









Artículo Original/ Original Article

Predictores de gravedad en pacientes hospitalizados por COVID-19 en el Hospital Integrado Respiratorio del Alto Paraná, 2021

Eva Fabiana Mereles Aranda^{1-2+*} , Arturo Vargas Correa²⁺ , Gabriela Santacruz¹ ,
 Lorena Santacruz¹ , Daniela Poullion¹ , María Leticia Ojeda¹ , Margarita Samudio⁴ ,
 Doria Fretes¹ , Blanca Villalba³ 

¹Ministerio de Salud Pública y Bienestar Social. Laboratorio Regional de Epidemiología Molecular. Minga Guazú, Paraguay

²Universidad Nacional del Este, Facultad de Ciencias de la Salud. Minga Guazú, Paraguay

³Ministerio de Salud Pública y Bienestar Social, Unidad Epidemiológica Regional, Décima Región Sanitaria. Alto Paraná, Paraguay

⁴Universidad del Pacífico. Asunción, Paraguay

**Cómo referenciar este artículo/
How to reference this article**

Mereles Aranda EF, Vargas Correa A, Santacruz G, Santacruz L, Poullion D, Ojeda ML et al. Predictores de gravedad en pacientes hospitalizados por COVID-19 en el Hospital Integrado Respiratorio del Alto Paraná, 2021. Rev. cient. cienc. salud 2022; 4(1):105-113.

RESUMEN

Introducción. La gravedad de los pacientes internados por COVID-19 puede ser determinada por sus características sociodemográficas y las enfermedades de base, así como la alteración de los síntomas y resultados de laboratorios. **Objetivo.** analizar predictores de gravedad en los pacientes internados por COVID-19 en el Hospital Integrado Respiratorio de Alto Paraná. **Metodología.** Estudio observacional retrospectivo de corte transversal. Se realizó una revisión retrospectiva de las fichas clínicas de los pacientes internados entre enero a marzo del año 2021. Se analizaron características sociodemográficas, clínicas y factores de riesgo de gravedad. **Resultados.** De los 137 pacientes estudiados, el 62,0% (n=85) era del sexo masculino. La mortalidad fue del 43,8% (n=60), similar en menores y mayores de 60 años. El ingreso a UTI estuvo asociado a mayor mortalidad 69,4% (n=43) (p<0,001). Los principales síntomas fueron disnea 63,5% (n=87), tos seca 55,47% (n=76) y fiebre 54,0% (n=74), únicamente la disnea se asoció (p<0,05) a óbito. Las enfermedades de base más frecuentes y asociadas a mayor riesgo de muerte (p<0,001) fueron la Hipertensión arterial, Diabetes mellitus y obesidad. Los parámetros laboratoriales alterados en mayor frecuencia fueron leucocitosis, neutrofilia, linfopenia, AST, Dímero D, ferritina y glicemia, pero los marcadores asociados (p<0,05) con óbito fueron linfopenia, AST y glicemia. **Conclusión.** Se identificaron algunos parámetros de gravedad que contribuyeron al monitoreo de la evolución del paciente, los cuales pueden ser útiles como predictores en las decisiones de los profesionales de la salud para el tratamiento.

Palabras clave: COVID-19; pacientes internados; factores de riesgo; biomarcadores

Predictors of severity in patients hospitalized for COVID-19 at the Alto Paraná Integrated Respiratory Hospital, 2021

ABSTRACT

Introduction. The severity of patients hospitalized for COVID-19 can be determined by its sociodemographic characteristics and underlying diseases, as well as changes in symptoms and laboratory results. **Objective.** to analyze severity predictors in patients hospitalized for COVID-19 at the Alto Paraná Respiratory Integrated Hospital. **Methodology.** Observational cros-sectional, retrospective study. Clinical charts of patients hospitalized between January and March of 2021

Fecha de recepción: 13 marzo de 2022

Fecha de aceptación: 07 de mayo 2022

*Autor correspondiente: Eva Fabiana Mereles Aranda

email: evitamereles80@gmail.com

+ Estos autores contribuyeron igualmente.



were retrospectively reviewed. Sociodemographic and clinical characteristics and severity risk factors were analyzed. **Results.** Of the 137 patients studied, 62.0% (n=85) were male. Mortality was 43.8% (n=60), similar in those under and over 60 years old. ICU admission was associated with higher mortality 69.4% (n=43) ($p<0.001$). The main symptoms were dyspnea 63.5% (n=87), dry cough 55.47% (n=76) and fever 54.0% (n=74), only dyspnea was associated ($p<0.05$) to death. The most frequent underlying diseases associated with a higher risk of death ($p<0.001$) were arterial hypertension, diabetes mellitus and obesity. The most frequently altered laboratory parameters were leukocytosis, neutrophilia, lymphopenia, AST, D-dimer, ferritin and glycemia, but the markers associated ($p<0.05$) with death were lymphopenia, AST and glycemia. **Conclusion.** Some severity parameters were identified that contributed to the monitoring of the patient's evolution, which can be useful as predictors in the decisions of health professionals for treatment.

Keywords: COVID-19; inpatients; risk factors; biomarkers

INTRODUCCIÓN

En Wuhan, China, a finales del 2019 se identifica un nuevo coronavirus denominado *SARS-CoV-2*, causante de la enfermedad COVID-19 y de la pandemia iniciada en marzo del 2020^(1,2). Los coronavirus pertenecen a la familia *Coronaviridae*, se han descrito cuatro géneros alfa, beta, gamma y delta. Los beta coronavirus, grupo en el que se encuentra el *SARS-CoV-2*, pueden ocasionar con mayor frecuencia evoluciones graves que pueden llegar a ser fatales⁽³⁾.

El cuadro clínico de las personas infectadas por este virus se presenta de forma variada, pueden ser asintomáticos, presentar signos y síntomas leves hasta muy graves que requieran hospitalización⁽⁴⁾. Según un metaanálisis que incluyeron un total de 38 estudios con 3062 pacientes con COVID-19 los síntomas más frecuentes fueron fiebre, fatiga, tos, otros síntomas comunes fueron dolor muscular, opresión en el pecho, disnea⁽⁵⁾. Ciertas características como la edad avanzada, el sexo masculino, el embarazo y enfermedades de base como enfermedades cardiovasculares, diabetes, obesidad, enfermedades respiratorias crónicas, hipertensión, cáncer e inmunodeficiencias están asociadas a un mayor riesgo a desarrollar formas graves de la enfermedad⁽⁶⁾. Alrededor del 14% de las personas desarrollaría una forma grave con dificultad respiratoria y 6% una forma crítica con insuficiencia respiratoria, sepsis y/o disfunción múltiple de órganos que podrían derivar en la muerte⁽⁷⁾.

Respecto a los parámetros laboratoriales en pacientes con COVID-19, los primeros parámetros alterados detectables son los hematológicos, con leucocitosis, neutrofilia y linfopenia⁽⁸⁾. Se han visto diferencias significativas en el recuento de leucocitos, en el valor absoluto de linfocitos, urea y creatinina en sangre, proteína C reactiva (PCR) y ferritina al comparar grupo de pacientes hospitalizados que fueron dados de alta frente a los que tuvieron como desenlace el óbito⁽⁹⁾. El recuento de leucocitos en la admisión por lo general se encuentra normal, sin embargo, en pacientes con evolución más grave se observa una tendencia a la linfopenia, aumento de las concentraciones en sangre de proteína C reactiva y dímero-D⁽¹⁰⁾. Niveles altos de leucocitos, neutrófilos, proteína C reactiva, procalcitonina, dímero D, lactato deshidrogenasa, ferritina, creatinina, aspartato aminotransferasa (AST) y alanina aminotransferasa (ALT), tanto al ingreso como durante la hospitalización se asociaron fuertemente con la progresión a formas graves⁽¹¹⁾.

Hasta inicios de mayo del 2022, más de 510 millones de casos de COVID-19 fueron confirmados alrededor del mundo, con más de 6,2 millones de muertes asociadas. Si bien en el primer semestre del año 2021 se pudo observar un número importante de casos a nivel global, los siguientes meses se muestran con un leve descenso que refleja posiblemente la herramienta más concreta de combate a la pandemia, la inmunización de la población a través de la llegada de las distintas plataformas de

vacunas⁽¹²⁾. En Paraguay el comportamiento fue semejante, a inicios del 2021 se observó un gradual ascenso en el número de casos, así como de hospitalizaciones y decesos, llegando al pico máximo entre los meses de mayo y junio, donde se llegaron a registrar más de 3400 casos nuevos en un solo día y el número de fallecidos por día a causa de esta patología llegó hasta 150⁽¹³⁾. El objetivo del estudio fue analizar y describir predictores de gravedad en los pacientes hospitalizados por COVID-19 en el Hospital Integrado Respiratorio de Alto Paraná en el primer trimestre del 2021.

MATERIALES Y MÉTODOS

Estudio observacional, descriptivo-analítico, retrospectivo. Se realizó la revisión retrospectiva de las fichas clínicas de todos los pacientes internados en el Hospital Integrado Respiratorio del Alto Paraná (HIRAP) entre el 1 de enero al 31 de marzo del 2021. De un total de 163 fichas clínicas revisadas 137 fueron incluidas para esta investigación, se excluyeron las fichas en las cuales los datos del paciente estaban incompletos, no poseían datos del ingreso y/o eran ilegibles.

Se recolectaron datos demográficos, clínicos y laboratoriales correspondientes al momento del ingreso del paciente a la sala de internados y/o Unidad de Terapia Intensiva (UTI). Para la descripción y análisis de las características demográficas se consideraron las siguientes variables: sexo, edad y el distrito de residencia. Para las características clínicas, se consideraron: enfermedades de base, signos y síntomas respiratorios, neurológicos, gastrointestinales y otros como fiebre, decaimiento/fatiga y mialgia. Para los parámetros laboratoriales se incluyeron: marcadores relacionados a la inflamación, al perfil hematológico, al perfil hepático, al perfil renal, al perfil de coagulación y a la química sanguínea. Otras variables que se tuvieron en cuenta fueron: ingreso a la Unidad de Terapia Intensiva (UTI); el tiempo de evolución del paciente pre-internación y estado al alta.

Los datos fueron registrados en una planilla de Microsoft Excel 2013 y analizados en el programa EPIINFO 7 (CDC, Atlanta). Las variables categóricas fueron presentadas como frecuencias absolutas y relativas porcentuales. Para establecer asociación entre las variables de interés y la mortalidad se utilizó la prueba Chi-cuadrado con corrección de Yates o prueba exacta de Fisher según corresponda a un nivel de significancia estadística de $p < 0,05$.

El protocolo de investigación fue aprobado por el Comité de Ética en Investigación de la Facultad de Ciencias de la Salud de la Universidad Nacional del Este. Se respetaron todas las cuestiones éticas mencionadas en la Declaración de Helsinki sobre la utilización de bases de datos.

RESULTADOS

Del total de fichas clínicas revisadas en el periodo de estudio, la mayoría fue de pacientes provenientes de Ciudad del Este (dato no mostrado) y el 62,0% ($n=85$) correspondió al sexo masculino. El 43,8% ($n=60$) falleció, similar proporción en menores y mayores de 60 años. Ingresaron a la Unidad de Terapia Intensiva (UTI) 62 pacientes, de los cuales falleció el 69,4% ($n=43$), significativamente mayor a aquellos que no ingresaron a UTI (22,7%). Los días de evolución pre-internación no se asociaron a óbito. Los principales signos y síntomas descritos en los pacientes internados fueron disnea 63,5% ($n=87$), tos seca 55,47% ($n=76$) y fiebre 54,0% ($n=74$). Únicamente la disnea estuvo asociada significativamente a un mayor número de óbitos. La hipertensión arterial (HTA) presente en el 40,9% ($n=56$) de los pacientes internados, la diabetes mellitus (DM) en el 31,3% ($n=43$) y la obesidad en el 26,3% ($n=37$) fueron las enfermedades de base asociadas a los casos de óbito ($p < 0,001$) (Tabla 1).

Tabla 1. Datos demográficos, signos y síntomas, enfermedades de bases y evolución de pacientes internados por COVID-19 en el HIRAP, 2021. n=137

	Fallecidos	Vivos	Valor p
Sexo			0,593
Femenino	24 (47,1%)	27 (52,9%)	
Masculino	36 (42,4%)	49 (57,6%)	
Grupo etario			0,895
< 60 años	30 (45,5%)	36 (54,5%)	
≥ 60 años	31 (42,9%)	40 (57,1%)	
Cefalea			0,057
Sí	4 (21,1%)	15 (78,9%)	
No	56 (47,5%)	62 (52,5%)	
Dolor de garganta			0,494
Sí	9 (37,5%)	15 (62,5%)	
No	51(45,1%)	62(54,9%)	
Mialgia/Artralgia			0,443
Sí	8 (36,4%)	14 (63,6%)	
No	52 (45,2%)	63 (54,8%)	
Fiebre			0,215
Sí	36 (48,6%)	38 (51,4%)	
No	24 (38,1%)	39 (61,9%)	
Decaimiento/Fatiga			0,788
Sí	12 (46,2%)	14 (53,8%)	
No	48 (43,2%)	63 (56,8%)	
Disnea			<0,05
Sí	46 (52,9%)	41 (47,1%)	
No	14 (28,0%)	36 (72,0)	
Tos seca			0,071
Sí	39 (51,3%)	37 (48,7%)	
No	21 (34,4%)	40 (65,6%)	
Congestión nasal			0,772
Sí	8 (47,1%)	9 (52.9%)	
No	52 (43,3%)	68 (56.7)	
Hipertensión A.			<0,001
Sí	35 (62,5%)	21 (37,5%)	
No	25 (30,9%)	56 (69,1%)	
Diabetes mellitus			<0,001
Sí	30 (69,8%)	13 (30,2%)	
No	30 (31,9%)	64 (68,1%)	
Obesidad			<0,001
Sí	26 (72,2 %)	10 (27,8%)	
No	34 (33,7%)	67 (66,3%)	
EPOC*			0,057
Sí	6 (85,7%)	1 (14,3%)	
No	54 (41,5%)	76 (58,5%)	
ERC**			0,074
Sí	4 (100%)	0	
No	56 (42,1%)	77 (57,9%)	
Ingreso a UTI			<0,001
Sí	43 (69,4%)	19 (30,6%)	
No	17 (22,7%)	58 (77,3%)	
Evolución pre-internación (días)	8,09 ±4,29	9,30 ±3,09	0,119

*Enfermedad pulmonar obstructiva crónica. **Enfermedad renal crónica

Los parámetros laboratoriales alterados con mayor frecuencia en los pacientes internados al momento del ingreso fueron leucocitosis en 61,5% (n=82), neutrofilia en 94,74% (n=126), linfopenia en 90,23% (n=120), parámetros del perfil hepático como AST y bilirrubina directa estuvieron elevados en 68,97% (n=60) y 67,92% (n=72), respectivamente, y marcadores asociados a la coagulación como Dímero D e índice internacional normalizado elevados en 76,92% (n=50) y 83,53% (n=71), respectivamente. Otros marcadores alterados fueron sodio disminuido en 81,06% (n=81), ferritina elevada en 71,43% (n=40) y glicemia elevada en 81,06% (n=107).

Los marcadores que presentaron una asociación con los casos de óbito fueron linfopenia, AST y glicemia elevada (Tabla 2).

Tabla 2: Parámetros laboratoriales en pacientes internados por COVID-19 en el HIRAP, 2021.

	Fallecidos	Vivos	Valor p	Valor de referencia
Leucocitos (n=133)			0,116	4 mil - 10 mil / uL
Elevado	32 (39,0%)	50 (61,0%)		
Normal	27 (52,9%)	24 (47,1%)		
Neutrófilos (n=133)			0,967	50 - 70 %
Elevado	55 (43,7%)	71 (56,3%)		
Normal	3 (42,9)	4 (57,1%)		
Linfocitos (n=133)			<0,05	20 - 40 %
Disminuido	56 (46,7%)	64 (53,3%)		
Normal	2 (15,4%)	11 (84,6%)		
AST* (n=87)			<0,05	< 38 UI/L
Elevado	27 (45%)	33 (55%)		
Normal	5 (18,5%)	22 (81,5)		
Bilirubina directa (n= 87)			0,222	< 0,2 mg/dL
Elevado	29 (40,3%)	43 (59,72%)		
Normal	18 (52,9%)	16 (47,06%)		
Dímero D (n=65)			0,177	< 500 ng/mL
Elevado	33 (66%)	17 (34%)		
Normal	7 (46,7%)	8 (53,3%)		
INR** (n=85)			0,352	0,8 - 1,2
Elevado	35 (49,3%)	36 (50,7%)		
Normal	5 (35,7%)	9(64,3%)		
Sodio (Na) (n=124)			0,275	135 - 148 mEq/L
Disminuido	35 (43,2%)	46 (56,8%)		
Normal	23 (53,5%)	20 (46,5%)		
Ferritina (n= 56)			0,222	< 300 ng/mL
Elevado	27 (67,5%)	13 (32,5%)		
Normal	8 (50%)	8 (50%)		
Glicemia (n=132)			<0,05	70 - 110 mg/dL
Elevado	52 (48.6%)	55 (51.4%)		
Normal	6 (24.0%)	19 (76.0%)		

*Aspartato aminotransferasa, **índice internacional normalizado

DISCUSIÓN

En el periodo de estudio, la mayoría de los pacientes internados en el Hospital Integrado Respiratorio de Alto Paraná fueron del sexo masculino, provenientes de Ciudad del Este y de igual proporción considerando la franja etaria (menores y mayores de 60 años); estas características también presentaron la mayoría de los fallecidos, aunque se incrementó el fallecimiento de menores de 60 años en comparación a lo observado en el inicio de la pandemia, y en coincidencia con el aumento de la circulación de la variante Delta del virus SARS-CoV-2^(14,15).

Con respecto a los síntomas de los pacientes, en otro estudio realizado por nuestro grupo a mediados del 2020, pero enfocado a los pacientes con COVID-19 en general, habían sido descrito como más frecuentes tos, dolor de cabeza y congestión nasal; a diferencia de los pacientes de este estudio que presentaron disnea como síntoma principal seguido de tos seca y fiebre, síntomas que coinciden con los reportados en los primeros 60 pacientes internados con COVID-19 en el Hospital Nacional de Itauguá (Paraguay) de junio a agosto del 2020^(15,16).

Las enfermedades de base más frecuentes fueron Hipertensión arterial 40.9 % (n=56), Diabetes mellitus 31.4% (n=43) y obesidad 26.3 % (n=36); estos resultados son bastante similares a los encontrados en los pacientes internados en el Hospital

Nacional de Itauguá con datos de Hipertensión arterial en 52,7%, Diabetes mellitus en 30,8% y Obesidad en 24,3% y a otros estudios donde los asociaron también a la mortalidad al igual a lo observado en la población de esta investigación⁽¹⁷⁻¹⁹⁾. La hipertensión causa daños a nivel celular aumentando la apoptosis a nivel muscular y asociado con diabetes aumenta el riesgo de dañar los órganos y llevar al paciente a ser más vulnerable frente al coronavirus⁽²⁰⁾. La obesidad también aumenta la probabilidad del ingreso del paciente a la unidad de cuidados intensivos y el fallecimiento, está comúnmente relacionada a otras comorbilidades, disfunción respiratoria y un estado basal inflamatorio caracterizado por alto niveles de citocinas proinflamatorias⁽²¹⁾. EPOC fue otra enfermedad de base reportada en los pacientes internados en un 9,6%, y que llamativamente el 85,7% (n=6) de los pacientes con esta patología falleció, pero no hubo diferencia significativa probablemente debido al número limitado de pacientes con esta patología.

Los parámetros laboratoriales alterados con mayor frecuencia en los pacientes internados fueron leucocitosis, neutrofilia, linfopenia, AST, Dímero D, Ferritina y Glicemia, pero únicamente presentaron asociación con la mortalidad linfopenia, glicemia y AST, así como fue observado con otros resultados descritos en otros países^(22,23).

La progresión de la linfopenia estaría correlacionada a la gravedad de la enfermedad, esta asociación también ya fue descrita en pacientes críticos con otras cepas de coronavirus⁽²⁴⁻²⁶⁾. La glicemia presentó valores elevados en el 81,06% de los pacientes internados, y cuyo aumento a su vez estuvo asociado con los casos de óbito. El SARS-CoV-2 podría infectar las células endocrinas del páncreas a través de la expresión de los receptores de la enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE2), lo que da como resultado un deterioro de la secreción de insulina de las células β , la inflamación durante el COVID-19 también podría generar resistencia a la insulina. Ambos mecanismos combinados podrían inducir hiperglucemia en las primeras etapas de la enfermedad. Una vez que un paciente presenta hiperglucemia, podría jugar un papel directo en el empeoramiento de la infección⁽²⁷⁾.

En el COVID-19 también es posible observar el aumento de transaminasas en caso de daño hepático, marcadores asociados principalmente en casos graves, pero se desconoce si este daño sería causado por el virus, como ya observado en otras cepas de coronavirus, la inflamación inmunomediada o la toxicidad inducida por ciertos medicamentos^(28,29). En este estudio se encontró valores elevados de AST, Bilirrubina directa ya descritas como predictores de mortalidad en COVID-19⁽³⁰⁾. Por este motivo, una vigilancia estrecha de la aparición de disfunción hepática es beneficiosa en la alerta temprana de resultados desfavorables.

Entre las limitaciones que tuvo nuestro estudio se puede mencionar que, debido a su naturaleza retrospectiva, el mismo está sujeto a sesgos propios del registro de datos. Por causa de la calidad de la recolección de datos y el almacenamiento de las fichas clínicas, muchas de ellas tuvieron que ser excluidas. Existe una gran necesidad de sistematización de los registros de una manera digital en los sistemas de salud públicos del país. A pesar de las limitaciones, el presente estudio permitió observar la importancia de identificar de manera precoz ciertos predictores de gravedad en el paciente internado, esto ayudaría en la implementación y ejecución de conductas terapéuticas adecuadas para el tratamiento del COVID-19.

Conflictos de interés: Los autores declaran que no existen conflictos de interés.

Contribución de los autores: Mereles Aranda EF, Vargas Correa A, tuvieron la misma participación en: la idea y en el diseño de la investigación, recolección de los datos, procesamiento estadístico, análisis y discusión de los resultados, redacción del borrador del trabajo y aprobación de la versión final. Santacruz G, Santacruz L, Poullion D, Samudio M, participaron en: recolección de los datos, procesamiento estadístico, análisis y discusión de los resultados, redacción del borrador del trabajo y aprobación de la versión final. Ojeda ML, Fretes D, Villalba B participaron en:

recolección de los datos, análisis y discusión de los resultados, aprobación de la versión final.

Financiación: Financiado por el Grupo Sarabia.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- World Health Organisation (WHO). WHO Director-General's opening remarks at the media briefing on COVID-19 - 11 March 2020. 2020. <https://www.who.int/dg/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-covid-19---11-march-2020>
- Lai CC, Shih TP, Ko WC, Tang HJ, Hsueh PR. Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) and coronavirus disease-2019 (COVID-19): The epidemic and the challenges. *Int J Antimicrob Agents*. 2020;55(3):105924. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2020.105924>
- Cui J, Li F, Shi ZL. Origin and evolution of pathogenic coronaviruses. *Nat Rev Microbiol*. 2019;17(3):181-92. <http://dx.doi.org/10.1038/s41579-018-0118-9>
- Pérez Abreu MR. Características clínico-epidemiológicas de la COVID-19. *Rev haban cien med*. 2020;19(2):e_3254. http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1729-519X2020000200005
- Zhu J, Ji P, Pang J, Zhong Z, Li H, He C, et al. Clinical characteristics of 3062 COVID-19 patients: A meta-analysis. *J Med Virol*. 2020;92(10):1902-14. <https://doi.org/10.1002/jmv.25884>
- Gao Y dong, Ding M, Dong X, Zhang J jin, Kursat Azkur A, Azkur D, et al. Risk factors for severe and critically ill COVID-19 patients: A review. *Allergy Eur J Allergy Clin Immunol*. 2021;76(2):428-55. <https://doi.org/10.1111/all.14657>
- World Health Organisation (WHO). Report of the WHO-China Joint Mission on Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). 2020. [https://www.who.int/publications-detail/report-of-the-who-china-joint-mission-on-coronavirus-disease-2019-\(covid-19\)](https://www.who.int/publications-detail/report-of-the-who-china-joint-mission-on-coronavirus-disease-2019-(covid-19))
- Gan J, Li J, Li S, Yang C. Leucocyte Subsets Effectively Predict the Clinical Outcome of Patients With COVID-19 Pneumonia: A Retrospective Case-Control Study. *Front Public Heal*. 2020;8:299. <https://doi.org/10.3389/fpubh.2020.00299>
- Ruan Q, Yang K, Wang W, Jiang L, Song J. Clinical predictors of mortality due to COVID-19 based on an analysis of data of 150 patients from Wuhan, China. *Intensive Care Med*. 2020 May;46(5):846-848. <https://doi.org/10.1007/s00134-020-05991-x>
- Zhang JJ, Dong X, Cao Y, Yuan Y, Yang Y, Yan Y, et al. Clinical characteristics of 140 patients infected with SARS-CoV-2 in Wuhan, China. *Allergy*. 2020;75(7):1730-41. <https://doi.org/10.1111/all.14238>
- Kantri A, Ziati J, Khalis M, Haoudar A, El Aidaoui K, Daoudi Y, et al. Hematological and biochemical abnormalities associated with severe forms of COVID-19: A retrospective single-center study from Morocco. *PLoS One*. 2021;16(2):1-10. <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0246295>
- World Health Organisation (WHO). WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard. 2022. <https://covid19.who.int/>
- Ministerio de Salud Pública y Bienestar Social (Paraguay). Reporte Paraguay MSPBS COVID-19. 2022. <https://www.mspbs.gov.py/reportes-covid19.html>
- Ministerio de Salud Pública y Bienestar Social (Paraguay). COVID-19: aumentan casos de variante Delta. 2021. <https://www.mspbs.gov.py/portal/24184/covid-19-aumentan-casos-de-variante-delta.html>
- Vargas-Correa A, Mereles EF, Segovia Coronel N, Giménez Ayala

- A, Santacruz L, Ojeda ML, et al. Características clínico-epidemiológicas de pacientes confirmados con COVID-19 del Departamento de Alto Paraná, Paraguay. *Rev salud publica del Paraguay*. 2021;11(1):54–61. <https://doi.org/10.18004/rspp.2021.junio.54>
16. Sobarzo P, Rolón López JC, Narvéez Serra PF, López Cañete SA. Características clínicas de los primeros 60 pacientes con SARS CoV-2 internados en el Hospital Nacional periodo junio-agosto 2020. *Rev Virtual la Soc Paraguaya Med Interna*. 2021;8(1):69–77. <https://www.revistaspmi.org.py/index.php/rvspmi/article/view/203>
17. Olivas-Martínez A, Cárdenas-Fragoso JL, Jiménez JV, Lozano-Cruz OA, Ortiz-Brizuela E, Tovar-Méndez VH, et al. In-hospital mortality from severe COVID-19 in a tertiary care center in Mexico City; causes of death, risk factors and the impact of hospital saturation. *PLoS One*. 2021;16(2):1–17. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0245772>
18. Montiel D, Torres E, Acosta A, Sobarzo P, Pérez H, Ávalos D, et al. Características clínicas, laboratoriales y predictores de mortalidad de pacientes con COVID-19 internados en el Hospital Nacional. *Rev. cient. cienc. salud*. 2021;3(1):26–37. <https://doi.org/10.53732/rccsalud/03.01.2021.26>
19. Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet*. 2020;395(10229):1054–62. [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30566-3](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30566-3)
20. Prat Martorell H. Daño de órganos blanco en hipertensión arterial. *Medwave*. 2006;6(2). <http://dx.doi.org/10.5867/medwave.2006.02.2489>
21. Wu X, Li C, Chen S, Zhang X, Wang F, Shi T, et al. Association of body mass index with severity and mortality of COVID-19 pneumonia: a two-center, retrospective cohort study from Wuhan, China. *Aging (Albany NY)*. 2021;13(6):7767–80. <https://doi.org/10.18632/aging.202813>
22. Collins-Camones JA, Loyola-Salvatierra FV, Gamarra-Lazo RL, Páucar-Miranda CJ, Cárdenas-Ruiz MG, Grande-Castro N, et al. Pruebas de laboratorio y desenlace clínico en pacientes hospitalizados por la COVID-19. *Rev la Soc Peru Med Interna*. 2021;34(2):53–60. <https://doi.org/10.36393/spmi.v34i2.596>
23. Sánchez Vera N, Saavedra Hernández D, Hidalgo Mesa CJ, Aguila López M, Abreu Gutiérrez G, Herrera González V, et al. Parámetros de laboratorio clínico en pacientes con la COVID-19. *Rev Cuba med mil*. 2021;50(2):e1171–e1171. http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0138-65572021000200018
24. Chen N, Zhou M, Dong X, Qu J, Gong F, Han Y, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet*. 2020;395(10223):507–13. [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30211-7](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30211-7)
25. Gu J, Gong E, Zhang B, Zheng J, Gao Z, Zhong Y, et al. Multiple organ infection and the pathogenesis of SARS. *J Exp Med*. 2005;202(3):415–24. <https://doi.org/10.1084/jem.20050828>
26. Chu H, Zhou J, Wong BHY, Li C, Chan JFW, Cheng ZS, et al. Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus Efficiently Infects Human Primary T Lymphocytes and Activates the Extrinsic and Intrinsic Apoptosis Pathways. *J Infect Dis*. 2016;213(6):904–14. <https://doi.org/10.1093/infdis/jiv380>
27. Carrasco-Sánchez FJ, López-Carmona MD, Martínez-Marcos FJ, Pérez-Belmonte LM, Hidalgo-Jiménez A, Buonaiuto V, et al. Admission hyperglycaemia as a predictor of mortality in patients

- hospitalized with COVID-19 regardless of diabetes status: data from the Spanish SEMI-COVID-19 Registry. *Ann Med.* 2021;53(1):103–16.
<https://doi.org/10.1080/07853890.2020.1836566>
28. Zhang C, Shi L, Wang FS. Liver injury in COVID-19: management and challenges. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2020;5(5):428–30.
[https://doi.org/10.1016/S2468-1253\(20\)30057-1](https://doi.org/10.1016/S2468-1253(20)30057-1)
29. Ali N. Relationship Between COVID-19 Infection and Liver Injury: A Review of Recent Data. *Front Med.* 2020;7:1–6.
<https://doi.org/10.3389/fmed.2020.00458>
30. Ding Z, Li G, Chen L, Shu C, Song J, Wang W, et al. Association of liver abnormalities with in-hospital mortality in patients with COVID-19. *J Hepatol.* 2021;74(6):1295–302.
<https://doi.org/10.1016/j.jhep.2020.12.012>