



**UNIVERSIDAD DE PANAMÁ**  
**VICERRECTORÍA DE INVESTIGACIÓN Y POSTGRADO**  
**FACULTAD DE MEDICINA**  
**ESCUELA DE SALUD PÚBLICA**  
**DOCTORADO EN CIENCIAS CLÍNICAS**



**CON ESPECIALIZACIÓN EN MEDICINA PREVENTIVA Y SALUD  
PÚBLICA**

**ESTUDIO EPIDEMIOLÓGICO DE LA INFECCIÓN POR COVID-19 Y SU  
SEVERIDAD: UNA COHORTE RETROSPECTIVA EN LA REPÚBLICA DE  
PANAMÁ, DEL 9 DE MARZO AL 19 DE JUNIO DE 2020.**

**CATHERINE LISSETTE CASTILLO CASTILLO**

**CÉDULA: 4-745-1853**

**ASESOR:**

**DR. HEDLEY QUINTANA**

**TESIS PRESENTADA COMO UNO DE LOS REQUISITOS PARA OPTAR AL  
GRADO DE DOCTOR EN MEDICINA PREVENTIVA Y SALUD PÚBLICA**

**PANAMÁ, REPÚBLICA DE PANAMÁ**

**2021**



**UNIVERSIDAD DE PANAMÁ**  
**VICERRECTORÍA DE INVESTIGACIÓN Y POSTGRADO**  
**DIRECCIÓN DE POSTGRADO**  
 DP-F-016

**Acta de Defensa de Tesis (Maestría académica o Doctorado); acta de defensa de Proyectos de Intervención y Práctica Profesional (Maestría Profesional); y examen de grado (Maestría Profesional)**

(Aprobado en Consejo de Investigación N°10-21, celebrado el 13 de agosto de 2021)

- 1-Acta N° 4
- 2-Nombre del Estudiante CATHERINE CASTILLO
- 3-Cédula 4-745-1853
- 4-Unidad Académica: Facultad de Medicina
- 5-Programa de Maestría/Doctorado: DOCTORADO EN MEDICINA PREVENTIVA Y SALUD PÚBLICA.
- 6-Título del Trabajo de Tesis/Proyecto de Intervención/ Practica profesional (Este espacio no se llena en caso de examen de grado): ESTUDIO EPIDEMIOLÓGICO DE LA INFECCIÓN POR COVID-19 Y SU SEVERIDAD: UNA COHORTE RETROSPECTIVA EN LA REPÚBLICA DE PANAMÁ, DEL 19 DE MARZO AL 19 DE JUNIO DE 2020.
- 7-Periodo Académico 2022
- 8-Abreviatura DMPS
- 9-Denominación de la Asignatura SUSTENTACIÓN DE TESIS DEL DOCTORADO
- 10-Código de la Asignatura \_\_\_\_\_
- 11-Código de Horario \_\_\_\_\_
- 12. Evaluación (Completar el siguiente cuadro):

Nombres	Cargos	Calificación		Firmas
		En Número	En letra	
DR. HEDLEY QUINTANA	Presidente	90	noventa y cinco	<i>Hedley Quintana</i>
DRA. YELKIS HILL	Jurado	94	noventa y cuatro	<i>Yelkis Hill</i>
DRA. ARLENE CALVO	Jurado	91	noventa y uno	<i>Arlene Calvo</i>
Promedio	---	94.3	noventa y cuatro punto tres	

13-Observaciones Generales del Jurado:

*- Unir resultados de tesis a otros colegas para publicación.*

14-Firma del Estudiante \_\_\_\_\_

15-Firma de Autoridades de la Vicerrectoría de Investigación y Postgrado:

*[Signature]*  
 Director o Coordinador de Investigación y Postgrado o Coordinador del Programa

Director de Postgrado

16-Fecha del Acta 11 de enero 2023

## **DEDICATORIA**

A Dios, quien guía mi camino.

A mis padres, por la mejor herencia que me dieron: el estudio.

A mi esposo, por su apoyo.

A mi pequeña Annette Del Pilar, mi mayor felicidad.

## **AGRADECIMIENTO**

A mis asesores de tesis.

Al Departamento de Epidemiología del Ministerio de Salud del Nivel Nacional.

A la Escuela de Salud Pública y su equipo docente

## CONTENIDO

RESUMEN.....	1
SUMMARY .....	2
INTRODUCCIÓN .....	3
PROPÓSITO.....	8
FUNDAMENTO TEÓRICO .....	9
HIPÓTESIS.....	20
OBJETIVOS DE INVESTIGACIÓN.....	23
OBJETIVO GENERAL:.....	23
OBJETIVOS ESPECÍFICOS:.....	23
METODOLOGÍA .....	24
DESCRIPCIÓN DEL ÁREA DE ESTUDIO.....	24
TIPO DE ESTUDIO.....	24
UNIVERSO Y MUESTRA.....	24
SELECCIÓN DE LOS CASOS DEL ESTUDIO .....	25
• SELECCIÓN DE CASOS .....	25
CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN DE LOS CASOS .....	26
CRITERIOS DE INCLUSION.....	26
CRITERIOS DE EXCLUSIÓN DE CASOS .....	26
PROCEDIMIENTO DE RECOLECCION DE DATOS .....	26
DEFINICIÓN OPERACIONAL DE LAS VARIABLES .....	27
PROCEDIMIENTOS PARA GARANTIZAR ASPECTOS ÉTICOS.....	31
PLAN DE ANÁLISIS DE RESULTADOS.....	33
□ ANÁLISIS UNIVARIADO:.....	33
□ ANÁLISIS BIVARIADO Y MULTIVARIADO:.....	33
RESULTADOS .....	34
CARACTERÍSTICAS DE LA POBLACIÓN ESTUDIADA:.....	34
DISCUSIÓN .....	60
CONCLUSIONES .....	82

RECOMENDACIONES .....	83
BIBLIOGRAFÍA.....	85
CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES .....	96
PRESUPUESTO .....	97
ANEXOS.....	98
ANEXO 1. INSTRUMENTO DE RECOLECCIÓN DE DATOS .....	98
ANEXO 2. ACUERDO DE CONFIDENCIALIDAD.....	100
ANEXO 3: APROBACIÓN DEL PROTOCOLO POR PARTE DEL CNBI .....	101
ANEXO 4: REGISTRO EN RESEGIS.....	104
ANEXO 5: AVAL DE LA JEFATURA DE EPIDEMIOLOGÍA DEL NIVEL NACIONAL DEL MINISTERIO DE SALUD .....	107
ANEXO 6: AVAL DE LA ESCUELA DE SALUD PÚBLICA .....	108
ANEXO 7: AVAL DEL DECANATO DE LA FACULTAD DE MEDICINA.....	109

### **ÍNDICE DE TABLAS**

TABLA 1: RESUMEN DE ESTADÍSTICAS POR EDAD Y SEXO DE LOS HOSPITALIZADOS COVID-19 DEL 9 DE MARZO AL 19 DE JUNIO DE 2020. ....	35
TABLA 2. TASA DE HOSPITALIZACIÓN DE LOS CASOS COVID-19 SEGÚN TOTAL DE CASOS REPORTADOS, POR REGIÓN DE SALUD, DEL 9 DE MARZO AL 19 DE JUNIO DE 2020. ....	37
TABLA 3. RESUMEN DE ESTADÍSTICAS POR EDAD Y SEXO DE LOS CASOS QUE AMERITARON UCI, DEL 9 DE MARZO AL 19 DE JUNIO DE 2020.....	40
TABLA 4. TASA DE CASOS COVID-19 EN UCI, SEGÚN TOTAL DE CASOS HOSPITALIZADOS, POR REGIÓN DE SALUD, DEL 9 DE MARZO AL 19 DE JUNIO DE 2020.....	42

TABLA 5: RESUMEN DE ESTADÍSTICAS POR EDAD Y SEXO DE LOS CASOS FATALES COVID-19 DEL 9 DE MARZO AL 19 DE JUNIO DE 2020.....	43
TABLA 6. CARACTERÍSTICAS DE 2,440 CASOS COVID-19 CON SEVERIDAD, EN LA REPÚBLICA DE PANAMÁ, DEL 9 DE MARZO AL 19 DE JUNIO DE 2020. ....	45
TABLA 7. MODELO DE REGRESIÓN LOGÍSTICA MULTINOMIAL PARA HOSPITALIZACIÓN, UCI Y FALLECIMIENTO SEGÚN SEXO, EDAD, SÍNTOMAS, HÁBITOS Y COMORBILIDADES ASOCIADAS.....	48
TABLA 8. REGRESIÓN DE COX PARA LOS DIAS DESDE EL INICIO DE LOS SÍNTOMAS HASTA LA HOSPITALIZACIÓN SEGÚN SEXO, EDAD, SÍNTOMAS HÁBITOS Y COMORBILIDADES ASOCIADAS.....	54
TABLA 9. REGRESIÓN DE COX PARA LOS DIAS DESDE LA HOSPITALIZACIÓN HASTA EL FALLECIMIENTO SEGÚN SEXO, EDAD, SÍNTOMAS, HÁBITOS Y COMORBILIDADES ASOCIADAS. ....	58

## **ÍNDICE DE GRÁFICOS**

Gráfico 1. DISTRIBUCIÓN POR EDAD DE CASOS HOSPITALIZADOS POR COVID-19 EN LA REPÚBLICA DE PANAMÁ, DEL 9 DE MARZO AL 19 DE JUNIO DE 2020.....	35
Gráfico 2. NÚMERO DE CASOS HOSPITALIZADOS COVID-19 POR REGIÓN DE SALUD DEL 9 DE MARZO AL 19 DE JUNIO DE 2020. ....	36

Gráfico 3. DISTRIBUCIÓN POR EDAD DE CASOS QUE AMERITARON UCI POR COVID-19 EN LA REPÚBLICA DE PANAMÁ, DEL 9 DE MARZO AL 19 DE JUNIO DE 2020.....	39
Gráfico 4. NÚMERO DE CASOS QUE AMERITARON UCI POR COVID-19 POR REGIÓN DE SALUD DEL 9 DE MARZO AL 19 DE JUNIO DE 2020 .....	41
Gráfico 5. DISTRIBUCIÓN POR EDAD DE CASOS FATALES COVID-19 EN LA REPÚBLICA DE PANAMÁ, DEL 9 DE MARZO AL 19 DE JUNIO DE 2020.....	43
Gráfico 6. NÚMERO DE CASOS FATALES COVID-19 POR REGIÓN DE SALUD DEL 9 DE MARZO AL 19 DE JUNIO DE 2020. ....	44
Gráfico 7. FUNCIÓN DE SUPERVIVENCIA SEGÚN EL NÚMERO DE DÍAS DESDE EL INICIO DE SÍNTOMAS HASTA LA HOSPITALIZACIÓN DE 2,440 CASOS COVID-19 CON SEVERIDAD, EN LA REPÚBLICA DE PANAMÁ, DEL 9 DE MARZO AL 19 DE JUNIO DE 2020. ....	56
Gráfico 8. FUNCIÓN DE RIESGO SEGÚN EL NÚMERO DE DÍAS DESDE EL INICIO DE SÍNTOMAS HASTA LA HOSPITALIZACIÓN DE 2,440 CASOS COVID-19 CON SEVERIDAD, EN LA REPÚBLICA DE PANAMÁ, DEL 9 DE MARZO AL 19 DE JUNIO DE 2020. ....	57

## ÍNDICE DE ABREVIATURAS

### A

ACE2  
Enzima Convertidora de Angiotensina

### C

COVID-19  
Enfermedad por Coronavirus 2019

### E

EPOC  
Enfermedad pulmonar obstructiva crónica

### H

HR  
Hazard Ratio

### I

IC  
Intervalo de Confianza  
IL  
Interleucinas  
IMC  
Índice de masa corporal  
INF  
Interferones

### L

LDH  
Lactato Deshidrogenasa

### O

OMS  
Organización Mundial de la Salud  
OR  
Odds Ratio

### P

PaCO<sub>2</sub>  
Presión arterial de Dióxido de Carbono  
PaO<sub>2</sub>  
Presión arterial de oxígeno  
PCT  
Procalcitonina  
PIB  
Producto Interno Bruto

### R

RR  
Riesgo relativo  
RT-PCR  
Reacción en cadena de la polimerasa de transcripción inversa en tiempo real

### S

SDRA  
Síndrome de dificultad respiratoria aguda  
SOFA  
Puntuación Sequential Organ Failure Assesment

### T

TMPRSS2  
Proteína endotelial que está implicada en la entrada y la extensión viral del SARS-CoV-2

### U

UCI  
Unidad de Cuidados Intensivos

### V

VIH  
Virus de Inmunodeficiencia Humana

## RESUMEN

La COVID-19 puede presentarse en un 14% de los casos como una enfermedad grave y en un 5% de los casos como enfermedad crítica, lo que resulta importante ya que la tasa de mortalidad hospitalaria asociada al COVID-19 es más alta que la de la influenza. Por ello, resultó primordial conocer aquellos factores predictores de ingreso hospitalario y la enfermedad crítica para contar con evidencia científica que pueda respaldar las medidas recomendadas.

Se realizó una cohorte retrospectiva, de una base de datos, donde al aplicarse los criterios de inclusión y exclusión se analizaron 2,440 casos con severidad de la COVID-19. Para los posibles factores de infección severa por COVID-19, se realizaron modelos de regresión logística multinomial y un análisis de variables tiempo-dependientes.

Los resultados asociaron una edad mayor de 65 años ( $X^2$  1793.9 para fallecer OR= 4.17 (LC 4.16-5.16)  $p < 0.05$ ), el sexo masculino ( $X^2$  18,7 para UCI OR= 1.47 (LC 1.10-1.96)  $p=0.01$ , para fallecer OR=1.59 (LC 1.24 - 2.02)  $p < 0.05$ ), con mayor severidad de la COVID-19. Igualmente, las comorbilidades que tuvieron resultados significativos fueron: la hipertensión ( $X^2$  714.8 para UCI OR=1.41 LC (1.01-2.01)  $p=0.05$  y para fallecer OR=1.35 (LC 1.03-1.79)  $p=0.03$ ), diabetes ( $X^2$  691.8 para UCI OR=1.45 (LC 0.99-2.09)  $p=0.05$  y para fallecer OR=1.75 (LC 1.26-2.36)  $p < 0.05$ ) y la enfermedad renal ( $X^2$  461.8 para fallecer OR=1.06 (LC 1.00-3.25)  $p=0.04$ ). En cuanto a los síntomas de la COVID-19: los casos con disnea ( $X^2$  1747.7 Riesgo=1.385;  $p = 0.001$ , IC al 95% 1.139 a 1.684) e hiporexia ( $X^2$  47.8 Riesgo= 2.068  $p=0.018$ , IC al 95% 1.133 a 3.777) presentaron mayor riesgo de ser hospitalizados al aumentar los días desde el inicio de los síntomas; además se encontró que los casos con disnea tenían las mayores probabilidades de ingresar a una UCI ( $X^2$  1747.7 OR=1.61 LC 1.22- 2.16;  $p < 0.05$ ), de fallecer (OR=2.08 LC 1.67-2.71;  $p < 0.05$ ), y una mayor probabilidad (14% más) de ser hospitalizados al aumentar los días desde el inicio de los síntomas.

En conclusión, una edad mayor de 65 años, el sexo masculino, la hipertensión, diabetes, enfermedad renal, disnea e hiporexia son factores de riesgo para la severidad de la COVID-19.

**PALABRAS CLAVES:** Severidad de la COVID-19, SARS-CoV-2, Síntomas, Comorbilidades, Progresión a la Severidad.

## SUMMARY

COVID-19 can present in 14% of cases as a serious illness and in 5% of cases as critical illness, which is important since the hospital mortality rate associated with COVID-19 is higher than the from influenza. For this reason, it was essential to know the predictors of hospital admission and critical illness in order to have scientific evidence that can support the recommended measures.

A retrospective cohort was carried out, from a database, where, when applying the inclusion and exclusion criteria, 2,440 cases with severity of COVID-19 were analyzed. For the possible factors of severe infection by COVID-19, multinomial logistic regression models and an analysis of time-dependent variables were performed.

The results associated an age older than 65 years (X2 1793.9 to die OR= 4.17 (LC 4.16-5.16)  $p < 0.05$ ), male sex (X2 18.7 for ICU OR= 1.47 (LC 1.10-1.96)  $p = 0.01$  , to die OR=1.59 (LC 1.24 - 2.02)  $p < 0.05$ ), with greater severity of COVID-19. Likewise, the comorbidities that had significant results were: hypertension (X2 714.8 for ICU OR=1.41 LC (1.01-2.01)  $p = 0.05$  and to die OR=1.35 (LC 1.03-1.79)  $p = 0.03$ ), diabetes (X2 691.8 for ICU OR=1.45 (LC 0.99-2.09)  $p = 0.05$  and to die OR=1.75 (LC 1.26-2.36)  $p < 0.05$ ) and kidney disease (X2 461.8 to die OR=1.06 (LC 1.00-3.25)  $p = 0.04$ ). Regarding the symptoms of COVID-19: cases with dyspnea (X2 1747.7 Risk=1.385;  $p = 0.001$ , 95% CI 1.139 to 1.684) and hyporexia (X2 47.8 Risk= 2.068  $p = 0.018$ , 95% CI 1,133 to 3,777) presented a higher risk of being hospitalized as the days from the onset of symptoms increased; It was also found that cases with dyspnea had the highest probability of being admitted to an ICU (X2 1747.7 OR=1.61 LC 1.22-2.16;  $p < 0.05$ ), of dying (OR=2.08 LC 1.67-2.71;  $p < 0.05$ ), and a greater probability (14% more) of being hospitalized with increasing days since the onset of symptoms.

In conclusion, being older than 65 years, being male, hypertension, diabetes, kidney disease, dyspnea, and hyporexia are risk factors for the severity of COVID-19.

**KEY WORDS:** COVID-19 Severity, SARS-CoV-2, Symptoms, Comorbidities, Progression to Severity.

## INTRODUCCIÓN

El 11 de marzo de 2020, la Organización Mundial de la Salud (OMS) declaró pandemia de la enfermedad a la cual denominaron COVID-19 (en inglés, CORONAVIRUS DISEASE 2019) que es causada por el virus síndrome respiratorio agudo severo por coronavirus 2 (SARS-CoV-2).

En la ciudad China de Wuhan, provincia de Hubei, se detectaron los primeros casos de COVID-19 en el mes de diciembre de 2019. Al 30 de junio del 2020 se han confirmado 10,360,882 casos a nivel mundial, mismos que se han reportado en todos los continentes, excepto en la Antártida, de los cuales se han producido 507,014 muertes, teniendo letalidad promedio de 2.3%; siendo Estados Unidos, Italia y Reino Unido los países más afectados, en cuanto a letalidad (Johns Hopkins University, 2020).

En América Latina y el Caribe, al 4 de mayo, se habían registrado 2,478,880 casos y para esta fecha, Brasil, Perú y Chile tenían la mayor cantidad de casos y en cuanto a letalidad México y Brasil encabezaban la lista (Johns Hopkins University, 2020). Hasta mayo de 2020, Panamá contaba con una incidencia acumulada de 171.20 casos/100,000 personas, letalidad de 2.75% y prevalecían más casos en el género masculino (unos 4,528) (Ministerios de Salud de Panamá, 2020).

El SARS-Cov-2 es un betacoronavirus que utiliza a la enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE2), para la entrada a la célula (McIntosh Kenneth, 2020). Hoy día se conoce que la propagación de persona a persona es el principal modo de transmisión, aunque puede detectarse en otras muestras como heces, sangre y secreciones oculares, la

transmisión por estos medios no parece ser un factor significativo (OMS, 2020). Ciertos estudios sugieren la transmisión a través del aire (Ong, Tan, Chia, & al, 2020) (Liu, Ning, Chen, & Guo, 2020), aunque esto aún genera incertidumbre sobre este mecanismo de transmisión, se sugieren precauciones de micro aerosoles en procedimientos que los generen. Generalmente, tratar de comprender el ¿cómo se originó el SARS-CoV-2? será difícil; ciertas investigaciones en Wuhan al comienzo del brote identificaron una asociación inicial con un mercado de mariscos que vendía animales vivos (Organización Mundial de la Salud, 2020).

La infección puede ser asintomática o sintomática; donde esta puede variar de leve a crítica, siendo la mayoría leves en cerca de un 81%, graves en un 14% y crítica en un 5%. La enfermedad severa puede ocurrir predominantemente en adultos de edad avanzada o con algunas comorbilidades (McIntosh Kenneth, 2020).

Algunos pacientes con síntomas leves pueden progresar a graves en el transcurso de una semana. La neumonía es una manifestación grave de la infección, caracterizada por fiebre, tos, disnea e infiltrados bilaterales en las imágenes de tórax. Se han asociado con peor pronóstico ciertas características de laboratorio como la linfopenia, trombocitopenia, enzimas hepáticas elevadas, entre otros marcadores; sin embargo, aún una presentación clínica no se ha asociado con mayor severidad (Huang C, 2020) (Chen N, 2020) (Wang D, 2020).

Los datos de hospitalización de la Red de Vigilancia de Hospitalización por COVID-19, al 7 de diciembre de 2020, reportaban una tasa de hospitalización de 756.1 por

---

100,000 habitantes en el grupo de 65 años o más (CDC, 2020). Se ha calculado que un 14%  
ESTUDIO EPIDEMIOLÓGICO DE LA INFECCIÓN POR COVID-19 Y SU SEVERIDAD: UNA  
COHORTE RETROSPECTIVA EN LA REPÚBLICA DE PANAMÁ, DEL 9 DE MARZO AL 19 DE  
JUNIO DE 2020.

de los casos tienen una enfermedad grave (con disnea, hipoxia o afectación pulmonar de más del 50 por ciento en las imágenes dentro de las 24 a 48 horas) y un 5% de los casos presentara enfermedad crítica, con insuficiencia respiratoria, shock o disfunción multiorgánica (Zunyou Wu, 2020) (McIntosh Kenneth, 2020). Estas cifras cobran gran importancia ya que la tasa de mortalidad hospitalaria asociada al COVID-19 es más alta que la de la influenza (hasta cinco veces más probable) (Cates J, 2020).

Las infecciones graves o mortales por COVID-19 variarán en diferentes países, ya sea por factores como la edad o las comorbilidades, y donde los determinantes sociales de la salud han contribuido a las diferencias en las tasas de letalidad, consecuencia de aquellos sistemas de atención de salud sobrecargados y atenciones tardías, lo que llevaría a desconocer las cifras reales de la carga total de la pandemia (Woolf SH, 2020).

En los pacientes hospitalizados, la proporción de enfermedad crítica o mortal es mayor (Richardson S, 2020) (Myers LC, 2020). Pero es importante señalar que la supervivencia en la unidad de cuidados intensivos mejoró del 58% a finales de marzo de 2020 al 80% en junio de 2020 (Dennis JM, 2020). Esto podría explicarse por unas posibles mejoras en la atención hospitalaria de COVID-19 y una mejor asignación de recursos a los hospitales cuando no estaban sobrecargados.

Aunque se han propuesto varias escalas para identificar a los pacientes que tienen más probabilidades de tener mayor severidad, estas son limitadas y aún no se ha podido evaluar o validar. Se han asociado enfermedades como diabetes mellitus, enfermedad cardiovascular, enfermedad pulmonar crónica, cáncer, entre otras; con las infecciones que

---

resultan en hospitalización o ingreso a unidad de cuidados intensivos, pero la fuerza de la

ESTUDIO EPIDEMIOLÓGICO DE LA INFECCIÓN POR COVID-19 Y SU SEVERIDAD: UNA COHORTE RETROSPECTIVA EN LA REPÚBLICA DE PANAMÁ, DEL 9 DE MARZO AL 19 DE JUNIO DE 2020.

asociación varía y no se llega a una conclusión concreta (McIntosh Kenneth, 2020). Estudios anteriores han demostrado que la edad avanzada, las comorbilidades, la hipertensión, la linfopenia, el dímero D elevado, el lactato deshidrogenasa (LDH), la ferritina sérica, la IL-6, la puntuación Sequential Organ Failure Assesment (SOFA), la puntuación MuLBSTA (que determina infiltración multilobulillar, hipolinfocitosis, coinfección bacteriana, antecedentes de tabaquismo, hipertensión y edad para predecir la mortalidad en la neumonía viral) se asociaron con la progresión de la enfermedad (Haifeng Hu, 2020). Con adecuada información científica se podría informar al personal de salud para implementar un adecuado triage de los pacientes con COVID-19 de una manera más eficiente y así poder elegir el mejor programa para el tratamiento de los pacientes y así de manera vital se usarían racionalmente los recursos (Haifeng Hu, 2020).

El tratamiento farmacológico del COVID-19 aún no está claro. En todos los países, aún es una interrogante si la estrategia tomada ha sido la correcta. En todo el mundo se han empleado diversas medidas de intervención no farmacéuticas, para reducir la transmisión. Estas se han asociado con una reducción progresiva de la incidencia de los casos y disminución en el número de reproducción efectiva (Seth Flaxman, 2020) (Soumya Sen, 2020). Dentro de estas medidas, muchos países han afectado la producción, trastornando las cadenas de suministros y el mercado, creando un gran impacto negativo en la educación, las finanzas de las empresas y los mercados financieros (Comisión Económica para América Latina y el Caribe, 2020). La región de América Latina y el Caribe sufren consecuencias negativas donde se estima una contracción de -1,8% del producto interno bruto (PIB) regional, lo que podría llevar a que el desempleo en la región suba en diez

puntos porcentuales, llevando a que el número de pobres en la región suba de 185 a 220 millones de personas; en tanto que las personas en pobreza extrema podrían aumentar de 67,4 a 90 millones, podría llevar a una recesión mundial. (Comisión Económica para América Latina y el Caribe, 2020).

La COVID-19 es un desafío para todo el sistema de salud, ya sea para médicos, investigadores y la propia población mundial. Las autoridades sanitarias han tomado numerosas medidas con el fin de mejorar los indicadores, intentando mitigar el impacto de la pandemia, pese a esto, Panamá presenta una tasa de mortalidad de 82.33 por 100,000 habitantes (Hopkins, 2020), surge la interrogante: ¿Cómo se ha comportado realmente esta pandemia en Panamá?; además, resulta primordial conocer aquellos factores predictores de ingreso hospitalario y la enfermedad crítica para contar con evidencia científica que pueda respaldar las medidas recomendadas. Al menos merece una investigación a fondo y por lo antes expuesto, sería de mucha utilidad tener estudios en nuestro país, que nos ayuden a conocer ¿cuáles son los factores pronósticos de la severidad de la infección por COVID-19?

## **PROPÓSITO**

Con esta investigación se busca aportar fundamentación científica y relativa de COVID-19, para proponer aquellas medidas de intervención que podrían ayudar a los médicos a identificar tempranamente la severidad de la infección, así como a las autoridades de salud a tomar las medidas de mitigación más acertadas. Será vital para afrontar la crisis nacional y con ello la mundial; con lo que será necesario la asignación de fondos tanto a nivel poblacional, de acuerdo con los factores que resulten más significativos del estudio.

Los resultados obtenidos de la investigación serán publicados en una Revista Médica científica con revisión de pares con el fin de difundir los resultados relevantes del proyecto que pudieran constituir un beneficio para la población en general.

Se llevará a cabo reuniones con Autoridades del Ministerio de Salud y Caja de Seguro Social para presentar los resultados y recomendaciones que puedan informar la toma de decisiones en beneficio de la población panameña.

## FUNDAMENTO TEÓRICO

### COVID-19

La COVID-19 es la **Enfermedad por Coronavirus 2019** que es causada por el virus llamado SARS-CoV-2 (McIntosh Kenneth, 2020). En diciembre de 2019 se identificó este nuevo beta coronavirus, en la provincia de Hubei, China; el cual comparte una región similar del gen de unión del receptor de la enzima convertidora de angiotensina 2 (ECA2) del virus del SARS-CoV-1 y del coronavirus de síndrome de virus respiratorio de Medio Oriente (MERS-CoV). Fue en febrero de 2020, cuando la OMS designó a la enfermedad causada por dicho virus como: COVID-19 (Coronavirus Disease 2019) (McIntosh Kenneth, 2020). Inicialmente la infección por este nuevo virus se asoció con un mercado de mariscos que vendía animales vivos donde hubo un brote entre el personal que visitaba o trabajaba en el lugar (World Health Organization, 2020).

El riesgo de transmisión del SARS-CoV-2 es a través de gotitas, secreciones respiratorias y contacto directo (Li Q G. X., 2020). También se han detectado SARS-CoV-2 en otras muestras como sangre, heces, secreciones oculares (Wang W, 2020) (Francesca Colavita, 2020) (Cheung KS, 2020).

Una vez ingresa el virus al huésped, se presenta un período de incubación de 14 días posteriores a la exposición, aunque ciertos estudios indican un período medio de incubación de cuatro días (Li Q G. X., 2020). Generalmente el virus en el huésped es infeccioso 2.3 días antes del inicio de los síntomas y disminuye siete días después, sugiriendo una mayor infectividad en etapas tempranas de la infección (Xi He, 2020).

---

ESTUDIO EPIDEMIOLÓGICO DE LA INFECCIÓN POR COVID-19 Y SU SEVERIDAD: UNA COHORTE RETROSPECTIVA EN LA REPÚBLICA DE PANAMÁ, DEL 9 DE MARZO AL 19 DE JUNIO DE 2020.

## CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS:

Los **signos y síntomas** son manifestaciones clínicas que pueden ser objetivas cuando son observadas por un médico o subjetivas cuando son percibidas por el paciente (NCBI, s.f.).

Clínicamente COVID-19 puede manifestarse asintómicamente, en un 81% suele ser leve, un 14% enfermedad grave con disnea, hipoxia y cambios radiográficos pulmonares de más de 50%, y en un 5% se diagnostica una enfermedad muy grave con un síndrome de dificultad respiratoria aguda y la disfunción multiorgánica (Singhal, 2020) (Zunyou Wu, 2020).

La frecuencia de las infecciones asintomáticas aún es desconocida. En un brote de COVID-19 en un crucero el 17% de la población a bordo dio positivo (unos 634 casos confirmados de COVID-19), de los cuales, los 328 casos eran asintomáticos al 20 de febrero, dando una proporción de asintomáticos de 50.5% (Kenji Mizyumoto, 2020). La COVID-19 no tiene características clínicas específicas que permita diferenciarla de otras infecciones respiratorias virales; se han realizado estudios, en pacientes hospitalizados en su mayoría, donde se describen las características clínicas más comunes: fiebre, fatiga, tos seca, anorexia, mialgias, disnea y producción de esputo (Wang D, 2020) (Guan WJ, 2020) (Chen N, 2020). También se ha informado de síntomas gastrointestinales en pacientes con COVID-19 como diarrea, anorexia, náuseas, vómitos, dolor abdominal y hemorragia gastrointestinal (Tian Y, 2020) (Cheung KS, 2020). En Zhejiang, se analizaron los datos epidemiológicos, demográficos, clínicos y de laboratorio de 651 pacientes, donde el 11.4%

presentó al menos un síntoma gastrointestinal (como náusea, vómitos o diarrea), 10.8%  
ESTUDIO EPIDEMIOLÓGICO DE LA INFECCIÓN POR COVID-19 Y SU SEVERIDAD: UNA COHORTE RETROSPECTIVA EN LA REPÚBLICA DE PANAMÁ, DEL 9 DE MARZO AL 19 DE JUNIO DE 2020.

tenía enfermedad hepática preexistente y cerca del 22.97% tenía una presentación más grave de la enfermedad y 39.19% presentó fiebre mayor de 38.5 grados (Xi Jin, 2020).

La COVID-19 también puede presentar síntomas que se han considerado atípicos. En un estudio de 99 pacientes con neumonía por SARS-CoV-2, que tenían exposición al mercado de mariscos de Huanan también se detalla que 8% presentó cefalea, 5% odinofagia, 4% rinorrea (Chen N, 2020). Se ha reportado prevalencia de trastornos como anosmia (86%) y disgeusia (88%) (Lechien JR, 2020), así como también erupciones urticariales, nódulos de color púrpura rojizo en los dedos distales (Sebastiano, 2020), afectación ocular temprana de tipo conjuntivitis, lo que podría sugerir que la mucosa ocular puede no ser solo un sitio de entrada, sino también una fuente de contagio (Francesca Colavita, 2020).

En cuanto al curso de la enfermedad, generalmente presenta una mediana de tiempo desde el inicio de los síntomas hasta la disnea (cuando esta se presenta) de unos 5 días, la hospitalización (si la misma es necesaria) unos 7 días y el síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA) 8 días (en aquellos que casos donde se presenta). La necesidad de ingreso en cuidados intensivos estaba en el 5 % de los pacientes afectados (McIntosh Kenneth, 2020). Las complicaciones presenciadas en pacientes graves (o críticos) incluyeron lesión pulmonar aguda, SDRA, shock y lesión renal aguda. La recuperación, en la mayoría de los pacientes, comienza entre la segunda y la tercera semana. La mediana de la duración de la estancia hospitalaria en los que se recuperaron fue de 10 días. Los resultados adversos y la muerte son más comunes en los ancianos y aquellos con comorbilidades subyacentes (50-75% de los casos fatales) (Coronavirus Outbreak, 2020).

También puede haber complicaciones como arritmias, lesión cardíaca y shock (Wang D, 2020) (Tao Chen, 2020). Se han reportado complicaciones tromboembólicas (Gian Battista Danzi, 2020); algunos describen que hasta un 31% de los pacientes que ingresan a unidad de cuidados intensivos presentará este tipo de complicación (F.A. Klok, 2020).

La linfopenia se presenta en un 70.3%, el tiempo de protombina prolongado en 58% y lactato deshidrogenasa elevada en un 39.9% en un estudio de serie de casos retrospectivo en el Hospital Zhongnan de la Universidad de Wuhan, China (Wang D, 2020). El dímero D y linfopenia grave se han asociado con mayor mortalidad (Chen N, 2020).

Los hallazgos de imágenes generalmente demuestran radiografías de tórax que suelen ser normales en enfermedad leve, pero a medida que progresa la enfermedad suele mostrarse signos de consolidación u opacidades de vidrio esmerilado (Wong HYF, 2020). Cuando se realizan tomografías computadas, el Colegio Americano de Radiología recomienda realizarlas en pacientes hospitalizados y es la Sociedad Radiológica de América del Norte quien caracteriza las lesiones como típicas, indeterminadas o atípicas para COVID-19, con mayor frecuencia se presenta opacificación en vidrio esmerilado con o sin consolidación (Scott Simpson, 2020).

## **SEVERIDAD**

La severidad se define como aquellos niveles dentro de un grupo de diagnóstico que se establecen mediante varios criterios de medición aplicados a la gravedad del trastorno de un paciente (NCBI, s.f.).

Se definió el grado de severidad o gravedad acorde a la guía de manejo clínico de pacientes con la COVID-19 de la OMS de la siguiente manera (Organización Mundial de la Salud, 2021):

- Crítico: definido por los criterios para el síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA), sepsis, shock séptico u otras afecciones que normalmente requerirían la provisión de terapias de soporte vital, como ventilación mecánica (invasiva o no invasiva) o vasopresores.
- Severo: definido por cualquiera de: Saturación de oxígeno <90 % en aire ambiente, o Frecuencia respiratoria > 30 respiraciones/min en adultos o signos de dificultad respiratoria grave (uso de músculos accesorios, incapacidad para completar oraciones, y/o PAFI < 300 mmHg.
- No grave: definido como la ausencia de cualquier criterio para la COVID-19 severo o crítico:
  - Moderado: con signos clínicos de neumonía (fiebre, tos, disnea, respiración rápida) pero sin signos de neumonía grave, incluida la  $SpO_2 \geq 90\%$  en aire ambiente.
  - Leve: Pacientes sintomáticos que cumplen con la definición de caso de la COVID-19 sin evidencia de neumonía viral o hipoxia).

## DIAGNÓSTICO

La real academia de la lengua española define **diagnóstico** como la determinación de la naturaleza de una enfermedad mediante la observación de sus síntomas (RAE, 2020).

Para el diagnóstico de la COVID-19, se tienen criterios específicos para realizar pruebas a los pacientes sintomáticos con sospecha de infección; en muchos casos debido a la poca disponibilidad de las pruebas, se suele hacer el diagnóstico de acuerdo con la presentación clínica y al riesgo de exposición. Para el diagnóstico se utiliza principalmente la detección del ARN de SARS-CoV-2, donde se utiliza la reacción en cadena de la polimerasa de transcripción inversa en tiempo real (RT-PCR). Y en cuanto al manejo de los pacientes con COVID-19, éste depende de la presentación; dicho manejo debe enfocarse en la prevención de la transmisión a otros y el monitoreo del deterioro clínico. De requerir hospitalización se debe garantizar el control adecuado de la infección y el tratamiento de soporte ventilatorio y cardiovascular (McIntosh Kenneth, 2020).

#### **EDAD:**

Según la Real Academia de la Lengua Española (RAE), se define **edad** como “tiempo que ha vivido una persona o ciertos animales o vegetales (RAE, 2020).

En cuanto a la edad, el SARS-CoV-2 puede adquirirse a cualquier edad, y en este contexto, se puede decir que todas las personas (independientemente de su edad, sexo o raza) que hayan tenido contacto cercano con una persona infectada son susceptibles al COVID-19 (Park M, 2020). Pero se puede señalar que los adultos de mediana edad y mayores (entre 30 y 79 años) representan el rango de edad más afectada; y son los adultos mayores los que mayormente presentan enfermedad grave (Huang C, 2020) (Wu Z, 2020) (Park M, 2020) (Wang D, 2020) (Chen N, 2020).

Con respecto a la mediana de edad de los pacientes hospitalizados, un estudio de cohorte observacional prospectivo en dos hospitales de New York-Presbyterian de 1,150

casos se ubicó a los 62 años (Matthew J Cummings, 2020); similar a una serie de casos ingresados en 12 hospitales, con un total de 5,700 pacientes incluidos, cuya mediana de edad fue de 63 años (IQR 52-75) (Safiya Richardson, 2020).

Un estudio de cohorte prospectivo en Nueva York y Long Island en 5,279 pacientes que fueron hospitalizados, en donde se realizó regresión logística multivariable para identificar los factores de riesgo asociados a la hospitalización, concluyendo que existe un riesgo para los mayores de 75 años o más (OR 37.9, IC al 95% 26.1- 56.0) y al grupo de 65 a 74 años (OR 8.7; 8.7-11.2). Mientras que se asoció con mayor riesgo de tener enfermedad crítica el grupo de edad de 75 años o más (OR 3.5, IC al 95%: 2.5- 4.8) y 65 a 74 años (OR 2.9, 2.1-4.0) (Christopher M Petrilli, 2020). Dicho riesgo también se evidencia en una revisión sistemática de 69 publicaciones (Xiaoyu Fang, 2020). Una regresión multivariable mostró que las probabilidades de ser un caso grave o estar críticamente enfermo se asociaron con la edad (OR 1.06 [IC al 95% 1.03-1.09]) (Songqiao Liu, 2020). Pacientes en el grupo de edad de 70 o más años (OR = 3.419, IC del 95%: 1.596-7.323), edad de 40-69 años (OR = 1.586, IC del 95%: 0.824-3.053 (Kandi Xu, 2020).

### **SEXO:**

El **sexo** se define como “condición orgánica, masculina o femenina, de los animales y las plantas” (RAE, 2020).

En cuanto al **sexo**, una revisión sistemática destaca al masculino con una fuerte asociación con la gravedad y con mal pronóstico de COVID-19 que en un análisis multivariable con regresión logística presentaba una gravedad de la enfermedad

significativamente mayor OR 2.8; 2.4-3.2, versus otro estudio donde el OR fue de 1.5 (1.3-1.8), (Xiaoyu Fang, 2020) (Christopher M Petrilli, 2020), mientras que otro estudio resultó con un 67% de los hospitalizados del sexo masculino (Matthew J Cummings, 2020).

### **COMORBILIDAD:**

La **comorbilidad** es la presencia de enfermedades coexistentes o adicionales con referencia a un diagnóstico inicial o con referencia a la condición índice que es objeto de estudio. La comorbilidad puede afectar la capacidad funcional de los individuos afectados y también su supervivencia; se puede usar como un indicador de pronóstico para la duración de la estadía en el hospital, los factores de costo y el resultado o la supervivencia (NCBI, s.f.).

En China se reportó que el 25.1% de los pacientes tenían al menos una comorbilidad, siendo la hipertensión con un 16.9% la más prevalente, seguido de diabetes con 8.2% y un 8.2% reportó tener dos o más comorbilidades (Guan W, 2020) . El porcentaje de pacientes COVID-19 con al menos una afección de salud subyacente o factor de riesgo fue mayor entre aquellos que requirieron ingreso en la unidad de cuidados intensivos (UCI) (358 de 457, 78%), siendo las enfermedades mayormente reportadas: diabetes mellitus, enfermedad pulmonar crónica y enfermedad cardiovascular (CDC COVID-19 Response Team, 2020).

En un metaanálisis realizado donde se hizo búsqueda bibliográfica utilizando las plataformas electrónicas (PubMed, Cochrane Library, Embase y otras bases de datos) para obtener estudios de investigación relevantes publicados hasta el 1 de marzo de 2020, los

resultados arrojaron que para la severidad, las comorbilidades principales eran: Hipertensión (OR: 2.29, valor de  $p < 0.001$ ), diabetes (OR: 2.47, valor de  $p < 0.001$ ), enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) (OR: 5.97, valor de  $p < 0.001$ ), enfermedad cardiovascular (OR: 2.93, valor de  $p < 0.001$ ) y enfermedad cerebrovascular (OR: 3.89,  $P = 0.002$ ; además no hubo correlación entre el riesgo de la severidad por COVID -19 y las siguientes condiciones: enfermedad hepática, malignidad o enfermedad renal (Wang B, 2020). Otro metaanálisis reportó la prevalencia de comorbilidades así: hipertensión ( $17 \pm 7$ , IC 95% 14-22%), diabetes ( $8 \pm 6$ , IC 95% 6-11%), seguidas de enfermedades cardiovasculares ( $5 \pm 4$ , IC 95% 4-7 %) y enfermedad del sistema respiratorio ( $2 \pm 0$ , IC 95% 1-3%) (Yang J, 2020).

En el estudio de 5,279 casos COVID-19 donde se realizó una regresión logística multivariable se identificó los factores de riesgo como fuertes predictores de ingreso hospitalario o de enfermedad crítica como la insuficiencia cardíaca (OR: 4.4, IC 95% 2.6 - 8.0), enfermedad renal crónica (OR: 2.6, IC 95% 1.9 -3.6) y cualquier aumento en el índice de masa corporal (IMC) (p. Ej., Para el OR de  $IMC > 40$ : 2.5, IC 95% 1.8-3.4). La hiperlipidemia se asoció con una protección contra el ingreso hospitalario (OR: 0.6, IC 95% 0.5 a 0.7) (Christopher M Petrilli, 2020).

En pacientes diabéticos la curva de supervivencia de Kaplan-Meier mostró una tendencia hacia una supervivencia más pobre en pacientes con COVID-19 grave con diabetes que en pacientes sin diabetes (HR: 1.53, (IC del 95%: 1.02 a 2.30;  $p = 0.041$ ) después del ajuste por edad, sexo, hipertensión, enfermedad cardiovascular y enfermedad cerebrovascular mediante regresión de Cox (Yongli Yan, 2020).

Los pacientes diabéticos con COVID-19 tienen mayor riesgo de ingreso a UCI, esto de acuerdo con una revisión sistemática, agrupando los datos en modelos de efectos aleatorios de Haenszel-Mantel, entre 1,382 pacientes esta enfermedad resultó ser la segunda comorbilidad más frecuente con un aumento significativo del riesgo de ingreso en la UCI (OR: 2.79, IC del 95%: 1.85-4.22,  $p < 0.0001$ ) (Loris Roncon, 2020).

## SÍNTOMAS

Se define **síntoma** como la manifestación reveladora de una enfermedad (RAE, 2020). La **Fecha de inicio de Síntomas** se define como día, mes y año en que el caso indica haber iniciado la manifestación clínica de la enfermedad (Ministerio de Salud - Chile, 2020).

En cuanto a síntomas, en un estudio de 288 casos COVID-19 se realizó una regresión logística que intentaba describir las características clínicas y los factores de riesgo de gravedad en pacientes con COVID-19 en Guangzhou; se identificó a la diarrea como factor de riesgo (OR 24.35; IC del 95%, 3.58-165.6; valor de  $p = 0.001$ ) (Feng He, 2020). Situación similar en otro análisis de regresión multivariante mostró que la taquipnea (frecuencia respiratoria sobre 24 veces por min) (OR, 4.78; IC del 95%, 1.08-13.17; valor de  $p = 0.037$ ) y la diarrea (OR, 9.62; IC del 95%, 1.57-18.31; valor de  $p = 0.011$ ) fueron factores de riesgo para los pacientes hospitalizados por COVID-19 con ventilación mecánica (Ming Lei, 2020).

Con el objetivo de desarrollar y validar una puntuación clínica para el ingreso hospitalario se realiza una cohorte retrospectiva de 575 hospitales, donde se incluyeron 10

variables como factores predictivos independientes de riesgo: hemoptisis (OR 4.53; IC 95%, 1.36-15.15), disnea (OR 1.88; IC 95% 1.18-3.01), pérdida de la consciencia (OR 4.71; IC 95% 1.39-15.98) (Wenhua Liang, 2020).

En pacientes adultos mayores con COVID-19, en un estudio se obtuvo por regresión de Cox a la disnea (HR 2.35, valor de  $p = 0.001$ ), como fuerte predictor de muerte (Lang Wang, 2020).

Un estudio mostró un riesgo de muerte significativamente mayor en pacientes con lesión cardíaca que en aquellos sin lesión cardíaca, ya sea durante el tiempo desde el inicio de los síntomas (HR), 4.26 (IC del 95%, 1.92-9.49)) o tiempo desde el ingreso hasta el punto final del estudio (HR, 3.41 [IC del 95%, 1.62-7.16]). Bajo este modelo de regresión de riesgos, el SDRA fue otro factor de riesgo independiente de mortalidad con COVID-19, con un HR alto (7.89 [IC 95%, 3.73-16.66]) en el modelo 1 y un HR de 7.11 (IC 95%, 3.31- 15.25) en el modelo 2 (Shaobo Shi, 2020). Otro estudio mostró que la disnea (HR, 3.96; IC del 95%, 1.42-11) es un factor de riesgo independiente asociado con un desenlace fatal (Ruchong Chen, 2020).

También en otro estudio se trató de identificar los factores de riesgo para la progresión de la enfermedad por COVID-19, a través de modelos multivariados de Cox identificaron que a mayor edad (HR 2.56; IC del 95%: 1.97-3.33), sexo masculino (HR 1.79; IC del 95%: 1.41-2.28), hipertensión (HR 1.44, IC del 95%: 1.11) -1.88), diabetes (HR 1.82, IC 95% 1.35-2.44), enfermedad pulmonar obstructiva crónica (HR 2.01, IC 95% 1,38-2,93) y enfermedad coronaria (HR 1.83, IC 95% 1.26-2.66) fueron factores de riesgo para la progresión de la enfermedad (Y Cen, 2020).

**HIPÓTESIS**

**Hipótesis nula (H0):** La edad mayor o igual a 65 años no está asociada con la severidad de los casos COVID-19.

**Hipótesis alternativa (Ha):** La edad mayor o igual a 65 años está asociada con la severidad de los casos COVID-19.

**Hipótesis nula (H0):** El sexo masculino no está asociado con la severidad de los casos COVID-19.

**Hipótesis alternativa (Ha):** El sexo masculino está asociado con la severidad de los casos COVID-19.

**Hipótesis nula (H0):** La hipertensión arterial no está asociada con la severidad de los casos COVID-19.

**Hipótesis alternativa (Ha):** La hipertensión arterial está asociada con la severidad de los casos COVID-19.

**Hipótesis nula (H0):** La diabetes mellitus no está asociada con la severidad de los casos COVID-19.

**Hipótesis alternativa (Ha):** La diabetes mellitus está asociada con la severidad de los casos COVID-19.

**Hipótesis nula (H0):** La enfermedad pulmonar crónica no está asociada con la severidad de los casos COVID-19.

**Hipótesis alternativa (Ha):** La enfermedad pulmonar crónica está asociada con la severidad de los casos COVID-19.

**Hipótesis nula (H0):** La enfermedad renal no está asociada con la severidad de los casos COVID-19.

**Hipótesis alternativa (Ha):** La enfermedad renal está asociada con la severidad de los casos COVID-19.

**Hipótesis nula (H0):** La obesidad no está asociada con la severidad de los casos COVID-19.

**Hipótesis alternativa (Ha):** La obesidad está asociada con la severidad de los casos COVID-19.

**Hipótesis nula (H0):** La diarrea no está asociada con la severidad de los casos COVID-19.

**Hipótesis alternativa (Ha):** La diarrea está asociada con la severidad de los casos COVID-19.

**Hipótesis nula (H0):** La disnea no está asociada con la severidad de los casos COVID-19.

**Hipótesis alternativa (Ha):** La disnea está asociada con la severidad de los casos COVID-19.

**Hipótesis nula (H0):** La edad mayor de 65 años, la disnea y la enfermedad cardiovascular no están asociadas con desenlaces fatales de los casos COVID-19.

**Hipótesis alternativa (Ha):** La edad mayor de 65 años, la disnea y la enfermedad cardiovascular están asociadas con desenlaces fatales de los casos COVID-19.

## OBJETIVOS DE INVESTIGACIÓN

### Objetivo General:

- Evaluar las características epidemiológicas y aquellos factores pronósticos de la severidad de la infección por COVID-19 en la República de Panamá, del 9 de marzo al 19 de junio de 2020.

### Objetivos específicos:

- Describir si la edad mayor o igual a 65 años está asociada con la severidad de los casos COVID-19
- Identificar si el sexo masculino está asociado con la severidad de los casos COVID-19.
- Determinar si la hipertensión arterial está asociada con la severidad de los casos COVID-19.
- Identificar si la diabetes mellitus no está asociada con la severidad de los casos COVID-19.
- Determinar si la enfermedad pulmonar crónica no está asociada con la severidad de los casos COVID-19.
- Describir si la enfermedad renal está asociada con la severidad de los casos COVID-19.
- Identificar si la obesidad está asociada con la severidad de los casos COVID-19.
- Determinar si la diarrea está asociada con la severidad de los casos COVID-19.
- Describir si la disnea está asociada con la severidad de los casos COVID-19.
- Determinar qué factores se asocian a la progresión a la severidad de la infección COVID-19 o a su desenlace fatal.

## METODOLOGÍA

### DESCRIPCIÓN DEL ÁREA DE ESTUDIO

El estudio se realizó en la República de Panamá, localizada entre las coordenadas 7°12'07" y 9°38'46" de Latitud Norte y los 77°09'24" y 83°03'07" de Longitud Oeste. Limita al Norte con el Mar Caribe, al Este con la República de Colombia, al Sur con el Océano Pacífico y al Oeste con la República de Costa Rica (Instituto Nacional de Estadísticas y Censo, 2020). Cuenta con una superficie total de 75,517 km<sup>2</sup> con una división política de 10 provincias y 5 comarcas indígenas (Asamblea Nacional, 2013).

### TIPO DE ESTUDIO

Se trata de un estudio analítico, secundario de un estudio descriptivo, donde se realizó una **cohorte retrospectiva** de los casos diagnosticados con la COVID-19 en la República de Panamá del 9 de marzo al 19 de junio de 2020.

### UNIVERSO Y MUESTRA

Universo: 2,537 casos con severidad COVID-19 diagnosticados con la COVID-19 en la República de Panamá del 9 de marzo al 19 de junio de 2020.

Cálculo del tamaño de la muestra para el estudio de cohorte: Tomando como antecedente la exposición a una edad mayor de 65 años cuya frecuencia fue de 50% y en no expuestos 5.1% según estudios previos, con un error aceptado de 5% y un nivel de confianzas de 95%.

**Unmatched Cohort and Cross-Sectional Studies (Exposed and Nonexposed)**

Two-sided confidence level: 95% ▾

Power: 80 %

Ratio (Unexposed : Exposed): 1

% outcome in unexposed group: 5.1 %

Risk ratio: 9.80392

Odds ratio: 18.6078

% outcome in exposed group: 50 %

	Kelsey	Fleiss	Fleiss w/ CC
Exposed	16	15	19
Unexposed	16	15	19
Total	32	30	38

El cálculo de la muestra evidenció que era necesario 19 expuestos y 19 no expuestos dando un total de muestra de 38. En este estudio el cálculo de la muestra se realizó para corroborar validez, ya que se tomó el total del universo de 2,537 casos con severidad COVID-19 diagnosticados con la COVID-19 en la República de Panamá del 9 de marzo al 19 de junio de 2020.

## SELECCIÓN DE LOS CASOS DEL ESTUDIO

- **SELECCIÓN DE CASOS**
  - Caso con diagnóstico de COVID-19 con reporte de severidad de la infección en Panamá del 9 de marzo al 19 de junio de 2020 CIE-10.

## CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN DE LOS CASOS

### CRITERIOS DE INCLUSION

- Caso con diagnóstico de COVID-19 con reporte de severidad de la infección (hospitalizado en sala, UCI o caso fatal), en la república de Panamá entre el 9 de marzo y 19 de junio de 2020.
- Caso con severidad que se haya reportado en el Sistema de Vigilancia en Salud Pública del Ministerio de Salud.

### CRITERIOS DE EXCLUSIÓN DE CASOS

- Caso con diagnóstico de COVID-19, con reporte de severidad en Panamá entre el 9 de marzo al 19 de junio de 2020 y que no contaron con la información completa de las variables a estudiar.

## PROCEDIMIENTO DE RECOLECCION DE DATOS

La información se tomó de la base de datos anonimizada de los casos con diagnóstico de COVID-19, ya existente de estudio previo, (“CARACTERIZACIÓN EPIDEMIOLÓGICA, CLÍNICA Y FACTORES DE LA ENFERMEDAD POR COVID-19 EN LOS PRIMEROS 100 DÍAS DE PANDEMIA EN PANAMÁ, 2020”) la cual fue suministrada por el Departamento Nacional de Epidemiología del Ministerio de Salud y permitió dar el seguimiento retrospectivo de las variables a estudiar.

### DEFINICIÓN OPERACIONAL DE LAS VARIABLES

Nombre	Definición Conceptual	Definición operacional	Tipo de variable (Cuali/Cuanti)	Escala de medición (N-O-I-R)	¿Cómo la medirá?	Dimensiones	Datos que arrojará
Severidad de la Infección COVID-19	Niveles dentro de un grupo de diagnóstico que se establecen mediante varios criterios de medición aplicados a la gravedad del trastorno de un paciente.	Toda infección de los casos COVID-19 que hayan ameritado hospitalización o ingreso a Unidad de cuidados intensivos o que resultó en un caso fatal	Cualitativa	Ordinal	Se medirá si el paciente tuvo un desenlace severo de la COVID-19	G1: Caso que requirió hospitalización G2: Caso que requirió UCI G3: Caso fatal	Severidad grado 1 Sí/No Severidad grado 2 Sí/No Severidad grado 3 Sí/No
Edad	Tiempo que ha vivido una persona o animales o vegetales	Edad cumplida en meses, o años del paciente	Cuantitativa	Nominal	Se verificará si los casos tienen edad avanzada	<65 años ≥65 años	Sí/No
Sexo	Condición orgánica, masculina o	Según sexo biológico de nacimiento	Cualitativa	Nominal	Se tomará en cuenta el sexo del	Femenino Masculino	Sí/No

ESTUDIO EPIDEMIOLÓGICO DE LA INFECCIÓN POR COVID-19 Y SU SEVERIDAD: UNA COHORTE RETROSPECTIVA EN LA REPÚBLICA DE PANAMÁ, DEL 9 DE MARZO AL 19 DE JUNIO DE 2020.

		femenina, de los animales y las plantas				paciente al nacer				
Fecha de inicio de Síntomas	de	Día, mes y año en que el caso indica haber iniciado la manifestación clínica de la enfermedad	Día reportado como inicio de los síntomas de COVID-19	Cualitativa	Nominal	Se tomará la fecha que se reportó como día de inicio de síntomas	Días, años	meses	y	Días, meses y años
Fecha de hospitalización	de	Día mes y año en el que se da la aceptación formal de un paciente por la instalación, para su atención médica	Día de ingreso a hospital	Cualitativa	Nominal	Se tomará la fecha que se reportó en la base como fecha en que se hospitalizó	Días, años	meses	y	Día/mes/año
Fecha de muerte	de	Día, mes, año de desaparición definitiva de todo signo de vida en cualquier momento posterior al nacimiento de	Día reportado como fecha de muerte	Cualitativa	Nominal	Se tomará la fecha que se reportó como defunción	Días, años	meses	y	Día/mes/año

	un nacido vivo							
Síntomas de COVID-19	Manifestación reveladora de una enfermedad	Reporte de síntomas sugestivos de COVID-19	Cualitativa	Nominal	Se utilizará el reporte de algún síntoma	Rinorrea Vómitos Dolor Torácico Artralgia Cefalea Astenia Dolor Abdominal Malestar General Hiporexia Mialgias Odinofagia Escalofríos Diarrea Disnea Anosmia Ageusia Otros Síntomas	Sí/No	
Comorbilidad	Presencia de enfermedades coexistentes o adicionales con referencia a un diagnóstico inicial o con referencia a la condición índice que es	Caso que presente al menos una enfermedad de larga duración o de progresión lenta.	Cualitativa	Nominal	Se utilizará el reporte de alguna comorbilidad	Alcoholismo cáncer Neuropatía Crónica Desnutrición Diabetes Enfermedad Cardíaca Enfermedad Hepática Enfermedad Renal	Sí/No	

---

objeto de estudio	Enfermedad Respiratoria Hemoglobinopatía Hipertensión Arterial Inmunosupresión Obesidad Otras Neuropatías Retraso severo en el Desarrollo Tabaquismo Trasplantado
-------------------	---

---

## **PROCEDIMIENTOS PARA GARANTIZAR ASPECTOS ÉTICOS**

Para realizar este proyecto de investigación se solicitó a las autoridades pertinentes el aval para realizar el estudio:

- Se obtuvo el de la Jefatura del Departamento Nacional de Epidemiología del Ministerio de Salud (ver anexo 5).
- Se registró el protocolo en DIGESA en la Unidad de Regulación de Investigación para la Salud del MINSA (ver anexo 4).
- Luego de tener el registro se presentó ante el Comité Nacional de Bioética de la Investigación, para su revisión y refrendo, el cual fue aprobado, luego de esto se procedió a la recolección de datos (ver anexo 3).

Se contemplaron las consideraciones de valoración ética de la investigación. Por tratarse de un estudio retrospectivo, los datos se tomaron de la base de datos totalmente anonimizada de un estudio previo (“CARACTERIZACIÓN EPIDEMIOLÓGICA, CLÍNICA Y FACTORES DE LA ENFERMEDAD POR COVID-19 EN LOS PRIMEROS 100 DÍAS DE PANDEMIA EN PANAMÁ, 2020”) de los casos con diagnóstico de COVID-19, en su momento fue suministrada por el Departamento Nacional de Epidemiología del Ministerio de Salud, y para lo cual se solicitó el aval para su nueva utilización en otros objetivos. Esta base se manejó con absoluta confidencialidad.

Esta investigación entrañó apenas riesgos mínimos para los participantes pues se utilizó una base de datos totalmente anonimizada; por tanto, no hubo intervención por parte de la investigadora sobre los casos, no se contactaron en ningún momento ni se les ofreció alguna

forma de estímulo, reembolso o compensación. La aplicación de un consentimiento informado no fue necesario.

Los documentos e instrumentos de recolección de información reposarán y se custodiarán en la Facultad de Medicina de la Universidad de Panamá hasta que culmine el periodo de análisis y presentación de resultados, y luego de un período no mayor de 5 años serán destruidos con una máquina trituradora. Nadie tendrá acceso a estos documentos mientras estén custodiados en la Facultad de Medicina.

La investigadora acepta cumplir con los principios éticos y morales que deben regir toda investigación como: Declaración de Helsinki, Informe Belmont, Buenas Prácticas Clínicas y las Normas y criterios éticos establecidos en los códigos nacionales de ética y/o leyes vigentes. También se compromete en respetar la confidencialidad de los datos obtenidos y a no divulgar ninguna información que permita identificar a los sujetos en estudio. Se firmó un acuerdo de confidencialidad (ver anexo 2).

## PLAN DE ANÁLISIS DE RESULTADOS

Una vez obtenida la base de datos, se realizó:

- **Análisis univariado:**

Se realizó un análisis descriptivo de todas las variables incluidas en el estudio, las variables cualitativas se expresaron con frecuencias absolutas y porcentajes y las variables cuantitativas con media y desviación estándar.

- **Análisis bivariado y multivariado:**

Para el análisis de la severidad de la infección por COVID-19: Se realizó un análisis bivariado para verificar la significancia estadística de las asociaciones, así como la fuerza de dichas asociaciones entre diversas variables (como la edad, sexo, comorbilidades y sintomatología y hábitos) y la presencia de severidad de la infección. Con el fin de evaluar los posibles factores de infección severa por COVID-19, se realizaron modelos de regresión logística multinomial, y se incluyeron predictores seleccionados con base en la literatura científica y mediante el uso del método de introducción gradual para identificar el mejor modelo. Luego mediante regresión de Cox, se examinó los factores asociados con la dinámica del evento. Las medidas de fuerza de asociación fueron expresadas dependiendo del análisis en Odds Ratio, Hazard Ratio (HR) e intervalos de confianza al 95% y se consideraron  $p < 0.05$  para las diferencias significativas.

Los datos y resultados fueron procesados a través de paquetes estadísticos. Los textos se procesaron con WORD 365 y las tablas y gráficos se realizaron con EXCELL 365.

## RESULTADOS

Entre el 9 de marzo al 19 de junio de 2020 se reportaron 23,130 casos positivos por COVID-19 al Sistema de Vigilancia en Salud (SISVIG). Un total 2,537 casos se consideraron severos (sin importar el grado de severidad). El grado de severidad se presentó de la siguiente manera (números que no son mutuamente excluyentes):

- 2,483 requirieron hospitalización (grado 1)
- 459 fueron ingresados a UCI (grado 2)
- 490 fueron casos fatales (grado 3)

Cabe señalar que algunos pacientes progresaron en cuanto a su grado de severidad a lo largo del tiempo de estudio.

### Características de la población estudiada:

**Casos Hospitalizados: 2,483**

Resumen de Casos Hospitalizados COVID-19 en la República de Panamá, del 9 de marzo al 19 de junio de 2020.

#### Sexo

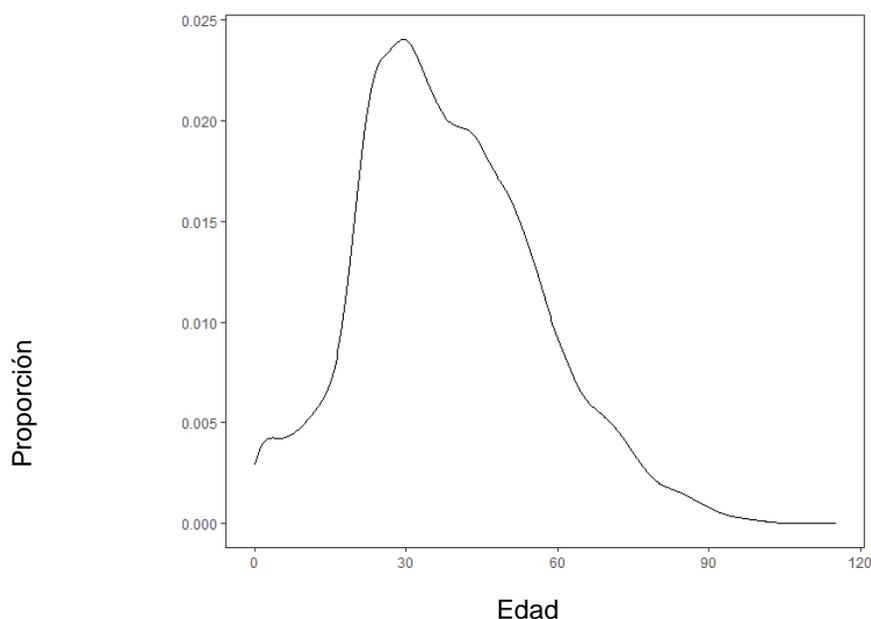
Los casos hospitalizados tuvieron una distribución por sexo así:

- Masculino 1523 (61.34%)
- Femenino 960 (38.66%)

#### Distribución por edad

En cuanto a la distribución de edad, los casos hospitalizados se distribuyeron en una media de 68.38 años, teniendo un mínimo de 0 años a 102 años máximo. Ver gráfico 1 y tabla 1.

GRÁFICO 1. DISTRIBUCIÓN POR EDAD DE CASOS HOSPITALIZADOS POR COVID-19 EN LA REPÚBLICA DE PANAMÁ, DEL 9 DE MARZO AL 19 DE JUNIO DE 2020



FUENTE: ESTUDIO EPIDEMIOLOGICO DE LA INFECCIÓN POR COVID-19 Y SU SEVERIDAD: UNA COHORTE RETROSPECTIVA EN LA REPÚBLICA DE PANAMÁ, DEL 9 DE MARZO AL 19 DE JUNIO DE 2020.

Tabla 1: EDAD EN AÑOS SEGÚN SEXO DE LOS HOSPITALIZADOS POR COVID-19 DEL 9 DE MARZO AL 19 DE JUNIO DE 2020.

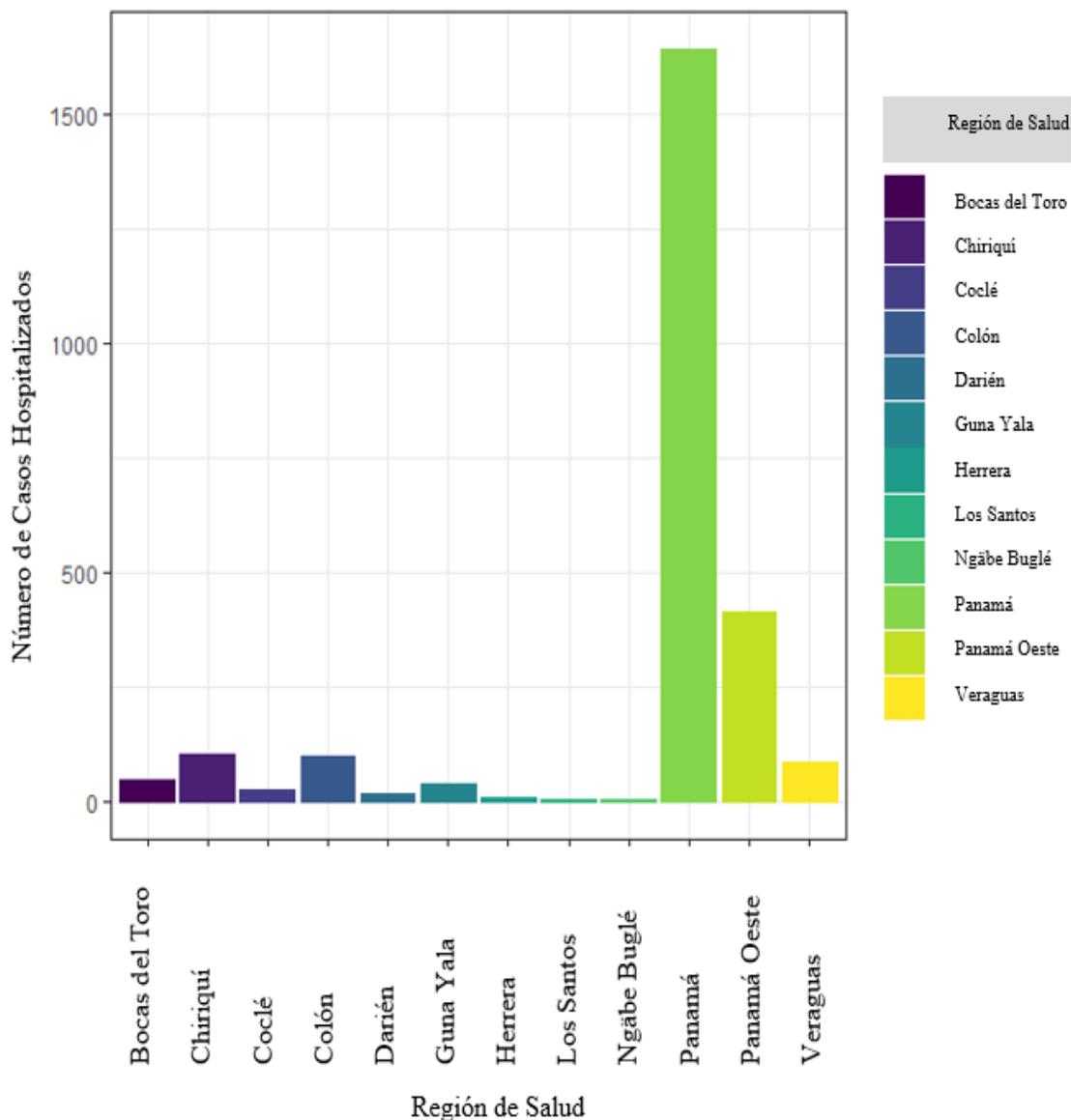
	Minimo	Percentilo	Media (DE)	Mediana	Percentilo	Máximo
		25		75		
<b>Hospitalizados</b>	1	54	68.38 (20.77)	69	83	102
<b>Femenino</b>	1	50	66.41 (22.24)	67	83	101
<b>Masculino</b>	1	57	69.63 (19.69)	70	84	102

DE: Desviación estándar.

FUENTE: ESTUDIO EPIDEMIOLOGICO DE LA INFECCIÓN POR COVID-19 Y SU SEVERIDAD: UNA COHORTE RETROSPECTIVA EN LA REPÚBLICA DE PANAMÁ, DEL 9 DE MARZO AL 19 DE JUNIO DE 2020.

## Región de Salud

GRÁFICO 2. NÚMERO DE CASOS HOSPITALIZADOS COVID-19 POR REGIÓN DE SALUD DEL 9 DE MARZO AL 19 DE JUNIO DE 2020.



FUENTE: ESTUDIO EPIDEMIOLÓGICO DE LA INFECCIÓN POR COVID-19 Y SU SEVERIDAD: UNA COHORTE RETROSPECTIVA EN LA REPÚBLICA DE PANAMÁ, DEL 9 DE MARZO AL 19 DE JUNIO DE 2020.

Los casos hospitalizados constituyen un 10.7% de los casos totales, con variaciones sustanciales dentro de las regiones, donde se distribuyen con mayor número de casos en las regiones de Panamá, Panamá Oeste, Chiriquí y Colón (ver GRÁFICO 2). La tasa de hospitalización más alta fue en Herrera (más del doble de la mayoría en otros lugares) y Guna Yala. Ngäbe Buglé, Darién y Bocas notablemente bajos (TABLA 2).

TABLA 2. TASA DE HOSPITALIZACIÓN DE LOS CASOS COVID-19 SEGÚN TOTAL DE CASOS REPORTADOS, POR REGIÓN DE SALUD, DEL 9 DE MARZO AL 19 DE JUNIO DE 2020.

REGIÓN DE SALUD	TASA DE HOSPITALIZACIÓN (%)
Bocas del Toro	6.0
Coclé	13.1
Colón	12.8
Chiriquí	13.2
Darién	3.9
Guna Yala	16.2
Herrera	26.7
Los Santos	13.7
Ngäbe Buglé	3.0
Panamá	11.2
Panamá oeste	9.8
Veraguas	9.3
<i>Dato Nacional</i>	10.7

*FUENTE: ESTUDIO EPIDEMIOLOGICO DE LA INFECCIÓN POR COVID-19 Y SU SEVERIDAD: UNA COHORTE RETROSPECTIVA EN LA REPÚBLICA DE PANAMÁ, DEL 9 DE MARZO AL 19 DE JUNIO DE 2020.*

## UCI

De los casos hospitalizados, 459 (18.49%) ameritaron UCI.

La mayoría de los pacientes que ameritaron hospitalización ingresaron directo desde su hogar 2068 (83.29%), mientras que 415 (16.71%) ingresaron desde aislamiento en un hotel hospital.

## Seguro Social

Pacientes no asegurados que resultaron hospitalizados: 722 (29.86%), donde la mayoría fueron atendidos por el sistema público 2352 (94.76%); Los pacientes asegurados constituyen 1761(79.14%).

## Casos Fatales

De los pacientes Hospitalizados, 427 (17.20%) resultaron en casos fatales.

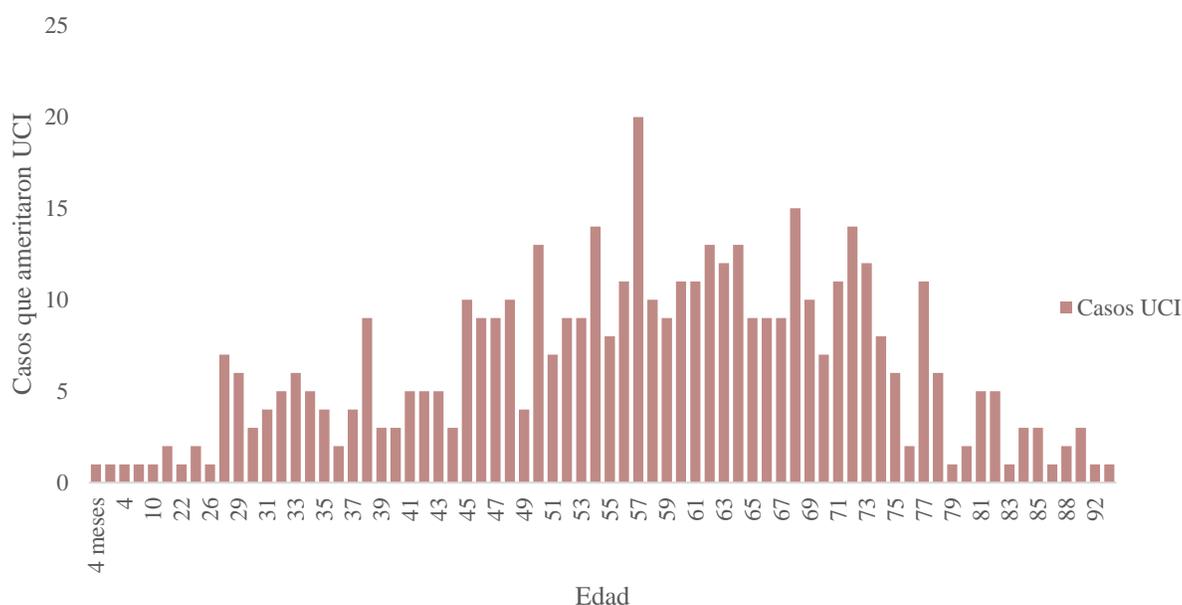
### Casos que ameritaron Unidad de Cuidados Intensivos: 459

Resumen de Casos que ameritaron UCI por COVID-19 en la República de Panamá, del 9 de marzo al 19 de junio de 2020.

Los 459 casos en UCI representan el 18,5% de los casos hospitalizados y el 2% de todos los casos.

En cuanto a la distribución por edad de los casos que ameritaron UCI se observa una media de 38.48 años, con una distribución entre 1 año y 72 años (ver gráfico 3 y tabla 3).

GRÁFICO 3. DISTRIBUCIÓN POR EDAD DE CASOS QUE AMERITARON UCI POR COVID-19 EN LA REPÚBLICA DE PANAMÁ, DEL 9 DE MARZO AL 19 DE JUNIO DE 2020.



*FUENTE: ESTUDIO EPIDEMIOLOGICO DE LA INFECCIÓN POR COVID-19 Y SU SEVERIDAD: UNA COHORTE RETROSPECTIVA EN LA REPÚBLICA DE PANAMÁ, DEL 9 DE MARZO AL 19 DE JUNIO DE 2020.*

TABLA 3. RESUMEN DE ESTADÍSTICAS POR EDAD Y SEXO DE LOS CASOS QUE AMERITARON UCI, DEL 9 DE MARZO AL 19 DE JUNIO DE 2020.

	<b>Mínimo</b>	<b>Percentile</b>	<b>Media (sd)</b>	<b>Med</b>	<b>Percentile</b>	<b>Máximo</b>
		<b>25</b>		<b>iana</b>	<b>75</b>	
<b>Casos UCI</b>	1	42	38.48 (15.56)	55	65	72
<b>Femenino</b>	2	26	38 (17.31)	39	52	72
<b>Masculino</b>	1	30	38.73(14.62)	39	65	71

*FUENTE: ESTUDIO EPIDEMIOLOGICO DE LA INFECCIÓN POR COVID-19 Y SU SEVERIDAD: UNA COHORTE RETROSPECTIVA EN LA REPÚBLICA DE PANAMÁ, DEL 9 DE MARZO AL 19 DE JUNIO DE 2020.*

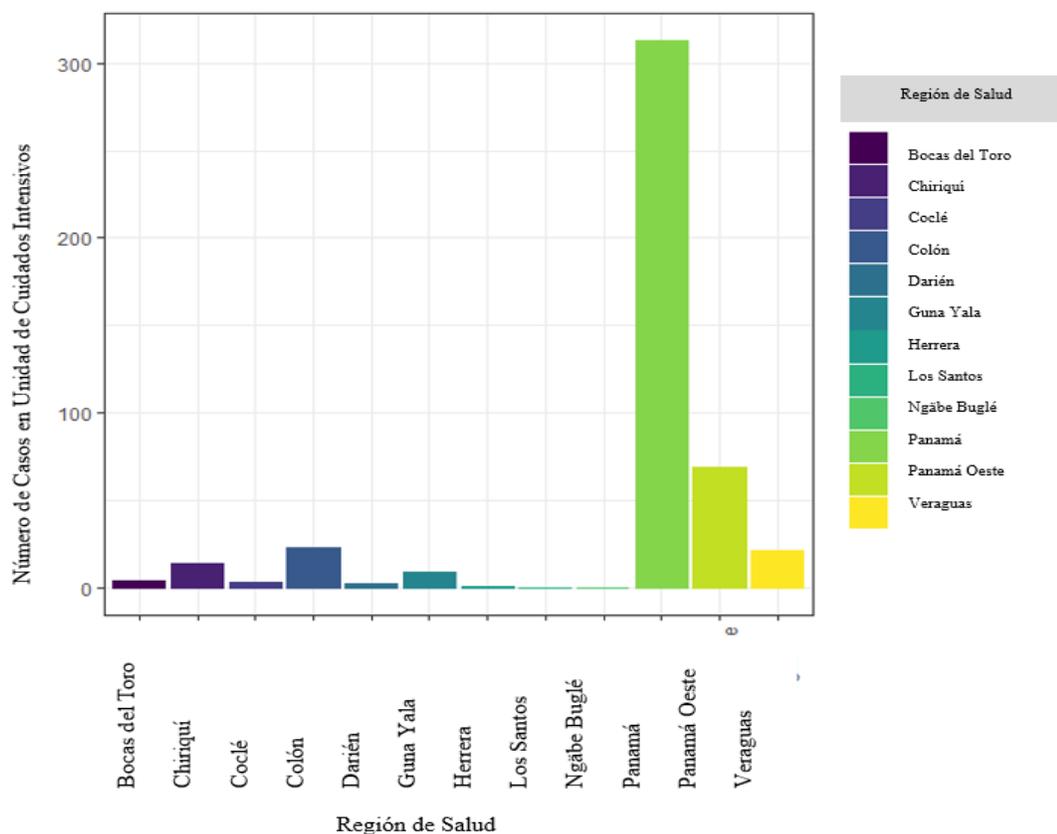
### Sexo

Los casos que ameritaron Unidad de cuidados Intensivos se distribuyeron así, en cuanto al sexo: Masculino 305 (66.45%) y Femenino 154 (33.55%)

### Región de Salud

En cuanto a los casos que ameritaron UCI, las regiones con mayor número de casos son Panamá, Panamá Oeste y Colón (ver gráfico 4). En este sentido, es importante señalar, que las regiones con mayor tasa de hospitalización destaca Veraguas, Colón y Guna Yala (ver tabla 4).

Gráfico 4. NÚMERO DE CASOS QUE AMERITARON UCI POR COVID-19 POR REGIÓN DE SALUD DEL 9 DE MARZO AL 19 DE JUNIO DE 2020



FUENTE: ESTUDIO EPIDEMIOLÓGICO DE LA INFECCIÓN POR COVID-19 Y SU SEVERIDAD: UNA COHORTE RETROSPECTIVA EN LA REPÚBLICA DE PANAMÁ, DEL 9 DE MARZO AL 19 DE JUNIO DE 2020.

De los casos UCI, 193 (42.05%) fallecieron. De estos, 43 (9.37%) provenían de un aislamiento en Hotel.

### Seguro Social

Pacientes no asegurados que resultaron en casos UCI: 115 (25.61%), los que en su mayoría fueron atendidos por el sistema público 429 (93.46%).

TABLA 4. TASA DE CASOS COVID-19 EN UCI, SEGÚN TOTAL DE CASOS HOSPITALIZADOS, POR REGIÓN DE SALUD, DEL 9 DE MARZO AL 19 DE JUNIO DE 2020.

<b>Región de Salud</b>	<b>Tasa de UCI (del total de casos) (%)</b>	<b>Tasa de UCI (de los casos hospitalizados) (%)</b>
Bocas	0.5	8.9
Chiriquí	1.8	13.9
Coclé	1.6	12.0
Colón	2.9	23.0
Darién	0.4	11.8
Guna Yala	3.6	22.5
Herrera	3.3	12.5
Los Santos	0	0
Ngäbe Buglé	0	0
Panamá	2.1	19.1
Panamá Oeste	1.6	16.7
Veraguas	2.3	25.0

*FUENTE: ESTUDIO EPIDEMIOLÓGICO DE LA INFECCIÓN POR COVID-19 Y SU SEVERIDAD: UNA COHORTE RETROSPECTIVA EN LA REPÚBLICA DE PANAMÁ, DEL 9 DE MARZO AL 19 DE JUNIO DE 2020.*

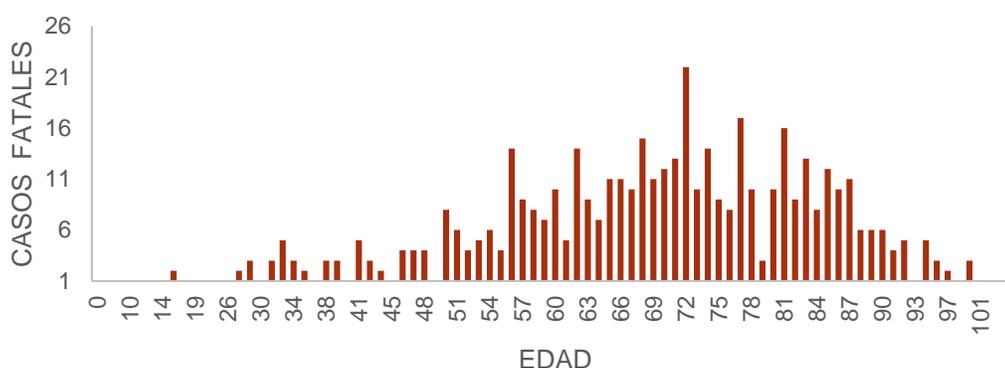
### Casos Fatales: 490

#### Distribución por edad de los Casos Fatales COVID-19

En cuanto a la distribución por edad de los casos fatales, se destaca una media de 51.93 años, variando 1 y 83 años (ver gráfico 5 y tabla 5).

GRÁFICO 5. DISTRIBUCIÓN POR EDAD DE CASOS FATALES COVID-19 EN LA REPÚBLICA DE PANAMÁ, DEL 9 DE MARZO AL 19 DE JUNIO DE 2020.

GRÁFICO 1. DISTRIBUCIÓN POR EDAD DE CASOS FATALES COVID-19 EN LA REPÚBLICA DE PANAMÁ, DEL 9 DE MARZO AL 19 DE JUNIO DE 2020.



FUENTE: ESTUDIO EPIDEMIOLÓGICO DE LA INFECCIÓN POR COVID-19 Y SU SEVERIDAD: UNA COHORTE RETROSPECTIVA EN LA REPÚBLICA DE PANAMÁ, DEL 9 DE MARZO AL 19 DE JUNIO DE 2020.

TABLA 5: RESUMEN DE ESTADÍSTICAS POR EDAD SEGÚN SEXO DE LOS CASOS FATALES COVID-19 DEL 9 DE MARZO AL 19 DE JUNIO DE 2020.

	Minimo	Percentile 25	Media (sd)	Mediana	Percentile 75	Máximo
<b>Casos Fatales</b>	1	42	51.93 (17.14)	55	65	83
<b>Femenino</b>	2	42	52.50 (18.30)	56	66	82
<b>Masculino</b>	1	41	51.66 (16.60)	53	65	83

FUENTE: ESTUDIO EPIDEMIOLÓGICO DE LA INFECCIÓN POR COVID-19 Y SU SEVERIDAD: UNA COHORTE RETROSPECTIVA EN LA REPÚBLICA DE PANAMÁ, DEL 9 DE MARZO AL 19 DE JUNIO DE 2020.

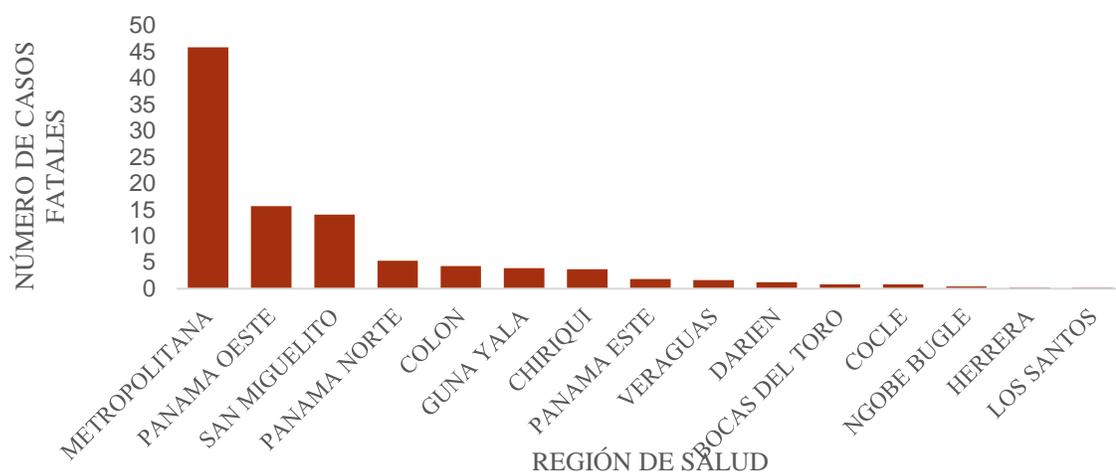
## Sexo

Masculino 335 (68.37%) y Femenino 155 (31.63%)

## Región de Salud

En cuanto a la distribución por región de los casos fatales, observamos que la región Metropolitana, Panamá Oeste y San Miguelito fueron las que más defunciones reportaron (ver gráfico 6).

GRÁFICO 6. NÚMERO DE CASOS FATALES COVID-19 POR REGIÓN DE SALUD DEL 9 DE MARZO AL 19 DE JUNIO DE 2020.



FUENTE: ESTUDIO EPIDEMIOLÓGICO DE LA INFECCIÓN POR COVID-19 Y SU SEVERIDAD: UNA COHORTE RETROSPECTIVA EN LA REPÚBLICA DE PANAMÁ, DEL 9 DE MARZO AL 19 DE JUNIO DE 2020.

## Hospitalizados /UCI

De los casos fatales, 427 (87.14%) fueron hospitalizados y 193 (39.39 %) requirieron UCI.

## Seguro Social

Pacientes no asegurados que resultaron en casos fatales: 139 (29.83%), los que en su mayoría fueron atendidos por el sistema público 469 (95.71%).

### **Análisis bivariado y Multivariado:**

De los 2,537 casos considerados severos por COVID-19 se aplicaron los criterios de inclusión y exclusión, por lo que el estudio incluyó a 2,440 casos de los cuales: el 69% (1,679) eran menores de 65 años, 62% (1,501) fueron hombres, con un promedio de días, desde el inicio de los síntomas hasta la hospitalización, de 7 (IC95%: 6 a 7), y, desde la hospitalización hasta la defunción, de 19 (IC95%:17 a 20). El número de hospitalizados fue de 2,391 (98%), en UCI 445 (18%) y fallecidos 458 (19%). Los síntomas, que con mayor frecuencia se registraron, fueron: fiebre (68%-1668), tos (62%-1526), disnea (44%-1082) y odinofagia (24%-584). Las comorbilidades más frecuentes los fueron: la hipertensión (23%-561) y la diabetes (13%-321). Los hábitos que declararon los pacientes tener fueron el tabaquismo (3%) y alcoholismo (2%) (Tabla 6).

**TABLA 6. CARACTERÍSTICAS DE 2,440 CASOS COVID-19 CON SEVERIDAD, EN LA REPÚBLICA DE PANAMÁ, DEL 9 DE MARZO AL 19 DE JUNIO DE 2020.**

<b>Características</b>	<b>N (%)</b>
Días desde el inicio de síntomas hasta la hospitalización	MEDIA=7 (IC95%:6 a 7)
Días desde la hospitalización hasta la defunción	MEDIA=19 (IC95%:17 a 20)
Sexo(masculino)	1501 (62%)
Edad (Menores de 65 años)	1679 (69%)
Hospitalizados	2391 (98%)
UCI	445 (18%)
Casos Fatales	458 (19%)
<b>Síntomas</b>	
Fiebre	1668 (68%)
Rinorrea	440 (18%)
Vómitos	61 (2%)
Dolor torácico	40(2%)
Asintomático	213 (9%)
Tos	1526 (62%)
Ageusia	60 (2%)
Anosmia	50 (2%)
Artralgia	26 (1%)
Cefalea	243 (10%)
Astenia	152 (6%)
Dolor abdominal	18 (1%)

ESTUDIO EPIDEMIOLÓGICO DE LA INFECCIÓN POR COVID-19 Y SU SEVERIDAD: UNA COHORTE RETROSPECTIVA EN LA REPÚBLICA DE PANAMÁ, DEL 9 DE MARZO AL 19 DE JUNIO DE 2020.

	Malestar	57 (2%)
	Hiporexia	35 (1%)
	Mialgias	40 (2%)
	Odinofagia	584 (24%)
	Escalofríos	21 (1%)
	Diarrea	210 (9%)
	Disnea	1082 (44%)
	Diabetes	321 (13%)
	Cáncer	62 (2%)
	Neuropatía crónica	56 (2%)
	Desnutrición	9 (0.4%)
	Enfermedad cardíaca	78 (3%)
Comorbilidades	Enfermedad hepática	10 (0.4%)
	Enfermedad renal	76 (3%)
	Enfermedad respiratoria	114 (5%)
	Hipertensión arterial	561 (23%)
	Inmunosupresión	86 (4%)
	Obesidad	139 (6%)
	Trasplante	13 (0.5%)
Hábitos	Alcoholismo	51 (2%)
	Tabaquismo	65 (3%)

a. IC: Intervalo de confianza

FUENTE: ESTUDIO EPIDEMIOLÓGICO DE LA INFECCIÓN POR COVID-19 Y SU SEVERIDAD: UNA COHORTE RETROSPECTIVA EN LA REPÚBLICA DE PANAMÁ, DEL 9 DE MARZO AL 19 DE JUNIO DE 2020.

### Pruebas de Significancia Estadística

Se realizó primero la **prueba de significancia estadística**: Prueba de chi cuadrado, con

$$x^2 = \frac{n(ad - bc)^2}{(a + c)(b + d)(a + b)(c + d)}$$

la siguiente fórmula:

Con los resultados de Chi Cuadrado:

Si  $Chi^2 > 3.84$  Los resultados del estudio no se deben al azar.

Si  $Chi^2 < 3.84$  Los resultados del estudio se deben al azar.

### Cálculo de $X^2$ de las variables a estudiar

Variable		$X^2$
Edad mayor de 65 años	Sí	1793.9
Sexo masculino	Sí	18.7
<b>Síntomas:</b>		
Fiebre	Sí	165.9

ESTUDIO EPIDEMIOLÓGICO DE LA INFECCIÓN POR COVID-19 Y SU SEVERIDAD: UNA COHORTE RETROSPECTIVA EN LA REPÚBLICA DE PANAMÁ, DEL 9 DE MARZO AL 19 DE JUNIO DE 2020.

Tos	Sí	187.2
Rinorrea	Sí	39.7
Vómitos	Sí	94.9
Dolor Torácico	Sí	10.6
Artralgia	Sí	0.9
Cefalea	Sí	133.1
Astenia	Sí	121.8
Dolor Abdominal	Sí	31.6
Malestar General	Sí	0.1
Hiporexia	Sí	47.8
Mialgias	Sí	0.8
Odinofagia	Sí	35.6
Escalofríos	Sí	0.8
Diarrea	Sí	80.9
Disnea	Sí	1747.7
Otros Síntomas	Sí	12.8

#### Comorbilidad

Cáncer	Sí	295.7
Neuropatía Crónica	Sí	263.4
Desnutrición	Sí	30.6
Diabetes	Sí	691.8
Enfermedad Cardíaca	Sí	257.9
Enfermedad Hepática	Sí	18.3
Enfermedad Renal	Sí	461.8
Enfermedad Resp crónica	Sí	54.5
Hemoglobinopatía	Sí	9.1
Hipertensión Arterial	Sí	714.8
Inmunosupresión	Sí	190.9
Obesidad	Sí	138.5
Trasplantado	Sí	24.7

#### Hábitos

Tabaquismo	Sí	129.9
Alcoholismo	Sí	121.6
Multimorbilidad	Sí	1086.9

Nota: En amarillo los resultados que no son significativos, se deben al azar.

ESTUDIO EPIDEMIOLOGICO DE LA INFECCION POR COVID-19 Y SU SEVERIDAD: UNA COHORTE RETROSPECTIVA EN LA REPUBLICA DE PANAMA, DEL 9 DE MARZO AL 19 DE JUNIO DE 2020.

**TABLA 7. FACTORES INDEPENDIENTES ASOCIADOS CON SEVERIDAD EN EL ANÁLISIS UNIVARIADO DE REGRESIÓN LOGÍSTICA DE 2,440 CASOS COVID-19, EN LA REPÚBLICA DE PANAMÁ, DEL 9 DE MARZO AL 19 DE JUNIO DE 2020.**

Variables	HOSPITALIZADOS			UCI			FALLECIDOS			
	OR	IC 95%	p	OR	IC 95%	p	OR	IC 95%	p	
Sexo										
Masculino	Referencia	-	-	Referencia	-	-	Referencia	-	-	
Femenino	0.83	(0.75-0.90)	<0.001	0.65	(0.54-0.80)	<0.001	0.61	(0.50-0.74)	<0.001	
Edad										
<64 años	Referencia	-	-	Referencia	-	-	Referencia	-	-	
>65 años	4.68	(4.24-5.16)	<0.001	7.03	(5.43-9.11)	<0.001	11.9	(8.82-16.05)	<0.001	
Síntomas										
Fiebre	Sí	1.82	(1.67-2.00)	<0.001	2.11	(1.71-2.6)	<0.001	1.81	(1.48-2.21)	<0.001
Tos	Sí	1.82	(1.67-1.99)	<0.001	2.66	(2.16-3.27)	<0.001	2.02	(1.67-2.46)	<0.001
Rinorrea	Sí	0.72	(0.12-0.14)	<0.001	0.78	(0.62-0.99)	0.045	0.70	(0.55-0.89)	0.004
Vómitos	Sí	4.16	(3.05-5.67)	<0.001	1.94	(0.91-4.15)	0.089	3.35	(1.85-6.07)	<0.001
Dolor Torácico	Sí	1.81	(1.27-2.60)	0.001	2.25	(1.14-4.41)	0.019	1.42	(0.63-3.22)	0.399
Artralgia	Sí	1.28	(0.84-1.96)	0.252	0.53	(0.13-2.13)	0.367	1.04	(0.38-2.81)	0.942
Cefalea	Sí	0.46	(0.40-0.53)	<0.001	0.35	(0.24-0.50)	<0.001	0.33	(0.23-0.48)	<0.001
Astenia	Sí	2.68	(2.22-3.23)	<0.001	2.71	(1.87-3.91)	<0.002	3.29	(2.35-4.61)	<0.001
Dolor Abdominal	Sí	4.03	(2.29-7.08)	<0.001	2.82	(0.88-9.05)	0.082	4.76	(1.89-11.99)	0.001
Malestar General	Sí	0.98	(0.75-1.31)	0.941	1.03	(0.56-1.88)	0.927	0.81	(0.42-1.58)	0.535
Hiporexia	Sí	3.59	(2.37-5.45)	<0.001	1.91	(0.70-5.22)	0.205	6.16	(3.35-11.31)	<0.001
Mialgias	Sí	0.89	(0.63-1.23)	0.472	0.49	(0.18-1.30)	0.152	0.47	(0.18-1.27)	0.136
Odinofagia	Sí	0.75	(0.68-0.83)	<0.001	0.82	(0.66-1.02)	0.077	0.57	(0.45-0.72)	<0.001
Escalofríos	Sí	1.40	(0.87-2.25)	0.167	1.84	(0.75-4.51)	0.185	1.41	(0.52-3.83)	0.498
Diarrea	Sí	2.00	(1.71-2.34)	<0.001	1.59	(1.12-2.27)	0.011	1.85	(1.33-2.57)	<0.001
Disnea	Sí	5.78	(5.28-6.34)	<0.001	8.12	(6.70-9.84)	<0.001	9.06	(7.48-10.97)	<0.001
Otros Síntomas	Sí	1.60	(1.24-2.07)	<0.001	2.18	(1.37-3.49)	0.001	1.64	(0.97-2.77)	0.064

ESTUDIO EPIDEMIOLÓGICO DE LA INFECCIÓN POR COVID-19 Y SU SEVERIDAD: UNA COHORTE RETROSPECTIVA EN LA REPÚBLICA DE PANAMÁ, DEL 9 DE MARZO AL 19 DE JUNIO DE 2020.

Comorbilidades										
Cáncer	Sí	13.6	(9.22-20.04)	<0.001	4.51	(2.27-8.98)	<0.001	16.10	(10.32-25.12)	<0.001
Neuropatía Crónica	Sí	13.42	(8.92-20.19)	<0.001	7.05	(3.82-12.98)	<0.001	18.61	(11.83-29.26)	<0.001
Desnutrición	Sí	8.34	(3.31-21.02)	<0.001	2.91	(0.39-21.90)	0.300	29.92	(11.55-77.52)	<0.001
Diabetes	Sí	5.66	(4.90-6.54)	<0.001	5.64	(4.38-7.27)	<0.001	7.20	(5.71-9.09)	<0.001
Enfermedad Cardíaca	Sí	9.02	(6.51-12.48)	<0.001	6.61	(3.96-11.06)	<0.001	12.49	(8.28-18.85)	<0.001
Enfermedad Hepática	Sí	4.69	(2.07-10.62)	<0.001	2.06	(0.28-15.25)	0.48	8.90	(3.04-26.02)	<0.001
Enfermedad Renal	Sí	28.68	(17.97-45.77)	<0.001	4.96	(2.49-9.90)	<0.001	18.09	(11.53-28.41)	<0.001
Enfermedad Resp crónica	Sí	2.14	(1.73-2.64)	<0.001	2.35	(1.55-3.54)	<0.001	3.20	(2.25-4.57)	<0.001
Hemoglobinopatía	Sí	2.31	(1.25-4.27)	<0.001	0.84	(0.12-6.05)	0.859	1.60	(0.39-6.58)	0.514
Hipertensión Arterial	Sí	3.97	(3.56-4.42)	<0.001	4.50	(3.66-5.54)	<0.001	6.02	(4.97-7.30)	<0.001
Inmunosupresión	Sí	5.57	(4.23-7.34)	<0.001	4.30	(2.60-7.11)	<0.001	7.18	(4.78-10.80)	<0.001
Obesidad	Sí	3.15	(2.57-3.86)	<0.001	4.06	(2.86-5.78)	<0.001	2.63	(1.75-3.94)	<0.001
Trasplantado	Sí	4.52	(2.30-8.89)	<0.001	2.83	(0.68-11.80)	0.154	4.11	(1.26-13.43)	0.019
Hábitos										
Tabaquismo	Sí	5.02	(3.68-6.83)	<0.001	4.05	(2.28-7.18)	<0.001	5.84	(3.59-9.50)	<0.001
Alcoholismo	Sí	5.79	(4.06-8.25)	<0.001	3.79	(1.91-7.51)	<0.001	3.99	(2.08-7.66)	<0.001
Multimorbilidad										
No		Referencia	-	-	Referencia	-	-	Referencia	-	-
Sí		6.39	(5.64-7.24)	<0.001	5.67	(4.52-7.11)	<0.001	9.75	(7.99-11.90)	<0.001

- b. UCI: Unidad de Cuidados Intensivos  
c. OR: Odds Ratio

FUENTE: ESTUDIO EPIDEMIOLÓGICO DE LA INFECCIÓN POR COVID-19 Y SU SEVERIDAD: UNA COHORTE RETROSPECTIVA EN LA REPÚBLICA DE PANAMÁ, DEL 9 DE MARZO AL 19 DE JUNIO DE 2020.

Tabla 8. MODELO DE REGRESIÓN LOGÍSTICA MULTINOMIAL PARA HOSPITALIZACIÓN EN UCI Y CASOS FATALES SEGÚN SEXO, EDAD, SÍNTOMAS, HÁBITOS Y COMORBILIDADES ASOCIADAS DE 2,440 CASOS COVID-19 CON SEVERIDAD, EN LA REPÚBLICA DE PANAMÁ, DEL 9 DE MARZO AL 19 DE JUNIO DE 2020.

		Severidad <sup>a</sup>								
		UCI					FALLECIDOS			
		OR	95% de intervalo de confianza para Exp(B)		p	OR	95% de intervalo de confianza para Exp(B)		p	
Límite inferior	Límite superior		Límite inferior	Límite superior						
Características	Sexo Masculino	Masculino	1.47	1.10	1.96	<0.05	1.58	1.24	2.02	<0.05
	Edad Menor de 65 años	Menor de 65 años	1.41	1.00	1.99	0.05	0.24	0.19	0.31	<0.05
Síntomas	Fiebre	Sí	1.03	0.73	1.46	0.84	1.01	0.77	1.32	0.96
	Rinorrea	Sí	0.84	0.58	1.21	0.35	1.19	0.87	1.63	0.27
	Vómito	Sí	0.72	0.24	2.11	0.54	0.93	0.44	1.95	0.84
	Dolor torácico	Sí	2.09	0.91	4.80	0.08	0.73	0.26	2.04	0.55
	Asintomático	Sí	1.15	0.62	2.13	0.66	0.69	0.38	1.24	0.21
	Tos	Sí	1.24	0.89	1.74	0.20	1.13	0.86	1.48	0.38
	Ageusia	Sí	0.57	0.19	1.70	0.31	1.06	0.46	2.41	0.90
	Anosmia	Sí	0.71	0.24	2.11	0.54	0.22	0.05	0.99	0.05
	Artralgia	Sí	3.6E-08	0.00	. <sup>c</sup>	1.00	0.91	0.28	2.91	0.87
	Cefalea	Sí	0.68	0.42	1.12	0.13	0.85	0.56	1.31	0.46
Astenia	Sí	1.52	0.86	2.66	0.15	1.17	0.74	1.84	0.51	
Dolor abdominal	Sí	0.55	0.07	4.52	0.58	1.66	0.50	5.53	0.41	

	Malestar general	Sí	1.57	0.73	3.38	0.25	0.89	0.41	1.95	0.78
	Hiporexia	Sí	0.30	0.04	2.28	0.24	1.41	0.62	3.19	0.41
	Mialgias	Sí	0.67	0.20	2.30	0.52	0.81	0.27	2.44	0.70
	Odinofagia	Sí	1.19	0.86	1.64	0.29	0.78	0.57	1.05	0.10
	Escalofríos	Sí	2.22	0.59	8.38	0.24	1.01	0.29	3.51	0.98
	Diarrea	Sí	0.87	0.51	1.47	0.59	0.93	0.61	1.42	0.74
	Disnea	Sí	1.63	1.22	2.16	<0.05	2.13	1.67	2.71	<0.05
Comorbilidades	Diabetes	Sí	1.44	0.99	2.09	0.06	1.72	1.26	2.36	<0.05
	Cancer	Sí	0.55	0.13	2.44	0.44	2.48	1.34	4.58	<0.05
	Neurocronicas	Sí	0.58	0.13	2.57	0.48	1.30	0.66	2.56	0.45
	Desnutrición	Sí	2.9E-08	2.9E-08	2.9E-08		6.37	1.20	33.72	<0.05
	Enfermedad cardiaca	Sí	1.33	0.58	3.06	0.50	1.47	0.83	2.60	0.19
	Enfermedad hepática	Sí	2.28	0.24	21.58	0.47	2.04	0.46	9.09	0.35
	Enfermedad renal	Sí	3.9E-08	0.00	. <sup>c</sup>	0.99	1.80	1.00	3.25	0.05
	Enfermedad respiratoria	Sí	0.80	0.38	1.65	0.54	1.45	0.90	2.35	0.13
	Hipertensión	Sí	1.43	1.01	2.01	<0.05	1.36	1.03	1.79	<0.05
	Inmunosupresión	Sí	0.61	0.21	1.76	0.36	1.82	1.05	3.16	<0.05
	Obesidad	Sí	1.56	0.92	2.66	0.10	1.19	0.71	1.99	0.51
	Trasplante	Sí	9.5E-08	0.00	. <sup>c</sup>	1.00	0.47	0.11	1.99	0.31

Hábitos	Tabaquismo	Sí	1.29	0.52	3.21	0.58	1.10	0.56	2.16	0.79
	Alcoholismo	Sí	0.53	0.17	1.65	0.27	0.39	0.16	0.95	<0.05

a. La categoría de referencia es: HOSPITALIZADO.

b. Este parámetro está establecido en cero porque es redundante.

\* No se puede calcular por cuentas bajas.

*FUENTE: ESTUDIO EPIDEMIOLÓGICO DE LA INFECCIÓN POR COVID-19 Y SU SEVERIDAD: UNA COHORTE RETROSPECTIVA EN LA REPÚBLICA DE PANAMÁ, DEL 9 DE MARZO AL 19 DE JUNIO DE 2020.*

Al comparar los sujetos del estudio que llegan a la UCI y fallecen, con referencia a los hospitalizados, se encontró que las mayores probabilidades de ingresar a una UCI se presentan en hombres (OR= 1.47), 41% más en personas con una edad menor de 65 años (OR=1.41), 63% más en personas con disnea (OR=1.63), y 43% más en personas con Diabetes (OR=1.44) e hipertensos (OR=1.43) (Tabla 8).

En los fallecidos (Comparados con los hospitalizados), los resultados indican que la mayor probabilidad de morir se presenta en: los hombres (OR=1.59), personas con edades de 65 a más años (OR= 4.17), con disnea (OR=2.08), que padecen diabetes (OR=1.75), cáncer (OR=2.44), desnutrición (OR=6.25), enfermedad renal (OR=1.06), inmunosupresión (OR=1.92) e hipertensión (OR=1.35) (Tabla 8).

TABLA 9. REGRESIÓN DE COX PARA LOS DIAS DESDE EL INICIO DE LOS SÍNTOMAS HASTA LA HOSPITALIZACIÓN SEGÚN SEXO, EDAD, SÍNTOMAS, HÁBITOS Y COMORBILIDADES ASOCIADAS DE 2,440 CASOS COVID-19 CON SEVERIDAD, EN LA REPÚBLICA DE PANAMÁ, DEL 9 DE MARZO AL 19 DE JUNIO DE 2020.

<b>Variables en la ecuación</b>					
		<b>95.0% CI para HR</b>			
	<b>Bloque 1</b>	<b>HR</b>	<b>Inferior</b>	<b>Superior</b>	<b>p</b>
Paso 1	Odinofagia	0.81	0.72	0.92	<0.05
Paso 2	Masculino	0.88	0.80	0.98	<0.05
	Odinofagia	0.81	0.72	0.91	<0.05
Paso 3	Masculino	0.88	0.79	0.97	<0.05
	Rinorrea	0.85	0.74	0.98	<0.05
	Odinofagia	0.84	0.74	0.95	<0.05
Paso 4	Masculino	0.88	0.79	0.97	<0.05
	Edad de 65 años o más	1.12	1.01	1.24	<0.05
	Rinorrea	0.85	0.74	0.98	<0.05
	Odinofagia	0.85	0.75	0.96	<0.05
Paso 5	Masculino	0.87	0.79	0.97	<0.05
	Edad de 65 años o más	1.15	1.03	1.28	<0.05
	Rinorrea	0.86	0.75	0.98	<0.05
	Odinofagia	0.85	0.75	0.97	<0.05
	Hipertensión	0.86	0.77	0.97	<0.05
Paso 6	Masculino	0.88	0.79	0.97	<0.05
	Edad de 65 años o más	1.14	1.02	1.26	<0.05
	Rinorrea	0.85	0.75	0.98	<0.05
	Odinofagia	0.85	0.75	0.97	<0.05
	Disnea	1.11	1.00	1.23	<0.05

ESTUDIO EPIDEMIOLÓGICO DE LA INFECCIÓN POR COVID-19 Y SU SEVERIDAD: UNA COHORTE RETROSPECTIVA EN LA REPÚBLICA DE PANAMÁ, DEL 9 DE MARZO AL 19 DE JUNIO DE 2020.

	Hipertensión	0.86	0.76	0.96	<0.05
Paso 7	Masculino	0.88	0.79	0.97	<0.05
	Edad de 65 años o más	1.14	1.03	1.27	<0.05
	Rinorrea	0.88	0.77	1.01	0.07
	Tos	0.87	0.78	0.97	<0.05
	Odinofagia	0.88	0.77	1.00	0.05
	Disnea	1.14	1.03	1.26	<0.05
	Hipertensión	0.86	0.76	0.97	<0.05

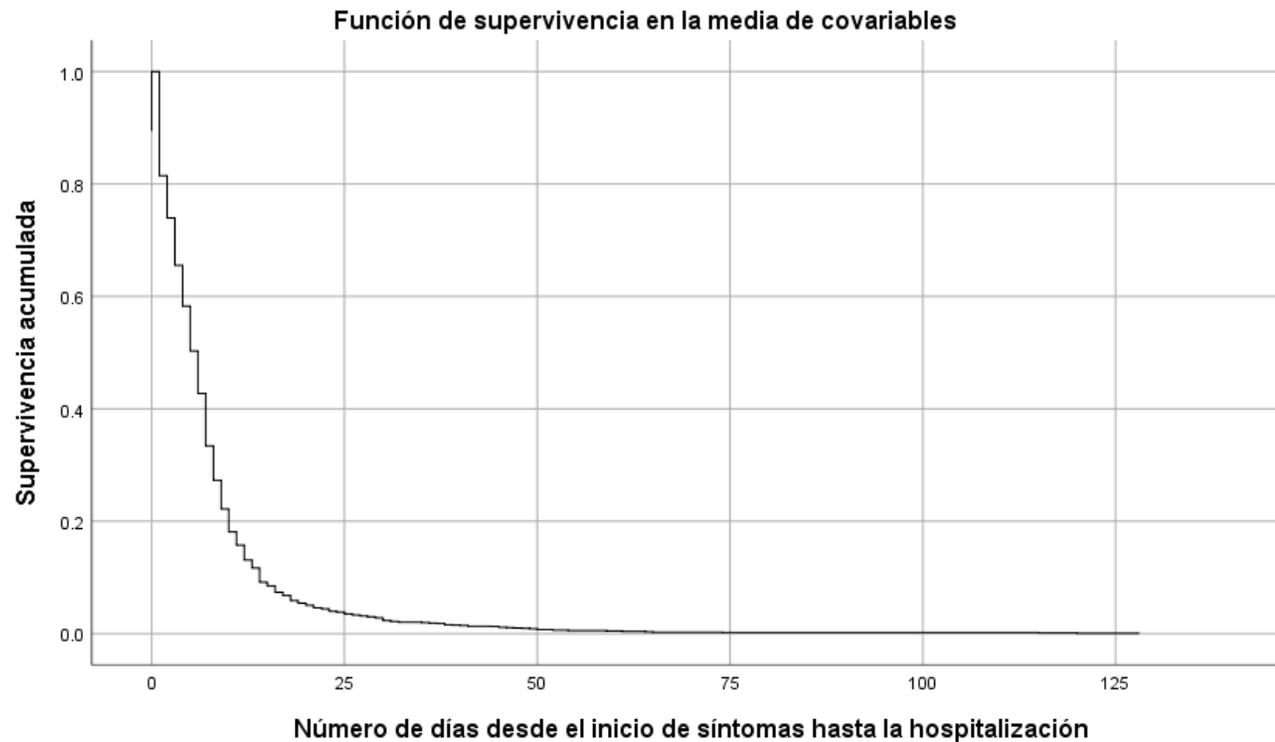
HR???

FUENTE: ESTUDIO EPIDEMIOLÓGICO DE LA INFECCIÓN POR COVID-19 Y SU SEVERIDAD: UNA COHORTE RETROSPECTIVA EN LA REPÚBLICA DE PANAMÁ, DEL 9 DE MARZO AL 19 DE JUNIO DE 2020.

Los pacientes con tos, odinofagia e hipertensión (14% menos) tienen una menor probabilidad (13%, 12% y 14%, respectivamente) de ser hospitalizados en tanto, los pacientes de sexo femenino, el grupo edades de 65 años y más y, disnea tienen una mayor probabilidad (14% más, respectivamente) de ser hospitalizados al aumentar los días desde el inicio de los síntomas. La probabilidad de fallecer aumenta el doble (al transcurrir los días de hospitalización) si padece de hiporexia (Riesgo=2.068) y 38% si se padece de disnea (Riesgo=1.385) (Tabla 9).

La probabilidad de no ser hospitalizado disminuye al aumentar los días desde el inicio de los síntomas (Gráfico 7).

GRÁFICO 7. FUNCIÓN DE SUPERVIVENCIA SEGÚN EL NÚMERO DE DÍAS DESDE EL INICIO DE SÍNTOMAS HASTA LA HOSPITALIZACIÓN DE 2,440 CASOS COVID-19 CON SEVERIDAD, EN LA REPÚBLICA DE PANAMÁ, DEL 9 DE MARZO AL 19 DE JUNIO DE 2020.



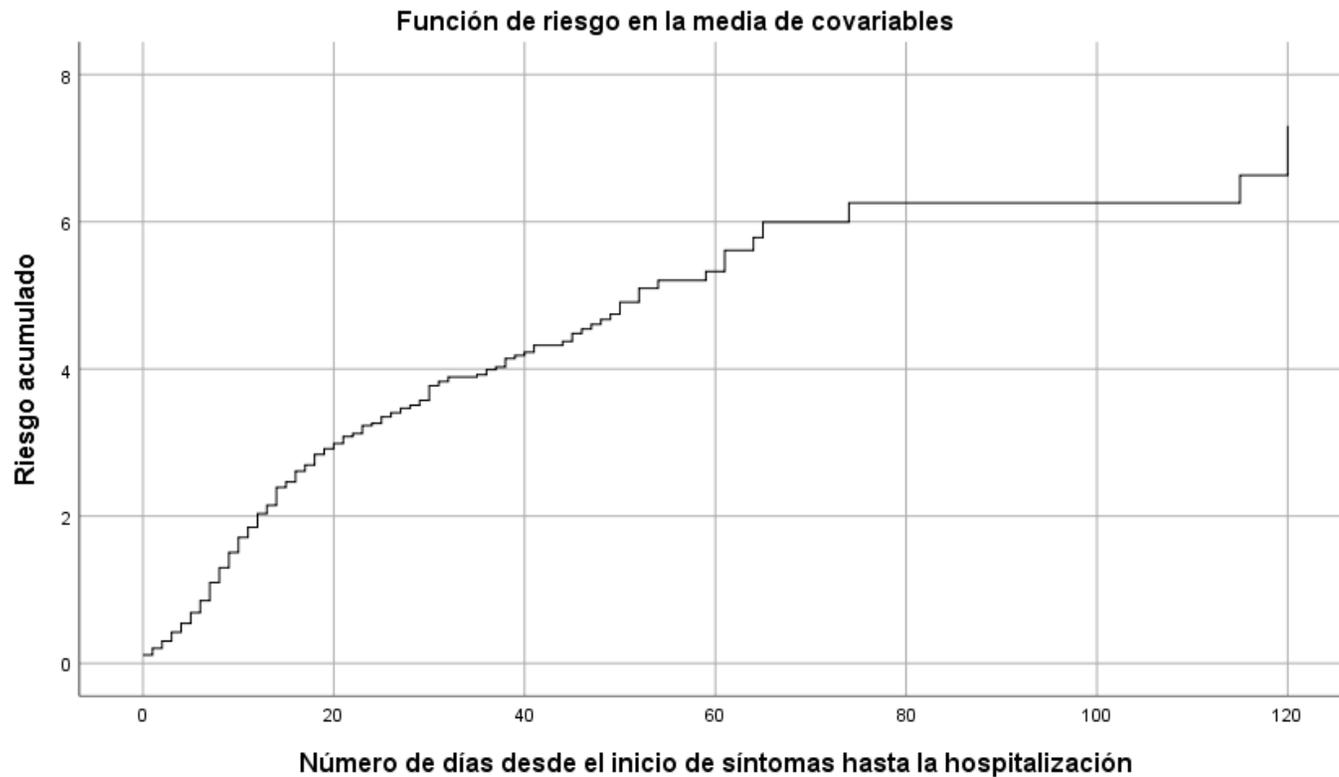
*FUENTE: ESTUDIO EPIDEMIOLÓGICO DE LA INFECCIÓN POR COVID-19 Y SU SEVERIDAD: UNA COHORTE RETROSPECTIVA EN LA REPÚBLICA DE PANAMÁ, DEL 9 DE MARZO AL 19 DE JUNIO DE 2020.*

---

ESTUDIO EPIDEMIOLÓGICO DE LA INFECCIÓN POR COVID-19 Y SU SEVERIDAD: UNA COHORTE RETROSPECTIVA EN LA REPÚBLICA DE PANAMÁ, DEL 9 DE MARZO AL 19 DE JUNIO DE 2020.

El riesgo de ser hospitalizado aumenta al aumentar los días desde el inicio de los síntomas (Gráfico 8).

GRÁFICO 8. FUNCIÓN DE RIESGO SEGÚN EL NÚMERO DE DÍAS DESDE EL INICIO DE SÍNTOMAS HASTA LA HOSPITALIZACIÓN DE 2,440 CASOS COVID-19 CON SEVERIDAD, EN LA REPÚBLICA DE PANAMÁ, DEL 9 DE MARZO AL 19 DE JUNIO DE 2020.



*FUENTE: ESTUDIO EPIDEMIOLÓGICO DE LA INFECCIÓN POR COVID-19 Y SU SEVERIDAD: UNA COHORTE RETROSPECTIVA EN LA REPÚBLICA DE PANAMÁ, DEL 9 DE MARZO AL 19 DE JUNIO DE 2020.*

ESTUDIO EPIDEMIOLÓGICO DE LA INFECCIÓN POR COVID-19 Y SU SEVERIDAD: UNA COHORTE RETROSPECTIVA EN LA REPÚBLICA DE PANAMÁ, DEL 9 DE MARZO AL 19 DE JUNIO DE 2020.

La probabilidad de fallecer aumenta el doble (al transcurrir los días de hospitalización) si padece de hiporexia (Riesgo=2.068) y 38% si se padece de disnea (Riesgo=1.39) (Tabla 10).

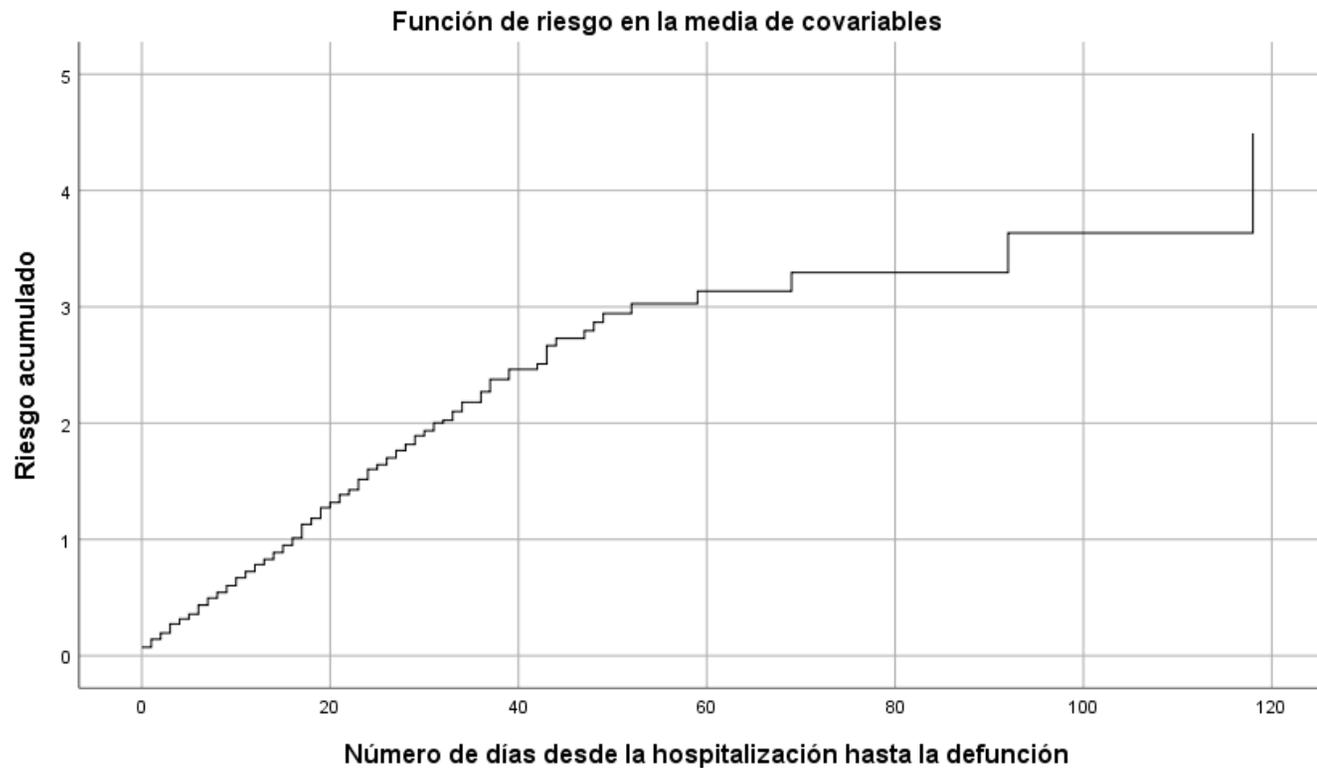
TABLA 10. REGRESIÓN DE COX PARA LOS DIAS DESDE LA HOSPITALIZACIÓN HASTA EL FALLECIMIENTO SEGÚN SEXO, EDAD, SÍNTOMAS, HÁBITOS Y COMORBILIDADES ASOCIADAS DE 2,440 CASOS COVID-19 CON SEVERIDAD, EN LA REPÚBLICA DE PANAMÁ, DEL 9 DE MARZO AL 19 DE JUNIO DE 2020. (MÉTODO: AVANZAR POR PASOS-RAZÓN DE VEROSIMILITUD).

<b>Bloque 1</b>		HR	95.0% CI para HR		p
			Inferior	Superior	
Paso 1	disnea	1.39	1.14	1.69	0.00
Paso 2	hiporexia	2.07	1.13	3.78	0.02
	disnea	1.39	1.14	1.68	0.00

*FUENTE: ESTUDIO EPIDEMIOLÓGICO DE LA INFECCIÓN POR COVID-19 Y SU SEVERIDAD: UNA COHORTE RETROSPECTIVA EN LA REPÚBLICA DE PANAMÁ, DEL 9 DE MARZO AL 19 DE JUNIO DE 2020.*

El riesgo de morir aumenta al aumentar los días de hospitalización (Gráfico 9).

GRÁFICO 9. FUNCIÓN DE RIESGO SEGÚN EL NÚMERO DE DÍAS DESDE EL INICIO DE SÍNTOMAS HASTA LA DEFUNCIÓN DE 2,440 CASOS COVID-19 CON SEVERIDAD, EN LA REPÚBLICA DE PANAMÁ, DEL 9 DE MARZO AL 19 DE JUNIO DE 2020.



*FUENTE: ESTUDIO EPIDEMIOLÓGICO DE LA INFECCIÓN POR COVID-19 Y SU SEVERIDAD: UNA COHORTE RETROSPECTIVA EN LA REPÚBLICA DE PANAMÁ, DEL 9 DE MARZO AL 19 DE JUNIO DE 2020.*

ESTUDIO EPIDEMIOLÓGICO DE LA INFECCIÓN POR COVID-19 Y SU SEVERIDAD: UNA COHORTE RETROSPECTIVA EN LA REPÚBLICA DE PANAMÁ, DEL 9 DE MARZO AL 19 DE JUNIO DE 2020.

## DISCUSIÓN

Buscando conocer los factores pronósticos de la severidad de la infección por COVID-19 se realizó esta investigación en busca de aportar aquellas estrategias de salud pública y el adecuado manejo clínico de la enfermedad. Los resultados son consistentes con los análisis actuales que consideran la edad (Huang C, 2020) (Wu Z, 2020) (Park M, 2020) (Wang D, 2020) (Chen N, 2020), el sexo masculino, la diabetes e hipertensión como los factores de riesgo más importantes para la gravedad de la COVID-19. Sin embargo, nuestros hallazgos también sugieren que los casos con desnutrición, inmunosupresión y cáncer mostraron tener mayor riesgo en términos de severidad de la enfermedad.

### **EDAD:**

La mediana de edad de los hospitalizados de este estudio se ubicó a los 69 años, siendo la población estudiada mayor en referencia a los estudios similares realizados, donde la misma se ubicaba entre los 62 a 63 años (Matthew J Cummings, 2020) (Safiya Richardson, 2020). Este estudio evidencia más riesgo para ingresar a una UCI en casos con edad menor de 65 años (OR=1.41); pero llama la atención que para fallecer el riesgo aumenta 3 veces más en casos con edad mayor de 65 años. En estudios previos los adultos mayores son los que mayormente presentan enfermedad grave (Huang C, 2020) (Wu Z, 2020) (Park M, 2020) (Wang D, 2020) (Chen N, 2020) y sobre todo para aquellos en el grupo de edad de 75 años o más (OR 3.5, IC al 95%: 2.5- 4.8) y 65 a 74 años (OR 2.9, 2.1- 4.0) (Christopher M Petrilli, 2020) donde el riesgo es mayor para hospitalizarse y presentar

enfermedad severa (Xiaoyu Fang, 2020). Es importante señalar que en otros estudios las edades menores de 69 años (entre 40-69 años) (OR = 1.586, IC del 95%: 0.824-3.053) (Kandi Xu, 2020) se consideraron casos con mayor severidad lo que es coincidente con este estudio.

Por lo general la edad avanzada se asocia con más comorbilidades, una defensa inmunitaria más débil y niveles más altos de citocinas proinflamatorias que contribuyen a que la COVID-19 pueda ser más severo (Yiyin Chen, 2021); por esto, al aumentar los días desde el inicio de los síntomas hasta la hospitalización el grupo de edad de 65 años y más tendrá una mayor probabilidad de ser hospitalizados, según los resultados obtenidos en este estudio, pero es importante considerar que los casos con edades menores de 65 años tendrán, quizás dos formas de considerarse, ya sea, porque para el ingreso a una UCI se consideran más a aquellos que tienen una menor edad (por mayor probabilidad de sobrevivir) o que puede que lleguen de forma más tardía a hospitalizarse y que requieran de UCI (quizás por no percibir el peligro hasta que ya presentan la hipoxemia), sin embargo, no presentan mayor riesgo a morir que los mayores de 65 años.

### **SEXO:**

Los resultados de este estudio indican una mayor probabilidad de ingresar a UCI en hombres (OR= 1.47); así mismo este grupo presenta mayor probabilidad de ser un caso fatal (OR=1.59). El sexo femenino tiene una mayor probabilidad de ser hospitalizadas al aumentar los días desde el inicio de los síntomas. Estos resultados son consistentes con algunos estudios que destacan al sexo masculino con una fuerte asociación con la gravedad

y con mal pronóstico de COVID-19 (OR 2.8; 2.4-3.2), (OR 1.5; 1.3-1.8), (Xiaoyu Fang, 2020) (Christopher M Petrilli, 2020) (Matthew J Cummings, 2020) (Giacomo Grasselli, 2020).

La severidad de la COVID-19 podría decirse que se presenta distinto entre los casos de sexo masculino y femenino, lo que se puede atribuir a las diferencias hormonales involucradas en los procesos inflamatorios, los niveles de expresión de ECA 2 (enzima convertidora de angiotensina 2), de la proteína TMPRSS2 (proteína endotelial que está implicada en la entrada y la extensión viral del SARS-CoV-2) y el estilo de vida (Iziah E Sama, 2020) (Tu Haitao, 2020).

#### **COMORBILIDAD:**

- **Hipertensión arterial:** En este estudio la hipertensión representó un 23% del universo, lo que está muy por debajo de lo revelado en la prevalencia en Panamá (Ministerio de Salud de Panamá, Instituto Conmemorativo Gorgas de Estudio de la Salud, 2019).

No se asoció ninguna comorbilidad con el riesgo de progresar desde el inicio de los síntomas a la hospitalización en cuanto a severidad por COVID-19; sin embargo, este estudio muestra que los casos sin hipertensión arterial tenían mayor riesgo de progresar en cuanto a la severidad (HR 1.16; 1.03 -1.32), algo contradictorio en cuanto a que, si se asocia la hipertensión con severidad, pero no con que progrese más rápido la COVID-19.

Hay pruebas contundentes que sugieren asociaciones entre la hipertensión y los niveles elevados de ECA 2 plasmática y la regulación positiva de ADAM17 (proteasa que regula la disminución de la ECA 2 al escindir el receptor de la superficie celular, desplazando así el eje protector ECA 2 - angiotensina 1-7-enfermedad - acumulación de angiotensina 2), que puede aumentar la gravedad de COVID-19 en pacientes hipertensos (Girish Pathangey, 2020). En este estudio, los casos que se reportaron como hipertensos, con referencia a los casos hospitalizados, tenían mayor probabilidad de llegar a una UCI (OR=1.41) y de ser caso fatal (OR=1.35). Esto es consistente con diversos estudios que encontraron que la hipertensión es un factor de riesgo independiente de severidad por COVID-19 (OR: 2.01; P = 0.003) (Ya-Dong Gao, 2021) OR de 2.36 (IC del 95%: 1.46–3.83) y aún el riesgo era mayor ya que la hipertensión aumentaba el OR para ser un caso fatal en 3.05 (IC del 95%: 1.57–5.92) por COVID-19 (Kandi Xu, 2020).

- **Diabetes mellitus:** Este estudio identificó a los casos que reportaron ser diabéticos, con referencia a los hospitalizados, con una mayor probabilidad de llegar a una UCI (OR=1.45) y de ser caso fatal (OR=1.75). Estos OR son menor a lo encontrado en estudios previos donde se reportaban OR de 2.47  $p < 0.001$  (Wang B, 2020) (Yang J, 2020) (CDC COVID-19 Response Team, 2020) (HR, 1.18; IC del 95%, 1.01-1.39) (Giacomo Grasselli, 2020) (Yongli Yan, 2020) y en donde esta resultó ser la segunda comorbilidad más frecuente con un aumento significativo del riesgo de ingreso en la UCI (OR: 2.79, IC del 95%: 1.85-4.22,  $p < 0,0001$ ) (Loris Roncon, 2020).

Fisiológicamente, en la diabetes la expresión de la enzima convertidora de angiotensina 2 aumenta en los pulmones y otros tejidos; situación que conlleva a un mayor riesgo debido a que es el receptor de entrada del SARS-CoV-2, lo que se asocia a inflamación crónica, activación de células endoteliales y resistencia a la insulina que agrava la respuesta inflamatoria y conduce a disfunción de la barrera alveolocapilar (Ya-Dong Gao, 2021) (Girish Pathangey, 2020).

- **Enfermedad pulmonar obstructiva crónica:** No se encontró asociación entre los casos que reportaron tener EPOC y la severidad de la COVID-19 en este estudio. Hay estudios que indican que la EPOC no es un factor predisponente para la infección por SARS-CoV-2, pero una vez que el paciente desarrolla la enfermedad tiene un riesgo elevado de hospitalización (OR 1.36), ingreso en UCI (OR 1.20) y recibir tratamiento ventilación mecánica invasiva (OR 1.49 (Ya-Dong Gao, 2021).); otros estudios evidenciaron un mayor riesgo de severidad de la COVID-19 en estos pacientes con EPOC (OR: 5.97, P <0.001) (Wang B, 2020) (Yang J, 2020) (CDC COVID-19 Response Team, 2020) (Girish Pathangey, 2020). La actividad del sistema renina angiotensina es alta en los pulmones y esto sumado a que cuando hay toxicidad viral directa que hace que se desprendan los neumocitos tipo II, se forme membrana hialina con una respuesta inflamatoria intersticial, disfunción endotelial y desregulación de la ECA 2 lo que potenciaría la COVID-19 (Girish Pathangey, 2020). Los pacientes con EPOC coexistente se caracterizaron por una reducción de los linfocitos T CD4 + y T CD8 + y linfocitos B y niveles

elevados de citocinas, incluido el factor de necrosis tumoral  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), IL-10, IL-8 e IL-6 (Ya-Dong Gao, 2021).

- **Enfermedad renal:** En este estudio, la enfermedad renal no fue significativa para el ingreso a una UCI, en referencia con los hospitalizados, la probabilidad de ser caso fatal fue mayor en los casos con enfermedad renal (OR=1.06).

El riñón es un órgano blanco del SARS-CoV-2, donde se replica en casi el 30% de los pacientes infectados; y según informes histopatológicos de pacientes COVID-19 post mortem puede causar desde lesión del túbulo proximal con pérdida del borde en cepillo, vasculitis, degeneración vacuolar no isométrica y necrosis, consecuencia de los efectos combinados de toxicidad viral, trombosis y tormenta de citocinas. También es importante señalar que el riñón es abundante en ECA 2, lo que lo hace aún más susceptible a la severidad de la COVID-19 (esta se reduce a nivel local y aumenta en el plasma) (Girish Pathangey, 2020).

Los pacientes con enfermedad renal crónica tienen una alta prevalencia de comorbilidades lo que podría contribuir a los peores resultados entre estos pacientes con COVID-19. En investigaciones previas, la enfermedad renal se asoció como fuerte predictor de ingreso hospitalario por COVID-19 (OR 2.6, 1.9 -3.6) (Christopher M Petrilli, 2020). Igualmente, en otros estudios previos, no se asoció con un mayor riesgo para el ingreso a UCI (Wang B, 2020) (Yang J, 2020) (CDC COVID-19 Response Team, 2020).

- **Obesidad:** Este estudio no encontró asociación significativa entre la severidad de la COVID-19 y la obesidad. La alteración de la elasticidad de la pared torácica y la reducción de la distensibilidad del sistema respiratorio que conduce a una función pulmonar dañada, un estado proinflamatorio y niveles de interleucina IL-6 y un mayor riesgo de trombosis contribuyen a un mayor riesgo de severidad por COVID-19 en pacientes obesos. La ECA 2 se sobre expresa en los adipocitos; hay una mayor expresión de moléculas relacionadas con el SARS-CoV-2, resistencia a la insulina lo que son aspectos que pueden influir en la mayor severidad del COVID-19 en obesos (Girish Pathangey, 2020).

En un gran estudio de cohorte de 433,995 pacientes con COVID-19, los pacientes obesos tenían un mayor riesgo de hospitalización (RR 2.20); además un  $IMC \geq 35 \text{ kg} / \text{m}^2$  es de mayor riesgo de ingreso en la UCI (OR 3.6) en pacientes COVID-19 <60 años y aquellos con IMC superior a  $40 \text{ kg} / \text{m}^2$  tenían mayor riesgo de mortalidad en menores de 50 años (OR 5.1) (Girish Pathangey, 2020). Valores similares a los realizados en otros estudios donde cualquier aumento en el (IMC) (p. Ej., Para  $IMC > 40$ : 2.5, 1.8-3.4) era fuerte predictor para la hospitalización o severidad (Christopher M Petrilli, 2020).

- **Cáncer:** Los resultados de estudio demuestran que la probabilidad de ser caso fatal será mayor en pacientes con historia de cáncer (OR 2.44) pero no fue significativo para el ingreso a UCI con referencia a los hospitalizados.

Los pacientes con cáncer tienen la inmunidad comprometida lo que los hace susceptibles a todo tipo de infecciones, entre ellas el SARS-CoV-2. Por lo general, estos pacientes tienen IL-6 elevada, procalcitonina (PCT), dímero D, linfocitos reducidos, TNF- $\alpha$  elevado, reducción de CD4 +, reducción de albúmina-globulina, todos identificados como factores de riesgo para severidad por COVID-19 (Girish Pathangey, 2020).

Estos pacientes por lo general son de edad avanzada y tienen muchas comorbilidades, por lo que en algunos estudios las conclusiones son contradictorias en cuanto a la severidad de la COVID-19 por tener muchos factores de confusión. En ciertos estudios los pacientes con cáncer tenían un riesgo más alto de severidad que aquellos sin comorbilidades (OR 3.61; IC del 95%: 2.59-5.04,  $p < 0,001$ ) y si tenían un diagnóstico inicial de cáncer > 24 meses antes de la infección se asoció con una mayor severidad (OR 1.74; IC del 95%: 0.71-4.26) (Girish Pathangey, 2020).

- **Desnutrición:** En este estudio, la desnutrición se asoció con una mayor probabilidad de ser caso fatal en pacientes COVID-19 (OR=6.25).

La desnutrición interactúa con las infecciones en un círculo vicioso en el que no solo aumenta el riesgo y la gravedad de las infecciones, sino que también podría ser el resultado de una infección, para lo cual es importante que se realice una intervención temprana para los pacientes con COVID-19 que se encuentren en riesgo nutricional (Tao Li, 2020). La misma afecta la fuente de adipocitocinas, (que

alteran la función de macrófagos y las células T), se reduce los niveles de leptina (lo que produce defectos inmunitarios), se altera la activación del complemento y se atrofia el timo. También se tienen efectos negativos sobre las reservas de proteínas debido a los efectos catabólicos de las proteínas de fase aguda como la proteína C reactiva y las IL, empeorando un estado de fragilidad preexistente. La desnutrición se considera un factor pronóstico negativo, ya que se ha demostrado previamente que la desnutrición intrahospitalaria se asocia a la duración de la estancia hospitalaria (Debora Fedele, 2021).

No se encontró estudios en los que se asociara la desnutrición con la severidad de la COVID-19, generalmente los estudios se basan en como los pacientes COVID-19 progresan rápidamente a un estado de malnutrición durante su estancia hospitalaria.

- **Inmunosupresión:** No se pudo determinar a través de otros estudios por la escasez de literatura al respecto, para así tener la asociación de riesgo exacta para la inmunosupresión y así comparar con los resultados de este estudio, donde la probabilidad de ser caso fatal se determinó con un mayor riesgo en pacientes con inmunosupresión (OR=1.92).

La respuesta inmune eficaz del huésped, incluida la inmunidad innata y adaptativa contra el SARS-CoV-2, parece controlar infección; pero la severidad podría asociarse con la producción excesiva de citocinas proinflamatorias

"tormenta de citocinas" que conducen a un síndrome de dificultad respiratoria aguda. (Abdurrahman TUFAN, 2020).

Entre las principales patologías que tienen inmunosupresión destaca el VIH/SIDA, cuyos pacientes que reciben su terapia antirretroviral, tienen un riesgo reducido tanto de infección viral y de severidad de estas (lo que se ha visto en otros coronavirus). Se realizaron diversos estudios para buscar asociación entre el VIH y la severidad de la COVID-19, lo que se ha llegado a concluir que el VIH no está asociado con una mayor susceptibilidad a la infección por SARS-CoV-2; sin embargo, existe alguna asociación como factor de riesgo de enfermedad grave y mortalidad. Otras patologías en donde se afecta el sistema inmune son en errores innatos de inmunidad, lo cuales también se han asociado como un factor de riesgo de severidad de la COVID-19 grave (Ya-Dong Gao, 2021).

- **Neuropatía crónica:** No se encontraron estudios en donde se asociarían la severidad de la COVID-19 y la neuropatía crónica; así como también este estudio no encontró asociación en esto.
- **Enfermedad cardíaca:** los resultados de este estudio demuestran que no hay asociación significativa entre la enfermedad cardíaca y la severidad de la COVID-19.

Los mecanismos de lesión cardíaca no están bien establecidos, pero es probable que impliquen un aumento del estrés cardíaco debido a insuficiencia

respiratoria e hipoxemia, infección miocárdica directa por SARS-CoV-2, lesión indirecta de la respuesta inflamatoria sistémica o una combinación de los 3 factores (Akbarshakh Akhmerov, 2020).

Un estudio encontró que los pacientes con lesión cardíaca tenían un mayor riesgo de muerte tanto desde el momento del inicio de los síntomas (índice de riesgo, 4.26 (IC 95% 1.92-9.49) como desde el momento de la admisión (índice de riesgo, 3.41 (IC del 95%, 1.62-7.16) (Ghazal Aghagoli B. G., 2020).

- **Enfermedad hepática:** En este estudio no se encontró asociación significativa entre la severidad de la COVID-19 y la enfermedad hepática.

En el hígado, el SARS-CoV-2 tiene un efecto citopático directo con una reacción inmune incontrolada, sepsis o lesión hepática por la mayor expresión de los receptores ECA 2 en los colangiocitos. Además, la COVID-19 puede causar un empeoramiento de la enfermedad hepática crónica subyacente, lo que lleva a una descompensación y una insuficiencia hepáticas con una mayor mortalidad (Dinesh Jothimani, 2020). Un estudio en Estados Unidos encontró que la enfermedad hepática preexistente se asoció con la mortalidad por COVID-19 (RR 2.8; IC del 95%: 1.9–4.0  $P < 0,001$ ) (Ya-Dong Gao, 2021).

- **Trasplante:** Todavía existe mucha incertidumbre asociada con la COVID-19 en población receptora de trasplante, pero se sugiere que la gravedad de la infección

por SARS-CoV-2 postrasplante aumenta (tasa de letalidad combinada del 20%) (Mario Fernández-Ruiz, 2020); esto no concuerda con los resultados de esta investigación, donde no se asoció con la severidad, el estado de ser receptor de trasplante.

En un estudio retrospectivo de casos y controles de pacientes receptores de trasplantes que fueron hospitalizados por COVID-19 concluyó que el estado del trasplante en sí no se asoció con la mortalidad en el análisis univariante (OR 0.9 IC 0.36-2.2  $p = 0.8$  o análisis multivariado (OR 1.11 IC 0.37-3.31  $p = 0.85$ ) (Zohra S. Chaudhry, 2020).

## SÍNTOMAS

- **Fiebre:** Algo que distingue a los coronavirus, como por ejemplo el SARS-CoV-2, de alta patogenicidad es la "tormenta de citocinas" que incluyen las IL-1 $\beta$  e IL-6, quienes también son promovidas por las células T y B. Esta reacción de respuesta al virus es desencadenante de la respuesta antiviral que incluye el aumento de temperatura (por una producción temprana de interferones (INF)); situación que se esperaría en este tipo de infecciones virales, pero generalmente, esta reacción será más evidente cuando se tiene cargas virales más altas y una respuesta inmune deteriorada (Galdiero, 2020).

Este estudio no encontró asociación significativa entre la severidad de la COVID-19 y la fiebre, lo que difiere de algunas investigaciones donde si se encontró asociación, como, por ejemplo, una revisión sistemática evidenció que la

fiebre es un factor de riesgo de COVID-19 severo (fiebre: OR = 2.11 (1.11, 4.02) (Lizhen Xu, 2020). Otro estudio también obtuvo resultados en donde los pacientes con fiebre tenían un mayor riesgo de ventilación mecánica (HR: 2.31; IC del 95%: 1.95-2.75) y mortalidad (HR: 1.51, IC del 95%: 1.32-1.72) que aquellos sin fiebre. Así mismo otro estudio reciente encontró que los niveles séricos de IL-6 eran más altos en pacientes con COVID-19 con fiebre lo que contribuye a la tormenta de citoquinas (Ya-Dong Gao, 2021).

- **Rinorrea:** Generalmente, la rinorrea no es una manifestación común en los pacientes con COVID-19 (2.1%) (Mohammad Waheed El-Anwar, 2020). Cuando el SARS-CoV-2 entra al cuerpo, generalmente por gotitas respiratorias, se une a las células epiteliales nasales en el tracto respiratorio superior y su principal receptor en las células es ECA 2 (altamente expresado en las células epiteliales nasales). El virus se replica y propaga localmente, y en las células ciliadas en las vías respiratorias conductoras estas empiezan una migración al tracto respiratorio superior (Parasher, 2021). En este estudio no se encontró asociación significativa entre la severidad de la COVID-19 y la rinorrea, de hecho, no se encontraron publicaciones que asociaron esto como un factor de riesgo de severidad de la COVID-19.
- **Vómitos:** La evidencia de estudios anteriores del SARS indicó que el coronavirus tiene un tropismo en el tracto gastrointestinal (tanto el SARS-CoV como el MERS-

CoV), ya que las células epiteliales intestinales humanas eran altamente susceptibles al virus y podrían mantener una replicación viral robusta (Sunny H Wong, 2020). El primer caso COVID-19 notificado en los E.U presentó síntomas digestivos como náuseas, vómitos y diarrea (I-Cheng Lee, 2020). No hubo asociación significativa entre la severidad de la COVID-19 y los vómitos, tampoco se encontraron publicaciones que asociaron esto como un factor de riesgo de severidad de la COVID-19.

- **Dolor torácico:** La frecuencia del dolor torácico en pacientes con COVID-19 varía entre el 0 y el 34%, y este síntoma puede ser un factor de riesgo de neumonía severa por COVID-19 (Sadiye Murat, 2020). En nuestro estudio, la frecuencia de dolor torácico fue de 2% y no se encontró asociación significativa con la severidad de la COVID-19. Esto difiere, al compararse con una revisión sistemática en donde si hubo asociación, y este se consideró un factor de riesgo de severidad (OR = 2.11, IC del 95% = 1.30–3.42,  $p = 0.002$ ) (Abdul Barek, 2020).
- **Tos:** Como se había comentado antes, el SARS-CoV-2 entra en el tracto respiratorio superior y es ahí donde el virus se replica y propaga localmente (Parasher, 2021) provocando una serie de síntomas entre los cuales destaca la tos. En este estudio, la tos ocupa el segundo lugar en frecuencia de síntomas (62%), pese a esto, los pacientes con tos tienen una menor probabilidad (13%) de ser hospitalizados, según los resultados de este estudio, además no se asoció este

síntoma con la severidad de la COVID-19. Este contrasta con un estudio de revisión sistemática sobre la severidad de la COVID-19 donde la tos se asoció con enfermedad más severa (OR, 1.52; IC 95%: 1.23-1.88;  $p < 0,001$  (Xiaomei Wu, 2020). También otro metaanálisis del efecto de los síntomas clínicos sobre la severidad de los casos COVID-19 señala a la tos como una asociación significativa con la severidad de los casos (OR = 1.41, IC 95% = 1.11-1.77,  $p = 0,004$ ) (Abdul Barek, 2020).

- **Ageusia:** Aún se desconocen los mecanismos fisiopatológicos que conducen a las disfunciones olfativas y gustativas en la infección por COVID-19. Los estudios han demostrado que la lengua tiene una expresión muy alta de receptores ECA 2 en comparación con los tejidos bucales y gingivales, lo que representa un alto riesgo de unión viral y ageusia por daño del receptor del gusto (Madhu Jasti, 2020) (Jerome R. Lechien, 2020).. El 2% de los casos en este estudio tuvieron ageusia dentro sus manifestaciones clínicas de COVID-19; no se asoció la ageusia con la severidad de la infección y no se encontró estudios que demostraran que la ageusia es un factor de riesgo para la severidad por COVID-19.
- **Anosmia:** Generalmente los virus que dan lugar al resfriado común o las infecciones del tracto respiratorio superior causan pérdida del olfato post infecciosa, esto es debido a que los virus podrían infectar neuronas periféricas, lo que lleva a una rápida propagación trans neuronal a regiones de la corteza

(piriforme y cortezas infra límbicas), los ganglios basales (núcleo pálido ventral y regiones preópticas laterales) y el mesencéfalo (rafe dorsal) y estas regiones están conectadas con el bulbo olfatorio (Jerome R. Lechien, 2020).

En este estudio, la anosmia se presentó en 2% de los casos estudiados, cabe destacar, que, en el período del estudio, no se consideraba la anosmia como un síntoma de la COVID-19. Al comparar, fue menos prevalente que otro estudio donde se notificó alteración del olfato en el 6% de los pacientes incluidos, mientras que en otro 5.1% de los casos estudiados presentaron anosmia. Sin embargo, estudios posteriores muestran una incidencia mucho mayor. La mayoría de los estudios de COVIDS-19 no mencionaron la afección del olfato, en particular los informes tempranos y primarios, y la mayoría de los pacientes con COVID-19 (66%) informaron una recuperación completa de sus funciones químico sensibles durante el curso de la enfermedad (Mohammad Waheed El-Anwar, 2020). También es importante señalar, que este estudio no encontró asociación entre la severidad de la COVID-19 y la anosmia, igualmente no se encontraron estudios, hasta la fecha, que hayan podido tener una asociación significativa de este síntoma con la severidad.

- **Mialgias / Artralgia:** La artralgia es un síntoma clínico importante que se observa en muchas infecciones por virus y para la COVID-19 los datos sobre manifestaciones reumáticas son muy limitados (Wiwanitkit, 2020). El daño sinovial viral directo es un mecanismo plausible para la artralgia, dado que también se

encontró que ECA 2 estaba presente en el tejido sinovial, sin embargo, no ha habido estudios previos que demuestren la presencia de SARS-CoV-2 en el tejido sinovial (Caroline Wei Shan Hoong, 2021). En este estudio el 1% de los casos presentaron artralgia; no se asoció este síntoma con severidad de la COVID-19. Tampoco se encontraron estudios que demostraran a la artralgia como un factor de riesgo de severidad por COVID-19,

Para el caso de las mialgias, un 2% de los casos la padeció, al igual que la artralgia, no se asoció con la severidad de la COVID-19.

Estos resultados obtenidos, tanto para mialgias y la artralgia, concuerdan con un estudio que no encontró diferencias significativas en la probabilidad de desarrollar neumonía en pacientes con y sin molestias musculoesqueléticas (6.8% frente a 9.7%, OR 0.68, IC del 95%: 0.26 a 1.76,  $p = 0.426$ ) (Caroline Wei Shan Hoong, 2021).

- **Cefalea:** La cefalea se observó en pacientes con una COVID-19 de leve a moderada; en parte, se creía que era secundaria a la elevación de mediadores inflamatorios en el cuerpo y la disminución del flujo sanguíneo cerebral por hipoxia y cambios endoteliales por viremia (Madhu Jasti, 2020) (Jerome R. Lechien, 2020).

La fisiopatología de la cefalea podría explicarse de la siguiente manera: Tras la unión del SARS-CoV-2, la primera posibilidad de los mecanismos de la cefalea podría ser una invasión directa de las terminaciones del nervio trigémino en la cavidad nasal, luego de esto las células endoteliales con alta expresión de ECA 2

podría desempeñar un papel en la activación trigémino -vascular que conduce a la cefalea y por último, puede haber liberación de mediadores proinflamatorios y citocinas en las terminaciones del nervio trigémino a nivel perivascular. En un estudio sobre la cefalea se observó que la misma es prevalente en casos severos (17%) versus el 10% en casos más leves, lo que podría sugerir que la inflamación y la hipoxia correlacionadas con la gravedad de la enfermedad (Hayrunnisa Bolay, 2020).

Para este estudio, la cefalea se presentó en 10% de los casos y la misma no se asoció a la severidad de la COVID-19. Tampoco se encontraron estudios que demostraran esta asociación.

- **Astenia:** En este estudio, la astenia no se asoció a la severidad de la COVID-19. Tampoco se encontraron estudios que demostraran esta asociación; sin embargo, en un estudio la astenia tenía mayor probabilidad de mortalidad hospitalaria (OR 1.59; IC del 95% 1.08-2.32) (Lorène Zerah, 2020).
- **Malestar general:** En este estudio, el malestar general no se asoció a la severidad de la COVID-19. Tampoco se encontraron estudios que demostraran esta asociación.

- **Hiporexia:** Para este estudio, la probabilidad de fallecer aumenta el doble (al transcurrir los días de hospitalización) si padece de hiporexia (Riesgo=2.068), lamentablemente no se encontraron estudio que demostraran esta asociación.
- **Odinofagia:** La odinofagia no se asoció a la severidad de la COVID-19. Tampoco se encontraron estudios que demostraran esta asociación.
- **Escalofríos:** No se asoció a la severidad de la COVID-19 a los escalofríos. Tampoco se encontraron estudios que demostraran esta asociación.
- **Diarrea / Dolor abdominal:** Este estudio no encontró asociación significativa entre la severidad de la COVID-19 y la diarrea, ni con el dolor abdominal, sin embargo, se identificó, en un estudio, a la diarrea como factor de riesgo para la severidad de la COVID-19 (OR 24.35; IC del 95%, 3.58-165.6; P = 0.001), lo que difiere con este estudio (Feng He, 2020). Igualmente en otro estudio, la diarrea (OR, 9.62; IC del 95%, 1.57-18.31; P = 0.011) fue un factor de riesgo para los pacientes hospitalizados por COVID-19 con ventilación mecánica (Ming Lei, 2020).. La evidencia de estudios anteriores del SARS indicó que el coronavirus tiene un tropismo en el tracto gastrointestinal (tanto el SARS-CoV como el MERS-CoV), ya que las células epiteliales intestinales humanas eran altamente susceptibles al virus y podrían mantener una replicación viral robusta. Esto puede explicar la ocurrencia frecuente de diarrea en la infección por coronavirus. De este tropismo no escapa el SARS-CoV-2 quien se une al dominio de unión del receptor ECA 2 que se expresa abundantemente en el tracto gastrointestinal, especialmente en los intestinos delgado y grueso (Sunny H Wong, 2020).

Los pacientes con síntomas digestivos presentaban manifestaciones, que incluían anorexia (83,8%), vómitos (0,8%), diarrea (29,3%) y dolor abdominal (0,4%). En comparación con los pacientes sin síntomas digestivos, los que presentan síntomas digestivos tienen un mayor tiempo desde el inicio hasta el ingreso y un peor pronóstico (I-Cheng Lee, 2020).

- **Disnea:** El cuerpo carotídeo es el principal quimiorreceptor arterial periférico, capaz de censar los cambios en la PaO<sub>2</sub>, la PaCO<sub>2</sub> y de pH, así como transducirlos en señales nerviosas reguladoras de respuestas ventilatorias, circulatorias y endócrinas, que permiten una adaptación a la hipoxemia, la acidosis y la hipercapnia. En este sitio hay alta presencia de la enzima ECA2, donde el SARS-CoV-2 tiene mucha afinidad y que en las etapas tempranas de la COVID-19 podría alterar su capacidad para detectar los niveles de oxígeno sanguíneo, dando lugar a una incapacidad para “darse cuenta” de la reducción de oxígeno en las arterias. Esto toma importancia cuando la mayor parte de los pacientes al no notar la hipoxemia, no se evidencia la disnea y generalmente ya acuden cuando hay mayor gravedad a la atención hospitalaria; esto podría explicar el porque al comparar los sujetos de este estudio en la UCI, con referencia a los hospitalizados, se encontró que las mayores probabilidades de ingresar a una UCI se presentan en los casos que presentaron disnea (OR=1.61); así mismo en los fallecidos (comparados con los hospitalizados), los resultados indican que la mayor probabilidad de morir se presentó en casos con disnea (OR=2.08). De igual manera, los casos con disnea

tienen una mayor probabilidad (14% más, respectivamente) de ser hospitalizados al aumentar los días desde el inicio de los síntomas y su probabilidad de fallecer aumenta (al transcurrir los días de hospitalización) un 38% si presenta disnea (Riesgo=1.385); muchos son los estudios que corroboran estos resultados, como por ejemplo, una revisión sistemática sobre los factores de riesgo de los pacientes con COVID-19 que progresan a enfermedad crítica evidenció que la disnea es un factor de riesgo de COVID-19 severo (OR = 8.83 [2.82, 27.67]) (Lizhen Xu, 2020). Situación similar en otro análisis de regresión multivariante mostró que la taquipnea (frecuencia respiratoria sobre 24 veces por min) (OR, 4.78; IC del 95%, 1.08-13.17; P = 0,037) fue un factor de riesgo para los pacientes hospitalizados por COVID-19 con ventilación mecánica (Ming Lei, 2020).

Al investigar características y factores pronósticos en pacientes adultos mayores con COVID-19, con regresión de Cox resultó la disnea (HR 2.35, P = 0,001), como fuerte predictor de muerte (Lang Wang, 2020). Otro estudio mostró que la disnea (HR, 3.96; IC del 95%, 1.42-11) fueron factores de riesgo independientes asociados con un desenlace fatal (Ruchong Chen, 2020).

En los pacientes con cáncer diagnosticados con COVID-19, la disnea se asoció con un mayor riesgo de gravedad (OR: 2.60; IC del 95%: 1.00-6.76) y mortalidad (OR: 4.94; IC del 95%: 1.99-12.25) (Ya-Dong Gao, 2021).

### **Limitantes**

Por ser un estudio con diseño retrospectivo de una base de datos, el sesgo de mala clasificación y de selección pudo ocurrir.

Hay muchas variables importantes para predecir la gravedad de la enfermedad que pudieron ser estudiados (como los hallazgos de laboratorio) pero que lamentablemente no se incluía en la base de datos.

La generalización de estos hallazgos podría ser limitado por el tamaño de la muestra, que, aunque es significativa, los resultados deben ser validados basado en una población mucho mayor, en lo que respecta a las cifras actuales de casos de severidad de la COVID-19.

## CONCLUSIONES

Una edad menor de 65 años evidencia más riesgo para ingresar a una UCI (OR=1.41) para la COVID-19; pero para fallecer el riesgo aumenta 3 veces más en casos con edad mayor de 65 años; lo que implica que el mayor grado de severidad se asociará con tener edad mayor o igual de 65 años.

El sexo masculino está asociado con un mayor grado de severidad de la COVID-19 (probabilidad de ingresar a UCI y de ser un caso fatal).

Entre las enfermedades que tienen mayor probabilidad de tener mayor grado de severidad (llegar a una UCI y ser caso fatal) se encuentran la hipertensión y diabetes.

Los resultados no fueron significativos para asociar la EPOC, la obesidad y la enfermedad renal con la severidad de la COVID-19 en los casos del estudio.

La enfermedad renal está asociada a una mayor probabilidad de un mayor grado de severidad (ser un caso fatal).

En cuanto a los síntomas de la COVID-19: la diarrea no tuvo resultados significativos como para asociarla con la severidad. A diferencia de esto, la disnea, se encontró que las mayores probabilidades de ingresar a una UCI se presentan en los casos que presentaron disnea (OR=1.61); y la mayor probabilidad de morir se presentó en casos con disnea (OR=2.08). De igual manera, los casos con disnea tienen una mayor probabilidad (14% más) de ser hospitalizados al aumentar los días desde el inicio de los síntomas y su probabilidad de fallecer aumenta (al transcurrir los días de hospitalización) un 38% si presenta disnea (Riesgo=1.385).

## RECOMENDACIONES

Diseñar estrategias para promover y educar al público en general acerca de los factores de riesgo importantes para la severidad de la COVID-19, encaminados a comunicar quién está en mayor riesgo de contraer la enfermedad, en lugar de hacer una generalización amplia. Los mensajes podrían plasmarse en afiches educativos, infografías y mensajes en diferentes medios en donde se comuniquen factores de riesgo como mínimo: edad mayor de 65 años, hipertensión, diabetes y enfermedad renal.

Capacitación continua para todos los profesionales de la salud con respecto a concienciar sobre la severidad de los pacientes con signos y síntomas de factores específicos como la disnea, así podrían comunicarse como desencadenantes para buscar atención o para un traslado oportuno a un nivel más alto de atención. Factores como la fiebre, artralgia y mialgia tienen una consistencia baja para predecir la gravedad de la enfermedad y no deben confiarse en ellos para la evaluación clínica.

Fortalecer la promoción de la salud de manera comunitaria a través de charlas educativas y diferentes metodologías de comunicación en salud (reuniones con personas claves, educación en las escuelas, afiches instalaciones de salud, entre otras), para que aquellos casos en un aislamiento domiciliario puedan identificar cuando se presente disnea, y así comunicarse de manera oportuna y buscar atención.

Promover en las sociedades científicas y profesionales este tema de investigación para facilitar la comprensión o el surgimiento de nuevas dudas que den paso a investigaciones de mayor complejidad, esto en búsqueda de la identificación de aquellos factores que se consideren de riesgo para la severidad de la COVID-19, al no resultar estadísticamente significativos.

## BIBLIOGRAFÍA

- Abdul Barek, A. A. (2020). Impact of age, sex, comorbidities and clinical symptoms on the severity of COVID-19 cases: A meta-analysis with 55 studies and 10014 cases. *Heliyon* 2020, 12.
- Abdurrahman TUFAN, A. A.-C. (2020). COVID-19, immune system response, hyperinflammation and repurposing antirheumatic drugs. *Turkish Journal of Medical Science*, 620-632.
- Abrar A. Chughtai, H. S. (2020). Policies on the use of respiratory protection for hospital health workers to protect from coronavirus disease (COVID-19). *International Journal of Nursing Studies*, 1-3.
- Akbarshakh Akhmerov, E. M. (2020). COVID-19 and the Heart. *Circulation Research*, 1443-1455.
- Asamblea Nacional. (30 de diciembre de 2013). Ley 119 .
- Asociación de Academias de la Lengua Española . (10 de febrero de 2020). *Real Academia Española*. Obtenido de <https://dle.rae.es/>
- Benge CD, B. J. (2020). Aerosolization of COVID-19 and Contamination Risks During Respiratory Treatments. *Federal Practitioner*, 1-4.
- Benjamin Ridenhour, J. M. (2018). El número reproductivo básico (R0): consideraciones para su aplicación en la salud pública. *American Public Health*, s455-s465.
- Bradley A Evanoff, J. R. (2020). Work-Related and Personal Factors Associated With Mental Well-Being During the COVID-19 Response: Survey of Health Care and Other Workers. *Journal of Medical Internet Research*, 1-11.
- Candido D, W. A. (2020). Routes for COVID-19 importation in Brazil. *Journal of Travel Medicine*, 1-7.
- Canova Veraa, L. S. (2020). Transmission risk of SARS-CoV-2 to healthcare workers – observational results of a primary care hospital contact. *Swiss Medical Weekly*, 1-5.
- Caroline Wei Shan Hoong, M. N. (2021). Viral arthralgia a new manifestation of COVID-19 infection? A cohort study of COVID-19-associated musculoskeletal symptoms. *International Journal of Infectious Diseases*, 363-369.
- Cates J, L.-O. C. (2020). Risk for In-Hospital Complications Associated with COVID-19 and Influenza - Veterans Health Administration, United States, October 1, 2018-May 31, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*, 1528-1534.
- CDC. (7 de diciembre de 2020). *COVID-NET*. Obtenido de [https://gis.cdc.gov/grasp/COVIDNet/COVID19\\_3.html](https://gis.cdc.gov/grasp/COVIDNet/COVID19_3.html)
- CDC COVID-19 Response Team. (2020). Preliminary Estimates of the Prevalence of Selected Underlying Health Conditions Among Patients with Coronavirus Disease 2019 - United States, February 12-March 28, 2020. *MMWR Morbidity and Mortality Weekly Report*, 1-12.

- Centro para el Control y la Prevención de Enfermedades. (5 de mayo de 2020). *Enfermedad del coronavirus 2019*. Obtenido de <https://espanol.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/cases-updates/cases-in-us.html>
- CEPAL. (6 de mayo de 2020). *Panorama social de América Latina 2019*. Obtenido de <https://unstats.un.org/sdgs/indicators/database/>
- Chen N, Z. M. (2020). Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet*, 507-513.
- Chenjing Fan, T. C. (2020). The relationship between the Migrant Population's Migration Network and the risk of COVID-19 Transmission in China- Empirical Analysis and Prediction in Prefecture - Level Cities. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 1-11.
- Cheung KS, H. I. (2020). Gastrointestinal Manifestations of SARS-CoV-2 Infection and Virus Load in Fecal Samples from the Hong Kong Cohort and Systematic Review and Meta-analysis. *Gastroenterology*. doi:doi:10.1053/j.gastro.2020.03.065
- Christopher M Petrilli, S. A. (2020). Factors associated with hospital admission and critical illness among 5279 people with coronavirus disease 2019 in New York City: prospective cohort study. *The BMJ*, 1-15.
- Comincini Eric, W. J. (2020). Factores epidemiológicos R0 y Re durante la COVID-19: ¿qué son y en qué difieren? *Revista Cuidarte*, e1393.
- Comisión Económica para América Latina y el Caribe. (5 de mayo de 2020). *COVID-19 tendrá graves efectos sobre la economía mundial e impactará a los países de América Latina y el Caribe*. Obtenido de <https://www.cepal.org/es/comunicados/covid-19-tendra-graves-efectos-la-economia-mundial-impactara-paises-america-latina>
- Coronavirus Outbreak. (Abril de 2020). *COVID-19 Coronavirus Pandemic*. Obtenido de worldometers.info: <https://www.worldometers.info/coronavirus/>
- De La Cruz-Vargas, J. (2020). Protegiendo al personal de la salud en la pandemia COVID-19. *Revista de la Facultad de Medicina Humana*, 1-2.
- Debora Fedele, A. D. (2021). Obesity, malnutrition, and trace element deficiency in the coronavirus disease (COVID-19) pandemic: An overview. *Elsevier Public Health Emergency Collection*, 81.
- Dennis JM, M. A. (2020). Improving Survival of Critical Care Patients With Coronavirus Disease 2019 in England: A National Cohort Study, March to June 2020. *Crit Care Med*, epub.
- Dinesh Jothimani, R. V. (2020). COVID-19 and the liver. *Elsevier Public Health Emergency Collection*, 1231-1240.
- Emanuele Durante-Mangoni, R. A. (2020). Low rate of SARS-CoV-2 spread among health care personnel using ordinary personal protection equipment in a medium-incidence setting. *CMI Clinical Microbiology and Infection*, 1-7.
- European Centre for Disease Prevention and Control. (5 de mayo de 2020). *Situation update for the the EU/EEA and the UK*. Obtenido de <https://www.ecdc.europa.eu/en/cases-2019-ncov-eueea>

- F.A. Klok, M. K. (2020). Incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19. *Thrombosis Research*, 1-4. doi:<https://doi.org/10.1016/j.thromres.2020.04.013>
- Feng He, Q. L. (2020). Risk factors for severe cases of COVID-19: a retrospective cohort study. *Aging*, 15730-15740.
- Francesca Colavita, D. L. (2020). SARS-CoV-2 Isolation from Ocular Secretions of a Patient with COVID-19 in Italy with prolonged viral RNA detection. *Annals of Internal Medicine*, 1-3.
- Galdiero, M. (2020). COVID-19: Do not be phobic from fever. *Elsevier Public Health Emergency Collection*, 938.
- Gerencia Regional de Salud de Castilla y León. (1 de julio de 2020). Obtenido de Salud Castilla y León: <https://www.saludcastillayleon.es/HSReyesAranda/es/calidad/lavado-higienico-manos>
- Ghazal Aghagoli, B. B. (s.f.).
- Ghazal Aghagoli, B. G. (2020). Cardiac involvement in COVID-19 patients: risk factors, predictors, and complications: A Review. *Journal of Cardiac Surgery* Volume 35, Issue 6, 1302-1305.
- Giacomo Grasselli, M. G. (2020). Risk Factors Associated With Mortality Among Patients With COVID-19 in Intensive Care Units in Lombardy, Italy. *Jama Intern Med*, 1345-1355.
- Gian Battista Danzi, M. L. (2020). Acute pulmonary embolism and COVID-19 pneumonia: a random association? *Cardiovascular Flashlight*, 1. doi:doi:10.1093/eurheartj/ehaa254
- Girish Pathangey, P. P. (2020). Angiotensin-converting enzyme 2 and COVID-19: patients, comorbidities, and therapies. *American Journal of Physiology Lung cellular and molecular physiology*, L301-L330.
- Giulio Viceconte, N. P. (2020). COVID-19 R0: Magic number or conundrum? *Infectious disease reports*, 8516.
- Grazlano Onder, G. R. (2020). Case-Fatality Rate and Characteristics of Patients Dying in Relation to COVID-19 in Italy. *JAMA Network*, 1-2.
- Guan W, L. W. (2020). Comorbidity and its impact on 1590 patients with Covid-19 in China: A Nationwide Analysis. *European Respiratory Journal*, 1-56.
- Guan WJ, N. Z. (2020). Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *The New England Journal of Medicine*, 1-13.
- Guo L, R. L. (2020). Profiling Early Humoral Response to Diagnose Novel Coronavirus Disease (COVID-19). *Clinical Infectious Diseases*, 1-8.
- Haifeng Hu, H. D. (2020). Early prediction and identification for severe patients during the pandemic of COVID-19: A severe COVID-19 risk model constructed by multivariate logistic regression analysis. *Journal of Global Health*, 20510.
- Hayrunnisa Bolay, A. G. (2020). COVID-19 is a Real Headache! *Headache*, 13856.
- Heinzerling A, S. M. (2020). Transmission of COVID-19 to Health Care Personnel During Exposures to a Hospitalized Patient - Solano County, California, February 2020. *MMWR Morbidity and Mortality Weekly Report*. doi:DOI: 10.15585/mmwr.mm6915e5

- Heinzerling A, S. M. (2020). Transmission of COVID-19 to Health Care Personnel During Exposures to a Hospitalized Patient - Solano County, California, February 2020. *MMWR Morbidity and mortality Weekly Report*, 472-476.
- Hopkins, J. (10 de diciembre de 2020). *John Hopkins Coronavirus Resource Center*. Obtenido de <https://coronavirus.jhu.edu/data/mortality>
- Hu Jianxiang, L. T. (2020). Risk assessment and early warning of imported COVID-19 in 21 cities, Guangdong province. *Chinese Journal of Epidemiology*, 658-662.
- Huang C, W. Y. (2020). Clinical features of patients infected with 2019 novel. *The Lancet*, 497-506.
- Huh, S. (2020). How to train health personnel to protect themselves from SARS-CoV-2 (novel coronavirus) infection when caring for a patient or suspected case. *Journal of Educational Evaluation for Health Professions*, 1-6.
- I-Cheng Lee, T.-I. H.-H. (2020). Gastrointestinal and liver manifestations in patients with COVID-19. *Journal of the Chinese Medical Association*, 319.
- Instituto Nacional de Estadísticas y Censo. (31 de mayo de 2020). Datos Generales e Históricos de la República de Panamá. Panamá. Obtenido de <https://www.inec.gob.pa/Archivos/P2751generales.pdf>
- Iziah E Sama, A. R. (2020). Circulating plasma concentrations of angiotensin-converting enzyme 2 in men and women with heart failure and effects of renin-angiotensin-aldosterone inhibitors. *European Heart Journal*, 1810-1817.
- J.E. Rod, O. O.-T.-R. (2020). A brief-review of the risk factors for covid-19 severity. *Revista de Saúde Pública*, 54-60.
- Jasper Fuk-Woo Chan, S. Y.-H.-W.-Y. (2020). A Familial Cluster of Pneumonia Associated With the 2019 Novel Coronavirus Indicating Person-To-Person Transmission: A Study of a Family Cluster. *Lancet*, 514-523.
- Jerome R. Lechien, C. M.-E. (2020). Olfactory and gustatory dysfunctions as a clinical presentation of mild-to-moderate forms of the coronavirus disease (COVID-19): a multicenter European study. *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology*, 1-11.
- Jiao Zhao, Y. Y. (2020). Relationship between the ABO Blood Group and the COVID-19 Susceptibility. *MedRxiv The Preprint server for Health Sciences*, 1-18.
- Jiaojiao Chu, N. Y. (2020). Clinical Characteristics of 54 Medical Staff With COVID-19: A Retrospective Study in a Single Center in Wuhan, China. *Journal of Medical Virology*, 1-7.
- Johns Hopkins University. (4 de 5 de 2020). *COVID 19 map*. Obtenido de Coronavirus Resource Center: <https://coronavirus.jhu.edu/map.html>
- Kandi Xu, M. Z. (2020). Application of ordinal logistic regression analysis to identify the determinants of illness severity of COVID-19 in China. *Cambridge University Press*, 148.
- Kangqi Ng, B. H. (2020). COVID-19 and the Risk to Health Care Workers: A case report. *Annals of Internal Medicine*, 1-8.

- Kenji Mizyumoto, K. K. (2020). Estimating the asymptomatic proportion of coronavirus disease 2019 (COVID-19) cases on board the Diamond Princess cruise ship, Yokohama, Japan, 2020. *Eurosurveillance.org*, 1-5. doi:DOI: 10.2807/1560-7917.ES.2020.25.10.2000180
- Lang Wang, W. H. (2020). Coronavirus disease 2019 in elderly patients: Characteristics and prognostic factors based on 4-week follow-up. *The Journal of infection*, 639-645.
- Lechien JR, C.-E. C. (2020). Olfactory and gustatory dysfunctions as a clinical presentation of mild-to-moderate forms of the coronavirus disease (COVID-19): a multicenter European study. *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology* 2020. doi:https://doi.org/10.1007/s00405-020-05965-1
- Li Q, G. X. (2020). Dinámica de transmisión temprana en Wuhan, China, de la nueva neumonía por coronavirus. *New England Med*, 382 1199-1207.
- Li Q, G. X. (2020). Early Transmission Dynamics in Wuhan, China, of Novel Coronavirus-infected Pneumonia. *The New England Journal of Medicine*, 1-9.
- Li Ran, X. C. (2020). Risk Factors of Healthcare Workers with Corona Virus Disease 2019: A Retrospective Cohort Study in a Designated Hospital of Wuhan in China. *Oxford University Press for the Infectious Diseases Society of America*, 1-17.
- Lippi G, H. B. (2020). Active smoking is not associated with severity of coronavirus disease 2019 (COVID-19). *European Journal of Internal Medicine*, 1-3.
- Liu, Y., Ning, Z., Chen, Y., & Guo, M. (2020). Aerodynamic analysis of SARS-CoV-2 in two Wuhan hospitals. *Nature*, 1-9.
- Lizhen Xu, Y. M. (2020). Risk factors for 2019 novel coronavirus disease (COVID-19) patients progressing to critical illness: a systematic review and meta-analysis. *Aging*, 12410-12421.
- Lorène Zerah, É. B. (2020). Clinical Characteristics and Outcomes of 821 Older Patients With SARS-Cov-2 Infection Admitted to Acute Care Geriatric Wards A Multicenter Retrospective Cohort Study. *The journals of gerontology. Series A, Biological sciences and medical sciences*, 210.
- Loris Roncon, M. Z. (2020). Diabetic patients with COVID-19 infection are at higher risk of ICU admission and poor short-term outcome. *Journal of Clinical Virology*, 127.
- Madhu Jasti, K. N. (2020). A review of pathophysiology and neuropsychiatric manifestations of COVID-19. *Journal of Neurology*, 1-6.
- Mario Fernández-Ruiz, A. A. (2020). COVID-19 in solid organ transplant recipients: A single-center case series from Spain. *American Journal of Transplantation* Volume 20, Issue 7, 1849-1858.
- Matthew J Cummings, M. R. (2020). Epidemiology, clinical course, and outcomes of critically ill adults with COVID-19 in New York City: a prospective cohort study. *Lancet*, 1763-1770.
- McIntosh Kenneth, H. M. (17 de Abril de 2020). Coronavirus disease 2019 (COVID-19): Epidemiology, virology, clinical features, diagnosis, and prevention. Waltham: UpToDate. Obtenido de <https://www.uptodate.com>
- Medscape. (30 de Marzo de 2020). *COVID-19: cinco enigmas inmunológicos que la ciencia busca responder*. Obtenido de <https://espanol.medscape.com/verarticulo/5905229>

- Megan L Ranney, V. G. (2020). Critical Supply Shortages - The Need for Ventilators and Personal Protective Equipment during the Covid-19 Pandemic. *The New England Journal of Medicine*, e41(1)-e41(2).
- Ming Lei, Y. Q. (2020). Gastrointestinal Infection is the Risk Factor for COVID-19 Inpatients with Assisted Ventilation. *Liver Transplantation*, 25890.
- Ministerio de Salud. (2020). *Guía de Intervención para los trabajadores de la salud expuestos a casos de COVID-19*. Panamá.
- Ministerio de Salud. (marzo de 2020). [http://www.minsa.gob.pa/sites/default/files/publicacion-general/uso\\_del\\_epp\\_para\\_atencion\\_de\\_casos\\_sospechosos\\_o\\_confirmados\\_para\\_coronavirus-2def.pdf](http://www.minsa.gob.pa/sites/default/files/publicacion-general/uso_del_epp_para_atencion_de_casos_sospechosos_o_confirmados_para_coronavirus-2def.pdf). Obtenido de [http://www.minsa.gob.pa/sites/default/files/publicacion-general/uso\\_del\\_epp\\_para\\_atencion\\_de\\_casos\\_sospechosos\\_o\\_confirmados\\_para\\_coronavirus-2def.pdf](http://www.minsa.gob.pa/sites/default/files/publicacion-general/uso_del_epp_para_atencion_de_casos_sospechosos_o_confirmados_para_coronavirus-2def.pdf)
- Ministerio de Salud. (2020). *Informe especial No 2. Situación del Brote Nuevo Coronavirus (COVID-19), Informe especial de personal que labora en instituciones de salud en Panamá*. Panamá.
- Ministerio de Salud de Panamá, Instituto Conmemorativo Gorgas de Estudio de la Salud. (2019). *Encuesta Nacional de Salud*. Panamá.
- Ministerio de salud y Protección social de Colombia. (2017). *Programa de elementos de protección personal, uso y mantenimiento*. Bogotá.
- Ministerios de Salud de Panamá. (5 de mayo de 2020). *Seguimiento de casos COVID-19 en Panamá*. Obtenido de <http://minsa.gob.pa/coronavirus-covid19>
- MINSAL - CSS. (2008). *Guía Clínica para la Cesación del Tabaquismo en Panamá*. Panamá.
- MINSAL. (09 de Marzo de 2020). [minsa.gob.pa](http://www.minsa.gob.pa). Obtenido de Panamá confirma primer caso de COVID-19: <http://www.minsa.gob.pa/noticia/panama-confirma-primer-caso-de-covid-19>
- Mohammad Waheed El-Anwar, S. E. (2020). ENT manifestation in COVID-19 patients. *Auris Nasus Larynx*, 559-564.
- Mosby. (1 de julio de 2020). Obtenido de The free Dictionary by Farlex: <https://medical-dictionary.thefreedictionary.com/health+professional>
- Myers LC, P. S. (2020). Characteristics of Hospitalized Adults With COVID-19 in an Integrated Health Care System in California. *JAMA*, 2195.
- NCBI. (s.f.). *MeSH*. Obtenido de [ncbi.nlm.nih.gov](http://ncbi.nlm.nih.gov): <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/mesh/?term=signs+and+symptoms>
- NCBI. (s.f.). [ncbi.nlm.nih.gov](http://ncbi.nlm.nih.gov). Obtenido de MeSH: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/mesh/68014195>
- Neeltje van Doremalen, T. B. (2020). Aerosol and Surface Stability of SARS-CoV-2 as Compared with SARS-CoV-1. *The new england journal of medicine*, 1-3.
- NIH. (4 de abril de 2020). *Instituto Nacional del Cáncer de los Institutos Nacionales de la Salud de EE.UU.* Obtenido de Instituto Nacional del Cáncer de los Institutos Nacionales de la Salud de EE.UU.
- NIH. (s.f.). [cancer.gov](http://cancer.gov). Obtenido de NCI Dictionary of Cancer Terms: <https://www.cancer.gov/publications/dictionaries/cancer-terms/def/comorbidity>

- Nor Fazila Che Mat, H. A. (2020). A Single Mass Gathering Resulted in Massive Transmission of COVID-19 Infections in Malaysia with Further International Spread. *Journal of Travel Medicine*, 1-9.
- OMS. (2015). *Prevención y control de infecciones durante la atención sanitaria de casos probables o confirmados de infección por el coronavirus causante del síndrome respiratorio de Medio Oriente (MERS-CoV)*. Ginebra: WHO/MERS/IPC/15.
- OMS. (11 de marzo de 2020). *Alocución de apertura del Director General de la OMS en la rueda de prensa sobre la COVID-19 celebrada el 11 de marzo de 2020*. Obtenido de <https://www.who.int/es/dg/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-covid-19---11-march-2020>
- OMS. (2020 de mayo de 2020). *Report of the WHO-China Joint Mission on Coronavirus Disease 2019 (COVID-2019)*. Obtenido de <http://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/who-china-joint-mission-on-covid-19-final-report.pdf>
- Ong, S. W., Tan, Y. K., Chia, P. Y., & al, e. (2020). Air, Surface Environmental, and Personal Protective Equipment Contamination by Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) From a Symptomatic Patient. *JAMA Network*, 1-3.
- OPS. (4 de Agosto de 2020). *Informe de Situación - Panama*. Obtenido de Organización Panamericana de la Salud: <https://www.paho.org/es/documentos/covid-19-informe-situacion-panama-ndeg25-agosto-4-2020>
- Organización Mundial de la Salud. (5 de mayo de 2020). *Novel coronavirus situation report -2*. Obtenido de <https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200122-sitrep-2-2019-ncov.pdf>
- Organización Mundial de la Salud. (25 de enero de 2021). *Clinical management of COVID-19: living guidance*. Obtenido de <https://www.acin.org/index.php/antecedentes-4/antecedentes-12/antecedentes-18>
- Organización Panamericana de la Salud. (25 de abril de 2020). *Requerimientos para uso de equipos de protección personal (EPP) para el nuevo coronavirus (2019-nCoV) en establecimientos de salud*. Obtenido de [https://iris.paho.org/bitstream/handle/10665.2/51976/OPSPHEIHMCovid1920003\\_spafdf?sequence=1&isAllowed=y](https://iris.paho.org/bitstream/handle/10665.2/51976/OPSPHEIHMCovid1920003_spafdf?sequence=1&isAllowed=y)
- Ota M. (2020). Will we see protection or reinfection in COVID-19? *Nature Reviews Immunology*, 1.
- Parasher, A. (2021). COVID-19: Current understanding of its Pathophysiology, Clinical presentation and Treatment . *Postgraduate Medical Journal*, 1147.
- Park M, C. A. (2020). A Systematic Review of COVID-19 Epidemiology Based on Current Evidence. *Journal of Clinical Medicine*, 1-13.
- Petersen E, M. B. (2020). COVID-19 travel restrictions and the International Health Regulations – call for an open debate on easing of travel restrictions. *International Journal of Infectious Diseases*, 1-7.
- Petherick, A. (2020). Developing antibody tests for SARS-CoV-2. *The Lancet*, 1101-1102.

- Ping Zhong, S. G. (2020). Correlation between travellers departing from Wuhan before the Spring Festival and Subsequent spread of COVID-19 to all provinces in China. *Journal of Travel Medicine*, 1-10.
- Prateek Bahl, C. D. (2020). Airborne or droplet precautions for health workers treating COVID-19? *The Journal of Infectious Diseases*, 1.8.
- Presidencia de la República de Panamá. (28 de enero de 2020). Decreto ejecutivo No 64. Panamá.
- Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica. (Marzo de 2020). *Informe sobre la situación de COVID-19 en España*. Obtenido de isciiii.es: <https://www.isciiii.es/QueHacemos/Servicios/VigilanciaSaludPublicaRENAVE/EnfermedadesTransmisibles/Documents/INFORMES/Informes%20COVID-19/Informe%20n%C2%BA%2014.%20Situaci%C3%B3n%20de%20COVID-19%20en%20Espa%C3%BA%20a%2024%20marzo%20de%202020.pdf>
- Richardson S, H. J. (2020). Presenting Characteristics, Comorbidities, and Outcomes Among 5700 Patients Hospitalized With COVID-19 in the New York City Area. *JAMA*, 2052.
- Robert Verity, L. C. (2020). Estimates of the severity of coronavirus disease 2019: a model-based analysis. *Lancet Infectious Diseases* 2020, 1-10.
- Roger Chou, T. D. (2020). Epidemiology of and Risk Factors for Coronavirus Infection in Health Care Workers. *Annals of Internal Medicine*, 1-5.
- Rothe C, S. M. (2020). Transmission of 2019-nCoV Infection from an Asymptomatic Contact in Germany. *new england journal of medicine*.
- Ruchong Chen, W. L. (2020). Risk Factors of Fatal Outcome in Hospitalized Subjects With Coronavirus Disease 2019 From a Nationwide Analysis in China. *Chest*, 97-105.
- Sadiye Murat, B. D. (2020). Clinical presentations of pain in patients with COVID-19 infection. *International Journal of Medical Sciences*, 1-5.
- Safiya Richardson, J. S. (2020). Presenting Characteristics, Comorbidities, and Outcomes Among 5700 Patients Hospitalized With COVID-19 in the New York City Area. *JAMA*, 2052-2059.
- Saqib Ali, S. N. (2020). Risk Assessment of Healthcare Workers at the Frontline against COVID-19. *Pakistan Journal of Medical Sciences*, 1-5.
- Science Direct. (2014). *Primer to the Immune Response (Second Edition)*. Obtenido de sciencedirect.com: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780123852458000054>
- Scott Simpson, F. U. (2020). Radiological Society of North America Expert Consensus Statement on Reporting Chest CT Findings Related to COVID-19. Endorsed by the Society of Thoracic Radiology, the American College of Radiology, and RSNA. *Radiology: Cardiothoracic imaging*, 1-24.
- Sebastiano, R. (2020). Cutaneous manifestations in COVID-19: a first perspective. *Journal of the European Academy Dermatology and Venereology*, 1-3.
- SENACYT. (5 de mayo de 2020). *SENACYT*. Obtenido de <https://www.senacyt.gob.pa/convocatoria-de-respuesta-rapida-al-covid-19-en-panama/>

- Seth Flaxman, S. M. (Agosto de 2020). Estimating the effects of non-pharmaceutical interventions on COVID-19 in Europe. *Nature*, 584(257-261).
- Shaobo Shi, M. Q. (2020). Association of Cardiac Injury With Mortality in Hospitalized Patients With COVID-19 in Wuhan, China. *JAMA*, 802-810.
- Simonnet A, C. M. (2020). High prevalence of obesity in severe acute respiratory syndrome coronavirus-2 (SARS-CoV-2) requiring invasive mechanical ventilation. *Wiley Online Library*, 1-15.
- Singhal, T. (2020). A Review of Coronavirus Disease-2019 (COVID-19). *The Indian Journal of Pediatrics*, 281-286.
- Songqiao Liu, H. L. (2020). Clinical characteristics and risk factors of patients with severe COVID-19 in Jiangsu province, China: a retrospective multicentre cohort study. *BMC Infect Dis*, 584.
- Soumya Sen, P. K.-M. (2020). Association of Stay-at-Home Orders With COVID-19 Hospitalizations in 4 States. *JAMA*, 2522-2524.
- Stadlbauer D, A. F. (2020). SARS-CoV-2 Seroconversion in Humans: A Detailed Protocol for a Serological Assay, Antigen Production, and Test Setup. *Current Protocols in Microbiology*, 1-15.
- Sunny H Wong, R. N. (2020). Covid-19 and the digestive system. *Journal of Gastroenterology and Hepatology* Volume 35, Issue 5, 744-748.
- T. M. Cook, K. E.-B. (2020). Consensus guidelines for managing the airway in patients with COVID -19. *Anaesthesia* 2020, 785-799.
- Tang X, W. C. (3 de marzo de 2020). On the origin and continuing evolution of SARS-CoV-2. *National Science Review*. 2020. doi:<https://doi.org/10.1093/nsr/nwaa036>
- Tao Chen, D. W. (2020). Clinical characteristics of 113 deceased patients with coronavirus disease 2019: retrospective study. *The BMJ*, 1-12.
- Tao Li, Y. Z. (2020). Prevalence of malnutrition and analysis of related factors in elderly patients with COVID-19 in Wuhan, China. *Nature Public Health Emergency Collection*, 1-5.
- The Lancet. (2020). COVID-19: protecting health-care workers. *The Lancet*, 1.
- Tian Y, R. L. (2020). Review article: gastrointestinal features in COVID-19 and the possibility of faecal transmission. *Aliment Pharmacol Ther*, 843–851.
- Torres-Roman\*, J. S. (2020). The reproductive number R0 of COVID-19 in Peru: An opportunity for effective changes. *Elsevier Public Health Emergency Collection*, 101689.
- Tu Haitao, J. V. (2020). COVID-19 and Sex Differences: Mechanisms and Biomarkers. *Mayo Clinic Proceedings*, 2189-2203.
- Vardavas I, N. K. (2020). COVID-19 and smoking: A systematic review of the evidence. *Tobacco Induced Diseases*, 1-4.
- W. Guan, Z. N. (2020). Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *The New England Journal of medicine*, 1-13.

- Wang B, L. R. (2020). Does comorbidity increase the risk of patients with COVID-19: evidence from meta-analysis. *AGING*, 6049-6057.
- Wang D, H. B. (2020). Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA* 2020, 323(11). doi:doi:10.1001/jama.2020.1585
- Wang W, X. Y. (2020). Detection of SARS-CoV-2 in Different Types of Clinical Specimens. *JAMA*, 1-2.
- Wenhua Liang, H. L. (2020). Development and Validation of a Clinical Risk Score to Predict the Occurrence of Critical Illness in Hospitalized Patients With COVID-19. *JAMA*, 1081-1089.
- WHO. (2006). *health workers*. Obtenido de who.int: [https://www.who.int/whr/2006/06\\_chap1\\_en.pdf](https://www.who.int/whr/2006/06_chap1_en.pdf)
- WHO. (29 de February de 2020). *who.int*. Obtenido de Updated WHO recommendations for international traffic in relation to COVID-19 outbreak: <https://www.who.int/news-room/articles-detail/updated-who-recommendations-for-international-traffic-in-relation-to-covid-19-outbreak/>
- William Marciel de Souza, L. F.-P. (2020). Epidemiological and clinical characteristics of the COVID-19 epidemic in Brazil. *Nature*, 856-865.
- Wiwanitkit, B. J. (2020). Arthralgia as an initial presentation of COVID-19: observation. *International Journal of Rheumatology* , 1.
- Wong HYF, L. H. (2020). Frequency and Distribution of Chest Radiographic Findings in COVID-19 Positive Patients. *Radiology* 2019, 1-23.
- Woolf SH, C. D. (2020). Excess Deaths From COVID-19 and Other Causes, March-July 2020. *JAMA*, 1562.
- World Health Organization. (2020). *Novel Coronavirus (2019-nCoV) Situation Report*. Recuperado el 19 de abril de 2020, de <https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200122-sitrep-2-2019-ncov.pdf>
- Wu Z, M. J. (2020). Characteristics of and Important Lessons From the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China. *JAMA*, 1-4.
- Xi He, E. H. (2020). Temporal dynamics in viral shedding and transmissibility of COVID-19. *Nature Medicine*, 1-10.
- Xi Jin, J.-S. L.-H. (2020). Epidemiological, clinical and virological characteristics of 74 cases of coronavirus-infected disease 2019 (COVID-19) with gastrointestinal symptoms. *Gut BMJ Publishing Group*, 1-8.
- Xiaomei Wu, L. L. (2020). Characterisation of clinical, laboratory and imaging factors related to mild vs. severe covid-19 infection: a systematic review and meta-analysis. *Annals of Medicine*, 334-344.
- Xiaoyu Fang, S. L. (2020). Epidemiological, comorbidity factors with severity and prognosis of COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Aging (Albany NY)*., 12493-12503.

- Y Cen, X. C.-H. (2020). Risk factors for disease progression in patients with mild to moderate coronavirus disease 2019-a multi-centre observational study. *Clinical Microbiology Infection*, 1242-1247.
- Ya-Dong Gao, M. D. (2021). Risk factors for severe and critically ill COVID-19 patients: A review. *Allergy*, 428-455.
- Yang J, Z. Y. (2020). Prevalence of comorbidities in the novel Wuhan coronavirus (COVID-19) infection: a systematic review and meta-analysis. *International Journal of Infectious Disease*, 91-95.
- Yiyin Chen, S. L. (2021). Aging in COVID-19: Vulnerability, immunity and intervention. *Ageing research reviews*, 65.
- Yongli Yan, Y. Y. (2020). Clinical characteristics and outcomes of patients with severe covid-19 with diabetes. *BMJ Open Diabetes Research & Care*, e001343.
- Zhou P, Y. X. (2020). A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature* 579, 270–273(2020). doi:<https://doi.org/10.1038/s41586-020-2012-7>
- Zita M Jessop, T. D. (2020). Personal Protective Equipment (PPE) for Surgeons during COVID-19 Pandemic: A Systematic Review of Availability, Usage, and Rationing . *British Journal of Surgery*, 1-41.
- Zohra S. Chaudhry, J. D. (2020). Clinical characteristics and outcomes of COVID-19 in solid organ transplant recipients: A case-control study. *Wiley Public Health Emergency Collection*, 16188.
- Zunyou Wu, J. M. (2020). Characteristics of and Important Lessons from the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China Summary of a Report of 72314 cases from the Chinese Center of Disease Control and Prevention. *JAMA*, 1243-1245.

### CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

ACTIVIDAD	Agosto 2020				Sep. 2020				Oct. 2020				Nov. 2020				Dic. 2020				Feb. 2021				Abril 2021				Mayo 2021			Ene 2023
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31	32
Revisión de Bibliografía	■	■	■	■																												
Planteamiento					■	■	■	■																								
Justificación									■	■	■	■																				
Hipótesis/Variab les											■	■																				
Marco teórico /Hipótesis													■	■	■	■																
Objetivos														■	■	■																
Diseño de la investigación															■	■																
Elaboración de Instrumento																■																
Aspectos Éticos																	■															
Plan de tabulación y Análisis																		■														
Presentación de Protocolo																			■													
No objeción institucional																				■												
Aval del Ministerio de Salud																				■												
Aprobación Bioética																				■	■	■	■	■								
Recolección de Datos																				■	■	■	■	■	■	■	■	■				
Procesamiento de Datos																				■	■	■	■	■	■	■	■	■				
Análisis de Datos																				■	■	■	■	■	■	■	■	■				
Redacción del borrador trabajo final																				■									■			
Entrega del trabajo final																				■										■		
Presentación final																				■											■	

Actividades cumplidas ■

Actividades por cumplir ■

## PRESUPUESTO

A continuación, se presenta un desglose de los costos probables de la investigación. Los costos serán asumidos en su totalidad por los investigadores.

PRESUPUESTO DEL ESTUDIO					
Rubro	Detalle de Gasto	Unidad	Precio	Cantidad	Total
<b>Insumos ó Materiales Oficina</b>	Hojas de Papel	Paquete x 500	\$ 8.50	10	85.00
	Tonner impresora y fotocopiadora láser	1 Caja por mes	\$ 300.00	1	300.00
	Boligrafos	1 Caja por 12	\$ 5.00	1	5.00
	Encuadernación	1	\$ 15.00	10	150.00
	Sobres de Papel	Paquete de 10	7.00	1	7.00
	Unidades USB	1	5.00	3	15.00
	Portafolio	1	40.00	1	40.00
	<b>Salario Personal Investigación Programa estadístico Servicio de Internet Transporte</b>	Investigador 1	40 hrs	\$ 2066.00	4
Stata		1	795.00	2	1590.00
Celular con contrato y de Internet		1	1000.00	2	2000.00
Auto Gasolina Mensual		\$ 1.97 / Litro	\$ 80.00	3	240.00
<b>Otros Gastos Totales</b>	Imprevisto				3150.00 <b>15,846.00 USD</b>

La investigación tendrá un costo total de: **15,846.00 USD**

## ANEXOS

## Anexo 1. Instrumento de Recolección de Datos

 UNIVERSIDAD DE PANAMÁ FACULTAD DE MEDICINA ESCUELA DE SALUD PÚBLICA 												
DOCTORADO EN CIENCIAS CLÍNICAS CON ESPECIALIZACIÓN EN MEDICINA PREVENTIVA Y SALUD PÚBLICA												
INSTRUMENTO DE RECOLECCIÓN DE INFORMACIÓN												
ESTUDIO EPIDEMIOLÓGICO DE LA INFECCIÓN POR COVID-19 Y SU SEVERIDAD: UNA COHORTE RETROSPECTIVA EN LA REPÚBLICA DE PANAMÁ, DEL 9 DE MARZO AL 19 DE JUNIO DE 2020.												
Objetivo General: Determinar las características epidemiológicas y aquellos factores pronósticos de la severidad de la infección por COVID-19 en la República de Panamá, del 9 de marzo al 19 de junio de 2020.												
CÓDIGO	EDAD	SEXO	PROCEDENCIA REGIÓN	PROCEDENCIA CORREGIMIENTO	FECHA DE INICIO DE SÍNTOMAS	FECHA DE HOSPITALIZACIÓN	FECHA DE DEFUNCIÓN	SÍNTOMAS DE COVID-19	HOSPITALIZADO	U CI	FALLECIDO	COMORBILIDAD
								Rinorrea				Alcoholismo
								Dolor Torácico				Cáncer
								Artralgia				Neuropatía Crónica
								Cefalea				Desnutrición
								Astenia				Diabetes
								Dolor Abdominal				Enfermedad Cardíaca
								Malestar General				Enfermedad Hepática
								Hiporexia				Enfermedad Renal

Página 1 de 2

								Mialgias				Enfermedad Respiratoria
								Odinofagia				Hemoglobinopatía
								Escalofríos				Hipertensión Arterial
								Diarrea				Inmunosupresión
								Disnea				Obesidad
								Anosmia				Otras Neuropatías
								Ageusia				Retraso severo en el Desarrollo
								Vómitos				Tabaquismo
								Otros Síntomas				Trasplantado
												Prematurez en caso de niños

Información obtenida de base de datos anonimizada.  
Castillo, Catherine 6983-9909 cathylis@gmail.com  
Comité Nacional de Bioética de Panamá, (+507) 517-0198, cnbi.panama@senacyt.gob.pa

Versión 2 del 22 de enero de 2021

Página 2 de 2

## Anexo 2. Acuerdo de Confidencialidad

Panamá, 15 de diciembre de 2020

Señores

DEPARTAMENTO DE EPIDEMIOLOGÍA  
MINISTERIO DE SALUD  
E. S. D.

Ref: Acuerdo de Confidencialidad en el Proyecto de Investigación: ESTUDIO EPIDEMIOLOGICO DE LA INFECCIÓN POR COVID-19 Y SU SEVERIDAD: UNA COHORTE RETROSPECTIVA EN LA REPÚBLICA DE PANAMÁ, DEL 9 DE MARZO AL 19 DE JUNIO DE 2020.

Yo, CATHERINE LISSETTE CASTILLO CASTILLO identificada con Cédula 4-745-1853 y en calidad de investigadora del proyecto “ESTUDIO EPIDEMIOLOGICO DE LA INFECCIÓN POR COVID-19 Y SU SEVERIDAD: UNA COHORTE RETROSPECTIVA EN LA REPÚBLICA DE PANAMÁ, DEL 9 DE MARZO AL 19 DE JUNIO DE 2020.” presentado ante el Comité Nacional de Bioética de Investigación manifiesto que:

- Entiendo que información confidencial es toda aquella, ya sea técnica, personal o de cualquier otro carácter que sea suministrada o revelada por cualquiera de las partes en el marco del acta de entendimiento en mención, por medios escritos, orales o de otra forma y relacionada con el proyecto.
- Que la identidad de los sujetos de estudio se mantendrá en el anonimato, ya que ningún tipo de identificación personal son necesarios para el estudio.
- Que me comprometo a restringir el acceso a la información confidencial sólo a aquellas personas vinculadas al proyecto en calidad de investigadores y que tengan necesidad de conocerla para el desarrollo del proyecto; y por lo tanto a mantener en la más estricta confidencialidad y no revelar a otras personas físicas o jurídicas cualquier información confidencial, en cualquier formato ni con otros fines distintos al proyecto.
- Que para el intercambio de información confidencial, se llevará a cabo de manera documentada y con firma de recibo por la parte receptora. Una vez se le haya entregado, será responsabilidad de la parte receptora el correcto tratamiento de la información recibida para preservar su carácter confidencial.
- Que la confidencialidad se mantendrá permanentemente desde la recepción de la información.



Castillo, Catherine  
4-745-1853

Investigadora principal

### Anexo 3: Aprobación del protocolo por parte del CNBI

	<b>Comité Nacional de Bioética de la Investigación de Panamá</b> <b>Plantilla de Trabajo</b>
	<b>Código del PT: PT-023</b> <b>Versión: 1.3</b>

#### Aprobación de protocolo

Por este medio informamos que, en reunión de este Comité, realizada el día 29 de diciembre de 2020 luego de revisión, se decidió Aprobar con Cambios mínimos el protocolo en referencia, posteriormente Aprobado definitivamente luego de correcciones por los revisores el día 28 de enero de 2021.

<b>No. Interno de Seguimiento:</b>	EC-CNBI-2020-12-125
<b>Número del Protocolo:</b>	
<b>Título de Protocolo:</b>	ESTUDIO EPIDEMIOLÓGICO DE LA INFECCIÓN POR COVID-19 Y SU SEVERIDAD: UNA COHORTE RETROSPECTIVA EN LA REPÚBLICA DE PANAMÁ, DEL 9 DE MARZO AL 19 DE JUNIO DE 2020.
<b>Patrocinador:</b>	-
<b>Investigador Principal:</b>	Dra. Catherine Castillo
<b>Nombre y Dirección del Sitio de Investigación aprobado:</b>	MINSA (Datos epidemiológicos)
<b>Fecha de aprobación:</b>	29 de diciembre de 2020
<b>Fecha de vencimiento de aprobación:</b>	-

Se revisaron y aprobaron los siguientes documentos			
Nombre	Versión	Fecha	Idioma
Protocolo	2	22 de enero de 2021	Español
Instrumento de Recolección de Datos	2	22 de enero de 2021	Español

	<b>Comité Nacional de Bioética de la Investigación de Panamá</b> <b>Plantilla de Trabajo</b>
	<b>Código del PT: PT-023</b>  <b>Versión: 1.3</b>

Por este medio se hace constar que los siguientes miembros del CNBI estuvieron presentes en la sesión en la cual se APROBO el protocolo	
Nombre	Institución a la que representa
Argentina Ying	Universidad de Panamá
Luis Coronado	Hospital del Niño
Rita Trujillo	Caja de Seguro Social
Aida Libia Moreno de Rivera	ABIOPAN
María E. Barnett	ICGES
Luz Romero	SENACYT
Marisín Pecchio	INDICASAT AIP
Osvaldo Reyes	Hospital Santo Tomás
Fernando Díaz	Hospitales Privados

La aprobación está sujeta al cumplimiento de las siguientes responsabilidades del Investigador Principal, quien deberá velar y garantizar su cumplimiento durante el desarrollo del estudio en el sitio de investigación a su cargo:

- *Conducir la investigación de acuerdo al protocolo aprobado.*
- *Conducir la investigación en observancia a las Buenas Prácticas Clínicas, regulaciones locales e internacionales aplicables.*
- *Conducir la investigación en observancia a los acuerdos y condiciones establecidas durante el proceso de revisión y aprobación.*
- *Delegar las funciones del estudio a personal calificado, con la experiencia y educación que respalden su capacidad para desempeñar las funciones delegadas.*
- *Desarrollar y supervisar personalmente la investigación.*

 COMITÉ NACIONAL DE BIOÉTICA DE LA INVESTIGACIÓN   PANAMÁ	<b>Comité Nacional de Bioética de la Investigación de Panamá</b> <b>Plantilla de Trabajo</b>
<b>Código del PT: PT-023</b>  <b>Versión: 1.3</b>	<b>Título: Aprobación de Protocolo</b>  <b>Fecha: Agosto 2018</b>

- *Obtener aprobación del CNBI previo a incorporar cambios en el protocolo; exceptuando aquellos casos en que sea necesario para proteger la vida y seguridad del sujeto, estos casos deberán notificarse inmediatamente al CNBI.*
- *Obtener y documentar adecuadamente el consentimiento informado de cada sujeto participante o potencialmente participando, haciendo uso de las formas vigentes aprobadas por el CNBI.*
- *Reportar dentro de las 24 horas de conocimiento todo evento adverso serio ocurrido a los sujetos participantes en el sitio de investigación.*
- *Reportar dentro de 30 días toda información de seguridad recibida del patrocinador.*
- *Presentar oportunamente los reportes continuos y final del desarrollo de la investigación.*
- *Recibir y atender las visitas del CNBI al sitio de investigación cuando lo solicite.*
- *Atender los requerimientos del CNBI relacionados al desarrollo de la investigación u otros aplicables a la conducción de estudios clínicos en sitios de investigación.*

*Por este medio se certifica que la información arriba descrita es fiel y verdadera según se refleja en los archivos y documentación del Comité Nacional de Ética de la Investigación de Panamá.*

  
 Argentina Ying  
 Presidenta del CNBI

**Anexo 4: Registro en RESEGIS**

Catherine Castillo &lt;cathylis@gmail.com&gt;

---

**Ministerio de Salud - Proyecto registrado en  
plataforma RESEGIS**

---

**RESEGIS** <resegispanama@minsa.gob.pa> 21 de diciembre de 2020, 13:21  
Responder a: resegispanama@minsa.gob.pa  
Para: cathylis@gmail.com

**Dra. Catherine Lissette  
Castillo Castillo**



Hemos recibido su solicitud referente al protocolo de investigación:

**ESTUDIO EPIDEMIOLÓGICO DE LA INFECCIÓN POR COVID-19 Y SU SEVERIDAD: UNA COHORTE RETROSPECTIVA EN LA REPÚBLICA DE PANAMÁ, DEL 9 DE MARZO AL 19 DE JUNIO DE 2020**

Su protocolo ha sido incluido en el registro de protocolos de investigación para la salud. Registro número 1801

---

ESTUDIO EPIDEMIOLÓGICO DE LA INFECCIÓN POR COVID-19 Y SU SEVERIDAD: UNA COHORTE RETROSPECTIVA EN LA REPÚBLICA DE PANAMÁ, DEL 9 DE MARZO AL 19 DE JUNIO DE 2020.

Para acceder al Registro de Protocolos de Investigación para la Salud por favor ingrese a la plataforma en la siguiente dirección:

<https://sisvigplus.minsa.gob.pa/resegis/>

Agradecemos continúe informándonos a través de la plataforma web RESEGIS, de los avances de esta investigación, tanto en lo relacionado a la obtención de la aprobación ética, la fecha real de inicio, una vez confirmada, y en especial, notificándonos oportunamente, previo a su difusión por cualquier medio, sobre aquello que pueda apoyar la toma de decisiones en favor de la salud de la población a medida que vayan obteniendo resultados parciales, así como los finales, que puedan ser de impacto en este sentido y publicaciones que resulten, para ser vinculadas electrónicamente al registro en un período no mayor de tres mes posterior a su publicación.

Fundamento legal: La Ley 84 de 14 de mayo de 2019, en el artículo 51, crea el Registro Nacional de Investigación para la Salud, para la inscripción por parte del investigador principal de toda propuesta de investigación para la salud. Las investigaciones (para la salud) que requieran aprobación por parte de un comité de bioética de la investigación debidamente acreditado deberán contar con el registro precitado, previamente a ser aprobadas.

Puede descargar la Ley 84, información referente al proceso que los protocolos de investigación para la salud deben seguir antes de iniciarse su ejecución y otros relacionados a través del enlace: <http://www.minsa.gob.pa/informacion-salud/regulacion-de-investigacion-para-la-salud>

De acuerdo a lo establecido en la Ley 83 de 2012, que los trámites en línea tendrán la misma validez que los realizados de forma presencial y con miras a la mayor agilización de este paso regulatorio,  puede imprimir este correo electrónico como comprobante del registro para el proceso de revisión ética  al que someterá esta investigación.

Cordialmente,  
Regulación de Investigación para la Salud  
Dirección General de Salud Pública  
Ministerio de Salud  
República de Panamá  
Teléfono 512-9479  
[regulaips@minsa.gob.pa](mailto:regulaips@minsa.gob.pa)

**Anexo 5: Aval de la Jefatura de Epidemiología del Nivel Nacional del Ministerio de Salud**

Panamá, 14 de diciembre de 2020

Estimados miembros del Comité Nacional de Bioética de la Investigación:

**El que suscribe, jefe del Departamento Nacional de Epidemiología, hace  
CONSTAR:**

Que Catherine Castillo con cédula 4-745-1853, médico residente, está cursando el Doctorado de Medicina Preventiva y Salud Pública.

Que como requisito para optar por el título de Doctorado es investigadora principal del proyecto titulado **"ESTUDIO EPIDEMIOLÓGICO DE LA INFECCIÓN POR COVID-19 Y SU SEVERIDAD: UNA COHORTE RETROSPECTIVA EN LA REPÚBLICA DE PANAMÁ, DEL 9 DE MARZO AL 19 DE JUNIO DE 2020"**.

para lo cual cuenta con el aval de este despacho.

Atentamente,

  
Dr. Leonardo Labrado, MD, MSP  
Jefe del Departamento Nacional de Epidemiología



**Anexo 6: Aval de la Escuela de Salud Pública**

UNIVERSIDAD DE PANAMÁ  
FACULTAD DE MEDICINA  
Escuela de Salud Pública

Panamá 14 de diciembre de 2020  
FM/DMPYS-2020-070

**A QUIEN CONCIERNE**

Yo, Carlos Brandariz Zúñiga, médico y doctor con especialidad en Salud Pública y Epidemiología, Director de la Escuela de Salud Pública de la Universidad de Panamá, certifico aprobación del estudio de investigación titulado: "Estudio epidemiológico de la infección por Covid19 y su severidad: una cohorte retrospectiva en la República de Panamá del 9 de marzo al 19 de junio del 2020", cuyo autor principal es el médico residente de Medicina Preventiva y Salud Pública: **Doctora Catherine Castillo**.

Atentamente,

  
**Dr. Carlos Brandariz**  
Director  
Escuela de Salud Pública  
Universidad de Panamá  
Registro 1348



## Anexo 7: Aval del Decanato de la Facultad de Medicina



**Universidad De Panamá**  
Facultad De Medicina

Panamá, 9 de diciembre de 2020

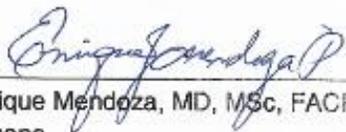
Respetados Miembros del Comité Nacional de Bioética de la Investigación:

**El que suscribe, Decano de esta Institución, hace CONSTAR:**

Que Catherine Castillo con cédula 4-745-1853; es médico residente que está cursando el Doctorado de Medicina Preventiva y Salud Pública.

Que la Doctora Catherine Castillo participa como investigadora principal del proyecto de investigación titulado "Estudio epidemiológico de la infección por Covid19 y su severidad: una cohorte retrospectiva en la República de Panamá del 9 de marzo al 19 de junio del 2020" para lo cual cuentan con el aval de este despacho.

Atentamente,

  
Enrique Mendoza, MD, MSc, FACP  
Decano



2020 "AÑO DEL TRABAJO EN PRO DE LOS OBJETIVOS PARA EL DESARROLLO SOSTENIBLE"  
Ciudad Universitaria Octavio Méndez Pereira  
Estafeta Universitaria, Panamá, Rep. de Panamá. Tels: 523-4936 / 4937

---

ESTUDIO EPIDEMIOLÓGICO DE LA INFECCIÓN POR COVID-19 Y SU SEVERIDAD: UNA COHORTE RETROSPECTIVA EN LA REPÚBLICA DE PANAMÁ, DEL 9 DE MARZO AL 19 DE JUNIO DE 2020.