

UCUENCA

Facultad de Ciencias Médicas
Carrera de Medicina

FACTORES ASOCIADOS A COMPLICACIONES EN PACIENTES COVID-19: REVISIÓN SISTEMÁTICA.

Trabajo de titulación previo a la obtención
del título de Médico
Modalidad: Revisión Sistemática

Autoras:

Jacqueline Briggithe Criollo Mendieta

CI: 2300163629

yaqui-fres@hotmail.com

Yessica Jacqueline Espinosa Guamán

CI: 1105642019

yessyesgu2012@yahoo.es

Director:

Dr. José Vicente Roldán Fernández

CI:0301581229

Cuenca, Ecuador

03 de Junio de 2022

RESUMEN

Antecedentes

La infección por COVID-19 puede afectar a todas las personas independientemente de la edad, sexo o raza, pero existen grupos de personas con distintos factores de riesgo como enfermedades cardiovasculares, enfermedades respiratorias, diabetes mellitus, entre otras enfermedades preexistentes, además hallazgos de laboratorio e imagen están relacionadas con diversas complicaciones, las mismas que generan mayor estancia hospitalaria y riesgo de morbimortalidad.

Objetivos

Determinar los factores asociados a complicaciones en pacientes COVID-19.

Métodos

Es una revisión sistemática cualitativa de estudios observacionales sobre factores asociados a complicaciones en pacientes COVID-19, indagados en Pubmed, Scopus, TripDataBase; mediante la estrategia de búsqueda planificadas con el sistema PICO, que posteriormente fueron seleccionados aplicando criterios de inclusión y exclusión, además se utilizó la declaración STROBE para obtener información y reducir el número de artículos, así mismo, se empleó la escala GRADE y la herramienta CASPe para la evaluación de la calidad de los estudios, finalmente los resultados fueron presentados mediante matrices de resumen.

Resultados

Se encontraron 3674 artículos en las 3 bases de datos, mediante criterios de inclusión y exclusión se seleccionaron 30 artículos, los mismos que se sometieron a una evaluación posterior y se excluyeron 17 estudios mediante criterios de la declaración de STROBE y 3 estudios duplicados. Finalmente se incluyeron 10 artículos observacionales en la presente revisión sistemática.

Conclusión

La edad, el sexo masculino, la obesidad, comorbilidades principalmente la diabetes mellitus e hipertensión arterial, hallazgos de laboratorio y de estudios de imagen, se asociaron a complicaciones en pacientes con infección por COVID-19.

Palabras clave: Covid-19. Factores de riesgo. Biomarcadores. Complicaciones. Pronóstico.

ABSTRACT

Background

COVID-19 infection can affect all people regardless of age, sex or race, but there are groups of people with different risk factors such as cardiovascular, respiratory diseases, diabetes mellitus, among other pre-existing diseases, in addition to laboratory abnormalities and the imaging findings are related to various complications, the same ones that generate a longer hospital stay and risk of morbidity and mortality.

Objective

To determine the associated factors with complications in COVID-19 patients.

Method

It is a qualitative, systematic review of observational studies on associated factors with complications in COVID-19 patients, investigated in Pubmed, Scopus, TripDataBase; through the search strategy planned with the PICO system, which were subsequently selected applying inclusion and exclusion criteria, in addition the STROBE declaration was used to obtain information and reduce the number of articles, likewise, the GRADE scale and the CASPe tool were used for the evaluation of the quality of the studies, finally the results were presented through summary matrices.

Results

A total of 3674 articles were found in the 3 databases, 30 articles were selected by inclusion and exclusion criteria, which underwent further evaluation, and 17 studies were excluded by STROBE declaration criteria and 3 duplicate studies. Finally, 10 observational articles were included in this systematic review.

Conclusion

Age, male sex, obesity, comorbidities mainly diabetes mellitus and arterial hypertension, laboratory findings and imaging studies were associated with complications in patients with COVID-19 infection.

Keywords: Covid-19. Risk factors. Biomarkers. Complications. Prognosis.

ÍNDICE DE CONTENIDO

RESUMEN	2
ABSTRACT	3
AGRADECIMIENTO	10
DEDICATORIA	11
CAPITULO I	13
1. INTRODUCCION	13
1.1. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	13
1.2. JUSTIFICACION	15
2. FUNDAMENTO TEORICO	16
2.1. SARS-COV-2.....	16
2.2. PATOGENIA.....	16
2.3. MANIFESTACIONES CLÍNICAS.....	16
2.4. DIAGNÓSTICO	17
2.5. TRATAMIENTO.....	17
2.6. FACTORES DE RIESGO	17
2.7. COMPLICACIONES	19
CAPITULO III	23
3. OBJETIVOS	23
3.1. OBJETIVO GENERAL.....	23
3.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS	23
CAPITULO IV	24
4. DISEÑO METODOLÓGICO	24
4.1. TIPO DE ESTUDIO	24
4.2. CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD	24
4.3. FUENTES DE INFORMACION	24
4.4. ESTRATEGIAS DE BUSQUEDA	25
4.5. GESTION DE DATOS	25

UCUENCA

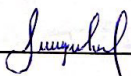
4.6. PROCESO DE SELECCIÓN	25
4.7. PROCESO DE RECOPIACION DE DATOS	26
4.8. VARIABLES DE ESTUDIO.....	26
4.9. ASPECTOS ETICOS.....	27
4.10. SÍNTESIS DE LOS RESULTADOS.....	27
4.11. RECURSOS	27
CAPITULO V.....	29
5. RESULTADOS	29
5.1. DIAGRAMA DE FLUJO DE BUSQUEDA Y SELECCIÓN.....	29
5.2. RESULTADOS DE LA BUSQUEDA.....	30
5.3. EVALUACION DE LA CALIDAD Y EVIDENCIA.....	41
CAPITULO VI.....	44
6. DISCUSION.....	44
CAPITULO VII.....	46
7. CONCLUSIONES.....	46
8. RECOMENDACIONES	46
CAPITULO VIII.....	47
REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS	47
CAPITULO IX.....	54
ANEXOS.....	54

Cláusula de licencia y autorización para Publicación en el Repositorio Institucional

Jacqueline Brigitte Criollo Mendieta, en calidad de autora titular de los derechos morales y patrimoniales del trabajo de titulación, " FACTORES ASOCIADOS A COMPLICACIONES EN PACIENTES COVID-19: REVISIÓN SISTEMÁTICA ", de conformidad con el Art. 114 del CÓDIGO ORGÁNICO DE LA ECONOMÍA SOCIAL DE LOS CONOCIMIENTOS, CREATIVIDAD E INNOVACIÓN reconozco a favor de la Universidad de Cuenca, una licencia gratuita, intransferible y no exclusiva para el uso comercial de la obra, con fines estrictamente académicos.

Asimismo, autorizo a la Universidad de Cuenca para que realice la publicación de este trabajo de titulación en el repositorio institucional, de conformidad a lo dispuesto en el Art. 114 de la Ley Orgánica de Educación Superior

Cuenca, 3 de Junio de 2022



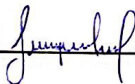
Jacqueline Brigitte Criollo Mendieta

C.I: 2300163629

Cláusula de Propiedad Intelectual

Jacqueline Brigitte Criollo Mendieta autora del trabajo de titulación "FACTORES ASOCIADOS A COMPLICACIONES EN PACIENTES COVID-19: REVISIÓN SISTEMÁTICA", certifico que todas las ideas, opiniones y contenidos expuestos en la presente investigación son de exclusiva responsabilidad de su autora.

Cuenca, 3 de Junio de 2022



Jacqueline Brigitte Criollo Mendieta

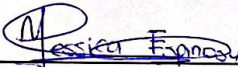
C.I: 2300163629

Cláusula de licencia y autorización para Publicación en el Repositorio Institucional

Yessica Jacqueline Espinosa Guamán, en calidad de autora titular de los derechos morales y patrimoniales del trabajo de titulación, "FACTORES ASOCIADOS A COMPLICACIONES EN PACIENTES COVID-19: REVISIÓN SISTEMÁTICA", de conformidad con el Art. 114 del CÓDIGO ORGÁNICO DE LA ECONOMÍA SOCIAL DE LOS CONOCIMIENTOS, CREATIVIDAD E INNOVACIÓN reconozco a favor de la Universidad de Cuenca, una licencia gratuita, intransferible y no exclusiva para el uso comercial de la obra, con fines estrictamente académicos.

Asimismo, autorizo a la Universidad de Cuenca para que realice la publicación de este trabajo de titulación en el repositorio institucional, de conformidad a lo dispuesto en el Art. 114 de la Ley Orgánica de Educación Superior

Cuenca, 3 de Junio de 2022



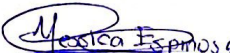
Yessica Jacqueline Espinosa Guamán

C.I: 1105642019

Cláusula de Propiedad Intelectual


Yessica Jacqueline Espinosa Guamán autora del trabajo de titulación "FACTORES ASOCIADOS A COMPLICACIONES EN PACIENTES COVID-19: REVISIÓN SISTEMÁTICA", certifico que todas las ideas, opiniones y contenidos expuestos en la presente investigación son de exclusiva responsabilidad de su autora.

Cuenca, 3 de Junio de 2022



Yessica Jacqueline Espinosa Guamán

C.I: 1105642019



Jacqueline Briggthe Criollo Mendieta
C.I: 2300163629

AGRADECIMIENTO

Expresamos nuestro agradecimiento en primer lugar a Dios por darnos la oportunidad de haber cursado esta carrera para poder servir a los demás. A nuestros padres quienes han sido nuestra fortaleza, por impulsarnos a ser mejores cada día y seguir adelante a pesar de las adversidades. A nuestros amigos que se han convertido en nuestra segunda familia y han compartido con nosotras durante todo este camino.

A nuestro director y asesor de tesis, Dr. José Roldán quién nos brindó su apoyo con sus conocimientos en el área para desarrollar este proyecto de investigación.

De manera especial nuestro agradecimiento a la Universidad de Cuenca y el personal docente que nos formó durante toda la carrera para ser buenas profesionales.

DEDICATORIA

A Dios, por darme la oportunidad de estudiar lo que anhelaba y cuidarme durante todo el camino.

A mis padres que han sido mi soporte durante todos estos años, mi madre Vicenta, mi inspiración y mi modelo para seguir, por motivarme a dar siempre lo mejor y mi padre Roberto, mi fortaleza, por nunca dudar de mis capacidades y confiar todo el tiempo en mí.

A mi hermana Alisson, que día a día me motiva a ser mejor una persona y buen ejemplo para ella.

A las personas que amo y brillan desde el cielo, por ser inspiración constante.

A mi mejor amiga y compañera de tesis, por convertirse en mi familia durante todos estos años, por ser mi soporte en los momentos mas difíciles.

Jacqueline Briggithe Criollo Mendieta

DEDICATORIA

A Dios, por darme la sabiduría y fortaleza para culminar la carrera.
A mis padres Lupe y Marco, por haberme brindado su apoyo incondicional para cumplir
este sueño.

A mis hermanos, por brindarme sus consejos y creer en mí.

A mis demás familiares y amigos que me han acompañado durante este camino.

A mi amiga Jacqueline, por ser mi amiga, compañera y mi familia desde el inicio de la
carrera.

Yessica Jacqueline Espinosa Guamán

CAPITULO I

1. INTRODUCCION

Las enfermedades infecciosas emergentes constituyen un gran problema de salud pública. En diciembre de 2019, una epidemia provocada por una nueva cepa de virus ARN de la familia coronaviridae comenzó a propagarse por Wuhan en China. (1) El 11 de febrero se nombró al nuevo virus como: COVID-19 (enfermedad por coronavirus 2019) y más tarde se designó oficialmente al virus como SARS-CoV-2. (2) Posteriormente, el 11 de marzo de 2020 fue declarada por la OMS como pandemia. (3)

Esta enfermedad se ha convertido en la quinta pandemia documentada desde la pandemia de la gripe en 1918, tiene una alta transmisibilidad a través de gotitas respiratorias, toser o estornudar, además las personas asintomáticas pueden contagiar a otras. (4)(5)

Según la OMS: el 80% de los casos tienen síntomas leves o moderados, se recuperan sin la necesidad de tratamiento hospitalario, el 14% de los casos son graves, requieren de hospitalización y el 6.1% de los casos son críticos y requieren Unidades de Cuidados Intensivos o Cuidados Críticos. (6)(7)

1.1. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Desde el inicio de la pandemia por COVID- 19, ésta ha tenido un impacto significativo en la sociedad, los sistemas de salud, la economía, entre otras, afectando gravemente a todo el mundo. En América Latina el primer país afectado ha sido Brasil seguido del país vecino de Perú. (8)

Según la Organización Panamericana de la Salud (OPS), es primordial prevenir la infección, reducir la transmisibilidad, brindar una adecuada atención y tratamiento a quienes padecen esta enfermedad, así mismo es importante identificar a personas susceptibles a complicaciones al presentar patologías concomitantes al momento de la infección por COVID-19 sobre todo las enfermedades no transmisibles (ENT), pues, en

la Región de las Américas 1 de cada 4 personas tienen al menos una ENT como enfermedades cardiovasculares, diabetes, cáncer, enfermedades respiratorias crónicas. (9)

Grasselli G, et. al., en un artículo publicado el 6 de abril del 2020 por la *Journal of the American Medical Association (JAMA)* que se realizaron en Lombardía, Italia se demostró un elevado riesgo de mortalidad en pacientes mayores de 60 años, en donde el riesgo aumentó conforme a la edad. Además, los datos confirmaron la asociación de mortalidad en pacientes con hipertensión arterial (49%), enfermedades cardiovasculares (21%), cáncer (8%) y en un menor porcentaje enfermedad pulmonar obstructiva crónica (4%). (10)

Yu C, et. al., En un estudio retrospectivo realizado en Wuhan, China en el 2020, en el cual se incluyó una cohorte de 1.464 pacientes hospitalizados, con datos recolectados del 14 de enero del 2020 y el 28 de febrero del 2020; un 38,8% tenía al menos una comorbilidad: hipertensión (20,9%), diabetes (14,4%), enfermedad coronaria (8,0%). Además, los pacientes de edad avanzada ≥ 65 años y pacientes masculinos tuvieron una mayor probabilidad de mortalidad. (11)

Chow N, et. al., en un artículo publicado el 3 de abril del 2020 señala que en EE. UU., los datos reportados en *Morbidity and Mortality Weekly Report (MMWR)* del 28 de marzo del 2020, el 78% de los pacientes internados en Unidad de Cuidados Intensivos por COVID-19 tenían comorbilidades entre las que se destacaron: enfermedad cardiovascular (29%) y enfermedad pulmonar crónica (21%). (12)

Shah Chirag, et.al., en una revisión sistemática y meta análisis publicada en la revista Science Direct, en diciembre del 2020 señala que hallazgos iniciales en imágenes de tórax como infiltrados, opacidades en vidrio esmerilado, aumento de leucocitos, mayor procalcitonina, mayor proteína C reactiva, linfopenia $p < 0,001$, se relacionan con un índice alto enfermedad grave y mortalidad. (13)

Por lo antes expuesto, se presenta la siguiente interrogante: ¿Cuáles son los factores asociados a complicaciones en pacientes COVID-19?

1.2. JUSTIFICACION

Una de las “Prioridades de investigación en salud 2013-2017” del Ministerio de Salud Pública del Ecuador son las infecciones comunes, que presenta como línea y sublínea de investigación a las infecciones respiratorias y perfil epidemiológico respectivamente. Así mismo pertenece a la tercera área de conocimiento de la Universidad de Cuenca, denominada Ciencias médicas y de la salud. El COVID-19 es una infección respiratoria que ha afectado gravemente a gran parte de la población, pero sobre todo a personas vulnerables con comorbilidades, las mismas que están relacionadas con otras prioridades de investigación como: enfermedades cardiovasculares, endocrinas, cáncer, obesidad, entre otras.

Determinar los factores asociados a complicaciones en pacientes con COVID-19, va a generar un impacto positivo debido a que permitirá reconocer rápidamente a la población que tiene un riesgo elevado de mortalidad para reaccionar de manera apropiada y elaborar un plan de respuesta que permita disponer de procedimientos que reduzcan la posibilidad de un impacto negativo en la salud.

Los beneficiarios del estudio son: los pacientes y el personal médico, al poner a su alcance información de acuerdo a la realidad del problema podrá tomar decisiones con respecto a asignación de recursos, y así evitar futuras complicaciones; por último, el Sistema de Salud para que se puedan establecer grupos de riesgo y se fortalezcan las medidas de prevención y control de infección COVID-19, además se establezcan políticas adecuadas para reducir costos por posibles complicaciones prevenibles.

Por lo tanto, la presente revisión sistemática contribuirá en el ámbito social, académico y científico, sentando precedentes para futuras investigaciones, la misma será publicada en el repositorio institucional de la Universidad de Cuenca.

CAPITULO II

2. FUNDAMENTO TEORICO

2.1. SARS-CoV-2

El síndrome respiratorio agudo severo coronavirus 2 (SARS-CoV-2) es la cepa de coronavirus que causa la enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19), responsable de la pandemia declarada el 11 de marzo de 2020. (14) (15). En Ecuador el primer caso se registró el 29 de febrero del 2020 y el 12 de marzo se declaró el Estado de Emergencia Sanitaria en el Sistema Nacional de Salud. (16)

2.2. Patogenia

SARS-CoV-2 es un virus ARN monocatenario que tiene un diámetro de 60- 140 nm y picos distintivos de 9 a 12nm los mismos que le dan la apariencia de corona solar; tiene 4 proteínas estructurales: nucleocápside (N), envoltura (E), membrana (M), pico (S), ésta última consta de dos subunidades funcionales: S₁ que se une al receptor ECA2 de la célula huésped y S₂ que permitirá la fusión de las membranas viral y celular, posteriormente las partículas virales germinan en el compartimento intermedio del retículo endoplásmico u aparato de Golgi y se almacenan en vesículas que terminaran fusionándose con la membrana plasmática liberando el virus.(17)(18)(2)(19) Cierta porción de la población con enfermedad grave tienen una replicación viral acelerada que causa muerte de células epiteliales y endoteliales, fuga vascular con consecuente producción de tormenta de citoquinas y quimiocinas inflamatorias que conllevan a la gravedad y mortalidad de los pacientes. (20)

2.3. Manifestaciones clínicas

Según la OMS el tiempo que transcurre entre la exposición al COVID-19 y la aparición de la sintomatología es variable, en la mayoría de los casos suele ser de 5 a 6 días, pero también es posible que se presenten en un periodo de 1-14 días. (6)

Un 15% de pacientes presentan frecuentemente la triada de: fiebre, tos, disnea. (21) También, los EEUU presentaron a la CDC un informe de más de 370. 000 casos

confirmados de COVID-19 con los siguientes síntomas en orden de frecuencia: tos 50 %, fiebre (subjetiva o mayor a 38 ° C) 43 %, mialgia 36 %, cefalea 34 %, disnea 29 %, dolor de garganta 20 %, diarrea 19 %, náuseas / vómitos 12 %, anosmia, ageusia, dolor abdominal y rinorrea en menos del 10 % cada uno. (22)

2.4. Diagnóstico

La tomografía computarizada tiene una alta sensibilidad 91,9%, pero baja especificidad 25,1%. La prueba de anticuerpos IgM e IgG tiene elevada sensibilidad y especificidad 84,5%; 91,6%, respectivamente. La prueba PCR de esputo presenta mayor sensibilidad para detectar el virus 97,2% por lo que se considera el Gold estándar. (23)

2.5. Tratamiento

Los corticoesteroides reducen: las muertes y la ventilación mecánica; mientras que la azitromicina, hidroxiquina, interferón beta y el Tocilizumab no resultaron muy efectivos. (24)

En un ensayo doble ciego con un total de 1.062 pacientes aleatorizados (541 con Remdesivir y 521 con placebo), los que recibieron remdesivir tuvieron una mediana de tiempo de recuperación más corta de 10 días en comparación con 15 días de los que recibieron placebo índice de tasa de recuperación.(25)

2.6. Factores de riesgo

La evidencia demuestra que las complicaciones en pacientes con COVID-19 se pueden presentar a cualquier edad y en individuos sanos, sin embargo, existen pacientes en donde son más probables, como: edad avanzada, presencia de comorbilidades, alteraciones en datos de laboratorio e imagen.

2.6.1. Edad y sexo

Kelada M, et. al., en una revisión sistemática publicada en la revista Cureus, en el año 2020, incluyó 16 estudios, de los cuales diez de estos, observaron un mayor riesgo de

mortalidad entre los hombres en comparación con las mujeres, y ocho de estos estudios encontraron que este riesgo era estadísticamente significativo. (26)

Ho FK, et. al., en un estudio de cohorte publicado en el año 2020 en Reino Unido, se determinó que los participantes de 75 años o más en general tenían un riesgo de mortalidad 13 veces mayor en comparación con los menores de 65 años, además los participantes de 75 años o más sin factores de riesgo adicionales tenían un riesgo 4 veces mayor en comparación con todos los participantes de <65 años. (27)

2.6.2. Comorbilidades

Zhou Y, et. al., en una revisión sistemática y metanálisis publicada el 25 de Julio del 2020 señala que las comorbilidades crónicas más prevalentes en pacientes con COVID-19 grave / mortal son la obesidad 42%, la hipertensión 40%, seguidas de la diabetes 17%, enfermedad cardiovascular 13%, enfermedad respiratoria 8%, enfermedad cerebrovascular 6%, neoplasias malignas 4%, enfermedad renal 3%, y enfermedad hepática 2%. (28)

Wu Z, et. al., en un estudio publicado en el 2020 en la revista JAMA en China, indica que la tasa general de letalidad es elevada en pacientes con enfermedades comórbidas preexistentes: 10,5% en enfermedades cardiovasculares, 7,3% en diabetes, 6,3% en enfermedades respiratorias crónicas, 6,0% en hipertensión y 5,6% en pacientes con cáncer. (29)

2.6.3. Resultados de laboratorio

Hanif M, et. al., en un estudio publicado en la revista Cureus en el 2020 indica que los biomarcadores hematológicos asociados a complicaciones son el recuento de leucocitos y neutrófilos, en donde la linfopenia ($<0,5 \times 10^9 / L$) es el factor más influyente asociado a mortalidad, además se asocia resultados clínicos desfavorables a la presencia de leucocitosis ($> 10 \times 10^9 / L$, $p < 0,001$) y la neutrofilia ($> 75 \times 10^9 / L$, $p < 0,001$). (30)

Chidambaram V, et. al., en una revisión sistemática publicada en la revista PLOS ONE en el 2020 se encontró que los marcadores bioquímicos asociados a resultados clínicos no favorables son: la disminución de la albúmina sérica, aumento del aspartato transaminasa, PCR elevada, procalcitonina elevada y aumento de la VSG. Además, se encontró que la troponina I cardíaca de alta sensibilidad predice resultados clínicos desfavorables. (31)

2.6.4. Estudios de imagen

La presencia de infiltrados pulmonares bilaterales, consolidación y broncograma aéreo en la tomografía computarizada se asocia con un aumento de enfermedad grave y mortalidad. (31) Además, se han vinculado hallazgos en TC de tórax iniciales positivos (infiltrados, opacidades, opacidades en vidrio esmerilado, etc.) con un mayor riesgo de complicaciones. (13)

2.7. Complicaciones

2.7.1. Respiratorias

Según la BMJ, la Insuficiencia respiratoria aguda es la principal complicación en pacientes COVID-19 que desarrollan enfermedades graves. Además, se ha informado en el 8% de los pacientes en una serie de casos. (32)

Gibson PG, et. al., en un estudio publicado en la revista Medical Journal of Australia en Singapur en el año 2020 indica que se desarrolló SDRA en el 42% de aquellos que presentaron neumonía y en el 61-80% de los que requirieron cuidados intensivos. El SARS-CoV2 como su nombre lo menciona, causa los cambios patológicos típicos del SDRA de daño alveolar difuso en el pulmón y sigue un curso de tiempo con una mediana de 8.5 días hasta la intubación después del inicio de los síntomas. (33)

2.7.2. Cardiovasculares

Zou F, et. Al., en una revisión sistemática y metaanálisis publicada en la revista Canadian Journal of Cardiology en septiembre del 2020, incluyen 16 estudios de China, EEUU, e Italia con 2224 pacientes, la mortalidad por lesiones cardíacas fue del 72, 6% (34)

Las complicaciones cardiovasculares más frecuentes son la lesión miocárdica 10,34%, seguida de angina 10,15%, insuficiencia cardiaca aguda 1,96% e infarto agudo de miocardio en el 3,54% .(35)

2.7.3. Tromboembólicas

Jiménez D, et. al., en una revisión sistemática y metaanálisis publicada en el 2020 en la revista Elsevier indica que las complicaciones tromboembólicas más frecuentes son: TEV, 12,1%, TVP 7,1%, embolia pulmonar (EP) y hemorragias 7,8 % y 3,9% hemorragias mayores. (36)

En otros estudios se determinó que los pacientes con COVID-19 grave tienen anomalías en la coagulación cuya patogénesis incluye lesión endotelial, estasis y el estado de hipercoagulabilidad. (37) La BMJ reportó una prevalencia del 21% de tromboembolia pulmonar, 15% de embolia pulmonar y 27% de trombosis venosa profunda. También se informaron casos de trombosis arterial, trombosis venosa cerebral e isquemia aguda de las extremidades secundaria a la trombosis. (32)

2.7.4. Renales

La BMJ Best Practice, señala que la complicación renal más frecuente es el daño renal agudo con una incidencia aproximada del 10% al 17%, también se han informado casos de nefritis y glomerulopatía colápsante. La incidencia del daño renal aumenta en pacientes con enfermedad renal crónica, enfermedad grave o crítica, además el grado del mismo está relacionada con la gravedad y pronóstico. (32)

Kunutsor SK, et. Al., en una revisión sistemática y metaanálisis publicada en la revista Annals of Medicine el 10 de julio del 2020, en la que se incluyeron 22 estudios de cohortes observacionales, concluyen que las complicaciones más frecuentes en pacientes COVID-19 son las alteraciones electrolíticas 12,55%, lesión renal aguda 11,0% y terapia de reemplazo renal 6,8%. (38)

2.7.5. Gastrointestinales

Según la BMJ, las complicaciones gastrointestinales más frecuentes son la falla hepática aguda y la lesión pancreática leve. (32) La lesión pancreática leve se podría atribuir al efecto directo de la carga viral o a la respuesta inmunológica perjudicial y la lesión hepática puede ser inducida por fármacos, una reacción inflamatoria sistémica o una lesión por reperfusión por hipoxia-isquemia.(39)

2.7.6. Neurológicas

Favas TT, et.al., en una revisión sistemática y metaanálisis publicada en el 2020 en la revista Neurological Sciences señala que, la prevalencia combinada de enfermedad cerebrovascular aguda asociada a COVID-19 fue 2,3%; de cerebrovasculares isquémicos 2,1% seguidos de ictus hemorrágico 0,4% y trombosis venosa cerebral 0,3%.(40)

Además, se estima que entre el 36% y 57% de pacientes con enfermedad grave han manifestado complicaciones neurológicas las cuales incluyen: ECV agudas, deterioro de la conciencia, ataxia, neuralgia, convulsiones, lesiones musculoesqueléticas, signos del tracto corticoespinal, meningitis, encefalitis, encefalopatía, encefalomiелitis, mielitis transversa, hemorragia intracerebral, trombosis de los senos venosos cerebrales, rabdomiólisis, síndrome de Guillain-Barré, entre otras neuropatías. (32)

2.7.7. Inflamatorias

El Centro de Control de Enfermedades CDC, reportó una serie de casos que presentaron síndrome inflamatorio multisistémica durante el periodo marzo- agosto 2020, 27 pacientes presentaron síntomas cardiovasculares, gastrointestinales, dermatológicos y neurológicos. (32)

2.7.8. Infecciosas

Las complicaciones infecciosas son poco comunes, sin embargo, se han registrado coinfecciones bacterianas y fúngicas, se han reportado casos de aspergilosis invasiva en pacientes inmunocompetentes con COVID-19. (22)

Lansbury L, et. al., en una revisión sistemática y metaanálisis publicada en la revista *Journal of Infection* en agosto del 2020, concluyen que una baja proporción de pacientes con COVID-19 presentan coinfecciones bacterianas. De 3834 pacientes, el 7 % presentaron una coinfección bacteriana (IC 95% 3- 12). Las bacterias más comunes fueron *Mycoplasma*, *Pseudomonas aeruginosa* y *Haemophilus influenzae*. (41)

CAPITULO III

3. OBJETIVOS

3.1.OBJETIVO GENERAL

Determinar los factores asociados a complicaciones en pacientes COVID-19

3.2.OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Realizar una investigación exhaustiva de la información sobre los factores asociados a complicaciones en pacientes COVID-19 en bases de datos electrónicas.
- Seleccionar las fuentes que cumplen con los requisitos.
- Comparar los datos de los estudios seleccionados.
- Analizar e interpretar los resultados obtenidos.

CAPITULO IV

4. DISEÑO METODOLÓGICO

4.1. TIPO DE ESTUDIO

Es una revisión sistemática cualitativa.

4.2. CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD

En la realización de la revisión sistemática se utilizó la estrategia PICO (Patient, Intervention, Comparison, Outcomes, Study design) que permite construir ecuaciones de búsqueda en las bases de datos de Pubmed, Scopus, TripDatabase, posteriormente se seleccionó en base a criterios de inclusión y exclusión, utilizando la escala de GRADE que optimizó la calidad de la investigación. Además, se utilizó la herramienta CASPe para valorar la calidad de los artículos seleccionados.

Estrategia PICO.

- **POBLACIÓN:** Pacientes COVID-19.
- **INTERVENCIÓN:** Factores asociados.
- **COMPARACIÓN:** No corresponde
- **RESULTADO:** Complicaciones

Se incluyeron estudios observacionales de cohorte, relacionados con factores asociados a complicaciones en pacientes COVID-19, recopilados de bases de datos electrónicas como: PubMed, TripDatabase y Scopus, publicados en inglés y español en el periodo 2020-2021

4.3. FUENTES DE INFORMACION

Se realizará en las bases de datos electrónicas como: PubMed, TripDatabase, Scopus.

4.4. ESTRATEGIAS DE BUSQUEDA

Se delimitó el tema mediante la estrategia PICO para establecer ecuaciones de búsqueda y aplicar los términos MeSH (medical Subject Headings) la misma que permitió realizar una búsqueda en las bases de datos electrónicas. (**Anexo 1**)

4.5. GESTION DE DATOS

Se utilizó el gestor bibliográfico de Mendeley, para organizar la información adecuadamente, evitar errores o duplicación de artículos y posteriormente construir una base de datos.

4.6. PROCESO DE SELECCIÓN

Se seleccionó cada uno de los artículos que mantengan una estrecha relación con el tema de investigación, mediante una lectura rápida del resumen de cada uno de ellos y en caso de ser necesario se realizó la lectura completa del artículo. Para aumentar la confiabilidad del estudio se utilizó la escala de GRADE y la herramienta para lectura crítica para estudios observacionales del Centro de Medicina Basada en Evidencia de la Universidad de Oxford y la Red CASPe para evaluar la calidad de los artículos los mismos que se seleccionaron en base a criterios de inclusión y exclusión detallados a continuación:

4.6.1. Criterios de inclusión

- Tipo de publicación: artículos originales publicados en las revistas científicas indexadas.
- Bases de datos: PubMed, Scopus, TripDatabase.
- Periodo: 2020-2021
- Idioma: inglés y español.
- Palabras claves: términos MESH.
- Estudios observacionales de cohorte, referentes a factores asociados a complicaciones en pacientes COVID-19.

4.6.2. Criterios de exclusión

- Estudios sin resultados y no publicados.

Para evaluar la calidad de los artículos seleccionados se utilizará la escala de GRADE (Grade of Recommendation, Assessment, Development, and Evaluation) (**Anexo 2**) y la herramienta CASPe (**Anexo 3**)

4.7. PROCESO DE RECOPIACION DE DATOS

Los datos de los artículos originales publicados en las revistas científicas indexadas se registrarán en una matriz del programa Microsoft Excel en el que constarán artículos identificados, artículos eliminados, así como las causas de la eliminación. Para el reporte de la extracción de datos de artículos seleccionados se empleará una matriz de Excel en la que constará información del tema de estudio, resultados obtenidos y calidad metodológica que se valorará mediante la escala GRADE.

4.8. VARIABLES DE ESTUDIO

- Enfermedades cardiovasculares
- Enfermedades respiratorias crónicas
- Cáncer
- Obesidad
- Diabetes Mellitus
- Tabaquismo
- Resultados de laboratorio
- Estudios de imagen
- Edad
- Sexo
- Complicaciones en pacientes COVID-19
- Tipo de complicaciones en pacientes COVID-19

Operacionalización de variables: (Anexo 4)

4.9. ASPECTOS ETICOS

Debido a la naturaleza del estudio y su diseño, no presenta riesgos ni desventajas conocidas para la población. La revisión sistemática es un estudio cualitativo que se basó en bases digitales de acceso universal, por ende no fue necesaria la autorización del comité de bioética de la facultad de Ciencias Médicas de la Universidad de Cuenca, para su ejecución.

Con los resultados obtenidos se logrará proporcionar datos relevantes para la toma de decisiones, establecer grupos de riesgo de padecer enfermedad grave por el Sistema de Salud y para la población en general servirá para tomar precauciones, como anticipar tratamientos médicos o controlar enfermedades preexistentes. Los autores declaran no tener conflictos de intereses.

4.10. SÍNTESIS DE LOS RESULTADOS

El presente estudio se trata de una revisión sistemática cualitativa, la misma que no requiere análisis estadístico, sin embargo, se realizaron tablas que facilitan el análisis de los estudios seleccionados, se elaboró una matriz de datos informativos de los artículos seleccionados, una matriz de resumen que contiene datos relevantes de cada estudio, una matriz de evaluación de la calidad de la evidencia utilizando la escala GRADE y finalmente una tabla de evaluación según la herramienta CASPe para facilitar el análisis de los resultados.

4.11. RECURSOS

4.11.1. RECURSOS HUMANOS

- Jacqueline Briggithe Criollo Mendieta
- Yessica Jacqueline Espinosa Guamán
- Dr. José Vicente Roldán Fernández

4.11.2. RECURSOS MATERIALES

- Impresiones
- Útiles de oficina
- Internet
- Computadoras

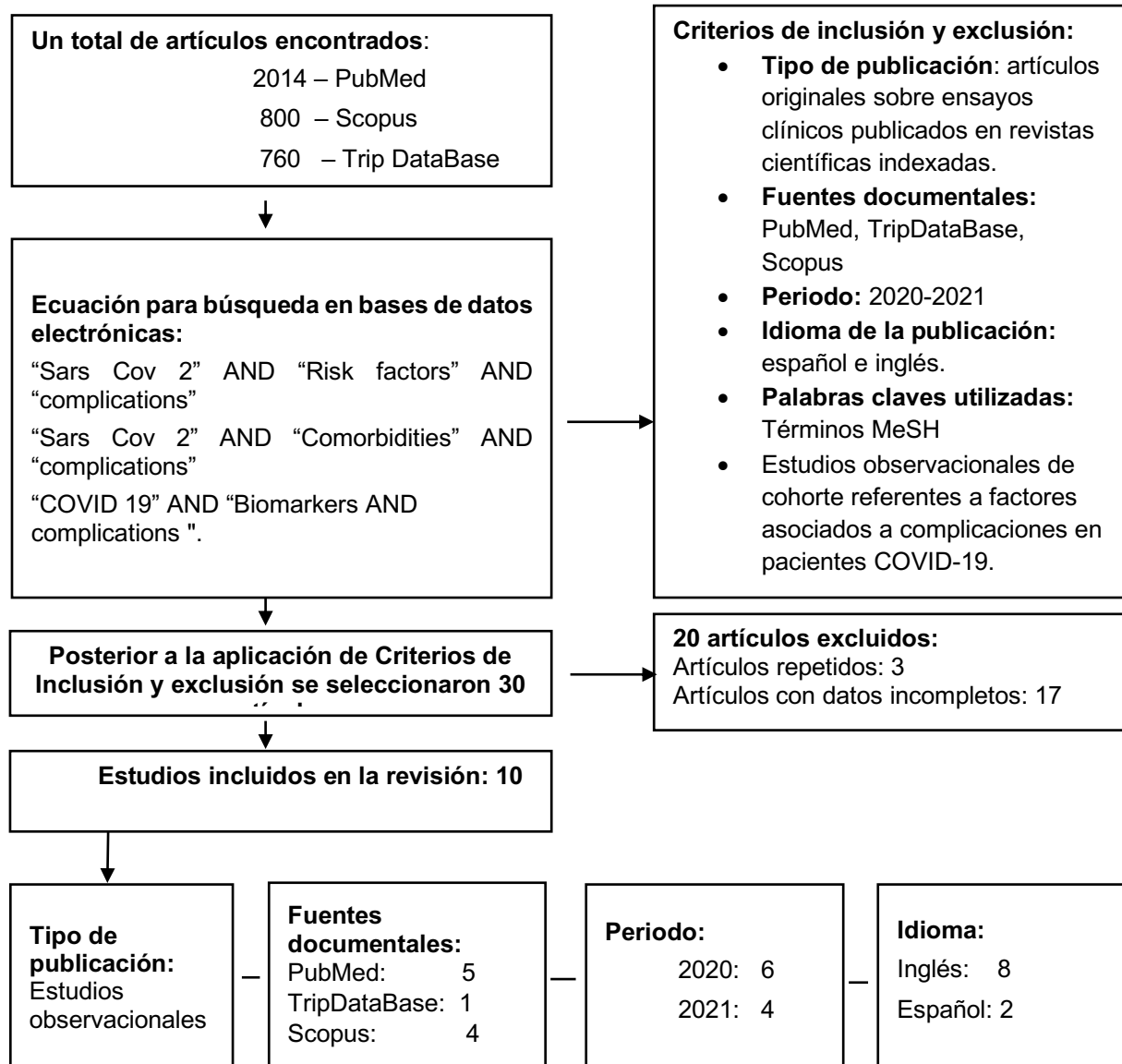
4.11.3. PRESUPUESTO

(Ver anexo 5)

CAPITULO V

5. RESULTADOS

5.1. DIAGRAMA DE FLUJO DE BUSQUEDA Y SELECCIÓN



Elaborado por: Autoras

En la búsqueda inicial, se encontró 3674 artículos en las 3 bases de datos. De estos, mediante los criterios de inclusión y exclusión se seleccionaron 30 artículos para una evaluación posterior, de los cuales 17 fueron excluidos por falta de datos según criterios de la declaración de STROBE y 3 duplicados. Por último, incluimos 10 artículos observacionales en la presente revisión sistemática.

5.2. RESULTADOS DE LA BUSQUEDA

Tabla.1 Matriz de datos informativos de artículos seleccionados

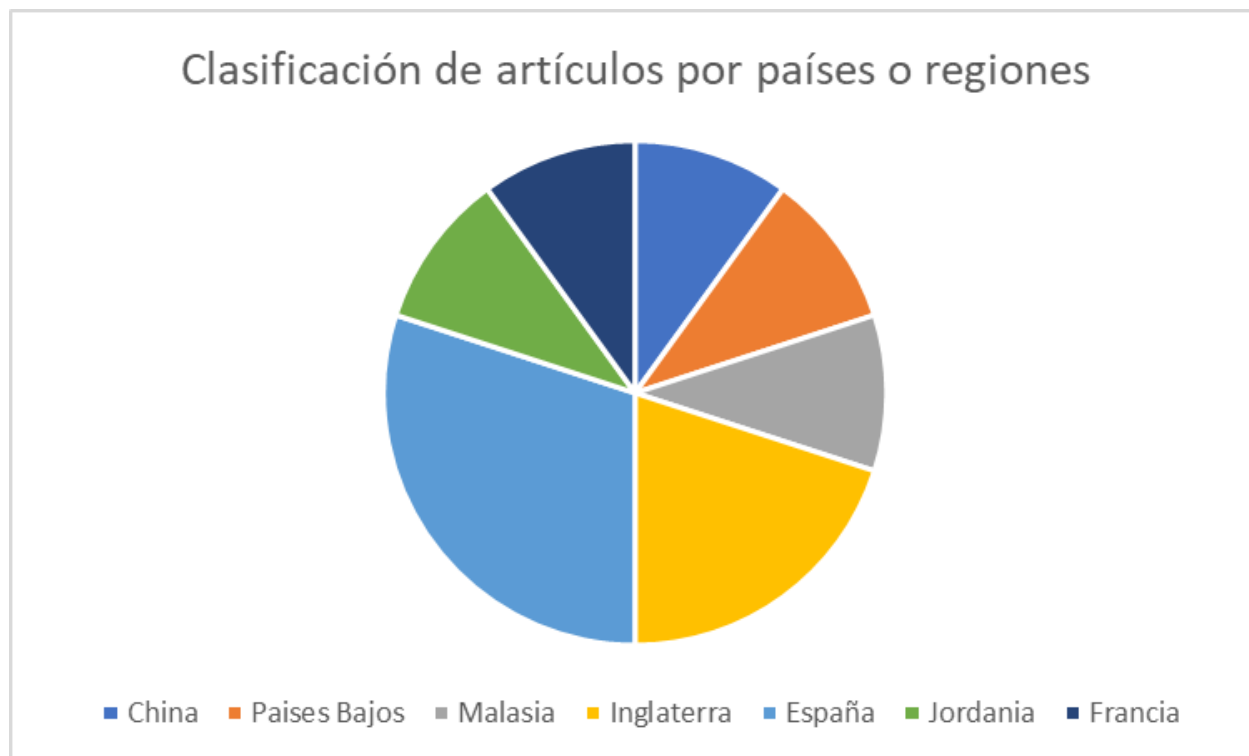
Número	Título	DOI	Tipo de estudio	Autores	Año de publicación	Idioma	Revista	País
1	Independent and combined effects of hypertension and diabetes on clinical outcomes in patients with COVID-19: A retrospective cohort study of Huoshen Mountain Hospital and Guanggu Fangcang Shelter Hospital.	DOI: 10.1111/jch.14146	Estudio de cohorte retrospectivo	Sun Y, et al.	2020	Inglés	Journal of clinical hypertension	China
2	Analyses of abdominal adiposity and metabolic syndrome as risk factors for respiratory distress in COVID-19.	DOI:10.1136/ bmjresp-2020-000792	Estudio de cohorte prospectivo	Van Zelst CM, et al.	2020	Inglés	BMJ Open Respiratory Research	Países bajos
3	Comorbidities and clinical features related to severe outcomes among COVID-19 cases in Selangor, Malaysia	Doi: 10.5365/wpsar.2020.11.3.007	Estudio de cohorte retrospectivo	Hasani, et al.	2021	Inglés	The Western Pacific Surveillance and Response journal	Malasia
4	Patient characteristics and predictors of mortality in 470 adults admitted to a district general hospital in England with Covid-19	DOI: 10.1017/S0950268820002873	Estudio de cohorte retrospectivo	Thompson Jv, et al.	2020	Inglés	Cambridge Journal	Inglaterra
5	Clinical Characteristics and Risk Factors of Respiratory Failure in a Cohort of Young Patients Requiring Hospital Admission with SARS-CoV2 Infection in Spain: Results of the Multicenter SEMI-COVID-19 Registry	Doi: 10.1007/s11606-021-07066-z	Estudio de cohorte retrospectivo	Díaz R, et al.	2021	Inglés	Journal of General Internal Medicine	España
6	A prediction model of risk factors for complications among SARS-CoV2 positive patients: Cases from Jordan	DOI: 10.1016/j.jiph.2021.02.010	Estudio observacional prospectivo	Odeha M, et al.	2021	Inglés	Journal of Infection and Public Health	Jordania
7	Descriptive study of a cohort of COVID-19 hospitalized patients in Spain	DOI: 10.24875/GMM.20000605	Estudio de cohorte retrospectivo	Alvarez L, et al.	2020	Español	Gaceta Médica de México	España

8	Coagulation biomarkers are independent predictors of increased oxygen requirements in COVID-19	DOI: 10.1111/jth.15067	Estudio de cohorte prospectivo	Rauch A, et al.	2020	Inglés	Journal of thrombosis and haemostasis	Francia
9	Patient characteristics, clinical course and factors associated to ICU mortality in critically ill patients infected with SARS-CoV-2 in Spain: A prospective, cohort, multicentre study.	DOI: 10.1016/j.redar.2020.07.003.	Estudio de cohorte prospectivo, multicéntrico	Ferrando C, et al.	2020	Español	Revista Española de Anestesiología y Reanimación	España
10	A clinical risk score to identify COVID-19 patients at high risk for admission to intensive care or death: an observational cohort study	DOI: 10.1016/j.jinf.2020.05.064	Estudio de cohorte retrospectivo	Galloway J, et al.	2020	Inglés	Journal of infection	Inglaterra

Fuente: Matriz de datos informativos

Elaborado por: Autoras

Gráfico 1. Clasificación de artículos por país o región



Fuente: Matriz de datos informativos

Elaborado por: Autoras

Los 10 artículos seleccionados que se incluyeron en el estudio, tres fueron realizados en España, dos en Inglaterra, uno en China, en Países bajos, en Malasia, en España, en Jordania y en Francia, los mismos que corresponden a estudios observacionales de cohorte, cuatro prospectivos y seis retrospectivos,

Tabla 2. Matriz de resumen de artículos seleccionados

Número de artículo	Título	Fuente de datos	Población de estudio	Objetivos de estudio	Principales resultados	Resumen
1	Independent and combined effects of hypertension and diabetes on clinical outcomes in patients with COVID-19: A retrospective cohort study of Huoshen Mountain Hospital and Guanggu Fangcang Shelter Hospital.	Pacientes hospitalizados con infección por COVID-19 en el Huoshen Mountain Hospital o en el Guanggu Fangcang Shelter Hospital, Wuhan, China, entre febrero y abril de 2020, los datos se extrajeron de registros médicos electrónicos.	Se incluyeron un total de 3400 pacientes. La mediana de edad fue de 61 años, 1751 (51,5%) eran mujeres. 2361 (69,4%) pacientes tenían comorbilidades	Evaluar las contribuciones de la hipertensión sola, la DM2 sola o su combinación al riesgo de muerte, síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA)/insuficiencia respiratoria e infección grave por COVID-19.	El riesgo de mortalidad fue significativamente mayor en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 sola (OR 5,26 IC 95%: 2,39-11,58) o con DM T2 en combinación con hipertensión (OR 3,02 IC 95%: 1,48-6,15), de igual forma la DM T2 sola (OR 4,38 IC 95%: 2,41-7,95), en combinación con hipertensión (OR 3,39 IC 95%: 2,04-5,64) y la edad >65 años OR 3.14 (IC 95% 2.12- 4.65) aumentaron el riesgo de SDRA e insuficiencia respiratoria. El sexo masculino OR 2.20 (IC 95% 1.30, 3.73) además de las enfermedades cardiovasculares, la enfermedad renal crónica y la enfermedad pulmonar crónica también se asociaron con un riesgo adicional.	En este estudio retrospectivo se demostró que la hipertensión arterial elevada confiere un riesgo leve para desarrollar infección grave por COVID-19, sin embargo, la diabetes mellitus tipo 2 tuvo un riesgo fuerte e independiente de muerte, además la hiperglucemia al ingreso fue un riesgo elevado para resultados graves de la enfermedad. La edad avanzada y el sexo masculino fueron factores de riesgo de muerte. Entre los 3400 pacientes, 3327 (97,9%) sobrevivieron y 73 (2,1%) fallecieron. n = 1392), el riesgo de mortalidad fue significativamente mayor en pacientes con DM2 sola o con en combinación con hipertensión
2	Analyses of abdominal adiposity and metabolic syndrome as risk factors for respiratory distress in COVID-19	Los datos se obtuvieron mediante formularios estandarizados de recopilación de datos, desde el 16 de abril de 2020 hasta el 23 de mayo de 2020 en Países bajos.	Se incluyeron 86 pacientes COVID-19 positivo de los cuales el diagnóstico se basó en una PCR positiva en 80 (93%) y una prueba de anticuerpos positiva en 6 (7%)	Determinar la relación entre el deterioro respiratorio y la presencia de síndrome metabólico o adiposidad abdominal en pacientes con COVID-19.	La relación cintura-cadera (OR 1,11, IC del 95 % 1,02 a 1,20, p=0,014) y el IMC (OR 1,11, IC del 95 % 1,00 a 1,23, p=0,043) se asociaron significativamente con un mayor riesgo para un resultado desfavorable de COVID-19, y el síndrome metabólico no se relacionó con resultados desfavorables.	Es un estudio de cohorte prospectivo en el que se incluyeron 166 pacientes se determinó que la adiposidad abdominal, está asociada al deterioro clínico en la COVID-19

3	<p>Comorbidities and clinical features related to severe outcomes among COVID-19 cases in Selangor, Malaysia</p>	<p>Se utilizaron datos de campo recopilados durante el brote de COVID-19 en Selangor, Malasia, desde 4 de febrero hasta el 13 de abril de 2020,.</p>	<p>Se incluyeron en el análisis 1287 casos de COVID-19 confirmados por laboratorio. De estos, 750 pacientes (58,3%) eran hombres y la mayoría (74,0%) eran de etnia malaya. La mediana de edad fue de 36 años.</p>	<p>Comparar las comorbilidades, las características clínicas y otros factores predictivos entre los pacientes con COVID-19 que requieren ingreso en la UCI por intubación/ventilación mecánica .</p>	<p>Las comorbilidades más comunes fueron hipertensión arterial (15,5%) y diabetes (11,0%). Más de un tercio de los casos presentaron fiebre (43,8%) o tos (37,1%). Los casos que requirieron intubación/ventilación mecánica tenían probabilidades significativamente mayores de ser mayores (edad ≥ 60 años) [odds ratio ajustado (ORa) = 3,9] y tener hipertensión (ORa = 5,7), fiebre (ORa = 9,8), disnea (ORa = 9,6) o letargo (ORa = 7,9) que los casos que no requirieron intubación/ventilación mecánica.</p>	<p>En este estudio retrospectivo en el que participaron 1287 casos positivos de COVID-19 en Selangor, Malasia, 750 pacientes hombres (58,3%) se encontró que las comorbilidades mas comunes para enfermedad grave fueron: edad avanzada, hipertension arterial, diabetes. De los 1156 pacientes hospitalizados, 25 (2,2%) ingresaron en la UCI y requirieron intubación/ventilación mecánica. De estos 25 casos, 14 tenían edad de 60 años, 17 tenían hipertensión, 10 diabetes, 22 fiebre, 14 tos, 10 disnea y 11 letargia</p>
4	<p>Patient characteristics and predictors of mortality in 470 adults admitted to a district general hospital in England with Covid-19</p>	<p>Los pacientes incluidos fueron ingresados en el Royal Oldham Hospital, entre el 12 de marzo de 2020 y el 19 de mayo de 2020.</p>	<p>Se incluyeron 470 pacientes COVID-19 positivos. La mediana de edad fue de 71 años (rango intercuartílico 57-82) y 255 (54,3%) eran hombres.</p>	<p>Comprender los factores que predisponen a la muerte por Covid-19</p>	<p>De 470 pacientes ingresados, 169 (36%) fallecieron. Las comorbilidades más comunes fueron hipertensión (OR 2.34 IC 95% 1,49-3.43), diabetes (OR 1.03 IC 95% 0.68-1,54) Insuficiencia cardiaca (OR 2.67 IC 95% 1.45-4.93) , enfermedad renal cronica (OR 2.60 IC 95% 1.56-4.28) neoplasia actual o anterior (OR 2.51 IC 95% 1.57- 4.04) Plaquetas menos a 150 000 (OR 2.10 IC 95% 1.34- 3.3) RX de Torax > 50% de infiltrados (OR 1.53 IC 95% 0.95- 2.48) y enfermedad neurológica crónica (OR 1.99 IC 95% 1.31-3.02). Las complicaciones más frecuentes fueron el daño renal agudo (IRA) (OR 3.2 IC</p>	<p>En este estudio de cohorte observacional retrospectivo, en el que participaron 470 pacientes ingresados desde el 12 de marzo del 2020 al 19 de mayo del 2020, cuyo resultado para COVID-19 dio positivo mediante la prueba PCR-hisopado nasofaríngeo. Las comorbilidades más frecuentes fueron hipertensión, diabetes y enfermedad neurológica crónica, incluida la demencia y otras enfermedades neurodegenerativas. Las complicaciones más comúnmente observadas por Covid-19 fueron LRA , daño miocárdico y neumonía bacteriana.</p>

					2.15- 4.81) y el daño miocárdico (OR 2.48 IC 1.02 -6.01).	
5	Clinical Characteristics and Risk Factors of Respiratory Failure in a Cohort of Young Patients Requiring Hospital Admission with SARS-CoV2 Infection in Spain: Results of the Multicenter SEMI-COVID-19 Registry	Todos los datos de los pacientes se obtuvieron del Registro SEMI-COVID de pacientes hospitalizados, entre el 1 de marzo de 2020 y el 2 de julio de 2020.	Se incluyeron 15.034 pacientes, la mediana de edad era de 42,2 años (IQR: 36-46,7) y el 59,5% de los pacientes eran hombres.	Analizar las características clínicas y los factores de riesgo para el desarrollo de insuficiencia respiratoria en pacientes jóvenes (18 a 50 años) hospitalizados con COVID-19.	Las variables asociadas al desarrollo de insuficiencia respiratoria fueron la obesidad (odds ratio (OR), 2,42; intervalo de confianza del 95% (IC 95%), 1,71 a 3,43; p<0,0001), abuso de alcohol (OR, 2,40; IC 95%, 1,26 a 4,58; p = 0,0076), síndrome de apnea del sueño (SAHS) (OR, 2,22; IC 95%, 1,07 a 3,43; p = 0,032),	Estudio de cohortes retrospectivo multicéntrico con un total de 2327 casos. La insuficiencia respiratoria fue la complicación más frecuente (14,7%). Las condiciones médicas previas más frecuentes fueron la obesidad (definida como un índice de masa corporal (IMC) ≥ 30 kg/m ²) (21,6 %), hipertensión (13 %), asma (9,7 %) y diabetes (5,5 %).
6	A prediction model of risk factors for complications among SARS-CoV2 positive patients: Cases from Jordan	Se utilizaron los registros médicos electrónicos de pacientes ingresados con COVID-19 en el Hospital Prince Hamza, entre el 15 de marzo y 6 de abril de 2020, con seguimiento hasta el 23 de abril de 2020.	Se reclutaron 133 pacientes ingresados por COVID-19 confirmados por RT-PCR en tiempo real, con una mediana de edad de 26 años .	Proporcionar el primer modelo de predicción a medida en Oriente Medio para identificar a los pacientes con COVID-19, que tienen un mayor riesgo de complicaciones.	Los factores que demostraron una asociación estadísticamente significativa fueron: Edad > 40 años (OR=8.33 IC 95%, 1,5-46,7; p=0,016), IMC >30 (OR = 29,0; IC del 95%: 3,3-255,3; p = 0,002), diabetes (OR = 27,9; IC del 95%: 4,7-165,2; p = 0,0002), recuento neutrofilia p=0,002, linfopenia p<0,001, recuento bajo de basófilos p=0,043, Dímero D elevado p=0,005.	Mediante un diseño de casos y controles, se logró comparar las características de pacientes COVID-19, con el fin de establecer un modelo de predicción que sirva para identificar a pacientes que tengan mayor riesgo de complicaciones, se reclutó a 133 pacientes, de los cuales se demostró ciertos factores asociados a complicaciones como: IMC >30, diabetes, fiebre, sudoración, neutrofilia, linfopenia, DD elevado e hipocalcemia. Siendo los predictores mas fuertes la presencia de fiebre y diabetes.
7	Descriptive study of a cohort of COVID-19	Se incluyeron a pacientes > 18 años con infección confirmada para	Se incluyeron 255 pacientes, de los cuales el 54.9% era de sexo masculino,	Describir las características de pacientes con infección por SARS-	No se encontró diferencias significativas en el patrón radiológico entre los fallecidos y los no fallecidos. La anemia se presentó de forma mas	Con un estudio observacional retrospectivo se describió las características de pacientes infectados por SARS-COV-2 de un hospital de

	hospitalized patients in Spain	SARS-CoV-2 que fueron ingresados en el Hospital Universitario de La Plana, mediante datos obtenidos de la historia clínica electrónica, del 26 de febrero al 20 de mayo de 2020.	la mediana de edad fue de 70 años, y se registró una mortalidad del 16.9 %.	CoV-2 que ingresaron al Hospital Universitario de La Plana, Castellón, España.	frecuente (23.8%) en los pacientes que fallecieron a diferencia de los que no fallecieron (11.8%). Los niveles elevados de ferritina y Dímero también se relacionaron con el grupo de fallecidos y no fallecidos (90.6 % y 72.4 %, $p = 0.03$ respectivamente). además de la PCR elevada (61.9 % y 32.1 %), la procalcitonina (46.7 % y 17.6 %), elevación de la troponina T (94.7 % y 40.6 %) y la insuficiencia renal (73.8 % y 23.3 %).	España, las comorbilidades mas frecuentes fueron hipertensión arterial, dislipidemia, diabetes, obesidad. Los resultados de laboratorio relacionados con el fallecimiento fueron anemia, elevación del dinero D, PCR >10, niveles elevados de procalcitonina y troponinas, además de insuficiencia renal.
8	Coagulation biomarkers are independent predictors of increased oxygen requirements in COVID-19	Se incluyeron a pacientes ingresados por COVID-19 en el Hospital Universitario de Lille entre el 20 de marzo y el 17 de abril de 2020, mediante registros médicos electrónicos desde el ingreso en emergencia hasta el alta hospitalaria.	De 303 pacientes ingresados, 243 se incluyeron en el estudio de los cuales, 155 fueron hombres y 88 fueron mujeres, con una mediana de edad de 63.9%	Evaluar si los marcadores de hipercoagulabilidad en pacientes con COVID-19, incluidos los niveles de FVIII y FVW, medidos al ingreso en el servicio de urgencias, predecían el aumento de las necesidades de oxígeno y evaluar la influencia de las principales comorbilidades, incluidas la edad, el sexo, el peso corporal, la diabetes y la hipertensión, en esta relación.	Se asoció el aumento de la PCR (SHR, 1,68; IC del 95%, 1,26-2,23), el aumento del fibrinógeno (SHR, 1,32; IC del 95%, 1,04-1,68) y la disminución de la relación FVIII/VWF:Ag (SHR, 0,70; IC del 95%, 0,52-0,96) con el riesgo de insuficiencia respiratoria, se asoció la disminución de los linfocitos con el riesgo de mayor requerimiento de oxígeno (HR de 0,71 con IC 95%, 0,50-0,99), además se asoció a la leucocitosis (SHR, 1,36; IC del 95%, 1,04-1,76), la disminución del número plaquetas (SHR, 1,71; IC del 95%, 1,11-2,62), el dímero D elevado (SHR, 2,48; IC del 95%, 1,66-3,78) y el FVIII (SHR, 1,78; IC del 95%, 1,17-2,68) con el inicio temprano de eventos trombóticos.	Mediante un estudio retrospectivo de logró analizar los datos de 243 pacientes adultos ingresados por COVID-19 en el hospital de Universitario de Lille, para lo cual se empleo un análisis de regresión univariable en donde se concluyó que los niveles de los biomarcadores de coagulación se asociaron a complicaciones en pacientes COVID-19, de igual manera se logró predecir el riesgo de aumento de la necesidad de oxígeno.

9	<p>Patient characteristics, clinical course and factors associated to ICU mortality in critically ill patients infected with SARS-CoV-2 in Spain: A prospective, cohort, multicentre study.</p>	<p>Se incluyeron datos de registros médicos electrónicos de pacientes ingresados en 30 Unidades de cuidados intensivos de España y Andorra con COVID-19 confirmado por muestra de tracto respiratorio, desde el 12 de marzo al 26 de mayo de 2020.</p>	<p>De 663 pacientes, la media de edad fue de 64 años y el porcentaje de mujeres fue de 33.18%. Las comorbilidades más frecuentes fueron hipertensión arterial en un 49.62%, diabetes mellitus 22.78% e IMC con una mediada de 28.3</p>	<p>Describir las características clínicas y la evolución de los pacientes ingresados en UCI por COVID-19 y determinar los factores de riesgo de la mortalidad en UCI.</p>	<p>La mortalidad global en la Unidad de Cuidados intensivos fue de 31%, la estancia media fue de 12 días, los factores de riesgo para la mortalidad fueron: APACHE II por incremento de 5 puntos OR 1,508 (IC del 95% 1,081-2,104), Diabetes mellitus OR 1,831 (IC del 95%, 0,428 - 7,838), Neoplasia OR 1,866 (IC del 95%, 0,360-9,678), uso crónico de corticoides OR 3,030 (IC del 95%, 0,573- 16,027), elevación de creatinina OR 2.560 (IC del 95%, 0,842-7,784), las complicaciones más frecuentes asociadas a mortalidad fueron: SDRA OR 1,504 (0,683- 3,30), Shock OR 2,150 (1,347-3,432), Paro cardiaco OR 11,099 (3,38-36,35), Insuficiencia cardiaca OR 2,670 (0,959-7,428), ACV isquémico OR 3,516 (0,962-12,856), IRA OR 2,468 (1,628-3,741), Shock séptico OR 3,224 (1,486-6,994). Además se asoció la edad a la mortalidad y que cada año incrementaba el riesgo de muerte en un 1% (IC del 95%: 1-10, p = 0,014).</p>	<p>Se realizó un estudio prospectivo, multicéntrico y de cohorte, que incluyó a pacientes COVID-19, ingresados en 30 UCI de España, para valorar las características clínicas, la evolución así como los factores de riesgo para mortalidad, se concluyó que las complicaciones más frecuentes en los pacientes que fallecieron fueron: el SDRA, la insuficiencia renal aguda, arritmias, infecciones, además se concluyó que las puntuaciones de APACHE II más altas, la IRA en grados II y III, y el shock séptico tuvieron un riesgo de muerte incrementado.</p>
10	<p>A clinical risk score to identify COVID-19 patients at high risk for admission to intensive care or death: an</p>	<p>Se incluyeron pacientes admitidos en los hospitales King's College Hospital y Princess Royal University</p>	<p>En total 1173 pacientes fueron ingresados, de los cuales el 57.6% eran hombres y la mediana de edad era 71 años, las</p>	<p>Describir los factores de riesgo demográficos y clínicos para el ingreso en cuidados críticos o la muerte en una muestra de</p>	<p>Los predictores de muerte o ingreso a cuidados críticos incluyeron, edad >40 años HR 1.53 IC DE 95% (0.70-3.30), sexo masculino HR 1.51 IC DE 95% (1.22,1.86), requerimiento de oxígeno al ingreso 1.78 IC DE 95% (1.45-2.19), gravedad radiológica 1.35 IC</p>	<p>Mediante un estudio de cohorte observacional se analizó a pacientes ingresados en dos hospitales de Londres, en donde se incluyeron diferentes variables y se desarrolló una puntuación de riesgo que incorporó doce características, tales como:</p>

	<p>observational cohort study</p>	<p>Hospital, se extrajeron los datos del sistema de registros Sunrise Clinical Manager, de pacientes con RT-PCR positiva para COVID-19, entre el 1 de marzo y el 17 de abril de 2020.</p>	<p>comorbilidades prevalentes fueron hipertensión arterial 52.9% y diabetes mellitus 35.3%.</p>	<p>pacientes ingresados con COVID-19.</p>	<p>DE 95% (1.29-1.42), linfopenia 1.23 IC DE 95% (1.11-1.37), enfermedad renal crónica 1.27 IC DE 95% (0.99-1.63), diabetes mellitus 1.20 IC DE 95% (0.97-1.48), hipertensión 1.53 IC DE 95% (1.24- 1.90).</p>	<p>edad>40, sexo masculino, etnia no blanca, saturaciones de oxígeno <93 %, puntuación de gravedad radiológica>3, recuento de neutrófilos >8,0 x10⁹/L, PCR>40 mg/L, albúmina <34 g/L, creatinina>100 μmol/L, diabetes mellitus, hipertensión y enfermedad pulmonar crónica. La puntuación resultante sirve como predictor para ingreso a cuidados críticos o muerte, siendo 4 o más la puntuación con una incidencia acumulada de 28 días de ingreso a UCI o muerte del 40.7% (IC 95% 37.1 A 44.4).</p>
--	--	---	---	---	--	---

Fuente: Matriz de datos informativos

Elaborado por: Autora

Uno de los principales resultados fue la asociación de diabetes mellitus con complicaciones ya sea sola (OR 4,38, IC 95%: 2,41-7,95) o en combinación con hipertensión (OR 3,39, IC 95%: 2,04-5,64)(42). En un estudio realizado en España en 30 Unidades de cuidados intensivos también se encontró una asociación entre diabetes y mortalidad (OR 1,831, IC 95%, 0,428 -7,838).(43) Mientras que en Inglaterra la asociación entre diabetes y mortalidad por COVID-19 fue menor con (OR de 1.03, IC 95% 0.68-1.54).(44)

Un estudio realizado en Malasia encontró una asociación significativa entre hipertensión y necesidad de intubación (OR 5.97, IC del 95% 2.27-15.72).(45) De igual forma en los estudios realizados en Inglaterra se encontró asociación entre hipertensión y mortalidad por COVID-19 (OR 2.34, IC 95% 1.49-3.43).(44,46)

La obesidad es uno de los factores de riesgo más descritos, se encontró la asociación significativa con un riesgo mayor de resultados desfavorables entre la relación cintura-cadera (OR 1,11, IC del 95% 1,02 a 1,20) y el IMC (OR 1,11, IC del 95% 1,00 a 1,23).(47) De igual forma, en los estudios realizados en España y Jordania se encontró asociación ente la obesidad e insuficiencia respiratoria (OR 2.6, IC 95% 2.01-3,36) y (OR 29,0, IC del 95%: 3,3-255,3) respectivamente. (48,49)

Dos de los estudios encontraron que la asociación entre la edad >40 años y complicaciones, (OR 2.44, IC 95%: 0,24-24.71) y (HR 1.53, IC `95%:0.70-3.30) (44,46). Otro de los estudios incluídos encontró relación entre complicación por COVID-19 y la edad >60 años (OR 4.24, 1.59-11.34).(45) De igual manera, en España se asoció la edad a la mortalidad y cada año incrementó el riesgo de muerte en un 1% (IC del 95%: 1-10, p = 0,014).(43)

En estudios realizados tanto en China como en Inglaterra se encontró la asociación entre el sexo masculino y complicaciones (OR de 2.20, IC 95% 1.30, 3.73) y (HR 1.51, IC DE 95% 1.22-1.86) respectivamente. (42,46)

En Inglaterra dos estudios asociaron, el recuento de plaquetas $< 150\ 000$ (OR 2.10, IC 95% 1.34- 3.3) y la linfopenia (OR 1.23, IC 95%1.11-1.37) al riesgo de mortalidad elevada.(44,46)El estudio de Jordania, asoció las complicaciones respiratorias con neutrofilia $p=0,002$, linfopenia $p<0,001$, recuento bajo de basófilos $p=0,043$ y dímero D elevado $p=0,005$.(49) Al igual que en España, se asoció la leucocitosis (SHR, 1,36; IC del 95%, 1,04-1,76), la plaquetopenia (SHR, 1,71; IC del 95%, 1,11-2,62) y el dímero D elevado (SHR, 2,48; IC del 95%, 1,66-3,78) con complicaciones respiratorias y tromboembólicas. (50)

En los estudios realizados en Inglaterra, se encontró asociación entre el riesgo de mortalidad y radiografías de tórax que presenten $> 50\%$ de infiltrados en ambos campos pulmonares o que cumplan con criterios de gravedad (OR 1.53 IC 95% 0.95- 2.48) y (OR 1.35, IC 95%: 1.29-1.42). (44,46) A diferencia de un estudio realizado en España, en el cual no se encontró diferencias significativas en el patrón radiológico entre los fallecidos y los no fallecidos. (51)

Otros de los factores de riesgo para complicaciones encontrados fueron: Incremento de 5 puntos en la escala APACHE II (OR 1,508, IC 95%: 1,081- 2,104), neoplasia (OR 1,866, IC 95%: 0,360-9,678), uso crónico de corticoides (OR 3,030, IC 95%: 0,573- 16,027), insuficiencia cardiaca (OR 2.67, IC 95%: 1.45-4.93) y enfermedad renal crónica (OR 2.60, IC 95%:1.56-4.28).(43,44)

Las complicaciones más frecuentes asociadas a mortalidad fueron: SDRA (OR 1,504, IC 95%: 0,683- 3,309), Shock (OR 2, IC 95%: 1,347- 3,432), paro cardiaco (OR 11,099, IC 95%: 3,389- 36,353), insuficiencia cardiaca (OR 2,670, IC 95%: 0,959-7,428), ACV isquémico (OR 3,516, IC 95%: 0,962, 12,856), IRA (OR 2,468, IC 95%: 1,628, 3,741), Shock séptico (OR 3,224, IC 95%: 1,486, 6,994).(43)

5.3. EVALUACION DE LA CALIDAD Y EVIDENCIA

Tabla 3. Matriz de evaluación de la calidad de evidencia GRADE.

Artículo numero	Autor (es)	Tipo de estudio	Calidad inicial	Factores que disminuyen la calidad de la evidencia			Factores que aumentan la calidad de evidencia	Calidad de evidencia GRADE
				Ausencia de evidencia directa	Imprecisión	Sesgos de publicación	Efecto de los factores confusores.	
1	Sun Y, et al.	Estudio de cohorte retrospectivo	Baja	Existe relación con el objetivo	No existe imprecisión	No existe sesgo de publicación	No se analizan factores confusores	Baja
2	Van Zelst CM, et al.	Estudio prospectivo de cohortes	Baja	Existe relación con el objetivo	No existe imprecisión	No existe sesgo de publicación	No se analizan factores confusores	Baja
3	Hasani, et al.	Estudio retrospectivo	Baja	Existe relación	No existe imprecisión	No existe sesgo de publicación	No se analizan factores confusores	Baja
4	Thompson Jv, et al.	Estudio de cohorte observacional retrospectivo	Baja	Existe relación con el objetivo	No existe imprecisión	No existe sesgo de publicación	No se analizan factores confusores	Baja
5	Díaz R, et al.	Estudio de cohorte retrospectivo	Baja	Existe relación con el objetivo	No existe imprecisión	No existe sesgo de publicación	No se analizan factores confusores	Baja
6	Odeha M, et al.	Estudio de casos y controles	Baja	Existe relación con el objetivo	No existe imprecisión	No existe sesgo de publicación	No se analizan factores confusores	Baja

7	Alvarez L, et al.	Estudio retrospectivo observacional de cohortes	Baja	Existe relación con el objetivo	No existe imprecisión	No existe sesgo de publicación	No se analizan factores confusores	Baja
8	Rauch A, et al.	Estudio prospectivo	Baja	Existe relación con el objetivo	No existe imprecisión	No existe sesgo de publicación	No se analizan factores confusores	Baja
9	Ferrando C, et al.	Estudio prospectivo, multicéntrico, observacional y de cohorte	Baja	Existe relación con el objetivo	No existe imprecisión	No existe sesgo de publicación	No se analizan factores confusores	Baja
10	Galloway J, et al.	Estudio de cohorte observacional	Baja	Existe relación con el objetivo	No existe imprecisión	No existe sesgo de publicación	No se analizan factores confusores	Baja

Fuente: Matriz de datos informativos

Elaborado por: Autoras

Según la evidencia GRADE, de entrada, los estudios observacionales son considerados como de baja calidad, sin embargo, se han determinado una serie de factores que pueden aumentar o disminuir la confianza en la estimación del efecto observado, los cuales fueron evaluados en los estudios seleccionados y no se encontraron factores que disminuyan o aumenten la calidad de la evidencia.

Tabla 4. Evaluación de artículos mediante herramienta CASPe.

Artículo numero	Se centra en un tema definido	La cohorte se reclutó de manera adecuada	Resultado se midió de forma precisa para minimizar sesgos	Se tuvo en cuenta factores de confusión y/o análisis del estudio	El seguimiento fue largo y completo	Resultados del estudio/relación entre exposición y resultados	Precisión de los resultados	Son creíbles los resultados	Los resultados coinciden con la evidencia disponible	Los resultados son aplicables en el medio	Los resultados pueden cambiar la decisión clínica
1											
2											
3											
4											
5											
6											
7											
8											
9											
10											

Fuente: Matriz de datos informativos

Elaborado por: Autoras

Mediante la herramienta CASPe se realizó una lectura crítica de los estudios, la misma que consta de 11 preguntas, en donde las dos primeras son consideradas como preguntas de eliminación y orientan sobre la validez de los estudios, y los 9 restantes son preguntas sobre los resultados, los casilleros marcados de color verde cumplen con las características, mientras que los marcados con color rojo, no cumplen con el ítem señalado. Por lo tanto, tres estudios cumplieron con todos los criterios de calidad, ocho estudios no cumplieron tal ítem señalado.

CAPITULO VI

6. DISCUSION

Los hallazgos de la actual revisión sistemática respondieron la pregunta de investigación planteada, en donde, la edad, el sexo masculino, la obesidad, comorbilidades principalmente la diabetes mellitus e hipertensión arterial, hallazgos de laboratorio (leucocitosis, neutrofilia, linfopenia, disminución del número de plaquetas, elevación de Dímero D) y hallazgos en estudios de imagen, se asociaron a complicaciones en pacientes con infección por COVID-19.

Los resultados del presente estudio coinciden con revisiones sistemáticas previamente realizadas en donde se abordaron factores asociados a complicaciones, Izcovich A, et al. en una revisión sistemática, publicada en el año 2020, que incluyó 207 estudios, se encontró que las siguientes variables se relacionan con un aumento en la mortalidad: sexo masculino (OR 1,72, C95% 1,5-1,98), procalcitonina elevada (OR 12,42, C95% 7,18-21,5), marcadores de daño miocárdico (OR 10,89, C95% 5,39 -22,04), recuento bajo de plaquetas (OR 5,43, C95% 2,55-11,56), dímero D alto (OR 4,81, C95% 3,15-7,34). Por su parte, Wu X, et al. en una revisión sistemática, publicada en el 2020, que incluyó 41 estudios, señala que la edad (DME 1,90, C95% 1,01-2,8, $p < 0.001$), el género masculino (OR 1,71, C95% 1,39-2,11, $p < 0.001$), se asociaron con un riesgo casi dos veces mayor de infección grave, además la diabetes (OR 2,38, C95% 1,59-3,57), enfermedad cardiovascular (OR 3,16, C95% 2,19-4,56), enfermedad cerebrovascular (OR 3,34, C95% 1,29-8,69), y la hipertensión (OR 2,63, C95% 1,79-3,88), tuvieron una asociación estadísticamente significativa para desarrollar COVID-19 grave.(52,53)

Estudios actuales sugieren una fuerte asociación entre la obesidad y enfermedad grave por COVID-19, Chu Y. et al. En una revisión sistemática, publicada en el año 2020, que incluyó 22 estudios, demostró que la obesidad se relaciona con COVID-19 grave (OR 4,17, C95% 2,32-7,48), ingreso a la UCI (OR 1,57, C95% 1,18-2,09), uso de ventilación mecánica invasiva (OR 2,13, C95% 1,10-4,14) y progresión de la enfermedad (OR 1,41, C95% 1,26-1,58). (54)

El punto fuerte de este estudio es la revisión de forma exhaustiva de artículos y las herramientas empleadas para la selección de estos, además se seleccionaron estudios realizados en 7 países diferentes, en donde gran parte de las variables coinciden.

La limitación a tomar en cuenta, es que las comorbilidades estudiadas como factores de riesgo en los distintos estudios, no fueron estratificadas en el aspecto de control y tratamiento de la enfermedad, si no que al tratarse de estudios de cohorte basados en historias clínicas, se tomó en cuenta solamente la presencia o ausencia de enfermedad, por otro lado en la presente revisión , no se incluyeron estudios del continente americano, se debe de tomar en cuenta que a pesar de coincidir en la mayoría de las características, la epidemiología puede variar. Pese a esto, en base a los estudios seleccionados se obtuvo información relevante para la presente revisión. Además, se debe tomar en cuenta que el desarrollo y posterior globalización de la vacuna para COVID-19, dio un giro a la morbi-mortalidad de esta enfermedad.

CAPITULO VII

7. CONCLUSIONES

- Por medio de ecuaciones de búsqueda y criterios de inclusión y exclusión se realizó una búsqueda exhaustiva en tres bases de datos, se seleccionaron 10 artículos observacionales sobre factores asociados a complicaciones en pacientes COVID-19, los mismos que permitieron obtener los resultados presentados.
- Mediante la escala de GRADE y herramienta de lectura crítica para estudios observacionales CASPe, se logró valorar la calidad de los artículos.
- Se realizaron matrices de resumen que permitieron comparar los datos de los estudios seleccionados en donde se evaluó la relación entre factores de riesgo y el desarrollo de complicaciones.
- Con base a los estudios seleccionados se logró concluir, que existe una asociación entre la edad, el sexo masculino, la obesidad, comorbilidades principalmente la diabetes mellitus e hipertensión arterial, hallazgos de laboratorio (leucocitosis, neutrofilia, linfopenia, disminución del número de plaquetas, elevación de Dímero D) y hallazgos en estudios de imagen con enfermedad grave o mortalidad.

8. RECOMENDACIONES

- Se recomienda continuar con estudios que determinen, los grupos de riesgo ante un posible rebrote de la enfermedad, tomando en cuenta, la epidemiología la población del Ecuador, y el efecto que ha tenido la campaña de inmunización en las estadísticas.
- El estado debe priorizar a la población que presenta factores de riesgo, para desarrollar medidas de prevención, que ayuden a mitigar los efectos negativos de la enfermedad, como el acceso a medicamentos para control de enfermedades crónicas, brindar atención integral a grupos de riesgo y reforzar las campañas de vacunación.

CAPITULO VIII

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Wu F, Zhao S, Yu B, Chen YM, Wang W, Song ZG, et al. A new coronavirus associated with human respiratory disease in China. *Nature*. 2020 Mar;579(7798):265–9.
2. Wiersinga WJ, Rhodes A, Cheng AC, Peacock SJ, Prescott HC. Pathophysiology, Transmission, Diagnosis, and Treatment of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Review. Vol. 324, *JAMA - Journal of the American Medical Association*. American Medical Association; 2020. p. 782–93.
3. OMS. OMS | Infecciones por coronavirus. 2020. World Health Organization; 2011. p. 2.
4. Liu YC, Kuo RL, Shih SR. COVID-19: The first documented coronavirus pandemic in history. *Biomed J*. 2020 May;
5. Ouassou H, Kharchoufa L, Bouhrim M, Daoudi NE, Imtara H, Bencheikh N, et al. The Pathogenesis of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): Evaluation and Prevention. *J Immunol Res*. 2020;2020.
6. Preguntas y respuestas sobre la enfermedad por coronavirus (COVID-19) [Internet]. [cited 2020 Sep 10]. Available from: <https://www.who.int/es/emergencias/diseases/novel-coronavirus-2019/advice-for-public/q-a-coronaviruses>
7. Informe de la misión conjunta OMS-China sobre la enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19) [Internet]. [cited 2020 Sep 10]. Available from: [https://www.who.int/publications/i/item/report-of-the-who-china-joint-mission-on-coronavirus-disease-2019-\(covid-19\)](https://www.who.int/publications/i/item/report-of-the-who-china-joint-mission-on-coronavirus-disease-2019-(covid-19))
8. OPS. OPAS/OMS BIREME - Pandemia de COVID-19: estadísticas sobre el acceso a la BVS y el alcance de la cooperación técnica de BIREME. OPS. 2020.
9. OPS. Informe de la evaluación rápida de la prestación de servicios para enfermedades no transmisibles durante la pandemia de COVID-19 en las Américas. OPS. 2020.

10. Salazar M, Barochiner J, Espeche W, Ennis I. COVID-19 and its relationship with hypertension and cardiovascular disease. *Hipertens y Riesgo Vasc.* 2020 Jun;37.
11. Yu C, Lei Q, Li W, Wang X, Liu W, Fan X, et al. Clinical Characteristics, Associated Factors, and Predicting COVID-19 Mortality Risk: A Retrospective Study in Wuhan, China. *Am J Prev Med.* 2020 Aug;59(2):168–75.
12. Chow N, Fleming-Dutra K, Gierke R, Hall A, Hughes M, Pilishvili T, et al. Preliminary Estimates of the Prevalence of Selected Underlying Health Conditions Among Patients with Coronavirus Disease 2019 — United States, February 12–March 28, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2020 Apr;69(13):382–6.
13. Shah C, Grando DJ, Rainess RA, Ayad L, Gobran E, Benson P, et al. Factors associated with increased mortality in hospitalized COVID-19 patients. *Ann Med Surg.* 2020 Dec 1;60:308–
14. Ludwig S, Zarbock A. Coronaviruses and SARS-CoV-2: A Brief Overview. *Anesth Analg [Internet].* 2020 [cited 2020 Sep 10];93–6. Available from: </pmc/articles/PMC7173023/?report=abstract>
15. COVID-19: cronología de la actuación de la OMS [Internet]. [cited 2020 Sep 3]. Available from: <https://www.who.int/es/news-room/detail/27-04-2020-who-timeline---covid-19>
16. MSP. El MSP informa: Situación coronavirus Covid-19 (23-07-2020)—Ministerio de Salud Pública. Ministerio de Salud Pública Ecuador. 2020.
17. Mason RJ. Pathogenesis of COVID-19 from a cell biology perspective. *Eur Respir J.* 2020 Apr;55(4).
18. Li X, Geng M, Peng Y, Meng L, Lu S. Molecular immune pathogenesis and diagnosis of COVID-19. *J Pharm Anal.* 2020 Apr;10(2):102–8.
19. Yuki K, Fujjogi M, Koutsogiannaki S. COVID-19 pathophysiology: A review. *Clin Immunol.* 2020 Jun;215:108427.
20. Jin Y, Yang H, Ji W, Wu W, Chen S, Zhang W, et al. Virology, epidemiology, pathogenesis, and control of covid-19. *Viruses.* 2020 Mar;12(4):372.
21. Beeching N, Fletcher T, Fowler R. Enfermedad de coronavirus. *Bmj.* 2020;2019.
22. Enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19): características clínicas - UpToDate [Internet]. [cited 2020 Sep 5]. Available from:

- http://uptodate.searchbox.science/contents/coronavirus-disease-2019-covid-19-clinical-features?search=COVID-19-complications&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1#H4079606749
23. Böger B, Fachi MM, Vilhena RO, Cobre AF, Tonin FS, Pontarolo R. Systematic review with meta-analysis of the accuracy of diagnostic tests for COVID-19. *Am J Infect Control*. 2020;49(1):21.
 24. Siemieniuk RAC, Bartoszko JJ, Ge L, Zeraatkar D, Izcovich A, Pardo-Hernandez H, et al. Drug treatments for covid-19: Living systematic review and network meta-Analysis. *BMJ*. 2020 Jul;370.
 25. Beigel JH, Tomashek KM, Dodd LE, Mehta AK, Zingman BS, Kalil AC, et al. Remdesivir for the Treatment of Covid-19 — Final Report. *N Engl J Med*. 2020 Nov;383(19):1813–26.
 26. Kelada M, Anto A, Dave K, Saleh SN. The Role of Sex in the Risk of Mortality From COVID-19 Amongst Adult Patients: A Systematic Review. *Cureus [Internet]*. 2020 Aug 29 [cited 2021 Jan 24];12(8). Available from: </pmc/articles/PMC7523740/?report=abstract>
 27. Ho FK, Petermann-Rocha F, Gray SR, Jani BD, Katikireddi SV, Niedzwiedz CL, et al. Is older age associated with COVID-19 mortality in the absence of other risk factors? General population cohort study of 470,034 participants. Feng Y-M, editor. *PLoS One [Internet]*. 2020 Nov 5 [cited 2021 Jan 24];15(11):e0241824. Available from: <https://dx.plos.org/10.1371/journal.pone.0241824>
 28. Zhou Y, Yang Q, Chi J, Dong B, Lv W, Shen L, et al. Comorbidities and the risk of severe or fatal outcomes associated with coronavirus disease 2019: A systematic review and meta-analysis. Vol. 99, *International Journal of Infectious Diseases*. Elsevier B.V.; 2020. p. 47–56.
 29. Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and Important Lessons from the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary of a Report of 72314 Cases from the Chinese Center for Disease Control and Prevention [Internet]. Vol. 323, *JAMA - Journal of the American Medical Association*. American

- Medical Association; 2020 [cited 2020 Sep 9]. p. 1239–42. Available from: <https://jamanetwork.com/>
30. Hanif M, Haider MA, Xi Q, Ali MJ, Ahmed MU. A Review of the Risk Factors Associated With Poor Outcomes in Patients With Coronavirus Disease 2019. *Cureus* [Internet]. 2020 Sep 10 [cited 2021 Jan 24];12(9). Available from: </pmc/articles/PMC7549844/?report=abstract>
31. Chidambaram V, Tun NL, Haque WZ, Gilbert Majella M, Kumar Sivakumar R, Kumar A, et al. Factors associated with disease severity and mortality among patients with COVID-19: A systematic review and meta-analysis [Internet]. Vol. 15, *PLoS ONE*. Public Library of Science; 2020 [cited 2021 Jan 14]. p. e0241541. Available from: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0241541>
32. Enfermedad de coronavirus 2019 (COVID-19) - Complicaciones | *BMJ Best Practice* [Internet]. [cited 2020 Sep 5]. Available from: <https://bestpractice.bmj.com/topics/es-es/3000168/complications>
33. Gibson PG, Qin L, Pua SH. COVID-19 acute respiratory distress syndrome (ARDS): clinical features and differences from typical pre-COVID-19 ARDS [Internet]. Vol. 213, *Medical Journal of Australia*. John Wiley and Sons Inc.; 2020 [cited 2020 Sep 5]. p. 54-56.e1. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7361309/>
34. Zou F, Qian Z, Wang Y, Zhao Y, Bai J. Cardiac Injury and COVID-19: A Systematic Review and Meta-analysis. Vol. 2, *CJC Open*. Elsevier Inc.; 2020. p. 386–94.
35. Sabatino J, De Rosa S, Di Salvo G, Indolfi C. Impact of cardiovascular risk profile on COVID-19 outcome. A meta-analysis. Ricottini E, editor. *PLoS One*. 2020 Aug;15(8):e0237131.
36. Jiménez D, García-Sánchez A, Rali P, Muriel A, Bikdeli B, Ruiz-Artacho P, et al. Incidence of VTE and Bleeding Among Hospitalized Patients With Coronavirus Disease 2019. *Chest* [Internet]. 2020 Nov [cited 2021 Jan 24]; Available from: </pmc/articles/PMC7670889/?report=abstract>
37. Coronavirus disease 2019 (COVID-19): Hypercoagulability - *UpToDate* [Internet]. [cited 2020 Sep 5]. Available from: <http://uptodate.searchbox.science/contents/coronavirus-disease-2019-covid-19->

hypercoagulability?sectionName=CLINICAL FEATURES&search=COVID-19 complications&topicRef=128323&anchor=H1602916112&source=see_link#H1602916112

38. Kunutsor SK, Laukkanen JA. Renal complications in COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Ann Med*. 2020;52(7):1–9.
39. Zhong P, Xu J, Yang D, Shen Y, Wang L, Feng Y, et al. COVID-19-associated gastrointestinal and liver injury: clinical features and potential mechanisms [Internet]. Vol. 5, *Signal Transduction and Targeted Therapy*. Springer Nature; 2020 [cited 2021 Jan 24]. p. 1–8. Available from: <https://doi.org/10.1038/s41392-020-00373-7>
40. Favas TT, Dev P, Chaurasia RN, Chakravarty K, Mishra R, Joshi D, et al. Neurological manifestations of COVID-19: a systematic review and meta-analysis of proportions. *Neurol Sci* [Internet]. 2020 Dec 1 [cited 2021 Jan 24];41(12):1. Available from: </pmc/articles/PMC7577367/?report=abstract>
41. Lansbury L, Lim B, Baskaran V, Lim WS. Co-infections in people with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *J Infect*. 2020 Aug;81(2):266–75.
42. Sun Y, Guan X, Jia L, Xing N, Cheng L, Liu B, et al. Independent and combined effects of hypertension and diabetes on clinical outcomes in patients with COVID-19: A retrospective cohort study of Huoshen Mountain Hospital and Guanggu Fangcang Shelter Hospital. *The Journal of Clinical Hypertension* [Internet]. 2021 Feb 1 [cited 2022 May 11];23(2):218–31. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/jch.14146>
43. Ferrando C, Mellado-Artigas R, Gea A, Arruti E, Aldecoa C, Bordell A, et al. Características, evolución clínica y factores asociados a la mortalidad en UCI de los pacientes críticos infectados por SARS-CoV-2 en España: estudio prospectivo, de cohorte y multicéntrico. *Revista Española de Anestesiología y Reanimación*. 2020 Oct 1;67(8):425–37.
44. Thompson J v., Meghani NJ, Powell BM, Newell I, Craven R, Skilton G, et al. Patient characteristics and predictors of mortality in 470 adults admitted to a district general hospital in England with Covid-19. *Epidemiology & Infection* [Internet]. 2020 [cited 2022 May 11];148. Available from:

- <https://www.cambridge.org/core/journals/epidemiology-and-infection/article/patient-characteristics-and-predictors-of-mortality-in-470-adults-admitted-to-a-district-general-hospital-in-england-with-covid19/E085CB56CA96F61CC713263605D34624>
45. Hasani WSR, Ganapathy SS, Lin CZ, Rifin HM, Bahari MN, Ghazali MH, et al. Comorbidities and clinical features related to severe outcomes among COVID-19 cases in Selangor, Malaysia. *Western Pacific Surveillance and Response Journal : WPSAR* [Internet]. 2021 Jan 1 [cited 2022 May 11];12(1):46. Available from: </pmc/articles/PMC8143935/>
 46. Galloway JB, Norton S, Barker RD, Brookes A, Carey I, Clarke BD, et al. A clinical risk score to identify patients with COVID-19 at high risk of critical care admission or death: An observational cohort study. *Journal of Infection* [Internet]. 2020 Aug 1 [cited 2022 May 11];81(2):282–8. Available from: <http://www.journalofinfection.com/article/S0163445320303145/fulltext>
 47. Van Zelst CM, Janssen ML, Pouw N, Birnie E, Castro Cabezas M, Braunstahl GJ. Analyses of abdominal adiposity and metabolic syndrome as risk factors for respiratory distress in COVID-19. *BMJ Open Respiratory Research* [Internet]. 2020 Dec 1 [cited 2022 May 11];7(1):e000792. Available from: <https://bmjopenrespres.bmj.com/content/7/1/e000792>
 48. Díaz-Simón R, Lalueza A, Lora-Tamayo J, Rubio-Rivas M, Mendo CL, Martínez MLT, et al. Clinical Characteristics and Risk Factors of Respiratory Failure in a Cohort of Young Patients Requiring Hospital Admission with SARS-CoV2 Infection in Spain: Results of the Multicenter SEMI-COVID-19 Registry. *Journal of General Internal Medicine* [Internet]. 2021 Oct 1 [cited 2022 May 11];36(10):3080–7. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s11606-021-07066-z>
 49. Odeh MM, al Qaissieh R, Tarifi AA, Kilani MM, Tadros RE, al khashman AI, et al. A prediction model of risk factors for complications among SARS-CoV2 positive patients: Cases from Jordan. *Journal of Infection and Public Health*. 2021 Jun 1;14(6):689–95.
 50. Rauch A, Labreuche J, Lassalle F, Goutay J, Caplan M, Charbonnier L, et al. Coagulation biomarkers are independent predictors of increased oxygen

- requirements in COVID-19. *Journal of Thrombosis and Haemostasis* [Internet]. 2020 Nov 1 [cited 2022 May 11];18(11):2942–53. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/jth.15067>
51. Álvarez-Arroyo L, Carrera-Hueso FJ, El-Qutob D, Robustillo-Villarino M, Girona-Sanz AM, Pin-Godos MT, et al. Estudio descriptivo de una cohorte de pacientes con COVID-19 hospitalizados en España. *Gaceta de México*. 2021 Feb 25;157(1).
52. Wu X, Liu L, Jiao J, Yang L, Zhu B, Li X. Characterisation of clinical, laboratory and imaging factors related to mild vs. severe covid-19 infection: a systematic review and meta-analysis. *Annals of Medicine* [Internet]. 2020 Oct 2 [cited 2022 May 12];52(7):334. Available from: </pmc/articles/PMC7877997/>
53. Izcovich A, Ragusa MA, Tortosa F, Marzio MAL, Agnoletti C, Bengolea A, et al. Prognostic factors for severity and mortality in patients infected with COVID-19: A systematic review. *PLoS ONE* [Internet]. 2020 Nov 1 [cited 2022 May 12];15(11). Available from: </pmc/articles/PMC7671522/>
54. Chu Y, Yang J, Shi J, Zhang P, Wang X. Obesity is associated with increased severity of disease in COVID-19 pneumonia: a systematic review and meta-analysis. *European Journal of Medical Research* [Internet]. 2020 Dec 1 [cited 2022 May 12];25(1):1–15. Available from: <https://eurjmedres.biomedcentral.com/articles/10.1186/s40001-020-00464-9>

CAPITULO IX

ANEXOS

Anexo 1: Ecuaciones de búsqueda para bases digitales

Términos MESH
▪ “Sars Cov 2” AND “Risk factors” AND “complications”
▪ “Sars Cov 2” AND “Comorbidities” AND “complications”
▪ “COVID 19” AND “Biomarkers AND complications”.
▪

Elaborado por: Autoras

Anexo 2: Evaluación de la calidad de la evidencia GRADE.

Tipo de estudio	Nivel de calidad a priori	Factores de disminuyen la calidad de la evidencia	Factores de aumentan la calidad de la evidencia	Nivel de calidad
Estudios observacionales	Baja	No evidencia directa -1 importante -2 muy importante	Todos los factores de confusión: +1 reducirían el efecto observado +1 sugerirían un efecto espurio si no hay efecto observado	Baja
		Imprecisión -1 importante -2 muy importante		
	Sesgo de publicación -1 probable -2 muy probable		Muy baja	

Elaborado por: Autoras

Anexo 3: Herramientas de evaluación de lectura crítica CASPe

¿Los resultados del estudio son válidos?	
Preguntas de eliminación	1. ¿El estudio se centra en un tema claramente definido?
	2. ¿La cohorte se reclutó de la manera más adecuada?
Preguntas de detalle	3. ¿El resultado se midió de forma precisa con el fin de minimizar posibles sesgos?
	4. ¿Han tenido en cuenta los autores el potencial efecto de los factores de confusión en el diseño y/o análisis del estudio?
	5. ¿El seguimiento de los sujetos fue lo suficientemente largo y completo?
¿Cuáles son los resultados?	
Preguntas de detalle	6. ¿Cuáles son los resultados de este estudio?
	7. ¿Cuál es la precisión de los resultados?
¿Los resultados son aplicables a tu medio?	
Preguntas de detalle	8. ¿Te parecen creíbles los resultados?
	9. ¿Los resultados de este estudio coinciden con otra evidencia disponible?
	10. ¿Se pueden aplicar los resultados en tu medio?
	11. ¿Va a cambiar esto tu decisión clínica?

Elaborado por: Autoras

Anexo 4: Operacionalización de las variables

Variable	Definición	Dimensión	Indicador	Escala
Edad	Tiempo que ha transcurrido desde el nacimiento hasta la fecha actual	Tiempo	Años cumplidos	18-39 años 40-64 años > 65 años
Sexo	Caracteres sexuales que diferencian entre hombre y mujer	Fenotipo	Tipo de sexo	Hombre Mujer
Residencia	Lugar en donde se vive actualmente	Distribución geográfica	Ubicación del domicilio	Urbano Rural
Escolaridad	Años aprobados	Nivel escolar	Nivel de instrucción alcanzado	Ninguno Primaria Secundaria Superior
Enfermedades cardiovasculares	Conjunto de trastornos del corazón y los vasos sanguíneos	Clínica	Presencia de enfermedades cardiovasculares como antecedente documentado en la historia clínica	Hipertensión arterial Cardiopatía coronaria Enfermedad cerebrovascular Enfermedad vascular periférica Insuficiencia cardíaca Cardiopatía reumática Cardiopatía congénita miocardiopatías.
Enfermedades respiratorias crónicas	Enfermedades crónicas de las vías respiratorias y otras estructuras del pulmón	Clínica	Presencia de enfermedades respiratorias crónicas documentadas en la historia clínica	Asma Enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) Alergias respiratorias Enfermedades pulmonares de origen laboral Hipertensión pulmonar.
Cáncer	Conjunto de enfermedades en las que las células del cuerpo se dividen sin control y se diseminan a otros órganos	Clínica	Tipo de cáncer que presenta el paciente documentado en la historia clínica	Próstata Mama Gástrico Colorrectal Cérvix Pulmonar Otros tipos de cáncer
Enfermedades inmunológicas	Alteración del sistema inmunitario	Clínica	Tipo de enfermedad inmunológica	Inmunodeficiencia Hipersensibilidad Autoinmunitaria

	humoral, celular o ambos			
Estado Nutricional	Relación entre el peso y la talla	Relación peso/talla	IMC según OMS	< 18,5 Bajo peso 18,5-24,9 Normal 25-29,9 Sobrepeso ≥30 Obesidad
Diabetes Mellitus	Trastorno metabólico que se caracteriza por hiperglucemia	Diagnóstico previo	Antecedente de DM reportado en Historia clínica	Si No
Tabaquismo	Hábito de fumar cigarrillo	Consumo de cigarrillo reiteradamente o dependencia al mismo.	Presencia de hábito de fumar documentado en la historia clínica	Si No
Complicación	Problema médico que se presenta en el curso de la enfermedad existente	Clínica	Presencia de complicaciones	Si No
Tipo de Complicación	Ocurre durante el curso de una enfermedad y la agrava	Clínica	Tipo de complicación documentada en la historia clínica	Respiratorias Cardiovasculares Tromboembólicas Renales Gastrointestinales Inflamatorias Infecciosas Neurológicas
Resultados de laboratorio	Procedimiento en el que se analizan muestras de sangre para determinar un diagnóstico o vigilar una enfermedad.	Cuantitativa	Unidades de medida Valores de laboratorio alterados documentados en la historia clínica	Leucocitosis Linfopenia Neutrofilia PCR elevada Niveles elevados de dímero D
Estudios de imagen	Permiten facilitar el diagnóstico de una enfermedad, planificar un tratamiento o determinar si éste es eficaz	Cualitativa	Resultados de imagen documentados en la historia clínica	Infiltrados pulmonares bilaterales Consolidación Broncograma aéreo Opacidades en vidrio esmerilado Opacidades

Elaborado por: Autoras

Anexo 5: Presupuesto

Rubro	Valor total
Útiles de oficina	50.00
Fotocopias	50.00
Impresiones solicitudes y trámites	20.00
Internet	120.00
Transporte	50.00
Encuadernación	30.00
Gastos extra	30.00
Total	365.00

Elaborado por: Autoras