MINISTERIO DE SALUD PÚBLICA

Instituto de Medicina Tropical "Pedro Kourí"

Factores asociados a gravedad en los primeros pacientes diagnosticados con infección por SARS – CoV − 2 en Cuba. IPK marzo-julio 2020.

Autora: Dra. Lorena Vázquez Bello

Tutores: Dr. Daniel González Rubio, Dr. C.
Dra. Milena Duque Vizcaino, MSc.

Asesor: Dr. Narciso Argelio Jiménez Suárez, MSc.

Tesis para optar por el Título de Máster en Infectología y Enfermedades Tropicales.

La Habana, 2024

RESUMEN

Introducción: La COVID – 19 es una enfermedad emergente de categoría pandémica con espectro clínico variable, desde formas asintomáticas hasta graves, incluida la muerte. El Centro hospitalario del Instituto de Medicina Tropical "Pedro Kourí, fue designado para el manejo clínico de los primeros casos sospechosos y confirmados de COVID-19 en Cuba. **Objetivo**: Identificar los factores asociados a gravedad en los primeros pacientes diagnosticados con infección por SARS – CoV − 2 en Cuba. **Método:** Se realizó un estudio de corte transversal con componente analítico, en pacientes adultos hospitalizados en el IPK con diagnóstico de infección por SARS-CoV-2 desde el 11 de marzo hasta julio de 2020. **Resultados**: En el periodo de estudio fueron hospitalizados 124 pacientes con infección por SARS – CoV– 2, la mayoría jóvenes de 18 a 33 años con enfermedad leve, el 100% de los graves fueron mayores de 50 años. Los pacientes con enfermedad grave se caracterizaron por presentar al menos una comorbilidad y en ellos resultó significativa la presencia de fiebre, astenia, disnea, hipotensión, polipnea, crepitantes y taquicardia. La presencia de linfopenia y neutrofilia y el incremento de marcadores inflamatorios, fueron significativos en los pacientes con enfermedad grave. **Conclusiones**: El análisis de los primeros casos de COVID-19 en Cuba brinda el conocimiento de la enfermedad en su momento inicial y contribuye a la preparación a futuras pandemias. Los resultados obtenidos en la actual investigación contribuyen a desarrollar estrategias efectivas para la evaluación progresión de la enfermedad a la gravedad.

Palabras clave: *COVID 19, síntomas, preparación epidemias.*

LISTADO DE ABREVIATURAS

A

ACE 2: Enzimaconvertidora de angiotensina 2 (por sus siglas en inglés *AngiotensinConvertingEnzime* 2)

ARN: Ácido ribonucleico.

C

CDC: Centro para el control y prevención de enfermedades (por sus siglas en inglés *Centers forDisease Control and Prevention*)

COVID –19: Enfermedad por coronavirus de 2019. (por sus siglas en inglés *Coronavirus Disease 19)*

E

ELISA: Ensayo inmunoenzimático de adsorción.(por sus siglas en inglés *Enzyme-linkedinmunoabsorbentassay*)

EPOC: Enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

F

FDA: Agencia de Administración de medicamentos y alimentos.(por sus siglas en inglés *Food and DrugAdministration*)

H

HTA: Hipertensión arterial

I

IFN-ß: Interferón beta

IgG: Inmunoglobulina G.

IgM: Inmunoglobulina M.

IL: Interleuquina.

INL: Índice neutrófilo-linfocito

IPK: Instituto de Medicina Tropical "Pedro Kourí"

L

LDH: Lactato deshidrogenasa

M

MERS –CoV: Coronavirus del síndrome de Oriente Medio. (por sus siglas en inglés *Meddle east respiratory syndrome*)

MINSAP: Ministerio de salud pública.

N

nm: Nanómetro.

NR: No realizado.

O

OMS: Organización mundial de la Salud.

ORFs: Marco Abierto de Lectura (por sus siglas en inglés *open Reading frame*)

OR: Razón de productos cruzados (por sus siglas en inglés *odss ratio*)

R

RCP –TR: Reacción en cadena de la polimerasa en tiempo real.

S

SARS: Síndrome respiratorio agudo severo (por sus siglas en inglés *severe acute respiratory syndrome*)

SARS –CoV –2: Coronavirus del tipo 2 causante del síndrome respiratorio agudo severo.

SIDA: Síndrome de inmunodeficiencia adquirida

T

TA: Tensión arterial

TAC: Tomografía axial computarizada.

TGO: Transaminasa glutámico oxalacética

TGP: Transaminasa alaninaaminotransferasa

TNF: Factor de necrosis tumoral (por sus siglas en inglés *Tumoral necrosis factor*)

V

VIH: Virus de inmunodeficiencia humana.

VSG: Velocidad de sedimentación globular

INDICE

I. INTRODUCCIÓN 1
II. OBJETIVOS 4
III. MARCO TEÓRICO 5
IV. MATERIAL Y MÉTODOS 15
V. RESULTADOS 22
VI. DISCUSIÓN 31
VII. CONCLUSIONES 40
VIII. RECOMENDACIONES 41
IX. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS 42

I. INTRODUCCIÓN

A finales de diciembre de 2019, aparecen casos con neumonía atípica que evoluciona a un síndrome respiratorio agudo severo (SARS, por sus siglas en inglés) en la ciudad de Wuhan, provincia Hubei de China. Inicialmente, se denomina como Neumonía de Wuhan, con su agente causal un nuevo coronavirus (2019-nCoV) que posteriormente se identifica como SARS-CoV-2 y a la enfermedad que produce COVID-19. Se reportaron 27 casos entre personas vinculadas al mercado de productos marinos de Hunan.(1) El 7 de enero de 2020 las autoridades sanitarias chinas notificaron que un nuevo coronavirus había sido descrito como la posible etiología.(2)La rápida expansión del virus puso a prueba los sistemas sanitarios de muchos países en corto tiempo.(3)El 11 de marzo del 2020, la Organización Mundial de la Salud (OMS) declaró la COVID 19 como pandemia.(4)Los días 11 y 12 de marzo se reportaron en Cuba los primeros casos confirmados en tres turistas italianos. (5)

Con el transcurso del tiempo, los servicios médicos adquirieron mayor experiencia y se definió mejor el comportamiento clínico.(3) En el inicio de la infección se consideró como una enfermedad respiratoria aguda y posteriormente se demostró que tiene un amplio espectro clínico.(6) La misma se presenta desde pacientes asintomáticos hasta formas graves, con desenlaces desfavorables como la muerte. Además, la enfermedad puede transitar como leve similar a la influenza con síntomas más frecuentes como: fiebre, tos seca, fatiga, disnea, mialgias, odinofagia, escalofríos, diarreas, cefalea, hiposmia y disgeusia. De la misma manera se describen manifestaciones extrapulmonares: cardíacas, neurológicas, digestivas, renales y cutáneas.(7) El 10% de los casos evoluciona a formas graves como: neumonía grave, síndrome de distress respiratorio del adulto (SDRA), fallo múltiple de órganos, shock séptico, arritmias cardíacas, trastornos de la coagulación con fenómenos de trombosis hialina de pequeños vasos y sangramiento que son causas frecuentes de muerte, con una letalidad global superior al 3 %.(8)

La infección por SARS CoV-2 evoluciona por fases, la primera se denomina infección temprana o replicación viral. La segunda fase pulmonar y una tercera fase hiperinflamatoria y procoagulante, aproximadamente el 81% de los casos presentan una enfermedad ligera, el 14% enfermedad severa y el 5% son críticos.[9]

Ante la contingencia e impacto que provocó la enfermedad se diseñaron estrategias para el control de la pandemia de carácter urgente. La vigilancia se centró en la detección temprana de los casos con base en la identificación del virus para truncar la cadena de transmisión, eliminar pacientes graves y reducir los estragos económicos y sociales. [5]

En enero de 2020, Cuba preparó su plan para la prevención y control del coronavirus. En esta batalla frente a la COVID-19 se destacó el Instituto de Medicina Tropical ¨Pedro Kourí¨, IPK. [10, 11]Desde que la OMS alertó sobre el riesgo de pandemia por SARS-CoV-2, el Ministerio de Salud Pública (MINSAP), designó a dicho centro como una de las unidades de salud que tendría a cargo el ingreso, estudio y manejo clínico de los primeros casos sospechosos y confirmados de COVID-19 en el país.[10]Frente a una enfermedad nueva, se requieren investigaciones clínicas para identificar factores de riesgo de gravedad y predictores de severidad al momento de la hospitalización, así como para conocer el impacto de la infección en el paciente y el individuo asintomático.[11]

En Cuba, resulta necesario describir las características de los primeros casos de la enfermedad con la finalidad de desarrollar estrategias efectivas para su prevención y control. La caracterización de estos casos contribuirá al conocimiento inicial de la enfermedad y por tanto a una preparación a futuras pandemias, lo que repercutiría en una menor cantidad de pacientes graves y muertes.

I.1 Justificación.

La iniciativa de preparación y resiliencia frente a amenazas emergentes tiene un enfoque innovador y de aprendizaje compartido y continuo, para mejorar la preparación ante futuras pandemias. Conocer las características de los primeros pacientes diagnosticados con infección por SARS – CoV − 2, en el momento inicial de la epidemia cubana, permitirá identificar el comportamiento clínico durante un escenario pandémico desconocido, novedoso y sin tratamiento específico. Esto contribuirá con el aporte al espectro clínico de una enfermedad novel en una etapa prevacunal, contribuyendo de esta manera al conocimiento requerido para preparación a futuras epidemias.

I.2 Preguntas de investigación.

¿Cuáles fueron las características clínicas de los primeros pacientes diagnosticados con infección por SARS – CoV − 2 en Cuba?

¿Cuáles fueron los factores asociados a gravedad presente al inicio de la epidemia en Cuba?

Conocer el impacto y la magnitud de este fenómeno aporta valiosos conocimientos de la epidemia de COVID-19 en Cuba. Para dar respuesta a esta interrogante se proponen los objetivos de la investigación:

II. OBJETIVOS

Objetivo General

- Identificar los factores asociados a gravedad en los primeros pacientes diagnosticados con infección por SARS – CoV − 2 en Cuba, hospitalizados en el Instituto de Medicina Tropical "Pedro Kourí entre marzo – julio de 2020.

Objetivos Específicos

- Describir las manifestaciones clínicas, parámetros de laboratorio y variables sociodemográficas de los pacientes ingresados en el IPK con infección por SARS – CoV − 2.

- Caracterizar los patrones radiológicos en los pacientes dela serie analizada.

- Relacionar las manifestaciones clínicas, parámetros de laboratorio, variables sociodemográficas y los patrones radiológicos con la gravedad en los pacientes estudiados.

III. MARCO TEÓRICO

III.1 Breve recuento histórico.

Los primeros casos de SARS (Síndrome respiratorio agudo severo, por sus siglas en inglés) surgieron a mediados de noviembre de 2002 en la ciudad china de Guangdong. La incidencia del brote de SARS – CoV que comenzó en China en el 2002 y duró hasta julio del 2003, se extendió por todo el mundo. Resultaron afectados 24 países, con 8 437 casos y 813 defunciones[12]. Hasta 2019 se conocían 6 coronavirus causantes de enfermedades respiratorias en humanos, delos cuales 4 (229E, OC43, NL63, HKU1) afectan el tracto respiratorio superior[13]. El virus recién descrito en China se nombra CoV en enero del 2020, un mes después se denomina SARS–CoV–2. [1]

III.2 Taxonomía de los coronavirus.

El SARS-CoV-2causantede COVID-19, se ubica taxonómicamente en la familia Coronaviridae, orden Nidovirales. Esta familia se subdivide en cuatro géneros: Alphacoronavirus, Betacoronavirus, Gammacoronavirus y Deltacoronavirus. Muchos coronavirus delos cuatro géneros mencionados son causantes de enfermedades en animales domésticos, y por lo tanto son principalmente de interés veterinario. Los coronavirus de importancia médica conocidos hasta hoy son siete. 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. [14]

El origen de los coronavirus de importancia médica, parece ser zoonótico. En particular, los betacoronavirus están filogenéticamente relacionados con coronavirus de murciélagos, los cuales podrían haber sido la fuente de contagio para el hombre, ya sea directamente o a través de un hospedero intermediario. Para el SARS-CoV el intermediario fue un animal silvestre y para el MERS-CoV el dromedario. Aún no está del todo esclarecido cuál pudo haber sido el intermediario para el SARS-CoV-2.[15]

III.3 Estructura viral del coronavirus.

Los coronavirus tienen forma esférica o irregular, con un diámetro aproximado de 125 nm. Su genoma está constituido por ARN de cadena sencilla, con polaridad positiva, y con una longitud aproximada de 30 000 ribonucleótidos [16]. Poseen una cápside de simetría helicoidal, constituida por la proteína de nucleocápside (N). La proteína N es la única presente en la nucleocápside y se une al genoma viral en forma de rosario. Se cree que participa en la replicación del material genético viral en la célula y en el empaquetamiento del mismo en las partículas virales [16]. Los coronavirus tienen una envoltura lipídica con tres proteínas ancladas en ella, denominadas: E (envoltura), M (membrana) y S (del inglés, spike, o espícula). Esta última le brinda al virión (partícula infecciosa) la apariencia de una corona, media la unión al receptor y facilita su fusión con la membrana celular. Las funciones de las proteínas M y E aún no están bien establecidas, pero se considera que podrían participar en el ensamblaje y liberación del virión. [17, 18]

El genoma viral posee aproximadamente 30 kb con 15 marcos de lectura abiertos (ORFs, por sus siglas en inglés), que le permiten formar hasta 28 proteínas, un número elevado para un virus con genoma de cadena simple. [18]La mayoría de las proteínas codificadas en dichos ORFs no forman parte de la estructura del virión, y por lo tanto se denominan no estructurales (NS). El genoma cuenta con un extremo 5' no codificante, el cual tiene un gorro o cap, y un extremo 3' con una cola de poli (A), que le permiten actuar como ARN mensajero (ARNm). Aproximadamente, las dos terceras partes que codifican del genoma hacia el extremo 5' están ocupadas por los ORFs 1a y 1b, los cuales generan poliproteínas largas, que mediante proteólisis producen una gran cantidad de proteínas no estructurales de tamaño variable.[19] Entre estas se destacan la ARN polimerasa dependiente de ARN, una helicasa y dos proteasas. La otra tercera parte del genoma, hacia el extremo 3', contiene los ORFs correspondientes a las proteínas

estructurales (S, E, M y N) y a otras nueve proteínas pequeñas de función desconocida, que se traducen a partir de ARN subgenómicos.[16, 19]

III.4 Replicación viral.

El virus al interactuar con la célula diana, la proteína S se une al receptor de la enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE2, por sus siglas en inglés).[20] La misma se fragmenta por una proteasa celular (TMPRSS2), en dos subunidades: S1 y S2. La subunidad S1contiene el dominio de unión al receptor (RBD, por sus siglas en inglés), mientras que la subunidad S2 contiene el péptido para la fusión a la membrana celular.[21] Luego de su entrada a la célula, el virus se desnuda y el ARN viral se libera al citoplasma para iniciarse en los ribosomas la traducción de los genes ORF 1a y 1b en sus proteínas, las cuales realizan la replicación del genoma viral. Las proteínas estructurales que se codifican hacia el extremo 3' se traducen a partir de ARN ms transcriptos desde la hebra de polaridad negativa que se forma durante la replicación del genoma viral. Estas proteínas estructurales son posteriormente ensambladas con el genoma viral, en las membranas celulares internas del retículo endoplásmico y aparato de Golgi, formándose las nuevas partículas virales. Finalmente, las vesículas que contienen los nuevos viriones se fusionan con la membrana celular para liberar los virus al exterior de la célula, proceso llamado exocitosis.[21]

III.5 Epidemiología del SARS–CoV–2.

A fecha de 25 de mayo de 2024, se han registrado en el mundo alrededor de 775 millones de casos de coronavirus (SARS-CoV-2) y 7 millones de muertes. Se estima que existe un subregistro de los casos reportados teniendo en cuenta la disminución de la pesquisa. [22]

En Cuba hasta el 31 de mayo de 2024 se habían diagnosticado desde 2020 un millón 115 mil 252 pacientes y de ellos acumulan 8 mil 530 fallecidos (2020-31/05/2024).[23]

En Cuba, en el momento que se detectan los primeros casos el 11 de marzo del 2020 y hasta el 31 de julio del mismo año, se habían confirmado 2633 casos. [24]

III.6 Período de transmisibilidad del coronavirus.

Se ha reportado que es posible detectar ARN del SARS-CoV-2 en muestras respiratorias de pacientes de 2 a tres días antes del comienzo de los síntomas. la mayor carga viral, determinada por reacción en cadena de la polimerasa en tiempo real (RCP-TR), se observan en torno al día de aparición de los síntomas.[25] Posteriormente, se produce una disminución gradual de la misma que se asocia con la reducción de las concentraciones víricas. En general, parece ser que las pruebas de RCP-TR brindan resultado positivo durante una o dos semanas en el caso de las personas asintomáticas, y hasta por tres semanas o más en el caso de los pacientes que cursan con enfermedad leve a moderada. Es posible que las pruebas resulten positiva durante mucho más tiempo en el caso de los pacientes con COVID-19 grave o casos positivos persistentes, lo cual no significa que estos pacientes continúen siendo contagiosos.[25]

El virus se transmite a través de las gotitas generadas cuando los pacientes tosen, estornudan o hablan, y las personas susceptibles pueden infectarse después de la inhalación de las mismas. [26] Además puede transmitirse a través de contactos indirectos con una persona infectada. Las gotas que contienen el virus se depositan en la superficie del objeto, que se pueden tocar con la mano. El virus de la mano contaminada puede pasar a la mucosa (o mucosas) de la cavidad oral, la nariz y los ojos de la persona y provocar una infección.[26]

La viabilidad del virus en superficies se estima hasta 3 días, dependiendo del inóculo, muy similar a la del virus causante del SARS. Se ha descrito evidencia de excreción fecal del virus, lo cual sugiere que la transmisión por vía entero-fecal también es posible, aunque no está completamente confirmada. Se han establecido modelos matemáticos que asumen que la transmisión comienza entre 1 y 2 días antes del inicio de los síntomas.[9]

III.7 Período de incubación del coronavirus.

Se estima que el periodo de incubación del virus oscila de 4 a 14 días. [27]

III.8 Definición de casos.

La OMS estable la clasificación de casos que permite definir a los mismos ya su vez garantiza más efectividad a la hora de estudiar y tratar a los pacientes. En la presente investigación se estudiaron casos confirmados, según definición de OMS y protocolo nacional de COVID-19:

Caso confirmado:

- Paciente con prueba positiva de laboratorio para SARS CoV-2, sin importar susituación clínica. [28]

III.9 Manifestaciones clínicas de la COVID-19.

El espectro clínico de una infección por SARS-CoV-2 varía desde la ausencia de síntomas (infección asintomática) o síntomas respiratorios leves hasta una enfermedad respiratoria aguda severa y la muerte. [29] La enfermedad se presenta normalmente con fiebre, tos y dificultad respiratoria, siendo menos frecuente la cefalea y las manifestaciones digestivas. [6, 8, 30-33]

El inicio de la enfermedad se manifiesta principalmente como fiebre, pero en ocasiones solo se presentan escalofríos y síntomas respiratorios como tos seca leve y disnea gradual, además de fatiga e incluso diarreas. [6] La secreción nasal, el esputo y otros síntomas son poco frecuentes. En casos severos, la enfermedad puede progresar rápidamente, causando síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA), shock séptico, acidosis metabólica y trastornos de la coagulación. [9]

La enfermedad grave suele comenzar una semana después de la aparición de los síntomas iniciales. La disnea es el síntoma más común y suele ir acompañada de hipoxemia. En muchos pacientes con COVID-19 grave se desarrolla insuficiencia respiratoria progresiva poco después de la aparición de la disnea e hipoxemia. Se

estima que alrededor del 42% de los pacientes que presentan neumonía desarrollarán SDRA, que se define como la aparición aguda de infiltrados bilaterales, hipoxemia grave y edema pulmonar. [8, 34, 35] De acuerdo con reportes iniciales, la mortalidad por SDRA asociada a SARS-CoV-2 oscila entre el 26 y el 61.5%, siendo incluso más alta para aquellos que requieren ventilación mecánica. [36]

III.10 Patogénesis de la COVID-19.

Uno de los factores clave para la invasión celular, es la ACE2, el cual se reconoce como necesario para el ingreso del SARS-CoV-2 a las células hospederas. El mismo se expresa en tejidos cardiopulmonares, células hematopoyéticas, incluidos monocitos y macrófagos. [9]

En condiciones normales, la ACE2 actúa sobre la angiotensina, para favorecer la síntesis de óxido nítrico, compuesto que produce vasodilatación y suprime la agregación plaquetaria. La unión del SARS-CoV-2 a la ACE2 agrava el daño celular, aumentando la expresión del factor tisular y regulando el sistema de la proteína C. En esta situación, se producen fácilmente coagulopatía y eventos trombóticos. [14] Se identifica que la nueva infección por COVID-19 provoca un estado procoagulante, con trombosis a nivel venoso y arterial. Este proceso ocurre por medio de la activación del factor von Willebrand, almacenado en el cuerpo de Weibel Palade, que se libera a la circulación sanguínea. De esta manera se promueve la formación de coágulos, bajo la activación de la interleucina (IL) 1β e IL-6. Además, induce hiperfibrinogenemia y trombocitosis, que se acompaña con niveles elevados de dímero D y trombocitopenia leve. [4, 16]

La elevación del dímero D se explica por la regulación positiva de la fibrinólisis local en los alveolos, por el activador del plasminógeno de tipo urocinasa liberado por los macrófagos alveolares. Por otra parte, la infección directa de las células endoteliales por el virus conduce a una liberación masiva de activadores del plasminógeno. [16] Con el aumento en la gravedad de la enfermedad, existe cambio procoagulante con la aceleración de la formación de fibrina producida por niveles aumentados de fibrinógeno y plaquetas activadas. La fibrinólisis suprimida

por la liberación del inhibidor del activador del plasminógeno acelera la formación de coágulos en los capilares pulmonares. [27]

La hipótesis principal fundamenta que la inflamación sistémica favorece la activación de la cascada de coagulación y del sistema fagocítico mononuclear, sistema que exacerban la inflamación generalizada en todos los aparatos y sistemas. La identificación de los pacientes a riesgo de desarrollar cuadros graves permitiría optimizar los algoritmos terapéuticos por lo que resulta importante conocer los predictores de mala evolución [4, 9, 37] Es por esto que el rastreo de marcadores de inflamación al inicio de la enfermedad podría jugar un rol importante en los pacientes para decidir el sitio donde serán tratados así como la modalidad de seguimiento. Algunos marcadores como el dímero D, la ferritina y la proteína C reactiva se asocian con la enfermedad grave por COVID-19. [27]

El índice neutrófilo-linfocito (INL) es el cociente entre el número absoluto de neutrófilos y el número absoluto de linfocitos y constituye un novedoso marcador de inflamación subclínica con valor pronóstico en enfermedades cardiovasculares, oncológicas e infecciosas. El INL se puede obtener a partir de los datos del hemograma, lo cual representa un costo mucho menor con respecto a los otros marcadores conocidos. Evidencias científicas recientes, sugieren que un aumento en el INL predice enfermedad grave por COVID-19. [37, 38]

III.11 Diagnóstico de la infección.

III.11.1 Detección viral

La técnica de RCP-TR es la prueba diagnóstica principal para detectar la presencia de SARS-CoV-2. Se utiliza muestras recolectadas a partir de hisopados nasales o faríngeos, lavados bronqueo alveolares o hisopados rectales. Su efectividad es variable, se describe que las muestras tomadas en el área de la vía aérea inferior tienen mayor carga viral y por ende son más sensibles. Los

hisopados nasofaríngeos han demostrado brindar más efectividad que los orofaríngeos, con una menor tasa de falsos negativos. [25]

El rango de sensibilidad de la RCP-TR se sitúa en un rango entre 30 y 60%; por lo que, las pruebas de detección de anticuerpos IgG/IgM podrían ayudar como complemento orientando respuesta inmune y pronóstico. Si el paciente tuvo o tiene la COVID-19, se detecta elevadas concentraciones de IgM e IgG al inicio de la infección, en la mitad y final de la enfermedad, respectivamente. [39]

III.11.2 Exámenes de laboratorio.

En cuanto a las pruebas de laboratorio clínico, se describe que la linfopenia es uno de los hallazgos más típicos en la infección. La mitad de los pacientes muestran aumento de las enzimas hepáticas y un gran porcentaje de los afectados presentan niveles altos de proteína C reactiva, dímero−D y de las enzimas lactato deshidrogenasa (LDH) y creatin-fosfoquinasa (CPK) justificado por las características inflamatorias de la enfermedad. [40] De la misma manera, se describe aumento del tiempo de protrombina (TP), IL - 6, IL - 10 y el factor de necrosis tumoral alfa (TNF-α) de acuerdo con el estado inmune del paciente. [41] Es válido destacar que la respuesta inmune del paciente es de vital importancia para la resolución de la enfermedad, a la vez que contribuye con la inmunopatogénesis asociada, si no se regula de forma precisa. [25]

III.11.3 Hallazgos radiográficos

En el tórax pueden tomar el patrón de opacidad en vidrio esmerilado, infiltrados irregulares en uno o ambos pulmones, y menos frecuentemente, infiltrado intersticial. En la tomografía axial computarizada es más común encontrar imágenes en vidrio esmerilado, infiltrados, engrosamiento de los septos y consolidaciones. [42]

III.12 Tratamiento de la infección

En Cuba, el manejo de los casos con COVID 19, se define según la clasificación del cuadro clínico en leve, moderado, grave y severo, según las recomendaciones del Protocolo nacional de manejo de casos de COVID 19. Los pacientes con cuadros leves se manejan sintomáticamente y aislados en su casa. Los casos graves son aislados en los centros de atención y el tratamiento es enfocado al alivio de los síntomas generales, la oxigenoterapia y en los casos críticos, al soporte respiratorio, con o sin ventilación mecánica. [28]

Recomendaciones para tratamiento específico antiviral de pacientes adultos no hospitalizados:

Los medicamentos están listados según orden de preferencia y grado de recomendación:

• Ritonavir-busteadoconnirmatrelvir (Paxlovid) (AIIa)

• Remdesivir (BIIa)

• Molnupiravir se recomienda como tratamiento alternativo cuando no están disponibles los medicamentos de preferencia. (CIIa).

Recomendaciones para tratamiento específico antiviral de pacientes adultos hospitalizados:

a. Sin riesgo y sin oxígeno suplementario
    - Heparina profiláctica (AI)
    - No se recomienda uso de corticosteroides (AIII)
b. Pacientes con riesgo de COVID grave y sin oxígeno suplementario
    - Heparina profiláctica (AI)
    - Remdesivir (BIIb) para pacientes inmunodeprimidos ; (BIII) para otros pacientes de riesgo.
c. Pacientes con oxígeno suplementario
    - Remdesivir(BIIa)
    - dexamethasone (BI).
    - Heparina profiláctica (AI)

d. Pacientes que reciben dexametasona y presentan demanda de oxígeno aumentada y evidencias de inflamación sistémica

- Añadir 1 de los siguientes inmunomoduladores:

Elección: PO baricitinib (BIIa), IV tocilizumab (BIIa)

Alternativas: IV abatacept (CIIa), IV infliximab (CIIa). [43]

IV. MATERIAL Y MÉTODOS

IV.1 Diseño general del estudio.

Tipo de estudio:

Se realizó un estudio de corte transversal con componente analítico, que incluye a todos los pacientes adultos hospitalizados en el IPK con diagnóstico de infección por SARS-CoV-2 desde el mes de marzo a julio de 2020.

IV.2 Universo del estudio.

Todos los pacientes adultos con diagnóstico de infección por SARS-CoV-2 hospitalizados en el IPK desde 11 de marzo a 31 de julio de 2020.

IV.3 Muestra analizada.

Todos los pacientes adultos diagnosticados con infección por SARS-CoV-2 demostrada por RCP-TR en muestras nasofaríngeas hospitalizados en el IPK que cumplieron con los criterios de inclusión.

IV.4 Criterios de inclusión y exclusión.

Criterios de inclusión:

- Paciente adulto positivo al SARS-CoV-2, hospitalizado en el IPK en el período de estudio referido.

Criterios de exclusión:

- Pacientes con datos incompletos en su historia clínica.

-Pacientes que fueron evacuados a sus países de origen

IV.5 Operacionalización de las variables

Se estudiaron las siguientes variables:

Tabla 1. Operacionalización de variables.

Variable	Tipo	Escala	Descripción
Edad	Cuantitativa discreta	18 – 33 años 34 – 49 años 50 –65 años 66 –81 años 82 –97 años	La edad se mide en años cumplidos en el momento del estudio
Sexo	Cualitativa nominal dicotómica	Masculino Femenino	Medido según sexo bilógico
Color de la piel	Cualitativa nominal politómica	Blanca Negra Mestiza	Según características fenotípicas del paciente
Comorbilidades ✓ Hipertensión arterial ✓ Cardiopatía isquémica ✓ Diabetes mellitus ✓ Enfermedad pulmonar obstructiva crónica ✓ Asma bronquial ✓ Inmunodepresión ✓ Neoplasia ✓ Obesidad ✓ Insuficiencia renal crónica ✓ VIH ✓ otras cardiopatías	Cualitativa nominal dicotómica	Si No	Según datos recogidos en la historia clínica. Se considera Si, en caso de describirse en la historia clínica y se especifica nombre(s).

Síntomas ✓ Fiebre ✓ Tos ✓ Odinofagia ✓ Cefalea ✓ Rinorrea ✓ Disnea ✓ Diarreas ✓ Vómitos ✓ Astenia ✓ Hiposmia ✓ Mialgias ✓ Trastorno del gusto	Cualitativa nominal dicotómica	Si No	Según datos recogidos en la historia clínica. Se considera ¨Si¨, en caso de describir el síntoma en algún momento de su ingreso. ¨No¨, en caso contrario.
Examen físico ✓ Frecuencia respiratoria mayor de 24 (polipnea) ✓ hipotensión (TA < 90/60) ✓ Estertores crepitantes	Cualitativa nominal dicotómica	Si No	Según el examen físico realizado durante el ingreso hospitalario
Radiografía de tórax	Cualitativa nominal dicotómica	Negativo: Sin lesiones inflamatorias Positivo: Con lesiones inflamatorias	Según reporte en el informe radiológico, se especifica la extensión de las lesiones y se tomó informe de Rx al ingreso, 7mo día, 11no dia y más de 14 días de comienzo de los síntomas
Presencia de leucopenia Normal: 4.5-10.5x10*9/l Leucopenia	Cualitativa nominal dicotómica	Si No	Según los complementarios realizados al séptimo día de

≤ 4.4 x10*9/l			comienzo de los síntomas.
Presencia de linfopenia Normal: 1,30 – 4 x10*9/L Linfopenia ≤ 1,2 x10*9/l	Cualitativa nominal dicotómica	Si No	Según los complementarios realizados al séptimo día de comienzo de los síntomas.
Presencia de neutrofilia Normal: 40-70% neutrofilia ≥ 71%	Cualitativa nominal dicotómica	Si No	Según los complementarios realizados al séptimo día de comienzo de los síntomas.
Presencia de anemia Normal: 11-16 g/L anemia ≤ 10.9 g/L	Cualitativa nominal dicotómica	Si No	Según los complementarios realizados al séptimo día de comienzo de los síntomas.
Presencia de pancitopenia pancitopenia leucocitos≤ 4.4 x10*9/l Hb ≤ 10.9 g/L Plaquetas ≤ 149 x10*3	Cualitativa nominal dicotómica	Si No	Según los complementarios realizados al séptimo día de comienzo de los síntomas.
Lactato deshidrogenasa (LDH) (U/L)	Cuantitativa continua	Valores reportados en la historia clínica	Según los complementarios realizados al séptimo día de comienzo de los síntomas.
Velosidad de sedimentación globular (VSG)	Cuantitativa continua	Valores reportados en la	Según los complementarios

		historia clínica	realizados al séptimo día de comienzo de los síntomas.
Proteína C Reactiva (mg/L)	Cuantitativa continua	Valores reportados en la historia clínica	Según los complementarios realizados al séptimo día de comienzo de los síntomas.
Ferritina (mmol/L)	Cuantitativa continua	Valores reportados en la historia clínica	Según los complementarios realizados al séptimo día de comienzo de los síntomas.

IV.6 Procedimientos y técnicas

Se revisaron las historias clínicas y se extrajeron los datos epidemiológicos, clínicos y de laboratorio de todos los pacientes adultos egresados en el IPK con diagnóstico confirmado de COVID-19, desde marzo a julio de 2020. Los pacientes fueron seguidos durante el ingreso hospitalario y fueron egresados cuando cumplían los siguientes criterios a) resolución clínica b) aclaramiento del ARN viral en vías respiratorias altas al momento del egreso, demostrado por resultado negativo de RCP-TR de muestras nasofaríngeas. Los casos fueron clasificados al momento del egreso en dos grupos: enfermedad leve(A) y enfermedad grave (B) según la presencia o no de síntomas relacionados con la enfermedad.

Definiciones de caso: Para las definiciones de caso confirmado de COVID-19 se aplicó los criterios establecidos por el Minsap (OMS). [5] Para el diagnóstico se realizó la RCP-RT en muestras de exudado nasofaríngeo.

Los casos se clasificaron en dos grupos: enfermedad leve y enfermedad grave, definidos como:

Enfermedad leve(Grupo A): Se incluyeron tres categorías de pacientes: a) asintomáticos, b) con síntomas de infección respiratoria alta no complicada, c) con neumonía demostrada por presencia de lesiones inflamatorias en la radiografía de tórax, que no requieran oxígeno suplementario, ni presenten otros signos de neumonía severa.

Enfermedad grave (Grupo B): Pacientes con neumonía que presenten al menos una de las siguientes manifestaciones: frecuencia respiratoria > 30/min, SaO_2< 93 % respirando aire ambiental, distrés respiratorio franco (relación PO_2/FIO_2< 300), inestabilidad hemodinámica o insuficiencia aguda de órganos.

Los dos grupos fueron comparados en cuanto a: variables demográficas (edad, sexo, color de la piel), antecedentes patológicos personales, hábitos tóxicos, síntomas, complicaciones, hallazgos radiológicos y de laboratorio. Los datos fueron extraídos de los expedientes clínicos en un modelo diseñado para la investigación (Anexo 1), introducidos en un libro de Microsoft Excel y analizados con IBM SPSS Statistics (v.23).

IV.7 Análisis estadístico

Se evaluó la asociación entre las variables estudiadas y la probabilidad de presentar enfermedad grave. Las variables categóricas fueron expresadas en números absolutos y porcentajes. Se crearon tablas de contingencia y se usaron proporciones por medio de la prueba F de Fisher (presencia de celdas con valor esperado $<$ 5). Las variables numéricas se presentaron a través de la media y la desviación estándar (DE), la mediana y el rango intercuartil (RIC). Para comparar estas se utilizó la prueba *t* para grupos independientes cuando los datos tengan una distribución normal; y cuando no, la prueba no paramétrica U-Mann-Whitney.

Se consideró como significativo un valor p< 0,05. Para evaluar la magnitud de la asociación entre las variables estudiadas y la gravedad por infección por SARS-CoV-2, se calculó la razón de productos cruzados (Odds ratio) e intervalos de confianza con un 95% de confiabilidad. Se consideró como factores asociados aquellos en los cuales el valor de la Odds ratio calculada sea > 1 y el intervalo de confianza no incluya el valor 1.

Las variables consideradas para obtener la clasificación fueron: la clasificación de la enfermedad en las categorías leve, moderada y grave; patrón radiológico al ingreso en escala, normal, con infiltrado intersticial, condensación inflamatoria localizada, opacidad inflamatoria dos o más lóbulos, patrón reticulonodulillar, neumotórax, derrame pleural y pulmón de distréss.

Se realizó la clasificación por criterio de información bayesiano (BIC).

IV.8 Consideraciones éticas

El estudio se aprobó por el Consejo Científico y el Comité de Ética del IPK. La investigación forma parte de los proyectos institucionales: ¨Las misiones del IPK en el enfrentamiento a la pandemia de COVID 19¨ con código 22009 y del proyecto ¨Impacto de la infección por SARS-CoV-2 en pacientes hospitalizados en el IPK¨ con código 2105032.Los tratamientos impuestos y el seguimiento estuvieron en concordancia con el Protocolo de Actuación Nacional para la COVID-19 del MINSAP, vigente en ese momento.[10] Se garantizará la protección de la información contenida en las historias clínicas.

IV.9. Limitaciones del estudio

Las limitaciones del estudio son debidas al tamaño muestral, pues el periodo en que se realizó el estudio, se ingresaban casos confirmados y sospechosos para vigilancia, acorde al protocolo vigente en el 2020.

V. RESULTADOS

Desde el 11 de marzo de 2020 al 31 de julio de 2020, ingresaron en el IPK 126 pacientes confirmados para SARS-Cov-2, se evacuaron 2 a sus países de origen, por tanto en la presente investigación se estudiaron 124. Los pacientes se agruparon teniendo en cuenta la clasificación de la enfermedad en dos grupos: grupo A pacientes con enfermedad leve 116 (93,5%) y grupo B enfermedad grave 8 pacientes para 6,5 %. Del total de casos evaluados el 1,61% falleció (2 pacientes).

En la tabla 2 se muestra la distribución de la muestra según sexo y color de la piel. Del total de pacientes con COVID estudiados, se constató predominio del sexo femenino en 64 pacientes (51,6%) sin diferencia estadística significativa.

En el grupo de pacientes con enfermedad leve 59 pacientes (50,9%) y en el grupo de pacientes con enfermedad grave 5 pacientes (62,5%) eran del sexo femenino, respectivamente. En cuanto al color de la piel, se constató predominio mayoritario de casos de color de piel blanca, 56 pacientes (45,2%). No existieron diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos analizados.

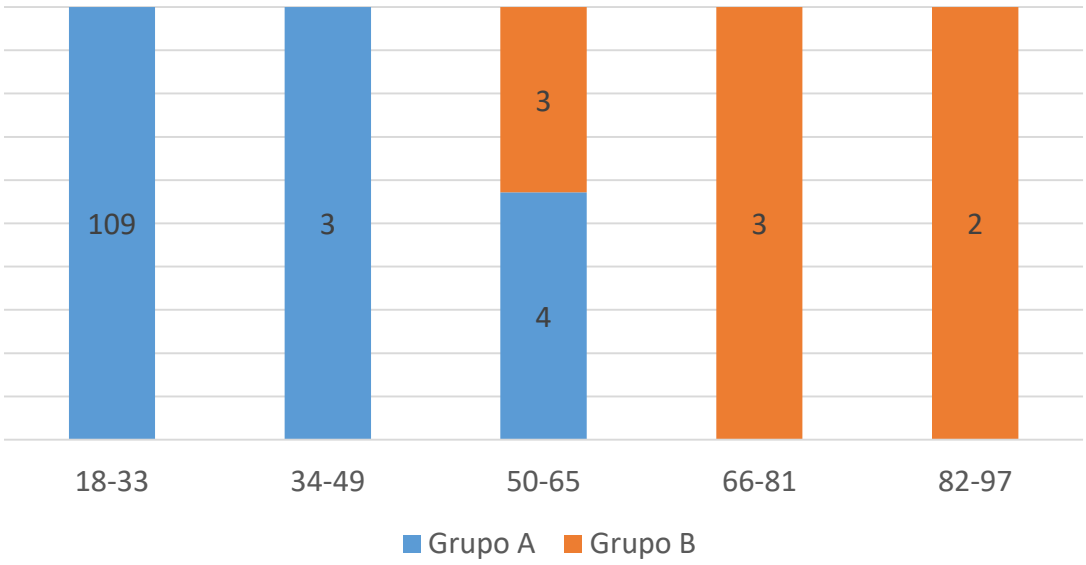
Tabla 2. Distribución de la muestra según sexo y color de la piel en grupos de clasificación de la enfermedad, IPK, marzo – julio de 2020.

Variable		**Grupo A Leve N=116 N (%*)**	**Grupo B Grave N=8 N (%*)**	**Total N=124 (%*)**	**Valor de p**
Sexo	Masculino	57 (49,1)	3 (37,5)	60 (48,4)	0,718
	Femenino	59 (50,9)	5 (62,5)	64 (51,6)	
Color de piel	Blanco	51 (44,0)	5 (62,5)	56 (45,2)	0,257
	Negro	40 (34,5)	2 (25,0)	42 (33,8)	0,451
	Mestizo	25 (21,5)	1 (12,5)	26 (21,0)	0,469

* Los porcientos están calculados en base a los subtotales de cada grupo

Fuente: Historia clínica

Al efectuar el análisis de la edad, 109 pacientes (88,0%) se encontraban entre 18 a 33 años. Se destaca que los 8 pacientes graves fueron mayores de 50 años, con diferencias estadísticamente significativas (p=0,0) (Gráfico 1)



Fuente: Historia clínica

Gráfico 1. Distribución de la muestra por intervalo de edad según grupo de estudio, IPK, marzo – julio 2020.

En el análisis de la muestra según comorbilidades (Tabla 3), la investigación arrojó que la presencia de comorbilidad fue significativa (p=0,007) en el grupo de enfermedad Grave, donde el 100% de los casos tenía al menos una comorbilidad. Esta diferencia fue representada en OR, con evidencias de que, los pacientes con comorbilidad tuvieron 17 veces más probabilidad de presentar enfermedad grave, en comparación con aquellos que no tenían comorbilidad.

De las enfermedades estudiadas como comorbilidades, la HTA resultó significativamente superior en el grupo B Grave (p de 0,0007).

La presencia de al menos una comorbilidad y la HTA, son considerados resultados con significación estadística y pronóstico de gravedad (OR> 1, IC no incluye 1 y p< 0,05).

Otra comorbilidad que cumple con resultados estadísticos para condición de gravedad es el VIH, sin embargo, teniendo en cuenta que existe igual numero de pacientes VIH en ambos grupos (leve y grave), se considera que los resultados estadíticos son secundarios al tamaño pequeño de N en grupo B (N=8) y que se requiere de un mayor tamaño muestral para asociar el VIH como comorbilidad de riesgo.

Tabla 3. Distribución de la muestra según comorbilidades en cada grupo analizado, IPK, marzo –julio 2020.

Comorbilidades	**TOTAL N=124**	**Grupo A Leve N=116**	**Grupo B Grave n=8**	**OR (IC)**	**p**
	No (%)	**No (%)**	**No (%)**		
Presente	66 (53,2%)	58(50,0%)	8(100%)	17,0 (1,63-301,36)	0,007
HTA	36 (29,03%)	29(25%)	7(87,5%)	14,7 (2,42-88,88)	0,0007
Diabetes mellitus	18 (14,5%)	15(12,9%)	3(37,5%)	4,17 (0,98-17,64)	0,091
Asma	16 (12,9%)	13(11,2%)	3 (37,5%)	5,35 (1,25-22.90)	0,054
CardiopatíaIsquémica	8 (6,4%)	6(5,2%)	2(25%)	6,11 (1,01-36,96)	0,084
EPOC	6 (4,83%)	5(4,3%)	1(12,5%)	3,17 (0,32-30,97)	0,335
Neoplasias	5 (4,03%)	4(3,4%)	1(12,5%)	4,00 (0,39-40,72)	0,287
Inmunosupresión	5 (4,03%)	4(3,4%)	1(12,5%)	4,00 (0,39-40,72)	0,287
Obesidad	5 (4,03%)	4(3,4%)	1(12,5%)	4,00 (0,39-40,72)	0,287
Insuficiencia renal crónica	2 (1,61%)	1(0,9%)	1(12,5%)	16,43 (0,93-291,18)	0,125
VIH	4 (3,2%)	2(1,7%)	2(25%)	38,00 (3,01-480,36)	0,011
Otrascardiopatías	2 (1,61%)	2(1,7%)	0	8,14 (0,66-101,09)	0,183

Fuente: Historia clínica

Los 16 síntomas y signos analizados se muestran en la tabla 4, donde se describen la tos, fiebre y astenia como los síntomas más frecuentemente referidos por el total de pacientes estudiados. Además se muestra que, 8 síntomas (50%) mostraron diferencias significativas entre los grupos. En los pacientes del Grupo B Graves, resultaron significativos la presencia de fiebre (87,5% p= 0,00094), astenia (75%, p=0,0025) y disnea (75%, p=0,0001). Los signos evaluados tuvieron significación estadística en el grupo de pacientes graves, con la presencia de hipotensión (100%, p = 0,00), polipnea y crepitantes (87,5%, p = 0,00) y taquicardia (62,5%, p = 0,0001). Es válido señalar que en la presencia de polipnea y crepitantes, se encontró OR de 94,50 y 60,67, respectivamente; lo que traduce la elevada probabilidad de desarrollar enfermedad grave por COVID 19, en los pacientes que las presenten.

Tabla 4. Distribución de la muestra según signos y síntomas de la infección en cada grupo analizado, IPK, marzo –julio 2020.

Síntomas y signos	**TOTAL N=124**	**Grupo A Leves N=116**	**Grupo B Graves N=8**	**OR (IC)**	**p**
	No (%)	**No(%)**	**No(%)**		
Tos	56 (45,1%)	50(43,1%)	6(75%)	3,96 (0,77-20,45)	0,0832
Fiebre	52 (41,9%)	45(38,8%)	7(87,5%)	11,04 (1,31-92,78)	0,0094
Astenia	30 (24,2%)	24(20,7%)	6(75%)	11,50 (2,18-60,61)	0,0025
Odinofagia	24 (19,3%	21(18,1%)	3(37,5%)	2,71 (0,60-12,25)	0,1831
Cefalea	21 (16,9%)	19(16,4%)	2(25%)	1,70 (0,32-9,08)	0,4061
Crepitantes	19 (15,3%)	12(10,3%)	7(87,5%)	60,67 (6,87-536,05)	0,0000
Rinorrea	18 (14,5%)	16(13,8%)	2(25%)	2,08 (0,39-11,24)	0,3276
Disnea	18 (14,5%)	12(10,3%)	6(75%)	26,00	0,0001

				(4,71-143,50)	
Hipotensión	16 (12,9%)	8(6,9%)	8(100%)	-	0,0000
Diarrea	16 (12,9%)	13(11,2%)	3(37,5%)	4,75 (1,01-22,25)	0,0664
Polipnea	15 (12,1%)	8(6,9%)	7(87,5%)	94,50 (10,32-865,71)	0,0000
Mialgias	11 (8,8%)	10(8,6%)	1(12,5%)	1,51 (0,17-13,58)	0,5352
Taquicardia	11 (8,8%)	6(5,2%)	5(62,5%)	30,56 (5,87-159,17)	0,0001
Vómitos	5 (4,03%)	3(2,6%)	2(25%)	12,56 (1,75-89,90)	0,0033
Hiposmia	5 (4,03%)	5(4,3%)	0	-	-
Trastorno del gusto	4 (3,22%)	4(3,4%)	0	-	-

Fuente: HistoriaClínica

Se realizó la búsqueda de alteraciones hematológicas sugestivas de gravedad en los grupos estudiados (Tabla 5). La presencia de linfopenia y neutrofilia, resultaron significativas en el grupo B graves con resultados positivos en 87,5% (p=0,0014) y 50% (p= 0,0013) de los pacientes del grupo, respectivamente. Ambos OR también fueron los mayores de la investigación, demostrando que, la presencia de linfopenia y neutrofilia representa 18 veces más probabilidad de presentar enfermedad grave.

Tabla 5. Distribución de la muestra según alteraciones hematológicas en la COVID-19 en cada grupo analizado, IPK, marzo – julio 2020.

Alteraciones hematológicas	TOTAL N=124	Grupo A Leves N=116	Grupo B Graves N=8	OR (IC)	P
	No (%)	No (%)	No(%)		
Leucopenia	58 (46,7%)	54(46,6%)	4(50%)	1,15 (0,27-4,81)	0,5668
Linfopenia	37 (29,8%)	30(25,9%)	7(87,5%)	17,97 (2,12-152,30)	0,0014
Anemia	11 (8,8%)	9(7,8%)	2(25%)	3,96 (0,70-22,55)	0,1493
Neutrofilia	10(8%)	6(5,2%)	4(50%)	18,33 (3,66-91,83)	0,0013
Pancitopenia	3(2,4%)	2(1,7%)	1(12,5%)	8,14 (0,66-101,09)	0,1827

Fuente: Historia Clínica

El estudio de los marcadores inflamatorios en los primeros casos de COVID en Cuba se muestra en la tabla número 6. Se destacó que los cuatro marcadores seleccionados presentaron diferencias estadísticamente significativas entre los pacientes con enfermedad leve y grave: VSG (p = 0,000), proteína C reactiva (p = 0,000), LDH (0,007) y ferritina (p = 0,004). Los marcadores que tuvieron incremento significativo en pacientes graves y por encima del valor de referencia fueron la PCR y la ferritina.

Tabla 6. Distribución de la muestra según marcadores inflamatorios en la COVID-19 en cada grupo analizado, IPK, marzo – julio 2020.

Variables (VR)	**Grupo A** **Leves** **M±DE (min-max)**	**Grupo B** **Graves** **M±DE (min-max)**	**P**
VSG VR: hasta 20mm/h	21,3±24,06 (53-102)	73,3±21,7 (2-102)	0,000
Proteína C Reactiva VR: 0 – 5 mg/l	38,8±104,7 (10,5-473)	308,5±205,8 (0,3-473)	0,000
LDH VR: 220-450 U/l	245,7±120,7(116-641)	397,1±165,8(161-722)	0,007
Ferritina VR: hasta 400mg/l	323,1±383,7 (12-2024)	1146,5±779,7 (160-2024)	0,004

M±DE (min-max): media ± desviación estándar (mínimo-máximo)

Fuente: Historia Clínica

El análisis de la radiografía de tórax del total de casos evaluados, mostró positividad sólo en 5,64% (7 pacientes). La evolución radiológica de los pacientes estudiados, se realizó acorde a Protocolo de actuación vigente en los inicios de la epidemia en Cuba; se realizaron Rayos x al ingreso, 7mo día, 11 no día y después de los 14 días de comienzo de los síntomas (Tabla 7). Se observa que la mayoría de los pacientes con enfermedad leve (Grupo A), tuvieron Rx de tórax negativos al ingreso (99,1%), 7mo día (98,2%) y no realizado después del 11no día de comienzo de enfermedad (67,2%). Los pacientes con enfermedad grave (Grupo B) presentaron Rx de tórax positivo desde el ingreso (62,5%), al 11no día se incrementó al 75% y persistió positivo después de los 14 días en el 37,5% de los pacientes graves.

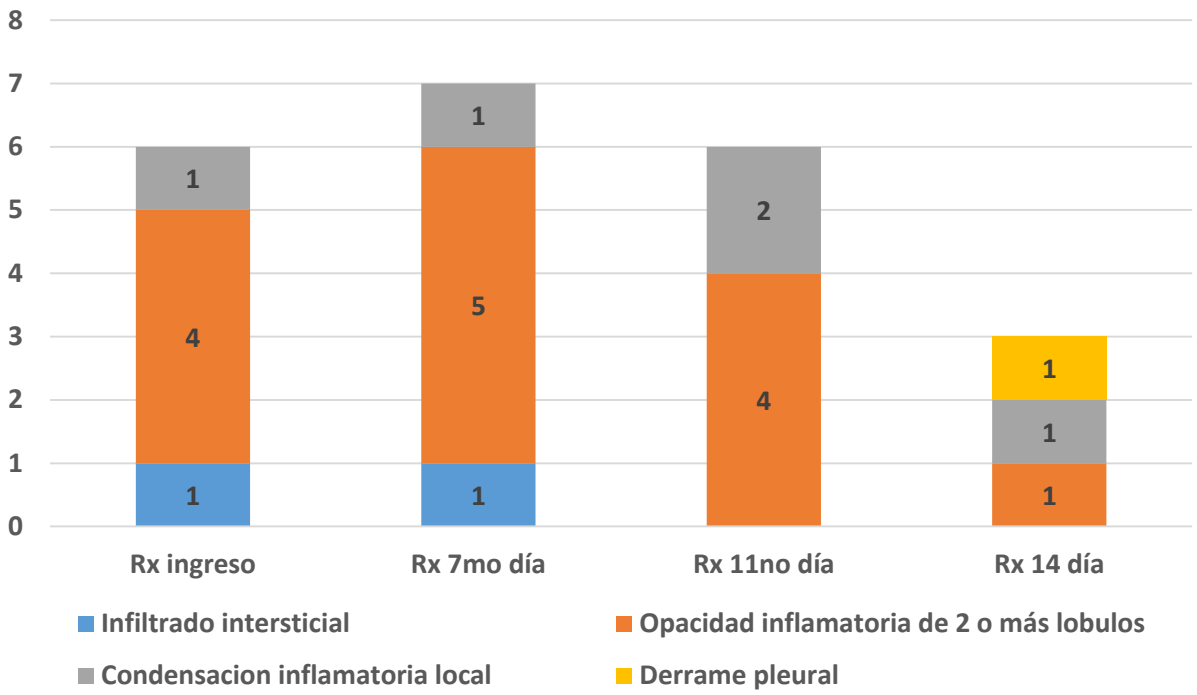
Tabla 7. Distribución de la muestra según evolución radiológica y grupos de clasificación de la enfermedad, IPK, marzo – julio 2020.

Patrón radiológico	**Rx ingreso**		**Rx 7mo día**		**Rx 11no día**		**Rx 14 día**	
	Grupo A Leves N=116	**GrupoB Graves N=8**	**Grupo A Leves N=116**	**GrupoB Graves N=8**	**Grupo A Leves N=116**	**GrupoBGraves N=8**	**Grupo A Leves N=116**	**Grupo BGraves N=8**
	No (%)	**No (%)**	**No (%)**	**No (%)**	**No (%)**	**No (%)**	**No (%)**	**No (%)**
Negativo	115 (99,1%)	3 (37,5%)	114 (98,2%)	3 (37,5%)	38 (32,7%)	2 (25%)	4 (3,4%)	5 (62,5%)
Positivo	1 (0.86%)	5 (62,5%)	2 (1,76%)	5 (62,5%)	-	6 (75%)	-	3 (37,5%)
No realizado	-	-	-	-	78 (67,2%)	-	112 (96,5%)	-

Rx: rayos x de tórax

Fuente: Historia Clínica

Los hallazgos radiológicos presentes en los pacientes con COVID 19 que tuvieron Rx de tórax positivo, se describen en el gráfico 2. Se muestra que la mayor positividad en las radiografías se encontró en el 7mo día de comienzo de los síntomas. El hallazgo radiológico más frecuente fue la opacidad inflamatoria de 2 o más lóbulos, presente en más del 60 % de los pacientes con Rx de tórax positivo desde su ingreso.



Rx: Rayos x de tórax

Fuente: Historia clínica

Gráfico 2. Distribución de la muestra por hallazgos radiológicos positivos según evolución de la enfermedad, IPK, marzo – julio 2020.

VI. DISCUSIÓN

El desafío sanitario que ha provocado la pandemia de la COVID-19 en Cuba es un hecho sin precedentes en la historia de la salud pública cubana.[5] Desde que aparecieron los primeros casos en China, el gobierno cubano, de conjunto con el Ministerio de Salud Pública (MINSAP) y el Estado Mayor de la Defensa Civil, aprobó el "Plan de Prevención y Control del nuevo coronavirus" con el fin de prevenir y controlar la epidemia.

En esta batalla frente a la COVID-19 se destacó el Instituto de Medicina Tropical ¨Pedro Kourí¨, IPK, centro de referencia nacional e internacional para el estudio de las enfermedades infecciosas y tropicales cuya misión es la prevención, el enfrentamiento y el control de las enfermedades transmisibles.[11]

El 11 de marzo de 2020 la Organización Mundial de la Salud (OMS) declaró el estado de pandemia y Cuba informó los primeros tres casos importados desde Italia. Desde esa fecha y hasta el 31 de julio de 2020, en Cuba fueron confirmados 2633 casos con SARS-CoV-2 en todo el país. De ellos se ingresaron en el IPK 126 pacientes y 2 fueron evacuados a su país de origen.

En mayo del 2020, la OMS publicó la guía para el manejo clínico de la COVID-19. [44] Cuba, en agosto de ese año, pone en práctica la primera versión del "Protocolo cubano de actuación para la atención de casos COVID-19", por lo que los casos descritos en este estudio, fueron clasificados posterior a su ingreso, pues en el momento de su hospitalización, no existían aun recomendaciones de clasificación clínica.

En este sentido, la OMS reconoce desde marzo de 2020 que la mayoría de las personas con COVID-19 solo padecen enfermedad leve 80% y el 20% presenta enfermedad grave. Un estudio cubano similar realizado por Jiménez et al sobre presentación clínica de COVID-19, reportó que el 90,4 % de los pacientes con SARS-CoV-2 tuvieron enfermedad ligera y el 9,6%presentaron enfermedad grave. Esto coincide con los resultados de la presente investigación, donde se reporta que el 93,5% de los casos hospitalizados con SARS-Cov-2 presentaron una enfermedad leve.Es importante recordar, que en el momento inicial de la pandemia en Cuba, se hospitalizaban el 100% de los casos confirmados, que se

detectaban por pesquiza activa de contacto de caso positivo. Por tanto esto incrementaba la hospitalización de los pacientes, independientemente de su estado clínico.

Las características de la pandemia de COVID-19, están descritas en literatura internacional y nacional en la mayoría de los escenarios en que fue observada. Un estudio sobre características clínicas de los pacientes hospitalizados con COVID-19 en España en el 2020,(30)mostró una prevalencia en hombres (57,2%) y una mediana de edad de 69,4 años. Diferentes literaturas internacionales reportan una prevalencia del sexo masculino en las formas graves. [45]

La Revista de la Sociedad Médica Americana (JAMA, *por sus siglas en inglés*) publicó los datos de 1.625 pacientes fallecidos en Italia por COVID-19, donde alrededor del 95% de las muertes se observaron en mayores de 60 años, y la tasa de mortalidad se incrementó marcadamente por encima de esta edad.[46] *Lancet* publicó una cohorte retrospectiva con la descripción clínica de los primeros casos reportados en Wuhan, China, con una media de edad de 56,1 años y un predominio del sexo masculino, donde se evidenció la asociación entre la edad avanzada como factor de riesgo de mortalidad. [36]

En concreto, las evidencias científicas sustentan que el envejecimiento es un factor de riesgo importante para **el** COVID-19 severo y sus consecuencias adversas para la salud, incluyendo hospitalización, ingreso en la UCI y mortalidad.[47, 48] Este trabajo confirma que el incremento de la edad se asocia con un pronóstico grave de la infección por SARS-CoV-2.

La asociación de comorbilidades con la gravedad de la presentación clínica ha sido reportada para otras enfermedades respiratorias causadas por influenza, SARS-CoV y MERS-CoV. Por tanto la identificación de comorbilidades asociadas a la COVID 19, es de vital importancia para el adecuado abordaje terapeutico de los pacientes afectados. [35]

Las comunicaciones provenientes de China en el inicio de la pandemia de COVID-19 mostraron una marcada asociación de los casos severos y la mortalidad con la la hipertensión arterial, las enfermedades cardiovasculares y la diabetes. [32, 33, 49]

Un metaanálisis que incluyó 8 estudios con 46.248 pacientes estimó que, si bien la prevalencia de hipertensión arterial entre los pacientes infectados por COVID-19 es similar a la de la población general, por lo que parecería que este factor de riesgo no aumenta la susceptibilidad a contraer la infección, el hecho de presentar hipertensión arterial sí se asocia con más de dos veces el riesgo de padecer formas severas de COVID-19 y, en aquellos con enfermedad cardiovascular, más de tres. (50)

Revisiones sistemáticas recientes, confirman que la presencia de HTA condiciona gravedad, ingreso en UCI y mortalidad de pacientes con COVID 19. (51) La revista de la Sociedad Americana del Corazón (AHA, *por sus siglas en inglés*), publicó en 2023 un estudio multisio a gran escala, en mas de 1.5 millones de adultos donde se demostró la asociación entre la HTA no controlada y la COVID grave, se plantea que esto pudiera ser debido a la inflamación y una inmunoactivación elevada en pacientes con HTA no controlada. (52) Estos resultados coinciden con este estudio donde la hipertensión arterial es la comorbilidad más frecuente en quienes tienen una peor evolución en la infección por SARS-CoV 2.

A propósito del impacto de las comorbilidades preexistentes, CDC publicó lista de afecciones médicas subyacentes con alto riesgo de que la persona padezca enfermedad Grave por COVID 19. Las condiciones se clasificaron en mayor riesgo, sugestivo de riesgo y evidencia mixta, según los niveles de evidencias y diseños de estudios que sustenten la información.

Las condiciones de mayor riesgo se definen como afección médica subyacente con metaanalisis publicado o revisión sistemática. Dentro de estas condiciones de mayor riesgo, se encuentra la infección por VIH. Esto coincide con los resultados de la presente investigación. En particular, en el presente estudio existe igual número de pacientes VIH en ambos grupos (leve y grave), se considera que los resultados estadísticos son secundarios al tamaño pequeño de N en grupo B (N=8) y que se requiere de un mayor tamaño muestral para asociar el VIH como comorbilidad de riesgo.

Los pacientes con COVID-19 pueden tener una amplia gama de manifestaciones clínicas. En una resivisón sistemática de un total de 41.409 individuos de al menos 23 países, se reportaron 26 manifestaciones clínicas diferentes. En términos porcentuales, 6 síntomas tuvieron una prevalencia general mayor o igual al 25%, es decir, fiebre (58,66%), tos (54,52%), disnea (32,82%), malestar (29,75%), fatiga (28,16%) y esputo/secreción (25,33%).

La fiebre fue el hallazgo más frecuente observado entre los pacientes (55,66%). En comparación con enfermedades causadas por otros miembros de la familia del coronavirus, como el SARS-CoV (99%) y el MERS-CoV (98%), los estudios sugieren que la fiebre es menos frecuente en COVID-19. Estos resultados coinciden con los del presente estudio donde la fiebre fue el síntoma más referido en el 41,9% del total de casos estudiados y su presencia fue significativa en los pacientes graves.

La fatiga o astenia se reporta ampliamente en varios estudios, que la coloca entre las ocurrencias más significativas de la enfermedad. Este síntoma puede estar relacionado con el aumento de la carga viral y con la respuesta inmune al proceso infeccioso. Además, la insuficiente producción de energía para satisfacer las demandas metabólicas requeridas relaciona la fatiga con otros síntomas, como la disnea y la mialgia. [31]

En el análisis de la cohorte sobre evaluación de la progresión COVID-19 en el día 5 de aparición de síntomas, los pacientes con evolución desfavorable tenían más probabilidades de haber experimentado disnea durante los 5 días previos al ingreso. Se demostró asociación entre la progresión de la enfermedad y la presencia de disnea. [53]

Un metaanálisis realizado en China en 2020 sobre diferencias de síntomas clínicos entre pacientes leves y graves de COVID-19 mostró que, las principales características clínicas iniciales de los pacientes COVID-19 fueron la tos (98,5%) y la fiebre (93,4%). Al analizar las diferencias de distribución de los síntomas iniciales entre casos graves y casos leves, algunos síntomas iniciales incluyendo dolor abdominal (OR = 7,5, IC 95%: 2.4-23.4), disnea (OR = 6,5, IC 95%: 3,6o IC: 3,6o), hemoptisis (OR = 4,0, IC 95%: 1,5o11.3), anorexia (OR = 2,8, IC 95%:

1,5o5), diarrea (OR = 2,6, IC 95%: 1,3-4,9), fatiga (OR = 2,1, IC 95%: IC: 1,3-3,3, expectoración (OR = 1,7 por 1,7)IC 95%: 1,2-2,6), fiebre (OR = 1,5, IC 95%: 1,2o-1,9), y tos (OR = 1,4, IC 95%: 1,2-1,7,7) se produjeron con más frecuencia en pacientes con COVID-19 graves que en pacientes con COVID-19 leves. Sin embargo, la opresión torácica (p = 0,55), el dolor de cabeza (p = 0,48), la mialgia (p = 0,15), las náuseas o vómitos (p = 0,66) y la faringomaalgia (p = 0,69) no mostraron una diferencia significativa entre pacientes con COVID-19 grave y leve. Estos resultados coinciden con la mayoria de los sintomas encontrados en este estudio en pacientes cubanos graves. (34)

Las herramientas clínicas y estudios complementarios útiles y eficaces para establecer predicción temprana de progresión de la enfermedad en pacientes con COVID-19, ha sido objeto de estudio de varios investigadores en todo el mundo. Un estudio retrospectivo que incluyó 4485 casos sugiere que la linfopenia se ha convertido en un marcador de riesgo bien reconocido de la gravedad de COVID-19. Múltiples fuentes han corroborado la asociación entre linfopenia y mal pronostico en la evolucion a la gravedad. (54) En combinación con la linfopenia concomitante, una proporción elevada de neutrófilos se ha convertido en un sello distintivo de la COVID-19 grave. (32, 55, 56)

La linfopenia y el recuento elevado de neutrófilos sugieren una alteración de la función linfocitaria y se asocian con secreción elevada de IL-6 y TNF-alfa, ya que estos marcadores pro inflamatorios contribuyen a la apoptosis linfocitaria, así como a la disminución de la proliferación de linfocitos. (57) Varios mecanismos son responsables de esta alteración, incluyendo la infección directa de los linfocitos con el virus SARS-CoV-2, causando muerte o disfunción de linfocitos. Además, el estado proinflamatorio con el aumento de las citocinas está inversamente correlacionado con la inducción de la granulopoiesis (resultado en la neutrófisis) y la linfopois suprimida en la médula ósea de pacientes con infección por SARS-CoV.

Este estado inflamatorio, cuando es persistente y no controlado, puede conducir a síndrome de dificultad respiratoria aguda y un rápido deterioro de las condiciones

clínicas. IL-6 regula la producción de PCR hepática, lo que sugiere la verosimilitud del uso clínico de este biomarcador inflamatorio como predictor de pronósticos para pacientes con COVID-19. [41]

Las firmas de activación de neutrófilos son una característica destacada de los transcriptomas sanguíneos de los casos graves. Un análisis de muestras de granulocitos atribuyó esta alteración a cambios en la expresión génica en estas células, en lugar de un mero cambio en la abundancia en la circulación, con características prominentes de marcadores de neutrófilos pre / inmaduros regulados al alza en pacientes con COVID-19 grave frente a leve. [37] El presente estudio evidencia que la presencia de linfopenia y neutrofilia representa 18 veces más probabilidad de presentar enfermedad grave.

Desde el inicio de la pandemia, se ha publicado una amplia gama de modelos y puntuaciones predictivas con el objetivo común de informar la toma de decisiones clínicas y optimizar la asignación de recursos. Una cohorte observacional de 1157 pacientes ingresados en Londres analizó varios factores, destacando una correlación entre niveles más altos de linfocitos, proteína C-reactiva (PCR) y creatinina, con ingreso de cuidados críticos y/o muerte. [58] Una revisión sistemática de diez modelos pronósticos reveló que los predictores más reportados de progresión y mortalidad de la enfermedad fueron PCR, láctato deshidrogenasa (LDH) y recuento de linfocitos. [41] Recientemente, el valor predictivo de NLR medido al ingreso hospitalario se ha evaluado en una cohorte prospectiva, mostrando un alto valor en la predicción del deterioro, shock y muerte de la enfermedad. [38]

Una revisión sistemática de los estudios en China encontró que el nivel de inflamación de la PCR puede estar correlacionado positivamente con la severidad de COVID-19, y que la medición de los niveles de PCR puede ser útil para que los médicos monitoreen y evalúen la gravedad y pronóstico de COVID-19. [39] Del mismo modo, el nivel sanguíneo de LDH aumenta en caso de daño celular y es un marcador de varios estados inflamatorios. Una revisión sistemática y metaanálisis de 28 estudios que notificaron los niveles de LDH en pacientes COVID-19 graves

vs. no graves confirmaron que el nivel de LDH se puede utilizar como marcador de gravedad COVID-19 y es un predictor de supervivencia. (57)

Se ha pensado que la elevación de la feritina en pacientes con COVID-19 grave representa inflamación incontrolada y liberación masiva de citocinas, similar a la observada en hemogocito linfohistiocitosis (HLH) o Síndrome de Activa de Macrófagopo.En un informe, niveles de ferritina por encima de 300 nanogramos permiliternos (mng/L) se asociaron con el desarrollo de ARDS con una relación de riesgo (HR) de 3.53 (1.52-8.16). Diferentes estudios de meta-análisis han apoyado la asociación entre el alto nivel de ferritina y el mal resultado de la infección por SARS-CoV-2. (59) Esto coincide con los resultados de la presente investigación donde se destacó que los cuatro marcadores seleccionados presentaron diferencias estadísticamente significativas entre los pacientes con enfermedad leve y grave: VSG, PCR, LDH y ferritina. Los marcadores que tuvieron incremento significativo en pacientes graves y por encima del valor de referencia fueron la PCR y la ferritina.

La OMS sugiere que las imágenes en tórax pueden considerarse en casos específicos. Durante la infección temprana, las radiografías torácicas pueden ser normales. (60)

En pacientes no vacunados con COVID-19 que requirieron hospitalización, el 37% (279 de 761) presentó radiografía de tórax anormal en la fase inicial de ingreso y el 46% (298 de 653) tuvo anomalías 43 radiográficas durante la hospitalización. (61)

En la presente investigación, sólo el 0.86% de los casos leves, tuvieron radiografía de tórax anormal al ingreso y evolutivamente, en este grupo no hubo incremento de la positivad durante su hospitalización, este fenómeno se explica debido a que, fueron los primeros casos de COVID en Cuba, por tanto se hospitalizaban todos los casos confirmados, independientemente del estado clínico.

Sin embargo, en el grupo analizado como B para casos graves, la positividad inicial fue de 62,5% la que se incrementó al 75 % alredesor del 11no día de cuadro clínico. lo que se corresponde con lo reportado internacionalmente.

Aproximadamente el 70%-80% de los pacientes con COVID-19 presentan síntomas leves con resultados favorables y predominantemente patrón de vidrio deslustrado en la imagen torácica. El otro 20%-30% de los pacientes tienen COVID-19 de moderada a grave y tienen riesgo de progresar al síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA). Estos pacientes pueden tener síntomas y signos de dificultad respiratoria y extensas opacidades y consolidaciones en tórax.[62]

En una cohorte sobre pronostico de gravedad, más de un tercio (37%) de los pacientes experimentaron progresión de la enfermedad durante el día-11 de los síntomas de inicio. Los estudios descriptivos sobre el curso clínico de COVID-19 revelaron que la mediana de tiempo desde el inicio de la enfermedad hasta el síndrome de dificultad respiratoria aguda y el ingreso en la UCI fue 14 de 8 a 12 días y 9,5-12 días, respectivamente. [53] Los resultados de la presente investigación coinciden con lo reportado internacionalmente, donde se observó un empeoramiento alrededor del 11no día de cuadro clínico.

La identificación de patrones radiológicos sugestivos de COVID, ha sido ampliamente estudiada. Debido al incremento durante la pandemia, de la demanda de radiografias y la disponibilidad de los datos de su interpretación, estos patrones han sido utilizados para uso de intelengia artificial, que permita la adecuada interpretacion de la radiografía de tórax en casos de COVID. [42]

A medida que progresa la enfermedad, las opacidades tienden a aumentar, agruparse y mostrar mayor densidad en la radiografía de tórax, evolucionando a consolidaciones parcheadas, con un pico a los 10-12 días del inicio de síntomas. [63] Las consolidaciones se asocian a opacidades ‘‘en vidrio deslustrado’’. En cuanto a la afectación pleural, lo más frecuente son los engrosamientos pleurales, que constituyen un hallazgo tardío, visualizado a partir de la tercera semana, hasta en el 52% de casos. El derrame pleural es un hallazgo infrecuente, sobre todo al inicio de la enfermedad . Se describe en una proporción variable de casos, entre el 1% y el 7%, en las series que valoran pacientes con afectación leve-moderada. Estos resultados coinciden con los hallazgos radiologicos descritos en este

estudio, así como la evolución de los patrones radiógicos hasta la segunda semana de hospitalización.

En resumen, se demostró que la mayoría de los casos presentaron una enfermedad clínica leve y los pacientes que progresaron a la gravedad, lo hicieron a partir de la segunda semana de evolución. Por otra parte, se identificaron elementos asociados a la gravedad, entre ellos: la edad avanzada, las comorbilidades, la aparición de disnea y algunos hallazgos de laboratorio como la linfopenia con neutrofilia y el incremento de los niveles de ferritina y proteína C reactiva. Por tanto, los resultados de la presente investigación ofrecen a médicos y sistemas de salud, los elementos que ayudan al manejo clínico de pacientes con COVID- 19, particularmente en la población cubana, además, de aportar conocimientos para la preparación a futuras epidemias.

VII. CONCLUSIONES

1. La caracterización de los primeros pacientes diagnosticados con infección por SARS – CoV– 2 en Cuba, los cuales fueron mayoritariamente jóvenes y con enfermedad leve, constituye un aporte al conocimiento de la enfermedad en su momento inicial y contribuye a la preparación de futuras epidemias.

2. La identificación de patrones radiológicos sugestivos de COVID tienen un incremento en la segunda semana de la enfermedad y en combinación con las manifestaciones clínicas, permiten predecir la evolución de los pacientes.

3. La demostración de factores asociados con la progresión de la COVID-19 hacia la gravedad, tales como, la edad avanzada, la hipertensión arterial, la aparición de disnea, de linfopenia con neutrofilia y el incremento de los niveles de ferritina y proteina C reactiva; resulta de extraordinaria importancia para el conocimiento y manejo de la enfermedad.

VIII. RECOMENDACIONES

1. Intencionar la preparación clínica, epidemiológica y microbiológica basada en experiencias de COVID, para futuros enfrentamientos a nuevas epidemias emergentes y reemergentes.
2. Promover el uso de factores pronósticos en la clasificación clínica y el manejo de casos para la optimización de recursos materiales.

IX. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Maguiña Vargas C, Gastelo Acosta R, Tequen Bernilla A. El nuevo Coronavirus y la pandemia del Covid-19. Revista Medica Herediana [Internet]. 2020 [cited 2024 February 18]; 31:[125-31 pp.]. Available from: http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1018-130X2020000200125&nrm=iso.

2. Vergara Cardenas S, Zannin Ferrero A, Celis Regalado LG. SARS-CoV-2 (COVID-19): estado de la pandemia, escenarios clínicos, estrategias para el sector salud y sus aspectos bioéticos. Revista Salud Uninorte [Internet]. 2020 [cited 2024 May 16]; 36:[231-55 pp.]. Available from: http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0120-55522020000100231&nrm=iso.

3. Parra Ramírez E, Bayona Sarmiento M. Integración y coordinación de políticas en tiempos del COVID-19: Un estado del arte. Sociedad y Economía [Internet]. 2024 [cited 2024 May 12]. Available from: http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1657-63572024000100006&nrm=iso.

4. Alves Cunha AL, Quispe Cornejo AA, Ávila Hilari A, Valdivia Cayoja A, Chino Mendoza JM, Vera Carrasco O. Breve historia y fisiopatología del covid-19. Cuadernos Hospital de Clínicas [Internet]. 2020 [cited 2024 May 12]; 61:[130-43 pp.]. Available from: http://www.scielo.org.bo/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1652-67762020000100011&nrm=iso.

5. Durán García FA. Estrategia de enfrentamiento a la epidemia de COVID-19, Cuba, 2020. Revista Cubana de Salud Pública [Internet]. 2022 [cited 2024 Marzo 29]; 48(4). Available from:

http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-34662022000400015&nrm=iso.

6. Abreu MRP, Tejeda JJG, Guach RAD. Características clínico-epidemiológicas de la COVID-19. Revista Habanera de Ciencias Médicas [Internet]. 2020 [cited 2024 May 12]; 19(2):[1-15 pp.]. Available from: https://www.medigraphic.com/cgi-bin/new/resumen.cgi?IDARTICULO=97798.

7. Góngora Gómez O, Gámez Leyva LR. Manifestaciones extrapulmonares de la infección por el nuevo Coronavirus SARS-CoV-2. Revista Habanera de Ciencias Médicas [Internet]. 2020 [cited 2024 May 12]; 19. Available from: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1729-519X2020000400006&nrm=iso.

8. Ferrer Castro JE, Sánchez Hernández E, Ortiz Villalón RA, Pineda Maure Y, Infante Beatón A. Caracterización clínica, humoral y epidemiológica de pacientes graves y críticos con la COVID-19. Revista Cubana de Medicina Militar [Internet]. 2021 [cited 2024 May 12]; 50. Available from: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0138-65572021000200023&nrm=iso.

9. Abarca Rozas B, Vargas Urra J, García Garzón J. Caracterización patogénica, clínica y diagnóstica de la pandemia por SARS-CoV-2. Revista chilena de infectología [Internet]. 2020 [cited 2024 April 16]; 37:[265-75 pp.]. Available from: http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0716-10182020000300265&nrm=iso.

10. Pérez NAJ, Gómez CMF, Marrero CAF, de laPaz Bermúdez T, Rodríguez AM, Marrero NLH, et al. COVID-19: presentación clínica en pacientes hospitalizados en el Instituto de Medicina Tropical Pedro Kourí. Revista Cubana de Medicina Tropical [Internet]. 2021 [cited 2024 May 28]; 73(1):[1-18 pp.]. Available from: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0375-07602021000100013&lng=es. Epub 01-Abr-2021.

11. Guzmán MG. El Instituto de Medicina Tropical ¨Pedro Kourí¨, IPK, en el enfrentamiento a la COVID-19. Revista Cubana de Medicina Tropical [Internet]. 2020 [cited 2024 June 18]; 72. Available from:

http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0375-07602020000200001&nrm=iso.

12. Trilla A. Un mundo, una salud: la epidemia por el nuevo coronavirus COVID-19. Medicina clínica [Internet]. 2020 [cited 2024 Jan 24]; 154(5):[175 p.]. Available from: https://www.arsmedica.cl/index.php/MED/article/view/1668.

13. Reina J, López-Causapé C, Rojo-Molinero E, Rubio R. Características de las infecciones respiratorias agudas causadas por los coronavirus OC43, NL63 y 229E. Revista clinica espanola [Internet]. 2014 [cited 2024 March 23]; 214(9):[499-504 pp.]. Available from: https://scholar.google.com.mx/scholar?lr=lang_es&q=229E,+OC43,+NL63,+HKU1&hl=es&as_sdt=0,5.

14. Dabanch J. Emergencia de SARS-CoV-2. Aspectos básicos sobre su origen, epidemiología, estructura y patogenia para clínicos. Revista Médica Clínica Las Condes [Internet]. 2021 [cited 2024 Jan 23]; 32(1):[14-9 pp.]. Available from: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0716864020300924.

15. Zarb P, Coignard B, Griskeviciene J, Muller A, Vankerckhoven V, Weist K, et al. The European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC) pilot point prevalence survey of healthcare-associated infections and antimicrobial use. Eurosurveillance [Internet]. 2012 [cited 2024 May 23]; 17(46):[20316 p.]. Available from: https://www.ecdc.europa.eu/en/covid19/surveillance/case-definition6.

16. Díaz NE, González ERR, Fernández DJ, Gutiérrez LS. Bases fisiopatológicas de las manifestaciones clínicas de la COVID-19. Medimay [Internet]. 2022 [cited 2024 May 23]; 29(3):[447-62 pp.]. Available from: https://revcmhabana.sld.cu/index.php/rcmh/article/view/1861.

17. Greninger AL. Societal Implications of the Internet of Pathogens. Journal of Clinical Microbiology [Internet]. 2019 [cited 2024 May 23]; 57(6):[10.1128/jcm.01914-18 pp.]. Available from: https://journals.asm.org/doi/abs/10.1128/jcm.01914-18.

18. Xu Z, Shi L, Wang Y, Zhang J, Huang L, Zhang C, et al. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome. The Lancet respiratory medicine [Internet]. 2020 [cited 2024 May 23]; 8(4):[420-2 pp.].

Available from: www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS2213-2600(20)30076-X/fulltext.

19. Cuello Almarales DA, Almaguer Mederos LE, Almaguer Gotay D. Potencial uso terapéutico del ARN de interferencia contra la COVID-19. Revista Habanera de Ciencias Médicas [Internet]. 2020 [cited 2024 May 23]; 19(4). Available from: http://scielo.sld.cu/scielo.php?pid=S1729-519X2020000500004&script=sci_abstract&tlng=pt.

20. Lugo-Gil DC, Morales-Ríos E. Anticuerpos y nanocuerpos contra el SARS-COV-2. Revista de Educación Bioquímica [Internet]. 2022 [cited 2024 May 23]; 41(3):[96-110 pp.]. Available from: https://www.medigraphic.com/cgi-bin/new/resumenI.cgi?IDARTICULO=108013.

21. Gutiérrez Bautista JF. Factores inmunogenéticos y respuesta inmunológica en pacientes Covid-192023 [cited 2024 May 24]. Available from: https://digibug.ugr.es/handle/10481/82228.

22. Organization WH. COVID-19 weekly epidemiological update, 25 May 2024 2024 [cited 2024 June 23]. 165:[Available from: https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/338703/nCoV-weekly-sitrep12Jan21-eng.pdf.

23. Minsap. Parte de cierre del 25 al 31 de mayo 2024 2024 [cited 2024 June 24]. Available from: https://salud.msp.gob.cu/author/yuni/.

24. Minsap. Minsap. Parte de cierre de día 31 de Julio de 2020

2020 [Available from: https://salud.msp.gob.cu/author/yuni/.

25. Muntadas MV, Sunyer IA, Garcia-Navarro AA. Pruebas diagnósticas COVID-19: importancia del contexto clínico. Medicina clínica [Internet]. 2021 [cited 2024 May 24]; 157(4):[185-90 pp.]. Available from: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0025775321002141.

26. Jayaweera M, Perera H, GUNAWARDANE B, Manatunge J. Transmisión del virus COVID-19 por gotitas y aerosoles: una revisión crítica sobre la dicotomía no resuelta. Investigación Ambiental [Internet]. 2020 [cited 2024 May 24]. Available from:

https://www.sdpt.net/obo/referencias/Trasmision%20covid%2019%20flugge%20y%20aerosoles.pdf.

27. Pastrian-Soto G. Bases genéticas y moleculares del COVID-19 (SARS-CoV-2). Mecanismos de patogénesis y de respuesta inmune. International journal of odontostomatology [Internet]. 2020 [cited 2024 May 24]; 14(3):[331-7 pp.]. Available from: https://www.scielo.cl/scielo.php?pid=S0718-381X2020000300331&script=sci_arttext.

28. Pública MdS. Protocolo de actuación nacional para la COVID-19. In: Minsap, editor. 1.6 ed. La Habana2021.

29. Aragón-Nogales R, Vargas-Almanza I, Miranda-Novales MG. COVID-19 por SARS-CoV-2: la nueva emergencia de salud. Revista mexicana de pediatría [Internet]. 2019 [cited 2024 May 24]; 86(6):[213-8 pp.]. Available from: https://www.scielo.org.mx/scielo.php?pid=S0035-00522019000600213&script=sci_arttext.

30. Casas-Rojo JM, Antón-Santos JM, Millán-Núñez-Cortés J, Lumbreras-Bermejo C, Ramos-Rincón JM, Roy-Vallejo E, et al. Clinical characteristics of patients hospitalized with COVID-19 in Spain: Results from the SEMI-COVID-19 Registry. Revista clinica espanola [Internet]. 2020 Nov [cited 2024 Abril 24]; 220(8):[480-94 pp.]. Available from: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S225488742030093X.

31. da Rosa Mesquita R, Francelino Silva Junior LC, Santos Santana FM, Farias de Oliveira T, Campos Alcântara R, Monteiro Arnozo G, et al. Clinical manifestations of COVID-19 in the general population: systematic review. Wiener klinische Wochenschrift [Internet]. 2021 [cited 2024 Abril 26]; 133(7-8):[377-82 pp.]. Available from: https://link.springer.com/article/10.1007/s00508-020-01760-4.

32. 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 [Internet]. 2020 [cited 2024 June 18]; 382(18):[1708-20 pp.]. Available from: https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2002032.

33. 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 [Internet]. 2020 [cited 2024 June 18]; 323(13):[1239-42 pp.]. Available from: https://jamanetwork.com/journals/jama/article-abstract/2762130.

34. He X, Cheng X, Feng X, Wan H, Chen S, Xiong M. Clinical symptom differences between mild and severe COVID-19 patients in China: a meta-analysis. Frontiers in public health [Internet]. 2021 [cited 2024 June 18]; 8:[561264 p.]. Available from: https://www.frontiersin.org/journals/public-health/articles/10.3389/fpubh.2020.561264/full.

35. Plasencia-Urizarri TM, Aguilera-Rodríguez R, Almaguer-Mederos LE. Comorbilidades y gravedad clínica de la COVID-19: revisión sistemática y meta-análisis. Revista Habanera de Ciencias Médicas [Internet]. 2020 [cited 2024 Abril 23]; 19. Available from: http://scielo.sld.cu/scielo.php?pid=S1729-519X2020000400002&script=sci_arttext&tlng=en.

36. 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 [Internet]. 2020 [cited 2024 January 12]; 395(10229):[1054-62 pp.]. Available from: https://scholar.google.com.mx/scholar?hl=es&as_sdt=0%2C5&q=Clinical+course+and+risk+factors+for+mortality+of+adult+inpatients+with+COVID-19+in+Wuhan%2C+China%3A+a+retrospective+cohort+study.+Lancet+2020&btnG=.

37. Aschenbrenner AC, Mouktaroudi M, Krämer B, Oestreich M, Antonakos N, Nuesch-Germano M, et al. Disease severity-specific neutrophil signatures in blood transcriptomes stratify COVID-19 patients. Genome Med [Internet]. 2021 Jan 13 [cited 2024 March 28]; 13(1):[7 p.]. Available from: https://link.springer.com/article/10.1186/s13073-020-00823-5.

38. Zeng Z-Y, Feng S-D, Chen G-P, Wu J-N. Predictive value of the neutrophil to lymphocyte ratio for disease deterioration and serious adverse outcomes in patients with COVID-19: a prospective cohort study. BMC Infectious Diseases [Internet]. 2021 [cited 2024 June 12]; 21:[1-6 pp.]. Available from: https://link.springer.com/article/10.1186/s12879-021-05796-3.

39. Chi L, Wang S, Wang X, Yang C, Luo J. Predictive value of C-reactive protein for disease severity and survival in COVID-19 patients: a systematic review and meta-analysis. Clinical and Experimental Medicine [Internet]. 2023 [cited 2024 Abril 26]; 23(6):[2001-8 pp.]. Available from: https://link.springer.com/article/10.1007/s10238-022-00948-4.

40. Hakami A, Altubayqi T, Qadah EA, Zogel B, Alfaifi SM, Refaei E, et al. Biochemical Analysis of Ferritin and D-dimer in COVID-19 Survivors and Non-survivors. Cureus [Internet]. 2023 [cited 2024 Abril 26]; 15(9). Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10579969/.

41. Wynants L, Van Calster B, Collins GS, Riley RD, Heinze G, Schuit E, et al. Prediction models for diagnosis and prognosis of covid-19: systematic review and critical appraisal. bmj [Internet]. 2020 [cited 2024 April 5]; 369. Available from: https://www.bmj.com/content/369/bmj.m1328.abstract.

42. Garea-Llano E, Diaz-Berenguer A, Sahli H, Gonzalez-Dalmau E. Chest X-Ray Imaging Severity Score of COVID-19 Pneumonia. Mexican Conference on Pattern Recognition [Internet]. 2023 [cited 2024 June 12]:[211-20 pp.]. Available from: https://link.springer.com/chapter/10.1007/978-3-031-33783-3_20.

43. . Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Treatment Guidelines [Internet]. 2021 [cited 2024 June 23]. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34003615/.

44. Mejías Sánchez Y, Morales Suárez I, Arteaga García A, Alfonso Sánchez I. Estructuración del Protocolo Cubano de Actuación para la Atención de Casos COVID-19. Revista Cubana de Salud Pública [Internet]. 2021 [cited 2024 Febrero 26]; 47. Available from: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-34662021000300014&nrm=iso.

45. Jin JM, Bai P, He W, Wu F, Liu XF, Han DM, et al. Gender Differences in Patients With COVID-19: Focus on Severity and Mortality. Frontiers in public health [Internet]. 2020 [cited 2024 Marzo 23]; 8:[152 p.]. Available from: https://www.frontiersin.org/journals/public-health/articles/10.3389/fpubh.2020.00152/full?ref=sparrow.science.

46. Onder G, Rezza G, Brusaferro S. Case-Fatality Rate and Characteristics of Patients Dying in Relation to COVID-19 in Italy. Jama [Internet]. 2020 May 12 [cited 2024 Abril 16]; 323(18):[1775-6 pp.]. Available from: https://jamanetwork.com/journals/jama/article-abstract/2763667.

47. Sun H, Ning R, Tao Y, Yu C, Deng X, Zhao C, et al. Risk Factors for Mortality in 244 Older Adults With COVID-19 in Wuhan, China: A Retrospective Study. Journal of the American Geriatrics Society [Internet]. 2020 Jun [cited 2024 Marzo 14]; 68(6):[E19-e23 pp.]. Available from: https://agsjournals.onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/jgs.16533.

48. Hou W, Zhang W, Jin R, Liang L, Xu B, Hu Z. Risk factors for disease progression in hospitalized patients with COVID-19: a retrospective cohort study. Infectious diseases [Internet]. 2020 [cited 2024 Febrero 16]; 52(7):[498-505 pp.]. Available from: https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/23744235.2020.1759817.

49. Wu JT, Leung K, Bushman M, Kishore N, Niehus R, de Salazar PM, et al. Estimating clinical severity of COVID-19 from the transmission dynamics in Wuhan, China. Nature medicine [Internet]. 2020 [cited 2024 June 18]; 26(4):[506-10 pp.]. Available from: https://www.nature.com/articles/s41591-020-0920-6.

50. Yang J, Zheng Y, Gou X, Pu K, Chen Z, Guo Q, et al. Prevalence of comorbidities in the novel Wuhan coronavirus (COVID-19) infection: a systematic review and meta-analysis. Int J Infect Dis [Internet]. 2020 [cited 2024 June 18]; 94(1):[91-5 pp.]. Available from: https://www.medicinainterna.net.pe/sites/default/files/Covid-19%20Comorbilidades.pdf.

51. Fitero A, Bungau SG, Tit DM, Endres L, Khan SA, Bungau AF, et al. Comorbidities, associated diseases, and risk assessment in COVID-19—a systematic review. International Journal of Clinical Practice [Internet]. 2022 [cited 2024 June 18]; 2022(1):[1571826 p.]. Available from: https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1155/2022/1571826.

52. Jackson SL, Woodruff RC, Nagavedu K, Fearrington J, Rolka DB, Twentyman E, et al. Association Between Hypertension and Diabetes Control and

COVID-19 Severity: National Patient-Centered Clinical Research Network, United States, March 2020 to February 2022. Journal of the American Heart Association [Internet]. 2023 Nov 7 [cited 2024 June 18]; 12(21):[e030240 p.]. Available from: https://www.ahajournals.org/doi/full/10.1161/JAHA.122.030240.

53. Gentilotti E, Savoldi A, Compri M, Górska A, De Nardo P, Visentin A, et al. Assessment of COVID-19 progression on day 5 from symptoms onset. BMC Infectious Diseases [Internet]. 2021 [cited 2024 June 12]; 21:[1-8 pp.]. Available from: https://link.springer.com/article/10.1186/s12879-021-06596-5.

54. Tavakolpour S, Rakhshandehroo T, Wei EX, Rashidian M. Lymphopenia during the COVID-19 infection: What it shows and what can be learned. Immunology letters [Internet]. 2020 [cited 2024 June 18]; 225:[31 p.]. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7305732/.

55. 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 [Internet]. 2020 [cited 2024 June 19]; 395(10223):[497-506 pp.]. Available from: https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(20)30183-5/fulltext?ref=https://codemonkey.link.

56. Giamarellos-Bourboulis EJ, Netea MG, Rovina N, Akinosoglou K, Antoniadou A, Antonakos N, et al. Complex immune dysregulation in COVID-19 patients with severe respiratory failure. Cell host & microbe [Internet]. 2020 [cited 2024 June 14]; 27(6):[992-1000. e3 pp.]. Available from: https://www.cell.com/cell-host-microbe/fulltext/S1931-3128(20)30236-5?dgcid=raven_jbs_aip_email.

57. Fan BE, Chong VCL, Chan SSW, Lim GH, Lim KGE, Tan GB, et al. Hematologic parameters in patients with COVID-19 infection. American journal of hematology [Internet]. 2020 [cited 2024 Janaury 23]; 95(6):[E131-E4 pp.]. Available from: https://europepmc.org/article/med/32129508.

58. Galloway JB, Norton S, Barker RD, Brookes A, Carey I, Clarke BD, et al. A clinical risk score to identify patients with COVID-19 at high risk of critical care admission or death: an observational cohort study. Journal of Infection [Internet]. 2020 [cited 2024 June 16]; 81(2):[282-8 pp.]. Available from: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0163445320303145.

59. Shakaroun DA, Lazar MH, Horowitz JC, Jennings JH. Serum ferritin as a predictor of outcomes in hospitalized patients with Covid-19 pneumonia. Journal of intensive care medicine [Internet]. 2023 [cited 2024 June 12]; 38(1):[21-6 pp.]. Available from: https://journals.sagepub.com/doi/full/10.1177/08850666221113252.

60. Jeong YJ, Wi YM, Park H, Lee JE, Kim S-H, Lee KS. Current and emerging knowledge in COVID-19. Radiology [Internet]. 2023 [cited 2024 June 12]; 306(2):[e222462 p.]. Available from: https://pubs.rsna.org/doi/full/10.1148/radiol.222462.

61. Lee JE, Hwang M, Kim Y-H, Chung MJ, Sim BH, Chae KJ, et al. Imaging and clinical features of COVID-19 breakthrough infections: a multicenter study. Radiology [Internet]. 2022 [cited 2024 June 12]; 303(3):[682-92 pp.]. Available from: https://pubs.rsna.org/doi/full/10.1148/radiol.213072.

62. Mathangi R-G, Hamzah S, Nevin A, Sophia C, Marybeth T, Marios L. A Review of Crucial Radiological Investigations in the Management of COVID-19 Cases. Cureus [Internet]. 2023 [cited 2024 June 12]; 15(3). Available from: https://www.proquest.com/openview/3828fd3d35ab5b9c37dd55881e4e41d6/1?pq-origsite=gscholar&cbl=2045583.

63. Gordo MP, Weiland GB, García MG, Choperena GA. Aspectos radiológicos de la neumonía COVID-19: evolución y complicaciones torácicas. Radiología [Internet]. 2021 [cited 2024 June 12]; 63(1):[74-88 pp.]. Available from: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0033833820301661.

Anexo 1.

Modelo de recolección de datos

Datos genenerales: hc:_____ fecha de ingreso ____/____/____

Ingreso en uti_____

Fecha de nacimiento:___/____/____ sexo:_____

Color de la piel: b___ m___n____

Peso:_____ talla_____

Hábito tóxicos: cigarro____ alcohol_____ otros_____

Antecedentes patológicos personales: hta:_____ cardiopatía

Isquémica:_____ insuficiencia cardiaca:_____otras cardiopatias:_____

D. Mellitus:_____ epoc:_____ asma bronquial:_____ neoplasias:_____

Irc:_____ vih:_____ inmunosupresión:_____ otros:_____

Tratamiento previo: ieca:_____ ara ii:_____ aines:_____asa:_____

Inhibidores de la bomba de protones/anti hist h2:_____

Esteroides:_____ otros inmunosupresores:_____

Datos epidemiológicos:

Viajes recientes:_____ país:_____ fecha de arribo:___/____/____

Contacto directo de caso positivo:_____ contacto directo con

Extranjeros:_____ contacto de caso sospechoso:_____

Fuente de infección desconocida:_____

Fecha de inicio de los síntomas:____/____/___ asintomático:_____

Día desde el contacto hasta el inicio de los síntomas:_____

Manifestaciones clínicas:

	Días desde el comienzo de la enfermedad													
Síntomas	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
Fiebre														
T max														
Tos														

Odinofagia														
Rinorrea														
Disnea														
Diarrea														
Vómitos														
Astenia														
Mialgias														
Hiposmia/ageusia														
Inyecc conjuntival														
Taquicardia≥100lpm														
Disoc pulso/temp														
Hipotensión≤90/60														
Polipnea≥22rpm														
Estertores húmedos														
Edema en mim inf														
Ascitis														
Hepatomegalia														
Inurgitación yugular														
Otros hallazgos														

	Días desde el comienzo de la enfermedad													
Complementarios	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
Test rapido igm/igg														
Pcr(fecha)														
Hemoglobina														
Leucocitos														
Plaquetas														
Triacilgliceridos														
Vsg														
Proteina c react														
Ldh														
Dímero d														
Ferritina														
Ck														
Tgp/tgo														
Albúmina														
T protombina														
Urea														
Creatinina/fg														
Glicemia														

# Estudio Rx Torax	Fecha	Resultado
1		
2		
3		
4		

Ekg:_____

Arritmia_____ elevacion transitoria o permanente

St≥1mmv_____ depresion transitoria o permanente del st ____

BAV_____ (fecha del evento)_____ qt corregido_____

Ecocardiograma:_____

_____

_____

Complicaciones: fecha:____/____/____

Neumonía:____ distress respiratorio:_____ choque:_____ insuficiencia

Cardiaca:_____ ima:_____ miocarditis:_____ ira/hemood:_____ sda:_____

Acidosis metabólica:_____ sind hiperinflamatorio:_____ sind

Hemofagocitico:_____ hipo o hipernatremia:_____ sangrado:____

Evento embólico sistémico:_____ sepsis:_____ insuficiencia renal

Aguda:____ pcr:____ disfuncion multiple de órganos:_____ tep:_____

Severidad de la enfermedad:

Asintomática o ligera_____

Neumonía ligera (sin distress, no requerimiento de o2 suplemenario

Ni soporte vital)____

Enfermedad grave (distress, necesidad de apoyo con aminas, hd o

Ventilación mecánica)_____

Tratamiento al alta hospitalaria:ieca/ara2____ bb____ avk___

Naco___hbpm___hnf__

Otros:

Resultado final de la atención: egresado vivo:_____ fallecido:_____

Permanece ingresado:___