

¹Departamento de Salud Pública,
Universidad de La Frontera.
Temuco, Chile.

²Centro de Investigación EPICYN,
Universidad de La Frontera.
Temuco, Chile.

³Servicio de Salud Araucanía Sur.
Temuco, Chile.

⁴Departamento de Ingeniería
Mecánica, Universidad de La
Frontera. Temuco, Chile.

⁵Hospital Hernán Henríquez
Aravena. Temuco, Chile.

^aPhD.

Trabajo financiado por
Proyecto DIUFRO DFP 0020-20,
Universidad de La Frontera-
Temuco, Chile.
Los autores declaran no tener
conflictos de interés.

Recibido el 18 de noviembre de
2020, aceptado el 23 de agosto
de 2021.

Correspondencia:
Teresa Balboa-Castillo
Avenida Alemania 458, Temuco,
Chile.
teresa.balboa@ufrontera.cl

Características clínicas de pacientes ingresados por COVID-19 en un Hospital de alta complejidad de la región de la Araucanía-Chile

TERESA BALBOA-CASTILLO^{1,2,a}, XIMENA OSSA^{1,a},
SERGIO MUÑOZ^{1,a}, JAIME NEIRA^{1,3}, ARTURO PADILLA^{4,a},
MARIO OÑAT⁵, JAVIER BRIONES⁵, CARLA CONCHA⁵

Features of patients admitted for COVID-19 at a regional hospital in the Chilean Araucania Region

Background: The Araucanía region in Chile had the greatest COVID-19 incidence and lethality in Chile. **Aim:** To describe the clinical characteristics and evolution of patients admitted for COVID-19 in a high complexity Hospital in the region of La Araucanía-Chile. **Material and Methods:** Review of medical records of the first 169 patients aged 55 ± 17 years (50% women) admitted for COVID-19 between march and may, 2020 at a regional hospital in Temuco Chile. **Results:** The most common comorbidities of these patients were hypertension, diabetes, and obesity. The symptom triad of cough, dyspnea and fever was present in 85%. Less frequent symptoms were diarrhea and vomiting. Biomarkers at admission such as ferritin, D-dimer, among others, were significantly higher among patients who required admission to the Intensive Care Unit. The presence of cough, dyspnea and fever were significantly associated with longer hospitalization time and requirement for mechanical ventilation. Hypertension and obesity were significantly associated with longer hospitalization stay. Eight percent of patients died. **Conclusions:** Symptoms such as cough, dyspnea and fever and specific biomarkers on admission were associated with a worse evolution of adult inpatients with COVID-19.

(Rev Med Chile 2021; 149: 1552-1560)

Key words: COVID-19; Clinical Study; Patients; Prognosis.

La nueva enfermedad del coronavirus 2019 (COVID-19) fue declarada por la Organización Mundial de la Salud (OMS) como pandemia por su alcance a nivel internacional. En Chile, el brote epidémico empezó en el centro sur del país y el primer caso confirmado se reporta el 3 de marzo. En la región de La Araucanía, el primer caso confirmado fue el 14 de marzo y un mes después, la región se encontraba en segundo lugar nacional con mayor incidencia, superada sólo por

la región Metropolitana. Durante la evolución de la pandemia en Chile, La Araucanía se ha mantenido entre las regiones con mayor incidencia y letalidad a nivel nacional del acuerdo al reporte epidemiológico del Ministerio de Salud¹.

De los enfermos que han requerido ser hospitalizados, existe escasa evidencia a nivel nacional sobre la progresión de la enfermedad, evolución del cuadro clínico, tratamiento y período de recuperación. A nivel internacional se han pu-

blicado resultados de diversos estudios clínicos, sin embargo en América Latina existe menos evidencia sobre la evolución clínica de pacientes hospitalizados².

La región de La Araucanía presenta características socio-ambientales y culturales diferentes al resto del país, especialmente en relación a pobreza multidimensional³, niveles de contaminación⁴, altos niveles de malnutrición por exceso, tabaquismo y enfermedades crónicas, entre otras⁵. Todos estos son, de acuerdo a la experiencia internacional reportada, factores de riesgo asociados con mayor gravedad por COVID-19⁶⁻⁸.

Dado lo anterior, el objetivo del estudio es describir las características clínicas y evolución de pacientes ingresados por COVID-19 en un Hospital de alta complejidad de la región de la Araucanía- Chile.

Métodos

Diseño y participantes

Estudio longitudinal prospectivo y retrospectivo realizado en el centro hospitalario de mayor complejidad de la región de La Araucanía, Hospital Dr. Hernán Henríquez Aravena (HHHA) de Temuco. Se analizó a los primeros 169 pacientes ingresados por COVID-19 en el entre el 19 de Marzo y el 31 de Mayo de 2020.

Se recogió información retrospectivamente desde las fichas clínicas utilizando un formulario estandarizado y se almacenó en una base de datos especialmente diseñada para el estudio. Se registraron datos demográficos (edad, sexo, comuna de residencia), estilos de vida (consumo de tabaco y alcohol) comorbilidades (hipertensión arterial, diabetes mellitus, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, asma, enfermedad neurológica, insuficiencia renal crónica), y medicamentos de uso previo (IECA, bloqueador de los canales de calcio, betabloqueadores, estatinas, antidiabéticos, antiagregantes plaquetarios, psicofármacos y terapia hormonal). Se recogió información sobre la condición de ingreso en relación a signos (temperatura, presión arterial, frecuencia cardíaca y frecuencia respiratoria) síntomas (tos, disnea, fiebre, cefalea, mialgia, diarrea, anosmia, expectoración, odinofagia, dolor torácico y cianosis) y exámenes de laboratorio (proteína C reactiva, ferritina, dímero D y lactato deshidrogenasa).

Se obtuvo información respecto al tratamiento y evolución de los pacientes en relación con el tipo de Unidad hospitalaria a la que fue ingresado (requerimiento de Unidad de Paciente Crítico: SI/NO) y requerimiento de ventilación mecánica (SI/NO).

Análisis estadístico

Se realizó análisis descriptivo mediante distribuciones de frecuencias para variables cualitativas, y medidas de tendencia central y dispersión para variables cuantitativas. Para comparación de promedios se utilizó análisis de varianza (ANOVA) y para proporciones prueba chi-cuadrado. Se estratificó por sexo y tipo de unidad hospitalaria en la que fue ingresado el paciente.

Se determinó el grado de asociación entre variables dicotómicas clínicas (presencia de síntomas), factores de riesgo (edad, comorbilidades, consumo de tabaco y alcohol) y variables de evolución clínica (días de hospitalización, requerimiento de UPC, requerimiento de VMI) mediante coeficientes de similitud de Sorenson-Dice (SDC)⁹. El SDC es un estadístico utilizado para analizar la similitud entre observaciones que son descritas utilizando un número n de atributos, donde se busca la presencia o ausencia de los valores de ese atributo. Para estos análisis, se construyó un conjunto de variables con valores binarios, cuando el síntoma, factor de riesgo o de evolución estuvo presente, se asignó valor = 1, de lo contrario se asignó valor = 0. Finalmente se construyó una matriz con el grado similitud de las variables y el mapa de colores con los valores del SDC. Los valores del SDC van entre el 0 y 1. Mayores valores del coeficiente, indican mayor similitud entre dos muestras. En el gráfico, los colores representan en segmentos, el grado de similitud de menor a mayor.

Los análisis se realizaron con el programa STATA versión 16¹⁰.

Consideraciones éticas

El estudio fue presentado y aprobado por el Comité de Ética Científica del Servicio de Salud Araucanía Sur (Resolución Exenta N°29658) siguiendo los principios éticos de la Declaración de Helsinki y las orientaciones de la Organización Panamericana de la Salud sobre cuestiones planteadas por la pandemia del nuevo coronavirus¹¹.

Los participantes del estudio dieron su con-

sentimiento informado de acuerdo a lo autorizado por el Comité de Ética Científica. La información registrada sólo se utilizó para los fines del estudio y las bases de datos fueron anonimizadas para su posterior análisis.

Resultados

La cohorte de estudio estuvo compuesta por los primeros 169 pacientes hospitalizados por COVID-19 en el Hospital HHA. El 59% de los pacientes ingresó derivado desde el servicio de urgencias del mismo hospital. La media de edad fue de 55 años, 80% era de procedencia urbana, 69% de Temuco y 52% de sexo masculino. Respecto a los antecedentes de contagio, 39% tenía contacto conocido, 2% tenía antecedentes de viaje

al extranjero, 65% indicó no tener contagiados en su hogar y en 60% no se logró determinar origen del contagio. En el examen de reacción de polimerasa en cadena (PCR), 84% de los casos tuvo como resultado un examen positivo en primera instancia, 11% en el segundo examen y 5% de los ingresos por COVID-19 se mantuvo sin positividad en ambos.

En Tabla 1 se describen antecedentes personales y de salud desagregados por sexo. Las comorbilidades más frecuentes fueron: hipertensión arterial, diabetes mellitus y obesidad. Destacan diferencias significativas en cuanto al estado de salud previo según el sexo, presentando las mujeres mayor frecuencia de obesidad y enfermedad neurológica ($p < 0,05$).

En la Tabla 2, se aprecian las características clínicas generales y la evolución de los pacientes

Tabla 1. Características de los pacientes hospitalizados por COVID-19 en el Hospital Regional Hernán Henríquez Aravena estratificado por sexo

	Total	Hombre	Mujer	Valor p
Procedencia, n (%)				
Urbano	136 (80)	67(76)	69 (84)	0,192
Edad, media (DE) [§]	55 (17)	54 (15)	56 (18)	0,46
Obesidad, n (%)	56 (33)	21 (24)	35 (43)	0,009
Consumo de alcohol, n (%)	15 (8,8)	13 (14,8)	2 (2,4)	0,005
Consumo de tabaco, n (%)	10 (6)	4 (5)	6 (7)	0,443
Familia de medicamentos de uso previo, n (%)				
IECA*	38 (22)	23 (26)	15 (18)	0,220
Blaqueador canal de calcio	10 (6)	7 (8)	3 (4)	0,234
Betabloqueadores	7 (4)	3 (3)	4 (5)	0,630
Estatinas	13 (8)	4 (5)	9 (11)	0,115
Antidiabéticos	22 (13)	10 (11)	12 (15)	0,526
Antiagregantes plaquetario	15 (9)	7 (8)	8 (10)	0,679
Psicofármacos	11 (7)	4 (5)	7 (9)	0,291
Hormonales	23 (14)	4 (5)	19 (23)	0,000
Comorbilidad, n (%)				
Hipertensión arterial	72 (42)	40 (45)	32 (39)	0,397
Diabetes Mellitus tipo II	39 (23)	21 (24)	18 (22)	0,767
EPOC**	10 (6)	6 (7)	4 (5)	0,591
Asma	9 (5)	2 (2)	7 (8)	0,068
Enfermedad neurológica	11 (7)	2 (2)	9 (11)	0,021
Insuficiencia renal crónica	11 (7)	5 (6)	6 (7)	0,331

*IECA (inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina). **EPOC (Enfermedad pulmonar obstructiva crónica). [§]DE: Desviación estándar.

Tabla 2. Características clínicas y evolución de pacientes COVID-19 según sexo

	Total	Hombre	Mujer	Valor p
Síntomas, n (%)				
Tos	144 (85)	75 (85)	69 (84)	0,845
Disnea	144 (85)	77 (88)	67 (82)	0,294
Fiebre	143 (84)	80 (91)	63 (77)	0,012
Cefalea	72 (42)	41 (47)	31 (38)	0,247
Mialgia	89 (52)	46 (52)	43 (52)	0,983
Diarrea	45 (26)	25 (28)	20 (24)	0,553
Anosmia	12 (7)	5 (6)	7 (9)	0,468
Expectoración	19 (12)	8 (9)	11 (13)	0,371
Número de síntomas, media (DE)	5 (1,6)	5 (1,5)	5 (1,9)	0,304
Triada (tos, disnea, fiebre), n (%)	111 (65)	62 (70)	49 (60)	0,143
Días de hospitalización, media (DE)	17 (31)	17 (14)	17 (42)	< 0,001
Días de ventilación mecánica, media (DE)	15 (11)	15 (10)	15 (12)	0,653
Condición de egreso, n (%)				0,042
Alta a centro sanitario	28 (17)	13 (15)	15 (18)	
Alta a domicilio	94 (55)	47 (53)	47 (57)	
Fallecido	14 (8)	4 (5)	10 (12)	
Traslado a Red	34 (20)	24 (27)	10 (12)	

según sexo. En relación a los síntomas al ingreso, un porcentaje alto de los pacientes reportó la triada: tos, disnea y fiebre (85%). Además fueron reportados con frecuencia mialgia y cefalea. Otros síntomas reportados fueron: odinofagia, dolor torácico, y síntomas gastrointestinales como diarrea, dolor abdominal y vómitos. En general, no hubo diferencias significativas en la sintomatología según sexo, sin embargo en relación a la condición de egreso, la frecuencia de fallecimiento en mujeres fue mayor y del total de pacientes ingresados 8% falleció.

En la Tabla 3, se describen características de acuerdo a la evolución del cuadro clínico según requerimiento de Unidad de Paciente Crítico (UPC) y requerimiento de ventilación mecánica invasiva (VMI). Destaca una proporción significativamente mayor de hombres que requirieron ventilación mecánica, así como también el grupo de mediana edad con respecto a los más jóvenes.

Independientemente de la complejidad que alcanzó el cuadro clínico, no se aprecian diferencias en cuanto a la sintomatología al ingreso. Sin embargo, biomarcadores al ingreso, fueron significativamente más altos entre aquellos que requirieron UPC y VMI.

La Figura 1 muestra el análisis de similitud considerando síntomas y variables de evolución clínica. Se aprecia que la tos, disnea, fiebre y taquipnea se presentaron en conjunto con un grado de similitud alto ($SDC > 0,8$). Estos síntomas estuvieron asociados con mayor tiempo de hospitalización ($SDC 0,6-0,8$) y requerimiento de VMI.

La Figura 2 muestra análisis de similitud entre factores de riesgo y variables de evolución clínica. Hipertensión arterial y obesidad se asociaron con mayor tiempo de hospitalización y en particular, la obesidad se asoció con requerimiento de UPC y VMI ($SDC 0,4-0,6$). Requerimiento de UPC y VMI

Tabla 3. Características clínicas al ingreso según requerimiento de Unidad de Paciente Crítico (UPC) y requerimiento de ventilación mecánica invasiva (VMI)

	Tipo de pacientes por complejidad			Valor P
	No ingresado en UPC	Ingresado en UPC sin VMI	Ingresado en UPC con VMI	
Sexo, n (%)				0,003
Varones	35 (40)	16 (18)	37 (42)	
Mujeres	48 (60)	18 (22)	15 (18)	
Edad categorías, n (%)				0,002
< 40 años	18 (50)	13 (36)	5 (14)	
40-64 años	34 (40)	15 (18)	35 (42)	
≥ 65 años	31 (64)	6 (12)	12 (24)	
Síntomas al ingreso, n (%)				
Tos	72 (86)	28 (82)	44 (85)	0,398
Disnea	71 (85)	27 (79)	46 (89)	0,521
Fiebre	64 (76)	31 (91)	47 (90)	0,144
Cefalea	35 (42)	14 (41)	23 (44)	0,946
Mialgia	44 (52)	18 (53)	27 (52)	0,996
Diarrea	25 (30)	11 (32)	9 (17)	0,191
Anosmia	7 (8)	3 (9)	2 (4)	0,552
Taquipnea	63 (75)	23 (68)	45 (87)	0,098
Expectoración	10 (12)	2 (6)	7 (13)	0,582
Odinofagia	18 (21)	6 (18)	14 (27)	0,577
Dolor torácico	13 (15)	9 (27)	4 (8)	0,103
Cianosis	1 (1)	0 (0)	3 (6)	0,138
Número de síntomas, media (DE)	5 (1,7)	5 (1,9)	5 (1,4)	0,597
Triada (Tos, disnea y fiebre), n (%)	52 (62)	23 (68)	36 (69)	0,649
Signos clínicos al ingreso, media (DE)				
Temperatura	37,1 (0,9)	37,1 (1,0)	37,4 (1,0)	0,442
Frecuencia cardíaca	94 (17)	95 (20)	98 (20)	0,310
Presión arterial sistólica	130 (21)	124 (16)	124 (18)	0,175
Presión arterial diastólica	78 (14)	75 (12)	72 (12)	0,388
Frecuencia respiratoria	26 (7)	28 (7)	28 (7)	0,771
Exámenes de laboratorio al ingreso, media (DE)				
Proteína C reactiva	111 (76)	97 (84)	133 (105)	0,03
Ferritina	1.355 (949)	1.306 (919)	1.992 (1.818)	< 0,0001
Lactato deshidrogenasa	344 (118)	343 (151)	425 (197)	0,001
Dímero D	1,63 (1,95)	1,16 (0,92)	2,31 (2,78)	< 0,0001

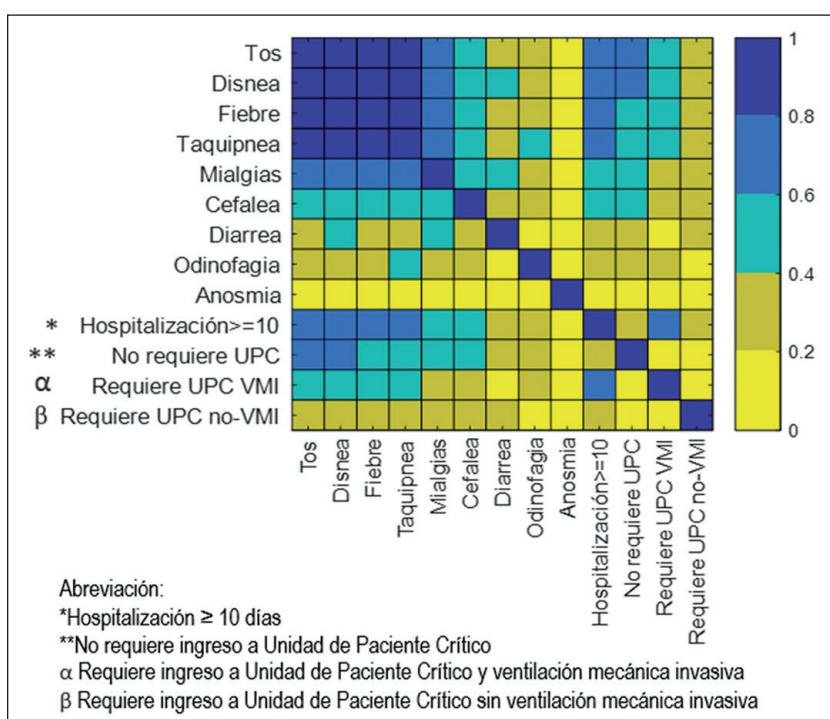


Figura 1. Análisis de similitud entre síntomas y evolución de pacientes hospitalizados por COVID-19.

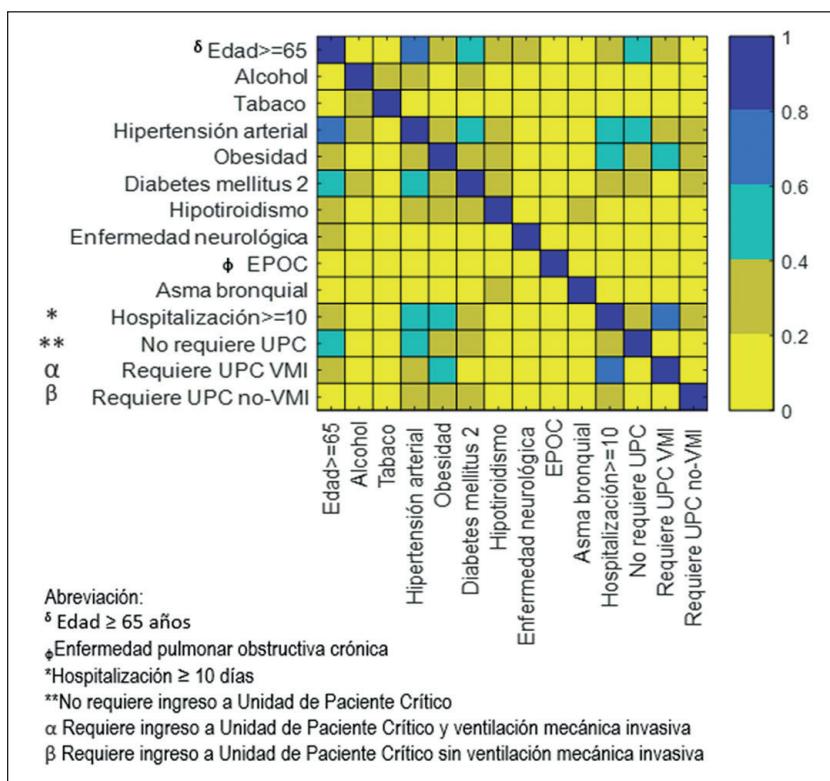


Figura 2. Análisis de similitud entre factores de riesgo y evolución de pacientes hospitalizados por COVID-19.

se asociaron con mayor tiempo de hospitalización (SDC 0,6-0,8).

Discusión

Los resultados del estudio identifican las principales características biodemográficas, comorbilidades, y manifestaciones clínicas al ingreso y su relación con la evolución en pacientes hospitalizados por COVID-19. Los análisis de similitud mostraron que síntomas específicos como tos, disnea y fiebre estuvieron asociados con mayor tiempo de hospitalización y requerimiento de ventilación mecánica invasiva. Además biomarcadores específicos al ingreso fueron significativamente mayores entre aquellos pacientes que fueron ingresados en UPC y podrían ser indicadores de la evolución de la enfermedad.

Estudios previos han descrito las características clínicas de pacientes hospitalizados por COVID-19, así como también las principales comorbilidades y factores de riesgo asociados a peor evolución¹²⁻¹⁴. La frecuencia de comorbilidades encontrada en nuestro estudio es semejante a lo reportado anteriormente¹⁵⁻¹⁷. Prevalencias similares de enfermedades crónicas se reportan en Estados Unidos, donde la mitad de los pacientes ingresados tenía hipertensión arterial u obesidad y alrededor del 30% de los pacientes tenía diabetes mellitus¹⁸. Prevalencias más bajas se observan en estudios realizados en China, donde la hipertensión arterial fue de 26% y la diabetes estuvo presente en 12% de los pacientes ingresados por COVID-19¹⁹. La enfermedad pulmonar crónica es un factor de riesgo importante para severidad y mortalidad de la enfermedad²⁰, y su presencia es altamente variable en pacientes con COVID-19. Estados Unidos reporta mayor prevalencia¹⁸, y en estudios realizados en China^{19,21} o Brasil²², los valores encontrados son menores y similares a lo observado en nuestro estudio. La obesidad también está asociada con peor evolución del cuadro clínico en estos pacientes, independiente de la edad y la presencia de otras patologías²²⁻²⁴ y en nuestro estudio la obesidad estuvo asociada con mayor tiempo de estancia hospitalaria y mayor gravedad de la enfermedad.

La prevalencia de comorbilidades de los pacientes de este estudio, muestra una distribución similar a nivel poblacional en Chile²⁵, que, en con-

junto con los indicadores regionales de pobreza multidimensional³, impactan en los indicadores de mortalidad, observándose cifras mayores a las reportadas en estudios previos (8% versus 4%)²⁶. Estos resultados también van en línea con los reportados por el informe epidemiológico nacional que sitúa a La Araucanía entre las regiones con mayor tasa de letalidad a nivel nacional¹.

Los síntomas más frecuentes reportados al ingreso fueron tos, disnea y fiebre, que contrastan con los reportados por el informe epidemiológico nacional, que muestra que alrededor de 60% de los pacientes con antecedentes de hospitalización presentan tos, 45% fiebre y 40% disnea¹. Estudios previos muestran tendencias similares en cuanto a prevalencia de síntomas clínicos, con variabilidad en cuanto a las frecuencias reportadas²⁷. Una revisión sistemática encontró que los principales síntomas asociados a severidad de la enfermedad fueron tos, disnea y fiebre²⁸, en concordancia con nuestros resultados que muestran que estos síntomas se asociaron con mayor estancia hospitalaria y con requerimiento de ventilación mecánica.

Adicionalmente, los pacientes que requirieron ventilación mecánica invasiva mostraron parámetros inflamatorios más altos al ingreso y confirma lo ya reportado en estudios previos que indican que estos biomarcadores son predictores de gravedad²⁹, y podrían contribuir a identificar a los pacientes con peor pronóstico en etapas tempranas¹⁶. Valores de dímero-D mayores a 1 µg/L al ingreso, se han asociado con severidad y mayor riesgo de mortalidad¹⁹, igualmente valores elevados de proteína C reactiva están relacionados con mayor severidad del cuadro clínico y mayor mortalidad^{30,31}.

La principal formaleza del estudio es el diseño de cohorte retrospectivo y prospectivo permitió analizar el universo de pacientes ingresados por COVID-19 en el principal hospital de alta complejidad de la región de La Araucanía entre el 19 de marzo al 31 de mayo de 2020, incluyendo pacientes adultos con un amplio rango de edades, de procedencia urbana y rural con residencia en diferentes comunas de la región, lo que permitiría considerar la representatividad de los resultados en pacientes ingresados por COVID-19 a nivel regional. De acuerdo a la evidencia, nuestro estudio es el primero en reportar las características clínicas y la evolución en pacientes hospitalizados por COVID-19 a nivel regional y uno de los

primeros estudios con resultados de pacientes ingresados a nivel nacional. Además el diseño longitudinal permitió seguir la evolución del cuadro clínico desde el ingreso hasta el alta o fallecimiento. La principal debilidad, es el limitado número de pacientes incluidos en los análisis que no permitieron la selección de modelos estadísticos más complejos para determinar riesgo, sin embargo entrega resultados valiosos en cuanto a la descripción del cuadro clínico de pacientes diagnosticados por COVID-19 que requirieron ingreso hospitalario.

Finalmente y de acuerdo a la evidencia clínica reportada por otros estudios que han desarrollado modelos predictivos sobre la evolución del cuadro clínico³²⁻³⁵, nuestro estudio reafirma que en población local, las manifestaciones clínicas al ingreso como tos, disnea y fiebre y biomarcadores específicos se asocian con peor evolución del cuadro clínico y pueden ser considerados como predictores de gravedad en pacientes con COVID-19.

Referencias

- 118º informe epidemiológico enfermedad por COVID-19 Departamento de Epidemiología, Ministerio de Salud, Gobierno de Chile [Internet]. Available from: <https://www.minsal.cl/nuevo-coronavirus-2019-ncov/informe-epidemiologico-covid-19/>
- Ferreira-Santos D, Maranhão P, Monteiro-Soares M. Identifying common baseline clinical features of COVID-19: a scoping review. *BMJ open*. NLM (Medline) 2020; 10: e041079.
- Ministerio de Desarrollo Social, Gobierno de Chile. Informe de Desarrollo Social 2018. Santiago 2018.
- Vivanco E. Contaminación Atmosférica en Temuco. Resultados de Plan de Descontaminación de Temuco y Padre Las Casas 2018.
- Ministerio de Salud (MINSAL). Gobierno de Chile. Encuesta Nacional de Salud (ENS) 2009-2010. [Internet]. Available from: www.minsal.cl/portal/url/item/bcb03d7bc28b64dfe040010165012d23.pdf
- Sepandi M, Taghdir M, Alimohamadi Y, Afrashteh S, Hosamirudsari H. Factors associated with mortality in COVID-19 patients: A systematic review and meta-analysis. Vol. 49, *Iranian Journal of Public Health*. *Iranian Journal of Public Health*. 2020; 1211-21.
- Gelaye B, Foster S, Bhasin M, Tawakol A, Fricchione G. SARS-CoV-2 morbidity and mortality in racial/ethnic minority populations: A window into the stress related inflammatory basis of health disparities? *Brain, Behav Immun - Heal*. 2020 Dec; 9: 100158.
- Wang B, Li R, Lu Z, Huang Y. Does comorbidity increase the risk of patients with covid-19: Evidence from meta-analysis. *Aging (Albany NY)*. 2020 Apr; 12 (7): 6049-57.
- Warrens MJ. On similarity coefficients for 2x2 tables and correction for chance. *Psychometrika* [Internet]. 2008 Sep [cited 2020 Aug 28]; 73 (3): 487-502. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20037641/>
- StataCorp. 2019. Stata Statistical Software: Release 16. College Station, TX: StataCorp LP.
- Orientación ética sobre cuestiones planteadas por la pandemia del nuevo coronavirus (COVID-19) - OPS/OMS | Organización Panamericana de la Salud [Internet]. [cited 2020 Aug 10]. Available from: <https://www.paho.org/es/documentos/orientacion-etica-sobre-cuestiones-planteadas-por-pandemia-nuevo-coronavirus-covid-19>
- Li X, Xu Z, Wang T, Xu X, Li H, Sun Q, et al. Clinical laboratory characteristics of severe patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19): A systematic review and meta-analysis: characteristics of severe patients with COVID-19. *Clin Epidemiol Glob Heal*. 2020.
- Mesas AE, Cavero-Redondo I, Alvarez-Bueno C, Sarriá Cabrera MA, Maffei de Andrade S, Sequí-Dominguez I, et al. Predictors of in-hospital COVID-19 mortality: A comprehensive systematic review and meta-analysis exploring differences by age, sex and health conditions. *PLoS One*. 2020; 15 (11): e0241742.
- Figliozi S, Masci PG, Ahmadi N, Tondi L, Koutli E, Aimo A, et al. Predictors of adverse prognosis in COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Clin Invest*. 2020 Oct; 50 (10).
- Bajgain KT, Badal S, Bajgain BB, Santana MJ. Prevalence of comorbidities among individuals with COVID-19: A rapid review of current literature. *Am J Infect Control*. 2020 Jul; (January): S0196-6553 (20) 30637-4.
- Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *The Lancet* 2020.
- Khan MMA, Khan MN, Mustagir MG, Rana J, Islam MS, Kabir MI. Effects of underlying morbidities on the occurrence of deaths in COVID-19 patients: A systematic review and meta-analysis. *J Glob Health*. 2020 Dec; 10 (2): 020503.
- Garg S, Kim L, Whitaker M, O'Halloran A, Cummings C, Holstein R, et al. Hospitalization Rates and Characteristics of Patients Hospitalized with Laboratory-Confirmed COVID-19: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA*. 2020 Jun 2; 323 (22): 2297-306.

- firmed Coronavirus Disease 2019 - COVID-NET, 14 States, March 1–30, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2020 Apr; 69 (15): 458-64.
19. Liu J, Zhang S, Wu Z, Shang Y, Dong X, Li G, et al. Clinical outcomes of COVID-19 in Wuhan, China: a large cohort study. *Ann Intensive Care.* 2020; 10 (1).
 20. Nandy K, Salunke A, Pathak SK, Pandey A, Doctor C, Puj K, et al. Coronavirus disease (COVID-19): A systematic review and meta-analysis to evaluate the impact of various comorbidities on serious events. *Diabetes Metab Syndr Clin Res Rev.* 2020; 14 (5): 1017-25.
 21. Sanchez-Ramirez DC, Mackey D. Underlying Respiratory Diseases, Specifically COPD, and Smoking Are Associated with Severe COVID-19 Outcomes: A Systematic Review and Meta-Analysis. *SSRN Electron J.* 2020; 171 (June).
 22. Ministério da Saúde (BR). Boletim epidemiológico especial COE-COVID-19: semana epidemiológica 21. Brasília (DF) 2020;
 23. Kalligeros M, Shehadeh F, Mylona EK, Benitez G, Beckwith CG, Chan PA, et al. Association of Obesity with Disease Severity Among Patients with Coronavirus Disease 2019. *Obesity.* 2020; 28 (7): 1200-4.
 24. Simonnet A, Chetboun M, Poissy J, Raverdy V, Noulette J, Duhamel A, et al. High Prevalence of Obesity in Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus-2 (SARS-CoV-2) Requiring Invasive Mechanical Ventilation. *Obesity.* 2020; 28 (7): 1195-9.
 25. Vio F, Kain J. Descripción de la progresión de la obesidad y enfermedades relacionadas en Chile. *Rev Med Chil.* 2019; 147 (9): 1114-21.
 26. Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X, Zhang J, et al. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients with 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA - J Am Med Assoc.* 2020; 323 (11): 1061-9.
 27. Yang J, Zheng Y, Gou X, Pu K, Chen Z, Guo Q, et al. Prevalence of comorbidities and its effects in corona-virus disease 2019 patients: A systematic review and meta-analysis. *Int J Infect Dis.* 2020; 94: 91-5.
 28. Borges do Nascimento IJ, von Groote TC, O'Mathúna DP, Abdulazeem HM, Henderson C, Jayarajah U, et al. Clinical, laboratory and radiological characteristics and outcomes of novel coronavirus (SARS-CoV-2) infection in humans: A systematic review and series of meta-analyses. *PLoS One.* 2020 Sep; 15 (9): e0239235.
 29. Danwang C, Endomba FT, Nkeck JR, Wouna DLA, Robert A, Noubiap JJ. A meta-analysis of potential biomarkers associated with severity of coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Biomarker Research.* BioMed Central Ltd; 8: 2020.
 30. Liu W, Tao ZW, Lei W, Ming-Li Y, Kui L, Ling Z, et al. Analysis of factors associated with disease outcomes in hospitalized patients with 2019 novel coronavirus disease. *Chin Med J (Engl).* 2020 Feb.
 31. Huang I, Pranata R, Lim MA, Oehadian A, Alisjahbana B. C-reactive protein, procalcitonin, D-dimer, and ferritin in severe coronavirus disease-2019: a meta-analysis. *Ther Adv Respir Dis.* 2020; 14.
 32. Ji D, Zhang D, Xu J, Chen Z, Yang T, Zhao P, et al. Prediction for progression risk in patients with COVID-19 pneumonia: The CALL score. *Clin Infect Dis [Internet].* 2020 Sep 15 [cited 2021 Apr 26]; 71 (6): 1393-9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32271369/>
 33. Schwab P, Schütte AD, Dietz B, Bauer S. Clinical Predictive Models for COVID-19: Systematic Study.
 34. Guan W, Ni Z, Hu Y, Liang W, Ou C, He J, et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med.* 2020 Feb; NEJMoa2002032.
 35. Dong YM, Sun J, Li YX, Chen Q, Liu QQ, Sun Z, et al. Development and Validation of a Nomogram for Assessing Survival in Patients With COVID-19 Pneumonia. *Clin Infect Dis [Internet].* 2021 Feb 15 [cited 2021 May 10]; 72 (4): 652-60. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32649738/>