

Predictores clínicos de severidad en pacientes de COVID-19

Clinical predictors of severity in COVID-19 patients

<https://doi.org/10.52808/bmsa.7e6.623.003>

Alfonso González Iruma, ^{1,*}

<https://orcid.org/0000-0001-6866-4944>

Mercedes Isabel Guamán Guamán¹

<https://orcid.org/0000-0001-7405-8895>

Yessenia Magaly Cruz Castillo¹

<https://orcid.org/0000-0002-4642-885X>

Guillermo Bastidas Tello¹

<https://orcid.org/0000-0002-1887-3366>

Recibido: 25/02/2022

Aceptado: 07/04/2022

RESUMEN

En la actualidad se han encontrado múltiples variables clínicas y paraclínicas predictores de pronóstico en pacientes con COVID-19. La identificación de los factores pronósticos, permitirá graduar el riesgo de los pacientes y controlar activamente la gravedad de la enfermedad. El objetivo de este artículo era identificar, a través de una revisión bibliográfica, las variables que puede estar asociado a desenlace fatal a causa de la infección por SARS-CoV-2, un panorama que anticipe a la severidad en pacientes con COVID-19. Por tanto, se confirma que la edad avanzadas conjuntamente con comorbilidades preexistente como: diabetes, hipertensión y otras enfermedades cardiovasculares, insuficiencia renal aguda, enfermedad hepática crónica, además de factores genéticos y demencia neurodegenerativa, son factores de mal pronóstico, en los pacientes con COVID-19.

Palabras clave: COVID-19, SARS-CoV-2, Severidad, predictores.

ABSTRACT

Currently, multiple clinical and paraclinical variables have been found to predict prognosis in patients with COVID-19. The identification of prognostic factors will allow patients' risk to be graded and actively control the severity of the disease. The goal of this article was to identify, through a bibliographic review, the variables that may be associated with a fatal outcome due to SARS-CoV-2 infection, a scenario that anticipates severity in patients with COVID-19. Therefore, it is confirmed that advanced age together with pre-existing comorbidities such as: diabetes, hypertension and other cardiovascular diseases, acute renal failure, chronic liver disease, in addition to genetic factors and neurodegenerative dementia, are poor prognostic factors in patients with COVID-19.

Keywords: COVID-19, SARS-CoV-2, Severity, predictors.

¹ Universidad Regional Autónoma de Los Andes (UNIANDES), Ecuador.

*Autor de Correspondencia: ua.irumaalfonso@uniandes.edu.ec

Introducción

La ciudad de Wuhan, China, ha sido el centro de la atención mundial debido al desarrollo de una enfermedad respiratoria aguda asociada a un nuevo agente patógeno (Tan *et al.*, 2020), los primeros casos fueron diagnosticados a finales de diciembre de 2019 siendo el agente causal emergente un nuevo coronavirus, de los cuales, hasta esa fecha, se había reportado seis variedades de este virus causantes de resfriado común, rara vez de infecciones en humanos. Sin embargo, en 2002, se documentó mutación de coronavirus, resultando las epidemias por SARS-CoV y MERS-CoV, las que provocaron síndrome respiratorio de Oriente Medio y síndrome respiratorio agudo severo, causando miles de fallecimientos (Ali, *et al.*, 2020; Lu *et al.*, 2020; Sarkodie & Owusu, 2020).

Para la nueva enfermedad, los científicos chinos identificaron y realizaron la secuenciación genómica de una nueva especie de coronavirus, el cual fue denominado coronavirus SARS-CoV-2 (Arshad Ali *et al.*, 2020) y la entidad clínica fue denominada COVID-19 por expertos de la Organización Mundial de la Salud (OMS, 2020a). A pesar del esfuerzo por detener la transmisión de la enfermedad, la infección se propagó con rapidez por más de 200 países. Por este motivo, el 11 de marzo de 2020, la OMS la catalogó como pandemia por COVID-19, que ataca severamente la salud pública mundial (OMS, 2020b).

Las infecciones por mencionada virosis pueden variar desde formas asintomáticas hasta signos muy graves, con desenlaces fatales. El cuadro clínico de los pacientes con COVID-19, tiene un patrón de predominio respiratorio y depende del tropismo del virus hacia los órganos diana del cuerpo, debido a que el SARSCoV-2 utiliza al receptor ACE-2 para su entrada en la célula del hospedador (Guo *et al.*, 2020; Li *et al.*, 2020; Wuang, *et al.*, 2020). Este receptor se expresa altamente en el tejido pulmonar, gastrointestinal, renal y cardíaco (Devaux *et al.*, 2020; Li *et al.*, 2020). La activación de

la respuesta exacerbada del sistema inmunológico se ha evidenciado con niveles significativamente altos de citoquinas y quimiocinas en la sangre de pacientes con COVID-19. Algunos de los casos graves han mostrado niveles altos de citoquinas proinflamatorias y quimiocinas (Rothan *et al.*, 2020); que conlleva al síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA), lesión potencialmente fatal en los potenciales órganos blanco del SARS-CoV-2 y posteriormente falla multiorgánica (Li *et al.*, 2020; Zhou *et al.*, 2020)

Lo anteriormente mencionado explica, la sintomatología presente en el pródromo de la enfermedad, que se manifiesta por síntomas respiratorios, digestivos y sistémicos, como malestar general, fiebre, mialgias, cefalea, dificultad respiratoria, tos y diarrea, pudiendo evolucionar a una neumonía grave, síndrome de dificultad respiratoria aguda y síndrome de disfunción orgánica múltiple con alto riesgo de complicaciones y letalidad (Li *et al.*, 2020; Pascarella *et al.*, 2020). Sin embargo, la severidad a la que puede estar afectada una persona contagiada con este virus, viene, en la mayoría de los casos es multifactorial, potenciando aún más las complicaciones, espor ello que los científicos han concentrado los esfuerzos en determinar asociación entre los factores demográficos, comorbilidades, predisposición genética, entre otros, ya que la identificación de los aspectos asociados a la enfermedad grave es imprescindible para poder establecer protocolos de atención enfocados en la prevención y tratamiento apropiado en este contexto. Por tal razones se hace necesario, la identificación de variables clínicas y no clínicas para predecir el pronóstico de los pacientes con COVID-19, que permita la valoración del riesgo de un paciente y monitorear activamente la gravedad de la enfermedad, es por ello que se realizó una revisión bibliográfica de la literatura científica relacionada, para tratar de establecer los criterios para abordar los pacientes con mayor riesgo de presentar enfermedad grave por COVID-19 y complicaciones con cuadros clínicos severos, con la finalidad de orientar a los profesionales de la salud, y, sobretodo reducir la tasa de mortalidad por esta causa.

Materiales y métodos

Se realizó una investigación de tipo documental sobre las variables clínicas y paraclínicas predictores de severidad en pacientes con COVID-19. La búsqueda de los artículos científicos se realizó en bases de datos de Scielo, PubMed, LILACS, Scopus y Web of Science, utilizando las palabras clave basadas en la categorización de DeCs y MeSH utilizando relaciones lógicas AND y OR. Se incluyeron los estudios empíricos, experimentales y, casos o ensayos clínicos, que contenían las variables clínicas y paraclínicas predictores de pronóstico en paciente COVID-19, en inglés y español.

La calidad de la literatura seleccionada, se verificó de manera independiente utilizando las pautas de Informes de Estudios Observacionales en Epidemiología (STROBE), con validación de métodos analíticos para contener el sesgo, las proporciones de los predictores y la evaluación de la definición.

La sistemática para la selección de las referencias bibliográficas consistió en la revisión por parte de investigadores pares, en idioma inglés, de títulos, resúmenes de congresos y registros de ensayos de las bases de datos Medline, Embase y Biblioteca Cochrane. En primer lugar, se desarrolló la estrategia de búsqueda en Medline y luego se transpoló a otras bases de datos. Luego de la duplicación inicial, se examinaron de manera independiente todos los títulos y resúmenes. Se excluyeron los estudios sin información de resultados específica, no originales y/o con diseño de investigación incorrecto. Se realizaron revisiones de texto completo de forma independiente para determinar la inclusión de los estudios elegibles, de los cuales se realizó la extracción de los datos.

Es importante señalar que, la mayoría de los estudios fueron series de casos retrospectivos y estudios de cohortes sin exposición o intervención específica, por tanto, la evaluación de la calidad se centró en 5 dominios: sesgo en la selección, sesgo debido a la falta de datos, sesgo en la medición de los resultados, sesgo en la selección de los resultados informados y confusión si se evaluaron los factores de riesgo. Se consideró que un estudio tenía un alto sesgo general si 2 de los 5 dominios se consideraban de alto riesgo.

Resultados

En la presente revisión, se identificaron los artículos tras búsqueda en las diferentes bases webs utilizadas. La lectura de títulos y resúmenes, se realizó de manera independiente por los pares de investigadores, luego aplicando los criterios de exclusión se seleccionaron las publicaciones para realizar la lectura completa, los cuales, una vez analizados fueron elegidos para la extracción de los datos, que este estudio hace referencia.

Ahora bien, los factores de riesgo que han sido objeto de estudios, y que estadísticamente se ha asociados como predictores de severidad en los pacientes con COVID-19, se encuentran: edad, diabetes, enfermedades cardio-vasculares (Hipertensión arterial HTA, cardiopatías), enfermedades hepáticas, renales, pulmonares, cáncer, inmunodeficiencia, demencia degenerativa primaria.

La edad avanzada fue el predictor más poderoso de mortalidad en un estudio realizado en Cuba. Los pacientes recuperados estuvieron mayoritariamente en los menores de 60 años. La población se estratificó por grupos de edad, quedando 2.256 pacientes (42,0%) entre 18 a 39 años y 2.189 (40,8 %) entre 40 a 59 años. Los pacientes de 60 años o más fueron notablemente menos con 921 (17,2%). Sin embargo, el hallazgo mostró que el porcentaje de fallecidos se incrementó a medida que el grupo etario fue superior; la diferencia fue estadísticamente significativa ($p < 0,001$), siendo

la edad promedio de los fallecidos $72,82 \pm 13,8$ y la de los egresados vivos $44,56 \pm 16,4$ con $p < 0,001$ (Martínez *et al.*, 2020; Fantin *et al.*, 2021; León *et al.*, 2021).

Por su parte, Acharya *et al.*, (2020) realizaron un estudio, de corte transversal, para determinar la tasa de mortalidad e identificar los factores de riesgo de mortalidad entre pacientes hospitalizados con COVID-19 con diabetes tipo 2 en la provincia de Gyeongsangbuk-do, Corea del Sur, en el período del 18 de febrero al 30 de junio de 2020. La muestra estuvo conformada por 324 pacientes, siendo la edad media de 55 años. Identificaron a 55 (16,97%) pacientes con diabetes mellitus; la edad media de los que tenían diabetes fue mayor que la de los que no la tenían (69,8 años frente a 51,9 años). Además, comprobaron que la tasa de mortalidad fue mucho mayor entre las personas con diabetes 20,0 % frente a 4,8 %. Asimismo, el análisis de regresión logística multivariable reveló que una mayor edad (≥ 70 años) y niveles elevados de lactato deshidrogenasa (LDH) en suero predijeron significativamente la mortalidad en los pacientes hospitalizados con COVID-19 y diabetes. Con la evidencia de los resultados, advierten que se debe tener mayor atención en aquellos pacientes con diabetes mellitus hospitalizados por COVID-19, especialmente a los ≥ 70 años, con nivel sérico de LDH elevado, para reducir el riesgo de mortalidad.

A lo anteriormente mencionado, se suma la evidencia presentada por Abdelhafiz, Emmerton & Sinclair (2021) sobre el aumento de los resultados adversos de la COVID-19, secundarios a diabetes preexistente es consistente. La prevalencia de diabetes entre la cohorte italiana de fallecidos por COVID-19, fue del 35,5% y solo del 20,3 % en los ciudadanos italianos en general con la misma distribución de edad y género. Ellos basaron la explicación, en el hecho de que la diabetes suele coexistir con otras enfermedades cardiovasculares, especialmente la hipertensión. Aunado a que, la diabetes mal controlada también se asocia con un aumento del estrés oxidativo y, por ende, de las citocinas inflamatorias, como el factor de necrosis tumoral e interleucina-6, lo que provoca mayor resistencia a la insulina, aumentando el riesgo de progresión a una enfermedad grave. Además, la disfunción endotelial y la agregación plaquetaria aumentada conducen al desarrollo hipercoagulación. Por lo tanto, el aumento de la actividad de la coagulación, la inflamación crónica, el deterioro de la respuesta inmunitaria y la posible lesión pancreática directa por el SARS-CoV-2 pueden estar entre los mecanismos subyacentes de la asociación entre la diabetes y la infección por COVID-19, traducidos a desenlaces adversos en estos pacientes. La diabetes también puede estar asociada con la disminución del volumen espiratorio forzado y la capacidad vital forzada, lo que compromete la función pulmonar óptima. Las complicaciones relacionadas con la diabetes también pueden ser un factor. Los cambios microangiopáticos que se producen en las vías respiratorias pueden alterar el intercambio de gases y la distensibilidad pulmonar, aumentando la susceptibilidad a las infecciones de las vías respiratorias inferiores por microorganismos atípicos y neumonías graves.

Otro mecanismo, que explique la predisposición a complicaciones, puede estar relacionado con el hecho de que el virus COVID-19 ingresa a las células pulmonares al unirse al receptor ACE2 de membrana. Por el contrario, estos medicamentos pueden reducir la respuesta inflamatoria pulmonar y sistémica al disminuir las citocinas y, por lo tanto, pueden ser beneficiosos. Por lo tanto, aún no está claro cuál es el equilibrio entre los beneficios y los riesgos que podría haber al continuar o suspender los inhibidores del SRAA. Hasta el momento, no existe evidencia concluyente que respalde la interrupción de estos agentes en personas con diabetes y COVID-19. Otros fármacos utilizados en el tratamiento de la COVID-19 pueden tener un efecto nocivo sobre la regulación del nivel de glucosa en sangre, como el efecto hiperglucémico de los glucocorticoides y el efecto hipoglucemiante de la hidroxiclороquina, aunque esto no se ha informado claramente en la literatura (Álvarez *et al.*, 2020)

La preexistencia de comorbilidades de larga data ha sido señalada como factor de riesgo asociado a severidad y mortalidad en pacientes con COVID 19. En este contexto, Albarrán *et al.*, (2020) realizaron una investigación de análisis cruzado en adultos hospitalizados con COVID-19 grave con diagnóstico confirmado de reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa inversa (RT-PCR) e ingresados entre marzo y junio de 2020 en el Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI. Los casos graves se definieron como pacientes con fiebre, frecuencia respiratoria > 30 , disnea y saturación de oxígeno ambiental $< 93\%$ o que cumplían los criterios de la Organización Mundial de la Salud para SIRA. La muestra estuvo conformada por 242 personas hospitalizadas con COVID-19 grave, de las cuales el 68,6 % eran hombres. La mediana de edad fue de 55 años (entre 43 y 65,5 años). Al momento del estudio, 49 pacientes permanecían hospitalizados, el 45,8% (111/242) mejoraron y fueron dados de alta, y 34% (82/242) fallecieron. Las principales comorbilidades en ambos grupos fueron diabetes (36,5%), hipertensión arterial (48,4%) y cardiopatías (20,6%). En los pacientes que fallecieron, tenían diagnóstico de hipertensión arterial hacía más de 1 año, y hubo diferencias significativas en los hemogramas de sangre y las respuestas de fase aguda, con aumento de INL y disminución de ILR. Los principales factores de riesgo de mortalidad en los pacientes que fallecieron en el análisis univariado fueron hipertensión > 10 años, edad > 65 años, recuento de glóbulos blancos $\geq 12\ 000$, dímero D $\geq 1,0\ \mu\text{g/mL}$, creatinina $\geq 1,2\ \text{mg/dL}$ y lactato deshidrogenasa $> 300\text{U}$. Combinación de /L, proteína C reactiva $\geq 21\ \text{mg/L}$, procalcitonina $\geq 1,2\ \text{ng/mL}$, INL alto (> 12) y ILR bajo ($< 0,03$).

Por su parte, Ruan *et al.*, (2020) realizaron una investigación en China, donde identificaron que la enfermedad cardiovascular se asocia significativamente con un resultado fatal en pacientes hospitalizados. El 63% (43/68) de los pacientes del grupo de muerte y el 41% (34/82) del grupo de alta tenían enfermedades de base ($p=0,0069$); los pacientes con enfermedades cardiovasculares tienen un riesgo significativamente mayor de muerte cuando están infectados con SARS-CoV-2 ($p < 0,001$).

Aunado a lo anterior, Chilazi *et al.*, (2021) realizaron un estudio internacional multicéntrico retrospectivo de hallazgos ecocardiográficos en más de 300 pacientes hospitalizados con COVID-19, y reportaron, que solo aquellos con elevación de troponina y anomalías ecocardiográficas, tenían un riesgo significativamente mayor de mortalidad hospitalaria. Estos hallazgos sugieren que la lesión miocárdica evidenciada por la troponina detectable, similar a otros marcadores, incluidos el lactato, la creatinina y la bilirrubina, a menudo es la consecuencia, más que la causa, de una enfermedad crítica y refleja la fragilidad del sustrato subyacente.

Debido a la interacción entre SARS-CoV-2 y la ACE-2, se ha sugerido que la hipertensión puede estar involucrada en la patogénesis de COVID-19, desempeñando un papel directo como predictor clínico preexistente de la gravedad de la enfermedad y contribuyendo al deterioro del curso de la enfermedad, además se evidenció que la hipertensión conlleva un riesgo casi 2.5 veces mayor de desarrollar enfermedad grave o morir por infección por SARS-CoV-2. De igual forma, se evidenció que los individuos con enfermedad pulmonar obstructiva crónica tienen un riesgo 5 veces mayor de mortalidad al igual que los pacientes con enfermedad renal crónica los cuales tenían un riesgo de 3 veces mayor de morir (Álvarez *et al.*, 2020; Giralt *et al.*, 2020; Lippi *et al.*, 2020; López *et al.*, 2020; Salazar *et al.*, 2020; Bernal-Delgado *et al.*, 2021).

Para Tarragón y colaboradores (2021), basados en que la insuficiencia renal aguda se ha observado en los brotes de ébola anteriores y es un importante factor de mal pronóstico, realizaron un estudio observacional prospectivo de todos los casos que ingresaron por COVID-19 entre el 6 de marzo y el 12 de mayo de 2020 y requirieron atención por nefrología. Se recogieron datos clínicos y analíticos de características basales, y la evolución de la COVID-19 y del FRA. La muestra estuvo conformada por 41 pacientes con una edad media de 66,8 años (DE 2,1), el 90,2% varones, y con enfermedad renal crónica previa en el 36,6%. El 56,1% presentaron neumonía grave o síndrome de distrés respiratorio agudo y el 31,7% requirió ingreso en UCI. Se registró proteinuria en el 88,9% y hematuria en el 79,4%. El 48,8% de los pacientes requirió terapia de sustitución renal. La mediana de estancia fue de 12 días (RIC 9-23), y el 22% fallecieron. Los pacientes que desarrollaron FRA durante el ingreso presentaron valores más altos de proteína C reactiva, LDH y dímero-D, una afectación pulmonar más grave, mayor necesidad de ingreso en UCI, además tratamiento con lopinavir/ritonavir y fármacos biológicos, y aumentando la necesidad de terapia de sustitución renal, y afirmaron que la edad avanzada se asocia a peores resultados en la evolución.

El primer estudio multicéntrico basado en datos de dos registros internacionales identificó la exposición al SARS-CoV-2 en una cohorte de 152 pacientes. La serie incluyó 103 casos con cirrosis, y la etiología más común de enfermedad hepática fue la esteatohepatitis metabólica. La mortalidad al ingreso alcanzó el 40%, siendo aproximadamente el 80% de origen respiratorio. Como era de esperar, esto fue mayor en pacientes con un alto grado de insuficiencia hepática. Además, en el 40% de estos casos, la infección por SARS-CoV-2 fue el factor predisponente para la descompensación hepática (encefalopatía, aumento de la ascitis y/o sangrado varicoso), siendo este el síntoma no respiratorio dominante. Otro estudio con menor número de pacientes encontró que la infección por SARS-CoV-2 provocó insuficiencia crónica aguda en el 28% de los casos, y la mortalidad fue mayor que la de los pacientes cirróticos hospitalizados por infección bacteriana, particularmente en pacientes con MELD ≥ 15 y/o insuficiencia respiratoria. es relativamente alto. Los datos actualizados del registro combinado SECURE-cirrosis y COVID-HEP, que ya incluye a 352 pacientes con cirrosis, confirman una alta tasa de mortalidad del 34%. Hasta la fecha, no hay datos sobre el impacto de COVID-19 en pacientes con carcinoma hepatocelular. Sin embargo, el potencial de efectos negativos es muy alto, ya que la mayoría tiene dos condiciones clínicas asociadas con un peor pronóstico: el cáncer en sí mismo y la enfermedad hepática avanzada (León, 2020; Téllez & Mateos, 2020; Velasco *et al.*, 2020).

Según, Gallo *et al.*, (2021) el cáncer es una comorbilidad importante que se asocia con malos resultados de COVID-19. Un análisis a nivel nacional, en China, mostró que los pacientes con varios tipos de cáncer, particularmente neoplasias malignas hematológicas y pulmonares, tienen una mayor probabilidad de desarrollar complicaciones graves por COVID-19 en comparación con los pacientes sin cáncer. Esta tendencia también ha sido reportada por otros. Como era de esperar, el estadio avanzado del tumor está relacionado con peores resultados. Sin embargo, es posible que la mortalidad por COVID-19 en pacientes con cáncer esté más fuertemente asociada con el sexo masculino, las comorbilidades y la edad avanzada que con la quimioterapia o las intervenciones citotóxicas. Los receptores de trasplantes de órganos sólidos también parecen tener un mayor riesgo de complicaciones por COVID-19.

Los reportes científicos han demostrado que la mortalidad global, para pacientes hospitalizados con diagnóstico confirmado de cáncer y COVID-19, era del 30%. Comparando estos con las estimaciones de mortalidad en la población general hospitalizada (rango, 21%-22%), notaron que los pacientes hospitalizados con cáncer parecen tener un mayor riesgo de muerte. Estos hallazgos tienen implicaciones importantes para los proveedores de atención médica, los pacientes y los encargados de formular políticas a medida que continúe la lucha contra la COVID-19, en todo el mundo. Si bien se ha debatido mucho sobre cómo la pandemia de COVID-19 ha interrumpido el espectro de la atención del cáncer, incluido el retraso en el diagnóstico y el tratamiento, con disminución de los ensayos clínicos, estos hallazgos justifican la necesidad de continuar con la precaución en la atención con los pacientes con cáncer para evitar su fallecimiento a causa de la infección por SARS-CoV-2 (Addeo & Friedlaender, 2020; Desai *et al.*, 2021; Meena *et al.*, 2021).

Por otra parte, en una investigación realizada por COVID-19 Host Genetics Initiative, (2021) de asociación al genoma completo, identificaron 13 loci independientes asociados a COVID-19, varios de ellos previamente documentados en enfermedades inflamatorias del pulmón o autoinmunes. Hallaron asociación significativa del locus ABO con susceptibilidad, mientras que, otros loci estarían asociados con gravedad. Claramente, el curso clínico de la infección por SARS-CoV-2 es fuertemente dependiente de la relación entre el virus y el sistema inmunitario del hospedador, en el que los HLA y los TLR juegan un papel de activación y regulación central, y por ende, en la patogenia inflamatoria de la COVID-19 (Vizzi *et al.*, 2021).

Otra variable clínica fue considerada por Reyes *et al.*, (2020) en un estudio descriptivo de casos-control de una muestra con pacientes diagnóstico de demencias neurodegenerativas primarias. De los 88 pacientes incluidos en el estudio, 24 pacientes con COVID-19 fallecieron, de los cuales 43,4% (10/23) eran pacientes con diagnóstico de demencia y 21,5% (14/65) pacientes del grupo control, una diferencia estadísticamente significativa. La letalidad por COVID-19 entre los pacientes con demencia degenerativa primaria es significativamente mayor en comparación con otros pacientes con edades medias y comorbilidades similares.

La evidencia encontrada en este estudio con respecto a los predictores de severidad en los pacientes con COVID-19, coincide con los reportado por López, (2021) quién en una investigación realizada en España, reportó entre las patologías más prevalentes asociada a la mortalidad a las afecciones: hepática crónica (100%), HTA (37,1%), enfermedad cardiovascular (28,1%), diabetes (23,6%) y enfermedad pulmonar crónica (10,1%); seguidas de la enfermedad renal crónica (ERC) (3,4%), cáncer (3,4%), enfermedades neurológicas o neuromusculares crónicas (2,2%) y las inmunodeficiencias (2,2%).

En conclusión, la literatura científica consultada aporta evidencia suficiente para catalogar a la edad avanzada, la diabetes, la hipertensión arterial, las cardiopatías, la enfermedad hepática crónica, la insuficiencia renal aguda, los factores genéticos, la demencia neurodegenerativa, entre los factores clínicos de mal pronóstico, en los pacientes con COVID 19. La estratificación de riesgo genético se puede utilizar para seleccionar pacientes, establecer objetivos de tratamiento, personalizar el tratamiento y desarrollar estrategias de prevención más efectivas en el abordaje de estos pacientes, de esta manera minimizar la tasa de mortalidad a causa de la infección por SARS-CoV-2.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflictos de interés.

Agradecimientos

Los autores agradecen a todas las personas que apoyaron la realización de este estudio.

Referencias

- Abdelhafiz, A. H., Emmerton, D., & Sinclair, A. J. (2021). Diabetes in COVID-19 pandemic-prevalence, patient characteristics and adverse outcomes. *International Journal of Clinical Practice*, 75(7), e14112. <https://doi.org/10.1111/ijcp.14112>
- Acharya, D., Lee, K., Lee, D. S., Lee, Y. S., & Moon, S. S. (2020). Mortality rate and predictors of mortality in hospitalized COVID-19 patients with diabetes. *Multidisciplinary Digital Publishing Institute, In Healthcare*, 8(3), 338. <https://doi.org/10.3390/healthcare8030338>
- Addeo, A., & Friedlaender, A. (2020). Cancer and COVID-19: Unmasking their ties. *Cancer treatment reviews*, 88, 102041. <https://doi.org/10.1016/j.ctrv.2020.102041>
- Albarrán-Sánchez, A., González-Ríos, R. D., Alberti-Minutti, P., Noyola-García, M. E., Contreras-García, C. E., Anda-Garay, J. C., & Ramírez-Rentería, C. (2020). Asociación de los índices neutrófilo/linfocito y linfocito/proteína C reactiva con mortalidad por COVID-19. *Gaceta médica de México*, 156(6), 563-568. <https://doi.org/10.24875/gmm.20000525>
- Álvarez López, D. I., Espinoza-Molina, M. P., Cruz-Loustaunau, I. D., & Álvarez-Hernández, G. (2020). La diabetes e hipertensión arterial como factores asociados con la letalidad por Covid-19 en Sonora, México, 2020. *salud pública de México*, 62(5), 456-457. <https://doi.org/10.21149/11546>
- Arshad Ali, S., Baloch, M., Ahmed, N., Arshad Ali, A., & Iqbal, A. (2020). The outbreak of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19)-An emerging global health threat. *Journal of infection and public health*, 13(4), 644-646. <https://doi.org/10.1016/j.jiph.2020.02.033>
- Bernal-Delgado, Y. M., Herrera-Defaz, J. K., & Machado-Unigarro, P. E. (2021). COVID-19, hipertensión y enfermedad cardiovascular: una revisión narrativa. *Revista Ecuatoriana de Ciencia Tecnología e Innovación en Salud Pública*, 5, 1-7.

- Chan, J. F., Kok, K. H., Zhu, Z., Chu, H., To, K. K., Yuan, S., & Yuen, K. Y. (2020). Genomic characterization of the 2019 novel human-pathogenic coronavirus isolated from a patient with atypical pneumonia after visiting Wuhan. *Emerging microbes & infections*, 9(1), 221–236. <https://doi.org/10.1080/22221751.2020.1719902>
- Chilazi, M., Duffy, E. Y., Thakkar, A., & Michos, E. D. (2021). COVID and Cardiovascular Disease: What We Know in 2021. *Current atherosclerosis reports*, 23(7), 37. <https://doi.org/10.1007/s11883-021-00935-2>
- COVID-19 Host Genetics Initiative. (2021). Mapping the human genetic architecture of COVID-19. *Nature* 2021, 600(7889), 472–477. <https://doi.org/10.1038/s41586-021-03767-x>
- Desai, A., Gupta, R., Advani, S., Ouellette, L., Kuderer, N. M., Lyman, G. H., & Li, A. (2021). Mortality in hospitalized patients with cancer and coronavirus disease 2019: a systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Cancer*, 127(9), 1459-1468. <https://doi.org/10.1002/cncr.33386>
- Devaux, C. A., Rolain, J. M., Colson, P., & Raoult, D. (2020). New insights on the antiviral effects of chloroquine against coronavirus: what to expect for COVID-19?. *International journal of antimicrobial agents*, 55(5), 105938. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2020.105938>
- Fantin, R., Brenes-Camacho, G., & Barboza-Solís, C. (2021). Defunciones por COVID-19: distribución por edad y universalidad de la cobertura médica en 22 países. *Revista Panamericana de Salud Pública*, 45, e42. <https://doi.org/10.26633/RPSP.2021.42>
- Gallo Marin, B., Aghagoli, G., Lavine, K., Yang, L., Siff, E. J., Chiang, S. S., Salazar-Mather, T. P., Dumenco, L., Savaria, M. C., Aung, S. N., Flanigan, T., & Michelow, I. C. (2021). Predictors of COVID-19 severity: A literature review. *Reviews in medical virology*, 31(1), 1–10. <https://doi.org/10.1002/rmv.2146>
- Giralt Herrera, A., Rojas-Velázquez, J. M., & Leiva-Enríquez, J. (2020). Relación entre COVID-19 e hipertensión arterial. *Revista Habanera de Ciencias Médicas*, 19(2). Disponible en: <http://www.revhabanera.sld.cu/index.php/rhab/article/view/3246/2493> (Acceso marzo 2021).
- González Tabares, R., Acosta González, F. A., Oliva Villa, E., Rodríguez Reyes, S. F., & Cabeza Echevarría, I. (2020). Predictores de mal pronóstico en pacientes con la COVID-19. *Revista Cubana de Medicina Militar*, 49(4). Disponible en: <http://www.revmedmilitar.sld.cu/index.php/mil/article/view/918> (Acceso marzo 2021).
- Guo, Y. R., Cao, Q. D., Hong, Z. S., Tan, Y. Y., Chen, S. D., Jin, H. J., Tan, K. S., Wang, D. Y., & Yan, Y. (2020). The origin, transmission and clinical therapies on coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak - an update on the status. *Military Medical Research*, 7(1), 11. <https://doi.org/10.1186/s40779-020-00240-0>
- León Álvarez, J. L., Calderón Martínez, M., & Gutiérrez Rojas, A. R. (2021). Análisis de mortalidad y comorbilidad por Covid-19 en Cuba. *Revista Cubana de Medicina*, 60(2). Disponible en: <http://www.revmedicina.sld.cu/index.php/med/article/view/2117> (Acceso abril 2021).
- León-Gómez, J. (2020). Implicaciones hepáticas en la pandemia por COVID-19. *Revista Colombiana de Gastroenterología*, 35, 30-36. <https://doi.org/10.22516/25007440.535>
- Li, H., Liu, S. M., Yu, X. H., Tang, S. L., & Tang, C. K. (2020). Coronavirus disease 2019 (COVID-19): current status and future perspectives. *International journal of antimicrobial agents*, 55(5), 105951. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2020.105951>
- Li, L. Q., Huang, T., Wang, Y. Q., Wang, Z. P., Liang, Y., Huang, T. B., Zhang, H. Y., Sun, W., & Wang, Y. (2020). COVID-19 patients' clinical characteristics, discharge rate, and fatality rate of meta-analysis. *Journal of medical virology*, 92(6), 577–583. <https://doi.org/10.1002/jmv.25757>
- Li, X., Geng, M., Peng, Y., Meng, L., & Lu, S. (2020). Molecular immune pathogenesis and diagnosis of COVID-19. *Journal of pharmaceutical analysis*, 10(2), 102–108. <https://doi.org/10.1016/j.jpha.2020.03.001>
- Lippi, G., Wong, J., & Henry, B. M. (2020). Hypertension and its severity or mortality in Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): a pooled analysis. *Polish Archives of Internal Medicine*, 130(4), 304-309. <https://doi.org/10.20452/pamw.15272>
- López Martínez, B. (2021). Análisis de los factores de riesgo y pronósticos de los pacientes ingresados por covid-19 en las unidades de críticos del HCUV durante la primera ola de la pandemia. Universidad de Valladolid. Facultad de Medicina. Disponible en: <https://uvadoc.uva.es/handle/10324/47604> (Acceso abril 2021).
- López, J. D. S., Rodríguez, M. C. S., & Salcedo, J. J. G. (2020). Predictores de mortalidad en pacientes con COVID-19. *Archivos de medicina*, 16(2), 6. Disponible en: <https://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=7467869> (Acceso marzo 2021).
- Lu, R., Zhao, X., Li, J., Niu, P., Yang, B., Wu, H., Wang, W., Song, H., Huang, B., Zhu, N., Bi, Y., Ma, X., Zhan, F., Wang, L., Hu, T., Zhou, H., Hu, Z., Zhou, W., Zhao, L., Chen, J., ... Tan, W. (2020). Genomic characterisation

- and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. *Lancet* (London, England), 395(10224), 565–574. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30251-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30251-8)
- Martínez-Martínez, A. L., Soler, J. A. C., & Guillén, D. R. (2020). La tercera edad como población vulnerable ante el Covid-19. *Revista Kairós-Gerontología*, 23, 365-378. <https://doi.org/10.23925/2176-901X.2020v23i0p365-378>
- Organización Mundial para la Salud, OMS. (2020a). Novel Coronavirus-China. <https://www.who.int/csr/don/12-january-2020-novel-coronavirus-china/en/> (Acceso marzo 2021).
- Organización Mundial para la Salud, OMS. (2020b). Announces COVID-19 outbreak a pandemic. <http://www.euro.who.int/en/health-topics/health-emergencies/coronavirus-covid-19/news/news/2020/3/who-announces-covid-19-outbreak-a-pandemic> (Acceso marzo 2021).
- Pascarella, G., Strumia, A., Piliago, C., Bruno, F., Del Buono, R., Costa, F., Scarlata, S., & Agrò, F. E. (2020). COVID-19 diagnosis and management: a comprehensive review. *Journal of internal medicine*, 288(2), 192–206. <https://doi.org/10.1111/joim.13091>
- Rothan, H. A., & Byrareddy, S. N. (2020). The epidemiology and pathogenesis of coronavirus disease (COVID-19) outbreak. *Journal of autoimmunity*, 109, 102433. <https://doi.org/10.1016/j.jaut.2020.102433>
- Sarkodie, S. A., & Owusu, P. A. (2020). Investigating the cases of novel coronavirus disease (COVID-19) in China using dynamic statistical techniques. *Heliyon*, 6(4), e03747. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2020.e03747>
- Tan, W., Zhao, X., Ma, X., Wang, W., Niu, P., Xu, W., Gao, G. F., & Wu, G. (2020). A Novel Coronavirus Genome Identified in a Cluster of Pneumonia Cases - Wuhan, China 2019-2020. *China CDC weekly*, 2(4), 61–62. <https://doi.org/10.46234/ccdcw2020.017>
- Wang, L., Wang, Y., Ye, D., & Liu, Q. (2020). Review of the 2019 novel coronavirus (SARS-CoV-2) based on current evidence. *International journal of antimicrobial agents*, 55(6), 105948. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2020.105948>
- Zhou, D., Dai, S. M., & Tong, Q. (2020). COVID-19: a recommendation to examine the effect of hydroxychloroquine in preventing infection and progression. *The Journal of antimicrobial chemotherapy*, 75(7), 1667–1670. <https://doi.org/10.1093/jac/dkaa114>