



República Bolivariana de Venezuela
Universidad de Los Andes
Instituto Autónomo Hospital Universitario de Los Andes
División de Postgrado
Especialidad en Medicina Interna



**FACTORES CLÍNICOS Y PERSONALES ASOCIADOS A LA EVOLUCIÓN DEL
COVID-19 EN PACIENTES HOSPITALIZADOS EN EL IAHULA EN EL
PERIODO DE MAYO A SEPTIEMBRE DEL AÑO 2020**

www.bdigital.ula.ve

Autora

Dra. Genesis Carolina Hernández Pérez

Residente del tercer año del postgrado de medicina interna

Tutor

Dr. José Manuel Barboza Vilchez

MgS.Inmunólogo y Epidemiólogo

Mérida, octubre del 2020

C.C.Reconocimiento

**FACTORES CLÍNICOS Y PERSONALES ASOCIADOS A LA EVOLUCIÓN
DEL COVID-19 EN PACIENTES HOSPITALIZADOS EN EL IAHULA EN EL
PERIODO DE MAYO A SEPTIEMBRE DEL AÑO 2020**

www.bdigital.ula.ve

**TRABAJO ESPECIAL DE GRADO PRESENTADO POR LA MÉDICO GENESIS CAROLINA
HERNADEZ PEREZ, CI: 19.947.478 ANTE EL CONSEJO DE LA FACULTAD DE MEDICINA DE LA
UNIVERSIDAD DE LOS ANDES COMO CREDENCIAL DE MÉRITO PARA LA OBTENCIÓN DEL
GRADO DE ESPECIALISTA EN MEDICINA INTERNA.**

Autora

Dra. Genesis Carolina Hernández Pérez.
Residente del tercer año del postgrado de medicina interna

Tutor

Dr. José Manuel Barboza Vilchez.

Medico de Salud Pública III.
Magister Scientiae en Inmunología.
Jefe del departamento de Epidemiología del IAHULA.

www.bdigital.ula.ve

AGRADECIMIENTOS

A Dios quien siempre me ha guiado, dado la fuerza, voluntad y valentía de seguir adelante.

A mi familia mi padre Wilmer Hernández, Mi madre Mirza Pérez y mis hermanos Indira Hernández, Gabriel Hernández y Dayana Hernández quienes son mi mayor motivación para alcanzar mis objetivos.

A Salim Makoukji mi compañero de vida quien me apoya en los días soleados y en las noches grises y saca la mejor versión de mi

A mis profesores de postgrado por su profesionalismo, el mejor ejemplo a seguir mi admiración absoluto para ellos.

Al Dr. José Manuel Barboza y al Dr. Ciro Angulo quienes han sido pilares fundamentales en la batalla contra el COVID 19.

A mis compañeros de postgrado, las 12 fantásticas personalidades quien hicieron estos 3 años más fácil de llevar.

A los pacientes quien inspiraron la realización de este estudio y hacen que todos los días quiera ser mejor persona y por supuesto mejor médico.

INDICE DE CONTENIDO

	Pag
Resumen.....	viii
Abstrac.....	ix
Introducción.....	10
Planteamiento del problema.....	11
Justificación.....	13
Antecedentes.....	14
Marco teórico.....	18
Marco metodológico.....	26
Resultados.....	29
Discusión.....	38
Conclusiones.....	44
Recomendaciones.....	45
Bibliografía.....	46
Anexos.....	50

INDICE DE TABLAS

	Pag
Tabla 1. Distribución de las frecuencias de las variables sociodemográficas de los pacientes con COVID-19 evaluados en el IAHULA, mayo – septiembre 2020.....	29
Tabla 2. Valores de la probabilidad de riesgo que poseen las condiciones patológicas crónicas degenerativas no transmisibles en los pacientes COVID-19 evaluados en el IAHULA, mayo – septiembre 2020.....	31
Tabla 3. Complicaciones encontradas durante la hospitalización de los pacientes COVID-19 evaluados en el IAHULA, mayo – septiembre 2020.....	32
Tabla 4. Frecuencias, descriptivos y significancia del tratamiento farmacológico de los pacientes CODID-19 evaluados en el IAHULA, mayo – septiembre 2020.....	33

www.bdigital.ula.ve

INDICE DE FIGURAS

	Pag
Figura 1. Distribución en la frecuencia de la presentación clínica en los pacientes con COVID19.....	30
Figura 2. Comportamiento epidemiológico de la edad y el género según la presentación clínica del COVID-19 IAHULA mayo – septiembre del 2020.....	30
Figura 3. Promedio y distribución de los días del cuadro prodrómico, asistencia al centro hospitalario y saturación de oxígeno al ingreso hospitalario de los pacientes COVID19 del IAHULA mayo – septiembre 2020.....	34
Figura 4. Promedio de días de la estancia hospitalaria y su relación con la saturación con oxígeno al ingreso en los pacientes COVID-19 del IAHULA mayo – septiembre 2020.....	35
Figura 5. Relación de la saturación de ingreso con el desenlace de la enfermedad en los pacientes COVID-19 del IAHULA mayo – septiembre 2020.....	36
Figura 6. Distribución en la frecuencia del desenlace de la enfermedad en los pacientes COVID-19 del IAHULA mayo – septiembre 2020.....	36
Gráfico 7. Distribución porcentual en la frecuencia del resultado de las pruebas de diagnóstico viral de los pacientes con COVID-19 del IAHULA mayo – septiembre 2020.....	37

Factores clínicos y personales asociados a la evolución del COVID-19 en pacientes hospitalizados en el IAHULA en el periodo de mayo a septiembre del año 2020

Autor: Dra. Genesis Carolina Hernández Pérez

Tutor: Dr. José Manuel Barboza Vilchez

Mérida, octubre del 2020.

Introducción: Actualmente el mundo se encuentra luchando en contra de la que quizás es la pandemia más severa a la que se haya enfrentado la humanidad. Es importante que el médico que se encuentre en el área COVID-19 conozca las generalidades clínico- epidemiológicas de la enfermedad con el fin de que se pueda lograr un diagnóstico certero y precoz para que la enfermedad no ponga en riesgo la salud de la población. **Objetivo:** Determinar los factores clínicos asociados a la evolución de los pacientes con COVID-19 hospitalizados en el IAHULA en el periodo de mayo a septiembre del año 2020. **Tipo de estudio:** observacional, descriptivo, correlacional de corte transversal retrospectivo. **Metodología:** se revisaron las historias de 145 pacientes. Los datos obtenidos fueron procesados en el SPSS v22. Los análisis inferenciales se consideraron significativos con un valor de $p < 0,050$. **Resultados:** El promedio de edad fue $58,9 \pm 14,8$ años. El grupo de edad más frecuente fue el del adulto medio (41-64 años). El género más frecuente fue el masculino. La obesidad representó un riesgo muy elevado, comparada con otras comorbilidades de desarrollar la forma complicada de la enfermedad. La azitromicina, dexametasona y enoxaparina tienen una relación estadística positiva y asociación moderada con el desenlace de la enfermedad. En esta muestra predominó el alta médica (52%) comparada con el descenso. El porcentaje de la saturación de oxígeno si guardó relación significativa con el desenlace de la enfermedad; es decir, fue menor el grado de saturación de ingreso al área de hospitalización en aquellos pacientes que fallecieron. **Conclusiones:** La alta médica fue el evento más frecuente pero la mortalidad fue elevada comparada con datos internacionales. Cabe destacar que el tratamiento farmacológico de los pacientes no fue el más adecuado en relación al mantenimiento y a las dosis de los mismos. Se encontró una elevada incidencia de complicaciones asociadas las cuales se deben estudiar con mayor relación para establecer protocolos de atención.

Palabras claves: tratamiento, COVID-19, factores de riesgo, factores epidemiológicos.

ABSTRAC

Clinical and personal factors associated with the evolution of COVID-19 in patients hospitalized at IAHULA in the period may to September 2020

Introduction: The world is currently fighting against what is perhaps the most severe pandemic that humanity has ever faced. It is important that the doctor who is in the COVID-19 area knows the clinical-epidemiological generalities of the disease in order that an accurate and early diagnosis can be achieved so that the disease does not put the health of the population at risk. Objective: To determine the clinical factors associated with the evolution of patients with COVID-19 hospitalized at the IAHULA in the period from May to September 2020. Type of study: observational, descriptive, correlational, retrospective cross-section. Methodology: the records of 145 patients were reviewed. The data obtained were processed in SPSS v22. Inferential analyzes were considered significant with a value of $p < 0.050$. Results: The mean age was 58.9 ± 14.8 years. The most frequent age group was the middle adult (41-64 years). The most frequent gender was male. Obesity represented a very high risk, compared with other comorbidities, of developing the complicated form of the disease. Azithromycin, dexamethasone, and enoxaparin have a positive statistical relationship and moderate association with the outcome of the disease. In this sample, medical discharge predominated (52%) compared with descent. The percentage of oxygen saturation was significantly related to the outcome of the disease; that is, the degree of saturation of admission to the hospitalization area was lower in those patients who died. Conclusions: Medical discharge was the most frequent event but mortality was high compared to international data. It should be noted that the pharmacological treatment of the patients was not the most appropriate in relation to maintenance and their doses. A high incidence of associated complications was found, which should be studied with a greater relationship to establish care protocols.

Keywords: treatment, COVID-19, risk factors, epidemiological factors.

INTRODUCCIÓN

Los virus respiratorios constituyen probablemente la causa más frecuente de enfermedad infecciosa aguda en el adulto.¹ Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), en los últimos veinte años se han registrado varias epidemias virales provocadas por el SARS-CoV (2002), la influenza H1N1 (2009) y el MERS-CoV (2012).² En diciembre del 2019, se identificaron varios casos de una neumonía atípica en Wuhan, China.³ Luego, en enero del 2020, las autoridades chinas identificaron como agente causal del brote un nuevo virión de la familia *Coronaviridae* que posteriormente ha sido denominado SARS-CoV2.⁴ El mismo año en marzo se reconoció la situación de la enfermedad como una pandemia; debido a su rápida y fácil transmisión, cantidad de casos y mortalidad.⁵

El informe de la OMS hasta el 6 de octubre muestra que el número de casos nuevos por semana se ha mantenido estable en 2 millones durante las últimas tres semanas. El total acumulado supera los 34,8 millones de casos. Se han reportado más de 1 millón de muertes a nivel mundial, de los cuales la mayoría se informó en la Región de las Américas (55%), seguida de Europa (23%). Así mismo, la OMS informó que 5 países: India, Estados Unidos de América, Brasil, Argentina y Francia, representan el 60% de los nuevos casos globales.⁶

Desde el inicio de la enfermedad; los centros de salud de los diferentes países han elaborado sus propios protocolos clínicos-terapéuticos con el fin de disminuir el tiempo de hospitalización, complicaciones y muertes por el COVID-19.^{7, 8} En la actualidad, el hospital universitario de Los Andes (IAHULA) de Mérida-Venezuela funciona como centro de cuarto nivel de atención y referencia del occidente del país para el manejo de los pacientes con síntomas respiratorios. De igual forma, al igual que el resto de los centros asistenciales del mundo, está en búsqueda de optimizar el protocolo de atención de los pacientes COVID-19. Con el fin de aportar datos de interés clínicos basados en la experiencia de los pacientes atendidos hasta el momento en el IAHULA, el presente estudio buscó se indagar sobre los factores de riesgo que estuvieron asociados a la evolución clínica de los pacientes hospitalizados con síntomas respiratorios de moderados a graves. Así mismo, se evaluó las medidas terapéuticas empleadas, días de hospitalización que tuvieron los pacientes, estado respiratorio y si estos parámetros guardaron relación con lo que ocurre en el desenlace clínico final del paciente.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Los coronavirus pueden causar enfermedades respiratorias, entéricas, hepáticas y neurológicas.^{9, 10} Estos pueden pasar inadvertidos o producir cuadros clínicos que van desde el resfriado común, hasta otros más graves similar a los producidos por el SARS y MERS-CoV.¹¹ En el caso del neoagente SARS-CoV-2 la presentación clínica varía de casos leves a graves, aunque su comportamiento en los seres humanos sigue en estudio. A pesar de esto, las investigaciones realizadas hasta ahora describen al sistema respiratorio como el más afectado.⁸

La infección compromete el parénquima pulmonar y ocasiona neumonías atípicas que dificultan la adecuada ventilación y el intercambio gaseoso; lo que conlleva a la asistencia ventilatoria, hospitalización y finalmente la muerte en muchos casos. Sin embargo, el espectro clínico predominante se ha caracterizado por presentarse en los pacientes manifestaciones respiratorias que se consideran como leves (80% de los casos). El resto se distribuyen en pacientes con presentación moderada que ameritan estancia hospitalaria (15% de los casos) y neumonías graves (5% de los casos), las cuales ameritan manejo en terapia intensiva, intubación, fármacos parenterales, soporte vital, entre otros.¹²

El cuadro clínico que se presenta en el COVID-19 se caracteriza por: tos, anosmia-disgeusia, malestar faríngeo, disnea de diferentes grados, otro de los síntomas son la fiebre y toque al estado general, y en menor medida se han reportado diarrea, dolor abdominal, incluso abdomen agudo, dermatosis diversas e insuficiencias orgánicas en los casos graves.¹³ Ahora bien, los determinantes en la evolución clínica y el pronóstico de estos pacientes pueden estar relacionados con las características clínico demográficas como la edad, comorbilidades asociadas, inmunocompetencia, terapia empleada, manejo en los diferentes centros asistenciales del mundo y su condición sanitaria.⁸

Las observaciones del comportamiento clínico-demográfico de los pacientes hospitalizados describen con mayor frecuencia al grupo etario adulto mayor (>65 años) y al sexo masculino como las condicionantes con mayor afectación.^{13, 14} Empero, a medida que avanza la pandemia, se ha visto la presión selectiva sobre la infectividad del virión afectando a jóvenes; lo que da a pensar que influyen otros factores, como la

inmunogenética. Estudios han demostrado polimorfismos en los genes *ACE2* y *TMPRSS2* como causantes de los casos severos de COVID-19.¹⁵

Las comorbilidades asociadas también juegan un papel importante en la gravedad de la presentación clínica de la enfermedad. La presencia de antecedentes patológicos como hipertensión arterial (HTA), diabetes mellitus (DM) o enfermedad renal crónica (ERC) se han vinculado a la forma severa del COVID-19.¹⁶ Otras de las variables implicadas en la tórpida evolución de estos pacientes es la obesidad, ya que esta se considera un factor de riesgo para más de 20 condiciones crónicas.^{17, 18} Uno de los factores que se ha correlacionado con la severidad de la enfermedad son los hábitos psicobiológicos como el fumar tabaco. Un grupo de expertos en salud pública estableció que los fumadores tienen más probabilidades de desarrollar síntomas graves en caso de padecer COVID-19.¹⁹

Dada la aparición emergente de esta nueva entidad, su rápida propagación, tasa infección y letalidad, no existen hasta el momento lineamientos aceptados universalmente en la intervención farmacológica de la enfermedad.⁷ Básicamente el pilar del tratamiento ha sido el manejo de la hipoxemia en los casos graves en unidades de cuidados intensivos (UCI). Los fármacos que han sido estudiados cuya eficacia aún siguen siendo controvertida; son los corticoides sistémicos, lopinavir/ritonavir, hidroxicloroquina, remdesivir, inhibidores de interleucina 6 (iIL-6), plasma de pacientes convalecientes, profilaxis antitrombótica, antibioticoterapia, estrategia ventilatoria y membrana de oxigenación extracorpórea (ECMO).^{7, 20}

Al ingresar el paciente a hospitalización, se busca frenar la respuesta inflamatoria sistémica ocasionada por el virus, que va acompañada de una tormenta de citocinas, esto provoca alteraciones en el balance entre los mecanismos pro- y anticoagulantes favoreciendo la disfunción endotelial. Así mismo existen complicaciones asociadas que deben ser tratadas; la principal es el síndrome de distrés respiratorio agudo, shock séptico, arritmias, enfermedad renal y coagulación intravascular diseminada (CID) es por esto que la terapia debe ser manejada según la evidencia probada en diferentes estudios y dirigida a tratar el agente causal y sus complicaciones.²¹

JUSTIFICACIÓN

El COVID-19 presenta un amplio espectro de manifestaciones clínicas, que van desde una infección asintomática hasta una neumonía severa acompañada de falla multisistémica que puede conducir a la muerte del paciente. Es conocido que la respuesta inmune al SARS-CoV-2 involucra a todos los componentes del sistema inmune que juntos son responsables de la eliminación viral y la recuperación de la infección. No obstante, la respuesta inmunitaria está implicada en la progresión de la enfermedad a un proceso más severo y letal.^{16, 17} En el estado Mérida se desconocen los factores asociados a un desenlace clínico favorable o desfavorable. Puesto que el manejo clínico de los pacientes sigue siendo cuestionado y contradictorio a nivel mundial, nacional y regional; es importante estudiar hasta el momento las relaciones del tratamiento, presencia o ausencia de comorbilidades asociadas y el estado respiratorio a las condicionantes de mortalidad y los factores de supervivencia. Este trabajo de investigación tuvo como objetivo revelar el comportamiento clínico-terapéutico-diagnóstico en pacientes COVID-19 cohorte transversal en Mérida, Venezuela.

www.bdigital.ula.ve

ANTECEDENTES

Autor	Título del estudio	Objetivo	Tipo de estudio	Resultados
Chen y cols, feb 2020. ²²	<i>Características epidemiológicas y clínicas de 99 casos de neumonía por el nuevo coronavirus del 2019 en Wuhan, China.</i>	Aclarar las características epidemiológicas y clínicas de la neumonía por el 2019-nCoV.	Descriptivo.	La edad promedio de los pacientes fue de 55,5 años, incluidos 67 hombres y 32 mujeres. Los pacientes tenían manifestaciones clínicas de fiebre (83%), tos (82 %), disnea (31%), dolor muscular (11%), confusión (9%), cefalea (8%), dolor de garganta (5%), rinorrea (4%), dolor en el pecho (2%), diarrea (2%) y náuseas y vómitos (1 1%). El 17% desarrollaron un SDRA.
Wang y cols, feb 2020. ²³	<i>Características clínicas de 138 pacientes hospitalizados con neumonía infectados por el nuevo coronavirus de 2019 en Wuhan, China.</i>	Describir las características epidemiológicas y clínicas de los pacientes.	Serie de casos retrospectivos	El 26,1% de los pacientes fueron trasladados a la UCI debido a complicaciones, incluido el síndrome de dificultad respiratoria aguda (61,1%), arritmia (44,4%) y shock (30,6%).
Wu y colaboradores, feb 2020. ²⁴	<i>Características y lecciones importantes del brote de enfermedad de coronavirus 2019 (COVID-19) en China: Resumen de un informe de 72 314 casos del Centro Chino para el Control y la Prevención de Enfermedades.</i>	Informar los hallazgos claves de este informe y analizar la comprensión y las lecciones emergentes de la epidemia de COVID-19.	Descriptivo.	La mayoría de los pacientes tenían entre 30 y 79 años de edad (87%), el 14% fueron graves), y el 5% fueron críticos. La tasa general de letalidad fue del 2,3% entre las personas con enfermedades comórbidas preexistentes: 10,5% por enfermedad cardiovascular, 7,3% por diabetes, 6,3% por

				enfermedad respiratoria crónica, 6,0% por hipertensión y 5,6% por cáncer.
Zhou y colaboradores, mar 2020. ²⁵	<i>Evolución clínica y factores de riesgo de mortalidad de pacientes adultos hospitalizados con COVID-19 en Wuhan, China.</i>	Describir los factores de riesgo de mortalidad y un curso clínico detallado de la enfermedad, incluida la diseminación viral.	Cohorte retrospectivo y multicéntrico.	El 48% de los pacientes tenían una comorbilidad, siendo la hipertensión la más común en un 30%, seguida de la diabetes con 19% y la enfermedad coronaria con 15%. 181 (95%) de los pacientes recibieron antibióticos y 41 (21%) recibieron antivirales. El uso sistemático de corticosteroides e inmunoglobulinas intravenosas difirió significativamente entre los no supervivientes y los supervivientes. La sepsis fue la complicación observada con mayor frecuencia, seguida de insuficiencia respiratoria, SDRA, insuficiencia cardíaca y shock séptico y concluyen que la edad avanzada, los niveles elevados de dímero D y la puntuación SOFA alta podrían ayudar a los médicos a identificar en una etapa temprana a los pacientes con COVID-19 que tienen un pronóstico desfavorable
Yang y colaboradores, may 2020. ⁸	<i>Evolución clínica y resultados de</i>	Describir el curso clínico y los resultados	Observacional retrospectivo unicéntrico.	Este estudio se incluyó 52 (7%) pacientes

	<i>pacientes críticamente enfermos con neumonía por SARS-CoV-2 en Wuhan, China.</i>	de los pacientes críticamente enfermos con neumonía por SARS-CoV-2.		críticamente enfermos. La edad media fue de 59,7 años y 27 (52%) eran mayores de 60 años 35 (67%) pacientes eran hombres. (40%) pacientes tenían enfermedades crónicas, incluidas enfermedades cerebrovasculares en siete (13,5%) pacientes, los cuales fallecieron a los 28 días.
Liu y colaboradores, may 2020. ²⁶	<i>Análisis de factores asociados con los resultados de la enfermedad en pacientes hospitalizados con enfermedad del nuevo coronavirus de 2019.</i>	Investigar los factores que afectan la progresión de la neumonía en pacientes con COVID-19.	Descriptivo correlacional.	Los pacientes del grupo de progresión eran significativamente mayores que los del grupo de mejora / estabilización de la enfermedad 33 frente a 37 años. Además, fue mayor la proporción de pacientes con insuficiencia respiratoria. Los pacientes en el grupo de progresión tenían más probabilidades de recibir asistencia respiratoria de alto nivel que en el grupo de mejora / estabilización. El análisis logístico multivariante indicó que la edad, antecedentes de tabaquismo, temperatura corporal máxima al ingreso.
Deng y colaboradores, jun 2020. ²⁷	<i>Características clínicas de los casos fatales y recuperados de la enfermedad por coronavirus</i>	Analizar las características clínicas de los pacientes que sucumbieron y se recuperaron	Retrospectivo	La mediana de edad del grupo de muerte fue mayor que la del grupo recuperado frente a años. Al ingreso, las proporciones de

	<i>2019 en Wuhan, China.</i>	de la enfermedad del nuevo coronavirus de 2019 (COVID - 19)		pacientes con síntomas de disnea y expectoración fueron significativamente mayores en el grupo de muerte. La saturación de oxígeno en sangre fue significativamente menor en el grupo de muerte.
Xu y colaboradores. Abr 2020. ²⁸	<i>Análisis de las características clínicas y construcción del modelo de alerta temprana de pacientes con enfermedad grave / crítica por coronavirus 2019.</i>	Analizar las características clínicas de los pacientes críticos con enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19).	Retrospectivo	En comparación con el grupo normal, los pacientes del grupo grave eran de mayor edad y con mayor proporción de enfermedades básicas, mayor índice de masa corporal (IMC), mayor incidencia de taquipnea, fiebre alta persistente, saturación de oxígeno en sangre periférica (SpO2) <95%, mientras que los leucocitos disminuyeron, los niveles de interleucina-6 (IL-6), proteína C reactiva (CRP) y proteína amiloide a sérica (AEA) y la TC mostraron una mayor incidencia de lesiones del lóbulo multipulmonar.

MARCO TEORICO

BASES TEORICAS

Los *Orthocoronaviridae* son los agentes etiológicos del síndrome respiratorio agudo severo. En el mismo se encuentran el SARS – CoV1 y 2. Taxonómicamente en la familia *Coronaviridae* que incluyen genogrupos filogenéticamente similares de virus ARN monocatenario con una nucleocápside helicoidal y puntas en forma de corona en la superficie del virus de donde esta familia adquiere su nombre. Existen 4 géneros de coronavirus: 1. ***Alfacoronavirus***: anteriormente conocido como Coronavirus grupo 1 (CoV-1) con 12 subgéneros y 17 especies. 2. ***Betacoronavirus***: anteriormente conocido como Coronavirus grupo 2 (CoV-2) con 5 subgéneros y 11 especies. 3. ***Deltacoronavirus***: con 4 subgéneros y 7 especies. 4. ***Gammacoronavirus***: con 2 subgéneros y 2 especies.²⁹

Desde el punto de vista eco-epidemiológico se pueden clasificar en dos grupos: coronavirus adquiridos en la comunidad (o coronavirus humanos, HCoV) y coronavirus zoonóticos. Los *betacoronavirus* están relacionados con coronavirus de murciélagos, los cuales podrían haber sido la fuente para el hombre, ya sea directamente o a través de un hospedero intermediario; dicho intermediario para el SARSCoV fue la civeta, un animal silvestre del grupo de los vivérridos, y para el MERS-CoV fue el dromedario.³⁰

Morfología viral

Los Coronavirus tienen forma esférica o irregular, con un diámetro aproximado de 125 nm. El genoma está constituido por RNA de cadena sencilla, con polaridad positiva, y con una longitud aproximada de 30.000 ribonucleótidos.³¹ El genoma del virus SARS-CoV-2 codifica 4 proteínas estructurales: la proteína S (spike protein), la proteína E (envelope), la proteína M (membrane) y la proteína N (nucleocapsid). La glucoproteína S es la responsable del proceso de entrada a las células del huésped. Dicha proteína contiene dos subunidades, S1, que se encarga de la adherencia y S2, responsable de la fusión. El receptor al cual se une la proteína S del virus es el de la enzima convertidora de angiotensina 2 humana (hACE2). EL genoma cuenta con un UTR 5', el cual tiene un gorro ocap, y un extremo UTR 3' con una cola depoli (A), que le permiten actuar comoRNA mensajero (mRNA).^{32, 33}

Epidemiología

El 31 de diciembre de 2019, la Comisión Municipal de Salud y Sanidad de Wuhan (provincia de Hubei, China) informó sobre un grupo de 27 casos de neumonía de etiología desconocida, con una exposición común a un mercado mayorista de marisco, pescado y animales vivos en la ciudad de Wuhan, incluyendo siete casos graves. El inicio de los síntomas del primer caso fue el 8 de diciembre de 2019. El 7 de enero de 2020, las autoridades chinas identificaron como agente causante del brote un nuevo tipo de virus de la familia *Coronaviridae* que posteriormente ha sido denominado SARS-CoV-2, cuya secuencia genética fue compartida por las autoridades chinas el 12 de enero.³⁴

El 11 de febrero, la OMS nombró a la enfermedad COVID-19, abreviatura de "enfermedad identificada por coronavirus 2019". El mismo día, el Comité Internacional de Taxonomía de Virus (ICTV, por sus siglas en inglés) lo anunció como "coronavirus 2 del síndrome respiratorio agudo severo (SARS-CoV- 2)" siendo este el nombre del nuevo virus que causa COVID-19. El 11 de marzo del 2020, el COVID-19 fue declarado como una pandemia por el Director General de la OMS.³⁵

Hasta el 11 de octubre del presente año, la OMS emitió el informe sobre las Americas destacando la siguiente información: han ocurrido más de 800 000 casos nuevos en los últimos siete días, con un aumento del 6% en el número de casos. Los Estados Unidos de América, Brasil, Argentina, México y Colombia registraron un mayor número de casos notificados recientemente. Esta región continúa representando la mayoría de todas las muertes reportadas a nivel mundial en la última semana (n = 20 500, 52%). También México, Estados Unidos de América, Brasil, Argentina y Colombia registraron el mayor número de nuevos fallecidos. El número de casos notificados recientemente ha ido en aumento en Canadá desde mediados de septiembre, con un aumento de 26,7% de casos y 14,3% de defunciones en la última semana.⁶

Varios factores podrían explicar estas diferencias: 1) factores demográficos, como población con mayor edad y mayor interacción social en los países con mayor mortalidad; 2) nivel de muestreo, siendo mayor en países con menor mortalidad debido a que se realizan pruebas diagnósticas a mayor número de personas, incluyendo oligosintomáticos y asintomáticos; y 3) capacidad y nivel de preparación del sistema de salud.³⁵

Mecanismo de transmisión

Existen tres rutas principales de transmisión del COVID-19: 1) transmisión por gotitas, 2) transmisión por contacto y 3) transmisión por aerosoles. La transmisión de gotitas ocurre cuando las gotitas respiratorias (como se producen cuando una persona infectada tose o estornuda) son ingeridas o inhaladas por personas cercanas a distancias de hasta 2 metros ; la transmisión por contacto puede ocurrir cuando un sujeto toca una superficie u objeto contaminado con el virus y posteriormente se toca la boca, la nariz o los ojos; y la transmisión por aerosoles puede ocurrir cuando las gotitas respiratorias se mezclan con el aire, formando aerosoles y pueden causar infección cuando se inhalan altas dosis de aerosoles en los pulmones en un ambiente relativamente cerrado.³⁶

Además de estas tres rutas, un estudio también indicó que el sistema digestivo es una posible ruta de transmisión de la infección por COVID-19. Dado que los pacientes presentaban molestias abdominales y síntomas de diarrea, los investigadores analizaron cuatro conjuntos de datos con transcriptomas unicelulares del sistema digestivo y encontraron que la ECA2 se expresaba en gran medida en los enterocitos absorbentes del íleon y el colon.³⁷

www.bdigital.ula.ve

Periodo de incubación

El período de incubación habitual para el SARS-CoV-2 es de 4 a 6 días tras la exposición, con un rango que suele oscilar entre 1 y 14 días, tiempo utilizado habitualmente como margen de seguridad en las cuarentenas. Sin embargo, se han publicado casos con transmisión del virus hasta después de 30 días tras el contagio en sujetos asintomáticos.³⁸

Distribución por edad y sexo

Aunque puede afectar a todos los grupos de edad, la mediana de edad de los pacientes está comprendida entre 47 y 56 años, con un predominio de varones. Se han descrito pocos casos en niños, casi todos con pocos síntomas y buen pronóstico.²³

Factores de riesgo

Se consideran factores de riesgo para desarrollar enfermedad severa por COVID-19: personas de 60 o más años, hombres, personal sanitario, personas con ciertas comorbilidades que aumentan el riesgo de contraer una enfermedad grave a causa del virus, siendo estas el cáncer, enfermedad renal crónica, EPOC (enfermedad pulmonar obstructiva crónica), afecciones cardíacas, como insuficiencia cardíaca, enfermedad de las arterias coronarias o cardiomiopatías, estado inmunodeprimido (sistema inmunológico debilitado) por trasplante de órganos sólidos, obesidad (índice de masa corporal [IMC] de $30 \text{ kg} / \text{m}^2$ o más, pero $<40 \text{ kg} / \text{m}^2$), obesidad severa ($\text{IMC} \geq 40 \text{ kg} / \text{m}^2$), embarazo, anemia drepanocítica, hábito de fumar, Diabetes mellitus tipo 2

También se consideran otras condiciones patológicas de riesgo el asma (moderada a grave), la ECV (afecta los vasos sanguíneos y el suministro de sangre al cerebro), la fibrosis quística, la hipertensión o presión arterial alta, el estado inmunodeprimido (sistema inmunológico debilitado) por trasplante de sangre o médula ósea, inmunodeficiencias, VIH, uso de corticosteroides o uso de otros medicamentos que debilitan el sistema inmunológico, las condiciones neurológicas, como la demencia, enfermedades del hígado, el sobrepeso ($\text{IMC} > 25 \text{ kg} / \text{m}^2$, pero $<30 \text{ kg} / \text{m}^2$), la fibrosis pulmonar (tener tejidos pulmonares dañados o con cicatrices), la talasemia (un tipo de trastorno sanguíneo) y la diabetes mellitus tipo 1.³⁹

Fisiopatología

La patogénesis de COVID-19 comienza cuando el virus, por medio de la glicoproteína S, se adhiere al receptor celular hACE2, El SARS-CoV-2 penetra en la célula empleando como receptor a la enzima convertidora de angiotensina 2, una exopeptidasa de membrana presente en el riñón, los pulmones y el corazón. Luego se fusiona con la membrana de la célula epitelial respiratoria, ingresando a la misma por endocitosis. Al ingresar al citoplasma de la célula, empieza su proceso de replicación, que termina cuando los viriones pueden liberarse por citólisis. Desde el primer contacto, se desencadena una respuesta inmune.^{40, 41}

Se activa el sistema inmune innato generando una respuesta excesiva que podría estar relacionada con una mayor lesión pulmonar y peor evolución clínica. Las observaciones

clínicas apuntan a que, cuando la respuesta inmunitaria no es capaz de controlar eficazmente el virus, como en personas mayores con un sistema inmune debilitado, el virus se propagaría de forma más eficaz produciendo daño tisular pulmonar, lo que activaría a los macrófagos y granulocitos y conduciría a la liberación masiva de citoquinas proinflamatorias.⁴¹

Se activa la vía inmunitaria por medio de la Activación de linfocitos T helper (Th) CD4+ y CD8+ aberrantes (con mayor expresión de marcadores inflamatorios, comparados con controles sanos), lo que conlleva a una respuesta inflamatoria. Esta hiperactivación sin embargo resulta insuficiente para controlar la infección y conduce a una depleción linfocitaria que se asocia a un mayor daño tisular, que es observable clínicamente en pacientes graves que presentan linfopenia e hiperferritinemia.⁴²

Esta hiperactivación se ha denominado síndrome de liberación de citoquinas (CRS, por sus siglas en inglés), que estaría asociada al síndrome de insuficiencia respiratoria aguda o Síndrome de Distrés Respiratorio del Adulto (SDRA) que se ha descrito como la principal causa de mortalidad por COVID-19. El CRS se produce cuando se activan grandes cantidades de leucocitos (neutrófilos, macrófagos y mastocitos) y liberan grandes cantidades de citoquinas proinflamatorias.⁴³

Las principales citoquinas implicadas en la patogénesis del CRS incluyen la interleuquina (IL)-6, la IL-10, el interferón (IFN), la proteína quimiotáctica de monocitos 1 (MCP-1) y el factor estimulante de las colonias de granulocitos-macrófagos (GM-CSF); otras citoquinas como el factor de necrosis tumoral (TNF), IL-1, IL-2, IL-2-receptor- e IL-8. Se ha observado una mayor concentración plasmática de varias citoquinas (IL-1 β , IL-6, IL2, IL-2R, IL7, IL10, GSCF, IP10, MCP1 MIP1A, TNF α , etc.), fundamentalmente en pacientes con cuadros más graves.⁴⁴

La activación excesiva del sistema inmune innato que causa tormentas de citoquinas ocasiona daño del sistema microvascular y activa el sistema de coagulación e inhibición de la fibrinólisis. La coagulación intravascular diseminada (CID) conduce a trastornos generalizados de la microcirculación que contribuyen a la situación de fallo multiorgánico.⁴⁵ Lo que produce niveles altos de dímero D y fibrinógeno sirviendo como marcados de la gravedad de la enfermedad. Estos hallazgos apoyan la teoría del desarrollo de una coagulopatía de consumo en infecciones por SARS-CoV-2, y que cuando estas ocurren empeora el pronóstico la inflamación en el pulmón junto con la

hipoxia en los casos con neumonía, causa agregación plaquetaria y trombosis, con consumo de las plaquetas, favoreciendo a el estado de hipercoagulabilidad que se observa en los casos de COVID-19.⁴⁵

Presentación clínica

Los síntomas asociados a la COVID-19 son muy variados. En el informe de la misión de la OMS en China se describen los síntomas y signos más frecuentes 55.924 casos confirmados por laboratorio, que incluyen: fiebre (87,9%), tos seca (67,7%), astenia (38,1%), expectoración (33,4%), disnea (18,6 %), dolor de garganta (13,9%), cefalea (13,6%), mialgia o artralgia (14,8%), escalofríos (11,4%), náuseas o vómitos (5 %), congestión nasal (4,8%), diarrea (3,7%), hemoptisis (0,9%) y congestión conjuntival (0,8%).⁴⁶

Según la “Guía de Diagnóstico y Tratamiento de COVID-19 (versión 7.0)” de la Comisión de Salud de la República Popular China, hay cuatro estadios para COVID19, descritos como sigue:

- (a) **Enfermedad Leve:** con síntomas clínicos leves, sin signos de neumonía en imágenes radiológicas de tórax;
- (b) **Enfermedad Moderada:** fiebre y síntomas respiratorios, con hallazgos radiológicos de neumonía.
- (c) **Enfermedad Severa:** con presencia de 1 de los siguientes criterios: (1) disnea, frecuencia respiratoria ≥ 30 veces/min; (2) saturación de oxígeno $\leq 93\%$ en reposo; (3) $PaO_2/ FiO_2 \leq 300$ mmHg. Pacientes con significativa progresión radiológica de infiltrados pulmonares, $>50\%$ dentro de 24-48 horas;
- (d) **Enfermedad Crítica:** con ocurrencia de uno de los siguientes: (1) Falla respiratoria requiriendo ventilación mecánica; (2) Choque; (3) Complicaciones con falla de órganos requiriendo monitoreo y tratamiento en Unidad de Cuidados Intensivos (UCI).⁴⁶

Diagnóstico clínico

Se debe diferenciar lo que es el diagnóstico de la enfermedad (COVID -19), y el diagnóstico de la infección por el virus (SARSCoV-2). El diagnóstico de la enfermedad se puede realizar considerando la sintomatología (fiebre, tos, mialgia, dificultad para respirar, entre otros) y datos epidemiológicos, como edad por encima de 65 años, antecedentes de hipertensión o enfermedad coronaria, circulación del virus en el lugar de procedencia, contacto del paciente con alguna persona potencialmente infectada.⁵²

Sin embargo, las pruebas más importantes para diagnóstico son las radiografías (que muestran imágenes radio opacas muy parecidas a las que se pueden observar en las neumonías atípicas) y la tomografía computarizada (TC). De las dos, la TC viene a ser la herramienta más poderosa para el diagnóstico en pacientes afectados, puesto que permite observar las alteraciones producidas en el pulmón en momentos bastante temprano del proceso de la enfermedad (el mayor grado de detección se logra entre los 6 a 11 días de inicio de los síntomas), además de permitir también el manejo de la neumonía generada y su persistencia.⁴⁷

www.bdigital.ula.ve

Tratamiento

Ante la constante evidencia para demostrar la efectividad del tratamiento farmacológico en los pacientes hospitalizados y críticamente enfermos con COVID-19, la OMS ha planteado el siguiente esquema de tratamiento:

Para el tratar de la coagulopatía que es común en pacientes con COVID-19 grave se sugiere que se utilice la profilaxis farmacológica con heparina de bajo peso molecular (como enoxaparina), de acuerdo con las normas locales e internacionales, para prevenir tromboembolismo, cuando no está contraindicado. Para aquellos pacientes con contraindicaciones, use profilaxis mecánica. Monitorear a los pacientes con COVID-19, para detectar signos o síntomas que sugieran tromboembolismo, como accidente cerebrovascular, trombosis venosa profunda embolia o síndrome coronario agudo. Si se sospecha clínicamente de estos, proceda inmediatamente con las vías de diagnóstico y gestión adecuadas.⁴⁸

Así mismo se sugiere utilizar los siguientes agentes antivirales: Lopinavir / ritonavir, Remdesivir, Umifenovir, Favipiravir e inmunomoduladores, que incluyen el

Tocilizumab, interferón y terapia con plasma. La importante organización de salud sugiere que no se administren como tratamiento o profilaxis para COVID-19, fuera del contexto de los ensayos clínicos el uso de la cloroquina e hidroxiclороquina (+/- azitromicina).⁴⁸

Así mismo, la OMS publicó los resultados provisionales el 15 de octubre de 2020 de la evidencia de determinados medicamentos donde encontró que los 4 tratamientos evaluados (remdesivir, hidroxiclороquina, lopinavir / ritonavir e interferón) tuvieron poco o ningún efecto sobre la mortalidad general, el inicio de la ventilación y la duración de la estancia hospitalaria en pacientes hospitalizados. Hasta el momento, solo los corticosteroides han demostrado ser eficaces contra el COVID-19 grave y crítico. También se ha recomendado que en los casos de COVID-19 grave, se de el uso de antimicrobianos empíricos para tratar todos probables patógenos, según el juicio clínico, considerando los factores del huésped del paciente y la epidemiología, haciendo lo antes posible (dentro de la primera hora de la evaluación si es posible) la toma de muestras para los hemocultivos obtenidos primero. Empero, el tratamiento antimicrobiano debe evaluarse diariamente para reducir la intensidad.⁴⁸

www.bdigital.ula.ve

DEFINICIÓN DE TERMINOS BASICOS

Caso sospechoso: paciente con infección aguda del tracto respiratorio (inicio repentino de al menos uno de los siguientes: tos, fiebre o disnea) y sin otra etiología que explique completamente la presentación clínica y con historia de viaje o residencia en un país o área que reporte transmisión local comunitaria, durante los 14 días previos al inicio de los síntomas.

Paciente con enfermedad respiratoria aguda: que haya estado en contacto cercano con un caso confirmado o sospechoso de COVID-19 en los 14 días previos al inicio de los síntomas

Paciente con infección respiratoria aguda severa: que presente fiebre y por lo menos un signo o síntoma de enfermedad respiratoria (ej., tos o disnea) y que requiere hospitalización y sin otra etiología que explique completamente la presentación clínica.

Caso Confirmado: paciente con confirmación laboratorial del virus causante de COVID-19, independiente de su presentación clínica.⁴⁹

MARCO METODOLÓGICO

OBJETIVOS

Objetivo general

Determinar los factores socio-demográficos, clínicos y de diagnóstico viral asociados a la evolución de los pacientes con COVID-19 hospitalizados en el IAHULA durante el periodo de mayo a septiembre del año 2020.

Objetivos específicos

- 1.) Caracterizar las variables sociodemográficas de los pacientes con COVID 19.
- 2.) Establecer las diferentes formas de presentación clínica del COVID-19 y la relación con su desenlace.
- 3.) Estimar las condiciones patológicas de riesgo para el tipo de presentación de la enfermedad presentes en los pacientes y la relación con la procedencia.
- 4.) Describir las complicaciones infecciosas en los pacientes COVID-19.
- 5.) Conocer el tratamiento farmacológico y soporte respiratorio empleado y su relación con la evolución de la enfermedad.
- 6.) Evaluar la relación entre el nivel de saturación de oxígeno al ingreso con el desenlace y estancia hospitalaria en los pacientes COVID-19.

Diseño del estudio

Se ejecutó un estudio observacional, descriptivo correlacional de cohorte transversal retrospectivo.

Población y muestra

Se seleccionaron las historias clínicas suministradas por el departamento de registros y estadísticas de salud del IAHULA de los pacientes que ingresaron con diagnóstico clínico o paraclínico de COVID 19 durante el lapso previo de 4 meses al momento de

presentación de este estudio, el cual fue del 1 de mayo hasta el 30 de septiembre del 2020.

Criterios de inclusión

- 1) Pacientes con criterios clínicos y paraclínicos subjetivos de COVID 19 de moderado a severo.
- 2) Pacientes de ambos géneros mayores de 18 años.
- 3) Pacientes con prueba rápida o PCR positiva más síntomas pulmonares y extrapulmonares subjetivos de COVID 19.

Criterios de exclusión

- 1) Pacientes menores de 18 años.
- 2) Pacientes cuya sintomatología sea dudosa de COVID 19 en ausencia de síntomas respiratorios.
- 3) Pruebas de despistaje o confirmatorias negativas

www.bdigital.ula.ve

Sistema de variables

-Demográficas: edad, sexo, ocupación y procedencia.

-Variables explicativas: días de inicio de los síntomas, momento en el que acudió al hospital, saturación de oxígeno al ingreso y pruebas de diagnóstico viral.

-Variables independientes: comorbilidades asociadas.

-Variables intervinientes: fármacos empleados: antibióticos, antivirales, antihelmínticos, antimaláricos, inmunomoduladores, anticoagulantes y tipo de apoyo oxigenatorio empleado.

-Variables dependientes: clasificación clínica de la enfermedad: leve, modera, severa y complicada; complicaciones asociadas: SDRA, shock, sepsis, neumonía bacteriana, entre otros y desenlace de la enfermedad (alta médica o muerte)

Procedimiento y recolección de datos

Se recogieron los datos personales y clínicos de los pacientes incluidos en el estudio. Los datos personales incluyeron sexo, edad, antecedentes epidemiológicos, antecedentes de tabaquismo y comorbilidades (p. Ej., Enfermedad pulmonar obstructiva crónica [EPOC], cáncer, hipertensión y / o diabetes). Los datos clínicos incluyeron inicio de los síntomas y tiempo transcurrido hasta la consulta al IAHULA, presentación clínica como lo describe la «Guía de Diagnóstico y Tratamiento de COVID-19 (versión 7.0)» de la Comisión de Salud de la República Popular China en leve , moderado y severo , días de hospitalización, uso de fármacos terapéuticos y los días de tratamiento , asistencia respiratoria, complicaciones clínicas asociadas como sepsis, infección bacteriana asociada y el desenlace clínico favorable definido como alta clínica o clínico fatal definido como muerte (anexo 1).

Análisis estadístico

Los datos obtenidos de las historias clínicas fueron procesados en el programa SPSS v22. Los valores de las variables cualitativas se presentaron mediante tablas, gráficos y figuras para su mejor comprensión; y los datos cuantitativos con medidas como la media y desviación estándar. Las significancias estadísticas de los datos cualitativos se estimaron mediante las pruebas Chi² (χ^2) y V de Cramer; y los datos cuantitativos se estimaron mediante t de student y R de Pearson tomando como valor significativo valores de $p < 0,05$. Se calculó la probabilidad de riesgo OR tomando como valor máximo de riesgo 1.

Componente ético

En vista de tratarse de una pandemia este trabajo no cumplió con criterios para poseer componente ético. El protocolo del proyecto supuso la recolección y el análisis de la data registrada en las historias clínicas de los pacientes sin necesidad de procedimientos adicionales (tales como toma de muestras clínicas, entre otros) lo que garantizó el manejo tanto del anonimato como de la de identificación de los pacientes, por ello no se requirió el procedimiento del consentimiento informado de acuerdo a las regulaciones y políticas especiales del comité ético ante la pandemia del COVID-19.

RESULTADOS

La muestra estuvo constituida por 145 pacientes que fueron evaluados en el IAHULA. El promedio de edad que se encontró en la muestra de los pacientes COVID-19 fue de $58,9 \pm 14,8$ años (rango mín:26 años y max:89 años) con un patrón de asimetría positiva, es decir con más tendencia en los mayores de edad.

Se procedió a recategorizar a los sujetos en grupos etarios, identificando que el grupo de edad más frecuente fue el rango entre 41 – 64 años, reconocido como adulto medio representando el 43,4% de la muestra. De la misma forma el grupo del adulto mayor (≥ 65 años) también fue altamente frecuente (42,1%). La distribución del género de los pacientes COVID-19 en esta muestra reflejó una mayor frecuencia en el género masculino con el 65%.

El 64,8% de los pacientes eran procedentes de otro municipio distinto al municipio Libertador del estado Mérida. Sin embargo, se pudo evidenciar que el 26,9% de los pacientes procedían del municipio Libertador, en el cual se encuentra el IAHULA. En relación a la ocupación; el 52% de los pacientes no se dedicaban a alguna actividad económica pues la mayoría del tiempo lo invertían a tareas del hogar, académicas o eran jubilados. El 30% de los pacientes se dedicaban a actividades laborales informales y el 18% se dedicaba a actividades laborales formales o actividades profesionales (tabla 1).

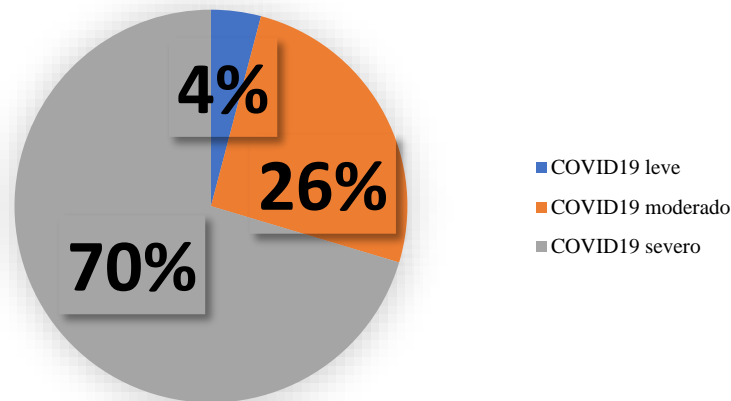
Tabla 1. Distribución de las frecuencias de las variables sociodemográficas de los pacientes con COVID-19 evaluados en el IAHULA, mayo – septiembre 2020.

Variable sociodemográfica	Valor
Edad \bar{X}	58,9 años
Grupo etario – adulto medio	43,4%
Género – masculino	65%
Procedencia – estadal	64,8%
Ocupación – actividades el hogar	52%

El análisis de la estratificación de la presentación clínica de los pacientes confirma las diferencias entre las clásicas 3 formas de presentación clínica de la enfermedad. Esto refleja que el 70% de pacientes ingresados al IAHULA presentaron la forma severa de

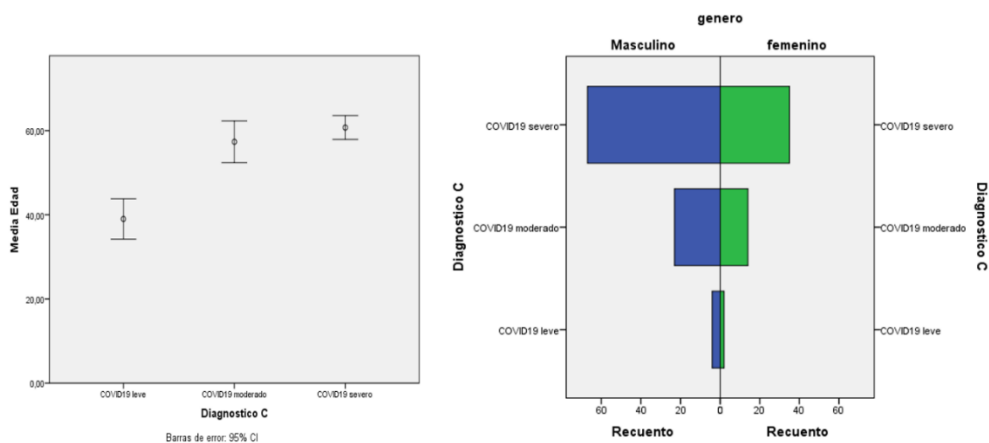
la enfermedad. En un rango menor, el 26% de los pacientes presentaron la forma moderada de la enfermedad. Finalmente, en un porcentaje muy bajo, casi depreciable, el 4% de los pacientes presentaron la forma leve de la enfermedad. (figura 1)

Figura 1. Distribución en la frecuencia de la presentación clínica en los pacientes COVID19 evaluados en el IAHULA, mayo – septiembre 2020.



Se observó una tendencia positiva entre edad del paciente y diagnóstico de severidad, observando que la edad promedio de los pacientes con enfermedad leve fue de $39 \pm 4,5$ años, la de los pacientes con enfermedad moderada fue de $57,3 \pm 14,8$ años y la de los pacientes enfermedad severa fue de $60,7 \pm 14,4$ años. De la misma manera en cualquiera de los grupos de severidad evaluados, la mayoría de los pacientes fueron del género masculino (figura 2).

Figura 2. Comportamiento epidemiológico de la edad y el género según la presentación clínica del COVID-19 evaluados en el IAHULA, mayo – septiembre 2020.



En relación a los factores de riesgo, se encontró que 30,3% no poseía ninguna comorbilidad asociada; así mismo el 40% poseía 1 comorbilidad de base y el 29,7% poseía más de 1 comorbilidad asociada. Las patologías de base más comunes fueron la hipertensión arterial (50,3%), diabetes mellitus (23,4%), obesidad (19,3%), EPOC (5,5%) y el asma (2,1%). El estudio de la probabilidad de riesgo (OR) asociada a los factores patológicos, muestra un riesgo muy elevado para los pacientes obesos de padezcan la forma complicada del COVID-19. El riesgo aumenta, pero no es tan gran magnitud, en aquellos pacientes que tengan diabetes mellitus, EPOC, asma y tengan hábito de fumar. Mientras tanto en esta muestra, los pacientes con HTA tienen una baja probabilidad de riesgo en padecer la presentación clínica complicada del COVID-19. Con respecto a la probabilidad según la procedencia, se mostró que en el municipio Libertador predominó la comorbilidad de la HTA y el hábito de fumar. A diferencia de lo evidenciado en aquellos pacientes extraforáneos que los factores de riesgo fueron las patologías cardiometabólicas. (tabla 2).

Tabla 2. Valores de la probabilidad de riesgo que poseen las condiciones patológicas crónicas degenerativas no transmisibles en los pacientes COVID-19 evaluados en el IAHULA, mayo – septiembre 2020.

Condición patológica	Probabilidad de riesgo (OR) – severidad	Probabilidad de riesgo (OR) – procedencia	
		Municipio Libertador	Extra municipal
Hipertensión arterial (HTA)	0,479	1,03	0,98
Diabetes mellitus (DM)	1,057	0,59	1,17
Obesidad	4,560	0,61	1,15
EPOC	1,046	0,92	1,02
Asma	1,044	0,73	0,91
Hábito tabáquico	1,049	1,6	0,78

Durante la estancia hospitalaria se observaron pocas complicaciones asociadas a infecciones intrahospitalarias. La más frecuente fue el SDRA severo en el 60,7% hospitalizados. Se observaron muy pocos pacientes con complicaciones bacterémicas, donde el 9% de los pacientes llegaron a desarrollar sepsis y el 8% shock séptico. En este

modelo de estudio, se demuestra que todas las complicaciones tienen relación estadística con el tipo de desenlace fatal de la enfermedad (prueba de X^2) (tabla 3).

Tabla 3. Complicaciones encontradas durante la hospitalización de los pacientes COVID-19 evaluados en el IAHULA, mayo – septiembre 2020.

Complicaciones	%/Razón	Valor de p
Sepsis	6,9% (9)	0,006
Shock séptico	5,5% (8)	0,022
Neumonía bacteriana	26,3% (38)	0,023
SDRA severo	60,7% (88)	0,000

La revisión del tratamiento farmacológico en los pacientes COVID-19 muestra los siguientes datos: el tratamiento antibiótico de mayor prescripción fue la azitromicina (51,7%), seguido de la cefotaxima (30,3%) y la doxiciclina (19,3%). El promedio de días de tratamiento de los mismos refleja que el antibiótico con mayor cantidad de días de aplicación fue la azitromicina, considerando los 5-6 días de tratamiento. El resto de los antibióticos fueron aplicados en un promedio de 1 a 2 días. El tratamiento con el antiviral Remdisivir fue aplicado en el 33,3%, con un promedio de 1 a 3 días. Así como el tratamiento con inmunomoduladores biológicos como el inhibidor de la IL-6 (tocilizumab®) fue aplicado en el 16,6% con un promedio de 1 a 2 días.

El uso de esteroides y del anticoagulante de bajo peso molecular fueron el tratamiento más frecuente en los pacientes hospitalizados: dexametasona (60,7%) y enoxaparina (71,7%). Ambos se aplicaron con un mayor rango en días comparados con el resto del tratamiento.

El coeficiente V de Cramer mostró que la azitromicina, dexametasona y enoxaparina tienen una relación estadística positiva y asociación moderada con el desenlace de la enfermedad. Es importante señalar que este valor estadístico no revela que el fármaco sea predictor o protector en la evolución en la enfermedad. Sin embargo, los valores de las tablas 2x2 mostraron que un porcentaje elevado considerable de los pacientes que recibieron este tratamiento tuvieron alta médica. (tabla 4).

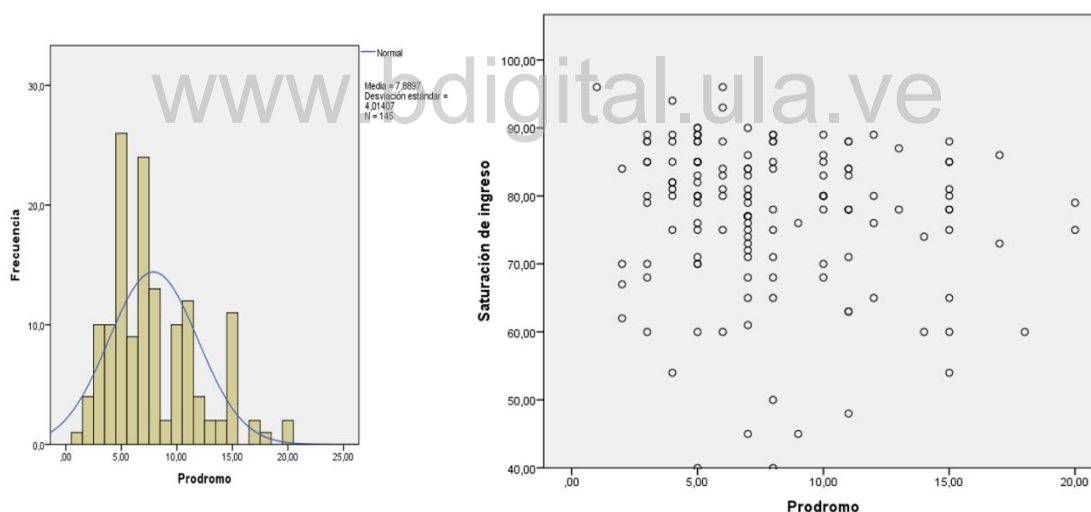
Tabla 4. Frecuencias, descriptivos y significancia del tratamiento farmacológico de los pacientes CODID-19 evaluados en el IAHULA, mayo – septiembre 2020.

Tratamiento	Porcentaje/N	\bar{X} días tratamiento	\bar{X} dosis/día	Valor de V de Cramer	% de supervivencia con el tto	% de mortalidad con el tto
Meropenem	9,7% (14)	0,87±3,0		0,011	4,8%	4,8%
Vancomicina	6,9% (10)	0,61±2,6		0,118	2,1%	4,8%
Cefepima	2,8% (4)	0,07±0,45		0,174	-	2,8%
Cefotaxima	30,3% (44)	1,8±3,1		0,067	17,2%	13,1%
Ceftazidima	4,8% (7)	0,22±1,3		0,104	1,4%	3,4%
Azitromicina	51,7% (75)	2,4±2,4		0,254	33,1%	18,6%
Doxiciclina	19,3% (23)	1,0±2,4		0,088	11,7%	7,6%
Remdisivir	22,8% (33)	1,0±2,1	100,3 mg	-0,064	13,1%	9,7%
Tocilizumab	16,6% (24)	0,31±0,72	400,1 mg	-0,094	10,3%	6,2%
Ivermectina	17,2% (25)	0,34±0,75		0,177	11,0%	6,2%
Cloroquina	6,2% (9)	0,15±0,73		0,77	4,1%	2,1%
Dexametasona	60,7% (88)	3,4±3,2	8,2 mg	0,409	41,4%	19,3%
Metilprednisolona	18,6% (27)	1,0±2,6	251 mg	0,108	11,7%	6,9%
Enoxaparina	71,7% (104)	5,0±4,9		0,589	50,3%	21,4%

Las recomendaciones de la práctica clínica en aquellos pacientes que ameritan soporte respiratorio, mencionan que la posición en decúbito prono mejora la supervivencia del paciente. La aplicación de esta técnica se observó en el 97,2% de los pacientes, es decir, en casi todos los pacientes. Mientras el soporte ventilatorio mecánico se aplicó en el 9% de los pacientes. Solo la posición en decúbito prono mostró tener relación estadística con el desenlace de la enfermedad (X^2 : 0,050).

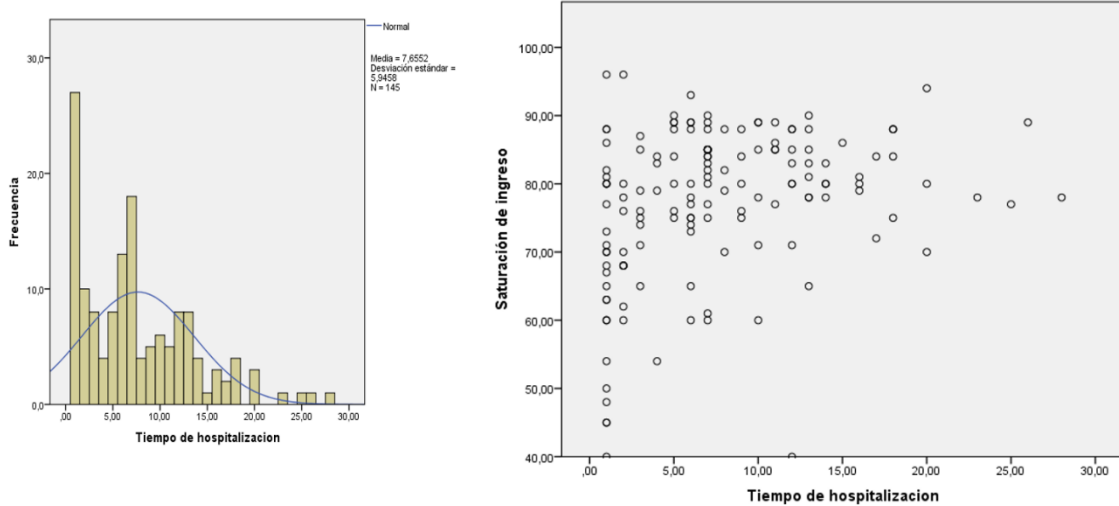
El promedio de los pacientes refirió haber empezado síntomas respiratorios a los $7,8 \pm 4,01$ días previos de acudir al centro hospitalario. La desviación estándar en la gráfica muestra que un gran porcentaje de los pacientes presentó síntomas respiratorios de forma muy temprana de asimetría negativa de la curva. En cuanto a la correlación del día de inicio del cuadro prodrómico y el nivel de saturación de oxígeno o hipoxemia; se pudo observar que a medida que aumentan los días de síntomas previos de asistir al centro hospitalario disminuye el grado de saturación de oxígeno. (R de Pearson: $-0,135$). De la misma forma, se encontró que el día de inicio del cuadro prodrómico no guardó correlación con el número de días de la hospitalización de los pacientes (R de Pearson $p:0,799$), este comportamiento era altamente variable por paciente y según el grado de severidad de la enfermedad (figura 3).

Figura 3. Promedio y distribución de los días del cuadro prodrómico, asistencia al centro hospitalario y saturación de oxígeno al ingreso hospitalario de los pacientes COVID19 del IAHULA mayo – septiembre 2020.



En cuanto al promedio de los días de hospitalización se observó que los pacientes estuvieron en el área COVID-19 durante $7,6 \pm 5,9$ días (rango: mínimo 1 día y a máximo 27 días). Uno de los aspectos que demostró el aumento de la estancia hospitalaria fue la disminución del grado de saturación ($X^2: 0,000$) (figura 4).

Figura 4. Promedio de días de la estancia hospitalaria y su relación con la saturación con oxígeno al ingreso en los pacientes COVID-19 del IAHULA mayo – septiembre 2020.



En la presente muestra predominó el alta médica (52%) comparada con el descenso; siendo esta última elevada. Así mismo, la proporción de la mortalidad fue diferente en los rangos de estancia hospitalaria. Se observó una mayor mortalidad dentro de los primeros 3 días de llegada al área COVID-19 (27,6%), mientras el alta médica fue un evento de mayor frecuencia entre los 4 y 22 días (48,3%), siendo esta diferencia significativa (X^2 : 0,000).

La relación de la mortalidad con el promedio del inicio del cuadro prodrómico no guardó relación significativa con el desenlace de la enfermedad (descenso 8,3 días \neq alta médica 7,4 días) (t : 0,155), sin embargo, el porcentaje de la saturación de oxígeno si guardó relación significativa con el desenlace de la enfermedad; es decir, fue menor el grado de saturación de ingreso al área de hospitalización en aquellos pacientes que fallecieron (\bar{X} :71,8%) comparados con los que sobrevivieron (\bar{X} :82,5%) (t : 0,000) (figura 5). También existe una relación entre la presentación clínica de la enfermedad y el desenlace de la misma (X^2 : 0,000)

Figura 5. Relación de la saturación de ingreso con el desenlace de la enfermedad en los pacientes COVID-19 del IAHULA mayo – septiembre 2020.

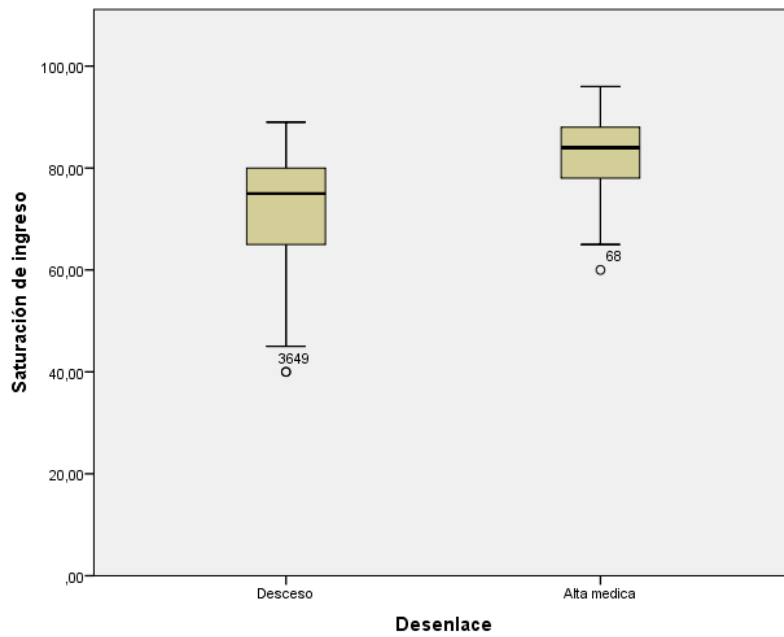


Figura 6. Distribución en la frecuencia del desenlace de la enfermedad en los pacientes COVID-19 del IAHULA mayo – septiembre 2020.

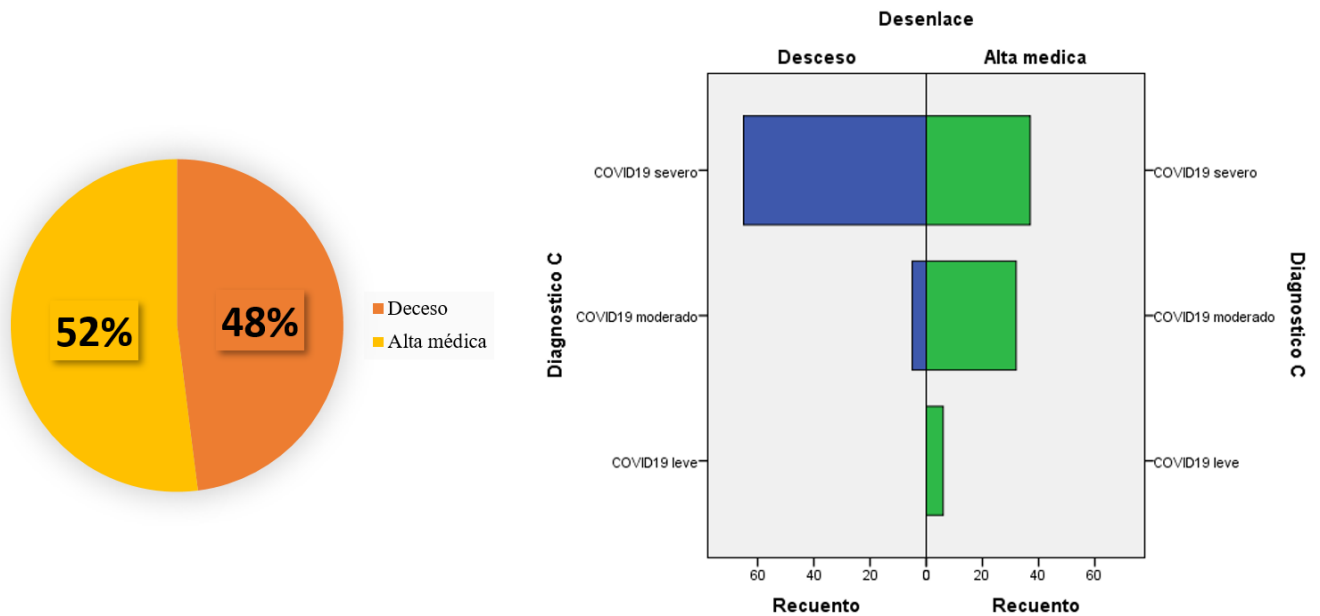
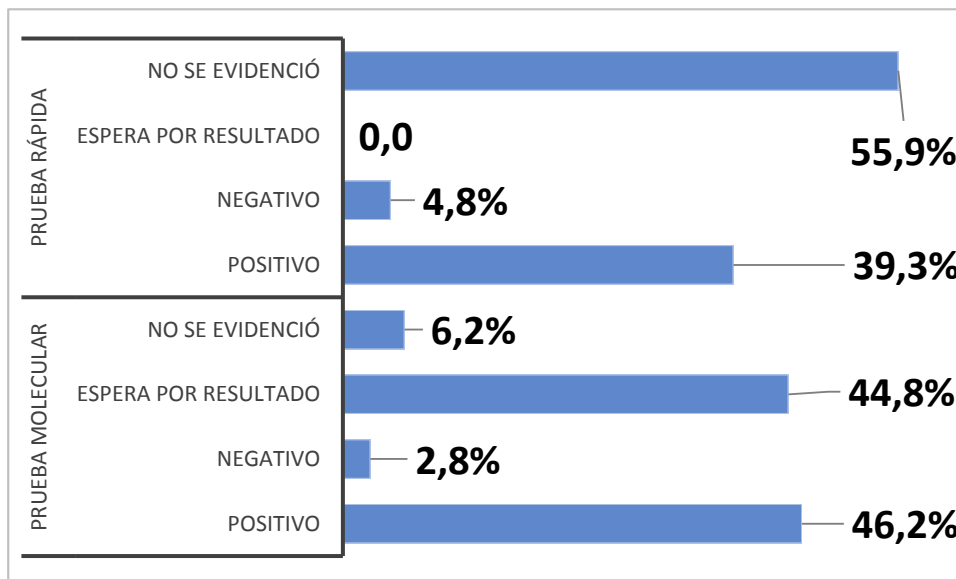


Gráfico 7. Distribución porcentual en la frecuencia del resultado de las pruebas de diagnóstico viral de los pacientes con COVID-19 del IAHULA mayo – septiembre 2020.



Finalmente, al evaluar las pruebas de diagnóstico viral, se observó que se aplicaron dos tipos de prueba, la prueba molecular o PCR tiempo real y la prueba rápida inmunocromatográfica. Si fue objeto de estudio en esta investigación observar el resultado que se encontraba en las mismas. El estándar de oro para el diagnóstico viral es la prueba molecular, el conocimiento de la misma ayuda a ampliar en el diagnóstico de la enfermedad, aunque esta se puede ayudar a esclarecer con la interpretación de la prueba rápida. Con respecto al uso de las mismas solo se observó que el 46,2% de los pacientes dieron positivo para la prueba, y el 44,8% de los pacientes, aun cuando algunos fallecieron, se está esperando los resultados de la prueba (figura 7). En relación a la prueba rápida solo dio positiva en el 39,3% de los pacientes que fueron hospitalizados y en el 55,9% de los pacientes no se evidenció el resultado en la historia clínica. Al evaluar la curva ROC (imagen no mostrada) de la calidad diagnóstica de la prueba rápida inmunocromatográfica se obtuvo un área bajo la curva 0,423; es decir, la misma no tiene sensibilidad y especificidad para el diagnóstico de la enfermedad.

DISCUSIÓN

En la actualidad la comunidad científica se encuentra estudiando y analizando las características sociodemográficas, clínicas y comorbilidades relacionadas a las complicaciones del COVID-19. Hasta el momento, no se ha obtenido un panorama completo del curso clínico de la enfermedad, ni ha sido descrita a fondo. De igual forma, no existe un estándar terapéutico, ni se conocen todas las medidas para controlar el COVID-19. La terapia de soporte de múltiples órganos es hasta la presente la piedra angular en el tratamiento de pacientes críticamente enfermos con COVID-19, por lo cual el reconocimiento temprano de los factores de riesgo de muerte sería útil para identificar a aquellos pacientes que potencialmente necesitan cuidados críticos en una etapa temprana. En este sentido, se realizó el presente estudio para prever información necesaria sobre el curso clínico a lo largo de la enfermedad, analizando los factores de riesgo clínicos relevantes asociados con el desenlace fatal de la enfermedad.

Como se describió previamente en los resultados, el COVID-19 afecta primordialmente a las personas mayores, observándose la afección en la misma magnitud en los adultos de edad media y adultos mayores. Así mismo, los rangos de edad según la presentación de la enfermedad fueron parecidos para la condición severa y moderada. Deng reportó una de los promedios de edad más elevados de los estudios previos con un promedio de edad de 69 años²⁷, entre tanto Chen encontró una media más baja en su estudio, con un promedio de edad de 55 años²², lo mismo que reportó Wang (56 años)²³ y Zhou (56 años)²⁵; mientras que Liu reflejó una promedio de edad menor (38 años) comparado con el resto de los estudios analizados²⁶. Finalmente el rango etario de estar corte coincidió con el reporte de Wu donde la mayoría de los pacientes afectados se encontraba entre los 30 y 79 años de edad²⁴ demostrando lo heterogéneo del comportamiento demográfico, pero como la edad constituye un factor determinante de la mala evolución en la enfermedad del COVID-19.

La gravedad y el resultado de la enfermedad dependen en gran medida de la edad del paciente. Los adultos mayores de 65 años representan el 80% de las hospitalizaciones y tienen un riesgo 23 veces mayor de muerte que los menores de 65 años. En la clínica, los pacientes con COVID-19 se presentan con mayor frecuencia con fiebre, tos y disnea, y desde allí la enfermedad puede progresar a síndrome de dificultad respiratoria aguda, consolidación pulmonar, síndrome de liberación de citocinas, endotelitis, coagulopatía,

insuficiencia orgánica múltiple y muerte. Se reporta en la literatura que uno de cada dos casos fatales de COVID-19 experimenta una tormenta de citocinas, el 82% de los cuales tiene más de 60 años. Aunque puede haber muchos desencadenantes simultáneos de la tormenta, abundantes pruebas indican que la inflamación es un factor importante, agravado por la obesidad, la mala alimentación, la salud bucal, la disbiosis microbiana y los estilos de vida sedentarios. Sin embargo, en humanos, la edad se correlaciona con niveles circulantes basales más altos de citocinas proinflamatorias, incluidas IL-6, TNF- α , IL-1 α y PCR, lo que podría explicar por qué las últimas etapas de la vida son las más afectadas.⁵⁰

Uno de los aspectos sociodemográficos evaluados fue el género. Todos los estudios revisados como precedentes para nuestro estudio reportaron una elevada incidencia en pacientes del género masculino: 67% - Deng²⁷, 68% - Chen²², 54,3% - Wang²³, 62% - Zhou²⁵; 50% - Liu²⁶. Coincidiendo los resultados reportados coincidió con el reporte de Wu.²⁴ Esta predisposición en el género masculino, aún no está del todo claro, sin embargo, se ha relacionado que los pacientes hombres se ven mayormente afectados por tener mayor índice de masa corporal tendiendo hacia la complicación por la obesidad.⁵¹ Otra posible explicación es la elevada concentración en sangre de la enzima ACE2.⁵⁰

La procedencia y la actividad económica fue uno de los objetivos a conocer de esta investigación. A pesar de que la mayoría de los estudios de correlación y clínicos reportados en la literatura científica no hacen relación en este enfoque, nosotros encontramos que el 52% de los casos de hospitalización se dedicaban a actividades del hogar. Esta observación la encontró Chen²² donde el 64% de los pacientes estudiados en esa investigación se dedicaban a tareas del hogar el 15% eran pacientes jubilados, lo que supone que deben menos nexos epidemiológicos de riesgo con respecto a la procedencia.

Con respecto a la presentación de la enfermedad, se sabe que está viene definida por 2 razones, la patogenicidad y virulencia de la cepa viral (hasta el momento no se ha descrito con uniformidad de criterio la variabilidad entre genomas y serotipos) y la inmunogenética del paciente.⁵² Estos 2 criterios son los que determina la presentación de la enfermedad en leve, moderada, severa y crítica. La mayor presentación que se observó en nuestro estudio fue la forma severa (70%). Xu reportó un menor porcentaje de pacientes con enfermedad severa (30%).²⁸ En el caso de Zhou señaló que sus

pacientes tuvieron un mayor porcentaje de forma moderada (38%) comparada con la presentación crítica (28%) de la enfermedad.²⁵

En este sentido, uno de los factores de riesgo para que aumente la gravedad de la enfermedad es la condición patometabólica del paciente. Las enfermedades infecciosas y los procesos metabólicos del huésped están íntimamente conectados y los cambios en el metabolismo del huésped se producen en todos los niveles (celular, tisular, orgánico y fisiológico) durante la infección. En el COVID-19, estos cambios son más claros a nivel celular, en el que el virus secuestra la maquinaria de la célula huésped para apoyar la replicación viral y promover la patogénesis. La evidencia reciente de otras enfermedades infecciosas ha demostrado que los procesos metabólicos son mediadores importantes de los mecanismos de defensa del huésped que protegen contra el daño fisiológico que ocurre durante las infecciones y, en consecuencia, permiten supervivencia.⁵³

El principal factor de riesgo de COVID-19 grave es la mala salud metabólica. En brotes anteriores de coronavirus, la diabetes tipo 2 fue una de las comorbilidades más comunes en personas infectadas. De acuerdo con este hallazgo, la DM2, la obesidad y la hipertensión parecen ser importantes en las personas con enfermedades concomitantes COVID-19 y se asocian con el curso de la enfermedad más grave y crítica. Es probable que las razones de este hallazgo sean multifactoriales y se cree convencionalmente que involucran disfunción inmunológica.⁵⁴

Los estudios previos han informado que la mayoría de los pacientes tenían condición patometabólica cardiovascular de base como la obesidad, diabetes e hipertensión. De base, Chen señala que el 51% de los pacientes tenían enfermedad crónica²² Deng reportó pacientes con hipertensión (36,7%), diabetes (15,6%) y enfermedades del corazón (11,9%)²⁷. Esta misma distribución se observó en el estudio publicado por Zhou donde se presentó diabetes (19%) e hipertensión (30%)²⁵. Aunque Liu describió una baja frecuencia de estas comorbilidades (hipertensión 10,3% y diabetes 6,4%)²⁶.

De los estudios analizados, solo, Aunque Liu estimó el factor de riesgo para el hábito de fumar y las comorbilidades metabólicas. El autor señaló el fumar tenía un OR de 12,18, valor muy elevado con respecto al reportado en este estudio (1,04). También señaló la hipertensión y la diabetes como factores importantes de riesgo con valores de OR de 2,2

y 4,7 respectivamente, elevados comparadas con nuestros reportes (0,4 para hipertensión y 1,0 para diabetes) ²⁶.

La presencia de comorbilidades y presentación de la enfermedad puede llevar a complicaciones que se pueden presentar en el área de atención de estos pacientes. Chen señala que un pequeño porcentaje de sus pacientes presentaron dificultad respiratoria (17%) y shock séptico (4%), un valor disminuido también reporta Liu ²⁶ Esta última complicación fue más frecuente (30,6%) en el estudio por Wang.²³ Este estudio reportó un porcentaje elevado de pacientes con síndrome de dificultad respiratoria aguda, junto a la neumonía (26,3%), y en menor proporción ocurrió la sepsis y Shock séptico como se demostró en el estudio de Liu.

En otro orden de ideas, cuando se evaluó el tratamiento de los pacientes, se conoce que hasta el momento se sabe que no un tratamiento farmacológico eficaz contra la infección del SARS-CoV2. La comunidad médica internacional ha utilizado empíricamente medicamentos ya conocidos y ampliamente utilizados en otras enfermedades, principalmente en las causadas por el SARS-CoV y MERS-CoV, debido a su similitud y parentesco con el nuevo coronavirus. Entre estos se destacan: Cloroquina/hidroxiclороquina, lopinavir/ritonavir, ribavirina, oseltamivir, umifenovir, interferón- α/β , inmunomoduladores de citocinas proinflamatorias como IL-6 (Tocilizumab) y terapia de inmunoglobulinas con inmunoglobulinas extraídas del plasma de pacientes recuperados de la infección. El remdesivir fue utilizado por primera vez en la epidemia de Ébola, es el medicamento que hasta la fecha tiene mayor expectativa de ser utilizado como de uso estándar. Existen protocolos de ensayos aleatorizados, doble ciego controlado con placebo que se han realizado sobre este medicamento, y uno de ellos demostró un ligero acortamiento en el tiempo de estancia intrahospitalaria de los pacientes que fueron tratados oportunamente con este medicamento, aunque no se pudo asociar en este estudio ningún otro beneficio.⁵⁵

Este estudio mostró que solo la azitromicina, dexametasona y enoxaparina tienen una relación estadística positiva y asociación moderada con el desenlace de la enfermedad. Entre tanto, no se encontró con el Remdisivir, tomando en cuenta que la tasa de supervivencia a los que se les aplicó fue muy baja. La inconsistencia de los valores asociación del tratamiento con el desenlace de la enfermedad se explica de que fueron muchos los pacientes a los cuales se les puso el tratamiento por 1 o 2 días y no se

continuo. Así mismo fue baja la frecuencia de los pacientes que lo recibieron, sumado a ello la baja de tasa de supervivencia de los pacientes que lo recibieron. Wang ²³ encontró en su estudio que sus pacientes recibieron antibioticoterapia, incluyendo la azitromicina (18,1%) y terapia con glucocorticoides (44,9%), siendo estos valores parecidos y encontrados en este estudio. Liu²⁶ encontró que el tratamiento más común fue una combinación de antivirales + antibacterianos con glucocorticoides 57,7%. Chen también señala que la mayoría de los pacientes recibieron antibióticos (71%), antivirales (76%) y glucocorticoides (19%) ²². El reporte de Zhou va en el mismo sentido de los estudios previos, los pacientes recibieron antibioticoterapia (95%), terapia antiviral (21%) y corticoesteroides (30%) ²⁵

La compleja red inmunopatológica de la enfermedad, la inconsistencia del número de pacientes que han recibido el tratamiento y el corto número de días que se les ha suministrado muestra que; se ha incurrido en fallo terapéutico por diversas razones: alta tasa de mortalidad, promedio de 1 a 2 días en el tratamiento, bajo porcentaje de pacientes que han recibido tratamiento. Por las razones previamente descritas se necesita indagar más acerca de la terapéutica segura de estos pacientes.

Como se mencionaba anteriormente, la dexametasona y la enoxaparina mostraron una relación positiva con el desenlace de la enfermedad. El hecho de haber tomado en cuenta la enoxaparina en el tratamiento de los pacientes COVID-19 en el IAHULA, deriva de las observaciones que hicieron determinados investigadores cuando empezaron a considerar dosis profilácticas de las heparinas de bajo peso molecular (HBPM) para todos los pacientes que precisen ingreso hospitalario. Estudios derivados del SARS concluyen que el tratamiento inicial con HBPM reduce la mortalidad un 48% a los 7 días y un 37% a los 28 días y logra una mejoría significativa del cociente presión arterial de oxígeno/fracción inspirada de O₂ (PaO₂/FiO₂) al mitigar la formación de microtrombos y la coagulopatía pulmonar asociada. Por ello, los estudios derivados del COVID-19 utilizan en todos los casos HBPM durante el ingreso en dosis profilácticas (enoxaparina 40-60 mg/día) durante al menos 7 días. El uso de HBPM reduce la generación de trombina y la aparición de un evento tromboembólico venoso (ya sea una trombosis venosa profunda y/o una tromboembolia pulmonar). Además, es conocido que tiene propiedades antiinflamatorias, lo cual puede ayudar en el control de esta enfermedad, en la que se produce un marcado aumento de citocinas proinflamatorias. Con base en la relación bidireccional entre la inflamación y la trombosis o

«inmuntrombosis», el bloqueo de la trombina por la HBPM puede amortiguar la respuesta inflamatoria y reducir el daño endotelial.⁵⁶

En cuanto al uso de la dexametasona, muchas guías para el tratamiento de estos pacientes han indicado que los glucocorticoides estaban contraindicados o no se recomendaban, aunque en China se han recomendado los glucocorticoides para casos graves. Sin embargo, la práctica ha variado ampliamente en todo el mundo: en algunas series, hasta el 50% de los pacientes han sido tratados con glucocorticoides. El estudio RECOVERY mostró que en pacientes hospitalizados con COVID-19, el uso de dexametasona resultó en una menor mortalidad a los 28 días entre los que estaban recibiendo ventilación mecánica invasiva u oxígeno solo en la aleatorización, pero no entre los que no recibieron asistencia respiratoria.⁵⁷

La mortalidad fue otras de las variables que reportaron los estudios revisados. La mortalidad encontrada en este estudio fue del 48%. Estudios previos han reportado mortalidad disminuida como el dato mostrado por Chen (11%)²² y Zhou (26%).²⁵ Las elevadas cifras que se observan previamente es debido a que las muestras de los pacientes hospitalizados es muy pequeña y solo aquellos que llegaron a unidades de cuidados especiales con soporte respiratorio.

Finalmente, cuando se evalúa el uso de los métodos diagnósticos como la prueba de biología molecular y la prueba rápida inmunocromatográfica, se observa cómo hay altos porcentajes de pacientes que aún no les había llegado el resultado de la prueba desde el órgano central que se encarga de procesar las muestras.

Considerando esto, la OMS deja claro y en evidencia que «La detección de posibles casos de infección en humanos por un patógeno emergente que cause una enfermedad respiratoria aguda grave debe notificarse inmediatamente a las autoridades de salud pública de ámbito local, subnacional y nacional. Ello permitirá a las mencionadas autoridades adoptar decisiones inmediatas sobre el inicio de la investigación y el alcance de las medidas de respuesta. La detección de un caso de ese tipo debe servir para activar la notificación a los proveedores tradicionales y no tradicionales de atención de salud».⁵⁸ en efecto, queda claro que el sistema público nacional no cuenta con las instituciones ni los recursos necesarios para la el diagnostico oportuno y certero de los pacientes con COVID-19.

CONCLUSIONES

1. El promedio de edad de los pacientes hospitalizados en el IAHULA por COVID-19 en el presente estudio fue $58,9 \pm 14,8$ años, siendo el grupo de edad más frecuente fue el del adulto medio. Siendo el género más frecuente el masculino.
2. La mayoría de los pacientes procedían de otro municipio y fueron atendidos en este centro hospitalario centinela.
3. La forma de presentación moderada de la enfermedad asciende de rango de edad, ubicándose entre 54 y 62 años. Finalmente, la forma de presentación severa de la enfermedad se presentó en pacientes que tenían entre 58 y 61 años de edad.
4. La obesidad representa un riesgo muy elevado, comparada con otras comorbilidades de desarrollar la forma complicada de la enfermedad. La neumonía bacteriana es la complicación más y se encontró en el 38% de los pacientes.
5. La azitromicina, dexametasona y enoxaparina tienen una relación estadística positiva y asociación moderada con el desenlace de la enfermedad.
6. La posición en decúbito prono se observó en el 97,2% de los pacientes, y mostró tener relación estadística con el desenlace de la enfermedad.
7. Los pacientes refirieron haber presentado síntomas a los $7,8 \pm 4,01$ días previos de acudir al centro hospitalario, pero el tiempo de presentación de los síntomas no influye en la severidad o desenlace del COVID-19.
8. En esta muestra predominó el alta médica (52%) comparada con el desceso, pero las altas defunciones son más altas que las reportadas internacionalmente.
9. El porcentaje de la saturación de oxígeno si guardó relación significativa con el desenlace de la enfermedad; es decir, fue menor el grado de saturación de ingreso al área de hospitalización en aquellos pacientes que fallecieron.
10. La mayoría de las pruebas de diagnóstico viral no habían llegado a la historia clínica del paciente o no se le había hecho al paciente, lo cual complica las posibilidades de manejo clínico del paciente.
11. La cobertura de medicamentos no es la adecuada.

RECOMENDACIONES

- Revisar continuamente los protocolos de atención de los pacientes conforme se publiquen nuevos resultados relacionados a los factores clínicos epidemiológicos de la enfermedad.
- Considerar los factores epidemiológicos más sensibles de las formas complicadas de la enfermedad para considerar el tratamiento y la atención de los mismos.
- Considerar que el tratamiento hasta ahora aplicado no tiene fundamento en varias de sus indicaciones, pudiendo ahorrar recursos terapéuticos y evaluar verdaderamente la asociación de la línea de tratamiento central (esteroides + antivirales + anticoagulantes + antibióticos) con el desenlace de la enfermedad.
- Estimar un tipo de tratamiento especial según sea la comorbilidad del paciente, pues luego de los datos referidos en este estudio se puede estimar cual es la probabilidad de riesgo según la comorbilidad presente de llegar a desarrollar la forma severa de la enfermedad.
- Consideraren solicitar con más premura los resultados del laboratorio, pues la mayoría de los pacientes quedaron pendientes con pruebas confirmatorias.
- Optar por un mejor sistema de detección y diagnóstico mediante pruebas de biología molecular que se encuentre cerca de la institución hospitalaria para no atrasar con el diagnóstico oportuno del paciente y tomar decisiones clínicas.

BIBLIOGRAFÍA

1. Coronel Carvajal C, Huerta Montaña Y, Ramos Téllez O. Factores de riesgo de la infección respiratoria aguda en menores de cinco años %J Revista Archivo Médico de Camagüey. 2018;22:194-203.
2. Silva-Jaimes MI. El SARS-CoV-2 y otros virus emergentes y su relación con la inocuidad en la cadena alimentaria %J Scientia Agropecuaria. 2020;11:267-77.
3. Zhu J, Ji P, Pang J, Zhong Z, Li H, He C, et al. Clinical characteristics of 3062 COVID-19 patients: A meta-analysis. Journal of medical virology. 2020.
4. Contini C, Di Nuzzo M, Barp N, Bonazza A, De Giorgio R, Tognon M, et al. The novel zoonotic COVID-19 pandemic: An expected global health concern. Journal of infection in developing countries. 2020;14(3):254-64.
5. M KJH. Reseña histórica del COVID-19. ¿Cómo y por qué llegamos a esta pandemia? Acta Odontológica Venezolana. 2020;5(3):23-6.
6. OMS. Coronavirus disease (COVID-19) 2020 [Available from: <https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20201005-weekly-epi-update-8.pdf>].
7. A C-U. Tratamiento de la infección por SARS-CoV-2. Acta Pediatr Mex. 2020;:41(Suppl: 1)::121-6.
8. Yang X, Yu Y, Xu J, Shu H, Xia Ja, Liu H. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study. The Lancet Respiratory Medicine. 2020;8.
9. Zhu N, Zhang D, Wang W, Li X, Yang B, Song J, et al. A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019. The New England journal of medicine. 2020;382(8):727-33.
10. WHO. Coronavirus disease (COVID-19) Weekly Epidemiological Update and Weekly Operational Update 2020 [Available from: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/situation-reports>].
11. Paules CI, Marston HD, Fauci AS. Coronavirus Infections-More Than Just the Common Cold. Jama. 2020;323(8):707-8.
12. Del Carpio-Orantes L G-SO, Mojica-Ríos F, et al. Neumonía grave por COVID-19 curada con prono consciente y tocilizumab. Comunicación de un caso y revisión de la evidencia terapéutica farmacológica. Med Int Mex. 2020;:36(4)::585-95.
13. Rodríguez-Morales AJ, Cardona-Ospina JA, Gutiérrez-Ocampo E, Villamizar-Peña R, Holguin-Rivera Y, Escalera-Antezana JP, et al. Clinical, laboratory and imaging features of COVID-19: A systematic review and meta-analysis. Travel medicine and infectious disease. 2020;34:101623.
14. Yang J, Zheng Y, Gou X, Pu K, Chen Z, Guo Q, et al. Prevalence of comorbidities and its effects in patients infected with SARS-CoV-2: a systematic review and meta-analysis. International journal of infectious diseases : IJID : official publication of the International Society for Infectious Diseases. 2020;94:91-5.
15. Asselta R, Paraboschi EM, Mantovani A, Duga S. ACE2 and TMPRSS2 variants and expression as candidates to sex and country differences in COVID-19 severity in Italy. Aging. 2020;12(11):10087-98.
16. Pallarés Carratalá V, Górriz-Zambrano C, Morillas Ariño C, Llisterri Caro JL, Górriz JL. COVID-19 and cardiovascular and kidney disease: Where are we? Where are we going? Semergen. 2020;46 Suppl 1:78-87.
17. Lauby-Secretan B, Scoccianti C, Loomis D, Grosse Y, Bianchini F, Straif K. Body Fatness and Cancer — Viewpoint of the IARC Working Group. 2016;375(8):794-8.

18. Simonnet A, Chetboun M, Poissy J, Raverdy V, Noulette J, Duhamel A, et al. High Prevalence of Obesity in Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus-2 (SARS-CoV-2) Requiring Invasive Mechanical Ventilation. *Obesity (Silver Spring, Md)*. 2020;28(7):1195-9.
19. Villalobos Jiménez R. Tabaco, covid-19 y vapeo en Odontología %J *Odontología Vital*. 2020:5-6.
20. Díaz E, Amézaga Menéndez R, Vidal Cortés P, Escapa MG, Suberviola B, Serrano Lázaro A, et al. Tratamiento farmacológico de la COVID-19: revisión narrativa de los Grupos de Trabajo de Enfermedades Infecciosas y Sepsis (GTEIS) y del Grupo de Trabajo de Transfusiones Hemoderivados (GTTH). *Medicina Intensiva*. 2020.
21. Páramo JA. Inflammatory response in relation to COVID-19 and other prothrombotic phenotypes. *Reumatología Clínica (English Edition)*. 2020.
22. Chen N, Zhou M, Dong X, Qu J, Gong F, Han Y, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *The Lancet*. 2020;395(10223):507-13.
23. 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*. 2020;323(11):1061-9.
24. Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and Important Lessons From the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary of a Report of 72 314 Cases From the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *Jama*. 2020;323(13):1239-42.
25. 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. *The Lancet*. 2020;395(10229):1054-62.
26. Liu W, Tao Z-W, Wang L, Yuan M-L, 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)*. 2020;133(9):1032-8.
27. Deng Y, Liu W, Liu K, Fang YY, Shang J, Zhou L, et al. Clinical characteristics of fatal and recovered cases of coronavirus disease 2019 in Wuhan, China: a retrospective study. *Chin Med J (Engl)*. 2020;133(11):1261-7.
28. Xu J, Zhao F, Han M, Ma L, Zhang T. [Analysis of the clinical characteristics and early warning model construction of severe/critical coronavirus disease 2019 patients]. *Zhonghua wei zhong bing ji jiu yi xue*. 2020;32(4):401-6.
29. Zhang L, Lin D, Sun X, Curth U, Drosten C, Sauerhering L, et al. Crystal structure of SARS-CoV-2 main protease provides a basis for design of improved α -ketoamide inhibitors. 2020;368(6489):409-12.
30. Bchetnia M, Girard C, Duchaine C, Laprise C. The outbreak of the novel severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2): A review of the current global status. *Journal of infection and public health*. 2020;13(11):1601-10.
31. Fung TS, Liu DX. Human Coronavirus: Host-Pathogen Interaction. 2019;73(1):529-57.
32. Pal M, Berhanu G, Desalegn C, Kandi V. Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus-2 (SARS-CoV-2): An Update. *Cureus*. 2020;12(3):e7423-e.
33. Mohan SV, Hemalatha M, Kopperi H, Ranjith I, Kumar AK. SARS-CoV-2 in environmental perspective: Occurrence, persistence, surveillance, inactivation and challenges. *Chemical engineering journal (Lausanne, Switzerland : 1996)*. 2021;405:126893.
34. Park M, Cook AR, Lim JT, Sun Y, Dickens BL. A Systematic Review of COVID-19 Epidemiology Based on Current Evidence. *Journal of clinical medicine*. 2020;9(4).
35. Lam TT, Jia N, Zhang YW, Shum MH, Jiang JF, Zhu HC, et al. Identifying SARS-CoV-2-related coronaviruses in Malayan pangolins. *Nature*. 2020;583(7815):282-5.
36. Adhikari SP, Meng S, Wu Y-J, Mao Y-P, Ye R-X, Wang Q-Z, et al. Epidemiology, causes, clinical manifestation and diagnosis, prevention and control of coronavirus disease (COVID-19) during the early outbreak period: a scoping review. *Infect Dis Poverty*. 2020;9(1):29-.

37. van Doremalen N, Bushmaker T, Morris DH, Holbrook MG, Gamble A, Williamson BN, et al. Aerosol and Surface Stability of SARS-CoV-2 as Compared with SARS-CoV-1. *The New England journal of medicine*. 2020;382(16):1564-7.
38. Del Rio C, Malani PN. COVID-19-New Insights on a Rapidly Changing Epidemic. *Jama*. 2020;323(14):1339-40.
39. 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. *Eur Respir J*. 2020;55(5):2000547.
40. Lin L, Lu L, Cao W, Li T. Hypothesis for potential pathogenesis of SARS-CoV-2 infection-a review of immune changes in patients with viral pneumonia. *Emerg Microbes Infect*. 2020;9(1):727-32.
41. Mehta P, McAuley DF, Brown M, Sanchez E, Tattersall RS, Manson JJ. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet (London, England)*. 2020;395(10229):1033-4.
42. Zhou Y, Fu B, Zheng X, Wang D, Zhao C, Qi Y, et al. Aberrant pathogenic GM-CSF + T cells and inflammatory CD14 + CD16 + monocytes in severe pulmonary syndrome patients of a new coronavirus2020.
43. Tang Y, Liu J, Zhang D, Xu Z, Ji J, Wen C. Cytokine Storm in COVID-19: The Current Evidence and Treatment Strategies. *Front Immunol*. 2020;11:1708-.
44. Bhaskar S, Sinha A, Banach M, Mittoo S, Weissert R, Kass JS, et al. Cytokine Storm in COVID-19-Immunopathological Mechanisms, Clinical Considerations, and Therapeutic Approaches: The REPROGRAM Consortium Position Paper. *Front Immunol*. 2020;11:1648.
45. Mei H, Hu Y. [Characteristics, causes, diagnosis and treatment of coagulation dysfunction in patients with COVID-19]. *Zhonghua xue ye xue za zhi = Zhonghua xueyexue zazhi*. 2020;41(3):185-91.
46. Li LQ, Huang T, Wang YQ, Wang ZP, Liang Y, Huang TB, et al. COVID-19 patients' clinical characteristics, discharge rate, and fatality rate of meta-analysis. *Journal of medical virology*. 2020;92(6):577-83.
47. Pascarella G, Strumia A, Piliago C, Bruno F, Del Buono R, Costa F, et al. COVID-19 diagnosis and management: a comprehensive review. *Journal of internal medicine*. 2020;288(2):192-206.
48. OMS. Clinical management of COVID-19 2020 [Available from: <https://www.who.int/publications/i/item/clinical-management-of-covid-19>].
49. Organization Wh. Report of the WHO-China Joint Mission on Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) 2020 [Available from: <https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/who-china-joint-mission-on-covid-19-final-report.pdf>].
50. Mueller AL, McNamara MS, Sinclair DA. Why does COVID-19 disproportionately affect older people? *Aging*. 2020;12(10):9959-81.
51. Palaodimos L, Kokkinidis DG, Li W, Karamanis D, Ognibene J, Arora S, et al. Severe obesity, increasing age and male sex are independently associated with worse in-hospital outcomes, and higher in-hospital mortality, in a cohort of patients with COVID-19 in the Bronx, New York. *Metabolism*. 2020;108:154262-.
52. Dhama K, Khan S, Tiwari R, Sircar S, Bhat S, Malik YS, et al. Coronavirus Disease 2019-COVID-19. *Clinical microbiology reviews*. 2020;33(4).
53. Ayres JS. A metabolic handbook for the COVID-19 pandemic. *Nat Metab*. 2020;2(7):572-85.
54. Huang Y, Lu Y, Huang Y-M, Wang M, Ling W, Sui Y, et al. Obesity in patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Metabolism*. 2020;113:154378-.
55. Mojica-Crespo R, Morales-Crespo MM. Pandemic COVID-19, the new health emergency of international concern: A review. *Semergen*. 2020;46 Suppl 1:65-77.
56. Vivas D, Roldán V, Esteve-Pastor MA, Roldán I, Tello-Montoliu A, Ruiz-Nodar JM, et al. Recommendations on antithrombotic treatment during the COVID-19 pandemic. *Position*

statement of the Working Group on Cardiovascular Thrombosis of the Spanish Society of Cardiology. Rev Esp Cardiol. 2020;73(9):749-57.

57. Horby P, Lim WS, Emberson J, Mafham M, Bell J, Linsell L, et al. Effect of Dexamethasone in Hospitalized Patients with COVID-19: Preliminary Report. 2020:2020.06.22.20137273.

58. OMS. Pruebas de laboratorio para el nuevo coronavirus de 2019 (2019-nCoV) en casos sospechosos de infección en humanos. Orientaciones provisionales. 2020 [Available from: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/330861/9789240001237-spa.pdf>].

www.bdigital.ula.ve

Anexo 1. Instrumento de la recolección de datos

FACTORES CLÍNICOS ASOCIADOS A LA EVOLUCIÓN POR COVID 19 EN PACIENTES HOSPITALIZADOS EN EL INSTITUTO AUTÓNOMO HOSPITAL UNIVERSITARIO DE LOS ANDES DE MAYO
A SEPTIEMBRE DE 2020

NOMBRES: _____ APELLIDOS: _____ EDAD: ____ SEXO: F: ____ M: ____
 FECHA DE NACIMIENTO: _____ CEDULA DE IDENTIDAD: _____ DIRECCION: _____
 MUNICIPIO: _____ ESTADO: _____ TELEFONO: _____ OCUPACIÓN: _____
 FECHA DE INGRESO: _____ FECHA DE INICIO DE LOS SINTOMAS: _____

DIAGNÓSTICO DE INGRESO	
COVID-19 LEVE	
COVID-19 MODERADO	
COVID-19 GRAVE	

COMORBILIDADES	SI	NO
HTA		
DM TIPO 1 O 2		
ERC		
EPOC		
ASMA		
FUMADOR ACTUAL		
EMBARAZO		
OBESIDAD		
CANCER		
ECV		
IM		
ICC		

TRATAMIENTO ANTIBIÓTICO Y ANTIVIRALES	SI	NO	DIAS
AZITROMICINA			
DOXICICLINA			
CEFTRIAXONE			
CEFOTAXIME			
CEFTAZIDIME			
CEFEPIME			
MEROPENEM			
VANCOMICINA			
CLOROQUINA			
HIDROXICLOROQUINA			
REMDESIVIR			
LOPINAVIR/ RITONAVIR			

ANTICOAGULACIÓN TERAPÉUTICA	SI	NO
HEPARINA SÓDICA		
ENOXAPARINA		

TERAPIA PARA LA HIPOXEMIA	SI	NO	DIAS
POSICIÓN EN DECÚBITO PRONO			
OXIGENO POR CÁNULA NASAL			
MASCARILLA CON RESERVOIRIO DE NO REINHALACIÓN DE ALTO FLUJO			
VENTILACIÓN MECÁNICA NO INVASIVA (BIPAP)			
VENTILACIÓN MECÁNICA INVASIVA			

COMPLICACIONES	SI	NO
SEPSIS		
SHOCK SÉPTICO		
CID		
INFECCIÓN BACTERIANA RESPIRATORIA		
SÍNDROME DE DISTRES RESPIRATORIO SEVERO		

SATURACIÓN DE OXÍGENO AL INGRESO

DIAS DE HOSPITALIZACIÓN	
1 A 14 DIAS	
15 A 28	
> 28 DIAS	
ALTA HOSPITALARIA	
MEJORA CLÍNICA	
MUERTE	

TRATAMIENTO SEGUN COMORBILIDAD	SI	NO
IECA		
ARA II		
ASA		
ASPIRINA		
ATORVASTATINA		
INSULINA		

ANTIINFLAMATORIOS	SI	NO	DIAS
DEXAMETASONA			
TOCILIZUMAB			
ESTATINAS			
VITAMINA C			
VITAMINA D			
ASPIRINA			
IVERMECTINA			

www.bdigital.ula.ve