bouvier, 2012).

Los modos por los cuales el virus se transmite de una persona a otra son muy críticos para comprender el impacto del medio ambiente en la transmisión, la supervivencia y la infectividad del virus. La principal vía de transmisión del virus es la transmisión por contacto, que incluye formas directas e indirectas. La transmisión directa se refiere a la transferencia de virus de una persona infectada a otra persona sin ningún objeto

intermedio, mientras que la transmisión indirecta es la transferencia a través del contacto con un objeto intermedio contaminado. Otra vía o modo importante es la transmisión por el aire, que abarca la transmisión por pulverización de gotas y la transmisión por aerosol. En la transmisión por pulverización de gotas, el virus se transfiere a través de gotas de aire producidas al respirar, estornudar, toser o hablar, seguido de su depósito en la membrana mucosa. En el caso del SARS-CoV-2, la transmisión de persona a persona ya sea directa e indirecta o ambas es el principal mecanismo de infección cuando una persona se encuentra en estado de incubación; paralelamente, hay otros casos en los que los individuos permanecen infecciosos mientras están asintomáticos (Kumar et al., 2021).

### **Revisión sistemática y metaanálisis**

Una revisión sistemática (RS) es un método de investigación que busca resumir de una cantidad significativa de información relacionada con un tema específico dirigido a responder una pregunta de investigación de acuerdo con un diseño predeterminado (Aguilera E, 2014). Las RS no solo resumen el estado del conocimiento de una disciplina de estudio, sino que también puede abordar preguntas de investigación que los estudios individuales no pueden responder. Además, las RS pueden identificar problemas en la investigación primaria que deben corregirse en estudios futuros, a la vez puede generar o evaluar teorías sobre cómo o porque ocurren los fenómenos. En otras palabras, las RS proporcionan varios tipos de conocimiento valioso para los diferentes usuarios de las revisiones (Page et al., 2021; Higgins et al., 2011).

Las revisiones pueden presentarse en dos tipos: cualitativas o cuantitativas (metaanálisis). Una revisión cualitativa ofrece una evidencia en forma “descriptiva” sin un análisis estadístico, mientras que una revisión cuantitativa utiliza principalmente un método estadístico y combina datos “cuantitativos o numéricos” frente a un estimador puntual o metaanálisis (Aguilera E, 2014).

El metaanálisis, o síntesis de investigación, proporciona una forma de examinar los resultados acumulados de una serie de estudios relacionados, a través de análisis estadísticos de esos resultados. En general, los objetivos de un metaanálisis multivariado son los mismos que los de las síntesis univariadas: estimar las magnitudes del efecto

entre los estudios y examinar la variación en los patrones de los resultados. Además, los investigadores tienen una amplia gama de opciones disponibles cuando se enfrentan a datos multivariados en un metaanálisis (Becker, 2000).

Glass (1976) describió el metaanálisis como un “*análisis de análisis*”. Cuyo objetivo es combinar, resumir e interpretar la evidencia general disponible en relación con un campo de investigación o una pregunta de investigación específica (Harrer et al., 2021). En otras palabras, el metaanálisis es un método estadístico que combina y resume los resultados de varios estudios individuales (Escrig Sos et al., 2021).

Las revisiones sistemáticas y los metaanálisis son una herramienta importante en la investigación científica porque abordan una limitación significativa al analizar la evidencia relevante de manera objetiva y sistemática en un momento determinado (Bartoszko et al., 2021). De esta manera estos métodos proporcionan una visión completa, amplia y actualizada sobre un determinado problema de investigación. Por lo tanto, las revisiones sistemáticas y los metaanálisis son enfoques rigurosos que tiene como objetivo combinar de manera objetiva los resultados de los estudios relevantes para obtener una visión completa de la evidencia disponible (Sánchez-Meca, 2010). Sin embargo, cabe señalar que a pesar de su valor es importante tener en cuenta que los intentos de evaluar la literatura científica de manera tan rigurosa y cuantitativa siguen siendo poco comunes (Mikolajewicz & Komarova, 2019).

### **Modelos de aprendizaje no supervisado**

En la disciplina de la inteligencia artificial (IA), el aprendizaje automático/machine learning (ML) es un enfoque metodológico que tiene como objetivo crear algoritmos y modelos que puedan hacer clasificaciones y predicciones basadas en grandes cantidades de datos utilizados como ejemplos para aprender patrones y esquemas pertinentes sin ser específicamente programado para ello (Carobene et al., 2021).

Las tareas de agrupación y asociación son problemas típicos que se han abordado mediante el aprendizaje no supervisado. Como su nombre lo indica, la agrupación en clústeres agrupa los puntos de datos de acuerdo con las agrupaciones inherentes a los datos. Los métodos comunes utilizados en el aprendizaje no supervisado incluyen el agrupamiento de *K*-means, el agrupamiento jerárquico, el análisis de componentes

principales (PCA) y el análisis discriminante de mínimos cuadrados parciales. Los dos últimos métodos se utilizan a menudo en la reducción de la dimensionalidad o la eliminación de variables de entrada aleatorias para aumentar el rendimiento de un modelo (Rauschert et al., 2020).

**PCA (análisis de componentes principales):** representa un método para analizar las relaciones entre variables dentro de un sistema si se conocen todas las variables importantes. Se clasifica como un método de aprendizaje automático no supervisado en el sentido de que el usuario no anticipa ningún conocimiento o resultado previo. Agrupa las variables operativas para determinar sus principales variables influyentes. PCA se puede utilizar para identificar las principales variables y su efecto en la población objetivo del conjunto de datos. Karl Pearson introdujo PCA en 1901. También se conoce como la transformada discreta de Karhunen Loeve (KLT). La técnica PCA se utiliza para reducir la dimensionalidad del problema al hacer más pequeña una gran cantidad de variables de entrada. El enfoque PCA es de simplificar el problema y preservar la mayor precisión posible. Reduce el número de variables, pero conserva la mayor parte de la información de las entidades de entrada. PCA es un proceso estadístico que transforma las características de entrada potencialmente correlacionadas en variables no correlacionadas. PCA reduce la dimensionalidad del problema al proyectar los datos de observación ortogonalmente en las PC del subespacio de menor dimensión (Younes et al., 2021).

En estudios exploratorios, se utiliza ampliamente el método PCA cuyo objetivo es identificar las direcciones de máxima variación en datos de alta dimensión y proyectarlos en un nuevo subespacio para obtener espacios de características de baja dimensión mientras se conserva la mayor parte de la variación. Los componentes principales del nuevo subespacio pueden interpretarse como las direcciones de la varianza máxima, lo que hace que los ejes de las nuevas características sean ortogonales entre sí. Sin embargo, si se elige un número inapropiado de componentes principales (PC) puede perder algo de información (Hozumi et al., 2021).

La agrupación en clústeres es un método no supervisado, que se utiliza en el campo de la minería de datos para abordar el importante problema de investigación. El propósito

de la agrupación consiste en dividir el conjunto de datos en diferentes grupos de acuerdo con la estructura intrínseca y la relación entre los datos, de esta manera se busca que la similitud entre los puntos de datos dentro del mismo grupo sea mayor y la similitud entre los puntos de datos en diferentes grupos sea menor (Liue et al., 2021; Zhang et al., 2020). La agrupación de clústeres es una técnica ampliamente utilizada en prácticamente todas las ciencias naturales y sociales y ha jugado un papel central en varios campos como la biología, la astronomía, la psicología, la medicina y la química (Yang et al., 2021).

La clasificación y el agrupamiento es un proceso de aprendizaje fundamental para comprender la biología humana y las enfermedades. Los algoritmos de agrupamiento seleccionados para la evaluación son comúnmente descritos en la literatura médica o destacados en la literatura de ciencia de datos (Sinha et al., 2021).

Los principales métodos de agrupamiento incluyen el agrupamiento basado en particiones, el agrupamiento jerárquico, el agrupamiento basado en la densidad, el agrupamiento basado en cuadrículas y el agrupamiento basado en la teoría de grafos, algoritmos basados en particiones, algoritmos basados en modelos (Sinha et al., 2021; Yang et al., 2021; Zhang et al., 2020).

**La agrupación en clústeres de K-means:** es un método no supervisado de aprendizaje automático ampliamente utilizado para la agrupación en clústeres, que se basa en la identificación de grupos de puntos mediante la distancia de cada punto al centro de un grupo propuesto. Este algoritmo ofrece simplicidad y eficacia en la agrupación de datos siendo un clásico de agrupamiento basado en particiones (Wong et al., 2021).

El algoritmo k-means tiene como objetivo particionar los datos en un número múltiple (k) de grupos en los que cada observación se asigna al centro del grupo más cercano. El algoritmo procede inicializando primero de forma aleatoria k centros (centroides). Se calculan las distancias entre cada centroide y cada punto (observación). Basándose en esta métrica de distancia, los puntos se asignan al centroide más cercano. A continuación, para cada centroide, se calcula un nuevo centro utilizando la media de todos los puntos asignados al centroide. A continuación, el algoritmo repite el procedimiento anterior de reasignación de puntos basándose en los nuevos centroides y

el proceso se repite hasta que no se observan más cambios en las asignaciones de los clústers (Sinha et al., 2021).

El algoritmo k-means fue diseñado para encontrar agrupaciones naturales entre datos bivariados, esencialmente creando orden a partir del desorden. El método ha funcionado encontrando la diferencia entre las medias iniciales del grupo y en un proceso, moviéndose alrededor de estas medias hasta que estas distancias se minimizan. El algoritmo k-means funciona para minimizar las distancias euclidianas al cuadrado entre los clústeres (Govindarajulu et al., 2022).

El algoritmo K-means busca minimizar la suma de las distancias euclidianas al cuadrado entre cada punto de muestra y su centro de conglomerado más cercano (Liu et al., 2021). Para ello el algoritmo primero elige los centros de agrupación iniciales de forma aleatoria o manual, y luego divide un conjunto de datos en varios grupos, donde cada punto de datos pertenece al grupo cuyo centro de agrupación es el más cercano al punto de datos. La media de los puntos de cada grupo se utiliza como el nuevo centro de agrupación. K-means actualiza repetidamente los centros de conglomerados y los agrupamientos hasta la convergencia (Liu et al., 2021).

## 5. Metodología

Se realizó una revisión sistemática con metaanálisis siguiendo los lineamientos de métodos de revisión rápida de Cochrane. Se seleccionó esta técnica porque permite sintetizar el conocimiento de manera oportuna en corto tiempo (Langford et al. 2020).

### **Área de estudio**

Este estudio se realizó en Ecuador, un país ubicado en América del Sur que limita al norte con Colombia, al sur y al este con Perú, y al oeste con el Océano Pacífico. El territorio ecuatoriano se divide en cuatro regiones geográficas: a) región de la costa, b) región de la sierra o andina, c) región amazónica y d) región insular que incluye a las Islas Galápagos. La población de Ecuador se estimó cerca de 18,085,891 de habitantes según las últimas proyecciones disponibles para 2022 (INEC, 2022).

### **Definición de la pregunta de investigación**

La pregunta de investigación para la revisión sistemática y metaanálisis fue:

**¿Cuál fue el nivel de infección de COVID-19 en el Ecuador en el intervalo 2020-2022 y cuáles fueron las poblaciones bajo estudios y grupos de investigación dedicados al estudio científico del COVID-19 en el Ecuador?**

### **Identificación de criterios de elegibilidad para revisión sistemática**

Para determinar la elegibilidad, se revisaron los títulos, palabras claves y resúmenes de los artículos. Se consideraron los artículos relevantes que cumplieron con los requisitos para su inclusión. Los criterios de inclusión y exclusión se detallan en la Tabla 1 y fueron aplicados para seleccionar los estudios. Se buscó información publicada hasta el 15 de septiembre de 2022.

**Tabla 1. Criterios de elegibilidad de inclusión y exclusión para la revisión**

<b>Criterios de inclusión y exclusión</b>	
<b>Criterios de inclusión</b>	<b>Criterios de exclusión</b>
Relacionados con casos de SARS-CoV-2 (COVID-19)	Datos incompletos que no proporcionen resultados primarios
Prevalencia de SARS-CoV-2	Resultados que no indiquen epidémicos
Riesgo o incidencia de SARS-CoV-2 en Ecuador	Estudios no publicados, revisiones cartas y estudio de casos
Estudios de casos que fueron confirmados por pruebas moleculares RT-PCR o serológicas después de RT-PCR	Investigaciones primarias

### **Fuentes de recopilación de estudios y selección de estudios relevantes**

Se utilizaron múltiples fuentes de literatura mundial sobre COVID-19 para buscar sistemáticamente estudios relevantes en las bases de datos que informan sobre la prevalencia en personas con COVID-19 confirmado. Se realizó la búsqueda entre el 19 de julio y el 15 de septiembre de 2022, se utilizaron cinco bases de datos y estas fueron: Pubmed, Scopus, ScienceDirect, Scielo, Cochrane Library (ver anexos 1). Posteriormente, se revisaron de forma independiente y se designaron como potencialmente elegibles, todos los títulos y resúmenes. Todos los estudios identificados a partir de bases de datos se enumeraron por cita, título (title), autor(es)-año, resumen(abstract), DOI (Identificador distintivo y permanente de una publicación electrónica), palabras-claves(keywords). Los duplicados se identificaron realizando un filtrado manual y consecutivamente se eliminaron. La estrategia de búsqueda incluyó las siguientes descripciones: COVID-19, SARS-COV-2. Ecuador, prevalencia(prevalence), riesgo(risk), incidencia(incidence), Galápagos. Y otros términos como (Covid19, Sarscov2) combinados con los operadores booleanos AND y OR (ver Tabla 2). Los artículos relevantes se evaluaron más a fondo mediante la lectura del texto completo y, finalmente, se incluyeron un total de 18 artículos.

Los operadores booleanos son símbolos o palabras que permiten ampliar, limitar o definir rápidamente una búsqueda mediante operadores lógicos como AND, OR, NOT

por ejemplo cuando en un tema contiene varios términos, ayuda a encontrar exactamente lo que se está buscando. Y a la vez se pueden utilizar para conectar de forma lógica varios segmentos de información.

**Tabla 2. Criterios de búsqueda utilizados en las diferentes bases de datos.**

Combinación de términos	Bases de datos	Criterios de inclusión
Title-Abs-keywords: ((covid19) OR (sars-cov-2)) AND ((prevalence) OR (incidence) OR (risk)) AND (Ecuador) AND (Galápagos)	Pubmed	Año: 2020-2022. Tipo de documento: Artículos origen primario. Palabras clave: human
Title-Abs-keywords: ((covid19) OR (sars-cov-2)) AND ((prevalence) OR (incidence) OR (risk)) AND (Ecuador) AND (Galápagos)	Scopus	Año: 2020-2022. Tipo de documento: Artículos origen primario. Palabras clave: human
Title-Abs-keywords: ((covid19) OR (sars-cov-2)) AND ((prevalence) OR (incidence) OR (risk)) AND (Ecuador) AND (Galápagos)	ScienceDirect	Año: 2020-2022. Tipo de documento: Artículos origen primario. Palabras clave: human
Title-Abs-keywords: ((covid19) OR (sars-cov-2)) AND ((prevalence) OR (incidence) OR (risk)) AND (Ecuador) AND (Galápagos)	Scielo	Año: 2020-2022. Tipo de documento: Artículos origen primario. Palabras clave: human
Title-Abs-keywords: ((covid19) OR (sars-cov-2)) AND ((prevalence) OR (incidence) OR (risk)) AND (Ecuador) AND (Galápagos)	Cochrane Library	Año: 2020-2022. Tipo de documento: Artículos origen primario. Palabras clave: human

**Nota:** Title (título), Abs (resumen), keywords (palabras-claves), prevalence (prevalencia), incidence (incidencia), risk (riesgo), human (humano).

### Evaluación de calidad

Para la evaluación de calidad de la evidencia se utilizó la metodología GRADE (Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation) una herramienta que permite evaluar la calidad de la evidencia y calificar la fuerza de las recomendaciones tanto como en las guías de práctica clínica, revisiones sistemáticas o evaluación de tecnologías sanitarias (Sanabria et al., 2015).

Esta metodología se empleó para evaluar la calidad de la evidencia individualmente para cada desenlace y posteriormente emitir un juicio acerca de la calidad global del conjunto de los estudios relevantes. El sistema GRADE sugiere clasificar la calidad de la evidencia en cuatro niveles: calidad alta, moderada, baja y muy baja (Sanabria et al., 2015; Balshem et al., 2011). Para llevar a cabo esta evaluación se utilizó GRADEpro (<http://www.gradeworkinggroup.org/> /<https://www.gradepro.org/>).

## **Análisis estadístico**

Para realizar el análisis estadístico del metaanálisis de proporciones se utilizó R (<https://cran.r-project.org/>) junto con el IDE Rstudio versión 4.1.3. Se eligió un nivel  $\alpha$  de 0,05 para indicar significancia estadística. Se utilizó el paquete “meta” de R. Se calcularon los intervalos de confianza (IC) del 95 % para cada estudio y para las proporciones individuales se transformaron a través de transformación logarítmica para estabilizar las varianzas (Miller, 1978). Se crearon diagramas de bosque o forest plot para cada resultado primario con el paquete “metafor” de R (<http://CRAN.R-project.org/package=metafor>) a través de la función “*meta::forest*”. El método utilizado fue el de modelo de efectos aleatorizados.

## **Evaluación de la heterogeneidad**

La heterogeneidad de los estudios incluidos se estableció mediante la estadística  $I^2$ . Los criterios:  $I^2 = 25\%$  indica heterogeneidad baja,  $I^2 = 50\%$  indica heterogeneidad moderada, mientras que  $I^2 = 75\%$  indica heterogeneidad alta y  $I^2 = 100\%$  indica heterogeneidad considerable, según lo recomendado por los criterios GRADE (Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluations) y la interpretación del Manual Cochrane de las puntuaciones de heterogeneidad (Ceban et al., 2022).

El valor de lo que nos referimos como  $I^2$  expresa la proporción de la variación general entre los estudios que se atribuye a la heterogeneidad en lugar del azar (error de muestreo). La fórmula simple para  $I^2$  es  $I^2 = 100\% \times (Q - df) / Q$ , donde  $Q$  es la estadística de heterogeneidad de Cochran y  $df$  los grados de libertad. Los valores negativos de  $I^2$  se ponen a cero para que  $I^2$  esté entre 0% y 100%. Los valores más altos muestran una heterogeneidad creciente, mientras que un valor de 0% indica que no se observa heterogeneidad (Higgins et al., 2003).

## **Evaluación del sesgo de publicación**

Para evaluar el sesgo de publicación se realizó a través del paquete “meta” y la función “metaprop”. Se realizó el gráfico de embudo o funnel plot, para evaluar visualmente la asimetría del sesgo de publicación en el metaanálisis. Lo que representa gráficamente en el eje “X” que es el tamaño del efecto observado frente a un indicador de precisión en el eje “Y” (Molina, 2018). Además, se utilizó la prueba de regresión de Egger y la prueba

de correlación de rangos de Begg (para mayores detalles ver anexos). La prueba de regresión de Egger utiliza una regresión ponderada de los tamaños del efecto sobre sus errores estándar, ponderados por la inversa de sus varianzas; se espera que la pendiente de la regresión ponderada, en lugar del intercepto, sea cero en ausencia de sesgo de publicación (Lin et al., 2018; Bowden et al., 2015).

Por otro lado, la prueba de correlación de rangos de Begg evalúa si existe una correlación entre los tamaños de efecto y sus varianzas de muestreo. La probabilidad de sesgo de publicación aumenta si existe una correlación entre ellos (Lin et al., 2018).

En ambas pruebas, si el valor p es mayor a 0,05 se interpretaron como ausencia de sesgo de publicación (Wang et al., 2019).

### **Adaptación de un algoritmo con técnicas de análisis de aprendizaje automático no supervisado**

#### **Identificar los principales indicadores epidemiológicos**

Para identificar los indicadores epidemiológicos relevantes para COVID-19 se revisó y analizó los datos epidemiológicos recolectados de las bases de datos y se identificó los factores epidemiológicos más relevantes. En la Tabla 3 se muestran los siguientes indicadores epidemiológicos disponibles en las bases de datos. No se pudo incluir otros indicadores porque no se detalló en todos los estudios otras variables comunes para analizarlas.

**Tabla 3. Recopilación de los principales indicadores epidemiológicos. En este estudio únicamente se utilizó prevalencia, edad media y sexo**

<b>Indicadores epidemiológicos</b>	
Casos confirmados	Tasa de letalidad
Prevalencia	Tasa de incidencia
Edad media	Tasa de mortalidad
Sexo	Tasa de positividad

#### **Selección de técnicas aprendizaje automático no supervisado PCA y K-means**

El análisis de componentes principales (PCA) y el algoritmo de K-means son dos técnicas de aprendizaje automático no supervisado que se utilizan comúnmente juntas para analizar datos y extraer patrones significativos (Ding & He, 2004).

### **Análisis de componentes principales (PCA)**

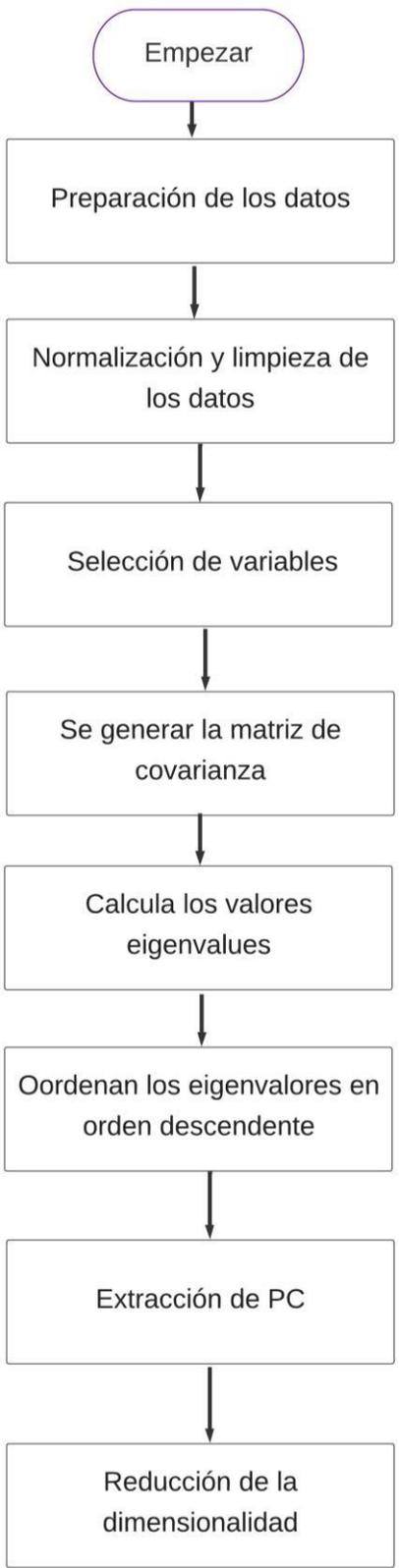
PCA es un enfoque estadístico para convertir características en un conjunto de datos en un nuevo conjunto de características no correlacionadas, conocidas como componentes principales (PC). Las dimensiones de un conjunto de datos se pueden reducir utilizando PCA mientras se mantiene la variabilidad del conjunto de datos tanto como sea posible. Varios investigadores han utilizado PCA con técnicas de Machine Learning (ML). Se utiliza la aplicación de PCA para reducir la dimensión de los datos de alta dimensión y mejorar el rendimiento de varios modelos de aprendizaje automático ampliamente utilizados (Ilu et al., 2022). PCA trabaja en un entorno altamente correlacionado. Por lo tanto, selecciona un conjunto de variables que son altamente dependientes entre sí, pero al mismo tiempo, no están correlacionadas en absoluto con diferentes subconjuntos de variables que se combinan para formar un factor (Muhammad et al., 2019).

El algoritmo de PCA se elaboró a través de los siguientes pasos:

- 1) Preparación de los datos, para ello se recopiló y organizó los datos obtenidos de la revisión sistemática sobre COVID-19.
- 2) Normalización y limpieza de los datos con el grupo paquete “tidyverse” mediante las funciones “scale” y “na.omit()” de R.
- 3) Selección de variables para el análisis de covarianza.
- 4) Análisis de covarianza para seleccionar las variables para comprobar si existe correlación entre las variables.
- 5) Posteriormente se procedió a realizar un análisis de los componentes principales (PC) para reducir la dimensión de las variables. Con este análisis se obtiene los eigenvalues (valores propios que determinan la selección de las variables); para nuestro caso se seleccionó las cinco primeras variables con mayor valor.

6) Se obtiene la reducción del nuevo conjunto de datos y se transforman los datos originales en el nuevo espacio de características utilizando los vectores propios seleccionados, y así reduciendo la dimensionalidad de los datos.

A continuación, en la Figura 1 muestra el procedimiento para el análisis del PCA.



**Figura 1. Diagrama de flujo de operaciones de algoritmo de PCA**

## **Análisis de conglomerados K-Means clustering o algoritmo de agrupamiento**

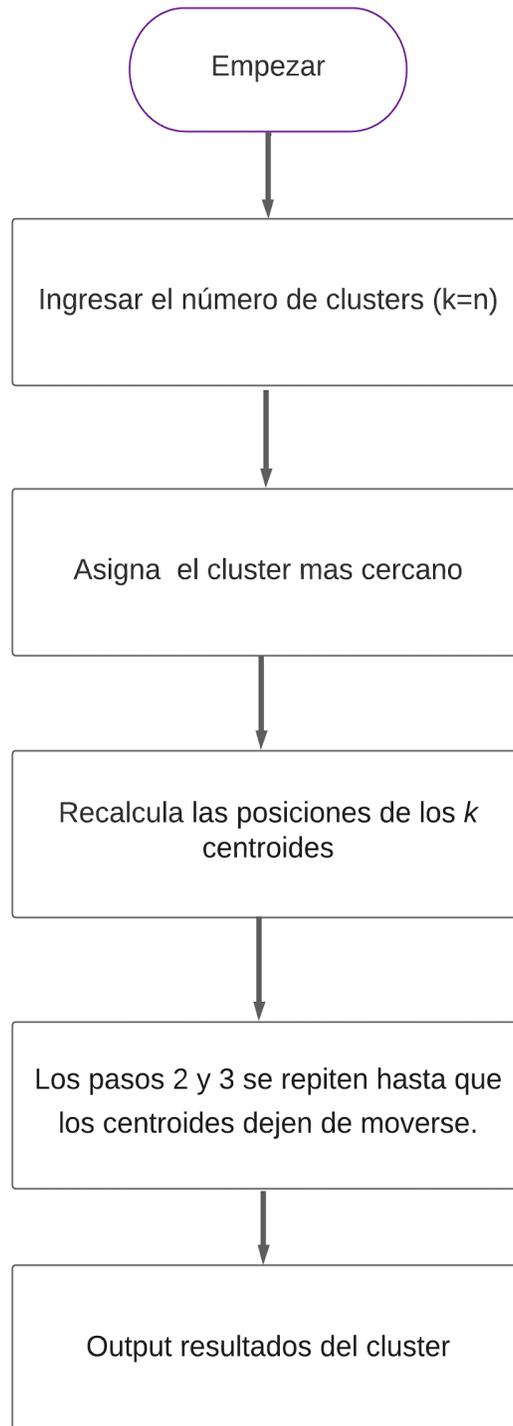
El análisis de conglomerados es un aspecto del análisis de datos en el que los objetos de datos se agrupan claramente en conglomerados. En comparación con los objetos de datos de otros grupos, los del mismo grupo tienen más similitudes intrínsecas. El objetivo principal de la agrupación de datos es maximizar las distancias entre los grupos o clústeres y minimizar las distancias dentro de los grupos (clústeres). Las distancias intra-cluster más pequeñas implican clusters más robustos y compactos. Se han resuelto numerosos problemas utilizando algoritmos de agrupamiento en una variedad de campos, incluido el reconocimiento de patrones, la programación matemática, la minería de datos, el análisis de redes sociales, el análisis de imágenes, investigación de mercado, segmentación de clientes, aprendizaje automático, análisis de datos y resumen de datos (Ikotun & Ezugwu, 2022).

El algoritmo divide al conjunto de datos en  $k$  subgrupos predefinidos (conocidos como "clusters"), que no se superponen. Cada punto de datos se asigna a un único grupo, en un intento por hacer que los puntos de datos intra-cluster sean lo más similares posibles, al mismo tiempo que mantiene la mayor diferencia posible entre los clusters. Luego los puntos de datos se asignan a los grupos correspondientes de manera que se minimice la suma de las distancias al cuadrado entre ellos y el centroide del grupo. Este proceso se repite iterativamente hasta que el centro no se mueve lo que produce  $k$  resultados de agrupación. La homogeneidad o similitud entre los puntos de datos dentro de mismo conglomerado aumenta a medida que se reduce la variación dentro de los conglomerados (Liu, 2022).

El algoritmo de k-means se calculó de acuerdo a los siguientes pasos:

- 1) Se colocó  $k$  puntos en el espacio representado por los objetos que se están agrupando.
- 2) Se asignó cada objeto al grupo que tiene el centroide más cercano.
- 3) Cuando todos los objetos han sido asignados, se vuelve a calcular las posiciones de los  $k$  centroides.

Los pasos 2 y 3 del algoritmo se repiten iterativamente hasta que los centroides dejen de moverse. De este modo, se logra una separación de los objetos en grupos homogéneos, mientras maximiza la heterogeneidad entre los grupos (Figura 2). Para determinar el número óptimo de grupos se obtuvo por el método elbow a partir de la función “fviz\_nbclust” de cada método. Este método implica graficar la variación explicada en función del número de conglomerados y elegir el elbow (número óptimo) de la curva como el número de grupos óptimo a utilizar. La medición de las distancias de agrupamiento se llevó a cabo utilizando distancias euclidianas.



**Figura 2. Diagrama de flujo de operaciones de algoritmo de agrupamiento k-means**

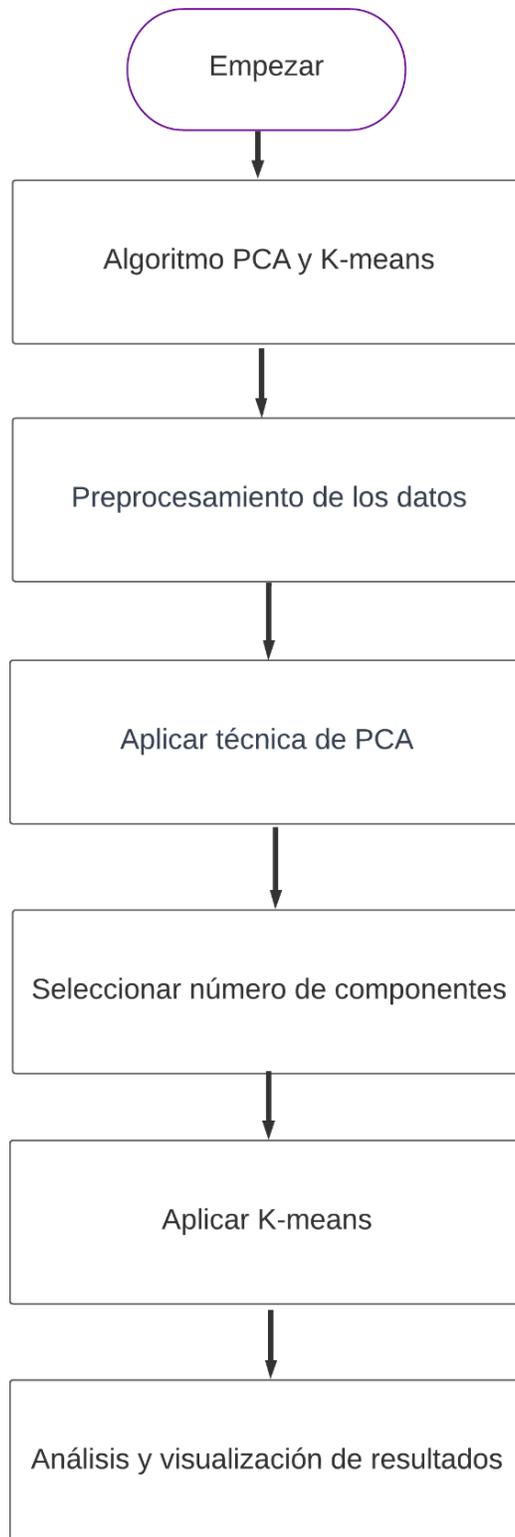
Para el análisis de PCA como k-means se utilizó el paquete “factoextra” de R. Para el número óptimo se determinó utilizando un enfoque imparcial y automatizado para los algoritmos basados en la distancia “euclide”. Los algoritmos utilizados para el agrupamiento no supervisado se clasificaron como basados en la distancia: K-means que se utiliza para dividir un conjunto de objetos en k grupos. Por otro lado, PCA (Análisis de Componentes Principales) puede utilizarse para reducir la dimensionalidad de los datos antes de aplicar el algoritmo K-means para el agrupamiento, lo que mejora la eficiencia y la interpretabilidad de los resultados.

Tanto PCA como k-means clustering se analizaron mediante el entorno operativo R con IDE Rstudio v 4.1.3. Las dimensiones de un conjunto de datos se pueden reducir utilizando PCA mientras se mantiene la variabilidad del conjunto de datos tanto como sea posible. Varios investigadores han utilizado PCA con técnicas de ML. Se utiliza la aplicación de PCA para reducir la dimensión de los datos de alta dimensión y mejorar el rendimiento de varios modelos de aprendizaje automático ampliamente utilizados (Ilu et al., 2022). Por lo tanto, se seleccionó un conjunto de variables que son altamente dependientes entre sí, pero al mismo tiempo, no están correlacionadas en absoluto con diferentes subconjuntos de variables que se combinan para formar un factor (Muhammad et al., 2019). El algoritmo de PCA se elaboró con los siguientes pasos:

- 1) Se realizó la estandarización de los datos con la función “scale” y “na.omit”.
- 2) Se generó la matriz de covarianza para calcular los valores eigenvalor (valores propios que determinan la selección de las variables).
- 3) Se ordenaron los eigenvalores en orden descendente de eigenvalor y se seleccionaron las cinco primeras variables de los componentes con mayor eigenvalor para su agrupación con el algoritmo de k-means.
- 4) Posteriormente se obtuvo la reducción del nuevo conjunto de datos, después del preprocesamiento y la matriz de correlación de las variables.

Las primeras cinco PC de PCA se utilizan para agrupar el conjunto de datos mediante el algoritmo de agrupación de *k-means*, donde *k* representa el número de agrupaciones. El método del codo o Elbow method es un método heurístico que se utiliza para sugerir la cantidad más adecuada de clústeres en un conjunto de datos (Ferreira et al., 2022). En el presente estudio, se calculó el valor *k* utilizando tres métodos: a) Método del codo o Elbow method, b) Método de la silueta o Silhouette, c) Método estadística de brecha o Gap statistic method. El método del codo y gap statistic dieron un resultado similar de  $k = 3$ . Sin embargo, el método de silhouette dio un valor de *k* de 2. Por lo tanto, se determinó el valor de *k* mediante el método del codo o elbow, en el que se calcula la suma del cuadrado interior (WSS) para cada grupo y se traza como una función del número de grupo. A la vez se determinó mediante la función “*fviz\_nbclust*” del paquete R “*factoextra*” que también se centra en WSS para determinar el número óptimo de clústeres.

A continuación, en la Figura 3 se puede observar la combinación de los algoritmos PCA y K-means.



**Figura 3. Diagrama de flujo de operaciones de algoritmo de PCA y K-means**

## **Interpretación y presentación de resultados**

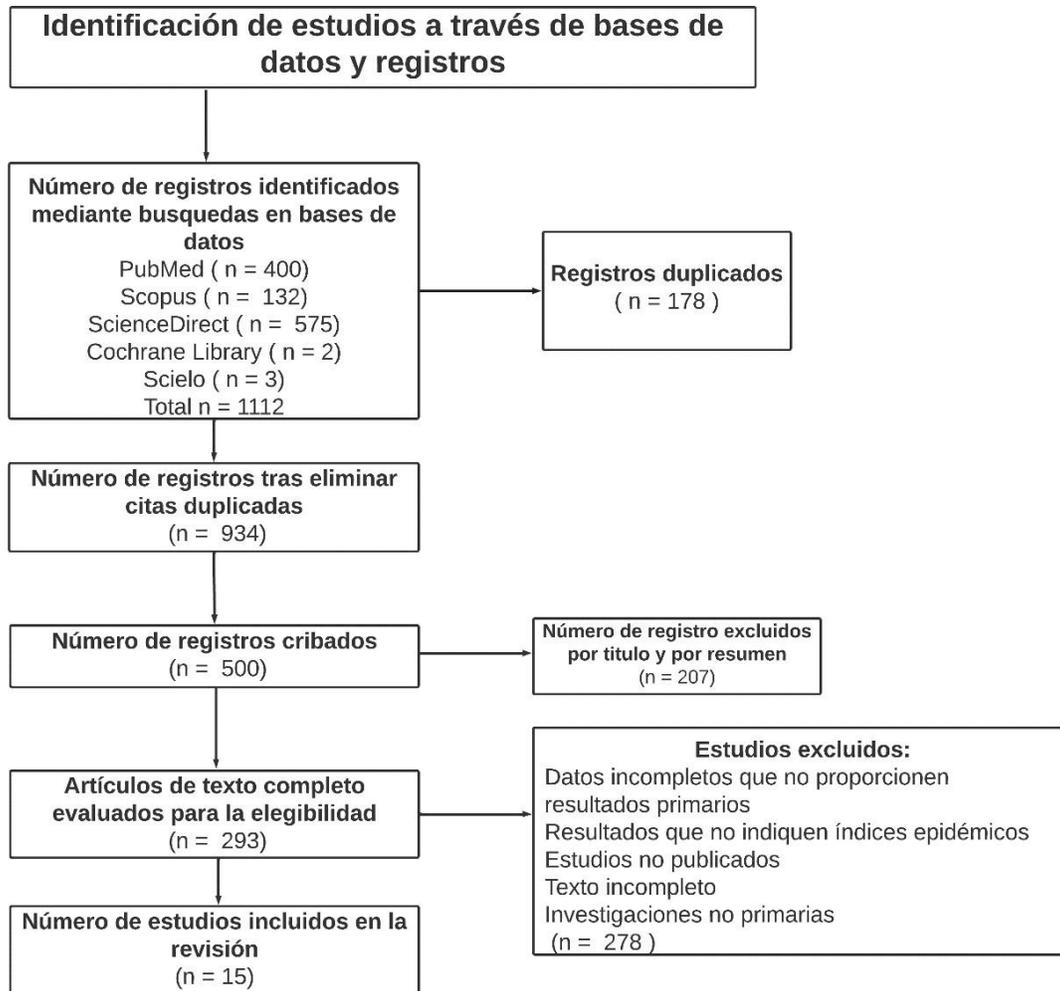
Para facilitar la interpretación de los resultados, se calculó el tamaño de efectos, para los resultados en los que la medida de resumen será un cociente de probabilidades, usando los paquetes de R “dplyr”, “esc” y grupo de paquetes de “tidyverse” (Wickham et al., 2019). El paquete tidyverse es una colección de paquetes que pueden instalarse fácilmente con un único "meta-paquete", que se llama "tidyverse". Esto permite descargar e instalar cómodamente todos los paquetes de “tidyverse” con un solo comando de R: se lo puede instalar de esta manera `install.packages("tidyverse")` (Wickham et al., 2019).

## 6. Resultados

### Selección de estudios

En las bases de datos se identificaron 1112 artículos para la evaluación. Después de eliminar los duplicados, quedaron 934 resultados. Luego de revisar los títulos, resúmenes y palabras claves, se acordó la exclusión de 433 de 934 títulos o resúmenes. Para los 501 artículos restantes se realizó una revisión completa del texto. A continuación, se excluyó los artículos después de aplicar los criterios de inclusión y exclusión luego de leer el texto completo.

Utilizando una combinación de términos y operadores booleanos en las bases de datos y para facilitar la búsqueda se realizó una búsqueda avanzada. En PubMed, se obtuvieron 400 artículos, en la plataforma de Scopus se encontraron un total de 132 artículos, en ScienceDirect se encontraron 575 artículos. Los artículos en las bases de datos de Scielo y Cochrane Library, no se incluyeron porque no cumplían con los criterios de elegibilidad. La búsqueda manual no aportó artículos adicionales. Siguiendo el método de PRISMA 2020 se obtuvieron 15 publicaciones que cumplían con los requisitos seleccionados (Figura 4). De los cuales dos de los artículos tenían información de más un estudio, lo cual resultó que la muestra final fue en total de 18 estudios.



**Figura 4 Diagrama de flujo de estrategia de búsqueda utilizada para la revisión de SARS-CoV-2**

Los estudios elegidos demuestran el desarrollo y la validación clínica por diferentes técnicas de diagnóstico de métodos estandarizados: las pruebas moleculares que detectan la presencia de ARN del SARS-CoV-2, cadena de la polimerasa con transcriptasa inversa (RT-PCR), prueba de anticuerpos que detectan proteínas virales (p. ej., nucleocápside o proteínas de spike); pruebas serológicas detectan anticuerpos del hospedero en respuesta a la infección, como el ensayo inmunoabsorbente ligado a enzimas (ELISA) que puede identificar infecciones en curso por SARS-CoV-2 al detectar directamente el ácido nucleico o antígeno del SARS-CoV-2 (Böttcher et al., 2022; Peeling et al., 2022). Se describe 11 elementos correspondientes al diagnóstico por técnicas

moleculares, 3 elementos por técnicas serológicas y 1 elemento que utilizó ambas técnicas (Tabla 4).

**Tabla 4. Estudios incluidos en la revisión de COVID-19 en Ecuador. Aclarando que las publicaciones de Ortiz et al (2021) y Vallejo et al (2021) contribuyen con 3 estudios cada uno.**

N°	Autor	Título	DOI	País	Prueba diagnóstico	Base de datos
1	Del Brutto et al. 2021	Factors Associated With a Persistent Seronegative Status 1 Year After a SARS-CoV-2 Massive Infection Outbreak in Community Dwellers Living in Rural Ecuador: A Prospective Population-based Study	10.1177/21501327211054989	Ecuador	Prueba serológicas	Scopus
2	Acurio-Páez et al. 2020	Seroprevalence of SARS-CoV-2 Infection and Adherence to Preventive Measures in Cuenca, Ecuador, October 2020, a Cross-Sectional Study	10.3390/ijerph18094657	Ecuador	PCR y Prueba serológicas	Pubmed
3	Ortiz-Prado et al. 2022	SARS-CoV-2 Viral Load Analysis at Low and High Altitude: A Case Study from Ecuador	10.3390/ijerph19137945	Ecuador	RT-qPCR	Pubmed
4	Ortiz-Prado et al. 2022	High SARS-CoV-2 Infection Rates Among Special Forces Police Units During the Early Phase of the COVID-19 Pandemic in Ecuador	10.3389/fmed.2021.735821	Ecuador	RT-qPCR	Pubmed
5	Rodríguez-Paredes et al. 2021	COVID-19 Community Transmission and Super Spreaders in Rural Villages from Manabi Province in the Coastal Region of Ecuador Assessed by Massive Testing of Community-Dwelling Population	10.4269/ajtmh.21-0582	Ecuador	RT-qPCR	Pubmed
6	Paz et al. 2020	Anxiety and depression in patients with confirmed and suspected COVID-19 in Ecuador	10.1111/pcn.13106	Ecuador	RT-PCR	Scopus
7	Del Brutto et al. 2020	Late incidence of SARS-CoV-2 infection in a highly-endemic remote rural village. A prospective population-based cohort study	10.1080/20477724.2020.1826152	Ecuador	Prueba serológicas	Pubmed
8	Zambrano et al. 2021	Seroprevalence of SARS-CoV-2 immunoglobulins in pregnant women and neonatal cord blood from a highly impacted region	10.1016/j.placenta.2021.10.001	Ecuador	Prueba serológicas (ELISA)	Scopus
9	Ortiz-Prado et al. 2021	High prevalence of SARS-CoV-2 infection among food delivery riders. A case study from Quito, Ecuador	<a href="https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2021.145225">https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2021.145225</a>	Ecuador	RT-PCR	ScienceDirect
10	Vallejo-Janeta et al. 2021	COVID-19 outbreaks at shelters for women who are victims of gender-based violence from Ecuador	<a href="https://doi.org/10.1016/j.ijid.2021.06.012">https://doi.org/10.1016/j.ijid.2021.06.012</a>	Ecuador	RT-qPCR	ScienceDirect
14	Ortiz-Prado et al. 2021	Testing for SARS-CoV-2 at the core of voluntary collective isolation: Lessons from the indigenous populations living in the Amazon region in Ecuador	<a href="https://doi.org/10.1016/j.ijid.2021.02.039">https://doi.org/10.1016/j.ijid.2021.02.039</a>	Ecuador	RT-PCR	ScienceDirect
15	Jadan et al. 2022	High SARS-CoV-2 attack rates among asymptomatic hospital workers from Ecuador	<a href="https://doi.org/10.1016/j.ijid.2021.12.107">https://doi.org/10.1016/j.ijid.2021.12.107</a>	Ecuador	RT-qPCR	ScienceDirect
16	Freire-Paspuel et al. 2020	"One health" inspired SARS-CoV-2 surveillance: The Galapagos Islands experience	<a href="https://doi.org/10.1016/j.onehlt.2020.100185">https://doi.org/10.1016/j.onehlt.2020.100185</a>	Ecuador	RT-qPCR	ScienceDirect
17	Ortiz-Prado et al. 2021	Massive SARS-CoV-2 RT-PCR Testing on Rural Communities in Manabi Province (Ecuador) Reveals Severe COVID-19 Outbreaks	10.4269/ajtmh.20-1208	Ecuador	RT-qPCR	Pubmed
18	Ortiz-Prado et al. 2021	Epidemiological, socio-demographic and clinical features of the early phase of the COVID-19 epidemic in Ecuador	10.1371/journal.pntd.0008958	Ecuador	RT-PCR	Scopus

### **Características de los estudios elegidos**

En total se incluyeron 15 artículos publicados entre 2020 a 2022 para esta revisión. Los cuales incluyeron un total de 33,426 pacientes. La edad media de los pacientes fue de 31 años con un rango de edad de 25 a 41 años.

El tamaño de la muestra varió considerablemente, entre los estudios con el número de pacientes por estudio que va desde 100 a 19,875. Los estudios incluidos para la revisión sistemática y metaanálisis fueron clasificados como once estudios transversales y cuatro estudios observacionales como se detalla en la Tabla 5.

Además, uno de los artículos seleccionados tenía información de seguimiento sobre una población específica y por lo tanto la información se extrajo de varios estudios. Otro artículo tenía datos complementarios a otro artículo y para evitar la duplicación de los mismo se restó el número de casos positivos al total de la población, de manera que los pacientes analizados e incluidos en el metaanálisis no se duplicase.

Se obtuvieron los datos de prevalencia del virus SARS-CoV-2 por regiones en Ecuador durante los años 2020-2022. En donde la prevalencia se calculó a partir del número de individuos o casos positivos para COVID-19 sobre el total de personas analizadas en cada estudio como se muestra en la Tabla 6.

En la Figura 5 se observan los grupos de investigación dedicados al estudio científico del COVID-19 en el Ecuador. En las Tablas 4 y 5 se resumen las características de los estudios incluidos en esta investigación.

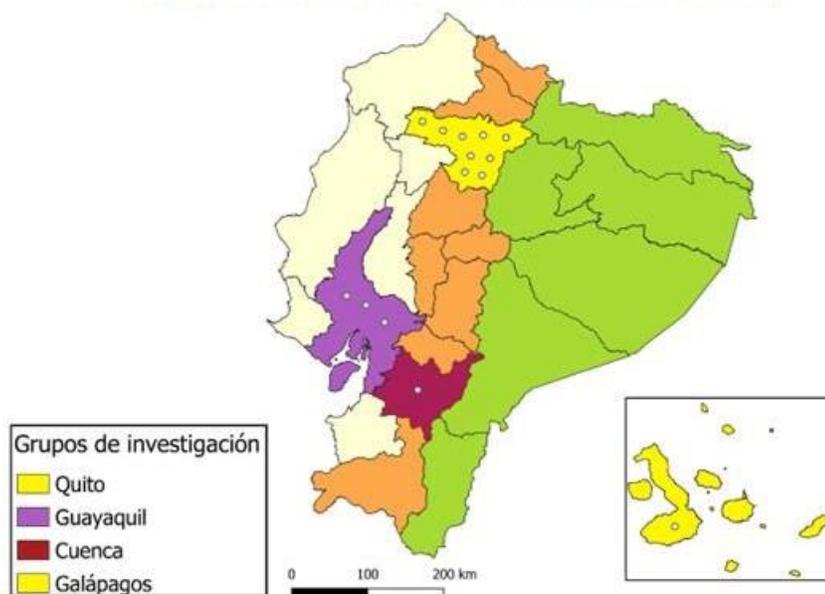
**Tabla 5. Características de estudios elegidos de las bases de datos para la revisión de SARS-CoV-2.**

No.	Autor	Título	Número De Participantes	Región	Género	Edad media	Casos	Diseño de estudio
1	Del Brutto et al. 2021	Factors Associated With a Persistent Seronegative Status 1 Year After a SARS-CoV-2 Massive Infection Outbreak in Community Dwellers Living in Rural Ecuador: A Prospective Population-based Study	702	Costa	mujeres 381 (57 %)	59,2 ± 12,8 años	429	Estudio observacional
2	Acurio-Páez et al. 2020	Seroprevalence of SARS-CoV-2 Infection and Adherence to Preventive Measures in Cuenca, Ecuador, October 2020, a Cross-Sectional Study	2457	Sierra	59,4% mujeres (1460); hombres (997)	39 años (DE: 19,4)	325	Estudio transversal
3	Ortiz-Prado et al. 2022	SARS-CoV-2 Viral Load Analysis at Low and High Altitude: A Case Study from Ecuador	268	Amazonia	56,3% (n = 151) eran hombres y el 43,7% (n = 117) mujeres	37,72 años (DE = 14,14)	108	Estudio transversal
4	Ortiz-Prado et al. 2022	High SARS-CoV-2 Infection Rates Among Special Forces Police Units During the Early Phase of the COVID-19 Pandemic in Ecuador	163	Sierra	88,3% (144/163) policías hombres; 11,7% (19/163) mujeres policías		20	Estudio transversal
5	Rodriguez-Paredes et al. 2021	COVID-19 Community Transmission and Super Spreaders in Rural Villages from Manabi Province in the Coastal Region of Ecuador Assessed by Massive Testing of Community-Dwelling Population	4003	Costa	hombres 2264 (56,55 %); mujeres 1739 (43,44 %)	hombres 37,63 ± 0,86 ; mujeres: (media = 38,42 ± 0,91)	646	Estudio transversal
6	Del Brutto et al. 2020	Late incidence of SARS-CoV-2 infection in a highly-endemic remote rural village. A prospective population-based cohort study	362	Costa	205 (57%) mujeres	59,9 ± 13 años,	303	Estudio transversal
7	Zambrano et al. 2021	Seroprevalence of SARS-CoV-2 immunoglobulins in pregnant women and neonatal cord blood from a highly impacted region	100	Costa	100 mujeres	24.8	32	Estudio observacional
8	Ortiz-Prado et al. 2021	High prevalence of SARS-CoV-2 infection among food delivery riders. A case study from Quito, Ecuador	145	Sierra	hombres (n = 138); mujeres (n = 7)	32 y 38 años	22	Estudio transversal
9	Vallejo-Janeta et al. 2021	COVID-19 outbreaks at shelters for women who are victims of gender-based violence from Ecuador	38	Costa	26 eran mujeres y 12 hombres	31,55 ± 0,73 años	3	Estudio observacional
10	Vallejo-Janeta et al. 2021	COVID-19 outbreaks at shelters for women who are victims of gender-based violence from Ecuador	206	Sierra	128 mujeres ; 23 hombres	31,55 ± 0,73 años	22	Estudio observacional
11	Vallejo-Janeta et al. 2021	COVID-19 outbreaks at shelters for women who are victims of gender-based violence from Ecuador	167	Amazonia	83 mujeres; 48 hombres; + 36 individuos	31,55 ± 0,73 años	27	Estudio observacional
12	Ortiz-Prado et al. 2021	Testing for SARS-CoV-2 at the core of voluntary collective isolation: Lessons from the indigenous populations living in the Amazon region in Ecuador	119	Amazonia			41	Estudio observacional
13	Jadan et al. 2022	High SARS-CoV-2 attack rates among asymptomatic hospital workers from Ecuador	1671	Sierra			225	Estudio transversal
14	Freire-Paspuel et al. 2020	"One health" inspired SARS-CoV-2 surveillance: The Galapagos Islands experience	1691	Insular			126	Estudio transversal
15	Ortiz-Prado et al. 2021	Massive SARS-CoV-2 RT-PCR Testing on Rural Communities in Manabi Province (Ecuador) Reveals Severe COVID-19 Outbreaks	1479	Costa			350	Estudio transversal
16	Ortiz-Prado et al. 2021	Epidemiological, socio-demographic and clinical features of the early phase of the COVID-19 epidemic in Ecuador	10063	Sierra		hombres 42 años (RIC: 32-56) ; mujeres 39 (RIC: 30-54)	3656	Estudio transversal
17	Ortiz-Prado et al. 2021	Epidemiological, socio-demographic and clinical features of the early phase of the COVID-19 epidemic in Ecuador	9230	Costa		hombres 42 años (RIC: 32-56) ; mujeres 39 (RIC: 30-54)	5771	Estudio transversal
18	Ortiz-Prado et al. 2021	Epidemiological, socio-demographic and clinical features of the early phase of the COVID-19 epidemic in Ecuador	582	Insular		hombres 42 años (RIC: 32-56) ; mujeres 39 (RIC: 30-54)	41	Estudio transversal

**Tabla 6. Prevalencia de SARS-CoV-2 por regiones 2020-2022**

N°	Autor	Año	Título	Region	Casos	Total	Prevalencia	Prevalencia Puntual
1	Del Brutto et al.	2021	Factors Associated With a Persistent Seronegative Status 1 Year After a SARS-CoV-2 Massive Infection Outbreak in Community Dwellers Living in Rural Ecuador: A Prospective Population-based Study	Costa	429	702	0.61	61%
2	Acurio-Páez et al.	2020	Seroprevalence of SARS-CoV-2 Infection and Adherence to Preventive Measures in Cuenca, Ecuador, October 2020, a Cross-Sectional Study	Sierra	325	2437	0.13	13%
3	Ortiz-Prado et al.	2022	SARS-CoV-2 Viral Load Analysis at Low and High Altitude: A Case Study from Ecuador	Amazonia	108	268	0.4	40%
4	Ortiz-Prado et al.	2022	High SARS-CoV-2 Infection Rates Among Special Forces Police Units During the Early Phase of the COVID-19 Pandemic in Ecuador	Sierra	20	163	0.12	12%
5	Rodriguez-Paredes et al.	2021	COVID-19 Community Transmission and Super Spreaders in Rural Villages from Manabi Province in the Coastal Region of Ecuador Assessed by Massive Testing of Community-Dwelling Population	Costa	646	4003	0.16	16%
6	Del Brutto et al.	2020	Late incidence of SARS-CoV-2 infection in a highly-endemic remote rural village. A prospective population-based cohort study	Costa	303	362	0.84	84%
7	Zambrano et al.	2021	Seroprevalence of SARS-CoV-2 immunoglobulins in pregnant women and neonatal cord blood from a highly impacted region	Costa	32	100	0.32	32%
8	Ortiz-Prado et al.	2021	High prevalence of SARS-CoV-2 infection among food delivery riders. A case study from Quito, Ecuador	Sierra	22	145	0.15	15%
9	Vallejo-Janeta et al.	2021	COVID-19 outbreaks at shelters for women who are victims of gender-based violence from Ecuador	Costa	3	38	0.08	8%
10	Vallejo-Janeta et al.	2021	COVID-19 outbreaks at shelters for women who are victims of gender-based violence from Ecuador	Sierra	22	206	0.11	11%
11	Vallejo-Janeta et al.	2021	COVID-19 outbreaks at shelters for women who are victims of gender-based violence from Ecuador	Amazonia	27	167	0.16	16%
12	Ortiz-Prado et al.	2021	Testing for SARS-CoV-2 at the core of voluntary collective isolation: Lessons from the indigenous populations living in the Amazon region in Ecuador	Amazonia	41	119	0.34	34%
13	Jadan et al.	2022	High SARS-CoV-2 attack rates among asymptomatic hospital workers from Ecuador	Sierra	225	1671	0.13	13%
14	Freire-Paspuel et al.	2020	"One health" inspired SARS-CoV-2 surveillance: The Galapagos Islands experience	Insular	126	1691	0.07	7%
15	Ortiz-Prado et al.	2021	Massive SARS-CoV-2 RT-PCR Testing on Rural Communities in Manabi Province (Ecuador) Reveals Severe COVID-19 Outbreaks	Costa	350	1479	0.24	24%
16	Ortiz-Prado et al.	2021	Epidemiological, socio-demographic and clinical features of the early phase of the COVID-19 epidemic in Ecuador	Sierra	3656	10063	0.36	36%
17	Ortiz-Prado et al.	2021	Epidemiological, socio-demographic and clinical features of the early phase of the COVID-19 epidemic in Ecuador	Costa	5771	9230	0.63	63%
18	Ortiz-Prado et al.	2021	Epidemiological, socio-demographic and clinical features of the early phase of the COVID-19 epidemic in Ecuador	Insular	41	582	0.07	7%

## Grupos de investigación dedicados al estudio científico del COVID-19 en el Ecuador



**Figura 5. Mapa geográfico del Ecuador, en donde se muestra las principales ciudades en donde radican los grupos de investigación COVID-19. Regiones naturales en colores Amarillo pastel=Costa, Naranja=Sierra, Verde=Oriente, Amarillo fuerte=Insular.**

### Calidad de la evidencia y sesgo de la publicación

Para evaluar la calidad de la evidencia se utilizó la metodología GRADE adaptada para estudios observacionales, encontrando una calificación GRADE moderada para los estudios analizados. La evaluación visual de la asimetría del gráfico funnel plot o embudo en el metaanálisis de COVID-19 no sugirió la presencia de sesgo de publicación como se observa en la Figura 7. Además, ni la prueba de Egger ( $p = 0,0917$ ) y ni la prueba de Begg ( $p = 0.3837$ ) (ver Anexo, información de apoyo) fueron estadísticamente significativas. Estos hallazgos demuestran que el metaanálisis actual no reveló ningún sesgo de publicación evidente. No se realizaron análisis de subgrupos para este análisis.

### Síntesis de resultados

De la revisión sistemática y metaanálisis se obtuvieron 15 publicaciones, sin embargo, durante la fase de análisis se encontró que dos de las publicaciones incluidos

proporcionaron información adicional que permitió desglosar en estudios y obtener un total de 18 estudios para el metaanálisis. Todos los estudios contenían información sobre casos positivos de COVID-19 y cumplieron con los criterios de inclusión. Es importante mencionar que la inclusión de los dos estudios desglosados no afectó la validez del metaanálisis, ya que se trata de una práctica común en la síntesis de resultados para obtener información más detallada sobre los resultados y aumentar la precisión de la estimación del efecto (Higgins et al., 2011).

En la tabla 6 se evidencio los resultados sobre la prevalencia de COVID-19 que varió significativamente según la población evaluada y la región geográfica.

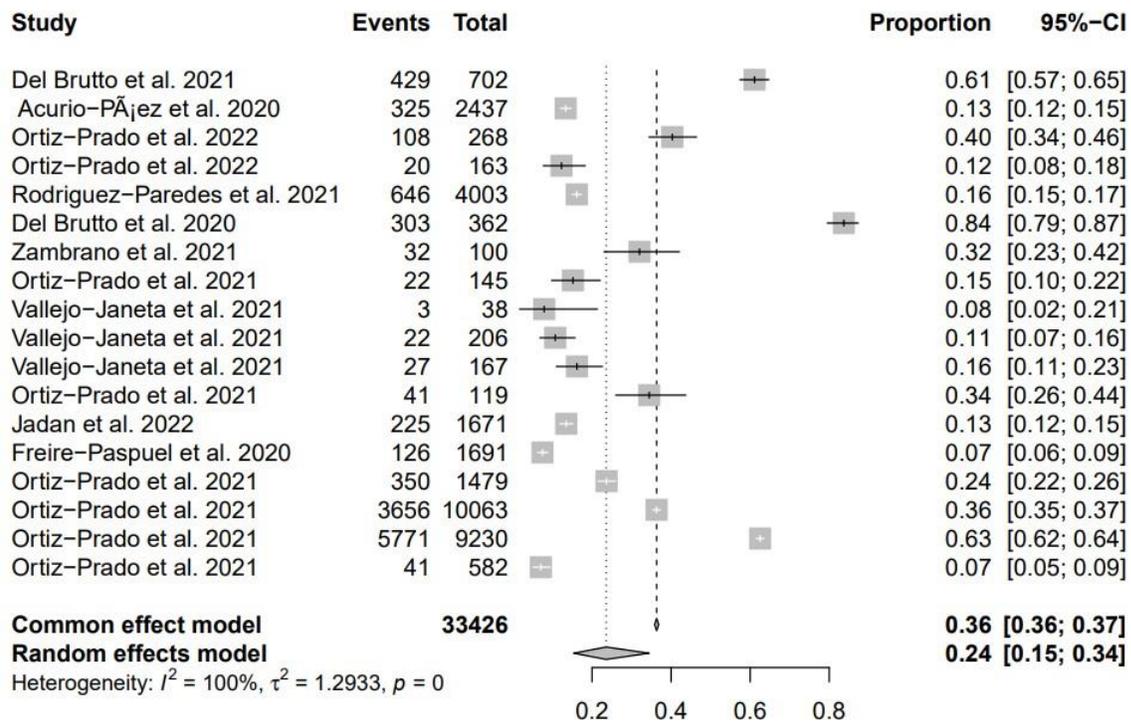
### **Metaanálisis de COVID-19**

Este metaanálisis presenta dos modelos para analizar la prevalencia de COVID-19 en diferentes poblaciones y contextos geográficos: el modelo de efectos fijos y el modelo de efectos aleatorios. En el modelo de efectos fijos, se encontró que el número de observaciones en los estudios incluidos fue de 33,426 (IC del 95%: 0.36; 0.37). Esto sugiere que la muestra incluida en los estudios es grande y que los resultados obtenidos son altamente precisos.

Por otro lado, el modelo de efectos aleatorios encontró que la prevalencia general de COVID-19 en los 18 estudios incluidos fue del 24% (IC 95%: 0.15-0.34; n =18). Esto sugiere que aproximadamente uno de cada cuatro individuos en la muestra estudiada había sido infectado con COVID-19. Además, se encontró que la prevalencia de COVID-19 en los estudios individuales varió ampliamente, desde un mínimo de 0.07 (IC 95%: 0.06-0.09) hasta un máximo de 0.84 (IC 95%: 0.79-0.87). Esto sugiere que la prevalencia de COVID-19 puede variar significativamente según la población estudiada y el contexto geográfico.

En cuanto a la asimetría de la prevalencia entre el lado derecho y el izquierdo, los resultados se muestran con intervalos de confianza del 95%. Los cuadrados indican el

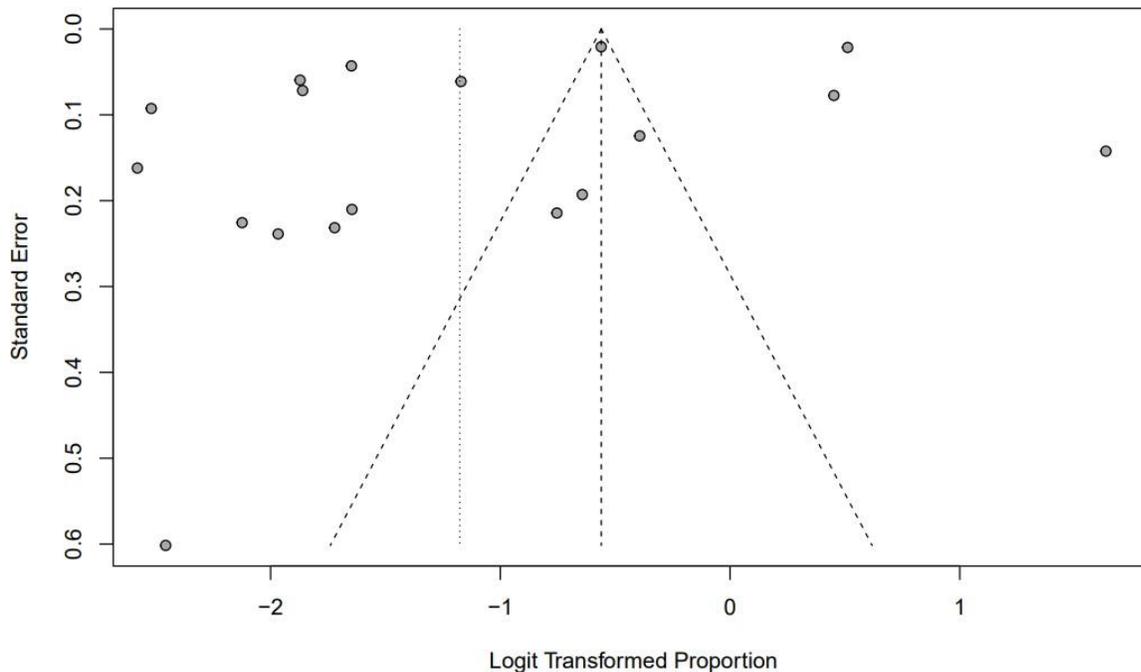
peso de cada estudio, lo que significa que los estudios con una muestra más grande tienen un mayor impacto en el resultado general del metaanálisis (Figura 6).



**Figura 6. Forest plot de casos positivos de SARS-CoV-2 con diagnóstico de COVID-19.**

## Heterogeneidad

El metaanálisis de COVID-19 evidenció una heterogeneidad considerable ( $I^2 = 100\%$ ) así como sugiere una gran variabilidad ( $\tau^2 = 1,29$ ).



**Figura 7.** Funnel plot o embudo de los tamaños de efecto de los estudios incluidos en el metaanálisis. Este gráfico de embudo representa el error estándar (standard error) frente a proporción transformada logit (logit transformed proportion) para evaluar el sesgo de publicación para la prevalencia de COVID-19. Prueba de Egger  $p = 0.0917$  Este gráfico muestra los efectos observados en cada estudio en el eje “X” y en el eje “Y” un indicador de precisión, como el error estándar.

## **Análisis de la adaptación del algoritmo con técnicas de análisis de aprendizaje automático no supervisado**

### **Selección de las variables**

En la Tabla 7 se puede observar los valores propios o eigenvalor y los porcentajes de las varianzas explicadas para los resultados del análisis de componentes principales registrados en cada componente principal (PC). La cantidad de variación definida por cada eigenvalor se muestra en la segunda columna, el valor 4,415 dividido para 10 es igual a 0.4415 que se refiere al primer valor de porcentaje de varianza (variance.percent) que se refiere a la tercera columna con 44.15% de variación.

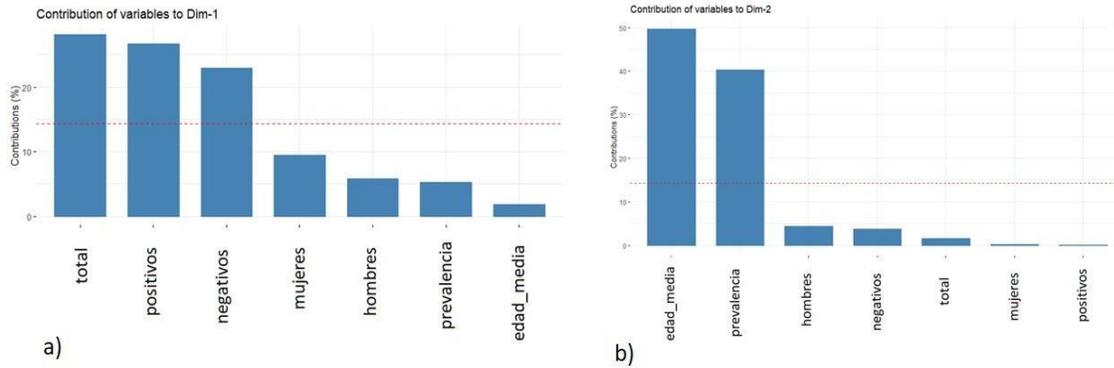
**Tabla 7. Representación de eigenvalor y varianzas explicadas para los resultados del análisis de componentes principales (PCA)**

<b>Dimensión</b>	<b>eigenvalue</b>	<b>variance.percent</b>	<b>cumulative.variance.percent</b>
Dim.1	4.415	44.150	44.150
Dim.2	2.329	23.290	67.440
Dim.3	1.403	14.026	81.466
Dim.4	0.825	8.254	89.720
Dim.5	0.579	5.792	95.512
Dim.6	0.297	2.969	98.481
Dim.7	0.123	1.227	99.708
Dim.8	0.029	0.292	100
Dim.9	1.30E-32	1.30E-31	100
Dim.10	4.30E-34	4.30E-33	100

**Nota:** variance.percent (porcentaje de varianza), cumulative.variance.percent (varianza acumulada), eigenvalue (valor propio).

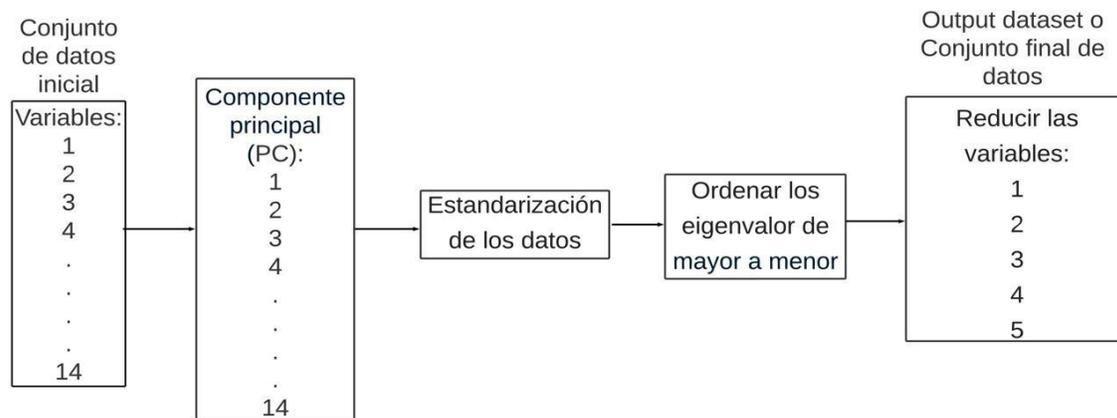
El porcentaje acumulado de varianza se encuentra en la última columna o cumulative.variance.percent (varianza acumulada). Los primeros 5 componentes de los 10 tienen un eigenvalor por encima de 1. Este valor se obtiene sumando las porciones sucesivas de variación explicadas para así obtener el total acumulado. Así como 44,150% más 23,290% es igual a 67,440% y así consecutivamente. Por lo tanto, aproximadamente el 67,440% de variación se explica por los dos primeros valores propios o eigenvalor.

En la figura 8 muestra los gráficos de barra de las variables con su contribución individual en la dimensión uno y dos (Dim-1 y Dim-2). La variable total en Dim-1 (Figura 8 a) aportó el mayor porcentaje seguida de la variable positivos. En la figura 8b se observa la contribución de las variables individuales de la dimensión 2 (Dim-2). La variable edad\_media aportó el porcentaje más significativo seguida de prevalencia\_puntual y así respectivamente.



**Figura 8. Representación de la contribución de las variables individuales de los componentes principales en Dim-1 y Dim-2.**

Al utilizar este método se seleccionaron las variables y componentes principales de un conjunto de datos que contenía 14 variables originales. Con este proceso se identificó un conjunto de 5 variables y componentes principales que explican la mayor parte de la varianza en el conjunto de datos original, lo que significa que estas 5 variables y PC son las más importantes para explicar la variabilidad de los datos originales. En la figura 9 se puede observar la representación del diagrama de flujo del procedimiento de reducción de datos, desde la etapa inicial se ingresaron 14 variables y en la etapa final, el conjunto de datos se redujo a cinco variables.



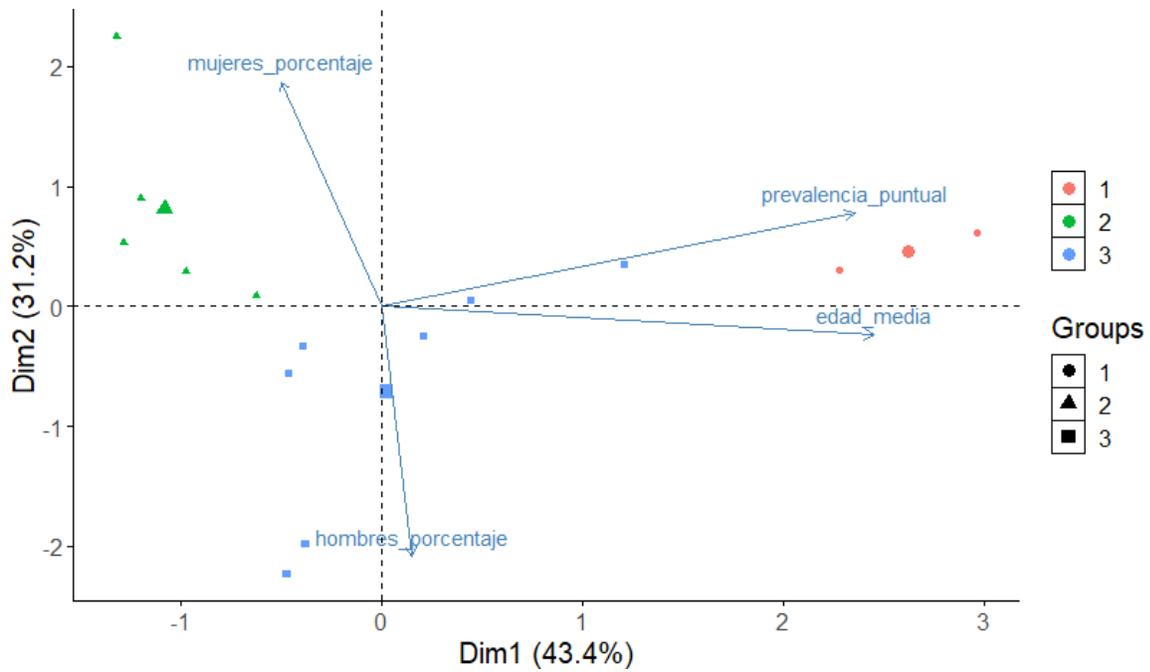
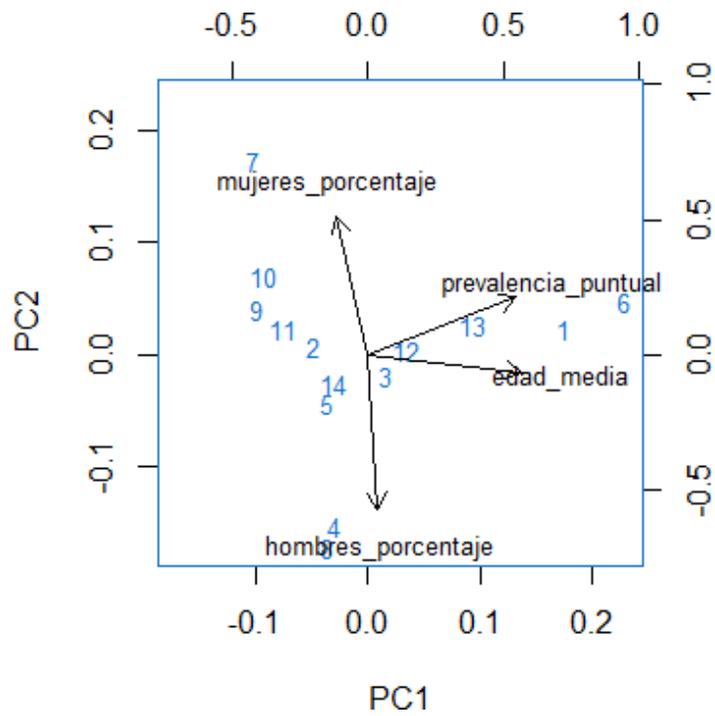
**Figura 9. Diagrama de flujo del proceso de reducción de los datos de las variables seleccionadas**

## **Selección del algoritmo PCA y K-means**

Con la selección de los algoritmos PCA (análisis de componentes principales) y K-means se logró reducir la dimensionalidad de los datos y se mantuvo la información esencial de los datos originales. Con el PCA se transformó los datos originales en un conjunto de datos más pequeños pero significativo mediante la identificación de los componentes principales que explicaron la mayor parte de la varianza en los datos originales. Con el algoritmo K-means se utilizó para agrupar los datos en clusters o grupos con un número predeterminado.

## **Aplicación de los algoritmos PCA y K-means e interpretación de resultados**

En la figura 10 se presenta una combinación de cluster de k-means y PCA donde se explica el 43,4% de la variabilidad en el PC1, en cuanto al PC2 se explicó el 31,2% de variación. Se observa que la variable edad media es la variable más representada por el primer componente, al igual que la prevalencia puntual. En el caso del PC2 la variable mujeres porcentaje es la que está más representada. El eje inferior e izquierdo representan la escala de valores de los *scores* o puntuaciones de las observaciones, mientras que el eje superior y derecho representan la escala de los *loadings* o cargas, comprendida en un rango [-1, 1].



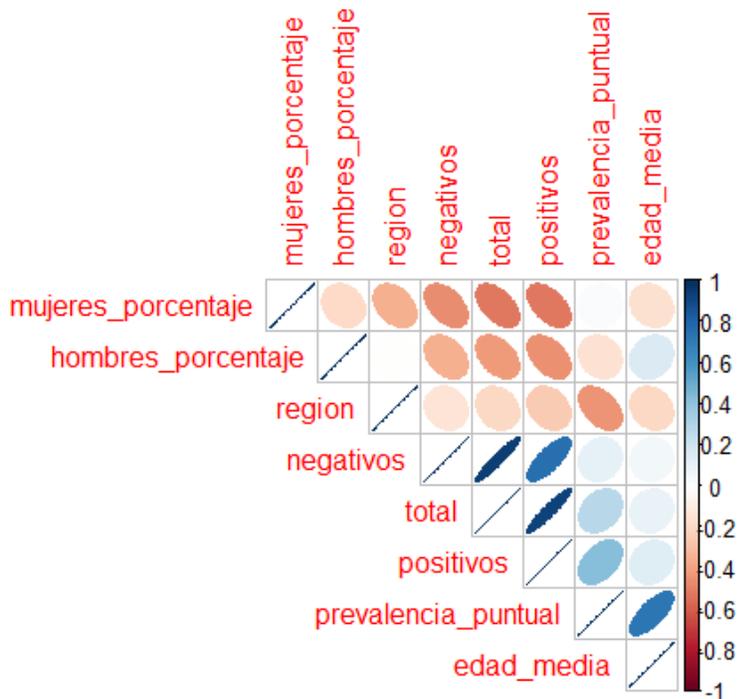
**Figura 10. Representación de clústers k-means y PCA para medir representatividad**

En la tabla 8 se puede observar la matriz de correlación de las variables involucradas en el presente estudio para comprobar el nivel de relación entre las variables. Se muestra los principales elementos de la diagonal la cual se representa de color celeste y estos son todos igual a 1. Como también las variables prevalencia puntual y edad media tiene un valor de correlación 0,72, lo que indica una correlación positiva entre las variables. Esto indica que a medida que una variable aumente, la otra variable también tiende a aumentar.

**Tabla 8. Representación de la matriz de correlación de las variables involucradas en el estudio.**

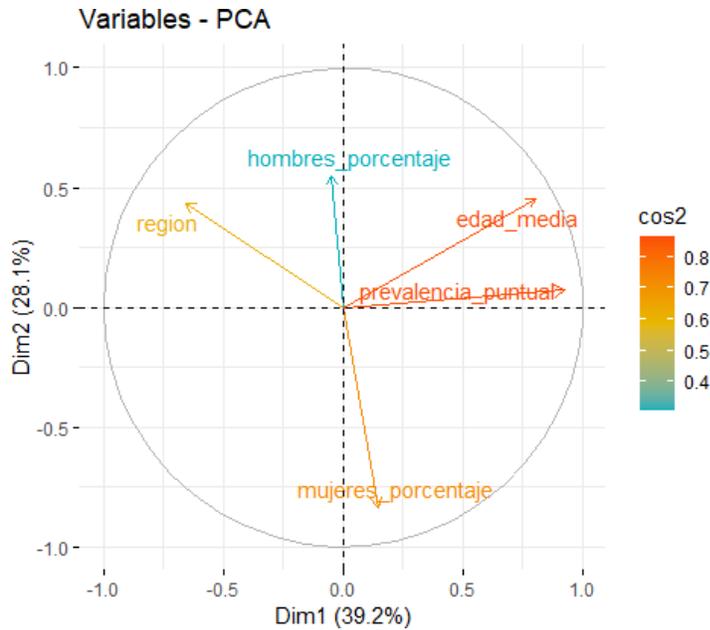
Variables	Mujeres porcentaje	Hombres porcentaje	Edad media	Prevalencia puntual	Positivos	Negativos	Total	Región
Mujeres porcentaje	1.00	-0.20	-0.16	0.03	-0.52	-0.46	-0.52	-0.36
Hombres porcentaje	-0.20	1.00	0.15	-0.15	-0.45	-0.35	-0.42	0.00
Edad media	-0.16	0.15	1.00	0.72	0.13	0.06	0.10	-0.20
Prevalencia puntual	0.03	-0.15	0.72	1.00	0.43	0.11	0.28	-0.45
Positivos	-0.52	-0.45	0.13	0.43	1.00	0.76	0.93	-0.25
Negativos	-0.46	-0.35	0.06	0.11	0.76	1.00	0.94	-0.14
Total	-0.52	-0.42	0.10	0.28	0.93	0.94	1.00	-0.21
Región	-0.36	0.00	-0.20	-0.45	-0.25	-0.14	-0.21	1.00

En la figura 11, muestra la correlación de las variables, las correlaciones positivas se observan en azul y las negativas en rojo. La intensidad del color y el tamaño del círculo es proporcional a los coeficientes de correlación. Esto significa que mientras mayor sea el coeficiente de correlación, mayor será el tamaño del círculo y más intenso será el color. Como en el caso de las variables prevalencia puntual y edad media, su coeficiente de correlación es de 0,72 el círculo que representa esta correlación en gráfico es el más grande y de color azul oscuro. Esto indica que hay una correlación positiva fuerte entre las variables edad media y prevalencia.



**Figura 11. Representación gráfica de la correlación existente entre las variables usadas en el análisis para determinar la prevalencia del COVID-19**

En la figura 12 se puede observar el círculo de correlación entre las variables y los componentes principales (PC) o dimensiones 1 y 2. Lo que demuestra la variabilidad entre componentes. A la vez un  $\cos^2$  (contribución de cada variable original a cada componente principal) alto indica una buena representación de las variables en los ejes principales considerados. En este caso, las variables se colocan cerca de la circunferencia del círculo de correlación en este caso (edad media y prevalencia puntual), lo que indica una correlación positiva. Como también se puede observar una correlación negativa entre la variable región pues que esta ubica en el lado o cuadrante opuestos del origen del gráfico.



**Figura 12. Representación gráfica del círculo de correlación que indica que variables son más representativas en los componentes principales donde se observa la variabilidad del conjunto de datos.**

El componente principal PC1 agrupó el 39,2% de la varianza y estuvo relacionado principalmente con la edad media y prevalencia. Esto significa que la edad media y la prevalencia son las variables más importantes para explicar la variabilidad en el componente principal PC1. Por otro lado, el componente PC2 agrupó el 28,1% de la varianza y se relacionó con las variables hombre porcentaje y mujeres porcentaje. Esto significa que "hombre porcentaje" y "mujeres porcentaje" son las variables más importantes para explicar la variabilidad en el componente principal PC2.

Por lo tanto, las variables edad media y prevalencia están altamente correlacionadas y tiene un gran impacto en la variabilidad del conjunto de datos, mientras que hombres y mujeres también están correlacionadas, pero de manera más moderada y explican una cantidad menor de variabilidad en el conjunto de datos.

## 7. Discusión

### Hallazgos y comparación con otros estudios

Los metaanálisis pueden proveer información importante sobre la prevalencia de COVID-19 en diferentes poblaciones y contextos geográficos; así lo demuestra este análisis que sugiere que la prevalencia general de COVID-19 en los 18 estudios en Ecuador fue del 24%. Este hallazgo es relevante porque muestra que aproximadamente uno de cada cuatro individuos en la muestra estudiada había sido infectado con COVID-19. Además, la amplia variabilidad en la prevalencia de COVID-19 en los estudios individuales sugiere que la prevalencia de COVID-19 puede variar significativamente según la población estudiada y el contexto geográfico. Lo manifestado concuerda con los resultados de Ashktorab et al. (2021) quienes encontraron que la prevalencia de COVID-19 se comporta de manera diferente en América Latina entre las distintas regiones y sugieren que es importante considerar estas diferencias, ya que su impacto puede influir en los enfoques de manejo, tratamiento y prevención para obtener mejores resultados.

Además, Noor & Islam, (2020) en su metaanálisis encontraron patrones similares a este estudio, donde la prevalencia combinada de pacientes hospitalizados con COVID-19 en diferentes partes del mundo. La prevalencia combinada fue del 18,88 %, lo que indica que la enfermedad puede ser muy grave y potencialmente mortal para muchos pacientes. También el análisis de subgrupos por continente reveló que la tasa de mortalidad varió significativamente según la ubicación geográfica. Esta información es importante para entender cómo la pandemia afectó a diferentes partes del mundo y cómo se pueden tomar medidas para abordar la propagación de la enfermedad y reducir la mortalidad.

Por otro lado, el estudio realizado por Ortiz-Prado et al. (2021) en Ecuador proporciona información valiosa sobre la prevalencia de COVID-19 en la población general. Este estudio encontró que la prevalencia global de COVID-19 en diferentes regiones del país fue del 48%, lo que indica que la enfermedad se ha propagado ampliamente en Ecuador. Además, los autores encontraron que la edad media de los afectados fue de 42 años en hombres y 39 en mujeres, con una tasa mayor en las personas mayores de 59 años y en

aquellos con comorbilidades. Esto sugiere que las personas mayores y aquellas con afecciones médicas subyacentes deben tomar medidas de precaución adicionales para protegerse del COVID-19. Además, sugieren que los factores demográficos como la ubicación geográfica y la densidad poblacional también puede afectar la propagación del virus esto concuerda con nuestros hallazgos que la prevalencia de COVID-19 puede variar significativamente según la población estudiada y el contexto geográfico

Vallejo-Janeta et al. (2021) realizaron un estudio de vigilancia de COVID-19 en albergues para mujeres en diferentes regiones de Ecuador y encontraron una prevalencia global del 12,65%. La tasa de positividad fue mayor en hombres que en mujeres y se distribuyó más entre la población más joven (edad < 40 años) con una edad media de 36. Estos estudios resaltan la importancia de la vigilancia epidemiológica y el seguimiento de los datos para entender cómo la pandemia afecta a diferentes grupos de la población en diferentes regiones del Ecuador. La amplia variabilidad en la prevalencia de COVID-19 en los estudios sugiere que la prevalencia de COVID-19 puede variar significativamente dependiendo de la población estudiada una observación que coincide con nuestros hallazgos. Además, los hallazgos de estos estudios pueden ayudar a las autoridades sanitarias a implementar medidas para controlar la propagación de la enfermedad y proteger a las personas más vulnerables, así como a desarrollar estrategias para prevenir los brotes en entornos específicos, como los albergues para mujeres.

Los estudios realizados por Núñez-Zapata et al. (2021) y Reyes-Vega et al. (2021) se enfocaron en América del Sur y encontraron que durante la primera ola de la pandemia la seroprevalencia de COVID-19 en estos países fue muy alta. Y específicamente, el estudio de Reyes-Vega et al. (2021) reportó una prevalencia del 25,2% en Lima, Perú. En nuestro estudio, la prevalencia global de infección por SARS-CoV-2 fue de 24% (IC 95%: 0.15-0.34; n =18) una cifra similar a la reportada por Reyes et al. (2021). Sin embargo, es importante destacar que la falta de pruebas exhaustivas y sesgos en las pruebas puede influir en las estimaciones de la prevalencia. Además, es importante tener en cuenta las diferencias regionales en la prevalencia de la infección por SARS-CoV-2. Estos hallazgos son consistentes con lo que mencionan Bitencourt et al. (2022) señalan que la prevalencia de infección por SARS-CoV-2 como la tasa de mortalidad entre la

población general puede variar significativamente entre países y también entre diferentes regiones de un mismo país o ciudad, así como en diferentes periodos del año y mes debido a la dinámica de la transmisión de la enfermedad y las desiguales socioeconómicas. Por lo tanto, es fundamental llevar a cabo una vigilancia epidemiológica adecuada y estar alerta en cuanto a la propagación de la enfermedad a fin de implementar medidas efectivas para controlar y prevenir la transmisión en cada una de las regiones en cuestión.

En cuanto a la heterogeneidad metodológica entre los estudios se puede explicar las diferencias de los resultados en el metaanálisis mencionado, que evidenció una heterogeneidad considerable, lo que sugiere que existe una gran variabilidad entre los estudios, lo que indica que toda la variabilidad en los resultados no puede ser explicada por el azar. Además, el valor de  $I^2$ , que mide la varianza entre los efectos verdaderos en los estudios, también fue elevado. La heterogeneidad puede ser causada por diferentes factores, como las diferencias en las características de los pacientes, los diseños de los estudios, las intervenciones utilizadas, la demografía, la gravedad de la enfermedad de los pacientes incluidos en los estudios, entre otros. Estos hallazgos son consistentes con lo que mencionan Alkodaymi et al., (2022). Por lo tanto, es importante tener en cuenta la heterogeneidad en los metaanálisis y explorar los factores que puedan estar contribuyendo a ella. La inclusión de estudios con diseños y características similares puede reducir la heterogeneidad y mejorar la precisión de los resultados del metaanálisis (Dekkers et al., 2019). Adicionalmente, la estimativa de  $I^2$  tiende a fluctuar considerablemente en metaanálisis con menos de 500 eventos y 15 estudios, por lo tanto, este estudio proporciona una elevada cobertura y evidencia al cumplir este parámetro (Thorlound et al., 2012).

Es necesario recalcar que la heterogeneidad no siempre es una limitación y puede ser una fuente de información valiosa en la comprensión de los determinantes de los resultados en diferentes poblaciones y contextos. Por lo tanto, es importante interpretar los resultados de manera cuidadosa y considerar la heterogeneidad en la interpretación de los resultados del metaanálisis.

## **Enfoques para la elaboración de revisiones sistemáticas metodología rápida de Cochrane**

De acuerdo con Dekkers et al. (2019) la elaboración de revisiones sistemáticas es una herramienta clave para la toma de decisiones basadas en evidencia, y la metodología rápida de Cochrane es un enfoque útil para lograr revisiones sistemáticas más ágiles y actualizadas en un corto período de tiempo. Este enfoque implica una serie de pasos, incluyendo la búsqueda y selección de estudios, la extracción de datos y la síntesis de la evidencia.

Una de las fortalezas del enfoque de la metodología rápida de Cochrane es que permite identificar de manera más eficiente los estudios relevantes a través de búsquedas sistemáticas y la capacidad de seleccionar solo los estudios más relevantes para la revisión (Manual de Cochrane, 2020), lo que ayuda a reducir el tiempo y los recursos utilizados en el proceso. Además, la metodología rápida de Cochrane permite una mayor flexibilidad en la selección de estudios y en la interpretación de los resultados, lo que permite tomar decisiones más informadas sobre la efectividad de diferentes intervenciones.

## **Utilidad de la combinación de técnicas PCA y K-means en la exploración y descubrimiento de patrones en los datos**

La combinación de análisis de componentes principales (PCA) y K-means ha demostrado ser una herramienta eficaz para la exploración y descubrimiento de patrones en los datos. Esta combinación ayuda a reducir la complejidad de los datos y proporciona información valiosa sobre la estructura de estos. Los estudios de Hozumi et al. (2021), Bao et al. (2022) y Chaudhary y Singh (2021) evidencian cómo la combinación de estas técnicas puede ser útil para una variedad de análisis en diferentes campos.

Específicamente, Chaudhary y Singh (2021) utilizaron una combinación de estos métodos para analizar las tendencias en los países afectados por COVID-19 y la variación de casos a nivel de país. Es un ejemplo de cómo la aplicación de técnicas de análisis de datos puede ser utilizada para abordar problemas de salud pública a nivel mundial, enfocándose en la pandemia de COVID-19. Al utilizar métodos de aprendizaje automático no supervisado como PCA y K-means, lograron reducir la dimensionalidad de los datos

de COVID-19 y encontrar las variables más significativas para luego detectar estructuras comunitarias ocultas o potenciales en los países. Al igual que en nuestro estudio se utilizó PCA y K-means para la reducción dimensional y la selección de las variables que tienen una mayor relación entre ellas. Esta selección de variables es importante ya que permite que los profesionales de salud dispongan de métodos automáticos de clasificación lo que ahorra tiempo y evita confusiones al excluir variables que no están relacionadas con el problema de salud en cuestión. Esto resulta beneficioso tanto para los médicos como para cualquier otro profesional relacionado con la atención de la salud. Sin embargo, es fundamental tener en cuenta que los resultados obtenidos mediante estas técnicas de análisis de datos son interpretaciones estadísticas y no una descripción exhaustiva de la realidad. Es por eso que es fundamental considerar el contexto específico de cada país al aplicar estas técnicas y resultados a la toma de decisiones en la atención de la salud relativa a COVID-19.

En relación con otros estudios Chantaramanee et al. (2022) destaca la precisión del agrupamiento de K-means, enfatizando el potencial de esta técnica para abordar problemas de salud. Por su parte Ferreira et al. (2022) resalta la importancia de considerar la diversidad en los procesos biológicos al evaluar los efectos de perturbaciones genéticas o estímulos ambientales, lo cual refuerza la idea de que utilizar técnicas precisas y específicas de análisis de datos es fundamental para evaluar procesos complejos relacionados con la salud.

Por otro lado, Hozumi et al. (2021) utilizaron la combinación de técnicas de PCA y K-means para analizar la filogenia del virus SARS-CoV-2. Compararon la eficiencia y la precisión de PCA, para la reducción de las dimensiones en asociación con K-means. Y demostraron que PCA es la solución continua de los indicadores de conglomerados en el método de conglomerado de K-means. Esto sugiere que la combinación de estas técnicas puede ofrecer una solución más continua y precisa para la identificación de patrones. En nuestro estudio la reducción e identificación de 5 variables principales entre 14 demuestra, que es indispensable utilizar este tipo de herramientas como parte del análisis descriptivo inicial, disminuyendo la necesidad de procesamiento de variables que no se encuentran relacionadas a los factores bajo estudio y que generalmente pueden

ralentizar los procesos de análisis, disminuyendo la oportunidad de ejecución de acciones de control.

Es importante destacar la comprensión de PCA y K-means, para seleccionar las herramientas adecuadas para el análisis de datos y la toma de decisiones basadas en evidencia. Además, la técnica de análisis de los valores propios y los porcentajes de varianza explicada pueden ser útil para comprender mejor los resultados del análisis de componentes principales.

### **Limitaciones de la revisión sistemática y metaanálisis**

Una de las principales limitaciones que se pudo evidenciar en este estudio y que también fue encontrado por Noor & Islam (2020), constituye que la información específica del grupo de edad por género, no se pudo calcular basada en la prevalencia por género, al no encontrarse en todos los estudios analizados.

La falta de información como edad media, género, incidencia, mortalidad, comorbilidad, etc., no estuvieron disponibles en todos los estudios. Lo cual evidencia la inexistencia de estadísticas para algunas localidades. Como manifiestan algunos estudios (Noor & Islam, 2020; Bitencourt et al., 2022) estas condiciones de falta de información y estadísticas pueden convertirse en verdaderas limitantes al momento de interpretar los resultados y sobre todo de generalizar los mismos hacia otras localidades.

## 8. Conclusiones

Luego de realizar una revisión sistemática con metaanálisis de la información de COVID-19, y adaptar algoritmos para el comportamiento epidemiológico de COVID-19 en Ecuador, se concluye con lo siguiente:

- En esta revisión sistemática y metaanálisis de 18 estudios, se descubrió que aproximadamente una cuarta parte de las personas en el grupo de estudio había sido infectada con COVID-19. Además, se observó que la prevalencia de COVID-19 en los estudios individuales varía significativamente según la población estudiada y el contexto geográfico.
- Existe una correlación positiva entre la edad media y la prevalencia lo que significa que a medida que la edad media de una población aumenta, también lo hace la prevalencia de la enfermedad en la población de estudio. Por lo tanto, cuanto más vieja es la población en general mayor será la probabilidad de que la enfermedad afecte a un mayor número de personas.
- Se debe considerar el uso cuidadoso de las técnicas de metaanálisis para generalizar o inferir el comportamiento del COVID-19 en el Ecuador. Debido a que los estudios emplean metodologías, diseños y objetivos distintivos y no proporcionan estadísticas comparables, la interpretación de los resultados debe ser cautelosa.
- Finalmente, la pandemia de COVID-19 ha tenido un impacto significativo en Ecuador, en consecuencia, es importante tener un conocimiento profundo de la pandemia y su propagación en diferentes sectores. Este estudio contribuye a una mejor comprensión de la prevalencia de COVID-19 en Ecuador y es un ejemplo de cómo el uso de técnicas de aprendizaje no supervisado puede ser beneficioso en la lucha contra la pandemia. Sin embargo, es importante recordar y comprender que la pandemia y su propagación es un desafío continuo que requiere la colaboración de diferentes disciplinas y la incorporación de nuevos datos y tecnologías. Nuevas pandemias podrían aparecer y el desafío a los servicios de salud pública es inmenso, utilizar tecnología de análisis de datos y epidemiología aplicada pueden hacer la diferencia considerando las enseñanzas de esta pandemia.

## 9. Recomendaciones

- Usar técnicas de metaanálisis siempre y cuando se cumplan con algunas consideraciones, como las que presenta Cochrane, entre las que se destacan son:

- Seleccionar cuidadosamente los estudios a incluir en el análisis asegurándose de que cumplan con los criterios de inclusión específicos y de que sean de alta calidad metodológica.
- Utilizar herramientas para evaluar la calidad de la evidencia y graduar la fuerza de las recomendaciones.
- Interpretar cuidadosamente los resultados del metaanálisis, teniendo en cuenta las posibles limitaciones y el contexto específico de aplicación.
- Presentar de manera clara y completa los métodos utilizados en el metaanálisis y los resultados obtenidos, para que puedan ser evaluados y replicados por otros investigadores.

- Dependiendo del objetivo del trabajo investigativo, y del uso de técnicas como PRISMA o Cochrane. Sin embargo, en general, se recomienda:

- Definir claramente el objetivo del trabajo investigativo antes de comenzar la revisión sistemática o el metaanálisis.
- Seleccionar cuidadosamente los estudios o ensayos clínicos que se incluirán en el análisis, utilizando criterios específicos de inclusión y exclusión establecidos.
- Evaluar la calidad metodológica de los estudios
- Utilizar herramientas adecuadas para evaluar la calidad de la evidencia y graduar la fuerza de las recomendaciones.
- Presentar de manera clara y completa los métodos utilizados en la revisión sistemática o el metaanálisis y los resultados obtenidos.
- Siguiendo estas recomendaciones generales, podrás realizar una revisión sistemática o metaanálisis adecuado y más efectivo para el objetivo del trabajo investigativo.

- Utilizar técnicas de análisis de componentes principales (PCA) y agrupamiento K-means para obtener una mejor visualización clara de los datos, ello puede garantizar la calidad de la información.
- Usar técnicas de metaanálisis y algoritmos para el seguimiento del comportamiento epidemiológico del COVID-19, permite conocer la prevalencia de la enfermedad en poblaciones específicas como por ejemplo en personas mayores de 60 años o en poblaciones menor a 60 años, aquellas con comorbilidades y en las que viven en zonas urbanas. Es importante señalar que, debido a la naturaleza dinámica de la pandemia, es probable que sea necesario actualizar y mejorar los estudios periódicamente para adaptarse a los cambios en la situación epidemiológica de Ecuador.

## 10. Bibliografía

Aguilera Eguía, R. (2014). ¿Revisión sistemática, revisión narrativa o metaanálisis? *Revista de la Sociedad Española del Dolor*, 21(6), 359-360. <https://doi.org/10.4321/S1134-80462014000600010>.

Alava, J. J., & Guevara, A. (2021). A critical narrative of Ecuador's preparedness and response to the COVID-19 pandemic. *Public health in practice (Oxford, England)*, 2, 100127. <https://doi.org/10.1016/j.puhip.2021.100127>

Alberto-Orlando, S., Calderon, J. L., Leon-Sosa, A., Patiño, L., Zambrano-Alvarado, M. N., Pasquel-Villa, L. D., Rugel-Gonzalez, D. O., Flores, D., Mera, M. D., Valencia, P., Zuñiga-Velarde, J. J., Tello-Cabrera, C., & Garcia-Bereguain, M. A. (2022). SARS-CoV-2 transmission from infected owner to household dogs and cats is associated with food sharing. *International Journal of Infectious Diseases*, 122, 295-299. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2022.05.049>

Ali, A. M., Ali, K. M., Fatah, M. H., Tawfeeq, H. M., & Rostam, H. M. (2021). SARS-CoV-2 reinfection in patients negative for immunoglobulin G following recovery from COVID-19. *New Microbes and New Infections*, 43, 100926. <https://doi.org/10.1016/j.nmni.2021.100926>.

Alkodaymi, M. S., Omrani, O. A., Fawzy, N. A., Shaar, B. A., Almamlouk, R., Riaz, M., Obeidat, M., Obeidat, Y., Gerberi, D., Taha, R. M., Kashour, Z., Kashour, T., Berbari, E. F., Alkattan, K., & Tleyjeh, I. M. (2022). Prevalence of post-acute COVID-19 syndrome symptoms at different follow-up periods: a systematic review and meta-analysis. *Clinical microbiology and infection: the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*, 28(5), 657–666. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2022.01.014>

Ambrosi C., Prezioso C., Checconi P., Scribano D., Sarshar M., Capannari M., Tomino C., Fini M., Garaci E., Palamara A. T., De Chiara G., & Limongi D. (2021). SARS-CoV-2: Comparative analysis of different RNA extraction methods. *Journal of virological methods*, 287, 114008. <https://doi.org/10.1016/j.jviromet.2020.11.4008>.

Asghar, A., Imran, H. M., Bano, N., Maalik, S., Mushtaq, S., Hussain, A., Varjani, S., Aleya, L., Iqbal, H. M. N., & Bilal, M. (2022). SARS-COV-2/COVID-19: Scenario, epidemiology, adaptive mutations, and environmental factors. *Environmental Science and Pollution Research*, 29(46), 69117-69136. <https://doi.org/10.1007/s11356-022-22333-0>.

Ashktorab, H., Pizuorno, A., Fierro, N. A., Villagrana, E. D. C., Solis, M. E. H., Cardenas, G., Alvarez, D. Z., Oskrochi, G., Adeleye, F., Dalivand, M. M., Laiyemo, A. O., Aduli, F., Sherif, Z. A., & Brim, H. (2021). A Comprehensive Meta-Analysis of COVID-19 in Latin America. *SOJ microbiology & infectious diseases*, 8(1), 1–11. <https://doi.org/10.15226/sojmid/8/1/001108>.

Avetyan D., Chavushyan A., Ghazaryan H., Melkonyan A., Stepanyan A., Zakharyan R., Hayrapetyan V., Atshemyan S., Khachatryan G., Sirunyan T., Davitavyan S., Martirosyan G., MelikAndreasyan G., Sargsyan S., Ghazazyan A., Aleksanyan N., Yin X., & Arakelyan A. (2021). SARS-CoV-2 detection by extraction-free qRT-PCR for massive and rapid COVID-19 diagnosis during a pandemic in Armenia. *Journal of virological methods*, 295, 114199. <https://doi.org/10.1016/j.jviromet.2021.114199>.

Banerjee, A., Mossman, K., & Baker, M. L. (2021). Zooanthroponotic potential of SARS-CoV-2 and implications of reintroduction into human populations. *Cell host & microbe*, 29(2), 160–164. <https://doi.org/10.1016/j.chom.2021.01.004>

Bartoszko, J. J., Siemieniuk, R., Kum, E., Qasim, A., Zeraatkar, D., Ge, L., Han, M. A., Sadeghirad, B., Agarwal, A., Agoritsas, T., Chu, D. K., Couban, R., Darzi, A. J., Devji, T., Ghadimi, M., Honarmand, K., Izcovich, A., Khamis, A., Lamontagne, F., Loeb, M., ... Brignardello-Petersen, R. (2021). Prophylaxis against covid-19: living systematic review and network meta-analysis. *BMJ (Clinical research ed.)*, 373, n949. <https://doi.org/10.1136/bmj.n949>.

Bao, G., Lin, M., Sang, X., Hou, Y., Liu, Y., & Wu, Y. (2022). Classification of Dysphonic Voices in Parkinson's Disease with Semi-Supervised Competitive Learning Algorithm. *Biosensors*, 12(7), 502. <https://doi.org/10.3390/bios12070502>

Becker, B. J. (2000). Multivariate meta-analysis. *Handbook of applied multivariate statistics and mathematical modeling*, 499-525.

Bitencourt, F. V., Lia, E. N., Pauletto, P., Martins, C. C., Stefani, C. M., Massignan, C., & Canto, G. L. (2022). Prevalence of SARS-CoV-2 infection among oral health care workers worldwide: A meta-analysis. *Community dentistry and oral epidemiology*, 10.1111/cdoe.12827. Advance online publication. <https://doi.org/10.1111/cdoe.12827>

Boix, V., & Merino, E. (2022). Post-COVID syndrome. The never-ending challenge. Síndrome post-COVID. El desafío continúa. *Medicina clinica*, 158(4), 178–180. <https://doi.org/10.1016/j.medcli.2021.10.002>

Bojórquez-Velázquez, E., Llamas-García, M. L., Elizalde-Contreras, J. M., Zamora-Briseño, J. A., & Ruiz-May, E. (2022). Mass Spectrometry Approaches for SARS-CoV-2 Detection: Harnessing for Application in Food and Environmental Samples. *Viruses*, 14(5), 872. <https://doi.org/10.3390/v14050872>

Böger, B., Fachi, M. M., Vilhena, R. O., Cobre, A. F., Tonin, F. S., & Pontarolo, R. (2021). Systematic review with meta-analysis of the accuracy of diagnostic tests for COVID- 19. *American journal of infection control*, 49(1), 21–29. <https://doi.org/10.1016/j.ajic.2020.07.011>.

Böttcher, L., D'Orsogna, M. R. y Chou, T. (2022). Un modelo estadístico de las pruebas de COVID-19 en poblaciones: efectos del sesgo de muestreo y errores de prueba. *Transacciones filosóficas. Serie A, Ciencias matemáticas, físicas y de ingeniería*, 380(2214), 20210121. <https://doi.org/10.1098/rsta.2021.0121>

Bowden, J., & Holmes, M. V. (2019). Meta-analysis and Mendelian randomization: A review. *Research synthesis methods*, 10(4), 486–496. <https://doi.org/10.1002/jrsm.1346>.

Bowden, J., Davey Smith, G., & Burgess, S. (2015). Mendelian randomization with invalid instruments: effect estimation and bias detection through Egger regression. *International journal of epidemiology*, 44(2), 512–525. <https://doi.org/10.1093/ije/dyv080>

Carobene, A., Campagner, A., Uccheddu, C., Banfi, G., Vidali, M., & Cabitza, F. (2021). The multicenter European Biological Variation Study (EuBIVAS): a new glance provided by the Principal Component Analysis (PCA), a machine learning unsupervised algorithms, based on the basic metabolic panel linked measurands. *Clinical chemistry and laboratory medicine*, 60(4), 556–568. <https://doi.org/10.1515/cclm-2021-0599>

Castanares-Zapatero, D., Chalon, P., Kohn, L., Dauvrin, M., Detollenaere, J., Maertens de Noordhout, C., Primus-de Jong, C., Cleemput, I., & Van den Heede, K. (2022). Pathophysiology and mechanism of long COVID: a comprehensive review. *Annals of medicine*, 54(1), 1473–1487. <https://doi.org/10.1080/07853890.2022.2076901>

Ceban, F., Ling, S., Lui, L., Lee, Y., Gill, H., Teopiz, K. M., Rodrigues, N. B., Subramaniapillai, M., Di Vincenzo, J. D., Cao, B., Lin, K., Mansur, R. B., Ho, R. C., Rosenblat, J. D., Miskowiak, Cevallos-Valdiviezo, H., Vergara-Montesdeoca, A., & Zambrano-Zambrano, G. (2021). Measuring the impact of the COVID-19 outbreak in Ecuador using preliminary estimates of excess mortality, March 17–October 22, 2020. *International Journal of Infectious Diseases*, 104, 297-299. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.12.045>.

Ceban, F., Ling, S., Lui, L. M. W., Lee, Y., Gill, H., Teopiz, K. M., Rodrigues, N. B., Subramaniapillai, M., Di Vincenzo, J. D., Cao, B., Lin, K., Mansur, R. B., Ho, R. C., Rosenblat, J. D., Miskowiak, K. W., Vinberg, M., Maletic, V., & McIntyre, R. S. (2022). Fatigue and cognitive impairment in Post-COVID-19 Syndrome: A systematic review and meta-analysis. *Brain, behavior, and immunity*, 101, 93–135. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2021.12.020>.

Crook H, Raza S, Nowell J, Young M, Edison P. 2021. Long covid-mechanisms, risk factors, and management. *BMJ*. doi: 10.1136/bmj.n1648. Erratum in: *BMJ*. 2021 Aug 3;374:n1944. PMID: 34312178.

Cuéllar, L., Torres, I., Romero-Severson, E., Mahesh, R., Ortega, N., Pungitore, S., Ke, R., & Hengartner, N. (2021). Excess deaths reveal unequal impact of COVID-19 in Ecuador. *BMJ global health*, 6(9), e006446. <https://doi.org/10.1136/bmjgh-2021-006446>.

Chaudhary, L., & Singh, B. (2021). Community detection using unsupervised machine learning techniques on COVID-19 dataset. *Social network analysis and mining*, 11(1), 28. <https://doi.org/10.1007/s13278-021-00734-2>.

Damas, J., Hughes, G. M., Keough, K. C., Painter, C. A., Persky, N. S., Corbo, M., Hiller, M., Koepfli, K.-P., Pfenning, A. R., Zhao, H., Genereux, D. P., Swofford, R., Pollard, K. S., Ryder, O. A., Nweeia, M. T., Lindblad-Toh, K., Teeling, E. C., Karlsson, E. K., & Lewin, H.

A. (2020). Broad host range of SARS-CoV-2 predicted by comparative and structural analysis of ACE2 in vertebrates. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 117(36), 22311-22322. <https://doi.org/10.1073/pnas.2010146117>.

Dautzenberg, L., Beglinger, S., Tsokani, S., Zevgiti, S., Raijmann, R., Rodondi, N., Scholten, R., Rutjes, A., Di Nisio, M., Emmelot-Vonk, M., Tricco, A. C., Straus, S. E., Thomas, S., Bretagne, L., Knol, W., Mavridis, D., & Koek, H. L. (2021). Interventions for preventing falls and fall-related fractures in community-dwelling older adults: A systematic review and network meta-analysis. *Journal of the American Geriatrics Society*, 69(10), 2973–2984. <https://doi.org/10.1111/jgs.17375>.

DeGregory K, Kuiper P, DeSilvio T, Pleuss JD, Miller R, Roginski J, Fisher C, Harness D, Viswanath S, Heymsfield SB, Dungan I, Thomas DM. 2018. A review of machine learning in obesity. doi: 10.1111/obr.12667 Feb 9. PMID: 29426065; PMCID: PMC8176949.

Dekkers, O. M., Vandenbroucke, J. P., Cevallos, M., Renehan, A. G., Altman, D. G., & Egger, M. (2019). COSMOS-E: Guidance on conducting systematic reviews and meta-analyses of observational studies of etiology. *PLoS medicine*, 16(2), e1002742. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1002742>

Ding, C., & He, X. (2004, July). K-means clustering via principal component analysis. In *Proceedings of the twenty-first international conference on Machine learning* (p. 29).

Dotan, A., Muller, S., Kanduc, D., David, P., Halpert, G., & Shoenfeld, Y. (2021). The SARS-CoV-2 as an instrumental trigger of autoimmunity. *Autoimmunity reviews*, 20(4), 102792. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2021.102792>

Escrig Sos, V. J., Lluca Abella, J. A., Granel Villach, L., & Bellver Oliver, M. (2021). Metaanálisis: Una forma básica de entender e interpretar su evidencia. *Revista de Senología y Patología Mamaria*, 34(1), 44-51. <https://doi.org/10.1016/j.senol.2020.05.007>.

Fang, X., Li, S., Yu, H., Wang, P., Zhang, Y., Chen, Z., Li, Y., Cheng, L., Li, W., Jia, H., & Ma, X. (2020). Epidemiological, comorbidity factors with severity and prognosis of COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Aging*, 12(13), 12493–12503. <https://doi.org/10.18632/aging.103579>.

Ferreira, A., Bressan, C., Hardy, S. V., & Saghatelian, A. (2022). Deciphering heterogeneous populations of migrating cells based on the computational assessment of their dynamic properties. *Stem cell reports*, 17(4), 911–923. <https://doi.org/10.1016/j.stemcr.2022.02.011>.

Fleuren, L. M., Klausch, T., Zwager, C. L., Schoonmade, L. J., Guo, T., Roggeveen, L. F., Swart, E. L., Girbes, A., Thorat, P., Ercole, A., Hoogendoorn, M., & Elbers, P. (2020). Machine learning for the prediction of sepsis: a systematic review and meta-analysis of diagnostic test accuracy. *Intensive care medicine*, 46(3), 383–400. <https://doi.org/10.1007/s00134-019-05872-y>.

Garzon-Chavez, D., Rivas-Condo, J., Echeverria, A., Mozo, J., Quentin, E., Reyes, J., & Teran, E. (2021). COVID-19 Infection and Previous BCG Vaccination Coverage in the Ecuadorian Population. *Vaccines*, 9(2), 91. <https://doi.org/10.3390/vaccines9020091>.

Gao, Y., Cai, G. Y., Fang, W., Li, H. Y., Wang, S. Y., Chen, L., Yu, Y., Liu, D., Xu, S., Cui, P. F., Zeng, S. Q., Feng, X. X., Yu, R. D., Wang, Y., Yuan, Y., Jiao, X. F., Chi, J. H., Liu, J. H., Li, R. Y., Zheng, X., ... Gao, Q. L. (2020). Machine learning based early warning system enables accurate mortality risk prediction for COVID-19. *Nature communications*, 11(1), 5033. <https://doi.org/10.1038/s41467-020-18684-2>.

Godoy, M. G., Kibenge, M. J. T., & Kibenge, F. S. B. (2021). SARS-CoV-2 transmission via aquatic food animal species or their products: A review. *Aquaculture*, 536, 736460. <https://doi.org/10.1016/j.aquaculture.2021.736460>.

González-Andrade, F. (2022). Post-COVID-19 conditions in Ecuadorian patients: An observational study. *The Lancet Regional Health - Americas*, 5, 100088. <https://doi.org/10.1016/j.lana.2021.100088>.

Govindarajulu, U., & Bedi, S. (2022). K-means for shared frailty models. *BMC medical research methodology*, 22(1), 11. <https://doi.org/10.1186/s12874-021-01424-5>

Guo, L., Yang, J., & Song, N. (2020). Spectral Clustering Algorithm for Cognitive Diagnostic Assessment. *Frontiers in psychology*, 11, 944. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2020.00944>.

Harrer, M., Cuijpers, P., Furukawa, T. A., & Ebert, D. D. (s. f.). Chapter 1 Introduction | Doing Meta-Analysis in R. Recuperado 18 de octubre de 2022, de [https://bookdown.org/MathiasHarrer/Doing\\_Meta\\_Analysis\\_in\\_R/intro.html](https://bookdown.org/MathiasHarrer/Doing_Meta_Analysis_in_R/intro.html).

Hessler, G., & Baringhaus, K. H. (2018). Artificial Intelligence in Drug Design. *Molecules* (Basel, Switzerland), 23(10), 2520. <https://doi.org/10.3390/molecules23102520>

Higgins, J. P., Thompson, S. G., Deeks, J. J., & Altman, D. G. (2003). Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ (Clinical research ed.)*, 327(7414), 557–560. <https://doi.org/10.1136/bmj.327.7414.557>

Higgins J, Green S (editors). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* Version 5.1.0 [updated March 2011]. The Cochrane Collaboration, 2011. Available from [www.cochrane-handbook.org](http://www.cochrane-handbook.org).

Higgins J., Lasserson T., Chandler J., Tovey D., Thomas J., Flemyng E., & Churchill R. (2022). Methodological Expectations of Cochrane Intervention Reviews (MECIR): [https://community.cochrane.org/book\\_pdf/545](https://community.cochrane.org/book_pdf/545)

Hozumi, Y., Wang, R., Yin, C., & Wei, G. W. (2021). UMAP-assisted K-means clustering of large-scale SARS-CoV-2 mutation datasets. *Computers in biology and medicine*, 131, 104264. <https://doi.org/10.1016/j.compbiomed.2021.104264>

Hulot, A., Chiquet, J., Jaffrézic, F., & Rigail, G. (2020). Fast tree aggregation for consensus hierarchical clustering. *BMC bioinformatics*, 21(1), 120. <https://doi.org/10.1186/s12859-020-3453-6>.

Ilu, S. Y., Rajesh, P., & Mohammed, H. (2022). Prediction of COVID-19 using long short-term memory by integrating principal component analysis and clustering techniques. *Informatics in medicine unlocked*, 31, 100990. <https://doi.org/10.1016/j.imu.2022.100990>.

Ikotun, A. M., & Ezugwu, A. E. (2022). Boosting k-means clustering with symbiotic organisms search for automatic clustering problems. *PloS one*, 17(8), e0272861. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0272861>.

Instituto Nacional de Estadística y Censos (INEC). 2022. Recuperado el: 27 de noviembre de 2022. Disponible en: <https://www.ecuadorencifras.gob.ec/estadisticas/>.

Jackson, C. B., Farzan, M., Chen, B., & Choe, H. (2022). Mechanisms of SARS-CoV-2 entry into cells. *Nature reviews. Molecular cell biology*, 23(1), 3–20. <https://doi.org/10.1038/s41580-021-00418-x>.

Godoy, M. G., Kibenge, M. J. T., & Kibenge, F. S. B. (2021). SARS-CoV-2 transmission via aquatic food animal species or their products: A review. *Aquaculture*, 536, 736460. <https://doi.org/10.1016/j.aquaculture.2021.736460>

Jia, P., Dai, S., Wu, T., & Yang, S. (2021). New Approaches to Anticipate the Risk of Reverse Zoonosis. *Trends in Ecology & Evolution*, 36(7), 580-590. <https://doi.org/10.1016/j.tree.2021.03.012>

Pappas, G., Vokou, D., Sainis, I., & Halley, J. M. (2022). SARS-CoV-2 as a Zooanthroponotic Infection: Spillbacks, Secondary Spillovers, and Their Importance. *Microorganisms*, 10(11), Article 11. <https://doi.org/10.3390/microorganisms10112166>

Sanabria, A. J., Rigau, D., Rotaeche, R., Selva, A., Marzo-Castillejo, M., & Alonso-Coello, P. (2015). Sistema GRADE: Metodología para la realización de recomendaciones para la práctica clínica. *Atención Primaria*, 47(1), 48-55. <https://doi.org/10.1016/j.aprim.2013.12.013>

Kadioglu, O., Saeed, M., Greten, H. J., & Efferth, T. (2021). Identification of novel compounds against three targets of SARS CoV-2 coronavirus by combined virtual screening and supervised machine learning. *Computers in biology and medicine*, 133, 104359. <https://doi.org/10.1016/j.combiomed.2021.104359>.

Kumar, S., Singh, R., Kumari, N., Karmakar, S., Behera, M., Siddiqui, A. J., Rajput, V. D., Minkina, T., Baudh, K., & Kumar, N. (2021). Current understanding of the influence of environmental factors on SARS-CoV-2 transmission, persistence, and infectivity. *Environmental science and pollution research international*, 28(6), 6267–6288. <https://doi.org/10.1007/s11356-020-12165-1>

KumaLangford, B. J., So, M., Raybardhan, S., Leung, V., Westwood, D., MacFadden, D. R., Soucy, J. R., & Daneman, N. (2020). Bacterial co-infection and secondary infection in patients with COVID-19: a living rapid review and meta-analysis. *Clinical microbiology and infection: the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*, 26(12), 1622–1629. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2020.07.016>

Lee, H., Choi, Y., Son, B., Lim, J., Lee, S., Kang, J. W., Kim, K. H., Kim, E. J., Yang, C., & Lee, J. D. (2022). Deep autoencoder-powered pattern identification of sleep disturbance using multi-site cross-sectional survey data. *Frontiers in medicine*, 9, 950327. <https://doi.org/10.3389/fmed.2022.950327>

Li, Y., Liang, M., Gao, L., Ayaz Ahmed, M., Uy, J. P., Cheng, C., Zhou, Q., & Sun, C. (2021). Face masks to prevent transmission of COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *American journal of infection control*, 49(7), 900–906. <https://doi.org/10.1016/j.ajic.2020.12.007>

Lin, L., & Chu, H. (2018). Quantifying publication bias in meta-analysis. *Biometrics*, 74(3), 785–794. <https://doi.org/10.1111/biom.12817>

Liu, B., Zhang, T., Li, Y., Liu, Z., & Zhang, Z. (2021). Kernel Probabilistic K-Means Clustering. *Sensors (Basel, Switzerland)*, 21(5), 1892. <https://doi.org/10.3390/s21051892>.

Liu R. (2022). Data Analysis of Educational Evaluation Using K-Means Clustering Method. *Computational intelligence and neuroscience*, 2022, 3762431. <https://doi.org/10.1155/2022/3762431>

Lorenzo-Redondo, R., Ozer, E. A., Achenbach, C. J., D'Aquila, R. T., & Hultquist, J. F. (2021). Molecular epidemiology in the HIV and SARS-CoV-2 pandemics. *Current opinion in HIV and AIDS*, 16(1), 11–24. <https://doi.org/10.1097/COH.0000000000000660>.

Lu, R., Zhao, X., Li, J., Niu, P., Yang, B., Wu, H., Wang, W., Song, H., Huang, B., Zhu, N., Bi, Y., Ma, X., Zhan, F., Wang, L., Hu, T., Zhou, H., Hu, Z., Zhou, W., Zhao, L., Chen, J., ... Tan, W. (2020). Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. *Lancet (London, England)*, 395(10224), 565–574. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30251-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30251-8).

Madugula, S. S., John, L., Nagamani, S., Gaur, A. S., Poroikov, V. V., & Sastry, G. N. (2021). Molecular descriptor analysis of approved drugs using unsupervised learning for drug repurposing. *Computers in Biology and Medicine*, 138, 104856. <https://doi.org/10.1016/j.combiomed.2021.104856>

Mikolajewicz, N., & Komarova, S. V. (2019). Meta-analytic methodology for basic research: A practical guide. *Frontiers in Physiology*, 10(MAR), 203. <https://doi.org/10.3389/fphys.2019.00203>.

Munir, K., Ashraf, S., Munir, I., Khalid, H., Muneer, M. A., Mukhtar, N., Amin, S., Ashraf, S., Imran, M. A., Chaudhry, U., Zaheer, M. U., Arshad, M., Munir, R., Ahmad, A., & Zhao, X. (2020). Zoonotic and reverse zoonotic events of SARS-CoV-2 and their impact on global health. *Emerging microbes & infections*, 9(1), 2222–2235. <https://doi.org/10.1080/22221751.2020.1827984>.

Molina Arias, M. (2018). Aspectos metodológicos del metaanálisis (1). *Pediatría Atención Primaria*, 20(79), 297-302.

Muhammad, L. J., Algehyne, E. A., Usman, S. S., Ahmad, A., Chakraborty, C., & Mohammed, I. A. (2021). Supervised Machine Learning Models for Prediction of COVID-19 Infection using Epidemiology Dataset. *SN computer science*, 2(1), 11. <https://doi.org/10.1007/s42979-020-00394-7>.

Naldi, L., & Cazzaniga, S. (2020). Research Techniques Made Simple: Latent Class Analysis. *The Journal of investigative dermatology*, 140(9), 1676–1680.e1. <https://doi.org/10.1016/j.jid.2020.05.079>.

Nicola M., Alsafi Z., Sohrabi C., Kerwan A., Al-Jabir A., Iosifidis C., Agha M., Agha R. Las implicaciones socioeconómicas de la pandemia de coronavirus (COVID-19): una revisión. *En t. J. Cirugía*. 2020; 78 :185–193. doi: 10.1016/j.ijcu.2020.04.018.

Noor, F. M., & Islam, M. M. (2020). Prevalence and Associated Risk Factors of Mortality Among COVID-19 Patients: A Meta-Analysis. *Journal of community health*, 45(6), 1270–1282. <https://doi.org/10.1007/s10900-020-00920-x>

Onakpoya, I. J., Heneghan, C. J., Spencer, E. A., Brassey, J., Plüddemann, A., Evans, D. H., Conly, J. M., & Jefferson, T. (2021). SARS-CoV-2 and the role of fomite transmission: a Systematic review. *F1000Research*, 10, 233. <https://doi.org/10.12688/f1000research.51590.3>.

Ortiz-Prado, E., Henriquez-Trujillo, A. R., Rivera-Olivero, I. A., Freire-Paspuel, B., Vallejo-Janeta, A. P., Lozada, T., Garcia-Bereguain, M. A., & UDLA COVID-19 Team (2021). Massive SARS-CoV-2 RT-PCR Testing on Rural Communities in Manabi Province (Ecuador) Reveals Severe COVID-19 Outbreaks. *The American journal of tropical medicine and hygiene*, 104(4), 1493–1494. <https://doi.org/10.4269/ajtmh.20-1208>

Ortiz-Prado, E., Simbaña-Rivera, K., Barreno, L. G., Diaz, A. M., Barreto, A., Moyano, C., Arcos, V., Vásconez-González, E., Paz, C., Simbaña-Guaycha, F., Molestina-Luzuriaga, M., Fernández-Naranjo, R., Feijoo, J., Henriquez-Trujillo, A. R., Adana, L., López-Cortés, A., Fletcher, I., & Lowe, R. (2021). Epidemiological, socio-demographic and clinical features of the early phase of the COVID-19 epidemic in Ecuador. *PLoS neglected tropical diseases*, 15(1), e0008958. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0008958>.

Page, M. J., McKenzie, J. E., Bossuyt, P. M., Boutron, I., Hoffmann, T. C., Mulrow, C. D., Shamseer, L., Tetzlaff, J. M., Akl, E. A., Brennan, S. E., Chou, R., Glanville, J., Grimshaw, J. M., Hróbjartsson, A., Lalu, M. M., Li, T., Loder, E. W., Mayo-Wilson, E., McDonald, S., McGuinness, L. A., ... Moher, D. (2021). The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ (Clinical research ed.)*, 372, n71. <https://doi.org/10.1136/bmj.n71>

Pappas, G., Vokou, D., Sainis, I., & Halley, J. M. (2022). SARS-CoV-2 as a Zoonanthroponotic Infection: Spillbacks, Secondary Spillovers, and Their Importance. *Microorganisms*, 10(11), Art. 11. <https://doi.org/10.3390/microorganisms10112166>

Patel, M., Chaubey, A. K., Pittman, C. U., Mlsna, T., & Mohan, D. (2021). Coronavirus (SARS-CoV-2) in the environment: Occurrence, persistence, analysis in aquatic systems and possible management. *Science of The Total Environment*, 765, 142698. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2020.142698>.

Peeling, R. W., Heymann, D. L., Teo, Y. Y., & Garcia, P. J. (2022). Diagnostics for COVID-19: moving from pandemic response to control. *Lancet (London, England)*, 399(10326), 757–768. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)02346-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)02346-1).

Pica, N., & Bouvier, N. M. (2012). Environmental factors affecting the transmission of respiratory viruses. *Current opinion in virology*, 2(1), 90–95. <https://doi.org/10.1016/j.coviro.2011.12.003>

Rauschert, S., Raubenheimer, K., Melton, P. E., & Huang, R. C. (2020). Machine learning and clinical epigenetics: a review of challenges for diagnosis and classification. *Clinical epigenetics*, 12(1), 51. <https://doi.org/10.1186/s13148-020-00842-4>

Raveendran, A. V., Jayadevan, R., & Sashidharan, S. (2021). Long COVID: An overview. *Diabetes & metabolic syndrome*, 15(3), 869–875. <https://doi.org/10.1016/j.dsx.2021.04.007>.

Reyes-Vega, M. F., Soto-Cabezas, M. G., Cárdenas, F., Martel, K. S., Valle, A., Valverde, J., Vidal-Anzardo, M., Falcón, M. E., Munayco, C. V., & Peru COVID-19 Working Group (2021). SARS-CoV-2 prevalence associated to low socioeconomic status and overcrowding in an LMIC megacity: A population-based seroepidemiological survey in Lima, Peru. *EClinicalMedicine*, 34, 100801. <https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2021.100801>

Reza Farazdaghi, M., Razeghi, M., Sobhani, S., Raeisi Shahraki, H., & Motealleh, A. (2020). A New Clustering Method for Knee Movement Impairments using Partitioning Around Medoids Model. *Iranian journal of medical sciences*, 45(6), 451–462. <https://doi.org/10.30476/ijms.2019.82033>.

Sawalha, K., Abozenah, M., Kadado, A. J., Battisha, A., Al-Akchar, M., Salerno, C., Hernandez- Montfort, J., & Islam, A. M. (2021). Systematic Review of COVID-19 Related Myocarditis: Insights on Management and Outcome. *Cardiovascular revascularization medicine:including molecular interventions*, 23, 107–113. <https://doi.org/10.1016/j.carrev.2020.08.028>

Sharun, K., Dhama, K., Pawde, A. M., Gortázar, C., Tiwari, R., Bonilla-Aldana, D. K., Rodriguez-Morales, A. J., de la Fuente, J., Michalak, I., & Attia, Y. A. (2021). SARS-CoV-2 in animals: potential for unknown reservoir hosts and public health implications. *The*

veterinary quarterly, 41(1), 181–201. <https://doi.org/10.1080/01652176.2021.1921311>  
Tabatabaeizadeh S. A. (2021). Airborne transmission of COVID-19 and the role of face mask to prevent it: a systematic review and meta-analysis. *European journal of medical research*, 26(1), 1. <https://doi.org/10.1186/s40001-020-00475-6>

Sinha, P., Spicer, A., Delucchi, K. L., McAuley, D. F., Calfee, C. S., & Churpek, M. M. (2021). Comparison of machine learning clustering algorithms for detecting heterogeneity of treatment effect in acute respiratory distress syndrome: A secondary analysis of three randomised controlled trials. *EBioMedicine*, 74, 103697. <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2021.103697>.

Thongprayoon, C., Sy-Go, J., Nissaisorakarn, V., Dumancas, C. Y., Keddis, M. T., Kattah, A. G., Pattharanitima, P., Vallabhajosyula, S., Mao, M. A., Qureshi, F., Garovic, V. D., Dillon, J. J., Erickson, S. B., & Cheungpasitporn, W. (2021). Machine Learning Consensus Clustering Approach for Hospitalized Patients with Dismagnesemia. *Diagnostics (Basel, Switzerland)*, 11(11), 2119. <https://doi.org/10.3390/diagnostics11112119>.

Thorlund, K., Imberger, G., Johnston, B. C., Walsh, M., Awad, T., Thabane, L., Glud, C., Devereaux, P. J. y Wetterslev, J. (2012). Evolución de las estimaciones de heterogeneidad (I<sup>2</sup>) y sus intervalos de confianza del 95% en metanálisis grandes. *PLoS uno*, 7(7), e39471. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0039471>

Wang, X. Y., Zhang, R., Wang, Z., Geng, Y., Lin, J., Ma, K., Zuo, J. L., Lu, L., Zhang, J. B., Zhu, W. W., & Chen, J. H. (2019). Meta-analysis of the association between primary tumour location and prognosis after surgical resection of colorectal liver metastases. *The British journal of surgery*, 106(13), 1747–1760. <https://doi.org/10.1002/bjs.11289>

Wickham, H., Averick, M., Bryan, J., Chang, W., McGowan, L. D. A., François, R., ... & Yutani, H. (2019). Welcome to the Tidyverse. *Journal of open source software*, 4(43), 1686.

Wong, N., Kim, D., Robinson, Z., Huang, C., & Conboy, I. M. (2021). K-means quantization for a web-based open-source flow cytometry analysis platform. *Scientific reports*, 11(1), 6735. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-86015-6>

World Health Organization: WHO Coronavirus Disease (COVID-19) Dashboard. [Accessed 11/07/2022].

Xia, Q. D., Xun, Y., Lu, J. L., Lu, Y. C., Yang, Y. Y., Zhou, P., Hu, J., Li, C., & Wang, S. G. (2020). Network pharmacology and molecular docking analyses on Lianhua Qingwen capsule indicate Akt1 is a potential target to treat and prevent COVID-19. *Cell proliferation*, 53(12), e12949. <https://doi.org/10.1111/cpr.12949>.

Xiong, J., Lipsitz, O., Nasri, F., Lui, L., Gill, H., Phan, L., Chen-Li, D., Iacobucci, M., Ho, R., Majeed, A., & McIntyre, R. S. (2020). Impact of COVID-19 pandemic on mental health in the general population: A systematic review. *Journal of affective disorders*, 277, 55–64. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2020.08.00>.

Yang, J., Wang, Y. K., Yao, X., & Lin, C. T. (2021). Adaptive Initialization Method for K-Means YangAlgorithm. *Frontiers in artificial intelligence*, 4, 740817. <https://doi.org/10.3389/frai.2021.740817>.

Younes, K., Mouhtady, O., Chaouk, H., Obeid, E., Roufayel, R., Moghrabi, A., & Murshid, N. (2021). The Application of Principal Component Analysis (PCA) for the Optimization of the Conditions of Fabrication of Electrospun Nanofibrous Membrane for Desalination and Ion Removal. *Membranes*, 11(12), 979. <https://doi.org/10.3390/membranes11120979>

Zambrano-Mila, M. S., Freire-Paspuel, B., Orlando, S. A., & Garcia-Bereguaiain, M. A. (2022). SARS-CoV-2 infection in free roaming dogs from the Amazonian jungle. *One Health*, 14, 100387. <https://doi.org/10.1016/j.onehlt.2022.100387>.

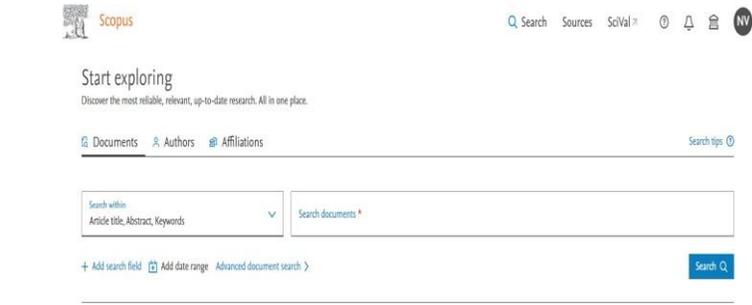
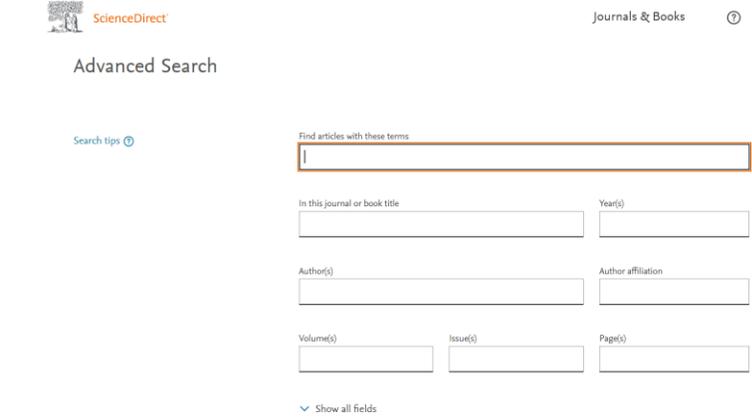
Zhang, Z., Liu, X., & Wang, L. (2020). Spectral Clustering Algorithm Based on Improved Gaussian Kernel Function and Beetle Antennae Search with Damping Factor. *Computational intelligence and neuroscience*, 2020, 1648573. <https://doi.org/10.1155/2020/1648573>.

Zhou Y, Wang F, Tang J, Nussinov R, Cheng F. Artificial intelligence in COVID-19 drug repurposing. *Lancet Digit Health*. 2020 Dec;2(12):e667-e676. doi: 10.1016/S2589-7500(20)30192-8. Epub 2020 Sep 18. PMID: 32984792; PMCID: PMC7500917.

Zhou, Y., Hou, Y., Shen, J., Huang, Y., Martin, W., & Cheng, F. (2020). Network-based drug repurposing for novel coronavirus 2019-nCoV/SARS-CoV-2. *Cell discovery*, 6, 14. <https://doi.org/10.1038/s41421-020-0153-3>.

## 11. Anexos

### Anexo 1. Representación gráfica del proceso de búsqueda en las bases de datos y registros

Bases de datos	Busqueda
<p>PubMed (400)</p> 	<p>(( covid19 ) OR ( sars-cov-2 ) OR ( COVID-19 ) AND (( prevalence ) OR ( incidence ) OR ( risk ) AND ( galapagos ) AND ( Ecuador))</p>
<p>Scopus (132)</p> 	<p>(( covid19 ) OR ( sars-cov-2 ) OR ( COVID-19 ) AND (( prevalence ) OR ( incidence ) OR ( risk ) AND ( galapagos ) AND ( Ecuador))</p>
<p>ScienceDirect (575)</p> 	<p>(( covid19 ) OR ( sars-cov-2 ) OR ( COVID-19 ) AND (( prevalence ) OR ( incidence ) OR ( risk ) AND ( galapagos ) AND ( Ecuador))</p>

## Anexo 2. Resumen de las características descriptivas de los artículos incluidos

Autor	País	Localidad	Región	Diseño del estudio	Género	Edad media	Determinación de COVID-19	Prevalencia Puntual	Base de datos	Fecha inicio	Fecha fin
Del Brutto et al. 2021	Ecuador	Atahualpa (Santa Elena)	Costa	Estudio observacional	mujeres 381 (57%)	59,2 ± 12,8 años	prueba de flujo lateral, método de oro coloidal	61%	Scopus	marzo de 2020	abril 2021
Acurio-Páez et al. 2020	Ecuador	Cuenca (Azuay)	Sierra	Estudio transversal	59,4% mujeres (1460) ; hombres (997)	39 años (DE: 19,4)	PCR y serológicas	11%	Pubmed	11 de agosto 2020	1 de noviembre de 2020.
Ortiz-Prado et al. 2022	Ecuador	Limoncocha (Sucumbios) ; Oyacachi (cantón El Chaco; provincia Napo)	Amazonia	Estudio transversal	56,3% (n = 151) eran hombres y el 43,7% (n = 117) mujeres	37,72 años (DE = 14,14)	RT-qPCR	40%	Pubmed		
Ortiz-Prado et al. 2022	Ecuador	Quito	Sierra	Estudio transversal	88,3% (144/163) policías hombres; 11,7% (19/163) mujeres policías		RT-qPCR	12%	Pubmed	julio de 2020	
Rodríguez-Paredes et al. 2021	Ecuador	Manabí	Costa	Estudio transversal	hombres 2264 (56,55%); mujeres 1739 (43,44%)	hombres 37,63 ± 0,86 ; mujeres: (media = 38,42 ± 0,91)	RT-qPCR	16%	Pubmed	3 de agosto de 2020	14 de septiembre de 2020
Paz et al. 2020	Ecuador	datos secundarios de Ortiz		Estudio transversal	hombres 386; mujeres 373	confirmados 38,27 ± 10,99; sospechosos 35,61 ± 10,91	RT-PCR	40%	Scopus		

Del Brutto et al. 2020	Ecuador	Atahualpa	Costa	Estudio observacional	205 (57%) mujeres	59,9 ± 13 años,	prueba de anticuerpos BIOHIT SARS-CoV-2, IgM e IgG método de oro coloidal (prueba inmunocromatográfica)	83.7%	Pubmed	mayo de 2020	
Zambrano et al. 2021	Ecuador	Babahoyo	Costa	Estudio transversal	100 mujeres	24.8	ensayo inmunoabsorbente ligado a enzimas (ELISA)	32%	Scopus	3 de septiembre de 2020	31 de enero de 2021
Ortiz-Prado et al. 2021	Ecuador	Quito,	Sierra	Estudio observacional	hombres (n = 138); mujeres (n = 7)	32 y 38 años	RT-PCR	15.2%	ScienceDirect	julio 2020	agosto de 2020
Vallejo-Janeta et al. 2021	Ecuador	Cotacachi, Cuenca, Ibarra, Latacunga, Quito y Tulcán en la Región Andina; Guayaquil en la Región de la Costa; y Francisco de Orellana y Lago Agrio en la Región Amazónica	Costa, Sierra, Amazonia	Estudio observacional	mujeres (283/411, 68,86 %; hombre 128	31,55 ± 0,73 años	RT-qPCR	12.7%	ScienceDirect		
Vallejo-Janeta et al. 2021	Ecuador	Guayaquil	Costa	Estudio observacional	26 eran mujeres y 12 hombres	31,55 ± 0,73 años	RT-qPCR	8%	ScienceDirect		
Vallejo-Janeta et al. 2021	Ecuador	Cotacachi, Cuenca, Ibarra, Latacunga, Quito y Tulcán	Sierra	Estudio observacional	128 mujeres; 23 hombres	31,55 ± 0,73 años	RT-qPCR	11%	ScienceDirect		
Vallejo-Janeta et al. 2021	Ecuador	Francisco de Orellana y Lago Agrio	Amazonia	Estudio observacional	83 mujeres; 48 hombres; + 36 individuos	31,55 ± 0,73 años	RT-qPCR	16%	ScienceDirect		
Ortiz-Prado et al. 2021	Ecuador	comunidades waorani	Amazonia	Estudio transversal			RT-PCR	49%	ScienceDirect	junio de 2020 y septiembre	
Jadan et al. 2022	Ecuador		Sierra	Estudio transversal			RT-qPCR	13%	ScienceDirect	mayo 2020	octubre 2020.
Freire-Paspuel et al. 2020	Ecuador	Isla Santa Cruz y la Isla San Cristóbal	Insular	Estudio transversal			RT-qPCR	7.5%	ScienceDirect	7 de abril de 2020	1 de mayo de 2020

Ortiz-Prado et al. 2021	Ecuador	Manabí	Costa	Estudio transversal			RT-qPCR	23.7%	Pubmed	3° semana de agosto de 2020	
Ortiz-Prado et al. 2021	Ecuador	todo el país	Sierra, Costa, Insular	Estudio transversal		hombres 42 años (RIC: 32-56) ; mujeres 39 (RIC: 30-54) ; mediana de edad de los pacientes fallecidos por COVID-19 fue de 62 años (RIC: 51-70) en hombres y de 65 (RIC: 56-74) en mujeres.	RT-PCR	48%	Scopus	27 de febrero 2020	18 de abril de 2020

Ortiz-Prado et al. 2021	Ecuador		Sierra	Estudio transversal		hombres 42 años (RIC: 32-56) ; mujeres 39 (RIC: 30-54) ; mediana de edad de los pacientes fallecidos por COVID-19 fue de 62 años (RIC: 51-70) en hombres y de 65 (RIC: 56-74) en mujeres.	RT-PCR	36%	Scopus	27 de febrero 2020	18 de abril de 2020
-------------------------	---------	--	--------	---------------------	--	---	--------	-----	--------	--------------------	---------------------

Ortiz-Prado et al. 2021	Ecuador		Costa	Estudio transversal		hombres 42 años (RIC: 32-56) ; mujeres 39 (RIC: 30-54) ; mediana de edad de los pacientes fallecidos por COVID-19 fue de 62 años (RIC: 51-70) en hombres y de 65 (RIC: 56-74) en mujeres.	RT-PCR	63%	Scopus	27 de febrero 2020	18 de abril de 2020
-------------------------	---------	--	-------	---------------------	--	---	--------	-----	--------	--------------------	---------------------

Ortiz-Prado et al. 2021	Ecuador		Insular	Estudio transversal		hombres 42 años (RIC: 32-56) ; mujeres 39 (RIC: 30-54) ; mediana de edad de los pacientes fallecidos por COVID-19 fue de 62 años (RIC: 51-70) en hombres y de 65 (RIC: 56-74) en mujeres.	RT-PCR	7%	Scopus	27 de febrero 2020	18 de abril de 2020
-------------------------	---------	--	---------	---------------------	--	---	--------	----	--------	--------------------	---------------------

### Anexo 3. Resumen de la evaluación de la calidad metodológica, basada en la herramienta Gradepro

Evaluación de certeza						Nº de pacientes		Efecto		Certeza	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	prevalencia	[carga de la enfermedad]	Relativo	Absoluto		
								(95% CI)	(95% CI)		
1	estudios observacionales	no es serio	no es serio	no es serio	no es serio	429/702 (61.1%)	429/702 (61.1%)	RR --	-- por 1000	⊕⊕○○	IMPORTANTE
								(0.77 a 0.83)	(de 141 menos a 104 menos)	Baja	
								0.60%	-- por 1000		
									(de 1 menos a 1 menos)		
		0.70%	-- por 1000								
			(de 1 menos a 1 menos)								
2	estudios observacionales	no es serio	no es serio	no es serio	no es serio	325/2437 (13.3%)	325/2437 (13.3%)	RR --	-- por 1000	⊕⊕⊕○	IMPORTANTE
								(0.16 a 0.19)	(de 112 menos a 108 menos)	Moderado	
								0.10%			
								0.10%	-- por 1000		
			(de 1 menos a 1 menos)								
3	estudios observacionales	no es serio	no es serio	no es serio	no es serio	108/268 (40.3%)	108/268 (40.3%)	RR --	-- por 1000	⊕⊕⊕○	IMPORTANTE
								(0.46 a 0.58)	(de 218 menos a 169 menos)	Moderado	
								0.30%	-- por 1000		
									(de 2 menos a 1 menos)		
		0.50%	-- por 1000								
			(de 2 menos a 1 menos)								

4	estudios observacionales	no es serio	no es serio	no es serio	no es serio	20/163 (12.3%)	20/163 (12.3%)	RR --	2 menos )	⊕⊕⊕⊕	IMPORTANTE		
									-- por 1000				
									(0.08 a 0.18)			(de 113 menos a 101 menos )	Alta
									0.10%				
5	estudios observacionales	no es serio	no es serio	no es serio	no es serio	646/4003 (16.1%)	646/4003 (16.1%)	RR --	-- por 1000	⊕⊕⊕○	IMPORTANTE		
									(0.17 a 0.20)			(de 134 menos a 129 menos )	Moderado
									0.10%				
									0.20%			-- por 1000	
6	estudios observacionales	no es serio	no es serio	no es serio	no es serio	303/362 (83.7%)	303/362 (83.7%)	RR --	-- por 1000	⊕⊕○○	IMPORTANTE		
									(0.96 a 0.98)			(de 33 menos a 17 menos )	Baja
									0.80%			-- por 1000	
									0.90%			-- por 1000	(de 0 menos a 0 menos )
7	estudios observacionales	no es serio	no es serio	no es serio	no es serio	32/100 (32.0%)	32/100 (32.0%)	RR --	-- por 1000	⊕⊕⊕○	IMPORTANTE		

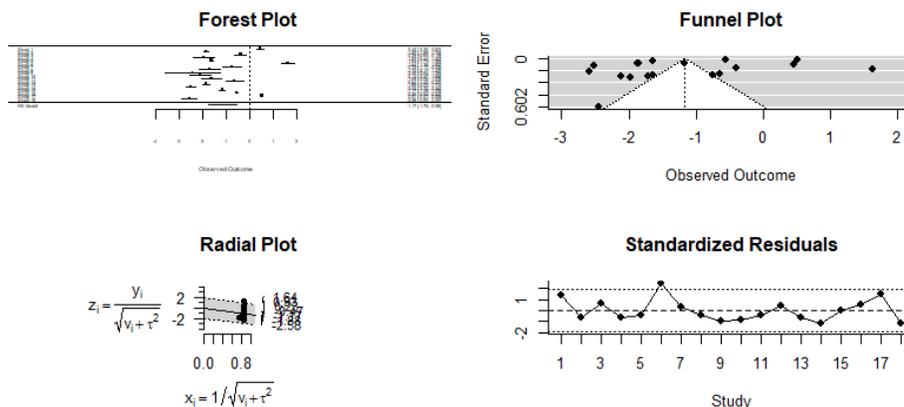
								(0.31 a 0.52)	(de 221 menos a 154 menos)	Moderado	
							0.20%				
							0.40%		-- por 1000		
									(de 3 menos a 2 menos)		
8	estudios observacionales	no es serio	no es serio	no es serio	no es serio	22/145 (15.2%)	22/145 (15.2%)	RR --	-- por 1000	⊕⊕⊕○	IMPORTANTE
								(0.12 a 0.25)	(de 134 menos a 114 menos)	Moderado	
							0.10%				
							0.20%		-- por 1000		
									(de 2 menos a 2 menos)		
9	estudios observacionales	no es serio	no es serio	no es serio	no es serio	3/38 (7.9%)	3/38 (7.9%)	RR --	-- por 1000	⊕⊕⊕⊕	IMPORTANTE
								(0.02 a 0.22)	(de 77 menos a 62 menos)	Alta	
10	estudios observacionales	no es serio	no es serio	no es serio	no es serio	22/206 (10.7%)	22/206 (10.7%)	RR --	-- por 1000	⊕⊕⊕⊕	IMPORTANTE
								(0.08 a 0.18)	(de 98 menos a 88 menos)	Alta	
							0.10%				
							0.20%		-- por 1000		
									(de 1 menos a 1 menos)		
11	estudios observacionales	no es serio	no es serio	no es serio	no es serio	27/167 (16.2%)	27/167 (16.2%)	RR --	-- por 1000	⊕⊕⊕○	IMPORTANTE
								(0.11 a 0.23)	(de 144 menos a 144 menos)	Moderado	

									124 menos )		
							0.10%				
							0.20%		-- por 1000		
									(de 2 menos a 2 menos )		
12	estudios observacional es	no es serio	no es serio	no es serio	no es serio	41/119 (34.5%)	0.30%	RR --		⊕⊕⊕○	IMPORTANTE
							0.40%	(0.26 a 0.44)	-- por 1000	Moderad o	
									(de 3 menos a 2 menos )		
13	estudios observacional es	no es serio	no es serio	no es serio	no es serio	225/1671 (13.5%)	225/1671 (13.5%)	RR --	-- por 1000	⊕⊕⊕○	IMPORTANTE
								(0.12 a 0.15)	(de 118 menos a 114 menos )	Moderad o	
							0.10%				
							0.10%		-- por 1000		
									(de 1 menos a 1 menos )		
14	estudios observacional es	no es serio	no es serio	no es serio	no es serio	107/1691 (6.3%)	107/1691 (6.3%)	RR --	-- por 1000	⊕⊕⊕⊕	IMPORTANTE
								(0.06 a 0.09)	(de 59 menos a 58 menos )	Alta	
							0.10%				
							0.10%		-- por 1000		
									(de 1 menos a 1 menos )		
15	estudios observacional es	no es serio	no es serio	no es serio	no es serio	350/1479 (23.7%)	350/1479 (23.7%)	RR --	-- por 1000	⊕⊕⊕○	IMPORTANTE
								(0.22 a 0.26)	(de 185 menos a )	Moderad o	

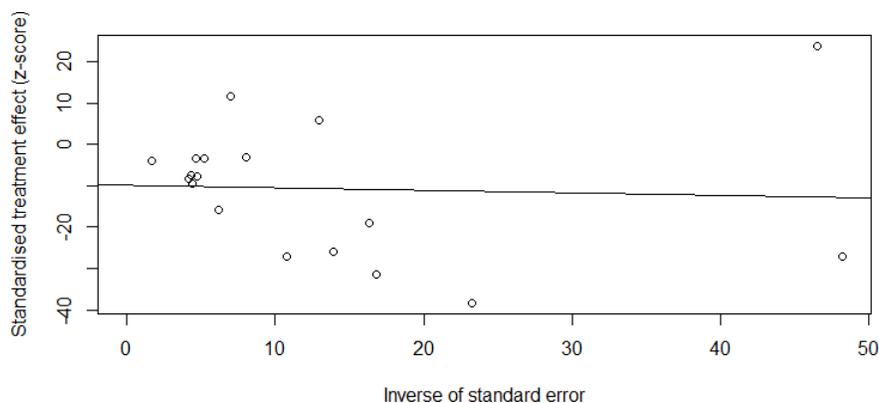
									175 menos )		
							0.20%				
							0.30%		-- por 1000		
									(de 2 menos a 2 menos )		
16	estudios observacional es	no es serio	no es serio	no es serio	no es serio	3656/1006 3 (36.3%)	3656/10063 (36.3%)	RR --	-- por 1000	⊕⊕⊕○	IMPORTANTE
								(0.35 a 0.37)	(de 236 menos a 229 menos )	Moderad o	
							0.30%				
							0.40%		-- por 1000		
									(de 2 menos a 2 menos )		
17	estudios observacional es	no es serio	no es serio	no es serio	no es serio	5771/9230 (62.5%)	5771/9230 (62.5%)	RR --	-- por 1000	⊕⊕○○	IMPORTANTE
								(0.62 a 0.64)	(de 238 menos a 225 menos )	Baja	
							0.60%				
							0.60%		-- por 1000		
									(de 2 menos a 2 menos )		
18	estudios observacional es	no es serio	no es serio	no es serio	no es serio	41/582 (7.0%)	41/582 (7.0%)	RR --	-- por 1000	⊕⊕⊕⊕	IMPORTANTE
								(0.05 a 0.09)	(de 67 menos a 64 menos )	Alta	
							0.10%				
							0.10%		-- por 1000		
									(de 1 menos a 1 menos )		

CI: Intervalo de confianza; RR: Razón de riesgo

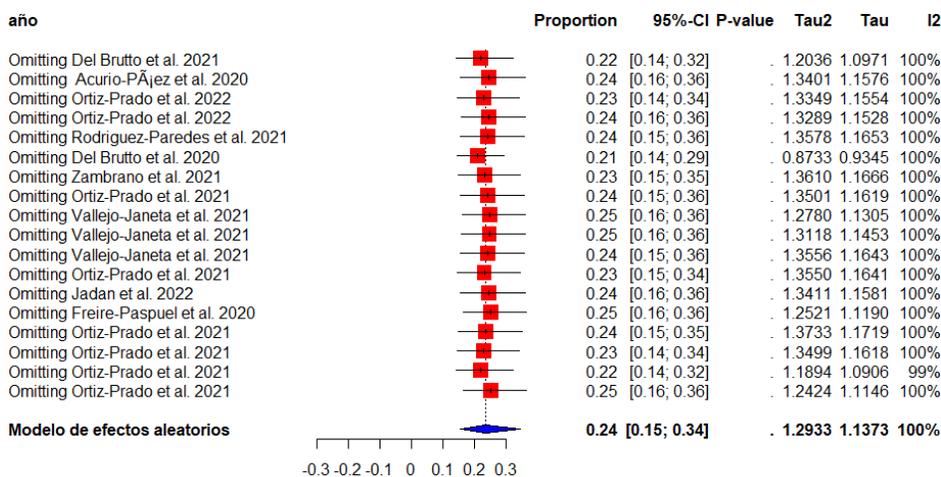
## Anexo 4. Representación gráfica del resumen del Metaanálisis



## Anexo 5. Representación de la prueba de Egger



## Anexo 6. Representación del análisis de sensibilidad del metaanálisis



## Anexo 7. Certificación del idioma inglés

Loja, 27 de Abril, 2023

Yo, Mgtr. Marcela Angelita Ocampo Jaramillo, portadora de la cédula de identidad Nro. 1103125231, Coordinadora y Docente del Departamento de Idiomas de la Universidad Nacional de Loja, con título de Licenciada en Ciencias de la Educación, especialidad inglés, número de registro de SENESCYT 1031-07-755014; y Master en Gerencia y Liderazgo Educativo con número de registro SENESCYT 1031-14-86047597.

CERTIFICO:

Que la traducción al idioma inglés del resumen del Trabajo de Titulación, denominado **“COVID-19 en el Ecuador. Una revisión sistemática y meta-análisis”** previo a la obtención del título de **Magíster en Sanidad Animal de la Universidad Nacional de Loja, Facultad Agropecuaria y de Recursos Naturales Renovables**, perteneciente a la Blga. Natalia Salomé Vallejo Ochoa, con Nro. de cédula 1104362163, corresponde al texto original en español.

Es todo cuanto puedo certificar en honor a la verdad, facultando a la interesada hacer uso del presente en lo que ella creyera conveniente.



Mgtr. Marcela Ocampo Jaramillo

Coordinadora y Docente del Instituto de Idiomas de la UNL