

AFECTACIÓN PULMONAR Y BIOMARCADORES ASOCIADOS CON LA PROGRESIÓN DE LA ENFERMEDAD POR EL VIRUS SARS-COV-2

LUNG INVOLVEMENT AND BIOMARKERS ASSOCIATED WITH SARS-COV-2 DISEASE PROGRESSION

Vilma del Rocío Pilco Quishpe ^{1*}

¹ Estudiante de la Maestría Ciencias en Laboratorio Clínico en la Universidad Estatal del Sur de Manabí. Lcda. Laboratorio Clínico en el Hospital Básico de Ancón. Ecuador. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4919-5510>. Correo: vilma-pilco1287@unesum.edu.ec

Elsa Noralma Lucas Parrales ²

² Docente de la Maestría Ciencias del Laboratorio Clínico en la Universidad Estatal del Sur de Manabí. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7651-2948>. Correo: elsa.lucas@unesum.edu.ec

* Autor para correspondencia: vilma-pilco1287@unesum.edu.ec

Resumen

En diciembre de 2019 se detectó un brote de infección respiratoria aguda por un nuevo coronavirus en Wuhan, China. A finales de diciembre, esta enfermedad se había propagado a otros lugares de China y el mundo. En febrero de 2020, las autoridades de salud pública de China reconocieron a la nueva enfermedad como coronavirus 2019 (COVID-19) causada por el virus SARS-CoV-2. Con el objetivo de analizar la afectación Pulmonar y biomarcadores asociados con la progresión de la enfermedad por el virus SARS-CoV-2, se realizó una investigación de diseño documental con carácter descriptivo y exploratorio, mediante búsqueda bibliográfica en bases de datos científicas como PubMed, SciELO, Elsevier, Google Scholar, Redalyc, Springer y otras fuentes oficiales tales como la Organización Panamericana de la Salud (OPS), Organización Mundial de la Salud (OMS), libros, y reportes de salud. En conclusión dentro de las principales anomalías pulmonares se encontraron el engrosamiento peribronquial, las opacidades en vidrio esmerilado, la congestión vascular, fibrosis pulmonar, las comorbilidades más prevalentes que influían en la gravedad de la enfermedad fueron la diabetes, la hipertensión arterial, las enfermedades cardiovasculares y enfermedades renales, en cuanto a los biomarcadores el Dímero D, PCR, LDH, el recuento de linfocitos, la Procalcitonina, ferritina y la IL-6 tuvieron mayor relación con la gravedad de los pacientes.

Palabras clave: SARS-CoV-2; COVID-19; enfermedad pulmonar; biomarcadores; comorbilidades.

Abstract

In December 2019, an outbreak of acute respiratory infection due to a novel coronavirus was detected in Wuhan, China. By the end of December, this disease had spread to other locations in China and the world. In February 2020, China's public health authorities recognized the new disease as coronavirus 2019 (COVID-19) caused by SARS-CoV-2 virus. In order to analyze the pulmonary involvement and biomarkers associated with the progression of the SARS-CoV-2 virus disease, a descriptive and exploratory documentary research design was carried out through a literature search in scientific databases such as PubMed, SciELO, Elsevier, Google Scholar, Redalyc, Springer and other official sources such as the Pan American Health Organization (PAHO), World Health Organization (WHO) books, and health reports. In conclusion, the main pulmonary abnormalities were peribronchial thickening, ground glass opacities, vascular congestion, pulmonary fibrosis, the most prevalent comorbidities that influenced the severity of the disease were diabetes, The most prevalent comorbidities influencing disease severity were diabetes, arterial hypertension, cardiovascular disease and renal disease. As for biomarkers, D-dimer, CRP, LDH, lymphocyte count, procalcitonin, ferritin and IL-6 had the highest correlation with patient severity.

Keywords: SARS-CoV-2; COVID-19; lung disease; biomarkers; comorbidities.

Fecha de recibido: 02/01/2023

Fecha de aceptado: 09/03/2023

Fecha de publicado: 14/03/2023

Introducción

En los últimos años las epidemias de infecciones respiratorias agudas causadas por virus del género coronavirus han representado una grave amenaza para la salud mundial, con importantes tasas de morbilidad y mortalidad. Los coronavirus son una familia de virus que generalmente causan infecciones leves del tracto respiratorio superior (Ena & Wenzel, 2020). En diciembre de 2019 se detectó un brote de infección respiratoria aguda por un nuevo coronavirus en Wuhan, China (Organization, 2020). A finales de diciembre, esta enfermedad se había propagado a otros lugares de China y el mundo. En febrero de 2020, las autoridades de salud pública de China reconocieron a la nueva enfermedad como coronavirus 2019 (COVID-19) causada por el virus SARS-CoV-2. En marzo 2020, la Organización Mundial de la Salud (OMS) declara pandemia mundial el nuevo brote de COVID-19 (World Health Organization (WHO), 2020).

La pandemia de COVID-19 se ha extendido a nivel mundial produciendo una enfermedad que afecta a la mayoría de las personas, provocando la muerte a la mayoría de los individuos susceptibles al virus, principalmente, a personas mayores de 60 años que padecen de comorbilidades tales como: hipertensión arterial, cardiopatías, enfermedad renal crónica, cáncer, diabetes y obesidad. De acuerdo a la información de los últimos reportes de la Organización Mundial de la Salud (OMS) los casos globales de COVID-19 ascendieron a 673 millones de personas afectadas por este virus, mientras que la cifra global de decesos supera

los 6.8 millones (Organización Mundial de la Salud(OMS), 2023). En América Latina y el Caribe han sido registrados un total de 76,5 millones de casos, siendo Brasil es el país más afectado por esta pandemia en la región, con alrededor de 34 millones de casos confirmados y Argentina se ubica en segundo lugar, con aproximadamente 9,68 millones de infectados. México, por su parte, ha registrado un total de 7,05 millones de casos (Statista Research Department, 2023). En el Ecuador según datos del ministerio de salud, el Instituto Nacional de Investigación en Salud Pública (INSPI) ha reportado un total de 999,837 casos confirmados para Covid-19 y un total de 36,008 personas fallecidas(Ministerio de Salud Publica, 2023).

En los pacientes sobrevivientes a la COVID-19, la difusión pulmonar de monóxido de carbono (DLco) es la alteración más común, presente en el 47,2% de los pacientes, seguida de un descenso en la capacidad pulmonar total (CPT) en un 25%, ambos asociados a la gravedad de la enfermedad aguda. Además, también se ha documentado la presencia de una debilidad en la musculatura respiratoria que podría ser la responsable de síntomas frecuentes como la astenia y la disnea de esfuerzo (López Bauzá & Rodríguez Portal, 2022).

Las respuestas inflamatorias desencadenadas por la rápida replicación viral del SARS-CoV-2 y la destrucción celular pueden reclutar macrófagos y monocitos e inducir la liberación de citoquinas y quimiocinas. Estas citoquinas y quimiocinas atraen a las células inmunes y activan las respuestas inmunes, lo que lleva a tormentas de citoquinas y agravamientos. Varios marcadores inflamatorios tienen cierta precisión de rastreo y detección de la gravedad y la mortalidad de la enfermedad, tales como la procalcitonina (PCT), la ferritina sérica, la velocidad de sedimentación eritrocitaria (VSG), la proteína C reactiva (PCR) y la interleucina-6 (IL-6), la linfopenia, la neutrofilia, los niveles elevados de alanina aminotransferasa (ALT) y aspartato aminotransferasa (AST) en suero, los niveles elevados de lactato deshidrogenasa (LDH), ferritina, todos estos marcadores se han asociado con una mayor gravedad de la enfermedad y la hospitalización en los pacientes con COVID-19(10).

El objetivo de estudio fue demostrar información actualizada, con fundamento científico con la cual se pueda exponer acerca de las afectaciones pulmonares y biomarcadores asociados con la progresión de la enfermedad por el virus SARS-CoV-2. En tal sentido, se decidió realizar una investigación de diseño documental, adaptada a una metodología de revisión sistemática, a fines de exponer como evidencia diversos criterios expertos que explican la temática planteada.

Materiales y métodos

Estrategia de búsqueda

Se realizó una búsqueda bibliográfica en las bases de datos científicas PubMed, SciELO, Elsevier, Google Scholar, Redalyc, Springer y otras fuentes oficiales tales como la Organización Panamericana de la Salud (OPS), Organización Mundial de la Salud (OMS), libros, y reportes de salud. Se utilizaron los términos MeSH: “biomarcadores”, “pulmonar”, “SARS-CoV-2”, “progresión”. Se emplearon operadores como el “AND”, “OR”.

Criterio de inclusión

Para la recolección de información se incluyeron las siguientes tipologías: artículos a texto completo, de revisión, originales, metanálisis y casos clínicos; también se consultaron páginas oficiales de la OMS y OPS

referentes a la temática de interés, considerando países a nivel mundial, publicados en un periodo comprendido entre el año 2019 a 2022, en idiomas inglés y español.

Criterio de exclusión

Se excluyeron artículos no disponibles en versión completa, cartas al editor, opiniones, perspectivas, guías, blogs, resúmenes o actas de congresos y simposios. También fueron excluidos los artículos sobre la temática que estaban duplicados y realizados en otras poblaciones diferentes a la seleccionada en este estudio. La adecuación de los artículos seleccionados al tema del estudio, considerando los criterios de inclusión, fue realizada por el autor de forma independiente, con el fin de aumentar la fiabilidad y la seguridad del estudio.

Criterios éticos

Este trabajo cumple con las normas y principios universales de bioética establecidos en las organizaciones internacionales de este campo, es decir evitar involucrarse en proyectos en los cuales la difusión de información pueda ser utilizada con fines deshonestos y garantizar la total transparencia en la investigación, así como resguardar la propiedad intelectual de los autores, al realizar una correcta referenciación y citado.

Resultados y discusión

En base a las afectación pulmonares causadas por la enfermedad COVID-19, en varios de los estudios la lesión inicial se manifestó en las imágenes tomadas por tomografía computarizada, como vidrio esmerilado periférico, daño alveolar difuso, todas estas lesiones puede conducir a un tromboembolismo pulmonar o a un distrés respiratorio del adulto (ARDS). Los estudios recuperados se muestran en la Tabla 1.

Tabla 1. Afectaciones pulmonares más frecuentes causadas por el virus SARS-CoV-2.

Referencia	Año	País	Nº de pacientes	Hallazgos
(Frija Masson et al., 2020)	2020	París	50	Más de la mitad de los pacientes (27/50) tenían deterioro de la función pulmonar, con una mezcla de patrones restrictivos y de baja difusión.
(Blanco et al., 2021)	2021	España	100	Un déficit de difusión (DLCO <80%) todavía estaba presente después del alta hospitalaria y se asoció con los casos más graves de SARS-CoV-2.
(Ugas Charcape et al., 2021)	2021	Perú	140	El engrosamiento peribronquial (93%), las opacidades en vidrio esmerilado (79%) y la congestión vascular (63%) fueron los hallazgos más frecuentes.
(Yazdi et al., 2021)	2021	Irán	478	La opacidad en vidrio esmerilado (GGO) (58,5%) y la consolidación (20,7%) fueron la mayoría de los patrones de lesiones pulmonares.

(Abdel Hamid et al., 2021)	2021	Egipto	85	El 38,5% de los pacientes con COVID-19 tienden a tener residuos pulmonares. Los predictores de residuos pulmonares como secuela de COVID-19 son TC torácica inicial de consolidación y consolidación mixta/GGO, linfocitopenia, PCR sérica alta y niveles de ferritina.
(Grassi et al., 2021)	2021	Italia	116	GGO fue la característica más representada en la sospecha de TC por infección por COVID-19; está presente en 102/109 (93,6%).
(Zanforlin et al., 2021)	2021	Italia	96	Un total de 41% de los pacientes fueron COVID-19 positivos; El 67% de ellos fueron diagnosticados con neumonía
Fink et al.(Fink et al., 2021)	2021	Alemania	219	Se diagnosticó COVID-19 en 72 (32,9%) pacientes. En tres de ellos (4,2%) la RT-PCR inicial fue negativa, mientras que la TC inicial reveló hallazgos neumónicos. 111 (50,7%) pacientes, 61 de ellos (55,0%) COVID-19 positivo, tenían evidencia de neumonía.
(Mogollon Hurtado et al., 2022)	2022	Colombia	18	Se observó en todos daño alveolar difuso (DAD) en fases exudativa, proliferativa o ambas, además de bronconeumonía y neumonitis intersticial.
(Díaz Rubia et al., 2022)	2022	España	83	De todos los pacientes con COVID-19 por TC y/o PCR, en sólo 4 se observó tromboembolismo pulmonar agudo, apreciando en todos ellos un grado de afectación severo de COVID en TC.

Las comorbilidades más comunes encontradas en varios de las referencias detalladas en este estudio destacan la hipertensión arterial y la diabetes, seguido de enfermedades cardiovasculares y enfermedades renales, teniendo en cuenta que la presencia de uno o varios de estos factores guardan o tienen relación con el aumento de mortalidad por COVID-19. Los estudios consultados para corroborar estos datos, se muestran en la Tabla 2.

Tabla 2. Comorbilidades presentes en personas con COVID-19.

Referencia	Año	País	Edad	Nº de pacientes	Comorbilidades
(Arentz et al., 2020)	2020	Estados Unidos	43-92	21	Enfermedad renal crónica (47%) Insuficiencia cardíaca congestiva (42%) Diabetes (33%)

Afectación Pulmonar y biomarcadores asociados con la progresión de la enfermedad por el virus SARS-CoV-2

(Wu & McGoogan, 2020)	2020	China	30-79	44.672	Enfermedades cardiovasculares (10%) Diabetes (7%) Enfermedades respiratorias crónicas (6%) Hipertensión Arterial (6%) Cáncer(5%)
(Vences et al., 2020)	2020	Perú	30-68	813	Hipertensión arterial (34.1%) Obesidad (25.9%) Diabetes mellitus (20.8%)
(Motta et al., 2020)	2020	Colombia	40-85	94	Hipertensión Arterial (53%) Diabetes (28%) Enfermedad coronaria (14%) Enfermedad renal crónica(10%)
(Xie, Tong, Guan, Du, & Qiu, 2020)	2020	China	64-78	168	Hipertensión arterial (50%) Diabetes (25%) Cardiopatía isquémica (18%)
(Grasselli et al., 2020)	2020	Italia	18-91	1591	Hipertensión Arterial (49%) Enfermedad cardiovascular (21%) Hipercolesterolemia (18%)
(Franco Escobar et al., 2021)	2021	El Salvador	20-80	2670	Cirrosis hepática (92%) Neoplasias (81%) Diabetes mellitus (77%) Hipertensión arterial (76%) Cardiopatía (75%) Insuficiencia renal crónica (71%)
(Yupari-Azabache et al., 2021)	2021	Perú	18-65	64	Enfermedad cardiovascular e hipertensión arterial (28%) Diabetes(6%) Enfermedad pulmonar crónica (3%) Cáncer (4%)
(Jiménez et al., 2020)	2021	Cuba	21-60	49	Hipertensión Arterial (24%) Asma Bronquial (14%) Enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) (6%) Trastornos Neurológicos (20%) Cardiopatías(6%)

(Delgado Guillen et al., 2021)	2021	Ecuador	40-60	80	Hipertensión arterial (60%) Obesidad (13%) Diabetes mellitus (60%) Insuficiencia renal crónica (15%)
(Álvarez-Maldonado et al., 2021)	2021	México	49-66	100	Obesidad (36 %) Diabetes (26 %) Hipertensión (20 %) Enfermedad renal crónica o renal terminal (10 %)
(Núñez-Cortés et al., 2021)	2021	Chile	17-64	1012	Hipertensión (78.9 %) Diabetes (44.9 %) Enfermedades cardiovasculares (24.5 %)
(Amancio Castro & del Carpio Flórez, 2021)	2022	Perú	40-60	348	Diabetes mellitus (13%) Hipertensión Arterial (7,5%) EPOC (1,2%) Obesidad(4,6%)

En cuanto a los principales biomarcadores asociados con la progresión de la enfermedad por COVID-19 encontrados en las investigaciones incluidas en la Tabla 3, se detalla la linfopenia, niveles altos de proteína C reactiva (PCR), Dímero D(DD), Procalcitonina (PCT), Lactato deshidrogenasa (LDH) y la Interleucina 6 (IL-6) como los parámetros de laboratorio que cumplieron un papel importante en el diagnóstico y pronóstico de las formas graves de COVID-19.

Tabla 3. Principales biomarcadores asociados con la progresión de la enfermedad por el virus SARS-CoV-2.

Referencia	Año	País	n°	Edad	Biomarcadores
(Huang et al., 2020)	2020	China	41	39-58	BHC: (leucopenia 25%; linfopenia 63%) DD: 2.4 (0.6–14.4) mg/L PCT:0.1 (0.1–0.4) ng/mL LDH: 400.0 (323.0–578.0)U/L
(Zhan et al., 2020)	2020	China	405	30-75	BHC: Leucopenia 17,8% DD: Elevado 63% LDH: Elevado 34% PCR: Elevado 50% PCT: Elevado 26%

Afectación Pulmonar y biomarcadores asociados con la progresión de la enfermedad por el virus SARS-CoV-2

(Xiong et al., 2020)	2020	China	116	15-65	DD: 222.0 (132.5–529.0) ng/mL LDH: 275.0 (212.0–378.0) U/L PCR: 15.1 (9.0–50.9) mg/L PCT: 0.09 (0.06–0.23) ng/mL
(Chen et al., 2020)	2020	China	99	39-70	BHC: Leucocitosis (24%) DD: 0.9 (0.5–2.8) µg/L LDH: 336.0 (260.0–447.0)U/L PCR: 51.4 (41.8) mg/L IL-6: 7.9 (6.1–10.6) pg/mL Ferritina: 808.7 (490.7) ng/mL
(J. jin Zhang et al., 2020)	2020	China	140	25-87	DD: 0.4 (0.2-2.4) µg/L PCT: 0.1 (0.06-0.3) ng/mL PCR: 47.6 (20.6-87.1) mg/L
(Saad et al., 2021)	2021	Argentina	448	18-90	DD: 0.78 (0.36-1.77) µg/L LDH: 564(434-786) U/L PCR: 8.67(4.85-15.14) mg/L
(Escobar Perez et al., 2022)	2021	Guatemala	40	3-7	DD: 3486 ± 3390 [300 -10924]ng/mL PCT: 7.2 ± 23[0.1 -100] ng/dL PCR: 43 ± 79 [6 -384] mg/L Ferritina: 435 ± 523 [32 -1295] ng/mL
(Ramos Rojas et al., 2022)	2022	Perú	308	19-61	BHC: 14020,9 ± 3753,6 x101/µL DD: 1719,3 ± 4050,6 ng/mL PCT: 0,58 ± 0,85 ng/mL LDH: 870,0 ± 322,7U/L PCR: 15,27 ± 7,72 mg/L Ferritina: 637,5 ± 308,5 ng/mL
(Vélez Páez et al., 2023)	2022	Ecuador	240	26-75	DD: 1161 (751.6–2684.5)ng/mL LDH: 820 (671.5–1001.5) U/L IL-6: 25.2 (12.2–65.1) pg/mL Ferritina: 808.7 (490.7) ng/mL
(Escobar Salinas et al., 2022)	2022	Paraguay	237	21-90	DD: 1012 (541.6–2083.5)ng/mL LDH: 620 (573.5–1214.5) U/L IL-6: 22.5 (10.2–70.1) pg/mL Ferritina: 708.7 (590.7) ng/mL

Discusión

La enfermedad de COVID-19 causada por el virus SARS-CoV-2 es una infección respiratoria con signos comunes que incluyen síntomas respiratorios, fiebre, tos y dificultad para respirar. En casos graves, la infección puede causar neumonía, síndrome respiratorio agudo severo, insuficiencia renal y muerte (Tuttolomondo et al., 2022). Desde el punto de vista clínico el pulmón es el órgano más afectado por este virus ya que genera cambios microscópicos como severo daño endotelial diseminada, lesión pulmonar aguda y fenómenos fibróticos y remodelado del parénquima pulmonar daños compatibles con fibrosis pulmonar (Pachar L. et al., 2021).

Frija et al., en su estudio reportaron que más de la mitad de los pacientes (27/50) tenían deterioro de la función pulmonar, con una mezcla de patrones restrictivos y de baja difusión. No se encontraron diferencias en la capacidad vital forzada (CVF), la capacidad pulmonar total (TLC) o la capacidad de difusión del pulmón (DLCO) (% de valores previstos) entre los grupos según la extensión de la TC, pero una diferencia significativa en la proporción de valores anormales (Frija Masson et al., 2020). Un estudio similar llevado a cabo en España por Blanco et al. (Blanco et al., 2021) mediante el análisis multivariado mostró que un DLCO <80% (OR 5,92; IC 95% 2,28–15,37; $p < 0,0001$) y un nivel más bajo de lactato deshidrogenasa sérica (OR 0,98; IC 95%: 0,97–0,99) se asociaron con el grupo de enfermedad grave de casos de SARS-CoV-2 durante la estancia hospitalaria.

En Latinoamérica un estudio realizado en Perú en un total de 108 niños con infección por SARS-CoV-2 confirmada por reacción cuantitativa en cadena de la polimerasa (PCR), demostró que el engrosamiento peribronquial (93%), las opacidades en vidrio esmerilado (79%) y la congestión vascular (63%) fueron los hallazgos más frecuentes en 131 radiografías. Las opacidades en vidrio esmerilado (91%), la congestión vascular (84%) y el engrosamiento peribronquial (72%) fueron los hallazgos más frecuentes en 32 TC (Ugas Charcape et al., 2021). En Irán otro estudio presentó resultados similares, entre los cuales la opacidad en vidrio esmerilado (GGO) (58,5%) y la consolidación (20,7%) fueron la mayoría de los patrones de lesiones pulmonares (Yazdi et al., 2021). Otro estudio llevado a cabo en Italia también reportó resultados similares ya que la GGO fue la característica más representada en la sospecha de TC por infección por COVID-19; está presente en 102/109 (93,6%) (Grassi et al., 2021). Otros hallazgos menos frecuentes encontrados por Vineeta y colaboradores fueron el engrosamiento intralobulillar o interlobulillar, el engrosamiento pleural, el patrón crazy paving (19,5%), las bronquiectasias (18%) y la distorsión bronquial (18,6%) (Ojha et al., 2020).

En cuanto a las comorbilidades presentes en pacientes con COVID-19 el estudio llevado a cabo en Estados Unidos por Matt Arentz et al. (Arentz et al., 2020) identificaron comorbilidades en 18 casos (86%), siendo la enfermedad renal crónica y la insuficiencia cardíaca congestiva las más comunes. En otro estudio realizado en China por Zunyou Wu et al. en un total de 44.672 pacientes demostraron que la tasa de letalidad fue elevada entre las personas con afecciones comórbidas preexistentes: 10,5 % para enfermedades cardiovasculares, 7,3 % para diabetes, 6,3 % para enfermedades respiratorias crónicas, 6,0 % para hipertensión y 5,6 % para cáncer (Wu & McGoogan, 2020). Giacomo Grasselli et al. (Grasselli et al., 2020) en su estudio realizado en Italia reportaron que la hipertensión arterial fue la comorbilidad más frecuente, afectando a 509 (49%) de 1043 pacientes con datos disponibles. Las segundas comorbilidades más frecuentes fueron la enfermedad cardiovascular (223 pacientes, 21% [IC 95%, 19%-24%]) y la hipercolesterolemia (188 pacientes, 18% [IC 95%, 16%-20%]). Algunos estudios informaron la edad avanzada y la comorbilidad con hipertensión, como

los factores de riesgo más importantes para la progresión maligna (Xie, Tong, Guan, Du, Qiu, et al., 2020). El riesgo de muerte fue difícil de calcular, pero algunos estudios en pacientes con COVID-19 en Wuhan informaron que el riesgo de muerte aumenta con la edad y para aquellos con diabetes, enfermedades cardíacas, trastornos de la coagulación. Dado que la tasa de mortalidad ha cambiado de un promedio del 1%, a ser del 6% para las personas con cáncer, hipertensión o enfermedades respiratorias crónicas, del 7% para la diabetes y del 10% para las enfermedades cardíacas. También hubo un fuerte gradiente de edad; la tasa de mortalidad de los mayores de 80 años fue de > 15% (Zhou et al., 2020).

En países de Latinoamérica se reportaron resultados similares, el estudio llevado a cabo en El Salvador por Víctor Franco et al. (Franco Escobar et al., 2021) en el cual demostraron que la mortalidad específica más alta, según condición preexistente, se dio en aquellos pacientes con cirrosis hepática de los cuales fallecieron 23 de los 25 cirróticos detectados en el escrutinio (92%), seguidos de los pacientes con cáncer (81,8 %), diabéticos (77,7 %), hipertensos (77,4 %), cardiopatas crónicos (76 %) y enfermos renales (71,8 %). En un estudio realizado en México las comorbilidades más prevalentes en los pacientes fallecidos fueron hipertensión (78.9 %), diabetes (44.9 %) y enfermedades cardiovasculares (24.5 %). Se observó una medida de efecto grande para hipertensión (RM = 10.7, IC 95 % = 7.0-16.4, p = 0.001) y enfermedades cerebrovasculares (RM = 8.2, IC 95 % = 4.5-15, p = 0.001) (Álvarez-Maldonado et al., 2021). En Ecuador el estudio llevado a cabo por Karla Delgado et al. (Delgado Guillen et al., 2021) los factores más frecuentes de mortalidad en los pacientes que ingresaron al área de emergencia fueron: hipertensión arterial (HTA) (60%), obesidad (13,33%) y diabetes mellitus (60%) Insuficiencia renal crónica (15%).

En la infección por SARS-CoV-2, los marcadores inflamatorios han tomado un papel fundamental, ya sea como marcador del estado de la enfermedad, pronóstico o de respuesta al tratamiento. En china en el estudio realizado por Chaolin Huang et al. (Huang et al., 2020) los recuentos sanguíneos de los pacientes al ingreso mostraron leucopenia (recuento de glóbulos blancos inferior a $4 \times 10^9/L$; diez [25%] de 40 pacientes) y linfopenia (recuento de linfocitos $<1,0 \times 10^9/L$; 26 [63%]). El tiempo de protrombina y el nivel de dímero D al ingreso fueron mayores en los pacientes de la UCI (mediana del tiempo de protrombina 12,2 s [IQR 11,2-13,4]; mediana del nivel del dímero D 2,4 mg/L [0,6-14,4]) que en los pacientes no UCI.

Ting Zhan et al. (Zhan et al., 2020) reportaron que los pacientes con enfermedad grave tenían anomalías de laboratorio significativamente más prominentes, incluyendo un recuento anormal de linfocitos y proteína C reactiva anormal, procalcitonina, alanina aminotransferasa, aspartato aminotransferasa, dímero D y niveles de albúmina. En otro estudio realizado por Rosa y colaboradores el riesgo de admisión en UCI resultó 3 veces mayor en pacientes con valores de Dímero D al ingreso mayores a 1500 ng/ml FEU (Martin Rosa et al., 2022). Similares resultados se encontraron en el estudio realizado por Zhang y colaboradores en donde el dímero D al ingreso superior a 2,0 $\mu g/ml$ (cuatro veces mayor) podría predecir eficazmente la mortalidad hospitalaria en pacientes con Covid-19, lo que indica que el dímero D podría ser un marcador temprano y útil para mejorar el manejo de los pacientes con Covid-19 (L. Zhang et al., 2020). La medición de los niveles de procalcitonina (PCT) puede predecir la progresión a enfermedad grave por SARS-CoV-2; así lo indican Lippi y Plebani, en su metanálisis, en el que se demuestra que el incremento en los niveles de PCT se asocia a un riesgo 4,7 veces mayor de infección grave (OR 4,71, IC95% 2,74-8,29) (Lippi & Plebani, 2020)

Por otra parte resultados similares se encontraron en investigaciones realizadas en Latinoamérica, el estudio realizado en Argentina por Emanuel Saad et al. (Saad et al., 2021) en el análisis multivariado de las

características basales del ingreso hospitalario, la única variable independiente predictora de mortalidad a los 30 días fue la edad (Odds ratio ajustado [ORa]=1.08, IC95%=1.04-1.11, $p < 0.001$) ajustado por el sexo, el antecedente de hipertensión arterial, insuficiencia cardíaca, enfermedad coronaria, y niveles de linfocitos iniciales, creatinina sérica, lactato deshidrogenasa, Proteína C reactiva y dímero D.

En otro estudio llevado a cabo en Perú por Ramos Rojas et al. (Ramos Rojas et al., 2022) la concentración sérica de ferritina, troponina I, procalcitonina y proteína C reactiva, y la concentración plasmática de dímero D; fue mayor en los pacientes con COVID-19 grave con respecto a los leve y moderado. Por otra parte otro estudio realizado en Ecuador presento resultados similares ya que la LDH fue significativamente mayor ($p < 0,05$) en los no sobrevivientes en comparación con los sobrevivientes. A las 24 h, la IL-6 fue significativamente mayor en los no sobrevivientes en comparación con los sobrevivientes ($p < 0,01$). La mediana (Q1–Q3) de las concentraciones de IL-6 fueron 21,6 (9,7–55,4) y 35,1 (15,0–107,0) pg/ml para sobrevivientes y no sobrevivientes, respectivamente (Vélez Páez et al., 2023).

Conclusiones

En cuanto a las principales afectaciones pulmonares causadas por el virus SARS-CoV-2 en varios de los estudios se encontró anomalías como el engrosamiento peribronquial, las opacidades en vidrio esmerilado, la congestión vascular, fibrosis pulmonar. La clínica inicial y la presencia de alteraciones patológicas en estudios por imágenes, ayudan al diagnóstico de neumonía por COVID-19, afección que puede llegar a evolucionar y causar al distrés respiratorio enfermedad por la cual varios de los estudios llegaron a tener una alta tasa de mortalidad. Se encontró en la mayor parte de los estudios que las principales comorbilidades que influían en la gravedad de la enfermedad por el virus fueron la diabetes, la hipertensión arterial, las enfermedades cardiovasculares y enfermedades renales como los de mayor prevalencia en pacientes con covid-19. Sin duda alguna el área de laboratorio clínico cumplió un papel importante en la pandemia por COVID-19 gracias a la ayuda diagnóstica que aportó en cuanto a los biomarcadores tales como el Dímero D, PCR, LDH, el recuento de linfocitos, la Procalcitonina, ferritina y la IL-6, ya que valores alterados de estas determinaciones ayudaron a diagnosticar la gravedad de los pacientes infectados por el virus.

Referencias

- Abdel Hamid, H. M., Rizk, H. I., & Magdy, S. (2021). Occurrence of pulmonary residuals as one of the sequelae of COVID-19 and its predictors among moderate and severe cases. *Indian Journal of Tuberculosis*, 68(4), 450–456. <https://doi.org/10.1016/J.IJTb.2021.01.006>
- Álvarez-Maldonado, P., Hernández-Ríos, G., Ambríz-Mondragón, J. C., Gordillo-Mena, J. A., Morales-Serrano, D. F., Reding-Bernal, A., & Hernández-Solis, A. (2021). Características y mortalidad en pacientes mexicanos con COVID-19 y ventilación mecánica. *Gaceta Médica de México*, 157(1), 97–101. <https://doi.org/10.24875/GMM.20000568>
- Amancio Castro, A., & del Carpio Flórez, S. (2021). Relación entre las comorbilidades y la morbilidad y la mortalidad en la COVID-19. *Anales de la Academia de Ciencias de Cuba*, 11(2), 1–6. http://scielo.sld.cu/scielo.php?pid=S2304-01062021000200025&script=sci_arttext&lng=en

- Arentz, M., Yim, E., Klaff, L., Lokhandwala, S., Riedo, F. X., Chong, M., & Lee, M. (2020). Characteristics and Outcomes of 21 Critically Ill Patients with COVID-19 in Washington State. En *JAMA - Journal of the American Medical Association* (Vol. 323, Número 16, pp. 1612–1614). American Medical Association. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.4326>
- Blanco, J. R., Cobos Ceballos, M. J., Navarro, F., Sanjoaquin, I., Arnaiz de las Revillas, F., Bernal, E., Buzon-Martin, L., Viribay, M., Romero, L., Espejo-Perez, S., Valencia, B., Ibañez, D., Ferrer-Pargada, D., Malia, D., Gutierrez Herrero, F. G., Olalla, J., Jurado-Gamez, B., & Ugedo, J. (2021). Pulmonary long-term consequences of COVID-19 infections after hospital discharge. *Clinical Microbiology and Infection*, 27(6), 892–896. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2021.02.019>
- Chen, N., Zhou, M., Dong, X., Qu, J., Gong, F., Han, Y., Qiu, Y., Wang, J., Liu, Y., Wei, Y., Xia, J., Yu, T., Zhang, X., & Zhang, L. (2020). Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *The Lancet*, 395(10223), 507–513. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30211-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30211-7)
- Delgado Guillen, K., Cedeño Ubillús, M., Zambrano Mendoza, A., Morán Llor, W., Carranza Dominguez, A., & Mendoza Santos, M. (2021). Factores asociados a la mortalidad de los pacientes atendidos por covid-19 en el servicio de urgencias. *Ciencia Latina Revista Científica Multidisciplinar*, 5(5), 8799–8813. https://doi.org/10.37811/cl_rcm.v5i5.955
- Díaz Rubia, L., Pérez Naranjo, P., Miras Ventura, J. A., & Sánchez Torrente, A. (2022). Tromboembolismo pulmonar en pacientes con infección por COVID-19 en nuestro centro. *Seram*, 1(1). <https://www.piper.espacio-seram.com/index.php/seram/article/view/8442>
- Ena, J., & Wenzel, R. P. (2020). Un nuevo coronavirus emerge. *Revista Clínica Española*, 220(2), 115–116. <https://doi.org/10.1002/jmv.25682.3>
- Escobar Perez, K., Sapon Lopez, B., & Ixcot Perez, C. (2022). Vista de Caracterización de los biomarcadores en COVID19 moderado a grave en pacientes pediátricos. *Revista Médica, Colegio de Médicos y Cirujanos de Guatemala*, 161(1), 2664–3667. <https://www.revistamedicagt.org/index.php/RevMedGuatemala/article/view/436/634>
- Escobar Salinas, J., Duarte, L., Sobarzo Vysokolan, P., & Ferreira Samudio, M. L. (2022). Biomarcadores inflamatorios asociados a mortalidad en pacientes con neumonía a Sars-Cov-2. *Revista del Instituto de Medicina Tropical*, 17(1), 35–43. <https://doi.org/10.18004/IMT/2022.17.1.5>
- Fink, N., Rueckel, J., Kaestle, S., Schwarze, V., Gresser, E., Hoppe, B., Rudolph, J., Goller, S., Kunz, W. G., Ricke, J., & Sabel, B. O. (2021). Evaluation of patients with respiratory infections during the first pandemic wave in Germany: characteristics of COVID-19 versus non-COVID-19 patients. *BMC Infectious Diseases*, 21(1), 1–11. <https://doi.org/10.1186/S12879-021-05829-X/TABLES/3>
- Franco Escobar, V. D., Morales Chorro, L., Baltrons Orellana, R., Rodríguez, C. R., Urbina, O., & López de Blanco, C. (2021). Mortalidad por COVID-19 asociada a comorbilidades en pacientes del Instituto Salvadoreño del Seguro Social. *Alerta, Revista científica del Instituto Nacional de Salud*, 4(2), 28–37. <https://doi.org/10.5377/alerta.v4i2.10366>

- Frija Masson, J., Debray, M. P., Gilbert, M., Lescure, F. X., Travert, F., Borie, R., Khalil, A., Crestani, B., D'Ortho, M. P., & Bancal, C. (2020). Functional characteristics of patients with SARS-CoV-2 pneumonia at 30 days post-infection. En *European Respiratory Journal* (Vol. 56, Número 2). European Respiratory Society. <https://doi.org/10.1183/13993003.01754-2020>
- Grasselli, G., Zangrillo, A., Zanella, A., Antonelli, M., Cabrini, L., Castelli, A., Cereda, D., Coluccello, A., Foti, G., Fumagalli, R., Iotti, G., Latronico, N., Lorini, L., Merler, S., Natalini, G., Piatti, A., Ranieri, M. V., Scandroglio, A. M., Storti, E., ... Pesenti, A. (2020). Baseline Characteristics and Outcomes of 1591 Patients Infected with SARS-CoV-2 Admitted to ICUs of the Lombardy Region, Italy. *JAMA - Journal of the American Medical Association*, 323(16), 1574–1581. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.5394>
- Grassi, R., Belfiore, M. P., Montanelli, A., Patelli, G., Urraro, F., Giacobbe, G., Fusco, R., Granata, V., Petrillo, A., Sacco, P., Mazzei, M. A., Feragalli, B., Reginelli, A., & Cappabianca, S. (2021). COVID-19 pneumonia: computer-aided quantification of healthy lung parenchyma, emphysema, ground glass and consolidation on chest computed tomography (CT). *Radiologia Medica*, 126(4), 553–560. <https://doi.org/10.1007/S11547-020-01305-9/FIGURES/2>
- Huang, C., Wang, Y., Li, X., Ren, L., Zhao, J., Hu, Y., Zhang, L., Fan, G., Xu, J., Gu, X., Cheng, Z., Yu, T., Xia, J., Wei, Y., Wu, W., Xie, X., Yin, W., Li, H., Liu, M., ... Cao, B. (2020). Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *The Lancet*, 395(10223), 497–506. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30183-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30183-5)
- Jiménez, D. L. C. B., Padrón, H. M., García, L. E. V., Valdés, A. R., Del Campo, N. S., Orozco, A. P., & Moya, L. I. R. (2020). Morbilidad por COVID-19: análisis de los aspectos epidemiológicos, clínicos y diagnósticos. *Revista Cubana de Medicina Tropical*, 72(3), 1–14. http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0375-07602020000300005
- Lippi, G., & Plebani, M. (2020). Procalcitonin in patients with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19): A meta-analysis. *Clinica Chimica Acta*, 505, 190–191. <https://doi.org/10.1016/j.cca.2020.03.004>
- López Bauzá, Á., & Rodríguez Portal, J. A. (2022). Afectación pulmonar tras la infección aguda por SARS-CoV-2. *Open Respiratory Archives*, 4(2), 100–117. <https://doi.org/10.1016/j.opresp.2022.100167>
- Martin Rosa, C., Mereles, S., Wiersba, V., Valenzuela, J., Frassa, M., Princz, M., TisiBaña, M., Alvarez, J., Pratesi, P., Bonorino, J., Rodriguez, M., Brenzoni, P., Colimodio, P., & Aris Cancela, M. E. (2022). Valor pronóstico del dímero D al ingreso en pacientes COVID-19. *Revista Hematología*, 26(1). <http://www.revistahematologia.com.ar/index.php/Revista/article/view/433>
- Ministerio de Salud Pública. (2023). *Situación coronavirus Covid-19*. <https://www.salud.gob.ec/actualizacion-de-casos-de-coronavirus-en-ecuador/>
- Mogollon Hurtado, S., Sosa, A., Blanco, E., Gomez Duque, M., Mendoza, O., Polo, J., & Parra Medina, R. (2022). Hallazgos histopatológicos pulmonares en COVID-19. Experiencia en autopsias mínimamente invasivas. *Repertorio de medicina y cirugía*, 31(1), 46–52. <https://revistas.fucsalud.edu.co/index.php/repertorio/article/view/1348/2097>
- Motta, J. C., Novoa, D., Gómez, C. C., Moreno, J., Vargas, L., P#x00E9;rez, J., Mill#x00E1;n, H., & Arango,

- #x00C1;lvano Ignacio. (2020). Factores pronósticos en pacientes hospitalizados con diagnóstico de infección por SARS-CoV-2 en Bogotá, Colombia. *Biomedica*, 40(2), 116–130. <https://doi.org/10.7705/BIOMEDICA.5764>
- Núñez-Cortés, R., Ortega-Palavecinos, M., Soto-Carmona, C., Torres-Gangas, P., Concha-Rivero, M. P., & Torres-Castro, R. (2021). Determinantes sociales de la salud asociados a la severidad y mortalidad en pacientes con COVID-19. *Gaceta Medica de Mexico*, 157(3), 273–280. <https://doi.org/10.24875/GMM.20000778>
- Ojha, V., Mani, A., Pandey, N. N., Sharma, S., & Kumar, S. (2020). CT in coronavirus disease 2019 (COVID-19): a systematic review of chest CT findings in 4410 adult patients. *European Radiology*, 30(11), 6129–6138. <https://doi.org/10.1007/S00330-020-06975-7/TABLES/4>
- Organización Mundial de la Salud(OMS). (2023). *Brote de enfermedad por coronavirus (COVID-19)*. <https://www.paho.org/es/temas/coronavirus/brote-enfermedad-por-coronavirus-covid-19>
- Organization, W. H. (2020). *Pneumonia of unknown cause – China*. Disease outbreak news. <https://www.who.int/emergencias/disease-outbreak-news/item/2020-DON229>
- Pachar L., J., Rodríguez D., G., Pachar F., M., Saldaña, L., & López-Verges, S. (2021). Hallazgos pulmonares en un caso de muerte inesperada por infección de COVID-19. *Revista Española de Medicina Legal*, 47(1), 41–44. <https://doi.org/10.1016/J.REML.2020.08.001>
- Ramos Rojas, M. C., Cuaresma Cuadros, E. A., Cayo Castillo, J. J., & Monasterio Benique, D. A. (2022). Asociación de biomarcadores y severidad de COVID-19: estudio transversal. *Medwave*, 22(6), 1–11. <https://doi.org/10.5867/medwave.2022.06.002548>
- Saad, E. J., Barovero, M. A. C., Marucco, F. A., Bonazzi, S. T. R., Barra, A. T., Zlotogora, M., Villada, S. M., Barrionuevo, A. D. y, Heredia, M. C., Caeiro, J. P., Fernández, P., & Albertini, R. A. (2021). Características clínicas y epidemiológicas de pacientes hospitalizados por infección por SARS-CoV-2 en dos hospitales en Córdoba Infección por SARS-CoV-2 en pacientes hospitalizados. *Revista de la Facultad de Ciencias Médicas*, 78(3), 303. <https://doi.org/10.31053/10.31053/1853.0605.v78.n3.32518>
- Statista Research Department. (2023). *Coronavirus en Latinoamérica: países con más casos*. <https://es.statista.com/estadisticas/1105121/numero-casos-covid-19-america-latina-caribe-pais/>
- Tuttolomondo, D., Frizzelli, A., Aiello, M., Bertorelli, G., Majori, M., & Chetta, A. (2022). Beyond the lung involvement in COVID-19 patients. *Minerva medica*, 113(3), 558–568. <https://doi.org/10.23736/S0026-4806.20.06719-1>
- Ugas Charcape, C. F., Ucar, M. E., Almanza Aranda, J., Rizo Patrón, E., Lazarte Rantes, C., Caro Domínguez, P., Cadavid, L., Pérez Marrero, L., Fazecas, T., Gomez, L., Sánchez Curiel, M., Pacheco, W., Rizzi, A., García Bayce, A., Bendeck, E., Montañó, M., Daltro, P., & Arce V, J. D. (2021). Pulmonary imaging in coronavirus disease 2019 (COVID-19): a series of 140 Latin American children. *Pediatric Radiology*, 51(9), 1597–1607. <https://doi.org/10.1007/S00247-021-05055-2/TABLES/4>
- Vélez Páez, J. L., Pelosi, P., Battaglini, D., & Best, I. (2023). Biological Markers to Predict Outcome in

Mechanically Ventilated Patients with Severe COVID-19 Living at High Altitude. *Journal of Clinical Medicine*, 12(2), 644. <https://doi.org/10.3390/JCM12020644>

- Vences, M. A., Pareja, J., Otero, P., Veramendi-Espinoza, L., Vega-Villafana, M., Mogollón-Lavi, J., Morales, E., Olivera-Vera, J., Salas, L., Triveño, A., Marin, R., Carpio-Rodriguez, R., & Zafra, J. (2020). Factores asociados a mortalidad en pacientes hospitalizados con COVID-19: Cohorte prospectiva en el Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins. *Scielo Preprints*, 12(1), 1–23. <https://doi.org/10.1590/SciELOPreprints.1241>
- World Health Organization (WHO). (2020). *WHO Director-General's opening remarks at the Mission briefing on COVID-19 - 16 April 2020*. WHO. <https://www.who.int/director-general/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-mission-briefing-on-covid-19--28-may-2020>
- Wu, Z., & McGoogan, J. M. (2020). Characteristics of and Important Lessons from the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China. *JAMA - Journal of the American Medical Association*, 323(13), 1239–1242. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.2648>
- Xie, J., Tong, Z., Guan, X., Du, B., & Qiu, H. (2020). Clinical Characteristics of Patients Who Died of Coronavirus Disease 2019 in China. *JAMA network open*, 3(4), e205619. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2020.5619>
- Xie, J., Tong, Z., Guan, X., Du, B., Qiu, H., & Slutsky, A. S. (2020). Critical care crisis and some recommendations during the COVID-19 epidemic in China. *Intensive Care Medicine*, 46(5), 837–840. <https://doi.org/10.1007/s00134-020-05979-7>
- Xiong, S., Liu, L., Lin, F., Shi, J., Han, L., Liu, H., He, L., Jiang, Q., Wang, Z., Fu, W., Li, Z., Lu, Q., Chen, Z., & Ding, S. (2020). Clinical characteristics of 116 hospitalized patients with COVID-19 in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study. *BMC Infectious Diseases*, 20(1), 1–11. <https://doi.org/10.1186/s12879-020-05452-2>
- Yazdi, N. A., Ghadery, A. H., SeyedAlinaghi, S. A., Jafari, F., Jafari, S., Hasannezad, M., Koochak, H. E., Salehi, M., Manshadi, S. A. D., Meidani, M., Hajiabdolbaghi, M., Ahmadinejad, Z., Khalili, H., Mehrabi Nejad, M. M., & Abbasian, L. (2021). Predictors of the chest CT score in COVID-19 patients: a cross-sectional study. En *Virology Journal* (Vol. 18, Número 1, pp. 1–8). BioMed Central Ltd. <https://doi.org/10.1186/s12985-021-01719-5>
- Yupari-Azabache, I., Bardales-Aguirre, L., Rodriguez-Azabache, J., Shamir Barros-Sevillano, J., & Rodríguez-Díaz, Á. (2021). Factores de riesgo de mortalidad por covid-19 en pacientes hospitalizados: un modelo de regresión logística. *Rev. Fac. Med. Hum. Enero*, 21(1), 19–27. <https://doi.org/10.25176/RFMH.v21i1.3264>
- Zanforlin, A., Strapazzon, G., Falk, M., Gallina, V., Viteritti, A., Valzolgher, L., La Guardia, M., Ferro, F., Pagani, L., & Vezzali, N. (2021). Lung Ultrasound in the Emergency Department for Early Identification of COVID-19 Pneumonia. *Respiration*, 100(2), 145–153. <https://doi.org/10.1159/000512782>
- Zhan, T., Liu, M., Tang, Y., Han, Z., Cheng, X., Deng, J., Chen, X., Tian, X., & Huang, X. (2020).

Retrospective analysis of clinical characteristics of 405 patients with COVID-19. *Journal of International Medical Research*, 48(8), 1–10. <https://doi.org/10.1177/0300060520949039>

Zhang, J. jin, Dong, X., Cao, Y. yuan, Yuan, Y. dong, Yang, Y. bin, Yan, Y. qin, Akdis, C. A., & Gao, Y. dong. (2020). Clinical characteristics of 140 patients infected with SARS-CoV-2 in Wuhan, China. *Allergy: European Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 75(7), 1730–1741. <https://doi.org/10.1111/all.14238>

Zhang, L., Yan, X., Fan, Q., Liu, H., Liu, X., Liu, Z., & Zhang, Z. (2020). D-dimer levels on admission to predict in-hospital mortality in patients with Covid-19. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 18(6), 1324–1329. <https://doi.org/10.1111/jth.14859>

Zhou, F., Yu, T., Du, R., Fan, G., Liu, Y., Liu, Z., Xiang, J., Wang, Y., Song, B., Gu, X., Guan, L., Wei, Y., Li, H., Wu, X., Xu, J., Tu, S., Zhang, Y., Chen, H., & Cao, B. (2020). Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *The Lancet*, 395(10229), 1054–1062. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30566-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30566-3)