



Universidad Tecnológica Centroamericana

Facultad de Ciencias de la Salud

Carrera de Medicina y Cirugía

Factores de riesgo para mortalidad por la COVID-19:
una revisión de la literatura

PRESENTADO POR:

Adriana Maria Bran Ocon

Dayanna Lucia Guevara Espinal

Asesor Metodológico: Dra. Sara Eloisa Rivera Molina

Asesor temático: Dr. Pablo David Toro Amaya

Tegucigalpa, junio 2021

I. Índice

I. Índice.....	2
II. AUTORIZACIÓN PARA USO DEL CRAI	3
III. Resumen.....	5
IV. Abstract	5
V. Abreviaturas	7
VI. Metodología	8
VII. Introducción	9
VIII. Marco Teórico.....	10
Etiología	10
Transmisión.....	10
Patogenia	11
Síndrome de distrés respiratorio agudo (SDRA)	11
Tabla 1. Criterios de Berlín para SDRA	12
Manifestaciones Clínicas	13
Factores de Riesgo	16
Edad	17
Sexo.....	18
Embarazo	19
Enfermedades Crónicas.....	19
Hipertensión Arterial.....	20
Diabetes.....	20
Cáncer	22
Obesidad.....	23
Alteraciones hepáticas.....	23
Diagnóstico	24
Tratamiento	24
Escala de Call score	24
IX. Conclusiones	26
X. Bibliografía	27

III. Resumen

Introducción: La pandemia por COVID-19 continúa cobrando la vida de miles de personas diariamente. Para brindar una mejor calidad de atención, es importante conocer el comportamiento del virus, las manifestaciones clínicas y los factores de riesgo asociados a la enfermedad severa por COVID-19. **Objetivo:** Este artículo tiene como objetivo resumir las generalidades sobre la COVID-19 la información disponible sobre los factores de riesgo de mortalidad por la COVID-19. **Conclusiones.** El SARS-CoV-2 es un nuevo virus de una familia ya conocida, que ha demostrado tener un comportamiento errático en los humanos, causando poco o ningún síntoma e incluso provocando la muerte. Los síntomas causados por el virus (SARS-CoV2) varían y pueden incluir desde dolor de garganta, anosmia, ageusia, síntomas gastrointestinales, dificultad para respirar, tos, también pueden causar dificultad respiratoria severa y llevar a la muerte. Los estudios han demostrado que el sexo masculino los mayores de 70 años, condiciones médicas como Hipertensión arterial, Diabetes mellitus, cáncer, obesidad, embarazo o cualquier otra afección que altere la respuesta inmunitaria, incrementa las probabilidades de COVID-19 severo y más riesgo de mortalidad.

Palabras clave: COVID-19, edad, hipertensión, mortalidad, obesidad, embarazo.

IV. Abstract

Background and objectives. The COVID-19 pandemic continues to claim the lives of thousands of people daily. To provide a better quality of care, it is important to know the behavior of the virus, the clinical manifestations and the risk factors associated with severe disease due to COVID-19. *Objective:* This article aims to summarize the general information regarding COVID-19 and risk factors for mortality. *Conclusions.* SARS-CoV-2 is a new virus from an already known family, which has been shown to behave erratically in humans, causing little or no symptoms and even causing death. Symptoms caused by the virus (SARS-CoV2) vary and can include from sore throat, anosmia, ageusia, gastrointestinal symptoms, shortness of breath, cough, they can also

cause severe respiratory distress and lead to death. Studies have shown that male sex, those over 70 years of age, medical conditions such as high blood pressure, Diabetes mellitus, cancer, obesity, pregnancy, or any other condition that alters the immune response, increases the chances of severe COVID-19 and risk of mortality.

Key words: COVID-19, age, hypertension, mortality, obesity, pregnancy.

V. Abreviaturas

ARN	Ácido Ribonucleico
CPK	Creatincinasa
DM	Diabetes mellitus
ECA	Enzima Convertidora de Angiotensina
EPOC	Enfermedad pulmonar obstructiva crónica
FiO₂	Fracción inspirada de oxígeno
HbA_{1c}	Hemoglobina Glicosilada
IMC	Índice de Masa Corporal
LDH	Lactato deshidrogenasa
lpm	Latidos por minuto
mmHg	Milímetros de mercurio
MERS	Síndrome Respiratorio del Medio Oriente
NAAT	Nucleic Acid Amplification Technology
OMS	Organización Mundial de la Salud
PCR	Proteína C Reactiva
PO₂	Presión arterial de oxígeno
SARS	Síndrome Respiratorio Agudo Severo
SDRA	Síndrome Distress Respiratorio Agudo
TGO	Transaminasa oxalacética
TGP	Transaminasa pirúvica
VES	Velocidad de eritrosedimentación
VIH	Virus Inmunodeficiencia Humana
VPH	Vasoconstricción Pulmonar Hipóxica

VI. Metodología

Estrategia de búsqueda y criterios de selección

Se realizó una búsqueda exhaustiva en diferentes buscadores científicos (Pubmed, Medline, Google Scholar, UptoDate, Lancet, Elsevier y manualmente en revistas indexadas), la página web de la OMS, la página web de la Secretaría de Salud Honduras, la página web del Observatorio de Dengue y COVID-19 de la Universidad Tecnológica Centroamericana (UNITEC), desde junio 2020 hasta junio 2021 en busca de referencias sobre el tema de interés: generalidades sobre la COVID-19 y factores de riesgo de mortalidad asociados. Las palabras claves utilizadas fueron: “COVID-19”, “Coronavirus”, “patogénesis”, “proteína”, “genoma”, “SARS-CoV-2”, “obesidad”, “hipertensión arterial”, “cancer”, “diabetes”, “embarazo”, “edad”, “sexo”, “obesidad”, “hepatopatías”, “mortalidad”, en combinación con la palabra “COVID”. Se revisaron artículos relevantes al tema, en inglés y español, procedentes de países de Asia, Europa, Norteamérica y Latinoamérica.

Las discusiones entre los autores se llevaron a cabo por vía electrónica. No se solicitó la aprobación de un comité de ética, debido a que no existe participación por sujetos (humanos o animales) y los datos recopilados ya eran de dominio público. Se encontraron 150 artículos de los cuales 54 tenían información relevante y fueron incluidos en esta revisión: 25 estudios observacionales descriptivos, 23 revisiones de literatura, 6 revisiones sistemáticas. Para ser considerados dentro de la investigación revisión bibliográfica los artículos debían estar publicados en revistas indexadas, e incluir información sobre generalidades y factores de riesgo de mortalidad en pacientes adultos con COVID-19.

VII. Introducción

El 11 de marzo de 2020, la Organización Mundial de la Salud declara una pandemia por SARS-CoV-2, causante de la enfermedad por coronavirus COVID-19. Pese a tratarse de una familia de virus ya conocido, el comportamiento y la forma de presentación del SARS-CoV-2 sigue siendo motivo de estudio y gracias a ello entendemos con mayor claridad la fisiopatología y opciones terapéuticas. Es bien conocido que los coronavirus son capaces de causar epidemias, las cuales se han controlado sin llegar a convertirse en pandemia. El SARS se presentó por primera vez en 2002 y se le nombró de tal forma por el síndrome respiratorio agudo severo que se presentaba en los pacientes que lo contraían. Posteriormente, en 2011 se identifica el MERS (*Middle East Respiratory Syndrome*), atribuyendo su nombre a la región en donde fue identificado por primera vez. Estos coronavirus tienen estructura genómica similar; y su presentación clínica es similar a aquella observada en los resfriados comunes, sin embargo, con una mayor probabilidad de progresión a un cuadro severo y, por ende, una tasa de letalidad más elevada.¹

En Honduras, a pesar de las diversas estrategias implementadas con el fin de frenar la transmisión del virus (ej. múltiples campañas de educación masiva, las restricciones de circulación, entre otras), no ha sido posible reducir la tasa de incidencia de la enfermedad. La tasa de letalidad en Honduras se ha reportado alrededor del 2.5%, esto sin tomar en cuenta el subregistro de casos y reporte de fallecidos sin una prueba confirmatoria.

Debido a la alta incidencia de la enfermedad en nuestro país y la gran carga económica que generan las atenciones ambulatorias, las hospitalizaciones, es importante analizar los factores de riesgo para enfermedad severa por la COVID-19.

VIII. Marco Teórico

Etiología

Los coronavirus son parte de la familia coronaviridae, del orden Nidovirales. Reciben su nombre debido a que, bajo el microscopio electrónico, su envoltorio compuesto de glicoproteínas en forma de espícula le confiere forma de corona. Estos virus fueron descritos como patógenos para el ser humano en la década de los sesenta.² Es un virus ARN +, lo que implica que se decodifica directamente en la célula del hospedador. Es un virus zoonótico con capacidad de infectar a humanos.³

Existen 4 géneros de coronavirus: alfa, beta, gamma y delta. Alfa y beta pueden infectar mamíferos, mientras que gamma y delta tienen predilección por las aves. El SARS-CoV-2 es un virus beta.²

Las glicoproteínas de superficie del coronavirus son la proteína S, y la proteína M que está unida a la proteína S. Es gracias a la proteína S, que el virus logra adherirse a las células del tracto respiratorio y gastrointestinal, derivando de ahí sus síntomas.

Los primeros casos se reportaron en diciembre de 2019 en la ciudad de Wuhan en el centro de China, estos casos fueron vinculados a un mercado local; en marzo de 2020 que la OMS declara una pandemia.⁴

Transmisión

La transmisión puede ser en pacientes inmunocompetentes e inmunodeprimidos, se han descrito tres formas de principales transmisión:

1. Transmisión por gotas: expulsadas al toser o estornudar y entrar en contacto con mucosas del huésped.
2. Transmisión por contacto: el sujeto entra en contacto con objetos o superficies contaminadas con el virus y posteriormente toca su boca, nariz o conjuntivas.
3. Transmisión por aerosoles: al nebulizar y utilizar dispositivos para administración de oxígeno suplementario.⁵

Patogenia

La Enzima Convertidora de Angiotensina 2 (ECA 2) es una proteína de membrana con receptores en el pulmón, corazón, riñón e intestino. La replicación viral comienza en el epitelio de la mucosa nasal y faríngea, posteriormente a través de la S-glucoproteína en la superficie del coronavirus se une a los receptores de la ECA 2. La glucoproteína S contiene dos subunidades, S1 que determina el tropismo celular, y S2 que se encarga de mediar la fusión de la membrana celular del virus. Posterior a esta fusión de membrana, el ARN del genoma viral es liberado en el citoplasma, el ARN no envuelto traduce dos lipoproteínas pp1a y pp1ab, que forman el RTC en una vesícula de doble membrana que continuamente se replica. La proteína S del SARS-CoV-2 tiene una afinidad 10 a 20 veces mayor por el receptor de la ACE 2 mayor que el SARS-CoV.. Esta gran afinidad podría explicar la gravedad de los cuadros clínicos de los pacientes con SDRA por COVID-19.⁶

La hipoxia y la inflamación están relacionadas a nivel molecular, celular y a nivel de manifestaciones clínicas. La hipoxemia conlleva a la activación de diferentes respuestas citotóxicas con activación de polimorfonucleares posteriormente en la activación de la cascada de la coagulación y creación de un estado protrombótico contribuyendo al estado proinflamatorio. Las altas concentraciones de dímero D y LDH son factores que pueden predecir el riesgo de desarrollo de enfermedad severa.⁷

Síndrome de distrés respiratorio agudo (SDRA)

Es un tipo de edema agudo de pulmón que no es de origen cardiogénico, sino que se origina por algún daño alveolar que puede ser local o sistémico.⁸

El síndrome de distrés respiratorio agudo ha tomado gran importancia debido la pandemia vigente en la actualidad, los mecanismos fisiopatológicos que llevan a la producción de este no se conocen en su totalidad. La primera vez que fue descrito este síndrome fue en el año de 1967. Se hace diagnóstico de este por medio de los criterios de Berlín.⁹

Tabla 1. Criterios de Berlín para SDRA ¹⁰

Tiempo:	1 semana de evolución de cuadro clínico nuevo o empeoramiento de sintomatología respiratoria.
Imágenes:	Opacidades bilaterales no explicadas por efusión pleural, colapso pulmonar/ lobar y/o nódulos.
Origen de edema:	Falla respiratoria no explicada totalmente por causa cardíaca o sobrecarga de fluidos. Necesidad de ecocardiografía para excluir edema hidrostático si no existen factores de riesgo.
Oxigenación:	Leve: 200 mmHg de PaO ₂ /FiO ₂ o > 300 mmHg con Peep o CPAP <5 cmH ₂ O Moderado: 100 mmHg de PaO ₂ /FiO ₂ o > 200 mmHg con Peep o CPAP <5 cmH ₂ O Severo: PaO ₂ /FiO ₂ o < 100 mmHg con Peep o CPAP <5 cmH ₂ O ⁹

Tomado y adaptado de American Medical Association, Ranieri *et al.*, mayo 2021

Se describen dos tipos de SDRA: **tipo clásico**, considerado con los criterios de Berlín en leve, moderado, severo y, el propuesto por el grupo internacional de ventilación mecánica "**We Vent**" en donde propone una variación de SDRA que se caracteriza

por alteración en el reflejo vasoconstrictor pulmonar hipóxica (VPH) este se encuentra en pacientes que tienen poca cantidad de infiltrados, pero tienen pobre respuesta a técnicas de ventilación. El VPH se define, según Tarry y Powell en el artículo “Hypoxic pulmonary vasoconstriction”, como “una contracción refleja del músculo liso vascular en la circulación pulmonar en respuesta a una baja presión parcial regional de oxígeno y constituye un mecanismo importante para el equilibrio de la relación entre la ventilación en el pulmón (V) y la perfusión regional en el área (Q)”. Además, disminuye el FiO₂ en zonas en las que no se necesita, sin embargo, conlleva a aparición de fibrosis.¹¹

Manifestaciones Clínicas y Laboratoriales

Según la Organización Mundial de la Salud (OMS) los síntomas incluyen: fiebre, tos que suele ser seca y persistente, disnea, odinofagia, ageusia, anosmia, cefalea y malestar general; otros síntomas menos comunes incluyen dolor abdominal diarrea, vértigo, pérdida del apetito. Existe también un porcentaje de pacientes que pueden cursar con una infección asintomática.^{12,13}

Estos síntomas se presentan según la fase de la enfermedad que se encuentre el paciente y puede persistir después de la resolución de la enfermedad hasta en un 84.7%

Según un estudio realizado en Reino Unido, los síntomas suelen presentarse en grupo.¹⁴

Los investigadores encontraron los siguientes grupos según orden de aparición.

- | | |
|--|-------------------|
| - fiebre, tos y disnea, la combinación más común | - solo fiebre |
| - fiebre y tos | - fiebre y disnea |
| - tos y disnea | - solo tos |
| | - Solo disnea |

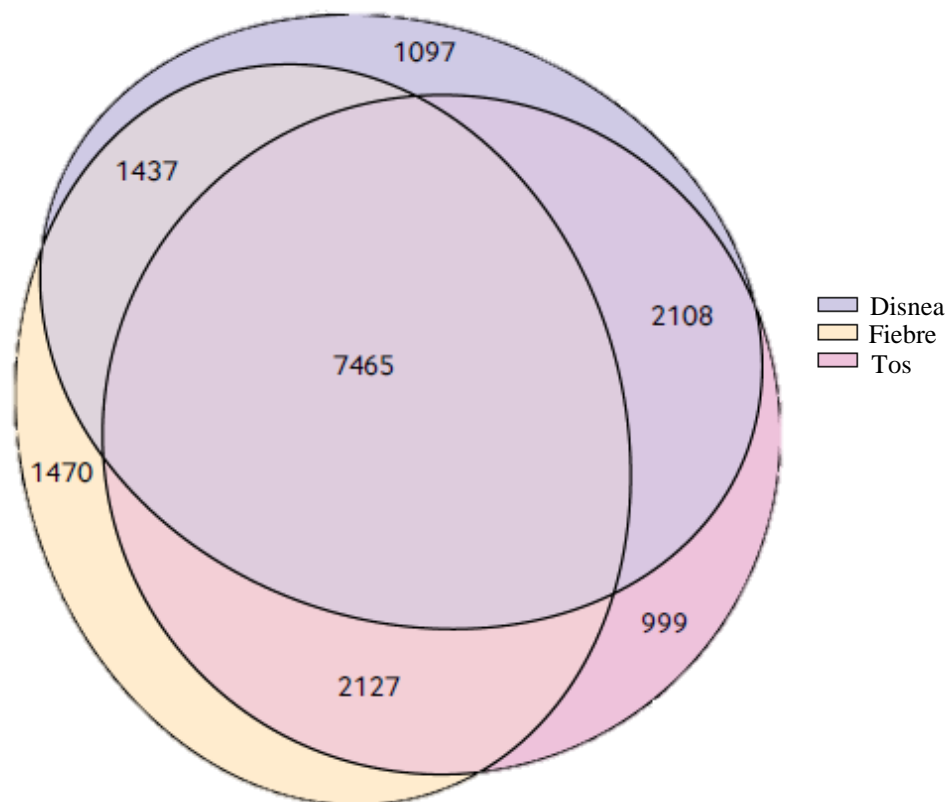


Figura 1. Diagrama de traslape de síntomas más comunes en COVID 19. Tomado y adaptado de *The British Medical Journal*, Docherty A. et al. mayo 2020,

Según un artículo publicado en la revista *Cytokine & Growth Factors Reviews*, por Nile *et al.* en el que se proponen diferentes tratamientos para la enfermedad por COVID-19 basado en la patogenia de esta; la evolución natural de la enfermedad consta de tres fases:

Fase 1: Infección temprana que puede durar de 5 a 14 días, se caracteriza por aparición de tos seca, malestar general, artralgias, mialgias, fiebre, cefalea, anosmia, ageusia, etc.; en este momento el virus cumple su función de replicación y se establece en el huésped.

Fase 2: Fase pulmonar, una vez establecido el virus en el sistema respiratorio comienza la liberación de mediadores inflamatorios y conlleva a la aparición de neumonía e hipoxia, hipoxia es definida como la relación PO_2/FiO_2 menor a 300 mmHg; en esta fase se encuentran estudios de imagen anormales, disminución de la saturación de O_2 , aumento de mediadores de inflamación como dímero D, Ferritina y transaminasas.

Fase 3: Hiperinflamación sistémica es caracterizada por respuesta hiperinflamatoria intra y extra pulmonar en la cual los marcadores de inflamación como interleucinas (2, 6, 7), factores de crecimiento de macrófagos y granulocitos, factor de necrosis tumoral alfa, proteína C reactiva, lactado deshidrogenasa entre otros se encuentran muy elevados; para esta etapa el virus se encuentra establecido en el sistema de linfocitos T reguladores y supresores que da como resultado un estado pro inflamatorio descontrolado. La literatura establece que aproximadamente el 15% de los pacientes llegarán que la fase 3 con un alto riesgo de mortalidad.¹⁵

Se han descrito diferentes fenotipos del virus según las manifestaciones clínicas:

Fenotipo inicial o virósico: se produce afectación del epitelio pulmonar de las vías respiratorias bajas y altas, se menciona que influye en la aparición de sintomatología respiratoria.

Fenotipo inflamatorio con repercusión respiratoria: aparición de neumonía bilateral por aumento de respuesta inmunoinflamatoria que conlleva a disnea y a aparición a síndrome de distrés respiratorio agudo.

Fenotipo hipercoagulativo o trombótico: estado protrombótico sistémico donde predominan trombosis venosas profundas y trombo embolias pulmonares.

Fenotipo con inflamación cutánea y vascular: son formas tardías, predominan en pacientes jóvenes y se manifiestan como vasculitis y lesiones cutáneas como vesículas.

Fenotipo con lesiones pulmonares inflamatorias reactivas y fibrosis pulmonar: Pacientes con afectación pulmonar importante y sin tratamiento en etapas tempranas.^{16,17}

Se han observado como hallazgos laboratoriales iniciales neutrofilia y linfopenia absoluta, posteriormente aumento de la enzimas hepáticas y aumento de mediadores inflamatorios.

Tabla 2. Hallazgos Laboratoriales al Diagnostico de COVID-19.¹⁸

Laboratorio	Valor de referencia	Porcentaje
Proteína C Reactiva	>0.5 mg/dL	86%
VES	>15 mm/h	85%
Linfocitos	250 U/L	21-76%
Ferritina	>275 ng/mL	63%
Interleucina 6	>7 pg/mL	52%
TGO	>40 U/L	22-38%
Dímero D	>1500 ng/dL	36%
Procalcitonina	>5 ng/mL	6%

Tomado y adaptado de Revista Medica de Costa Rica, Madrigal-Rojas *et al.* 2020

Factores de Riesgo

Entre los factores de riesgo para desarrollar una enfermedad severa se pueden dividir en factores epidemiológicos, clínicos y laboratoriales. Entre ellos se pueden mencionar mayores de 70 años con una enfermedad pulmonar preexistente, Diabetes mellitus con valores de hemoglobina glicosilada mayor a 7%, HTA mal controlada, obesidad con IMC >30kg/m², VIH con conteo de linfocitos T CD4 <200 cel.¹⁹

En Honduras hasta el 23 de julio de 2021 se han detectado 286,635 casos positivos de los cuales 7,594 han muerto, para una tasa de letalidad 2.6%.²⁰

Debido a la gran cantidad de casos, es importante tener en cuenta los factores que podrían favorecer la presentación de un cuadro clínico severo en estos pacientes. Muchos autores han propuesto una serie de factores que están relacionados con un peor desenlace.

Un factor importante que tomar en cuenta y descrito en estudios, es la capacidad de los servicios de salud para satisfacer la demanda de atención. Un estudio llevado a cabo en Estados Unidos de América, plantea que existe mayor riesgo de mortalidad en aquellos hospitales con menor capacidad en la unidad de cuidados intensivos. En

este estudio no se encontró relación entre riesgo de mortalidad con la raza ni con el recuento leucocitario al ingreso.²¹

Entre los factores clínicos que se mencionan se pueden encontrar frecuencia respiratoria mayor a 24 rpm, frecuencia cardiaca mayor a 125 lpm, saturación de oxígeno <93% aire ambiente, relación PaO₂/FiO₂ menor de 300, aumento de LDH >245 U/l, dímero D >10,00 mg/ml, PCR >100 mg/dl, CPK aumentada dos veces el valor normal, Troponina elevada, conteo de linfocitos <800 unidades/μL, y ferritina > 500mg/l.^{22,23}

Edad

Una revisión sistemática de datos recopilados sobre pacientes europeos reporta que en sus instituciones hospitalarias los pacientes mayores de 70 años presentaron una mayor tasa de mortalidad, 85% (*p*81.3-88.1%; *l*2 96%), comparado con el grupo de menores de 40 años cuya mortalidad fue solo de 0.1%. (*p*0.0-0.2%; *l*2 24%).²⁴

Yáñez *et al.*, realizaron un estudio que incluye datos de 21 países, Austria, Brasil, Bélgica, Canadá, Estados Unidos, Reino Unido, Israel, Italia, India, Irán, Alemania, Francia, China, Portugal, Rusia, España, Corea del Sur, Suiza, Suecia, Países Bajos y Turquía, en el cual se recogieron datos durante 6 semanas, con una población total de 2.4 billones. Durante este periodo se presentaron 17856 muertes de las cuales el grupo de edad que se vio mayormente afectado fue el de mayores de 65 años, representando un 86.2% de las muertes.²⁵

El estudio además propone que la causa de este fenómeno podría deberse a que a mayor edad existe mayor tasa de comorbilidades como HTA, diabetes mellitus, enfermedades cardiovasculares y además los pacientes presentan inmunosenescencia con lo que se explica también porque hay mayores tasas de contagio en pacientes mayores.²⁴ Inmunosenescencia se refiere a la disminución en la capacidad de formar nuevos linfocitos B y T, esto causa descoordinación en la respuesta innata y la adaptativa, brindando ventaja al virus para desencadenar una respuesta inflamatoria. Se plantea además en este estudio que las personas mayores cursan con inflamación crónica subclínica sistémica lo que contribuye en el desarrollo de la enfermedad.²⁶

Investigadores en Lombardía, Italia, ante el creciente aumento de casos en la localidad, llevaron a cabo un estudio en el que se determinó la probabilidad de desarrollar síntomas o enfermedad grave posterior a estar en contacto con un caso confirmado de COVID-19. En este estudio se recogieron datos en 2 meses (febrero a marzo de 2020). Los casos fueron detectados mediante PCR-RT de hisopado nasofaríngeo, posteriormente, se identificaron todos los contactos cercanos, aquellos que viven en la misma casa o permanecieron a menos de 2 metros por más de 15 min. El periodo del cual se tomaron los contactos cercanos varió durante el estudio. En total contaron con una población total para el estudio de 5484 contactos cercano. Con estos datos los investigadores encontraron que la población mayor de 80 años tiene mayor riesgo de desarrollar síntomas de COVID - 19 posterior a ser expuestos en un 64.6% comparado con el grupo de menores de 20 años cuyo riesgo es de 18.1. El riesgo de presentar enfermedad crítica para mayores de 60 años es de 6.6%, a diferencia de un 0.54% en la población menor de 20 años.²⁷

Sexo

El observatorio de COVID - 19 y Dengue de UNITEC, en su boletín No.10, reporta que los hombres representan un 63% de las muertes por COVID - 19 en Honduras.²⁸

Estos datos son similares a los reportados en otros estudios como el de Yáñez *et al*, en el que se menciona que los hombres tienen un 77% mayor riesgo de morir por COVID – 19 que las mujeres.²⁵ En el periodo comprendido entre marzo y agosto de 2020, investigadores llevaron a cabo un estudio sobre el riesgo de mortalidad según edad y sexo en Chile. Para este estudio se recogieron datos diarios publicados por la Secretaria de Salud de Chile. Con un total de 444,921 casos, de los cuales 15,756 murieron, se hizo un análisis por grupo de edad y sexo. En este se encontró que, en la población chilena, los hombres presentaron una mayor proporción de casos en la mayoría de los grupos de edad. En hombres grupo de edad con mayor cantidad de fallecimientos, con un 29.5%, es el de 70-79, en comparación con las mujeres cuyo grupo de edad con mayor cantidad de muertes es el de mayores de 80 años, 44.4%.²⁹

Una revisión bibliográfica por Griffith *et al.*, menciona que los hombres presentan mayores niveles en plasma de la ECA (enzima convertidora de angiotensina), misma

que se ha planteado como necesaria para la replicación de SARS-CoV-2. La publicación sugiere que además de los factores biológicos, como la diferencia en genes, hormonas y respuesta inmune, existen también factores sociales que ponen al hombre en mayor riesgo de contraer COVID - 19. La publicación sugiere que existe menor cantidad de hombres que mujeres que realicen lavado constante de manos, existe mayor probabilidad de que un hombre no practique el distanciamiento físico ni el uso de cubrebocas.³⁰

Embarazo

La información inicial sobre el impacto de COVID-19 en la mujer en estado de embarazo y el feto mostraba que los porcentajes de cursar con enfermedad grave son similares a la población general y que un gran porcentaje de ellas fueron asintomáticas en el momento del parto³¹. Sin embargo, un estudio más reciente, publicado en JAMA Network por Villar *et al.*, demostraron que las embarazadas con COVID-19 tienen 22 veces más de fallecer comparado a aquellas que no tienen COVID-19 (RR, 22.3; 95% CI, 2.88-172); además, existe mayor riesgo de preeclampsia/eclampsia (RR, 3.29; 95% CI, 2.03-5.33), mayor probabilidad de ingreso y estancia prolongada en la unidad de cuidados intensivos (RR, 5.04; 95% CI, 3.13-8.10).³² En la revisión sistemática y meta análisis publicado por la Canadian Medical Association Journal (CMAJ), la infección por COVID-19 se relaciona con aumento de riesgo de resultados adversos como parto pretérmino (OR 1.82, 95% CI 1.38 a 2.39, 18 estudios), óbito fetal (OR 2.11, 95% CI 1.14 a 3.90, 6 estudios), preeclampsia, eclampsia, ingreso a la unidad de cuidados intensivos, bajo peso al nacer, ingreso a la unidad de cuidados intensivos neonatales.³³

Enfermedades Crónicas

Muchos estudios se han llevado a cabo tanto de pacientes hospitalizados como de pacientes ambulatorios se ha establecido que a mayor edad mayor presencia de comorbilidades. Las enfermedades más comunes presentes en pacientes que fueron admitidos al hospital son: hipertensión, enfermedad renal crónica, diabetes, enfermedad pulmonar crónica ya sea asma o EPOC, obesidad, falla cardíaca, cáncer y/o enfermedad hepática.^{34,35}

Estas enfermedades varían en porcentaje de presentación según la población estudiada. En estudios llevados a cabo en México se demostró que la presencia de una o más comorbilidades conlleva mayor riesgo de desarrollar neumonía y morir por COVID-19.³⁶

Hipertensión Arterial

La enzima convertidora de angiotensina 2 (ECA) juega un papel importante en la replicación viral del SARS-COV2. El virus requiere de la ECA2 para su entrada a la célula y su posterior replicación en ella.³⁷

Yanbin Du *et al.* Encontraron que no solo la hipertensión es un factor de riesgo independiente para mortalidad por COVID, sino que también aumenta el riesgo de enfermedad grave. En su estudio, un metaanálisis, reportaron que un 46% de las personas que murieron presentaban hipertensión.³⁸ Estas cifras son incluso mayores en otros estudios donde el 79.7% de los pacientes que murieron presentaban hipertensión.³⁹ Ha existido mucho debate sobre si continuar el tratamiento con inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, incluso algunos autores sugieren que su uso podría aumentar el riesgo de infección severa y muerte por COVID 19.⁴⁰

Sin embargo, ya existe evidencia que el uso de inhibidores de la ECA, bloqueadores de canales de calcio y vitamina C o D está relacionado con disminución en la probabilidad de muerte.³⁸

Un “preprint” menciona que una característica que deber ser estudiada y que podría explicar por la cual los pacientes hipertensos podrían tener mayor riesgo de muertes es debido a que la hipertensión condiciona al paciente a un estado de hipercoagulabilidad y se ha reportado que hasta en un 23% de los pacientes de este estudio presentaron trombosis venosa profunda a pesar de la profilaxis antitrombótica, esto conlleva a embolia pulmonar y finalmente la muerte.⁴¹

Diabetes

Investigadores a través de un metaanálisis de la literatura publicada en PUBMED, extrajeron un total de 281 artículos de los cuales, después de retirar duplicados y otros sin resultados de interés, se tomaron 30 estudios para un total de 6452 pacientes.

Se demostró que tener diabetes mellitus (DM) es factor de riesgo en pacientes jóvenes que no son hipertensos, sin embargo, la asociación entre DM y peor pronóstico en pacientes mayores e hipertensos es menor, es decir, en pacientes mayores e hipertensos, disminuye la influencia de la DM como condicionante a peor pronóstico.

Se ha reportado en estudios previos que los pacientes diabéticos tienen mayor riesgo de infecciones respiratorias debido a un sistema inmune innato comprometido, respuesta que pueda estar condicionada incluso por hiperglicemias transitorias.

Es conocido que puede existir asociación entre la enzima convertidora de angiotensina y peor pronóstico en pacientes con COVID-19, sin embargo, debido a falta de datos, los investigadores no pudieron constatar tal asociación.⁴²

En otro estudio se recopilaron datos de pacientes ya diagnosticados con diabetes mellitus tipo 1 y tipo 2, y las patologías asociadas, así como obesidad, falla renal, patologías cardíacas, hipertensión arterial e hipercolesterolemia. Además, se tomaron en cuenta variables demográficas como edad, sexo, nivel socioeconómico y etnia. Se utilizaron curvas de Kaplan Meier y modelo de residuos de Schoenfeld para cada una de las variables.

Haciendo estos análisis se determinó que pacientes con DM tipo 1 con las siguientes características tienen mayor riesgo de mortalidad:

- raza negra y asiática,
- nivel socioeconómico bajo.

En pacientes con DM tipo 2 los factores asociados a mayor riesgo de mortalidad son:
Raza negra, asiática y mestiza,

- Nivel socioeconómico bajo,
- HbA1C $\leq 6.5\%$ o $\geq 7.6\%$,
- Uso de drogas antihipertensivas.

Otros hallazgos importantes del estudio se mencionan que hay un aumento de riesgo de mortalidad en pacientes menores de 70 años que además cursan con obesidad. Además, plantean que La enfermedad renal está asociada con aumento del riesgo de

mortalidad por COVID -19 pero no así el antecedente de infarto al miocardio, ni la falla cardíaca.⁴³

Parveen *et al.* A través de un metaanálisis, de 7 estudios extraídos de Medline, Cochrane, Pubmed, demostraron que un mayor número de comorbilidades condicionan a peor evolución de la enfermedad. Todos los estudios fueron llevados a cabo en China, a través de este metaanálisis, se encontró una asociación positiva entre diabetes y severidad de la enfermedad por COVID 19. Se encontró que las comorbilidades más comunes que se encontraron en pacientes admitidos a una unidad hospitalaria por COVID 19, son diabetes hipertensión. Los investigadores encontraron que la prevalencia de diabetes era menor en pacientes que sobrevivieron a COVID-19 y en aquellos que cursaron con una enfermedad más leve.

Sin embargo, los investigadores sugieren esto se puede deber a un aumento de la enzima convertidora de angiotensina, sin embargo, es necesario se realicen estudios para demostrar porqué suceden estos fenómenos.⁴⁴

Cáncer

Los pacientes con neoplasias activas tienen mayor riesgo de mortalidad por COVID-19⁴⁵, aquellos con neoplasias hematológicas tienen peor pronóstico, incluso tienen peor pronóstico que aquellos pacientes con tumores sólidos. Al igual que en otros estudios, los autores concuerdan que recibir tratamiento oncológico no aumenta la mortalidad por COVID-19. Las neoplasias hematológicas con mayor riesgo de mortalidad son leucemia mieloide aguda, linfoma no-Hodgkin, y la neoplasia de células plasmáticas.⁴⁶

Lee L. *et al* no encontraron aumento de mortalidad o peor pronóstico en pacientes que hubiesen recibido quimioterapia en las 4 semanas previas a la detección del virus comparado con aquellos que no la recibieron. Se logró establecer que la mortalidad en pacientes oncológicos es significativamente mayor que en la población no oncológica. Este estudio, contó un total de 800 participantes, se le administró oxígeno suplementario aproximadamente a un 39% de los pacientes. 7% de los pacientes ingresaron a la unidad de cuidados intensivos, y de estos 23 murieron, solo un 12% requirió ingreso hospitalario.⁴⁷

Obesidad

Con relación al IMC hubo un aumento significativo en las muertes por COVID-19, en aquellos pacientes cuyo índice de masa corporal era >25 , además de esto, se demostró que los pacientes cuyo IMC es >30 , tiene mayor riesgo de enfermedad severa en relación con aquellos cuyo IMC es <30 . Se postula que la obesidad afecta la respuesta inmune a través de diferentes mecanismos como la respuesta de las citocinas ante una infección, causa un desbalance de la leptina, además aumento de las adipocinas, las cuales favorecen la aparición de enfermedades de causa inmune.⁴⁸

Esta se considera como factor de riesgo de más de 20 condiciones. Los primeros estudios no incluían la obesidad como factor de riesgo, sin embargo, se empezó a observar en los diferentes hospitales que pacientes con IMC mayor a 30 tenían mayor riesgo de necesitar ventilación mecánica invasiva y tenían mayor tasa de mortalidad que en los pacientes delgados. Otro de los mecanismos descritos es la inflamación crónica. También se ha propuesto es la deficiencia de vitamina C, D y a la ineficiencia para la eliminación de oxidantes y la ineficaz protección contra infecciones de la vía respiratoria.

Alteraciones hepáticas

Los pacientes con COVID-19 parecen tener niveles superiores de disfunción hepática. Los datos epidemiológicos obtenidos hasta el momento muestran que entre un 2-11% de los pacientes con COVID-19 presentaban comorbilidades hepáticas y entre un 14-53% de los casos reportaron niveles anormales de TGO y TGP durante la progresión de la enfermedad. Debido a ello los pacientes con comorbilidades hepáticas preexistentes tienen mayor riesgo de mortalidad.⁴⁹

La literatura además de mencionar las comorbilidades preexistentes tales como hipertensión arterial, Diabetes Mellitus, obesidad mencionan también factores de riesgos psicopatológicos que afectan a los pacientes y al personal de salud entre los más importantes se menciona estrés post traumático agudo, depresión, inadecuado control de la ira estos factores también pueden conllevar a mala evolución de la patología en pacientes e inadecuada atención por parte del personal de la salud.⁵⁰

Diagnóstico

El diagnóstico es únicamente utilizando identificación del virus por reacción de cadena de polimerasa de transcripción inversa y los ensayos basados en tecnología de amplificación de ácido nucleico (NAAT, *nucleic acid amplification technology*); sin embargo, se han estandarizado diferentes pruebas para poder lograr la identificación, como pruebas rápidas que se basan en identificación de anticuerpos sin embargo tienen poca sensibilidad y especificidad. Las pruebas de ácido nucleico a partir de exudados orales se consideran baja logrando una identificación del virus solo en un 35% de los casos; se prefieren los exudados nasofaríngeos llegando hasta un 63% o los líquidos de lavado bronco alveolar más invasivos que logran identificación del virus 91% de las veces.⁵¹

Tratamiento

Casi todas las infecciones son leves y no requieren tratamiento, o sólo requieren terapia de sostén. Muchos medicamentos para el tratamiento de COVID-19 están bajo evaluación en ensayos clínicos. Los dos medicamentos que mejores resultados ha tenido es remdesivir y dexametasona. Otras terapias fueron interferón Beta – 1B inhalado y la terapia de plasma convaleciente. “El remdesivir es un inhibidor de la ARN polimerasa dependiente del ARN viral [RdRp] con actividad conocida *in vitro*, pero limitada *in vivo* contra los virus Ébola y Marburg”, ensayos han demostrado su utilidad en la infección por COVID 19.⁵²

La dexametasona se menciona como coadyuvante para disminuir la cascada inflamatoria por COVID 19, se incluyen estudios en el que se demuestra que debe de usarse en pacientes con enfermedad severa, además se menciona que disminuye la mortalidad en los pacientes. Otros estudios demuestran que el uso de metilprednisolona no ha dado buenos resultados. El resto de los medicamentos se encuentran en ensayos clínicos que no han publicado resultados concluyentes.⁵³

Escala de Call score

Un grupo de investigadores chinos ha propuesto una escala innovadora para calcular el riesgo de progresión a enfermedad severa en los pacientes infectados con COVID 19. Llamada CALL por sus siglas Comorbidity, Age, Lymphocyte y LDH.⁵⁴

Tabla 3. Escala de Call para Riesgo de Enfermedad Severa

Variable	Puntos	Variable	Puntos
Comorbilidad		Linfocitos x 10⁹/L	
No	1	>1,0	1
Si	4	≤ 1,0	3
Edad		LDH sérico (U/L)	
≤60	1	< 250	1
>60	3	250 - 500	2
		>500	3

Puntaje	Riesgo
1 – 4	Bajo riesgo
5 – 6	Moderado riesgo
≥ 7	Alto riesgo

Tomada y adaptado de Clinical Infectious Diseases, Ji *et al.* Sep 2020

IX. Conclusiones

La infección por SARS-CoV-2 es una enfermedad respiratoria aguda la cual causa síntomas como tos, fiebre, mialgias artralgias, anosmia, ageusia, disnea, y puede progresar a neumonía y síndrome de distrés respiratorio agudo severo. Es una entidad un tanto desconocida para los diferentes organismos de salud a nivel mundial debido a que realmente no se conoce en su totalidad la fisiopatología de la afección que causa en el organismo. En la literatura que se toma en cuenta se establece que uno de los factores de riesgo más importantes para enfermedad severa es la edad, especialmente en población de la séptima y octava década de la vida. Lo anterior, debido a las múltiples comorbilidades e ineficiencia del sistema inmunológico en personas de ese grupo de edad. El sexo masculino tienen un mayor riesgo de complicación debido a las concentraciones de ECA. Además, los pacientes que padecen de hipertensión arterial, diabetes mellitus, cáncer y obesidad tienen mayor riesgo de progresión a una enfermedad severa, dato que es preocupante debido a la alta prevalencia de estas enfermedades en nuestro medio.

Todas las condiciones antes mencionadas alteran la respuesta del sistema inmunológico ante la enfermedad, por lo que podemos concluir que un paciente con un sistema inmune alterado tiene mayor riesgo de requerir hospitalización o incluso fallecer si presenta una infección por el virus SARS CoV-2. Sin embargo, aún están en estudio los factores que condicionan a que una persona que se infecta por el virus SARS CoV-2 desarrolle una enfermedad.

X. Bibliografía

1. Piamo Morales AJ, García Rojas M. SARS-CoV, MERS-CoV y SARS-CoV-2: lo que se sabe de estos coronavirus epidémicos. Rev Panorama. Cuba y Salud [Internet].2020[citado];15(3):64-75. Disponible en: <http://www.revpanorama.sld.cu/index.php/rpan/article/view/>
2. Fernández-Rodríguez A, Casas I, Culebras E, Morilla E, Cohen MC, Alberola J. COVID 19 y estudios microbiológicos post-mortem. Revista Española de Medicina Legal [Internet]. 2020 [citado 16 agosto 2020];3(46). Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.reml.2020.05.007>.
3. Notario, R., Borda, N., Rucci, V. y Freije, J. (2020) «Coronavirus: nueva pandemia», Revista Médica de Rosario, 86(1). Disponible en: <https://revistamedicaderosario.org/index.php/rm/article/view/68> (Accedido: 11abril2021)
4. World Health Organization. Coronavirus disease (COVID-19). Situation Report-105. [Internet]. Ginebra: World Health Organization; 2020 [Citado 06/04/2020]. Disponible en: http://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200504-covid-19-sitrep-105.pdf?sfvrsn=4cdda8af_2
5. Vargas-Lara AK, Schreiber-Vellnagel V, Ochoa-Hein E, López-Ávila A. SARS-CoV-2: una revisión bibliográfica de los temas más relevantes y evolución del conocimiento médico sobre la enfermedad. Neumol Cir Torax. 2020;79(3):185-196. <https://dx.doi.org/10.35366/96655>
6. Alvarado AI, Bandera AJ, Carreto BLE, Pavón RGF, Alejandre GA. Etiología y fisiopatología del SARS-CoV-2. Rev Latin Infect Pediatr. 2020; 33 (s1): s5-s9. <https://dx.doi.org/10.35366/96667>
7. 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. 2020;18(4):8447
8. Sweeney R McAuley D. Acute respiratory distress syndrome. Lancet. 2016; 388 (10058): 2416-2430.

9. Ashbaugh DG, Bigelow DB, Petty TL, Levine BE. Acute respiratory distress in adults. *Lancet*, 2 (1967), pp. 319-23
10. Force ADT, Ranieri VM, Rubenfeld GD, Thompson BT, Ferguson ND, Caldwell E *et al.*: Acute respiratory distress syndrome: The Berlin Definition. *JAMA*. 2012;307(23):2526-33. Epub 2012/07/17. DOI: 10.1001/jama.2012.5669. PubMed PMID: 22797452
11. Tarry D, Powell M: Hypoxic pulmonary vasoconstriction. *BJA Education*, 2017;17(6), 208–213. DOI:10.1093/bjaed/mkw076.
12. Coronavirus disease (Covid-19) [Internet]. World Health Organization. 2020 [citado 20 agosto 2020]. Disponible en: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/question-and-answers-hub/q-a-detail/coronavirus-disease-covid-19>
13. Carfi A, Bernabei R, Landi F. Persistent Symptoms in Patients After Acute COVID-19. *American Medical Association* [Internet]. 2020 [citado 4 enero 2021];324(6):603–605. Disponible en: DOI: 10.1001/jama.2020.12603)
14. Docherty AB, Harrison EM, Green CA, Hardwick HE, Pius R, Norman L, Holden KA, Read JM, Dondelinger F, Carson G, Merson L, Lee J, Plotkin D, Sigfrid L, Halpin S. *et al.* Features of 20 133 UK patients in hospital with covid-19 using the ISARIC WHO Clinical Characterisation Protocol: prospective observational cohort study. *The BMJ* [Internet]. 2020 [citado 10 enero 2021];369. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.m1985>
15. Nile SH, Qiu J, Li L, Jia X, Kai G. COVID-19: Pathogenesis, cytokine storm and therapeutic potential of interferons. *Cytokine & Growth Factor Reviews* [Internet]. 2020 [citado 10 enero 2021]; 53:66–70. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.cytogfr.2020.05.002>)
16. J. Hernández-Rodríguez, S. Prieto-González, R. Ríos-Garcés, G. Lledó, O. Araujo, G. Espígol-Frigolé, G. Espinosa, *Enfermedades Autoinmunes Sistémicas: Respuesta inmunoinflamatoria en la COVID 19*, capítulo 27, Sección III, 6ta Edición, Editorial Panamericana. 2020.

17. Guan W-j, Ni Z-y, Hu Y, Liang W-h, Ou C-q, He J-x, *et al.* Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *New England Journal of Medicine*. 2020
18. Madrigal-Rojas J, Quesada-Loría M, GarcíaSánchez M, Solano-Chinchilla A. SARS CoV-2, manifestaciones clínicas y consideraciones en el abordaje diagnóstico de COVID19. *Revista Medica de Costa Rica [Internet]*. 2020 [cited 29 June 2021];85(629):13-21. Disponible en: <http://www.revistamedicacr.com>
19. 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. *The Lancet*. 2020;395(10223):497-506
20. Despacho de Comunicaciones y Estrategia Gubernamental [Internet]. Coronavirus COVID-19 En Honduras. 2021 [citado 10 enero 2021]. Disponible en: <https://covid19honduras.org/>
21. Gupta S, Hayek SS, Wang W, Chan L, Matthew KS, Melamed ML, Brenner SK, Leonberg-Yoo A, Schenck EJ, Radbel J, Reiser J, Bansal A, Srivastava A, Zhou Y, Sutherland A. Factors Associated with Death in Critically Ill Patients with Coronavirus Disease 2019 in the US. *JAMA Internal Medicine [Internet]*. 2020 [citado 10 enero 2021];180(11). Disponible en: doi:10.1001/jamainternmed.2020.3596)
22. 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. *Intensive Care Medicine*. 2020.
23. Qingxian, Cai and Fengjuan, Chen and Fang, Luo and Xiaohui, Liu and Tao, Wang and Qikai, Wu and Qing, He and Zhaoqin, Wang and Yingxia, Liu and Jun, Chen and Lei, Liu and Lin, Xu, obesity and COVID-19 Severity in a designated Hospital in Shenzhen, China (3/13/2020). Disponible en SSRN: <https://ssrn.com/abstract=3556658>
24. Cohen, J.F., Korevaar, D.A, Matczak, S., Brice, J., Chalameau, M., Toubiana, J. (2020). COVID-19-related mortality by age groups in Europe. *MedRxiv*. <https://doi.org/10.1101/2020.04.11.20061721>)

25. Yanez ND, Weiss NS, Romand J-A, Treggiari MM. COVID-19 mortality risk for older men and women. *BMC Public Health* [Internet]. 2020 [citado 10 enero 2021];20(1742):1–7. Disponible en: <https://doi.org/10.1186/s12889-020-09826-8>)
26. Kang S-J, Jung SI. Age-Related Morbidity and Mortality among Patients with COVID-19. *Infection & Chemotherapy* [Internet]. 2020 [citado 10 enero 2021];52(2):154–164. Disponible en: DOI: 10.3947/ic.2020.52.2.154)
27. Poletti P, Cereda D, Trentini F, Guzzetta G, Sabatino G, Marziano V, Castrofino A, Grosso F, Del Castillo G, Piccarreta R, Andreassi A, Melegaro A, Gramegna M, Ajelli M, Merler S. Association of Age with Likelihood of Developing Symptoms and Critical Disease Among Close Contacts Exposed to Patients with Confirmed SARS-CoV-2 Infection in Italy. *JAMA Network Open* [Internet]. 2021 [citado 10 enero 2021];4(3). Disponible en: doi:10.1001/jamanetworkopen.2021.1085)
28. Estadística COVID-19 2021 [Internet]. Observatorio COVID-19 y Dengue de UNITEC/CEUTEC. 2020 [citado 10 enero 2021]. Disponible en: <https://storymaps.arcgis.com/stories/093cbe1e13584f7db936870aeddfaf38?fbclid=IwA1ThcPLdaiawHxh64eg6FLNpmjes2p63MD2bXn4TTfr5okjxp-pgXOtOrw>)
29. Undurraga EA, Chowell G, Mizumoto K. Age-Related Morbidity and Mortality among Patients with COVID-19. *Infection Diseases of Poverty* [Internet]. 2020 [citado 10 enero 2021];10(11). Disponible en: <https://doi.org/10.1186/s40249-020-00785-1>)
30. Griffith DM, Sharma G, Holliday CS, Enyia OK, Vallerie M, Semlow AR, Stewart EC, Blumenthal RS. Men and COVID-19: A Biopsychosocial Approach to Understanding Sex Differences in Mortality and Recommendations for Practice and Policy Interventions. *Preventing Chronic Disease* [Internet]. 2020 [citado 10 enero 2021];17. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.5888/pcd17.200247>)
31. 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*. Disponible en [10.1007/s00134-020-05991-x](https://doi.org/10.1007/s00134-020-05991-x)
32. Villar J, Ariff S, Gunier RB, *et al.* Maternal and Neonatal Morbidity and Mortality Among Pregnant Women With and Without COVID-19 Infection: The INTERCOVID Multinational Cohort Study. *JAMA Pediatr*. Publicado en línea April 22, 2021. doi:10.1001/jamapediatrics.2021.1050
 33. Wei S, Bilodeau-Bertrand M, Liu S, Auger N. The impact of COVID-19 on pregnancy outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Canadian Medical Association Journal*. 2021;193(16):E540-E548. Disponible en <https://doi.org/10.1503/cmaj.202604>
 34. Posso M, Comas M, Román M, Domingo L, Louro J, Gonzáles C, Sala M, Anglés A, Cirera I, Cots F, Frías V-M, Gea J, Güerri-Fernández R, Masclans JR, Nogués X, Vasquez O, Villar--García J, Horcajada JP, Pascual J, Castells X. Comorbidities and Mortality in Patients With COVID-19 Aged 60 Years and Older in a University Hospital in Spain. *Archivos de Bronconeumología [Internet]*. 2020 [citado 10 enero 2021];56(11):756–758. Disponible en: DOI: 10.1016/j.arbres.2020.06.012
 35. Rosenthal N, Cao Z, Gundrum J, Sianis J, Safo S. Risk Factors Associated with In-Hospital Mortality in a US National Sample of Patients With COVID-19. *JAMA Network Open [Internet]*. 2020 [citado 10 enero 2021];3(12). Disponible en: doi:10.1001/jamanetworkopen.2020.29058)
 36. Hernández-Vásquez A, Azañedo D, Vargas-Fernández R, Bendezu-Quispe G. Association of Comorbidities with Pneumonia and Death Among COVID-19 Patients in Mexico: A Nationwide Cross-sectional Study. *Journal of Preventive Medicine & Public Health [Internet]*. 2020 [citado 10 enero 2021];53(4). Disponible en: 10.3961/jpmph.20.186)
 37. Cevik M, Kuppali K, Kindrachuk J, Peiris M. Virology, transmission, and pathogenesis of SARS-CoV-2. *BMJ [Internet]*. 2020 [citado 10 enero 2021];371(m3862). Disponible en: doi:10.1136/bmj.m3862)
 38. for critical illness and mortality in COVID-19: A meta-analysis. *Nutrition, Metabolism, Cardiovascular Diseases [Internet]*. 2020 [citado 10 enero

- 2021];31(3):745–755. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.numecd.2020.12.009>)
39. Rosenthal N, Cao Z, Gundrum J, Sianis J, Safo S. Risk Factors Associated with In-Hospital Mortality in a US National Sample of Patients With COVID-19. *JAMA Network Open* [Internet]. 2020 [citado 10 enero 2021];3(12). Disponible en: doi:10.1001/jamanetworkopen.2020.29058)
 40. Montaña LM, Flores-Soto E. COVID-19 y su asociación con los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina y los antagonistas de los receptores para angiotensina II. *Revista de la Facultad de Medicina de la UNAM* [Internet]. 2020 [citado 10 enero 2021];63(4):1–5. Disponible en: <http://doi.org/10.22201/fm.24484865e.2020.63.4.05>)
 41. Whiteman E. The effects of hypertension as an existing comorbidity on mortality rate in patients with COVID-19 A systematic review and meta-analysis. *MedRxiv*.)
 42. Huang, I, Lim, M.A., Pranata R. (2020). Diabetes mellitus is associated with increased mortality and severity of disease in COVID-19 pneumonia. *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews*. <https://doi.org/10.1016/j.dsx.2020.04.018>)
 43. Holman, N., Knighton, P., Kar P., O'keefe, J. Curley M., Weaver, A., Barron, E., Bakhai, C., Khunti, KK., Wareham, N. J., Sattar N., Young, B., Valabhji J., (2020). Risk factors for COVID-19-related mortality in people with type 1 and type 2 diabetes in England. *Lancet Diabetes Endocrinol*. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(20\)30271-0](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(20)30271-0))
 44. Curigliano G. Cancer Patients and Risk of Mortality for COVID-19. *Cancer Cell*. 2020;38(2):161-163)
 45. Parveen R., Nouroz, S., Bajpai, R., Bharal Agarwal, N. (2020). Association of diabetes and hypertension with disease severity in covid-19 patients. *Diabetes Research and Clinical Practice*. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2020.108295>)
 46. Passamonti F, Cattaneo C, Arcaini L, Bruna R, Cavo M, Merli F *et al*. Clinical characteristics and risk factors associated with COVID-19 severity in patients with haematological malignancies in Italy: a retrospective,

- multicentre, cohort study. *The Lancet Haematology*. 2020;7(10): e737-e745.)
47. Lee L, Cazier J, Angelis V, Arnold R, Bisht V, Campton N *et al*. COVID-19 mortality in patients with cancer on chemotherapy or other anticancer treatments: a prospective cohort study. *The Lancet*. 2020;395(10241):1919-1926.)
 48. Hussain, A., Mahawar, K., Xia, Z., Yang, W., EL-Hasani, S., (2020) Obesity and Mortality of Covid-19. *Obesity Research and Clinical Practice*. <https://doi.org/10.1016/j.orcp.2020.07.002>)
 49. Zhang C, Shi L, Wang F-S. Liver injury in COVID-19: management and challenges. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2020. pii: S2468-1253(20)30057-1.
 50. Muñoz-Fernández SI, Molina-Valdespino D, Ochoa-Palacios R, Sánchez-Guerrero O, Esquivel-Acevedo JA. Estrés, respuestas emocionales, factores de riesgo, psicopatología y manejo del personal de salud durante la pandemia por COVID-19. *Acta Pediatr Méx* 2020; 41 (Supl 1): S127-S136.
 51. Jin YH, Cai L, Cheng ZS, Cheng H, Deng T, Fan YP, *et al*. A rapid advice guideline for the diagnosis and treatment of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) infected pneumonia (standard version). *Mil Med Res* [Internet]. 2020;7(1):4. Disponible en: <https://doi.org/10.1186/s40779-020-0233-6>
 52. Goran Kokic, Hauke S. Hillen, Dimitry Tegunov, Christian Dienemann, Florian Seitz, Jana Schmitzova, Lucas Farnung, Aaron Siewert, Claudia Höbartner, Patrick Cramer. (2021) Mechanism of SARS-CoV-2 polymerase stalling by remdesivir. *Nature Communications* 12:1
 53. D'íaz E, Menendez RA, Cortés PV, Escapa MG, Suberviola B, Lázaro AS, Neira PM, Díaz MQ, Gonzalez MC, Tratamiento farmacológico de la covid-19: revisión narrativa de los grupo de trabajo de enfermedades infecciosas y sepsis (gteis) y del grupo de trabajo de transfusiones y hemoderivados (gtth), *Medicina intensiva* (2020), doi: <https://doi.org/10.1016/j.medin.2020.06.017>

54. Ji D, ZhangD, XuJ, ChenZ, Yang T, Zhao P *et al.* Prediction for Progression Risk in Patients with COVID-19 Pneumonia: the CALL Score. *Clin Inf Dis.* 2020; <https://academic.oup.com/cid/article-abstract/doi/10.1093/cid/ciaa414/5818317>