

**UNIVERSIDAD NACIONAL DE CAJAMARCA**  
**FACULTAD DE MEDICINA HUMANA**  
**ESCUELA ACADÉMICO PROFESIONAL DE MEDICINA HUMANA**



**TESIS:**

**“FACTORES CLÍNICOS, EPIDEMIOLÓGICOS Y LABORATORIALES  
ASOCIADOS A LA ESTANCIA HOSPITALARIA PROLONGADA EN  
PACIENTES CON COVID 19 EN EL HOSPITAL SIMÓN BOLÍVAR, JUNIO-  
AGOSTO 2020”**

**PARA OPTAR POR EL TÍTULO DE MÉDICO CIRUJANO**

**AUTOR:**

MARGARITA VICTORIA CUEVA VARGAS

**ASESORES:**

MC. IVÁN ULISES QUIROZ MENDOZA

MC. CARLOS ALEJANDRO MONCADA FREITAS

**CO-ASESOR:**

MC. HUGO CÉSAR BUSTAMANTE CHÁVEZ

**CAJAMARCA - PERÚ**

**2021**

## **DEDICATORIA**

A mi abuela Victoria, mi ejemplo y orgullo, a quien no pude regalar la satisfacción en vida de verme profesional, y porque sé que me acompaña en cada paso.

A mis padres Rita y César, sin su apoyo incondicional nada de esto sería posible.

## **AGRADECIMIENTOS**

Agradezco a mi familia, a mis tías y tío por su confianza y cariño, a mis hermanos, ellos son el motivo que me impulsa a superarme. Pero sobre todo a mi madre, por hacer de mí una persona de bien, gracias por no dejar de creer en mí y por motivarme a ser cada día mejor.

Agradezco también a mis asesores y docentes que con sus enseñanzas y experiencia me ayudaron a culminar este trabajo. Y por último a los amigos que me regaló esta hermosa carrera, que hicieron de mis años universitarios los mejores, en especial a Maricielo por su apoyo en este proyecto.

## RESUMEN

**Objetivo:** Analizar qué factores epidemiológicos, clínicos o laboratoriales de los incluidos están asociados con mayor riesgo de estancia hospitalaria prolongada en pacientes con COVID-19 en el hospital Simón Bolívar de Cajamarca durante Junio-Agosto del año 2020.

**Material y métodos:** Estudio analítico, de tipo casos y controles en el que se revisaron historias clínicas de pacientes hospitalizados con diagnóstico de COVID-19. Para el análisis se empleó la prueba  $\chi^2$ , el modelo de regresión identificó los factores de riesgo asociados con la estancia hospitalaria prolongada y se calcularon odds ratio crudos y ajustados.

**Resultados:** Se incluyeron 78 historias clínicas, de las que fueron seleccionados los casos y controles en relación 1:1. La mediana de los días de hospitalización fue 8 días (RIQ 5.0 – 17.0). El análisis bivariado y multivariado mostró que tanto diabetes mellitus tipo 2 (ORa: 6.5, IC95%: 2.35-32.65,  $p=0.010$ ) como PCR > 100mg/dl (ORa: 10.4, IC95%: 3.0-42.8,  $p<0.001$ ) estaban asociados significativamente y de forma independiente con la estancia mayor a 7 días en pacientes con COVID-19.

**Conclusiones:** El antecedente de diabetes mellitus y la elevación de PCR >100 mg/dl fueron factores asociados a la estancia hospitalaria prolongada en pacientes con COVID-19.

**Palabras clave:** COVID-19, SARS-CoV-2, duración de hospitalización, diabetes mellitus tipo 2, proteína c reactiva.

## **ABSTRACT**

**Objective:** To analyze which epidemiological, clinical or laboratory factors of those included are associated with a greater risk of prolonged hospital stay in patients with COVID-19 at the Simon Bolivar hospital in Cajamarca during June-August 2020.

**Material and methods:** Analytical, case-control study was performed by reviewing the medical records of hospitalized patients diagnosed with COVID-19. The chi-square test was used for the analysis, the regression model identified the risk factors associated with prolonged hospital stay, and crude and adjusted odds ratios were calculated.

**Results:** 78 medical records were included, from which the cases and controls were selected in a 1: 1 ratio. The median days of hospital stay was 8 days (IQR 5.0 - 17.0). The bivariate and multivariate analysis showed that both type 2 diabetes mellitus (ORa: 6.5, 95% CI: 2.35-32.65,  $p = 0.010$ ) and CRP > 100mg / dl (ORa: 10.4, 95% CI: 3.0-42.8,  $p < 0.001$ ) were associated significantly and independently with a stay more than 7 days in patients with COVID-19.

**Conclusions:** The history of diabetes mellitus in the patients and the elevation of CRP > 100 mg/dl were independent risk factors associated with prolonged hospital stay in patients with COVID-19.

**Key words:** Coronavirus 19 disease, SARS-CoV-2, length of stay, diabetes mellitus, c reactive protein.

## **INDICE GENERAL**

INDICE DE TABLAS .....	8
1. INTRODUCCIÓN.....	9
2. MARCO TEÓRICO .....	12
2.1 ANTECEDENTES DE LA INVESTIGACIÓN.....	12
2.2 BASES TEÓRICAS .....	17
2. MATERIALES Y MÉTODOS.....	37
3.1. HIPÓTESIS: .....	37
3.2. DEFINICION DE VARIABLES .....	37
3.3. OPERACIONALIZACION DE VARIABLES .....	39
3.4. TIPO DE ESTUDIO. ....	43
3.5. POBLACIÓN Y MUESTRA.....	43
3.6. TÉCNICAS DE RECOLECCIÓN, PROCESAMIENTO Y ANÁLISIS DE DATOS.....	45
3.7. ASPECTOS ÉTICOS .....	46
4. RESULTADOS DE LA INVESTIGACIÓN .....	47
5. DISCUSIÓN.....	52
6. CONCLUSIONES.....	55

7. RECOMENDACIONES .....	56
8. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS .....	57
9. ANEXOS .....	84

## INDICE DE TABLAS

1. Tabla N° 01: Factores epidemiológicos: Características de pacientes hospitalizados por COVID 19 en el Hospital Simón Bolívar de Cajamarca, junio - agosto 2020.....47
2. Tabla N° 02: Factores Clínicos: Características de pacientes hospitalizados por COVID 19 en el Hospital Simón Bolívar de Cajamarca, junio - agosto 2020.....48
3. Tabla N° 03: Factores laboratoriales: Características de pacientes hospitalizados por COVID 19 en el Hospital Simón Bolívar de Cajamarca, junio - agosto 2020.....49
4. Tabla N° 04 : Factores asociados a estancia hospitalaria prolongada.....50



## 1. INTRODUCCIÓN

En diciembre de 2019, surgieron una serie de casos de neumonía de causa desconocida en Wuhan, Hubei, China, con presentaciones clínicas muy parecidas a la neumonía viral; sin embargo después del análisis de estos casos se reconoce como agente causal a una cepa mutante de coronavirus, nombrada como SARS-CoV-2 en febrero del 2020 por la OMS<sup>(1)</sup>, que pertenecería a la misma familia que el coronavirus del síndrome respiratorio agudo severo (SARS-CoV) y el coronavirus del síndrome respiratorio de Oriente Medio (MERS-CoV), respectivamente nombrados en 2003 y 2012. Posteriormente, se denominó a la nueva enfermedad como COVID-19 por sus siglas en inglés: Coronavirus disease 2019<sup>(2)</sup>.

El número de casos fue incrementándose exponencialmente causando un gran impacto a nivel mundial, por lo que la OMS la caracterizó como pandemia en marzo del 2020<sup>(2)</sup>. Actualmente es evidente la rápida propagación de la enfermedad, el virus ha llegado a casi todos los países del mundo, causando miles de muertes, y desatando una alarma en el sistema sanitario que ha llevado a la implementación de medidas extraordinarias de salud pública en todo el mundo.

La expansión geográfica de esta enfermedad genera serias preocupaciones sobre la trayectoria futura de la pandemia, varios países se encuentran dentro de la segunda ola de brotes, y el Perú no es la excepción. Hasta enero del 2020, la letalidad de este virus en Perú oscilaba alrededor del 3.71% y se ha registrado más de un millón de infectados, mientras que en la región Cajamarca superan los 25 mil<sup>(3)</sup>.

Conociendo el estado actual y la repercusión de esta enfermedad en el sistema de salud peruano, surge la pregunta de este estudio: ¿Qué factores clínicos, epidemiológicos y laboratoriales están asociados a la estancia hospitalaria prolongada en pacientes mayores de 18 años con COVID 19 en el hospital Simón Bolívar de Cajamarca durante el periodo Junio-Agosto del año 2020?. Por lo que se plantea como objetivo general determinar si los factores epidemiológicos (sexo masculino, edad > 60 años), clínicos (diabetes mellitus, hipertensión arterial) y laboratoriales (leucocitosis, linfopenia, trombocitopenia, dímero D >1mcg/mL, PCR >100mg/dl, SatO<sub>2</sub>% <90%) incluidos en este estudio están asociados a la estancia hospitalaria prolongada en pacientes mayores de 18 años con COVID 19 en el hospital Simón Bolívar de Cajamarca durante el periodo Junio-Agosto del año 2020, asimismo como objetivos específicos: determinar la mediana de días de estancia hospitalaria dentro de la población estudiada, y determinar independientemente que factor epidemiológico, el factor clínico y el factor laboratorial de los estudiados está asociado con mayor frecuencia a la estancia hospitalaria prolongada.

Se realizó este estudio con la finalidad de contribuir mediante el análisis de información con soluciones a esta emergencia sanitaria, ya que es prioridad realizar investigación científica, clínica y epidemiológica en el contexto de COVID-19 para el manejo y la prevención de la propagación del nuevo coronavirus. Para la recopilación de información se requirió el análisis de historias clínicas y ya que no existió contacto directo con los pacientes ni sus familiares, no fue necesario el consentimiento informado.

Las limitaciones de esta investigación radican en el diseño de tipo retrospectivo, que no permitió el control adecuado de las variables, además de realizarse en un solo centro con un tamaño de muestra pequeño, por lo que es posible que no tenga suficiente poder estadístico para detectar una diferencia significativa entre los pacientes con hospitalización menor o mayor de 7 días. Sin embargo aporta evidencia de los casos atendidos durante la pandemia por COVID-19, acercándonos a la realidad actual de los pacientes cajamarquinos y del sistema sanitario regional.

## 2. MARCO TEÓRICO

### 2.1 ANTECEDENTES DE LA INVESTIGACIÓN

Zhou F. et al<sup>(4)</sup>, realizaron un estudio de cohortes retrospectivo multicéntrico en Wuhan en marzo del 2020 con el objetivo de estudiar la evolución clínica y los factores de riesgo de mal pronóstico en pacientes hospitalizados con COVID-19, encontrando que la edad avanzada, la puntuación SOFA alta y el dímero D elevado al ingreso eran factores de riesgo de mal pronóstico en pacientes adultos con esta enfermedad.

Wang D. et al<sup>(5)</sup>, publicaron un estudio retrospectivo realizado en el Hospital Zhongnan de la Universidad de Wuhan en Wuhan, China, del 1 de enero al 28 de enero de 2020, que tuvo como objetivo describir las características epidemiológicas y clínicas de la neumonía por COVID-19. En este estudio sugieren que la edad y la presencia de comorbilidades son factores de riesgo asociados a mal pronóstico en estos pacientes.

Kumar A. et al<sup>(6)</sup>, realizaron una revisión sistemática y metanálisis de 21 estudios, con el objetivo de determinar las manifestaciones demográficas, clínicas y de laboratorio del COVID-19 e identificar los factores asociados con el curso clínico severo. Se determinó con evidencia de alta certeza estos factores clasificándolos en 4 grupos en orden de sus OR: Poblaciones vulnerables (edad > 60 años, pacientes con EPOC, pacientes cardíacos, pacientes con comorbilidades, pacientes con diabetes, pacientes con hipertensión y sexo masculino); síntomas que indican una posible enfermedad grave (presencia de disnea, fiebre alta con temperatura  $\geq 39$  ° C, presencia de diarrea y tos productiva); parámetros de laboratorio de rutina que indican una posible enfermedad grave (nivel bajo de albúmina, nivel bajo de linfocitos, alto recuento de leucocitos, alto nivel de bilirrubina sérica, alto nivel de creatinina, alto nivel de AST, bajo recuento de plaquetas y alto nivel de ALT); y

pacientes que pueden necesitar cuidados intensivos (alto nivel de PCR, alto nivel de procalcitonina, alto nivel de LDH, alto nivel de dímero D y alto nivel de creatina quinasa).

Liu W. et al<sup>(7)</sup>, publicaron un estudio retrospectivo con el objetivo de investigar los factores que afectan la progresión de la neumonía en pacientes con COVID-19 en tres hospitales terciarios de Wuhan. En el que identificaron varios factores que llevaron a la progresión de la neumonía COVID-19, incluida la edad, antecedentes de tabaquismo, temperatura corporal elevada al ingreso, insuficiencia respiratoria, albúmina y proteína C reactiva.

Guan W. et al<sup>(8)</sup>, ejecutaron un estudio retrospectivo que recopiló datos de pacientes con COVID-19 en toda China, con la finalidad de evaluar el riesgo de resultados adversos graves en pacientes con COVID-19 estratificando el estado de comorbilidad, y concluyeron que los pacientes con cualquier comorbilidad produjeron peores resultados clínicos que los que no las presentaban.

Petrilli C. et al<sup>(9)</sup>, realizaron un estudio de cohorte prospectivo en la ciudad de Nueva York con el objetivo de describir las características clínicas y de laboratorio asociadas con la gravedad de la enfermedad por COVID-19, y encontraron que la edad y las comorbilidades son fuertes predictores de ingreso hospitalario y, en menor medida, de enfermedad crítica y mortalidad en personas con COVID-19.

Wu Y. et al<sup>(10)</sup>, realizaron un estudio retrospectivo con el objetivo de explorar los factores de riesgo asociados con la hospitalización a largo plazo en pacientes con COVID-19, incluyeron pacientes con COVID-19 confirmado por laboratorio hospitalizados en un hospital de Wuhan antes del 30 de marzo de 2020, extrajeron datos demográficos, clínicos, de laboratorio y radiológicos de los pacientes con COVID-19 al ingreso hospitalario y se compararon entre dos grupos, definidos como hospitalización a corto y

largo plazo, respectivamente, según la mediana del tiempo de hospitalización. Concluyeron que la hipocalcemia, hipocloremia y neumonía bilateral al ingreso hospitalario fueron factores de riesgo independientes asociados a la hospitalización a largo plazo, y destacaron la importancia del desequilibrio electrolítico en la predicción del tiempo de hospitalización.

Thai P. et al<sup>(11)</sup>, publicaron un estudio retrospectivo realizado en pacientes hospitalizados con COVID-19 en Vietnam, registrados durante al menos dos semanas durante el período de su estudio, para identificar los factores asociados con la duración media de las estancias hospitalarias de los pacientes con COVID-19 durante la segunda ola de COVID-19 que afectó a Vietnam del 5 de marzo al 8 de abril de 2020. Concluyeron que la edad avanzada, según su estudio mayor de 48 años, fue el principal factor asociado con estadías más prolongadas.

Ashgar M. et al<sup>(12)</sup>, de igual manera publicaron un estudio retrospectivo realizado en un Hospital de atención terciaria de Karachi, Pakistán, con el objetivo de describir las características clínicas de los primeros 100 pacientes hospitalizados por COVID-19 confirmado ese país. Concluyeron que comorbilidades encontradas en la población anciana, varios marcadores, que incluyen leucocitosis, leucopenia y neutrófilos, PCR, LDH y urea / creatinina alterada, son los factores más probablemente asociados con la gravedad de la enfermedad por SARS-CoV-2.

Zhang J. et al<sup>(13)</sup>, realizaron un estudio retrospectivo con el objetivo de abordar los factores de riesgo asociados con la gravedad de los pacientes con COVID-19 hospitalizados en el hospital Zhongnan de la Universidad de Wuhan y el hospital No.7 de Wuhan entre el 29 de diciembre de 2019 y el 16 de febrero de 2020, en el que concluyeron que la edad avanzada, el aumento del número de lóbulos pulmonares afectados, los

niveles más altos de PCR sérica, la opresión / disnea en el pecho y los antecedentes de tabaquismo fueron factores de riesgo de mal pronóstico en los pacientes con COVID-19.

En América Latina, Menezes R. et al<sup>(14)</sup>, realizaron un estudio retrospectivo en el estado de Espírito Santo, Brasil, con la finalidad de describir los factores de riesgo de hospitalización en pacientes con COVID-19, su estudio proporcionó evidencia de que la edad avanzada, el sexo masculino, la raza asiática, indígena o de raza desconocida, las comorbilidades (tabaquismo, enfermedad renal, obesidad, enfermedad pulmonar, diabetes y enfermedad cardiovascular), así como la fiebre y la dificultad para respirar aumentaron el riesgo de hospitalización.

Hernández D. et al<sup>(15)</sup>, publicaron un estudio retrospectivo en octubre del 2020, con el objetivo de describir la prevalencia de enfermedades no transmisibles en pacientes con COVID-19 en México y analizar el aumento del riesgo por comorbilidades y factores de riesgo de hospitalización. Como resultado obtuvieron que la hipertensión fue la comorbilidad más frecuente, pero la enfermedad renal crónica fue la más asociada con incremento de riesgo de hospitalización, seguida de diabetes, inmunosupresión, obesidad y finalmente hipertensión.

Escobedo de la Peña J. et al<sup>(16)</sup>, llevaron a cabo un estudio retrospectivo con la finalidad de describir las principales características clínicas del COVID-19 así como la contribución de las comorbilidades crónicas en la principal institución de seguridad social de México. Se encontró que los principales factores de riesgo de mal pronóstico fueron la edad avanzada, el sexo, la presencia de neumonía, diabetes, hipertensión, obesidad, inmunosupresión y enfermedad renal en etapa terminal.

Parra-Bracamonte G. et al<sup>(17)</sup>, publicaron un estudio retrospectivo para estudiar las características clínicas y factores de riesgo asociados a mal pronóstico en pacientes con

COVID-19, analizaron una base de datos de casos positivos a COVID-19 en un periodo de 7 meses en la ciudad de México, y mediante un modelo de regresión logística multivariable y las curvas de supervivencia de Kaplan-Meier, se obtuvo que los pacientes más vulnerables fueron los de sexo masculino, mayores de 41 años, y que presentaban comorbilidades como diabetes, hipertensión y obesidad.

Acosta G. et al<sup>(18)</sup>, realizaron un estudio observacional retrospectivo en el servicio de emergencia del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins, incluyendo casos entre el 6 y 25 de marzo, con el objetivo de describir las manifestaciones clínicas de los pacientes con COVID-19 durante la etapa inicial de la pandemia en el Perú; en su estudio detectaron que los factores de riesgo principales en estos pacientes fueron: edad avanzada, hipertensión arterial y obesidad.

Mejía F. et al<sup>(19)</sup>, presentaron un estudio de cohorte retrospectiva con la finalidad de describir las características demográficas, clínicas, de laboratorio, radiológicas, de tratamiento y los desenlaces de pacientes adultos hospitalizados con diagnóstico de COVID-19 en el Hospital de referencia nivel III-1 Cayetano Heredia. Encontraron que las comorbilidades más comunes como diabetes mellitus e hipertensión arterial son factores de riesgo asociados a peor pronóstico en pacientes hospitalizados, así como la obesidad, dislipidemia y la edad mayor a 60 años.

Munayco C. et al<sup>(20)</sup>, realizaron un estudio retrospectivo que analizó el riesgo de letalidad de casos positivos a COVID-19 notificados por el gobierno peruano hasta el 25 de mayo, estratificándolos por edad y sexo, sus resultados muestran que personas mayores, especialmente las mayores de 70 años han sido las más gravemente afectadas por COVID-19, en particular los hombres. Además estos pacientes tienen una tasa de morbilidad



acumulada significativamente mayor en la mayoría de los grupos de edad, con la excepción de los de 0 a 9 años.

Hueda M. et al<sup>(21)</sup>, ejecutaron un estudio de cohorte retrospectivo en un hospital público en Tacna, con el objetivo de describir las características clínicas, laboratoriales y de tratamiento en pacientes adultos hospitalizados por COVID-19 y determinar los factores de riesgo para mortalidad hospitalaria. Y, concluyeron que los factores de riesgo para mortalidad por COVID-19 incluyeron ser mayor de 65 años, tener saturación de oxígeno menor de 90% y elevación del lactato deshidrogenasa >720 U/l.

## **2.2 BASES TEÓRICAS**

### **CORONAVIRUS DISEASE 2019 – COVID 19**

A fines de 2019, se identificó un nuevo coronavirus (CoV) como la causa de un grupo de casos de neumonía en Wuhan, una ciudad de la provincia china de Hubei. Este nuevo virus tuvo una rápida propagación, lo que provocó una epidemia en toda China, seguida de un número creciente de casos en otros países del mundo. En febrero de 2020, la Organización Mundial de la Salud designó esta nueva infección como COVID-19, que significa enfermedad por coronavirus 2019<sup>(1)</sup>. Debido a la gravedad de este brote y al potencial de propagación a escala internacional, la OMS declaró una emergencia sanitaria mundial el 31 de enero de 2020; posteriormente, el 11 de marzo de 2020, la declararon situación de pandemia<sup>(22)</sup>.

#### **Etiología**

El agente etiológico se descubrió en diciembre de 2019, en un grupo de paciente con neumonía de causa desconocida vinculados a un mercado de mariscos y animales de Huanan South China en Wuhan<sup>(23)</sup>. Se trataba de un virus que se denominó 2019-nCoV, y posteriormente fue nombrado coronavirus 2 del síndrome respiratorio agudo severo (SARS-CoV-2) por la Organización Mundial de la Salud (OMS) el 11 de febrero de 2020<sup>(1)</sup>.

Los CoV son virus de ARN mono catenario de sentido positivo, no segmentados y con envoltura, de un tamaño que varía de 26 a 32 kilo bases, siendo el genoma de ARN viral más grande conocido<sup>(24)</sup>. Tienen una amplia gama de huéspedes naturales y afectan a múltiples sistemas, pudiendo causar enfermedades clínicas en humanos que pueden extenderse desde el resfriado común hasta enfermedades respiratorias más graves como el SARS y el MERS<sup>(22)</sup>. Los CoV pertenecen a la subfamilia *Coronavirinae* en la familia *Coronaviridae* del orden *Nidovirales*, y esta subfamilia se divide genotípicamente y serológicamente en cuatro géneros: *Alphacoronavirus*, *Betacoronavirus*, *Gammacoronavirus* y *Deltacoronavirus*. Por lo general, los *alfacoronavirus* y los *betacoronavirus* infectan a los mamíferos, como los murciélagos. Por el contrario, los *gammacoronavirus* y *deltacoronavirus* infectan a las aves y los peces, pero algunos de ellos también pueden infectar a los mamíferos<sup>(24,25)</sup>.

El SARS-CoV-2 es un miembro del orden *Nidovirales*, familia *Coronaviridae*, subfamilia *Orthocoronavirinae*, género *Betacoronavirus* y subgénero *Sarbecovirus*<sup>(25)</sup>. En un análisis filogenético de genes estructurales se reveló que el SARS-CoV-2 está más cerca del CoV relacionado con el SARS en murciélagos. Por lo tanto, el SARS-CoV-2 podría haberse originado en estos animales, mientras que otros huéspedes amplificadores podrían haber desempeñado un papel en la transmisión de enfermedades a los humanos,

ya que no se vendieron ni se encontraron murciélagos en el mercado de Huanan; mientras que si se encontraron varios animales no acuáticos, incluidos mamíferos. Posteriormente, se descubrieron linajes de coronavirus análogos al SARS-CoV-2 en pangolines malayos incautados en operaciones contra el contrabando en el sur de China, lo que sugiere que el pangolín podría ser un posible huésped intermediario de este virus<sup>(26)</sup>, pero aún se requiere realizar más muestreos de animales para determinar fehacientemente su reservorio animal natural y su huésped animal intermedio en el mercado<sup>(27,28)</sup>.

### **Transmisión**

La ruta principal de transmisión del SARS-CoV-2 es a través de las gotitas de líquido secretadas por el sistema respiratorio de las personas infectadas, se cree que ocurre principalmente por contacto a corta distancia (es decir, dentro de aproximadamente seis pies o dos metros). Este virus que se libera en las secreciones respiratorias cuando una persona infectada tose, estornuda o habla puede infectar a otra persona si se inhala o entra en contacto directo con las membranas mucosas<sup>(29)</sup>. Además, la transmisión de COVID-19 también puede ocurrir de las siguientes formas: a. Por contacto con las superficies u objetos contaminados, se ha informado que el coronavirus se mantiene estable en plástico y acero inoxidable hasta 72 h, más de 4 h en el cobre y hasta 24 h en cajas de cartón (aunque no está claro si la presencia del virus en la superficie indica una infectividad viable)<sup>(30)</sup>, b. Tocarse la boca, los ojos o la nariz con las manos sucias y contaminadas, c. Se sugiere la posibilidad de transmisión por aerosoles fecales, aunque esta vía de transmisión se considera muy rara, d. La microbiota fecal aislada de personas positivas al SARS-CoV-2 también podría ser una fuente de transmisión de COVID-19 según las pautas recientes de la FDA<sup>(29,31,32)</sup>.

La probabilidad de transmisión sanguínea (p. Ej., A través de hemoderivados o pinchazos de agujas) parece baja; los virus respiratorios generalmente no se transmiten a través de la sangre, y no se ha informado de infecciones transmitidas por transfusión para el SARS-CoV-2<sup>(33)</sup>.

Respecto a la vía sexual, se ha encontrado ARN viral en el semen, aunque no se han aislado virus infecciosos y en el líquido vaginal ha sido negativo excepto en un solo caso que reportó ARN con un nivel viral bajo, por lo que se requiere mayor estudio, aunque se puede considerar el uso métodos de barrera como medio preventivo<sup>(33,34)</sup>.

El virus tiene una dinámica de transmisión heterogénea: la mayoría de las personas presentan una carga viral baja, mientras que algunas causan muchos casos secundarios en grupos de transmisión denominados "eventos de superpropagación". Se ha reportado que la infecciosidad alcanza su punto máximo alrededor de un día antes de la aparición de los síntomas y disminuye dentro de una semana de la aparición de los síntomas, y no se han documentado transmisiones vinculadas tardías (después de que un paciente ha tenido síntomas durante aproximadamente una semana)<sup>(33)</sup>.

### **Fisiopatología**

El SARS-CoV-2 utiliza el mismo receptor que el del SARS-CoV para ingresar a las células del huésped: la enzima convertidora de angiotensina 2 (ECA-2)<sup>(35)</sup>. Al ingresar por vías respiratoria, el tejido afectado inicialmente es el pulmonar; en este tejido, la ECA-2 principalmente se expresa en células epiteliales alveolares tipo I y tipo II, pero en mayor porcentaje en las células alveolares de tipo II, por lo tanto, la infección por SARS-CoV-2 afectaría en mayor proporción a estas células<sup>(36,37)</sup>.

El ciclo de replicación de la infección por el virus del SARS-CoV-2 dentro la célula huésped, se sigue una secuencia de varios pasos clave: a. adhesión y entrada celular, b. transcripción de la replicasa viral, c. transcripción y replicación genómica, d. traducción de proteínas estructurales, y e. ensamblaje y liberación de viriones<sup>(29)</sup>:

- a. *Adhesión y entrada celular:* El virus posee en su estructura una proteína transmembrana especial llamada proteína pico o spike (S), que es la principal determinante del tropismo viral. Esta proteína tiene una fuerte afinidad por el receptor de la enzima convertidora de angiotensina 2 (ECA-2), por lo que se unen y esta unión produce un evento de escisión proteolítica llevada a cabo por una serina 2 de proteasa transmembrana, exponiendo el péptido de fusión<sup>(29,38)</sup>. El péptido o dominio de fusión suele ser un tramo de aminoácidos hidrófobos que puede insertarse en una membrana lipídica, y que se encuentra escondida e inactiva hasta que el virus encuentra una célula hospedadora; tiene forma de horquilla y es el encargado de juntar las membranas celular y viral, lo que conduce a la entrada celular y la entrega de la carga útil de la nucleocápside al citosol<sup>(29)</sup>.
- b. *Transcripción de replicasa viral:* Una vez que el virus entra y se descubre con éxito, el ARN genómico (ARNg) sirve como transcripción para la replicasa<sup>(29)</sup>.
- c. *Transcripción y replicación genómica:* El genoma de ARN de SARS-CoV-2 funciona como plantilla para que la replicasa sintetice el genoma de longitud completa. Se sabe que la proteína nucleocápside (N) del SARS-CoV-2 sirve como “chaperona” de ARN y ayuda a controlar la lectura de la plantilla de ARN<sup>(29)</sup>.
- d. *Traslación y proteínas estructurales:* Las proteínas estructurales transmembrana (S, HE, M y E) y algunas proteínas accesorias asociadas a la membrana se

traducen en el retículo endoplásmico, y la proteína N es traducida por los ribosomas citosólicos<sup>(29)</sup>.

*e. Montaje y lanzamiento de virión:* Con base en el conocimiento adquirido de otros coronavirus, sabemos que el ensamblaje de las partículas del virión del SARS-CoV-2 tiene lugar en el compartimento intermedio del aparato de Golgi y está mediado por la proteína de membrana (M), esta proteína dirige la interacción proteína-proteína, con el andamio que conduce a la morfogénesis del virión y facilita el reclutamiento de componentes estructurales al sitio de ensamblaje. Las partículas de coronavirus que brotan en el aparato de Golgi se transportan utilizando vesículas de pared lisa, y finalmente se liberan por exocitosis. Varios factores del huésped están implicados en el ensamblaje y la liberación de coronavirus, las intrincadas interacciones entre el citoesqueleto y las proteínas estructurales juegan un papel fundamental<sup>(29)</sup>.

En casos graves, debido a una infección pulmonar abrumadora, el sistema inmunológico desregulado responde secretando citocinas de manera descontrolada, lo que lleva a aumentos marcados en la liberación de citocinas, o un síndrome de "tormenta de citocinas". Cuando se liberan cantidades excesivas de citocinas, aumentan drásticamente el reclutamiento de leucocitos a múltiples órganos del cuerpo, sobre todo a las células pulmonares, lo que conduce al síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA), el curso clínico más característico de los pacientes con COVID-19 grave. Esta afección pulmonar potencialmente mortal evita que suficiente oxígeno atraviese los alvéolos hacia la sangre, lo que lleva a hipoxemia del tejido pulmonar, a la que se le suma falla multiorgánica. Por lo tanto, para aumentar el oxígeno a los pulmones, los pacientes se colocan en ventiladores mecánicos<sup>(29)</sup>.

A parte del daño pulmonar directo, hallazgos sugieren el riesgo potencial de coagulopatía por COVID-19, especialmente en pacientes con comorbilidades asociadas, tales como hipertensión, obesidad, cáncer, insuficiencia cardíaca congestiva, etc. Se cree que las "tormentas de citocinas" y los niveles elevados de dímero D son los principales atributos de la coagulopatía en los pacientes con COVID-19. El desarrollo de coagulación intravascular diseminada (CID) se produce cuando los monocitos y las células endoteliales se activan hasta el punto de la liberación de citocinas después de una lesión, con expresión del factor tisular y secreción del factor von Willebrand. Además, la circulación de trombina libre, no controlada por anticoagulantes naturales, puede activar las plaquetas y estimular la fibrinólisis<sup>(39)</sup>.

De la misma forma, se sabe que el SARS-CoV-2 infecta podocitos y células epiteliales tubulares, lo que podría contribuir a lesiones renales, incluso se postula que el virus posee tropismo renal como posible explicación a este daño<sup>(40)</sup>. Además, en el examen histológico de los riñones de algunos pacientes con lesión renal aguda demostró necrosis tubular aguda grave e infiltración de linfocitos y macrófagos, y partículas similares a virus también fueron visibles en el riñón, lo que sugiere efectos directos de la infección viral en la disfunción renal<sup>(41)</sup>.

Múltiples informes también han confirmado el neurotropismo del SARS-CoV-2, se ha evidenciado que el virus presente en la circulación sistémica puede entrar en la circulación cerebral donde el movimiento lento de la sangre, debido al estado de hipercoagulabilidad dentro de la microvasculatura, puede facilitar las interacciones de la proteína de pico del SARS-CoV-2 con el endotelio capilar. El endotelio capilar tiene receptores ECA-2 que permiten que las partículas del virión pasen a través del revestimiento endotelial meníngeo para ingresar al cerebro. En el cerebro, las partículas del virión interactúan con

el receptor ECA-2 que expresa las células de la neuroglia para iniciar el ciclo de diseminación viral que causa daño neuronal, por lo tanto, el SARS-CoV-2 puede inducir anomalías neurológicas por invasión directa del SNC o por una respuesta inflamatoria sistémica intensa indirecta que conduce a una tormenta de citocinas. Además el SARS-CoV-2 al igual que el SARS-CoV, puede ingresar en el cerebro a través de la vía olfativa que se evidencia por el hecho de que algunos COVID-19 pacientes presentan clínicamente con anosmia<sup>(42-44)</sup>.

### **Factores de Riesgo**

Las presentaciones severas de la enfermedad pueden ocurrir en cualquier paciente, pero son más frecuentes en adultos de edad avanzada o ciertas comorbilidades médicas subyacentes<sup>(4,16,17)</sup>. Las características demográficas específicas y las anomalías de laboratorio también se han asociado con la enfermedad grave<sup>(13)</sup>:

**Sexo:** Existen reportes que asocian el sexo masculino con mayor incidencia de COVID-19 y mayor riesgo de mortalidad<sup>(16,45)</sup>.

**Edad avanzada:** Los adultos de mediana y avanzada edad tienen mayor probabilidad de tener una enfermedad grave, e incluso mayor mortalidad<sup>(11,16,46)</sup>.

**Comorbilidades:** Las enfermedades crónicas en particular, como la enfermedad cardiovascular, diabetes mellitus<sup>(17)</sup>, hipertensión arterial, enfermedad pulmonar crónica, cáncer enfermedad renal crónica, obesidad y el tabaquismo, también han sido asociadas a enfermedad grave y mortalidad<sup>(8,15-17,47,48)</sup>.

**Raza:** Las personas de raza negra, hispanas y del sur de Asia comprenden un número desproporcionadamente alto de infecciones y muertes por COVID-19<sup>(50,51)</sup>.



**Alteraciones de laboratorio:** Los hallazgos anormales se han relacionado también con mal pronóstico, estos incluyen: leucocitosis, linfopenia, trombocitopenia, enzimas hepáticas elevadas y lactato deshidrogenasa elevada<sup>(4,52)</sup>. También se ha reportado marcadores inflamatorios elevados como: factor de necrosis tumoral, proteína C reactiva, por lo general en niveles >100 mg/dl<sup>(53)</sup>, citocinas inflamatorias como IL-6<sup>(54)</sup> relacionados con mal pronóstico.

Otros hallazgos mencionan como factores de riesgo al dímero D elevado > 1mcg/dl<sup>(55,56)</sup> o > 2mcg/dl<sup>(57)</sup>, tiempo de protrombina elevado, troponina elevada, creatinfosfoquinasa elevada y lesión renal aguda<sup>(4,11,58-60)</sup>, así como SatO2 disminuida <90%<sup>(19,21,61)</sup>. Además también se han asociado los niveles bajos de albúmina, así como el déficit de ciertos micronutrientes, como la vitamina D<sup>(62-64)</sup>.

**Factores genéticos:** los factores genéticos del huésped también están siendo estudiados para asociaciones con enfermedad grave<sup>(65)</sup>. Un estudio de asociación de todo el genoma identificó una relación entre los polimorfismos en los genes que codifican el grupo sanguíneo ABO y la insuficiencia respiratoria de COVID-19 (tipo A asociado con un mayor riesgo). Incluso, el tipo O se ha asociado con un menor riesgo tanto de infección como de enfermedad grave<sup>(65,66)</sup>.

### **Características clínicas**

**Periodo de Incubación:** El periodo de incubación del SARS-CoV-2 es por lo general dentro de los 14 días siguientes a la exposición, aunque la mayoría de los casos se producen aproximadamente cuatro a cinco días después de esta<sup>(67-69)</sup>.

**Manifestaciones iniciales:** Es importante resaltar que entre personas infectadas por SARS-CoV-2 existen portadores asintomáticos, que no revelan signos clínicos y aunque

manejan una carga viral menor a la de los sintomáticos pueden diseminar el virus hasta 21 días<sup>(69,70)</sup>.

Entre los pacientes sintomático, se ha informado que la fiebre y la tos por lo general seca, son los síntomas más comunes asociados<sup>(71)</sup>, sin embargo también pueden presentar mialgias, cefalea, dolor de garganta, y síntomas gastrointestinales como diarrea, dolor abdominal, náuseas y vómitos; por lo que se debe prestar atención, ya que la mayoría de pacientes que presentaban afectación del sistema gastrointestinal tenían un diagnóstico tardío<sup>(72)</sup>. Además se han reportado manifestaciones neurológicas emergentes, como anosmia, ageusia, confusión, mareos e incluso enfermedad cerebrovascular aguda y lesión de músculo esquelético en casos más severos<sup>(43,47,73)</sup>.

Se ha descrito también manifestaciones oculares como conjuntivitis<sup>(74,75)</sup>, y hallazgos dermatológicos poco específicos como erupciones maculopapulares, urticarianas y vesiculares en patrón de “pseudo-sabañones” y livedo reticularis transitoria, así como nódulos de color púrpura rojizo en los dedos sobre todo de los pies, principalmente en adultos jóvenes y niños. El patrón de “pseudo-sabañones” suele aparecer al final de la evolución de la enfermedad, mientras que el resto de lesiones es concomitante con los otros síntomas<sup>(76,77)</sup>.

Los signos y síntomas del tracto respiratorio superior como rinorrea, estornudos son poco frecuentes<sup>(47)</sup>. Se ha visto que algunos síntomas como los trastornos del olfato o del gusto son más comunes en COVID-19 que en otras infecciones respiratorias virales como la influenza, pero no existe síntoma o signo patognomónico de esta enfermedad que nos ayude a diferenciarlo de otras<sup>(78)</sup>.

La manifestación grave que se presenta con mayor frecuencia es la neumonía, y se caracteriza principalmente por fiebre, tos, disnea e infiltrados bilaterales en las imágenes de tórax<sup>(47)</sup>.

***Complicaciones:***

*Insuficiencia respiratoria:* El síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA) es la principal complicación en pacientes con enfermedad grave y puede manifestarse poco después del comienzo de la disnea<sup>(5)</sup>.

*Complicaciones tromboembólicas:* Las diversas complicaciones trombóticas que incluyen trombosis venosa profunda, accidente cerebrovascular de grandes vasos, embolia pulmonar y tromboembolismo arterial y venoso sistémico, ictus agudo e incluso coagulación intravascular diseminada sobre todo en pacientes graves y con comorbilidades subyacentes<sup>(29,79)</sup>.

*Complicaciones cardiovasculares:* Las complicaciones cardiovasculares son las principales contribuyentes a la mortalidad. Estas incluyen infarto de miocardio, miocarditis, lesión de miocardio y arritmias, siendo la taquicardia sinusal la más frecuente. Aunque los signos del síndrome coronario agudo, junto con varios biomarcadores sanguíneos, indican un compromiso cardíaco progresivo en el contexto de la infección por SARS-CoV-2, es importante señalar que comprenden una minoría de los síntomas asociados<sup>(29,80)</sup>. No obstante, el shock cardiogénico sigue siendo una complicación clave de COVID-19 que acompaña a la insuficiencia respiratoria relacionada con la hipoxia<sup>(81)</sup>.

*Complicaciones renales:* La infección del riñón y la disfunción renal es probable en pacientes que presentan falla multiorgánica. Las anomalías renales asociadas incluyen,

pero no se limitan a: proteinuria, hematuria e insuficiencia renal aguda, asociándose a mayor mortalidad<sup>(46)</sup>.

*Complicaciones neurológicas:* Se ha asociado la encefalopatía, particularmente entre pacientes críticamente enfermos, además de accidentes cerebrovasculares, trastornos del movimiento, déficits motores y sensoriales, ataxia y con menor frecuencia convulsiones<sup>(82)</sup>.

*Otras complicaciones:* Se han reportado casos de pacientes sin trastornos neurológicos o autoinmunes previos que fueron diagnosticados de miastenia gravis después del inicio de la infección por COVID-19<sup>(83)</sup>, también existen reportes casos de síndrome de Guillain-Barré después de 5 a 10 del inicio de la enfermedad<sup>(84)</sup>. Además, en el caso de niños principalmente, pero sin excluir a los adultos, se ha reportado informes de un nuevo síndrome inflamatorio multisistémico, caracterizado por shock, disfunción cardíaca, dolor abdominal y marcadores inflamatorios elevados<sup>(85)</sup>.

Por otro lado hay registro de síntomas prolongados después de la enfermedad aguda, son comunes e incluyen fatiga, disnea, dolor de pecho, tos, ansiedad, depresión, trastorno por estrés postraumático y déficits cognitivos (p. Ej., alteraciones en la memoria y concentración). El tiempo hasta la resolución de los síntomas parece depender de factores de riesgo premórbidos, la gravedad de la enfermedad aguda y el espectro de síntomas agudos<sup>(86,87)</sup>.

### **Métodos de ayuda diagnóstica**

#### ***Laboratorio:***

Los hallazgos de laboratorio comunes entre los pacientes hospitalizados con COVID-19 incluyen linfopenia, linfocitosis, neutrofilia, niveles disminuidos de albúmina, niveles

elevados de aminotransaminasas, niveles elevados de lactato deshidrogenasa y creatina quinasa, marcadores inflamatorios elevados (p. Ej., Ferritina, proteína C reactiva y velocidad de sedimentación globular) y anomalías en las pruebas de coagulación. Además, se ha relacionado los niveles elevados de creatina quinasa y lactato deshidrogenasa con mialgia<sup>(43)</sup>.

Por otro lado, tanto la disminución como el aumento en el recuento de plaquetas se han observado con múltiples mecanismos propuestos. Ambos tipos de cambios pueden indicar un estado inflamatorio mejorado, ya que la disminución del recuento de plaquetas puede indicar el consumo de plaquetas debido a la formación de trombos y el aumento del recuento de plaquetas puede sugerir una tormenta de citosinas<sup>(60)</sup>, por lo que el recuento de plaquetas puede ser un biomarcador asequible y accesible para evaluar la gravedad de la enfermedad y el riesgo de coagulopatías<sup>(88)</sup>.

Varias características de laboratorio, incluidos niveles elevados de dímero D y linfopenia más grave, se han asociado con enfermedades graves o mortalidad. Se ha reportado que niveles de fibrinógeno, IL-6, y Dímero D. sobre todo superiores a 1mcg/ml, está relacionado a peor pronóstico en pacientes con COVID-19<sup>(4,56,59,89)</sup>. Del mismo modo, niveles ferritina elevada, mioglobina, proteína C reactiva y troponina cardíaca se asocian a casos letales<sup>(90)</sup>.

### ***Imágenes:***

Las técnicas de imagen como las radiografías de tórax, la tomografía computarizada pulmonar y las ecografías pulmonares son herramientas importantes en el diagnóstico temprano de neumonía en pacientes con COVID-19.

*Radiografía de tórax:* Las radiografías de tórax pueden ser normales en una enfermedad temprana o leve. Los hallazgos encontrados en radiografías de tórax en pacientes con COVID-19 mostraron con mayor frecuencia una consolidación bilateral de la zona inferior y patrón de vidrio deslustrado, que alcanzó su punto máximo a los 10-12 días desde el inicio de los síntomas<sup>(91)</sup>. Además existen reportes de neumotórax como complicación, pero no es una presentación frecuente<sup>(92)</sup>. Aunque las radiografías de tórax son menos costosas y más convenientes para el seguimiento en los casos de neumonía, la técnica tiene baja resolución y superposición de proyección, lo que podría dar lugar a muchos casos falsos negativos<sup>(93)</sup>.

*Tomografía computarizada:* Se considera la modalidad de diagnóstico por imágenes de rutina para el diagnóstico y el seguimiento de la atención de los pacientes con neumonía por COVID-19. Existen características de imagen típicas, como opacidades en vidrio esmerilado, opacidades en vidrio esmerilado asociado a consolidación mixta, patrón reticular, engrosamiento de la pleura adyacente y del tabique interlobulillar, y broncogramas aéreos similares a otras infecciones virales<sup>(94)</sup>. Otros signos observados fueron el patrón de pavimento loco, derrame pleural, bronquiectasias, derrame pericárdico y adenopatías<sup>(95)</sup>. En cuanto a la distribución de las lesiones, los pacientes presentaron con más frecuencia distribución periférica, seguida de afectación bilateral, a predominio inferior y distribución multifocal<sup>(94)</sup>.

En la etapa intermedia de la enfermedad se muestra un aumento en el tamaño y número de opacidades en vidrio esmerilado y la transformación progresiva de las estas lesiones en opacidades consolidativas multifocales, engrosamiento del tabique y desarrollo de un patrón de pavimentado loco, encontrándose mayor la gravedad de los hallazgos visibles alrededor día 10 después del inicio de los síntomas<sup>(96)</sup>.

*Ecografía pulmonar:* Se puede encontrar engrosamiento de la línea pleural con irregularidad de la línea pleural, líneas B en una variedad de patrones que incluyen focales, multifocales y confluentes; consolidaciones en una variedad de patrones que incluyen multifocales pequeños, no translobares y translobares con broncogramas aéreos móviles ocasionales; aparición de líneas A durante la fase de recuperación y con menor frecuencia derrames pleurales<sup>(97)</sup>. La ecografía pulmonar tiene una gran utilidad para el manejo de la afectación respiratoria por su seguridad, repetibilidad, ausencia de radiación, bajo costo y uso en el punto de atención, pero hacen falta más estudios que corroboren su sensibilidad y especificidad<sup>(98)</sup>.

*Confirmación de la infección:* La confirmación de una infección por SARS-CoV-2 en el laboratorio se puede lograr mediante métodos de virología directos e indirectos. Si bien la detección directa es más específica, los métodos indirectos brindan una mayor oportunidad para la detección del virus después de la fase aguda de la enfermedad. En las pruebas directas, la muestra clínica se examina directamente para detectar la presencia de partículas, antígenos virales o ácidos nucleicos virales, mientras que los métodos indirectos detectan la respuesta serológica frente a la infección<sup>(93)</sup>.

La prueba preferida para el diagnóstico inicial de COVID-19 es la prueba de amplificación de ácido nucleico (NAAT), más comúnmente llamado ensayo de reacción en cadena de la polimerasa con transcripción inversa (RT-PCR), que sirve para detectar ARN del SARS-CoV-2 del tracto respiratorio superior<sup>(99)</sup>. Se recomienda la recolección de muestras de hisopado faríngeo, hisopo nasal de ambas fosas anteriores, hisopo nasal de cornete medio, lavado o aspirado nasal o nasofaríngeo, hisopado orofaríngeo, y saliva<sup>(100)</sup>. Aún existe incertidumbre sobre cual muestra sería la más óptima, pero se recomienda la muestra nasofaríngea, de cornete medio o nasal anterior<sup>(101)</sup>.

Se ha observado que el cribado inicial con RT-PCR puede dar resultados negativos incluso si tienen hallazgos de TC de tórax que sugieran infección. Por lo tanto, para el diagnóstico preciso, se requiere una combinación de pruebas de hisopo repetidas utilizando RT-PCR y tomografía computarizada para evitar la posibilidad de resultados falsos negativos durante la detección de enfermedades<sup>(102)</sup>. Si la prueba inicial es negativa pero la sospecha (p. Ej., Síntomas sugestivos sin una causa alternativa evidente) persiste, se recomienda repetir la prueba<sup>(103)</sup>.

Las pruebas de antígenos del SARS-Cov-2 pueden ser una alternativa a NAAT, estas sondan las proteínas de la nucleocápside (N) o espiga (S) del SARS-CoV-2 mediante pruebas de flujo lateral o ELISA (ensayo inmunoabsorbente ligado a enzimas). Estas pruebas se pueden realizar con hisopos nasofaríngeos y demoran menos de una hora en completarse<sup>(104)</sup>. Estas pruebas se pueden realizar rápidamente y en el punto de atención y, por lo tanto, pueden ser más accesibles con un tiempo de obtención de resultados más rápido que algunas NAAT, pero son menos sensibles<sup>(105)</sup>.

Por otro lado, las pruebas de anticuerpos IgM-IgG que se basan en ligandos de afinidad para evaluar las proteínas de respuesta del huésped, mostraron ser un complemento útil para la detección de RT-PCR y mejoró la precisión en el diagnóstico de COVID-19 independientemente de la gravedad de la enfermedad, lo que proporciona un complemento eficaz a los resultados falsos negativos después de la aparición de la enfermedad<sup>(106)</sup>. La precisión de las pruebas serológicas es mayor cuando las muestras se obtienen 20 días, o tres o cuatro semanas después de la infección o los primeros síntomas. En puntos de tiempo anteriores la sensibilidad y la especificidad son menores, por lo que su utilidad es limitada en el diagnóstico de situaciones agudas<sup>(104)</sup>. Se encontró que el nivel de IgM duraba más de 1 mes, lo que indica una etapa prolongada de replicación del



virus en pacientes infectados con el SARS-CoV-2, y que los niveles de IgG aumentaban solo en las últimas etapas de la enfermedad lo que indica la reacción inmune humoral para proteger al cuerpo contra el virus SARS-CoV-2<sup>(107)</sup>, aunque la duración de los anticuerpos detectables es incierta, algunos estudios sugieren tres meses<sup>(108,109)</sup>, mientras que otros aproximadamente cinco<sup>(110)</sup>.

Además de los anticuerpos, cuantificar la abundancia de virus en un individuo infectado puede ayudar a informar el tratamiento o los resultados. La carga viral (también conocida como título) es una expresión numérica de la cantidad de virus en un volumen dado (el número de partículas infecciosas por mililitro). Las observaciones clínicas sugieren que la carga viral inicial en un individuo está relacionada con la gravedad de la enfermedad COVID-19<sup>(104)</sup>.

Dada la limitada capacidad de pruebas, se han establecido prioridades para la toma de estas muestras, la prioridad 1 incluye a los pacientes hospitalizados y al personal sanitario sintomático, la prioridad 2 incluye a los pacientes sintomáticos en los centros de atención de la salud, a los pacientes > 65 años con afecciones subyacentes y a los primeros respondedores, la prioridad 3 incluye a los pacientes sintomáticos, incluidos los trabajadores de infraestructura crítica, mientras que los pacientes asintomáticos no tiene prioridad alguna<sup>(104)</sup>.

### **Clasificación clínica**

Actualmente según la normatividad peruana vigente, se describe a los casos por COVID-19 de acuerdo a su severidad en tres escenarios<sup>(111)</sup>:

- *Caso leve*: Toda persona con infección respiratoria aguda que cumple al menos dos de los siguientes criterios: a. Tos, b. Malestar general, c. Dolor de garganta, d. Fiebre,

- e. Congestión nasal. El caso leve no requiere hospitalización, solo se indica aislamiento domiciliario y seguimiento permanente.
- *Caso moderado*: Toda persona con infección respiratoria aguda que cumple alguno de los siguientes criterios: a. Disnea o dificultad respiratoria, b. Frecuencia respiratoria >22 respiraciones por minuto, c. Saturación de oxígeno <95%, d. Alteración del nivel de conciencia (desorientación, confusión), e. Hipotensión arterial o shock, f. Signos clínicos y/o radiológicos de neumonía, g. Recuento linfocitario menor de 1000 células/ $\mu$ l. Estos casos requieren manejo hospitalario.
  - *Caso severo*: Toda persona con infección respiratoria aguda que cumple dos o más de los siguientes criterios: a. Frecuencia respiratoria >22 respiraciones por minuto o PaCO<sub>2</sub> <32mmHg, b. Alteración del nivel d conciencia, c. Presión arterial sistólica menor a 100mmHg o PAM <65mmHg, d. PaO<sub>2</sub><60mmHg o PaFi <300, e. Signos clínicos de fatiga muscular: aleteo nasal, uso de músculos accesorios, desbalance tóraco– abdominal, f. Lactato sérico >2 mosm/L. En estos casos se requiere hospitalización e incluso manejo en área de cuidados críticos.

## **Tratamiento**

Las estrategias de manejo óptimas para COVID-19 siguen evolucionando, hasta la fecha no se cuenta con un tratamiento específico para la enfermedad, por lo que se limita al tratamiento de apoyo oxigenatorio y sintomático<sup>(112)</sup>.

Para el tratamiento sintomático el acetaminofén es el agente preferido, y si se necesitan AINES, usamos la dosis efectiva más baja. Hay estudios aislados de pocos pacientes que sugieren posibles efectos negativos de los AINES en el manejo de COVID-19<sup>(113)</sup>, sin embargo son limitados, y otros estudios no han encontrado asociación entre el uso de

AINE y peores resultados, además no se suspenden los AINE en pacientes que ya los toman de forma crónica por otras afecciones<sup>(114,115)</sup>.

Si es que se requiere usar medicamentos inhalados, deben por inhalador de dosis medida, siempre que sea posible, en lugar de a través de un nebulizador, para evitar el riesgo de aerosolización de SARS-CoV-2 a través de la nebulización<sup>(29)</sup>.

Se recomienda usar profilaxis farmacológica del tromboembolismo venoso para todos los pacientes hospitalizados con COVID-19, sobre todo en los severos y en los que requieren apoyo ventilatorio<sup>(116,117)</sup>.

- Con lo referente al uso de glucocorticoides, se recomienda utilizar dexametasona en pacientes gravemente enfermos con COVID-19 que reciben oxígeno suplementario o asistencia respiratoria, ya que se ha visto que reducen la mortalidad en estos pacientes. La administración se recomienda después de la primera semana de enfermedad, no en la fase inicial de infección ya que en esta etapa los medicamentos antiinflamatorios pueden no ser eficaces e incluso pueden ser perjudiciales al aumentar la carga viral<sup>(118–120)</sup>.

Otros estudios realizados con antivirales como lopinavir y remdesivir no tienen evidencia suficiente de beneficio en pacientes infectados con COVID-19 por lo que se requiere mayor estudio<sup>(121)</sup>. Actualmente se están probando otros medicamentos antivirales como arbidol, favipiravir, famotidina y camostat<sup>(120,122–124)</sup>. También se ha reportado que la combinación triple temprana de interferón beta-1b, lopinavir-ritonavir y ribavirina fue segura y superior a lopinavir-ritonavir solo para aliviar los síntomas y acortar la duración de la diseminación viral y la estancia hospitalaria, por lo que se justifican los estudios clínicos futuros que utilicen interferón beta-1b<sup>(125)</sup>. Asimismo se están realizando más estudios con fármacos inmunosupresores como tocilizumab y sarilumab; y con

inhibidores de quinasas como el baricitinib y el ruxolitinib que al parecer prometen beneficios<sup>(120,126,127)</sup>.

Con respecto al plasma de convalecencia obtenido de personas que se han recuperado de COVID-19, se cree que puede proporcionar inmunidad pasiva basada en anticuerpos<sup>(128)</sup>. Se ha planteado que el plasma de convalecencia que contiene altos títulos de anticuerpos neutralizantes tiene un beneficio clínico cuando se administra en una etapa temprana del curso de la enfermedad, y puede ser de particular interés para las personas con deficiencias en la producción de anticuerpos, sin embargo los ensayos no han demostrado un beneficio claro<sup>(129)</sup>.

Lo que ha sido sugerido es no utilizar hidroxiclороquina o cloroquina debido la falta de beneficio demostrado y a la potencial toxicidad. Y tampoco se recomienda el uso de azitromicina con o sin hidroxiclороquina, ya que de igual forma no ha demostrado beneficio clínico<sup>(130-132)</sup>.

Actualmente, el tratamiento principal para los pacientes con SRAS-CoV-2 gravemente afectados que ingresan en hospitales incluye ventilación mecánica, ingreso en la unidad de cuidados intensivos (UCI) y terapias sintomáticas y de apoyo<sup>(22)</sup>.

## 2. MATERIALES Y MÉTODOS

### 3.1. HIPÓTESIS:

#### ✓ **Hipótesis Verdadera:**

El sexo masculino, la edad mayor a 60 años; el antecedente de diabetes mellitus, hipertensión arterial; la leucocitosis, linfopenia, trombocitopenia; el nivel de PCR > 100mg/dl y Dímero D >1mcg/mL, y el porcentaje de saturación de oxígeno <90% están asociados a la estancia hospitalaria mayor a 7 días en pacientes mayores de 18 años hospitalizados con diagnóstico de COVID 19 en el Hospital Simón Bolívar de Cajamarca, durante el periodo Junio- Agosto del 2020.

#### ✓ **Hipótesis Nula:**

El sexo masculino, la edad mayor a 60 años; el antecedente de diabetes mellitus, hipertensión arterial; la leucocitosis, linfopenia, trombocitopenia; el nivel de PCR > 100mg/dl y Dímero D >1mcg/mL, y el porcentaje de saturación de oxígeno <90% no están asociados a la estancia hospitalaria mayor a 7 días en pacientes mayores de 18 años hospitalizados con diagnóstico de COVID 19 en el Hospital Simón Bolívar de Cajamarca, durante el periodo Junio- Agosto del 2020.

### 3.2. DEFINICION DE VARIABLES

#### 3.2.1. VARIABLE DEPENDIENTE

#### ✓ **Estancia hospitalaria:**

Se define como estancia hospitalaria al número de días consecutivos de hospitalización, abarcando los días desde el ingreso al servicio de emergencia hasta la fecha de alta o

fallecimiento del paciente. Se consideró como punto de corte para estancia prolongada si es mayor de 7 días.

### **3.2.2. VARIABLES INDEPENDIENTES**

#### **✓ Factores Epidemiológicos**

**Edad:** Número de años cumplidos.

**Sexo:** Características biológicas y fisiológicas que definen a varones y mujeres.

#### **✓ Factores clínicos**

**Hipertensión Arterial:** Enfermedad crónica que se caracteriza por un incremento del valor de la presión sanguínea es persistentemente superior a los límites adecuados, con lo que incrementa el riesgo cardiovascular, se consideró como hipertensos a aquellos pacientes que tengan antecedente de hipertensión arterial diagnosticada en su respectiva historia clínica.

**Diabetes Mellitus tipo 2:** Trastorno crónico de tipo metabólico que se caracteriza por hiperglicemia en el contexto de resistencia a la insulina y falta relativa de insulina, se consideró como diabéticos a aquellos pacientes que tengan antecedente de diabetes diagnosticada en su respectiva historia clínica.

#### **✓ Factores laboratoriales**

**Valor de dímero D:** Producto de degradación de la fibrina, indicador de proceso de fibrinólisis e hipercoagulabilidad. Se consideró el primer valor sérico registrado en la historia clínica.

**Número de plaquetas:** Las plaquetas son fragmentos citoplasmáticos de megacariocitos que desempeñan un papel fundamental en la hemostasia. Se consideró el primer valor sérico registrado en la historia clínica.

**Número de leucocitos:** Son células sanguíneas ejecutoras de la respuesta inmunitaria. Se tomó en cuenta el primer valor registrado en la historia clínica.

**Número de linfocitos:** Tipo de que es parte del sistema inmune. Normalmente constituyen del 8 al 33% de los leucocitos en sangre periférica periféricos. Se tomó en cuenta el primer valor sérico registrado en la historia clínica.

**Valor de proteína C reactiva (PCR):** Es una proteína pentamérica utilizada como marcador inflamatorio sintetizada principalmente por los hepatocitos en respuesta a procesos infecciosos, inflamatorios y de injuria tisular. Se tomó en cuenta el primer valor sérico registrado en la historia clínica.

**Porcentaje de saturación arterial de oxígeno (SatO2%):** Mide el porcentaje de hemoglobina ligada al oxígeno, describe el grado de capacidad de transporte de oxígeno en sangre. Se tomó en cuenta el valor de la saturación de oxígeno registrado al ingreso del paciente, sin oxígeno suplementario.

### **3.3. OPERACIONALIZACION DE VARIABLES**

VARIABLES		DEFINICIÓN CONCEPTUAL	DEFINICION OPERACIONAL	TIPO DE VARIABLE	ESCALA DE MEDICIÓN	VALORES	
DEPENDIENTE	Estancia hospitalaria	Número de días de hospitalización que abarca desde el ingreso al servicio de emergencia, hasta el día del alta o fallecimiento.	Número de días de hospitalización registrado en las historias clínicas, desde el ingreso al servicio de emergencia, hasta el día del alta o fallecimiento.	Cualitativa dicotómica	Nominal	- Días de hospitalización consecutivos $\leq 7$ días - Días de hospitalización consecutivos $> a 7$ días.	
INDEPENDIENTES	Factores epidemiológicos	Edad	Número de años cumplidos	Número de años cumplidos registrado en historia clínica al inicio de la hospitalización	Cualitativa dicotómica	Nominal	-Menor de 60 años -Mayor o igual a 60 años
		Sexo	Características biológicas y fisiológicas que definen a varones y mujeres	Sexo registrado en historias clínicas	Cualitativa dicotómica	Nominal	-Femenino -Masculino
	Dímero D	Producto de degradación de la fibrina, indicador de proceso de fibrinólisis e hipercoagulabilidad	Primer valor de dímero D sérico registrado en historias clínicas		Cualitativa dicotómica	Nominal	-Menor o igual a 1mcg/mL -Mayor a 1mcg/mL



<b>Factores Laboratoriales</b>	<b>Plaquetas</b>	<b>Fragmentos citoplasmáticos de megacariocitos que circulan en el torrente sanguíneo</b>	<b>Primer recuento de plaquetas séricas registrado en historias clínicas</b>	<b>Cualitativa politómica</b>	<b>Ordinal</b>	<b>-Trombocitopenia: &lt;150 000/ ul</b> <b>-Rango normal: 150 000- 450 000/ul</b> <b>-Trombocitosis: &gt; o igual a 450 000/ ul</b>
	<b>Leucocitos</b>	<b>Células sanguíneas ejecutoras de la respuesta inmunitaria</b>	<b>Primer recuento de leucocitos séricos registrado en historias clínicas</b>	<b>Cualitativa politómica</b>	<b>Ordinal</b>	<b>-Leucocitopenia: &lt;6000 /ul</b> <b>-Rango normal: 6000-10000/ul</b> <b>-Leucocitosis: &gt;10000 /ul</b>
	<b>Linfocitos</b>	<b>Tipo de leucocito que forma parte del sistema inmune.</b>	<b>Primer recuento de linfocitos séricos registrado en historias clínicas</b>	<b>Cualitativa politómica</b>	<b>Ordinal</b>	<b>-Linfopenia: &lt; 1000/ul</b> <b>-Rango normal: 1000-4000 /ul</b> <b>Linfocitosis: &gt;4000 /ul</b>

		<b>PCR</b>	<b>Marcador inflamatorio, de infección y de injuria tisular</b>	<b>Primer valor de PCR sérica registrada en historia clínica</b>	<b>Cualitativa dicotómica</b>	<b>Nominal</b>	<b>-Menor o igual a 100mg/dl -Mayor a 100 mg/dl</b>
		<b>SatO2%</b>	<b>Porcentaje que mide la cantidad de hemoglobina ligada al oxígeno</b>	<b>Primer valor de SatO2 registrada en la historia clínica</b>	<b>Cualitativa dicotómica</b>	<b>Nominal</b>	<b>-Menor de 90% -Mayor o igual a 90%</b>
	<b>Factores patológicos</b>	<b>Hipertensión arterial</b>	<b>Enfermedad crónica caracterizada por un incremento del valor de la presión sanguínea persistentemente superior a los límites adecuados</b>	<b>Antecedente de diagnóstico de hipertensión arterial registrado en historias clínicas</b>	<b>Cualitativa dicotómica</b>	<b>Nominal</b>	<b>-Presente -Ausente</b>
		<b>Diabetes Mellitus tipo 2</b>	<b>Trastorno crónico de tipo metabólico que se caracteriza por hiperglicemia en el contexto de resistencia a la insulina y falta relativa de insulina</b>	<b>Antecedente de diagnóstico de Diabetes Mellitus registrado en historias clínicas</b>	<b>Cualitativa dicotómica</b>	<b>Nominal</b>	<b>- Presente -Ausente</b>

### **3.4. TIPO DE ESTUDIO.**

Estudio analítico, de tipo casos y controles.

### **3.5. POBLACIÓN Y MUESTRA**

**4.2.1. Universo:** Historias clínicas de pacientes mayores de 18 años que fueron hospitalizados en el Hospital Simón Bolívar con el diagnóstico de COVID 19 mediante prueba de detección de anticuerpos y/o RT- PCR, definidos como casos moderados o severos, durante el periodo Junio- Agosto del año 2020.

El nivel de severidad se determinó de acuerdo a la impresión diagnóstica del médico tratante al momento del ingreso del paciente.

**4.2.2. Muestra:** No se consideró cálculo de un tamaño de muestra debido a que abarcó a todos los integrantes del universo que cumplieron con los criterios de inclusión.

#### **4.2.3. Definición de casos y controles**

✓ **Casos:** Pacientes mayores de 18 años con diagnóstico de COVID 19 que permanecieron hospitalizados más de 7 días en el hospital Simón Bolívar durante Junio-Agosto 2020.

✓ **Controles:** Pacientes mayores de 18 años con diagnóstico de COVID 19 que permanecieron hospitalizados menos o igual a 7 días en el hospital Simón Bolívar durante Junio-Agosto 2020.

#### **4.2.4. Criterios de selección**

✓ **Criterios de Inclusión:**

- Pacientes mayores de 18 años hospitalizados con diagnóstico de COVID 19 mediante prueba de detección de anticuerpos y/o RT- PCR en el Hospital Simón Bolívar durante el periodo Junio- Agosto 2020.
- Pacientes con diagnóstico de COVID-19 definido como caso moderado o severo al ingreso.
- Pacientes con historia clínica completa, que fueron dados de alta en el Hospital Simón Bolívar durante el periodo Junio- Agosto 2020.

✓ **Criterios de exclusión**

- Pacientes menores de 18 años y pacientes gestantes.
- Pacientes con sospecha clínica de COVID 19, sin pruebas confirmatorias.
- Pacientes con diagnóstico de COVID 19 únicamente mediante técnicas de imagen.
- Pacientes que reportaron medicación previa al ingreso.
- Pacientes con diagnóstico de COVID 19 que fueron hospitalizados en UCI y/o UCIN.
- Pacientes que fallecieron durante el de estudio.
- Pacientes hospitalizados fuera del periodo Junio-Agosto 2020.
- Pacientes con historia clínica incompleta o que solicitaron retiro voluntario.

### **3.6. TÉCNICAS DE RECOLECCIÓN, PROCESAMIENTO Y ANÁLISIS DE DATOS.**

#### **✓ Técnicas de Recolección de datos:**

La recolección de datos se realizó mediante una ficha elaborada por el autor que contiene las características necesarias para el estudio (Anexo N°01).

Se realizó un análisis secundario de datos, la información de los datos clínicos, epidemiológicos y de laboratorio, recopilada a partir de la base de datos creada en asociación con la DIRESA – Cajamarca y el Hospital Simón Bolívar, además se analizó la base de datos abiertos oficial del Ministerio de Salud sobre COVID-19.

Se seleccionó las historias clínicas de los pacientes que cumplan los criterios de inclusión y se agrupó la información de acuerdo las variables ya expuestas.

#### **✓ Análisis estadístico de datos**

En el presente estudio, las variables categóricas fueron descritas mediante frecuencias absolutas y relativas. Se comparó las características entre los pacientes con estancia hospitalaria corta y estancia prolongada. El análisis se realizó con las siguientes pruebas: las variables categóricas se analizaron con la prueba de *chi*<sup>2</sup> o *exacta de Fisher* según sus valores esperados y se calculó los odds ratio (OR) como medida de asociación. Se realizó un análisis multivariable mediante regresión logística para el cálculo de los OR ajustados. El valor  $p < 0.05$  fue considerado como estadísticamente significativo.

Los datos fueron tabulados en Microsoft Excel (Microsoft Corporation, Redmond, WA, EE. UU.), y luego sometidos a un proceso de limpieza. El análisis se realizó utilizando el programa estadístico informático SPSS (Statistical Package for the Social Sciences).

### **3.7. ASPECTOS ÉTICOS**

En esta investigación se requirió analizar historias clínicas y otros protocolos diagnósticos, para obtener la información y la ficha de datos. No hubo contacto directo con los pacientes ni sus familiares; por lo tanto, no fue necesario el consentimiento informado. No obstante, me someto al acatamiento de los aspectos éticos en salud, relacionados a conservar el anonimato y carácter confidencial de la información obtenida, así como presentar la autoría auténtica y responsable de las publicaciones y bibliografía consultada.

#### 4. RESULTADOS DE LA INVESTIGACIÓN

Se recopiló un total de 258 historias de pacientes hospitalizados por COVID-19 durante el periodo de estudio, de las cuales se excluyeron 174 debido a que no cumplían con los criterios de inclusión de la investigación. En consecuencia, se revisaron un total de 84 historias clínicas, en las que se encontraron 45 casos y 39 controles, por lo que se seleccionó 39 casos de forma aleatorizada para una llegar a una relación entre casos y controles de 1:1.

En este estudio, 97%(76) de los pacientes se clasificaron como de tipo moderado al momento de su ingreso a hospitalización, mientras que 3%(2) se clasificaron como severos. La mediana de días de hospitalización fue 8 días (RIQ 5.0 – 17.0).

La mediana de edad de la población estudiada fue de 51 años (RIQ: 41.0- 62.0).

**Tabla N° 01: Factores epidemiológicos: Características de pacientes hospitalizados por COVID 19 en el Hospital Simón Bolívar de Cajamarca, junio - agosto 2020**

	Casos (n=39)	Controles (n=39)	Total	p valor	OR	IC (95%)
<b>Sexo</b>	Masculino	30	54	0.144	2.08	0.77 – 5.58
		76.9%	68.2%			
	Femenino	9	24			
		23.1%	30.7%			
<b>Total</b>	39	39	78			
	100.0%	100.0%	100.0%			
			%			
<b>Edad</b>	≥ 60 años	11	19	0.430	1.52	0.53 – 4.32
		35.8%	24.3%			
	< 60 años	28	19			
		71.79%	75.5%			
<b>Total</b>	39	39	78			
	100.0%	100.0%	100.0%			
			%			

OR: Odds ratio. IC: Intervalo de confianza del 95%. p: significancia estadística.

**Fuente:** Historias clínicas del Hospital II Simón Bolívar

Tal como se observa en la Tabla N° 01, no se encontró asociación estadística significativa entre estancia hospitalaria > 7 días con el sexo de los pacientes, ni con la edad (p=0.144 y p=0.430 respectivamente).

**Tabla N° 02: Factores Clínicos: Características de pacientes hospitalizados por COVID 19 en el Hospital Simón Bolívar de Cajamarca, junio - agosto 2020**

		Casos (n=39)	Controles (n=39)	Total	P valor	OR	IC (95%)
<b>HTA</b>	Presente	9 23.1%	5 12.3%	14 17.9%	0.246	2.04	0.61 – 6.76
	Ausente	30 79.9%	34 87.2%	64 82.1%			
	Total	39 100.0%	39 100.0%	78 100.0%			
<b>Diabetes Mellitus tipo 2</b>	Presente	12 30.7%	2 5.1%	14 17.9%	0.008	8.22	1.69 – 39.80
	Ausente	27 69.2%	37 94.9%	64 82.1%			
	Total	39 100.0%	39 100.0%	78 100.0%			

OR: Odds ratio. IC: Intervalo de confianza del 95%. p: significancia estadística.

**Fuente:** Historias clínicas del Hospital II Simón Bolívar

De las comorbilidades incluidas en el estudio, el antecedente de diabetes mellitus tipo 2 estuvo asociado de forma significativa (p=0.008) con la estancia hospitalaria. La razón entre estar hospitalizado más de 7 días versus menos de 7 días es 8.22 veces mayor en diabéticos en comparación a los pacientes sin este antecedente, tal como se observa en la Tabla N°02.



**Tabla N°03: Factores laboratoriales: Características de pacientes hospitalizados por COVID 19 en el Hospital Simón Bolívar de Cajamarca, junio - agosto 2020**

		Casos (n=39)	Controles (n=39)	Total	P valor	OR	IC (95%)
<b>Dímero</b>	> 1 mcg / mL	34 87.1%	32 82.1%	66 84.6%	0.531	1.48	0.42-5.16
	≤ 1 mcg / mL	5 12.8%	7 17.9%	12 15.3%			
<b>Plaquetas</b>	< 150000 /ul	3 7.7%	7 17.9%	10 12.8%	0.187	0.38	0.09-1.59
	150000 - 450000 /ul	35 89.7%	30 76.9%	65 83.3%			
	> 450000 /ul	1 2.56%	2 5.1%	3 3.8%			
<b>Leucocitos</b>	> 10000 /ul	20 51.2%	11 28.2%	31 39.7%	0.059	2.67	0.98-6.05
	6000 - 10000 /ul	17 43.5%	22 56.4%	39 50%			
	< 6000 /ul	2 5.1%	6 15.4%	8 10.2%			
<b>Linfocitos</b>	< 1000 /ul	15 38.4%	18 46.2%	33 42.3%	0.492	0.72	0.29-1.79
	1000 - 4000 /ul	23 58.9%	18 46.2%	41 52.6%			
	> 4000 /ul	1 2.56%	3 7.69%	4 5.1%			
<b>PCR</b>	> 100 mg /dl	36 92.3%	17 43.6%	53 67.9%	< 0.001	15.5	4.1-59.1
	≤ 100 mg /dl	3 7.7%	22 6.4%	25 32.1%			
<b>SatO<sub>2</sub>%</b>	< 90 %	29 74.3%	28 71.8%	57 73.7%	0.798	1.13	0.41-3.10
	≥ 90 %	10 25.6%	11 28.2%	21 26.9%			
	Total	39 100%	39 100%	78 100%			

OR: Odds ratio. IC: Intervalo de confianza del 95%. p: significancia estadística.

Fuente: Historias clínicas del Hospital II Simón Bolívar

En la Tabla N°03 se describen los resultados de laboratorio incluidos en el presente estudio, de estos solamente el nivel de PCR elevado > 100 mg/dl se encontró asociado significativamente a la estancia hospitalaria mayor a 7 días (p <0.001).

La razón entre la estancia hospitalarias por más de 7 días versus menos de 7 días es 15.5 veces mayor en los pacientes con PCR > 100mg/dl en comparación con los pacientes con PCR ≤ 100 mg /dl.

## ANALISIS MULTIVARIADO

**Tabla N°04 : Factores asociados a estancia hospitalaria prolongada**

	O.R. (crudo)	I.C. (95%)	p valor	O.R. (ajustado)	I.C. (95%)	p valor ajustado
<b>Edad (años)</b>						
< 60	Referencia					
≥ 60	1.52	0.53 - 4.32	0.430	1.02	1.0 - 1.57	0.156
<b>Sexo</b>						
Femenino	Referencia					
Masculino	2.08	0.77 - 5.58	0.144	1.4	1.20 - 2.10	0.124
<b>Comorbilidad</b>						
Diabetes Mellitus	8.22	1.69 - 39.80	0.008	6.5	2.35 - 32.65	0.010
<b>Laboratorio</b>						
<b>PCR</b>						
≤100mg/dl	Referencia					
>100mg/dl	15.5	4.1 - 59.1	< 0.001	10.4	3.0 - 42.8	<0.001

OR: Odds ratio. IC: Intervalo de confianza del 95%. p: significancia estadística.

**Fuente:** Historias clínicas del Hospital II Simón Bolívar

En la tabla N° 04 se describen las variables que fueron significativas en el análisis previo, diabetes mellitus y PCR, además se consideraron sexo y edad por criterio epidemiológico.

Al realizarse el ajuste de estas variables, se comprobó que la elevación de PCR >100mg/dl (ORa: 10.4, IC95%: 3.0-42.8,  $p < 0.001$ ) y el presentar diabetes mellitus tipo 2 como antecedente (ORa: 6.5, IC95%: 2.35-32.65,  $p = 0.010$ ) estuvieron asociadas de forma independiente con la estancia hospitalaria mayor a 7 días.

## 5. DISCUSIÓN

Este estudio retrospectivo unicéntrico realizado en el Hospital II Simón Bolívar de Cajamarca, se realizó con la finalidad de encontrar factores de riesgo asociados a la estancia hospitalaria mayor a 7 días en pacientes con infección por el nuevo Sars-CoV-2, y así hacer un monitoreo más cercano para prevenir cualquier eventualidad durante su evolución.

De acuerdo con los resultados, el tiempo medio de hospitalización fue de 12 días y la mediana fue de 8 días, valores menores a los reportados en otros estudios realizados en Wuhan<sup>(10)</sup>, pero similares a los encontrados en una cohorte peruana<sup>(19)</sup>.

La mayor incidencia de casos se presentó en menores de 60 años (75.5%) y la mediana de edad fue de 51 años, la mayoría de pacientes fueron del sexo masculino (68.2%), lo que coincide con lo reportado en varios estudios a nivel mundial, en los cuales la incidencia de infección por COVID 19 es mayor en varones<sup>(18,19,21,133,134)</sup>.

En este estudio se incluyeron dos de las comorbilidades más asociadas a mal pronóstico en pacientes con COVID-19, hipertensión arterial y diabetes mellitus tipo 2<sup>(14,16)</sup>. De estas, la presencia de diabetes mellitus se encontró asociada independientemente con la estancia hospitalaria mayor a 7 días, lo que coincide con hallazgos de otros estudios en los cuales la presencia de diabetes mellitus se asoció a complicaciones graves, más ingresos a UCI, estadías más prolongadas e incluso muerte<sup>(135-137)</sup>. Es conocido que la diabetes, la hiperglucemia y la resistencia a la insulina pueden promover la síntesis de numerosas citocinas pro inflamatorias y moléculas de adhesión, que pueden exacerbar el estrés oxidativo y la inflamación en el cuerpo<sup>(138)</sup>, lo que podría explicar por qué estos pacientes presentan más complicaciones, como la duración del tiempo de recuperación hospitalaria.

Además, otra variable que tuvo asociación positiva e independiente con la estancia hospitalaria mayor a 7 días fue el nivel de PCR > 100 mg/dl, probablemente debido a la relación de este biomarcador con la respuesta inflamatoria en COVID-19, y la tormenta de citocinas inflamatorias que aumenta la gravedad de la enfermedad<sup>(139)</sup>. Los resultados obtenidos coinciden con los reportados en un estudio anterior en Wuhan en el que indicaron que el aumento de PCR estaba relacionado con la estancia hospitalaria prolongada<sup>(10)</sup>, además de otras investigaciones que sostienen que la elevación de la PCR está relacionada con mayor probabilidad de ingreso a UCI<sup>(134)</sup>, con la predicción de resultados adversos<sup>(53)</sup> y probabilidad de desarrollar enfermedad grave en pacientes con COVID-19<sup>(54)</sup>.

Recientemente se han publicado informes que han demostrado que entre los pacientes con COVID-19, los varones y de mayor edad tuvieron peores resultados clínicos tanto en países extranjeros<sup>(14,19)</sup> como en el Perú<sup>(20)</sup>, sin embargo, en este estudio el sexo y la edad no se asociaron con la hospitalización prolongada, aunque los pacientes masculinos tendieron a permanecer mayor tiempo hospitalizados.

En cuanto al recuento de células sanguíneas, la presencia de trombocitopenia, leucocitosis y linfopenia fueron asociados, según investigaciones previas, a peores pronósticos en pacientes con COVID-19<sup>(4,10,52)</sup>, no obstante en este estudio no se encontró diferencia estadística significativa en la relación entre la estancia hospitalaria prolongada y estos parámetros anormales.

Se ha evidenciado también que el dímero D desempeña un papel mecanicista en la trombo-inflamación en COVID-19<sup>(140)</sup>. Numerosos reportes han correlacionado el dímero D elevado con una mayor gravedad y resultados adversos de COVID-19<sup>(4,52,57)</sup>, sin embargo, no se encontró asociación de la estancia hospitalaria prolongada con la

elevación del Dímero D en el presente estudio. Los niveles de SatO<sub>2</sub> tampoco resultaron asociados de forma significativa con los días de estancia hospitalaria, a pesar de que en otros estudios se menciona que la SatO<sub>2</sub> tiene relación con mal pronóstico en pacientes con COVID-19 e incluso es considerado factor de riesgo de mortalidad<sup>(19,21,61)</sup>.

A pesar de los intrigantes hallazgos de esta investigación, deben tenerse en cuenta varias limitaciones importantes. En primer lugar, este estudio es una investigación de un solo centro con un tamaño de muestra pequeño y es posible que no tenga suficiente poder estadístico para detectar una diferencia significativa entre los pacientes con hospitalización menor o mayor de 7 días.

En segundo lugar, no fueron investigadas infecciones concomitantes con otros virus y/o bacterias, empero se debe considerar que los casos de co-infecciones en pacientes con COVID-19 aparentemente no son muy frecuentes<sup>(141,142)</sup>.

En tercer lugar, debido al diseño del estudio retrospectivo, no se pudo controlar el momento de toma de las pruebas de laboratorio en todos los pacientes y solo se conoce lo registrado en la historia clínica. Además, debemos considerar que debido a la sobrepoblación de pacientes durante el periodo de estudio, y la alta demanda de camas disponibles en la UCI, muchos pacientes permanecieron en la hospitalización general, a pesar de requerir cuidados mayores.

Sin embargo es un estudio que ha permitido identificar variables relacionados con la estancia hospitalaria prolongada mediante el análisis de los factores de riesgo más importantes mencionados en literaturas previas. Esta investigación aporta evidencia de los casos atendidos en un hospital Cajamarquino durante el auge de la pandemia por COVID-19, acercándonos a la realidad actual de los pacientes y del sistema sanitario regional.

## 6. CONCLUSIONES

1. La mediana de estancia hospitalaria dentro de la población estudiada fue de 8 días.
2. De los factores epidemiológicos estudiados, ninguno se encontró asociado significativamente con la estancia hospitalaria prolongada.
3. Se encontró que el factor clínico más asociado con la estancia hospitalaria por más de 7 días en pacientes con COVID-19 fue la presencia de diabetes mellitus como antecedente.
4. Se encontró que el factor laboratorial y en general el factor con mayor fuerza de asociación con la estancia hospitalaria por más de 7 días en pacientes con COVID-19 fue la presencia de PCR > 100 mg/dl al momento del ingreso.

## **7. RECOMENDACIONES**

1. Se recomienda mejorar el registro de información en las historias clínicas, como medida para mejorar la investigación.
2. Con la información obtenida, se exhorta el reconocimiento precoz de estos factores de riesgo para identificar a aquellos pacientes que tienen probabilidad de una estancia prolongada y las complicaciones asociadas a esta.
3. Se recomienda realizar un estudio de cohorte prospectivo en una población mayor e incluyendo más factores de riesgo, con seguimiento a largo plazo, para así poder complementar y contrastar las conclusiones de este estudio en el futuro.



## 8. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Intervención del Director General de la OMS en la conferencia de prensa sobre el 2019-nCoV del 11 de febrero de 2020 [Internet]. [cited 2021 Jan 8]. Available from: <https://www.who.int/es/director-general/speeches/detail/who-director-general-s-remarks-at-the-media-briefing-on-2019-ncov-on-11-february-2020>
2. COVID-19: cronología de la actuación de la OMS [Internet]. [cited 2021 Jan 10]. Available from: <https://www.who.int/es/news/item/27-04-2020-who-timeline---covid-19>
3. Covid 19 en el Perú - Ministerio del Salud [Internet]. [cited 2021 Jan 10]. Available from: [https://covid19.minsa.gob.pe/sala\\_situacional.asp](https://covid19.minsa.gob.pe/sala_situacional.asp)
4. Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet* [Internet]. 2020 Mar 28 [cited 2021 Jan 10];395(10229):1054–62. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7270627/>
5. Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X, Zhang J, et al. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients with 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA - J Am Med Assoc* [Internet]. 2020 Mar 17 [cited 2021 Jan 10];323(11):1061–9. Available from: </pmc/articles/PMC7042881/?report=abstract>
6. Kumar A, Arora A, Sharma P, Anikhindi SA, Bansal N, Singla V, et al. Clinical Features of COVID-19 and Factors Associated with Severe Clinical Course: A Systematic Review and Meta-Analysis. *SSRN Electron J* [Internet]. 2020 Apr 22

- [cited 2021 Jan 10]; Available from: [/pmc/articles/PMC7366815/?report=abstract](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32118640/)
7. Liu W, Tao ZW, Wang L, Yuan ML, Liu K, Zhou L, et al. Analysis of factors associated with disease outcomes in hospitalized patients with 2019 novel coronavirus disease. *Chin Med J (Engl)* [Internet]. 2020 May 5 [cited 2021 Jan 11];133(9):1032–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32118640/>
  8. Guan W-J, Liang W-H, Zhao Y, Liang H-R, Chen Z-S, Li Y-M, et al. Comorbidity and its impact on 1590 patients with COVID-19 in China: a nationwide analysis. [cited 2021 Jan 10]; Available from: <https://doi.org/10.1183/13993003.00547-2020>
  9. Petrilli CM, Jones SA, Yang J, Rajagopalan H, O'Donnell L, Chernyak Y, et al. Factors associated with hospital admission and critical illness among 5279 people with coronavirus disease 2019 in New York City: Prospective cohort study. *BMJ* [Internet]. 2020 May 22 [cited 2021 Jan 12];369. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32444366/>
  10. Wu Y, Hou B, Liu J, Chen Y, Zhong P. Risk Factors Associated With Long-Term Hospitalization in Patients With COVID-19: A Single-Centered, Retrospective Study. *Front Med* [Internet]. 2020 Jun 9 [cited 2021 Jan 10];7:315. Available from: [/pmc/articles/PMC7296106/?report=abstract](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32444366/)
  11. Thai PQ, Toan DTT, Dinh TS, Hoang TH Van, Luu NM, Xuan Hung L, et al. Factors associated with the duration of hospitalization among COVID-19 patients in Vietnam: A survival analysis. *Epidemiol Infect* [Internet]. 2020 [cited 2021 Jan 10];148. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32517822/>
  12. Asghar MS, Jawad S, Kazmi H, Khan NA, Akram M, Khan SA, et al. Clinical

Profiles, Characteristics, and Outcomes of the First 100 Admitted COVID-19 Patients in Pakistan: A Single-Center Retrospective Study in a Tertiary Care Hospital of Karachi. *Cureus* [Internet]. 2020 [cited 2021 Jan 10];12(6). Available from: [/pmc/articles/PMC7372235/?report=abstract](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32662525/)

13. Zhang J jin, Cao Y yuan, Tan G, Dong X, Wang B chen, Lin J, et al. Clinical, radiological, and laboratory characteristics and risk factors for severity and mortality of 289 hospitalized COVID-19 patients. *Allergy Eur J Allergy Clin Immunol* [Internet]. 2020 [cited 2021 Jan 10]; Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32662525/>
14. Menezes Soares R de C, Mattos LR, Raposo LM. Risk Factors for Hospitalization and Mortality due to COVID-19 in Espírito Santo State, Brazil. *Am J Trop Med Hyg* [Internet]. 2020 Sep 1 [cited 2021 Jan 11];103(3):1184–90. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32682453/>
15. Hernández-Galdamez DR, González-Block MÁ, Romo-Dueñas DK, Lima-Morales R, Hernández-Vicente IA, Lumbreras-Guzmán M, et al. Increased Risk of Hospitalization and Death in Patients with COVID-19 and Pre-existing Noncommunicable Diseases and Modifiable Risk Factors in Mexico. *Arch Med Res*. 2020;51(7):683–9.
16. Peña JE la, Rascón-Pacheco RA, Ascencio-Montiel I de J, González-Figueroa E, Fernández-Gárate JE, Medina-Gómez OS, et al. Hypertension, Diabetes and Obesity, Major Risk Factors for Death in Patients With COVID-19 in Mexico. *Arch Med Res* [Internet]. 2020 Dec 16 [cited 2021 Jan 11]; Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0188440920322438>

17. Parra-Bracamonte GM, Lopez-Villalobos N, Parra-Bracamonte FE. Clinical characteristics and risk factors for mortality of patients with COVID-19 in a large data set from Mexico. *Ann Epidemiol* [Internet]. 2020 Dec 1 [cited 2021 Jan 11];52:93-98.e2. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1047279720302866>
  
18. Acosta G, Escobar G, Bernaola G, Alfaro J, Taype W, Marcos C, et al. Caracterización de pacientes con COVID-19 grave atendidos en un hospital de referencia nacional del Perú. *Rev Peru Med Exp Salud Publica*. 2020;37(2):253–8.
  
19. Mejía F, Medina C, Cornejo E, Morello E, Vásquez S, Alave J, et al. Características clínicas y factores asociados a mortalidad en pacientes adultos hospitalizados por COVID-19 en un hospital público de Lima, Perú.
  
20. Munayco C, Chowell G, Tariq A, Undurraga EA, Mizumoto K. Risk of death by age and gender from CoVID-19 in Peru, March-May, 2020. *Aging (Albany NY)* [Internet]. 2020 Jul 31 [cited 2021 Jan 11];12(14):13869–81. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32692724/>
  
21. Hueda Zavaleta M, Copaja Corzo C, Bardales Silva F, Flores Placios R, Barreto Rocchetti L, Benites Zapata VA. Características Y Factores De Riesgo Para Mortalidad En Pacientes Hospitalizados Por Covid -19 En Un. 2021;21. Available from: <https://doi.org/10.1590/SciELOPreprints.1764>
  
22. Dhama K, Khan S, Tiwari R, Sircar S, Bhat S, Malik YS, et al. Coronavirus disease 2019–COVID-19. *Clin Microbiol Rev* [Internet]. 2020 Oct 1 [cited 2021 Jan 8];33(4):1–48. Available from: [/pmc/articles/PMC7405836/?report=abstract](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7405836/?report=abstract)

23. Zhu N, Zhang D, Wang W, Li X, Yang B, Song J, et al. A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med* [Internet]. 2020 Feb 20 [cited 2021 Jan 8];382(8):727–33. Available from: [/pmc/articles/PMC7092803/?report=abstract](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32218527/)
24. Li G, Fan Y, Lai Y, Han T, Li Z, Zhou P, et al. Coronavirus infections and immune responses [Internet]. Vol. 92, *Journal of Medical Virology*. John Wiley and Sons Inc.; 2020 [cited 2021 Jan 8]. p. 424–32. Available from: [/pmc/articles/PMC7166547/?report=abstract](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32218527/)
25. Chen Y, Liu Q, Guo D. Emerging coronaviruses: Genome structure, replication, and pathogenesis [Internet]. Vol. 92, *Journal of Medical Virology*. John Wiley and Sons Inc.; 2020 [cited 2021 Jan 8]. p. 418–23. Available from: [/pmc/articles/PMC7167049/?report=abstract](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32218527/)
26. Lam TTY, Jia N, Zhang YW, Shum MHH, Jiang JF, Zhu HC, et al. Identifying SARS-CoV-2-related coronaviruses in Malayan pangolins. *Nature* [Internet]. 2020 Jul 9 [cited 2021 Jan 8];583(7815):282–5. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32218527/>
27. Chan JFW, Kok KH, Zhu Z, Chu H, To KKW, Yuan S, et al. Genomic characterization of the 2019 novel human-pathogenic coronavirus isolated from a patient with atypical pneumonia after visiting Wuhan. *Emerg Microbes Infect* [Internet]. 2020 Jan 1 [cited 2021 Jan 8];9(1):221–36. Available from: [/pmc/articles/PMC7067204/?report=abstract](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32218527/)
28. Lu R, Zhao X, Li J, Niu P, Yang B, Wu H, et al. Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and

- receptor binding. *Lancet* [Internet]. 2020 Feb 22 [cited 2021 Jan 8];395(10224):565–74. Available from: [/pmc/articles/PMC7159086/?report=abstract](#)
29. Machhi J, Herskovitz J, Senan AM, Dutta D, Nath B, Oleynikov MD, et al. The Natural History, Pathobiology, and Clinical Manifestations of SARS-CoV-2 Infections [Internet]. Vol. 15, *Journal of Neuroimmune Pharmacology*. Springer; 2020 [cited 2021 Jan 8]. p. 359–86. Available from: [/pmc/articles/PMC7373339/?report=abstract](#)
30. JH R, PC K, SK J. Stability and Viability of SARS-CoV-2. *N Engl J Med* [Internet]. 2020 May 14 [cited 2021 Jan 8];382(20):1962–6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32283575/>
31. Cheung KS, Hung IFN, Chan PPY, Lung KC, Tso E, Liu R, et al. Gastrointestinal Manifestations of SARS-CoV-2 Infection and Virus Load in Fecal Samples From a Hong Kong Cohort: Systematic Review and Meta-analysis. *Gastroenterology* [Internet]. 2020 Jul 1 [cited 2021 Jan 8];159(1):81–95. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32251668/>
32. Wang W, Xu Y, Gao R, Lu R, Han K, Wu G, et al. Detection of SARS-CoV-2 in Different Types of Clinical Specimens [Internet]. Vol. 323, *JAMA - Journal of the American Medical Association*. American Medical Association; 2020 [cited 2021 Jan 8]. p. 1843–4. Available from: [/pmc/articles/PMC7066521/?report=abstract](#)
33. Meyerowitz EA, Richterman A, Gandhi RT, Sax PE. Transmission of SARS-CoV-2: A Review of Viral, Host, and Environmental Factors. *Ann Intern Med* [Internet]. 2020 Sep 17 [cited 2021 Jan 8]; Available from:

/pmc/articles/PMC7505025/?report=abstract

34. Li D, Jin M, Bao P, Zhao W, Zhang S. Clinical Characteristics and Results of Semen Tests Among Men With Coronavirus Disease 2019. *JAMA Netw open*. 2020 May 1;3(5):e208292.
35. Zhou P, Yang X Lou, Wang XG, Hu B, Zhang L, Zhang W, et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature* [Internet]. 2020 Mar 12 [cited 2021 May 17];579(7798):270–3. Available from: </pmc/articles/PMC7095418/>
36. Zhao Y, Zhao Z, Wang Y, Zhou Y, Ma Y, Zuo W. Single-cell RNA expression profiling of ACE2, the putative receptor of Wuhan 2019-nCov [Internet]. *bioRxiv*. bioRxiv; 2020 [cited 2021 Jan 11]. p. 2020.01.26.919985. Available from: <https://doi.org/10.1101/2020.01.26.919985>
37. Zhou P, Yang X Lou, Wang XG, Hu B, Zhang L, Zhang W, et al. Discovery of a novel coronavirus associated with the recent pneumonia outbreak in humans and its potential bat origin [Internet]. *bioRxiv*. bioRxiv; 2020 [cited 2021 Jan 11]. p. 2020.01.22.914952. Available from: <https://doi.org/10.1101/2020.01.22.914952>
38. Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, Krüger N, Herrler T, Erichsen S, et al. SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor. *Cell* [Internet]. 2020 Apr 16 [cited 2021 Jan 11];181(2):271-280.e8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32142651/>
39. Tang N, Li D, Wang X, Sun Z. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. *J Thromb*

- Haemost [Internet]. 2020 Apr 1 [cited 2021 Jan 11];18(4):844–7. Available from:  
[/pmc/articles/PMC7166509/?report=abstract](#)
40. Puelles VG, Lütgehetmann M, Lindenmeyer MT, Sperhake JP, Wong MN, Allweiss L, et al. Multiorgan and Renal Tropism of SARS-CoV-2. *N Engl J Med* [Internet]. 2020 Aug 6 [cited 2021 Jan 11];383(6):590–2. Available from:  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7240771/>
41. Su H, Yang M, Wan C, Yi LX, Tang F, Zhu HY, et al. Renal histopathological analysis of 26 postmortem findings of patients with COVID-19 in China. *Kidney Int* [Internet]. 2020 Jul 1 [cited 2021 Jan 11];98(1):219–27. Available from:  
[/pmc/articles/PMC7194105/?report=abstract](#)
42. Eliezer M, Hautefort C, Hamel AL, Verillaud B, Herman P, Houdart E, et al. Sudden and Complete Olfactory Loss of Function as a Possible Symptom of COVID-19 [Internet]. Vol. 146, *JAMA Otolaryngology - Head and Neck Surgery*. American Medical Association; 2020 [cited 2021 Jan 11]. p. 674–5. Available from:  
<https://www.entnet.org/content/tracheotomy-recommendations-during-covid->
43. Mao L, Jin H, Wang M, Hu Y, Chen S, He Q, et al. Neurologic Manifestations of Hospitalized Patients with Coronavirus Disease 2019 in Wuhan, China. *JAMA Neurol* [Internet]. 2020 Jun 1 [cited 2021 Jan 11];77(6):683–90. Available from:  
[/pmc/articles/PMC7149362/?report=abstract](#)
44. Baig AM, Khaleeq A, Ali U, Syeda H. Evidence of the COVID-19 Virus Targeting the CNS: Tissue Distribution, Host-Virus Interaction, and Proposed Neurotropic Mechanisms [Internet]. Vol. 11, *ACS Chemical Neuroscience*. American



- Chemical Society; 2020 [cited 2021 Jan 11]. p. 995–8. Available from: [/pmc/articles/PMC7094171/?report=abstract](#)
45. Silva I, Faria NC de, Ferreira ÁRS, Anastácio LR, Ferreira LG. Risk factors for critical illness and death among adult Brazilians with COVID-19. *Rev Soc Bras Med Trop* [Internet]. 2021 [cited 2021 May 15];54:e0014 2021. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33950121>
  46. Pei G, Zhang Z, Peng J, Liu L, Zhang C, Yu C, et al. Renal involvement and early prognosis in patients with COVID-19 pneumonia [Internet]. Vol. 31, *Journal of the American Society of Nephrology*. American Society of Nephrology; 2020 [cited 2021 Jan 11]. p. 1157–65. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32345702/>
  47. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet* [Internet]. 2020 Feb 15 [cited 2021 Jan 11];395(10223):497–506. Available from: [/pmc/articles/PMC7159299/?report=abstract](#)
  48. Ñamendys-Silva SA, Alvarado-Ávila PE, Domínguez-Cherit G, Rivero-Sigarroa E, Sánchez-Hurtado LA, Gutiérrez-Villaseñor A, et al. Outcomes of patients with COVID-19 in the intensive care unit in Mexico: A multicenter observational study. *Hear Lung*. 2020 Jan 1;50(1):28–32.
  49. Richardson S, Hirsch JS, Narasimhan M, Crawford JM, McGinn T, Davidson KW, et al. Presenting Characteristics, Comorbidities, and Outcomes among 5700 Patients Hospitalized with COVID-19 in the New York City Area. *JAMA - J Am Med Assoc* [Internet]. 2020 May 26 [cited 2021 Jan 12];323(20):2052–9.

Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32320003/>

50. Williamson EJ, Walker AJ, Bhaskaran K, Bacon S, Bates C, Morton CE, et al. Factors associated with COVID-19-related death using OpenSAFELY. *Nature* [Internet]. 2020 Aug 20 [cited 2021 Jan 12];584(7821):430–6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32640463/>
51. Price-Haywood EG, Burton J, Fort D, Seoane L. Hospitalization and Mortality among Black Patients and White Patients with Covid-19. *N Engl J Med* [Internet]. 2020 Jun 25 [cited 2021 Jan 12];382(26):2534–43. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32459916/>
52. Liao D, Zhou F, Luo L, Xu M, Wang H, Xia J, et al. Haematological characteristics and risk factors in the classification and prognosis evaluation of COVID-19: a retrospective cohort study. *Lancet Haematol* [Internet]. 2020 Sep 1 [cited 2021 May 14];7(9):e671–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32659214/>
53. Luo X, Zhou W, Yan X, Guo T, Wang B, Xia H, et al. Prognostic Value of C-Reactive Protein in Patients with Coronavirus 2019. *Clin Infect Dis* [Internet]. 2020 Oct 15 [cited 2021 May 14];71(16):2174–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32445579/>
54. Liu F, Li L, Xu M Da, Wu J, Luo D, Zhu YS, et al. Prognostic value of interleukin-6, C-reactive protein, and procalcitonin in patients with COVID-19. *J Clin Virol* [Internet]. 2020 Jun 1 [cited 2021 May 14];127. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32344321/>
55. Zhan H, Chen H, Liu C, Cheng L, Yan S, Li H, et al. Diagnostic Value of D-Dimer

- in COVID-19: A Meta-Analysis and Meta-Regression. *Clin Appl Thromb* [Internet]. 2021 Jan 1 [cited 2021 May 14];27:107602962110109. Available from: <http://journals.sagepub.com/doi/10.1177/10760296211010976>
56. Rostami M, Mansouritorghabeh H. D-dimer level in COVID-19 infection: a systematic review [Internet]. Vol. 13, *Expert Review of Hematology*. Taylor and Francis Ltd.; 2020 [cited 2021 Jan 12]. p. 1265–75. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32997543/>
  57. Zhang L, Yan X, Fan Q, Liu H, Liu X, Liu Z, et al. D-dimer levels on admission to predict in-hospital mortality in patients with Covid-19. *J Thromb Haemost* [Internet]. 2020 Jun 1 [cited 2021 May 14];18(6):1324–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32306492/>
  58. Wu C, Chen X, Cai Y, Xia J, Zhou X, Xu S, et al. Risk Factors Associated with Acute Respiratory Distress Syndrome and Death in Patients with Coronavirus Disease 2019 Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA Intern Med* [Internet]. 2020 Jul 1 [cited 2021 Jan 13];180(7):934–43. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32167524/>
  59. Eljilany I, Elzouki AN. D-dimer, fibrinogen, and il-6 in covid-19 patients with suspected venous thromboembolism: A narrative review [Internet]. Vol. 16, *Vascular Health and Risk Management*. Dove Medical Press Ltd; 2020 [cited 2021 Jan 12]. p. 455–62. Available from: </pmc/articles/PMC7672709/?report=abstract>
  60. Amgalan A, Othman M. Hemostatic laboratory derangements in COVID-19 with a focus on platelet count. *Platelets* [Internet]. 2020 Aug 17 [cited 2021 Jan 12];31(6):740–5. Available from:

<https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/09537104.2020.1768523>

61. Dillon K, Hook C, Coupland Z, Avery P, Taylor H, Lockyer A. Pre-hospital lowest recorded oxygen saturation independently predicts death in patients with COVID-19. *Br Paramed J* [Internet]. 2020 Dec 1 [cited 2021 May 15];5(3):59–65. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33456398/>
62. Maghbooli Z, Sahraian MA, Ebrahimi M, Pazoki M, Kafan S, Tabriz HM, et al. Vitamin D sufficiency, a serum 25-hydroxyvitamin D at least 30 ng/mL reduced risk for adverse clinical outcomes in patients with COVID-19 infection. *PLoS One* [Internet]. 2020 Sep 1 [cited 2021 Jan 13];15(9 September). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32976513/>
63. Munshi R, Hussein MH, Toraih EA, Elshazli RM, Jardak C, Sultana N, et al. Vitamin D insufficiency as a potential culprit in critical COVID-19 patients [Internet]. Vol. 93, *Journal of Medical Virology*. John Wiley and Sons Inc; 2021 [cited 2021 Jan 13]. p. 733–40. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32716073/>
64. de la Rica R, Borges M, Aranda M, Del Castillo A, Socias A, Payeras A, et al. Low albumin levels are associated with poorer outcomes in a case series of COVID-19 patients in Spain: A retrospective cohort study. *Microorganisms* [Internet]. 2020 Aug 1 [cited 2021 Jan 13];8(8):1–13. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3463882/>  
[/pmc/articles/PMC7463882/?report=abstract](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7463882/?report=abstract)
65. Ellinghaus, Davis; Degenhardt, Frauke; Bujanda, Luis; Buti, María; Arbillos, Agustín; Invernizzi, Pietro; Fernandez, Javier; Prati, Daniele; Baselli, Guido; Asselta, Rosanna; Grismrud, Marit; Milani, Chiara; Aziz, Fátima; Kassens, Jan;

- May, Sandra; Wendorf L. Genomewide Association Study of Severe Covid-19 with Respiratory Failure. *N Engl J Med* [Internet]. 2020 Oct 15 [cited 2021 Jan 13];383(16):1522–34. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32558485/>
66. Ray JG, Schull MJ, Vermeulen MJ, Park AL. Association Between ABO and Rh Blood Groups and SARS-CoV-2 Infection or Severe COVID-19 Illness. *Ann Intern Med* [Internet]. 2020 Nov 24 [cited 2021 Jan 13]; Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33226859/>
67. Chan JFW, Yuan S, Kok KH, To KKW, Chu H, Yang J, et al. A familial cluster of pneumonia associated with the 2019 novel coronavirus indicating person-to-person transmission: a study of a family cluster. *Lancet* [Internet]. 2020 Feb 15 [cited 2021 Jan 11];395(10223):514–23. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39510223/> /pmc/articles/PMC7159286/?report=abstract
68. Li Q, Guan X, Wu P, Wang X, Zhou L, Tong Y, et al. Early Transmission Dynamics in Wuhan, China, of Novel Coronavirus–Infected Pneumonia. *N Engl J Med* [Internet]. 2020 Mar 26 [cited 2021 Jan 11];382(13):1199–207. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31995857/>
69. Dhama K, Patel SK, Pathak M, Yatoo MI, Tiwari R, Malik YS, et al. An update on SARS-CoV-2/COVID-19 with particular reference to its clinical pathology, pathogenesis, immunopathology and mitigation strategies [Internet]. Vol. 37, *Travel Medicine and Infectious Disease*. Elsevier Inc.; 2020 [cited 2021 Jan 11]. p. 101755. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33226859/> /pmc/articles/PMC7260597/?report=abstract
70. Hu Z, Song C, Xu C, Jin G, Chen Y, Xu X, et al. Clinical characteristics of 24

- asymptomatic infections with COVID-19 screened among close contacts in Nanjing, China. *Sci China Life Sci* [Internet]. 2020 May 1 [cited 2021 Jan 11];63(5):706–11. Available from: [/pmc/articles/PMC7088568/?report=abstract](#)
71. Guan W, Ni Z, Hu Y, Liang W, Ou C, He J, et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med* [Internet]. 2020 Apr 30 [cited 2021 Jan 11];382(18):1708–20. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32109013/>
72. Mao R, Qiu Y, He JS, Tan JY, Li XH, Liang J, et al. Manifestations and prognosis of gastrointestinal and liver involvement in patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Gastroenterol Hepatol* [Internet]. 2020 Jul 1 [cited 2021 Jan 11];5(7):667–78. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32405603/>
73. Sun P, Qie S, Liu Z, Ren J, Li K, Xi J. Clinical characteristics of hospitalized patients with SARS-CoV-2 infection: A single arm meta-analysis. *J Med Virol* [Internet]. 2020 Jun 1 [cited 2021 Jan 11];92(6):612–7. Available from: [/pmc/articles/PMC7228255/?report=abstract](#)
74. Ma N, Li P, Wang X, Yu Y, Tan X, Chen P, et al. Ocular Manifestations and Clinical Characteristics of Children with Laboratory-Confirmed COVID-19 in Wuhan, China. *JAMA Ophthalmol* [Internet]. 2020 Oct 1 [cited 2021 Jan 11];138(10):1079–86. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32845280/>
75. Colavita F, Lapa D, Carletti F, Lalle E, Bordi L, Marsella P, et al. SARS-CoV-2 Isolation From Ocular Secretions of a Patient With COVID-19 in Italy With

- Prolonged Viral RNA Detection. *Ann Intern Med* [Internet]. 2020 Aug 4 [cited 2021 Jan 11];173(3):242–3. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32302380/>
76. Recalcati S. Cutaneous manifestations in COVID-19: a first perspective [Internet]. Vol. 34, *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. Blackwell Publishing Ltd; 2020 [cited 2021 Jan 11]. p. e212–3. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32215952/>
77. Galván Casas C, Català A, Carretero Hernández G, Rodríguez-Jiménez P, Fernández-Nieto D, Rodríguez-Villa Lario A, et al. Classification of the cutaneous manifestations of COVID-19: a rapid prospective nationwide consensus study in Spain with 375 cases. *Br J Dermatol* [Internet]. 2020 Jul 1 [cited 2021 Jan 11];183(1):71–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32348545/>
78. Zayet S, Kadiane-Oussou NJ, Lepiller Q, Zahra H, Royer PY, Toko L, et al. Clinical features of COVID-19 and influenza: a comparative study on Nord Franche-Comte cluster. *Microbes Infect* [Internet]. 2020 Oct 1 [cited 2021 Jan 11];22(9):481–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32561409/>
79. Klok FA, Kruip MJHA, van der Meer NJM, Arbous MS, Gommers DAMPJ, Kant KM, et al. Incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19. *Thromb Res* [Internet]. 2020 Jul 1 [cited 2021 Jan 11];191:145–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32291094/>
80. Zeng JH, Liu YX, Yuan J, Wang FX, Wu WB, Li JX, et al. First case of COVID-19 complicated with fulminant myocarditis: a case report and insights. *Infection* [Internet]. 2020 Oct 1 [cited 2021 Jan 11];48(5):773–7. Available from:

/pmc/articles/PMC7146072/?report=abstract

81. Tavazzi G, Pellegrini C, Maurelli M, Belliato M, Sciutti F, Bottazzi A, et al. Myocardial localization of coronavirus in COVID-19 cardiogenic shock. *Eur J Heart Fail* [Internet]. 2020 May 1 [cited 2021 Jan 11];22(5):911–5. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32275347/>
82. Liotta EM, Batra A, Clark JR, Shlobin NA, Hoffman SC, Orban ZS, et al. Frequent neurologic manifestations and encephalopathy-associated morbidity in Covid-19 patients. *Ann Clin Transl Neurol* [Internet]. 2020 Nov 1 [cited 2021 Jan 11];7(11):2221–30. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33016619/>
83. Restivo DA, Centonze D, Alesina A, Marchese-Ragona R. Myasthenia Gravis Associated With SARS-CoV-2 Infection. *Ann Intern Med* [Internet]. 2020 Aug 10 [cited 2021 Jan 11]; Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7429993/>
84. Toscano G, Palmerini F, Ravaglia S, Ruiz L, Invernizzi P, Cuzzoni MG, et al. Guillain–Barré Syndrome Associated with SARS-CoV-2. *N Engl J Med* [Internet]. 2020 Jun 25 [cited 2021 Jan 11];382(26):2574–6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32302082/>
85. Morris SB, Schwartz NG, Patel P, Abbo L, Beauchamps L, Balan S, et al. Case Series of Multisystem Inflammatory Syndrome in Adults Associated with SARS-CoV-2 Infection — United Kingdom and United States, March–August 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* [Internet]. 2020 Oct 9 [cited 2021 Jan 11];69(40):1450–6. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7561225/>



86. Nehme M, Braillard O, Alcoba G, Aebischer Perone S, Courvoisier D, Chappuis F, et al. COVID-19 Symptoms: Longitudinal Evolution and Persistence in Outpatient Settings. *Ann Intern Med* [Internet]. 2020 Dec 8 [cited 2021 Jan 13]; Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33284676/>
87. Carfi A, Bernabei R, Landi F. Persistent symptoms in patients after acute COVID-19 [Internet]. Vol. 324, *JAMA - Journal of the American Medical Association*. American Medical Association; 2020 [cited 2021 Jan 13]. p. 603–5. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32644129/>
88. Khan IH, Savarimuthu S, Leung MST, Harky A. The need to manage the risk of thromboembolism in COVID-19 patients [Internet]. Vol. 72, *Journal of Vascular Surgery*. Mosby Inc.; 2020 [cited 2021 Jan 12]. p. 799–804. Available from: [/pmc/articles/PMC7224653/?report=abstract](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33282060/)
89. Oualim S, Abdeladim S, Ouarradi A El, Bensahi I, Hafid S, Naitlho A, et al. Elevated levels of D-dimer in patients with COVID-19: prognosis value. *Pan Afr Med J* [Internet]. 2020 [cited 2021 Jan 12];35(Suppl 2):105. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33282060/>
90. Ruan Q, Yang K, Wang W, Jiang L, Song J. Clinical predictors of mortality due to COVID-19 based on an analysis of data of 150 patients from Wuhan, China [Internet]. Vol. 46, *Intensive Care Medicine*. Springer; 2020 [cited 2021 Jan 12]. p. 846–8. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7080116/>
91. Wong HYF, Lam HYS, Fong AHT, Leung ST, Chin TWY, Lo CSY, et al. Frequency and Distribution of Chest Radiographic Findings in Patients Positive

- for COVID-19. *Radiology* [Internet]. 2020 Aug 1 [cited 2021 Jan 12];296(2):E72–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32216717/>
92. Martinelli AW, Ingle T, Newman J, Nadeem I, Jackson K, Lane ND, et al. COVID-19 and pneumothorax: A multicentre retrospective case series. *Eur Respir J* [Internet]. 2020 [cited 2021 Jan 12];56(5). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32907891/>
93. Da Silva SJR, Silva CTA Da, Guarines KM, Mendes RPG, Pardee K, Kohl A, et al. Clinical and Laboratory Diagnosis of SARS-CoV-2, the Virus Causing COVID-19 [Internet]. Vol. 6, *ACS Infectious Diseases*. American Chemical Society; 2020 [cited 2021 Jan 12]. p. 2319–36. Available from: </pmc/articles/PMC7441751/?report=abstract>
94. Zhao W, Zhong Z, Xie X, Yu Q, Liu J. Relation between chest CT findings and clinical conditions of coronavirus disease (covid-19) pneumonia: A multicenter study. *Am J Roentgenol* [Internet]. 2020 May 1 [cited 2021 Jan 12];214(5):1072–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32125873/>
95. Bao C, Liu X, Zhang H, Li Y, Liu J. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) CT Findings: A Systematic Review and Meta-analysis. *J Am Coll Radiol* [Internet]. 2020 Jun 1 [cited 2021 Jan 12];17(6):701–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32283052/>
96. Salehi S, Abedi A, Balakrishnan S, Gholamrezanezhad A. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Systematic Review of Imaging Findings in 919 Patients. *Am J Roentgenol* [Internet]. 2020 Jul 1 [cited 2021 Jan 12];215(1):87–93. Available from: <https://www.ajronline.org/doi/10.2214/AJR.20.23034>

97. Peng QY, Wang XT, Zhang LN. Findings of lung ultrasonography of novel corona virus pneumonia during the 2019–2020 epidemic [Internet]. Vol. 46, Intensive Care Medicine. Springer; 2020 [cited 2021 Jan 12]. p. 849–50. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7080149/>
98. Islam N, Salameh J-P, Leeflang MM, Hooft L, McGrath TA, van der Pol CB, et al. Thoracic imaging tests for the diagnosis of COVID-19. Cochrane Database Syst Rev [Internet]. 2020 Nov 26 [cited 2021 Jan 12];(11). Available from: <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD013639.pub3/full>
99. Patel A, Jernigan DB, 2019-nCoV CDC Response Team. Initial public health response and interim clinical guidance for the 2019 novel coronavirus outbreak - United States, December 31, 2019-February 4, 2020. Am J Transplant [Internet]. 2020 Mar 1 [cited 2021 Jan 12];20(3):889–95. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32745377>
100. Interim Guidelines for Clinical Specimens for COVID-19 | CDC [Internet]. [cited 2021 Jan 12]. Available from: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-nCoV/lab/guidelines-clinical-specimens.html>
101. Hanson, Kimberly; Caliendo, Angela; Arias, Cesar; Hayden, Mary; Englund, Janet; Lee, Mark; Loeb, Mark; Patel, Robin; Alayli A. The Infectious Diseases Society of America Guidelines on the Diagnosis of COVID-19: Molecular Diagnostic Testing [Internet]. Idsociety. 2020 [cited 2021 Jan 12]. Available from: <https://www.idsociety.org/practice-guideline/covid-19-guideline-diagnostics/>
102. Xie X, Zhong Z, Zhao W, Zheng C, Wang F, Liu J. Chest CT for Typical

- Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Pneumonia: Relationship to Negative RT-PCR Testing. *Radiology* [Internet]. 2020 Aug 1 [cited 2021 Jan 12];296(2):E41–5. Available from: [/pmc/articles/PMC7233363/?report=abstract](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3233363/)
103. Long DR, Gombar S, Hogan CA, Greninger AL, O'Reilly-Shah V, Bryson-Cahn C, et al. Occurrence and Timing of Subsequent Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Reverse-transcription Polymerase Chain Reaction Positivity Among Initially Negative Patients. *Clin Infect Dis* [Internet]. 2020 Jun 7 [cited 2021 Jan 12]; Available from: [/pmc/articles/PMC7314163/?report=abstract](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32314163/)
104. Weissleder R, Lee H, Ko J, Pittet MJ. COVID-19 diagnostics in context [Internet]. Vol. 12, *Science Translational Medicine*. American Association for the Advancement of Science; 2020 [cited 2021 Jan 12]. p. 1931. Available from: <https://csb.aaas.org/>
105. Dinnes J, Deeks JJ, Adriano A, Berhane S, Davenport C, Dittrich S, et al. Rapid, point-of-care antigen and molecular-based tests for diagnosis of SARS-CoV-2 infection. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2020 Aug 26 [cited 2021 Jan 12];2020(8). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32845525/>
106. Liu R, Liu X, Yuan L, Han H, Shereen MA, Zhen J, et al. Analysis of adjunctive serological detection to nucleic acid test for severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) infection diagnosis. *Int Immunopharmacol* [Internet]. 2020 Sep 1 [cited 2021 Jan 12];86. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32619956/>
107. Xiao AT, Gao C, Zhang S. Profile of specific antibodies to SARS-CoV-2: The first

- report [Internet]. Vol. 81, Journal of Infection. W.B. Saunders Ltd; 2020 [cited 2021 Jan 12]. p. 147–78. Available from: [/pmc/articles/PMC7118534/?report=abstract](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33033173/)
108. Isho B, Abe KT, Zuo M, Jamal AJ, Rathod B, Wang JH, et al. Persistence of serum and saliva antibody responses to SARS-CoV-2 spike antigens in COVID-19 patients. *Sci Immunol* [Internet]. 2020 Oct 16 [cited 2021 Jan 12];5(52). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33033173/>
109. Iyer AS, Jones FK, Nodoushani A, Kelly M, Becker M, Slater D, et al. Persistence and decay of human antibody responses to the receptor binding domain of SARS-CoV-2 spike protein in COVID-19 patients. *Sci Immunol* [Internet]. 2020 Oct 16 [cited 2021 Jan 12];5(52). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33033172/>
110. Perreault J, Tremblay T, Fournier MJ, Drouin M, Beaudoin-Bussi eres G, Pr evost J, et al. Waning of SARS-CoV-2 RBD antibodies in longitudinal convalescent plasma samples within 4 months after symptom onset [Internet]. Vol. 136, *Blood*. American Society of Hematology; 2020 [cited 2021 Jan 12]. p. 2588–91. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33001206/>
111. Resoluci n Ministerial N  193-2020-MINSA | Gobierno del Per  [Internet]. [cited 2021 Jan 22]. Available from: <https://www.gob.pe/institucion/minsa/normas-legales/473575-193-2020-minsa>
112. Stokes EK, Zambrano LD, Anderson KN, Marder EP, Raz KM, El Burai Felix S, et al. Coronavirus Disease 2019 Case Surveillance — United States, January 22–May 30, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* [Internet]. 2020 Jun 19 [cited 2021

- Jan 13];69(24):759–65. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32555134/>
113. Day M. Covid-19: ibuprofen should not be used for managing symptoms, say doctors and scientists. *BMJ* [Internet]. 2020 Mar 17 [cited 2021 Jan 13];368:m1086. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32184201/>
114. Rinott E, Kozer E, Shapira Y, Bar-Haim A, Youngster I. Ibuprofen use and clinical outcomes in COVID-19 patients. *Clin Microbiol Infect* [Internet]. 2020 Sep 1 [cited 2021 Jan 13];26(9):1259.e5-1259.e7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32535147/>
115. Lund LC, Kristensen KB, Reilev M, Christensen S, Thomsen RW, Christiansen CF, et al. Adverse outcomes and mortality in users of non-steroidal anti-inflammatory drugs who tested positive for SARS-CoV-2: A Danish nationwide cohort study. *PLoS Med* [Internet]. 2020 Sep 1 [cited 2021 Jan 13];17(9). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32898149/>
116. Thachil J, Tang N, Gando S, Falanga A, Cattaneo M, Levi M, et al. ISTH interim guidance on recognition and management of coagulopathy in COVID-19. *J Thromb Haemost* [Internet]. 2020 May 1 [cited 2021 Jan 13];18(5):1023–6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32338827/>
117. Berlin DA, Gulick RM, Martinez FJ. Severe Covid-19. *N Engl J Med* [Internet]. 2020 Dec 17 [cited 2021 Jan 13];383(25):2451–60. Available from: <https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMcp2009575>
118. Berlin DA, Gulick RM, Martinez FJ. Severe Covid-19. *N Engl J Med* [Internet]. 2020 Dec 17 [cited 2021 Jan 13];383(25):2451–60. Available from:

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32412710/>

119. 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* [Internet]. 2020 Jul 30 [cited 2021 Jan 13];370. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32732190/>
120. Asselah T, Durantel D, Pasmant E, Lau G, Schinazi RF. COVID-19: Discovery, diagnostics and drug development [Internet]. Vol. 74, *Journal of Hepatology*. Elsevier B.V.; 2021 [cited 2021 Jan 13]. p. 168–84. Available from: </pmc/articles/PMC7543767/?report=abstract>
121. Lamontagne F, Agoritsas T, MacDonald H, Leo YS, Diaz J, Agarwal A, et al. A living WHO guideline on drugs for covid-19. *BMJ* [Internet]. 2020 Sep 4 [cited 2021 Jan 13];370. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32887691/>
122. Blaising J, Polyak SJ, Pécheur EI. Arbidol as a broad-spectrum antiviral: An update [Internet]. Vol. 107, *Antiviral Research*. Elsevier B.V.; 2014 [cited 2021 Jan 13]. p. 84–94. Available from: </pmc/articles/PMC7113885/?report=abstract>
123. Cai Q, Yang M, Liu D, Chen J, Shu D, Xia J, et al. Experimental Treatment with Favipiravir for COVID-19: An Open-Label Control Study. *Engineering*. 2020 Oct 1;6(10):1192–8.
124. Freedberg DE, Conigliaro J, Wang TC, Tracey KJ, Callahan M V., Abrams JA, et al. Famotidine Use Is Associated With Improved Clinical Outcomes in Hospitalized COVID-19 Patients: A Propensity Score Matched Retrospective Cohort Study. *Gastroenterology* [Internet]. 2020 Sep 1 [cited 2021 Jan 13];159(3):1129-1131.e3. Available from:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7242191/>

125. Hung IFN, Lung KC, Tso EYK, Liu R, Chung TWH, Chu MY, et al. Triple combination of interferon beta-1b, lopinavir–ritonavir, and ribavirin in the treatment of patients admitted to hospital with COVID-19: an open-label, randomised, phase 2 trial. *Lancet* [Internet]. 2020 May 30 [cited 2021 Jan 13];395(10238):1695–704. Available from: [/pmc/articles/PMC7211500/?report=abstract](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7211500/?report=abstract)
126. Richardson P, Griffin I, Tucker C, Smith D, Oechsle O, Phelan A, et al. Baricitinib as potential treatment for 2019-nCoV acute respiratory disease [Internet]. Vol. 395, *The Lancet*. Lancet Publishing Group; 2020 [cited 2021 Jan 13]. p. e30–1. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7137985/>
127. Titanji BK, Farley MM, Mehta A, Connor-Schuler R, Moanna A, Cribbs SK, et al. Use of Baricitinib in Patients With Moderate to Severe Coronavirus Disease 2019. *Clin Infect Dis* [Internet]. 2020 Jun 29 [cited 2021 Jan 13]; Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32597466/>
128. Clark E, Guilpain P, Filip IL, Pansu N, Le Bihan C, Cartron G, et al. Convalescent plasma for persisting COVID-19 following therapeutic lymphocyte depletion: a report of rapid recovery [Internet]. Vol. 190, *British Journal of Haematology*. Blackwell Publishing Ltd; 2020 [cited 2021 Jan 13]. p. e154–6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32593180/>
129. Piechotta V, Chai KL, Valk SJ, Doree C, Monsef I, Wood EM, et al. Convalescent plasma or hyperimmune immunoglobulin for people with COVID-19: a living systematic review [Internet]. Vol. 2020, *Cochrane Database of Systematic*



- Reviews. John Wiley and Sons Ltd; 2020 [cited 2021 Jan 13]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32648959/>
130. Furtado RHM, Berwanger O, Fonseca HA, Corrêa TD, Ferraz LR, Lapa MG, et al. Azithromycin in addition to standard of care versus standard of care alone in the treatment of patients admitted to the hospital with severe COVID-19 in Brazil (COALITION II): a randomised clinical trial. *Lancet* [Internet]. 2020 Oct 3 [cited 2021 Jan 13];396(10256):959–67. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32896292/>
131. Rosenberg ES, Dufort EM, Udo T, Wilberschied LA, Kumar J, Tesoriero J, et al. Association of Treatment with Hydroxychloroquine or Azithromycin with In-Hospital Mortality in Patients with COVID-19 in New York State. *JAMA - J Am Med Assoc* [Internet]. 2020 Jun 23 [cited 2021 Jan 13];323(24):2493–502. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32392282/>
132. Cavalcanti AB, Zampieri FG, Rosa RG, Azevedo LCP, Veiga VC, Avezum A, et al. Hydroxychloroquine with or without Azithromycin in Mild-to-Moderate Covid-19. *N Engl J Med* [Internet]. 2020 Nov 19 [cited 2021 Jan 13];383(21):2041–52. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32706953/>
133. Escobar G, Matta J, Taype-Huamaní W, Ayala R, Amado J. Características clínicoepidemiológicas de pacientes fallecidos por COVID-19 en un hospital nacional de Lima, Perú. *Rev la Fac Med Humana* [Internet]. 2020 Mar 27 [cited 2021 Jan 11];20(2):180–5. Available from: <http://revistas.urp.edu.pe/index.php/RFMH>

134. Lozano Y, Palacios E V. Factores asociados a la hospitalización de pacientes con COVID-19 en la Unidad de Cuidados Intensivos de una clínica en 2020. *Horiz Médico* [Internet]. 2020 Dec 30 [cited 2021 May 14];21(1):e1379. Available from: <https://doi.org/10.24265/horizmed.2021.v21n1.09>
135. Guo W, Li M, Dong Y, Zhou H, Zhang Z, Tian C, et al. Diabetes is a risk factor for the progression and prognosis of COVID-19. *Diabetes Metab Res Rev* [Internet]. 2020 Oct 1 [cited 2021 May 15];36(7). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32233013/>
136. Targher G, Mantovani A, Wang XB, Yan HD, Sun QF, Pan KH, et al. Patients with diabetes are at higher risk for severe illness from COVID-19 [Internet]. Vol. 46, *Diabetes and Metabolism*. Elsevier Masson SAS; 2020 [cited 2021 May 15]. p. 335–7. Available from: </pmc/articles/PMC7255326/>
137. Shang J, Wang Q, Zhang H, Wang X, Wan J, Yan Y, et al. The Relationship Between Diabetes Mellitus and COVID-19 Prognosis: A Retrospective Cohort Study in Wuhan, China. *Am J Med* [Internet]. 2021 Jan 1 [cited 2021 May 15];134(1):e6–14. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32653423/>
138. Petrie JR, Guzik TJ, Touyz RM. Diabetes, Hypertension, and Cardiovascular Disease: Clinical Insights and Vascular Mechanisms [Internet]. Vol. 34, *Canadian Journal of Cardiology*. Elsevier Inc.; 2018 [cited 2021 May 15]. p. 575–84. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29459239/>
139. Wan S, Yi Q, Fan S, Lv J, Zhang X, Guo L, et al. Characteristics of lymphocyte subsets and cytokines in peripheral blood of 123 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus pneumonia (NCP) [Internet]. *medRxiv*. medRxiv; 2020 [cited

2021 May 14]. p. 2020.02.10.20021832. Available from:  
<https://doi.org/10.1101/2020.02.10.20021832>

140. Zhan H, Chen H, Liu C, Cheng L, Yan S, Li H, et al. Diagnostic Value of D-Dimer in COVID-19: A Meta-Analysis and Meta-Regression. *Clin Appl Thromb Hemost* [Internet]. 2021 Jan 1 [cited 2021 May 15];27:10760296211010976. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33926262>
141. Rawson TM, Moore LSP, Zhu N, Ranganathan N, Skolimowska K, Gilchrist M, et al. Bacterial and Fungal Coinfection in Individuals with Coronavirus: A Rapid Review to Support COVID-19 Antimicrobial Prescribing. *Clin Infect Dis* [Internet]. 2020 Nov 1 [cited 2021 May 17];71(9):2459–68. Available from: </pmc/articles/PMC7197596/?report=abstract>
142. Hughes S, Troise O, Donaldson H, Mughal N, Moore LSP. Bacterial and fungal coinfection among hospitalized patients with COVID-19: a retrospective cohort study in a UK secondary-care setting. *Clin Microbiol Infect* [Internet]. 2020 Oct 1 [cited 2021 May 17];26(10):1395–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32603803/>

## 9. ANEXOS

### ANEXO N°01: FICHA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

Nombres y Apellidos: \_\_\_\_\_  
DNI: \_\_\_\_\_ Cel.: \_\_\_\_\_

#### 1. Características previas a hospitalización:

1.1. Edad en años cumplidos: \_\_\_\_\_

1.2. Sexo:  Femenino  Masculino

1.3. Antecedentes de riesgo

Ninguno  Diabetes mellitus tipo 2  Hipertensión arterial  
 Otro: \_\_\_\_\_

1.4. Medicación previa al ingreso

Sí  
Descripción: \_\_\_\_\_  
 No

1.5. Diagnóstico inicial

Tipo de prueba:  Prueba rápida de detección de anticuerpos  RT-PCR  
Prueba RT-PCR positiva  Sí  No  
Prueba rápida de detección de anticuerpos positiva:  
 IgM  IgG  Ambos  No

#### 2. Características clínicas al ingreso al Hospital:

Ingreso a emergencia: Fecha: \_\_/\_\_/\_\_  
 Ingreso a hospitalización: Fecha: \_\_/\_\_/\_\_

2.1. Grado de severidad registrada en el diagnóstico de ingreso:

Moderada  Severa

2.2. Signos vitales y de evaluación reportados al ingreso:

SatO2% (sin flujo O2): \_\_\_\_\_

2.3. Hallazgos de laboratorio (primer hallazgo registrado en la historia clínica):

Examen	Valor	Examen	Valor
Dímero D		PCR	
Plaquetas		Linfocitos	
Leucocitos			

#### 3. Fin de la Hospitalización

3.1. Desenlace

Fallecido: Fecha: \_\_/\_\_/\_\_  Alta: Fecha: \_\_/\_\_/\_\_

3.2. Tiempo total de hospitalización en días: \_\_\_\_\_