



UNIVERSIDAD CÉSAR VALLEJO

FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD

ESCUELA PROFESIONAL DE MEDICINA

Parámetros de laboratorio como predictores de severidad y mortalidad en pacientes COVID-19: una revisión sistemática

**TESIS PARA OBTENER EL TÍTULO PROFESIONAL DE:
MÉDICO CIRUJANO**

AUTORA:

Sevillano Carrera, Karem Evelyn (ORCID: 0000-0003-3195-1071)

ASESOR:

Dr. Montes Iturrizaga, Iván (ORCID: 0000-0002-9411-4716)

LÍNEA DE INVESTIGACIÓN

ENFERMEDADES INFECCIOSAS Y TRANSMISIBLES

TRUJILLO - PERÚ

2021

DEDICATORIA

A mis padres por su apoyo incondicional durante todos estos años. Ellos son mi motivación para salir adelante y quiero que sientan orgullo de su hija que cumple una meta importante en su vida.

AGRADECIMIENTO

Agradezco primeramente a Dios por permitirme culminar la carrera, a mis padres por todo su apoyo, a todos mis docentes por los conocimientos compartidos y a mi asesor quien me apoyó en cada momento y sin él no se hubiese logrado el objetivo deseado.

ÍNDICE DE CONTENIDOS

Dedicatoria	2
Agradecimiento	3
Índice de contenidos	4
Índice de tablas	5
Índice de figuras	7
Resumen	8
Abstract	9
I. INTRODUCCIÓN:	10
II. MARCO TEÓRICO:	12
III. METODOLOGÍA:	19
a. Tipo y diseño de investigación:	19
b. Población:	19
c. Criterios de selección:	19
d. Estrategia de búsqueda:	20
e. Selección de estudios:	20
f. Calidad de evidencia:	20
g. Técnicas e instrumentos de recolección de datos:	20
h. Extracción de datos:	21
i. Análisis de datos:	21
j. Aspectos éticos	21
IV. RESULTADOS:	22
V. DISCUSIÓN	43
VI. CONCLUSIONES	47
VII. RECOMENDACIONES	48
REFERENCIAS	49
ANEXOS	

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla	1. Distribución de los estudios según la base de datosproveniente	26
Tabla	2. Distribución de los estudios según año de publicación	26
Tabla	3. Distribución de los estudios según país de publicación	26
Tabla	4. Distribución de los estudios según diseño	27
Tabla	5. Distribución de los estudios según la clasificación de su población.....	28
Tabla	6. Distribución de los estudios según género de la población	28
Tabla	7. Distribución de los estudios según edad de la población	28
Tabla	8. Distribución de los estudios según parámetros del laboratorio	30
Tabla	9. Valores de leucocitos distribuidos según severidad	31
Tabla	10. Valores de leucocitos distribuidos según mortalidad	32
Tabla	11. Valores de neutrófilos distribuidos según severidad	33
Tabla	12. Valores de neutrófilos distribuidos según mortalidad	34
Tabla	13. Valores de linfocitos distribuidos según severidad	35
Tabla	14. Valores de linfocitos distribuidos según mortalidad	36

Tabla	15. Valores de plaquetas distribuidos según severidad...	37
Tabla	16. Valores de plaquetas distribuidos según mortalidad...	38
Tabla	17. Valores de PCR distribuidos según severidad...	39
Tabla	18. Valores de PCR distribuidos según mortalidad...	40
Tabla	19. Valores de LDH distribuidos según severidad...	41
Tabla	20. Valores de LDH distribuidos según mortalidad...	42

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Flujograma PRISMA.....	23
Figura 2. Resumen del riesgo desesgo	24
Figura 3. Gráfico de riesgo desesgo...	26

RESUMEN

Introducción: el COVID-19 es una enfermedad de aparición reciente por lo que aún no están bien establecidos los factores predictores para severidad y mortalidad. Este estudio tiene como objetivo determinar los parámetros de laboratorio que predicen severidad y mortalidad en pacientes COVID-19.

Métodos: se estableció una estrategia de búsqueda para encontrar estudios publicados relacionados con el tema en bases de datos como Pubmed, Scopus y Web of Science. Es un estudio de revisión sistemática y el análisis de datos fue descriptivo.

Resultados: se encontró en el 100% de estudios que el valor de linfocitos fue menor en el grupo severo y hubo linfopenia en el 42.6% del mismo grupo; el valor de PCR fue mayor y se encontró alterado en el grupo severo en el 100% de estudios; y, también en el 100% de estudios el valor de LDH fue mayor en el grupo severo y estuvo alterado en el 75% de ellos. Además, se encontró en el 100% de estudios valores de neutrófilos mayores en los fallecidos y neutrofilia en el 72.7% del mismo grupo en comparación con los sobrevivientes. Los valores de linfocitos fueron menores en los fallecidos en el 93.3% de estudios y hubo linfopenia en este grupo en el 33.3% de estudios. Los valores de PCR y LDH fueron mayores en el grupo de fallecidos en el 93.3% y 100% de estudios respectivamente, además el 100% y el 92.3% de los valores en este mismo grupo estuvieron alterados.

Conclusión: los parámetros más importantes para predecir severidad fueron los linfocitos, PCR y LDH. Y para predecir mortalidad fueron los neutrófilos, linfocitos, PCR y el LDH.

Palabras clave: parámetros de laboratorio, predictores, COVID-19.

Abstract

Introduction: COVID-19 is a recent-onset disease, so the predictive factors for severity and mortality are not yet well established. This study aims to determine the laboratory parameters that predict severity and mortality in COVID-19 patients.

Methods: a search strategy was established to find published studies related to the topic in databases such as Pubmed, Scopus and Web of Science. It is a systematic review study and the data analysis was descriptive.

Results: it was found in 100% of studies that the lymphocyte value was lower in the severe group and there was lymphopenia in 42.6% of the same group; the CRP value was higher and it was found altered in the severe group in 100% of the studies; and, also in 100% of studies, the LDH value was higher in the severe group and was altered in 75% of them. In addition, higher neutrophil values in the deceased and neutrophilia in 72.7% of the same group compared with survivors were found in 100% of studies. Lymphocyte values were lower in the deceased in 93.3% of studies and there was lymphopenia in this group in 33.3% of studies. The CRP and LDH values were higher in the group of deceased in 93.3% and 100% of studies respectively, in addition 100% and 92.3% of the values in this same group were altered.

Conclusion: the most important parameters to predict severity were lymphocytes, CRP and LDH. And to predict mortality were neutrophils, lymphocytes, CRP and LDH.

Keywords: laboratory parameters, predictors, COVID-19.

I. INTRODUCCIÓN:

A finales del 2019, en Wuhan, China se reportó casos de neumonía de causa desconocida que rápidamente se propagó por todo el país en menos de un mes. El 7 de enero de 2020 mediante métodos de biología molecular el patógeno fue confirmado como un nuevo coronavirus (1). Inicialmente la Organización Mundial de la Salud (OMS) lo nombró como: nuevo coronavirus 2019 (2019-Ncov) pero en la actualidad el nombre oficial del virus es: síndrome respiratorio agudo grave por coronavirus-2 (SARS-Cov-2) y a la enfermedad que causa se le conoce como: enfermedad por coronavirus (COVID-19). (2)

Debido a la amenaza global en la que rápidamente se convirtió el nuevo coronavirus, a fines de enero del 2020, la OMS declaró la sexta emergencia de salud pública de importancia internacional (ESPII) (3); posteriormente el 11 de marzo del 2020 cuando la epidemia se había extendido por varios países, la OMS finalmente declaró una pandemia. (4)

Para fin de año de 2020, ya se habían registrado 79.2 millones de contagiados y 1.7 millones de muertes a causa del SARS-Cov-2. El continente americano registró las cifras más altas con 43% del total de contagios (34.4 millones) y 47% del total de muertes (840 247); el continente europeo 31% tanto de contagios y de mortalidad (25.2 millones de contagios y 554716 muertes); seguido de Asia que registró el 14 % de contagios (11.8 millones) y el 10 % de muertes (180 mil). (5)

Los países de América con mayores cifras de contagios en el 2020 fueron: Estados Unidos (18.6 millones), Brasil (7.4 millones), Colombia (1.5 millones), Argentina (1.5 millones), México (1.3 millones) y Perú (1 millón); y en Europa fueron: Rusia (3 millones), Francia (2.5 millones), Reino unido (2.2 millones), Italia (2 millones) y Alemania (1.6 millones). En cuanto a las cifras de mortalidad, el orden en América fue: Estados unidos (328 mil), Brasil (190 mil), México (121 mil), Argentina (42 mil), Colombia (41 mil) y Perú (37 mil); en Europa destacaron: Italia (71 mil), Reino Unido (70 mil), Francia (62 mil), Rusia (54 mil) y Alemania (24 mil). En Asia, el país que más destacó fue India con 10 millones de contagios y 147 mil muertes, convirtiéndolo en el segundo país con la cifra más alta de contagios y el tercero en mortalidad en el año 2020. (5)

Desde su aparición, la pandemia del SARS-CoV-2 ha provocado más de 271 millones de casos confirmados, con más de 5 millones de defunciones en todo el mundo hasta diciembre del 2021. Los países con la mayor cantidad de casos confirmados hasta la actualidad son: Estados Unidos con 49.8 millones, continúa India con 34.7 millones, Brasil con 22.2 millones, Reino Unido con 11 millones y Rusia con 10 millones de casos. Los países con más muertes son: Estados Unidos con 792.3 mil muertes, Brasil con 617.2 mil, India con 476.8 mil, México con 297 mil y Rusia con 295 mil muertes. (6)

En el Perú, hasta la fecha se han reportado más de 2 millones de casos y más de 201 mil fallecidos, cifra que convierte al Perú en uno de los países con mayor número de fallecidos por COVID-19 en el mundo; siendo así 8,95% la tasa de letalidad. (7)

En cuanto a la mortalidad por COVID-19, en los pacientes en estado crítico es relativamente alta; a pesar que se ha instaurado diferentes modalidades terapéuticas potenciales, la recuperación de estos pacientes sigue siendo muy complicada. (8)

A partir de la introducción de las vacunas contra COVID-19, se ha comenzado a reportar una baja de la incidencia de nuevos casos. Según reportes de la OMS hasta la actualidad ya se han vacunado más de 4.3 billones de personas alrededor del mundo con al menos una dosis y más de 3.4 billones de personas con las dosis completas. (6)

Sin embargo, a pesar de los esfuerzos por controlar la pandemia, aun es complicado debido a que siguen apareciendo nuevas variantes del SARS-Cov-2. La última en aparecer fue la variante ómicron, la cual se ha convertido en la variante dominante en algunos países y es posible que en los próximos meses sea la variante dominante en todo el mundo, reemplazando así a la delta, en vista de que ya ha sido detectada en 82 países. (9)

El **problema de investigación** es: ¿Cuáles son los parámetros de laboratorio que predicen gravedad y mortalidad en pacientes COVID-19?

La presente investigación se justifica dado a que el COVID-19 es una pandemia de gran severidad de origen reciente y a pesar de cierto conocimiento en algunas

características del curso de la enfermedad, la correlación de los valores en los parámetros de laboratorio y el pronóstico de los pacientes aún no está muy clara. Por ello si logramos una mejor comprensión de los parámetros de laboratorio clínico que pueden servir de pronóstico temprano se podría salvar muchas vidas, ya que puede orientar decisiones terapéuticas e identificar tempranamente casos potencialmente críticos. Todo esto permitiría una intervención oportuna y una mejor asignación de recursos, lo cual sería muy útil teniendo en cuenta que la capacidad hospitalaria es limitada en la mayoría de países. (10)

Por lo expuesto el **objetivo general** es: determinar los parámetros de laboratorio que predicen severidad y mortalidad en pacientes COVID-19. Los **objetivos específicos** son: a) clasificar a los pacientes en dos grupos: según severidad y según mortalidad, b) identificar valores de los parámetros de laboratorio en todos los pacientes diagnosticados con COVID-19 y c) identificar los parámetros más alterados en los casos severos y en fallecidos.

II. MARCO TEÓRICO

Kiss S, et al. (10) en un estudio de revisión sistemática y metaanálisis realizado en el año 2020 tuvieron como objetivo evaluar el valor pronóstico de parámetros de laboratorio tempranos en COVID-19. Ellos encontraron que: el mayor recuento basal de leucocitos, proteína C reactiva, lactato-deshidrogenasa, creatina quinasa, dímero D y menor recuento absoluto de linfocitos ($WMDALC = -0.35 \times 10^9 / L$, $p < 0.001$, $I^2 94.2\%$, $< 0.8 \times 10^9 / L$, $ORALC = 3.74$ (IC 1.77, 7.92), $p 0.001$, $I^2 65.5\%$) se asociaron con mayores tasas de mortalidad.

Michael B, et al. (11) en un metaanálisis del año 2020 realizado con la finalidad de evaluar la capacidad discriminativa de marcadores bioquímicos, inmunológicos y hematológicos en pacientes COVID-19 con y sin formas graves o fatales. Hallaron elevación de leucocitos y disminución de plaquetas en los pacientes con enfermedad grave y mortal comparado con los sobrevivientes y la enfermedad no grave. La interleucina 6, interleucina 10 y la ferritina sérica fueron fuertes discriminadores de enfermedad grave.

Ji P, et al. (11) realizaron un metaanálisis en el año 2020 en China, con el objetivo de evaluar si el COVID-19 severo se asocia con marcadores inflamatorios elevados, encontrando niveles elevados de glóbulos blancos (DMP: 1.15, IC del 95%: 0.78-1.52); proteína C reactiva (DMP: 38.85, IC del 95%: 31,19-46,52), procalcitonina (DMP: 0.08, IC del 95%: 0.06 – 0.11); velocidad de sedimentación globular (DMP: 10.15, IC del 95%: 5.03-15.46); interleucina-6 (DMP: 23.87, IC del 95%: 15.95-31.78) e interleucina -10 (DMP: 2.12, IC del 95%: 1.97-2.28) en pacientes graves. De manera similar, los pacientes con COVID-19 que murieron durante el seguimiento mostraron niveles significativamente más altos de recuento de glóbulos blancos (DMP: 4.11, IC del 95%: 3.25 a 4.97), proteína C reactiva (DMP: 74.18, IC del 95%: 56.63 a 91.73), procalcitonina (DMP: 0.26, IC del 95%: 0.11 a 0.42), velocidad de sedimentación globular (DMP: 10.94, IC del 95%: 4.79 a 17.09) e interleucina-6 (DMP: 59.88, IC del 95%: 19.46 a 100.30) que los supervivientes.

Lippi G, et al. (12) en su estudio de metaanálisis realizado en EE.UU en el año 2020, tuvieron como objetivo determinar si el recuento plaquetario puede diferenciar entre pacientes con COVID-19 grave y no grave; y determinar si la trombocitopenia se asocia con mayor gravedad. Se encontró que el recuento

plaquetario fue menor en los pacientes más graves (DMP $-31 \times 10^9 / L$; IC del 95%, de -35 a $-29 \times 10^9 / L$); y, aún más bajo en los fallecidos (DMP, $-48 \times 10^9 / L$; IC del 95%, -57 a $-39 \times 10^9 / L$). También se asoció con un riesgo de cinco veces mayor de COVID-19 grave (OR 5.1, IC del 95% 1.8-14.6).

Qin Z, et al. (13) en un estudio retrospectivo en China, en el año 2020, con la finalidad de investigar factores de riesgo de mortalidad intrahospitalaria en pacientes con COVID-19, se encontraron los siguientes factores asociados con mortalidad: recuento de neutrófilos superior a 6.3×10^9 células /L (OR 7.174, IC del 95%: 2,295-22,432, p 0.001); linfocitopenia (OR 0.069, IC del 95%: 0.007-0.722, p 0.026), tiempo de protrombina >13 segundos (OR 11.869, IC del 95%: 1.433-98.278, p 0.022), dímero D >1 mg/l (OR 22.811, IC del 95%: 2.224-233.910, p 0.008); y, procalcitonina >0.1 ng/ml (OR 23.022, IC del 95%: 3.108 –170.532, p 0.002).

Chilimuri S, et al. (14) en EE.UU, en el año 2020 llevaron a cabo un estudio de cohorte retrospectivo con el objetivo de describir predictores de mortalidad, hallando que: el aumento de las probabilidades de mortalidad durante la hospitalización se asoció con dímero D al ingreso más de 1000 ng/ml (OR 3.16, IC del 95% 1.75 - 5.73, p <0.0001), niveles de proteína C reactiva al ingreso de más de 200 mg/L (OR 2.43, IC 95% 1.36- 4.34, p 0.0028); y, linfopenia al ingreso (OR 2.63, IC 1.47- 4.69, p 0.0010).

El SARS-Cov-2 y el COVID-19

Los coronavirus atribuyen su nombre a la forma en la que se observan bajo el microscopio, con proyecciones de picos de la membrana que dan la apariencia de una corona. Estos virus están envueltos con un genoma de ARN en sentido positivo de una sola hebra de aproximadamente 26 a 32 kilobases. (15)

Los coronavirus pueden causar infecciones respiratorias e intestinales tanto en animales como en humanos. El primer coronavirus aislado en humanos fue en 1965 de secreciones nasales de un grupo de personas con resfriado común y se le nombró B814. (16) Hasta antes de la pandemia actual se conocía seis cepas de coronavirus capaces de infectar al humano, estos son: HCov-229E, HCoV-OC43, coronavirus del síndrome respiratorio agudo severo (SARS-CoV), HCCoV-NL63,

HCoV-HKU1 y coronavirus del síndrome respiratorio de Oriente Medio (MERS-CoV). (17)

Los coronavirus no se consideraban altamente patógenos para las personas hasta el brote de SARS en China durante el año 2002 y 2003; (22,23,24) en donde se notificaron 8096 casos y 774 muertes en 29 países. (21) Después de diez años, otro coronavirus altamente patógeno, el MERS-CoV surgió en los países de oriente medio (22,23) y aun no se ha contenido, hasta ahora ha causado 2494 casos y 858 defunciones en 27 países. (21)

El SARS-CoV-2 es un beta coronavirus muy idéntico en secuencia genómica al SARS-CoV (79%) y al MERS-CoV (50%). La mayoría de sus proteínas son muy similares en longitud a las proteínas correspondientes del SARS-CoV. Su ARN genómico es monocatenario en sentido positivo y tiene una cola poliadenilada y un capuchón metilado en el extremo 3' y en el extremo 5' respectivamente. (24)

El SARS-CoV-2 tiene 16 proteínas no estructurales (Nsp1- Nsp16), cuya función principal es la replicación del virus dentro del huésped. Además, tiene cuatro proteínas estructurales: Spike (S), Envoltura (E), Membrana (M) y Nucleocápside (N). La primera se encarga de la unión al receptor del huésped, la segunda es la más pequeña de las cuatro, la tercera proporciona la morfología al virus y la última se une directamente al ARN viral y le provee estabilidad. A parte de ellos el virus tiene ocho proteínas accesorias de menos importancia. (25)

El receptor de este nuevo virus es la enzima convertidora de angiotensina 2 (ECA2), la cual cobra mucha relevancia en el primer paso de la invasión viral ya que es el lugar de fijación de la proteína S del virus. Luego de la fijación, las proteasas ECA2 realizan una escisión proteolítica de las subunidades de la proteína S, lo cual es una condición esencial para que el virus se fusione a la membrana celular, posterior a ello ingresa el ARN viral a la célula huésped. (26)

De esa manera, cuando el SARS-CoV-2 se ha unido a las células epiteliales de la vía respiratoria inicia la replicación, luego migra en forma descendente hasta entrar en las células epiteliales alveolares del pulmón. La rápida replicación viral desencadena la tormenta de citoquinas y esto causa el síndrome de dificultad

respiratoria aguda e insuficiencia respiratoria, los cuales se consideran la causa principal de muerte en estos pacientes. (27)

En cuanto a la propagación del COVID-19 se han identificado tres formas principales de propagación: 1) inhalando gotitas y partículas respiratorias con el virus que exhala una persona infectada que está cerca (menos de 2 metros); 2) cuando estas gotitas o partículas se depositan sobre ojos, nariz o boca, principalmente a través de salpicaduras las que se generan al toser y/o estornudar; y 3) al tocarse los ojos, la nariz o la boca con las manos contaminadas con el virus. (28)

En virtud a lo señalado, las medidas de prevención para protegernos de contraer el COVID-19 son: la vacuna contra el COVID-19, uso correcto de mascarillas, lavado adecuado de manos, mantener la distancia social y evitar grandes aglomeraciones o espacios mal ventilados. (28)

Se considera que el periodo de incubación del COVID-19 puede extenderse hasta 14 días, con una media de 4 a 5 días. (33,34,35) Sin embargo, en un estudio se ha reportado que el 97.5% de las personas con COVID-19 sintomáticas, lo desarrollará dentro de los 11.5 días posteriores a la infección por SARS-CoV-2. (30)

La sintomatología del COVID-19 puede ser muy variado al inicio y difiere de acuerdo a la gravedad. Pero, durante el curso de la enfermedad muchas personas han manifestado: fiebre y/o escalofríos, tos, disnea, expectoración, mialgia y/o fatiga, cefalea, odinofagia, congestión nasal, anosmia, ageusia y hemoptisis. (36,37,38) También, fueron reportados en un estudio síntomas gastrointestinales: falta de apetito en la mayoría de casos, diarrea, vómitos y dolor abdominal. (35)

A pesar de la amplia gama de síntomas descritos, se ha documentado en varios estudios pacientes asintomáticos, es decir que a pesar de tener la infección por el virus nunca presentaron síntomas, así también se ha encontrado el SARS-CoV-2 en personas que aún no presentaban síntomas (presintomáticos). (40,41,42) Sin embargo, un estudio en asintomáticos encontró que el 50% de sus casos investigados mostraron imágenes típicas de TC de tórax en vidrio esmerilado y un 20% presentaron un sombreado de rayas en los pulmones. (38)

La gravedad del COVID-19 es muy variable, puede ser desde leve hasta crítica. Aproximadamente el 81% de pacientes desarrollará una enfermedad de leve a moderada, un 14% serán graves y presentarán disnea, $\text{sato}_2 \leq 93\%$, frecuencia respiratoria ≤ 30 , presión arterial de oxígeno/ fracción inspirada de oxígeno <300 y/o infiltrados pulmonares en las primeras horas. Y un 5% de pacientes desarrollará enfermedad crítica (disfunción multiorgánica, shock séptico o insuficiencia respiratoria). (21)

Existen factores de riesgo y comorbilidades que predisponen a desarrollar enfermedad grave e incluso la muerte de los pacientes, entre ellos tenemos a los adultos mayores (>65 años), género masculino, pacientes diabéticos, con sobrepeso y obesidad, hipertensión arterial, cáncer, enfermedad renal crónica, enfermedades respiratorias crónicas (asma, EPOC, fibrosis quística), enfermedad cerebrovascular, cáncer, cardiomiopatías, entre otros. (39,40)

Para el diagnóstico de COVID-19 se pueden usar pruebas virales y pruebas serológicas. La prueba molecular y la prueba de antígeno son tipos de pruebas virales y detectan si la persona tiene una infección activa por COVID-19, para ello se toman muestras nasofaríngeas. La prueba molecular se realiza mediante un proceso de amplificación de ARN viral, por ello es altamente sensible en el diagnóstico de COVID-19 y es poco probable resultados falsos negativos; sin embargo, pueden permanecer positivas durante semanas o meses después de la infección inicial. (41,42) Por otro lado, las pruebas de antígenos detectan proteínas específicas del virus, es decir antígenos; son relativamente económicas y rápidas, pero en general son menos sensibles que las pruebas moleculares. (43)

A diferencia de las pruebas virales, las pruebas serológicas buscan anticuerpos producidos en respuesta al SARS-CoV-2, por lo que no debe usarse para diagnosticar una infección activa por COVID-19 porque los anticuerpos pueden tardar varios días o semanas en desarrollarse y puede permanecer en la sangre varias semanas después de la recuperación. Para este tipo de pruebas se usan muestras sanguíneas obtenidas por punción en el dedo o en una vena. (41)

Debido a la falta de un tratamiento respaldado por suficiente evidencia científica se ha empleado diversas pautas terapéuticas y rápidas modificaciones de los protocolos. Hay mucha controversia en el uso de algunos fármacos; también existen intereses económicos (por ejemplo, industrias farmacéuticas que poseen el monopolio de ciertos medicamentos) e incluso intereses políticos. (44)

III. METODOLOGÍA:

Esta revisión sistemática se realizó de acuerdo con los estándares PRISMA. El protocolo de revisión ha sido registrado en PROSPERO con el N° CDR42021262998.

a. Tipo y diseño de investigación: Tipo aplicada y diseño revisión sistemática. (45,46)

b. Población: Todas las investigaciones empíricas extraídas de las diferentes bases de datos (Pubmed, Scopus y Web of Science) sobre parámetros de laboratorio en pacientes con COVID-19. (44, 45)

P: Pacientes diagnosticados con COVID-19.

I: Cambios en parámetros de laboratorio.

C: Valores de parámetros de laboratorio en pacientes con COVID-19 no severo vs. Severo y en fallecidos vs. Sobrevivientes.

O: Severidad/mortalidad por COVID-19.

c. Criterios de selección:

Criterios de inclusión: Se incluyeron:

- Estudios empíricos de tipo observacional (ensayo clínico controlado aleatorio, cohorte, caso y control, análisis retrospectivo) que trabajen con pacientes mayores de 18 años con diagnóstico confirmado de COVID-19.
- En los estudios se debe comparar los valores de laboratorio según gravedad de la enfermedad y/o en grupos de sobrevivientes y fallecidos (En este estudio, las enfermedades leves y moderadas se definieron como “no severo”, mientras que los pacientes graves y críticos se clasificaron como “severo”).
- Estudios que tengan un parámetro hematológico (recuento total de leucocitos y/o recuento de linfocitos y/o recuento de neutrófilos) más proteína C reactiva (PCR) y/o lactato deshidrogenasa (LDH). En este

sentido se aceptaron estudios que cuenten con valores adicionales de plaquetas.

Criterios de exclusión:

No se consideraron tesis, cartas al editor y estudios publicados en otros idiomas que no sea inglés o español. Tampoco artículos que trabajen con casos no confirmados de SARS-CoV-2.

d. Estrategia de búsqueda:

La estrategia de búsqueda consistió en la identificación de forma independiente de investigaciones publicadas hasta el 10 de setiembre del 2021 en las siguientes bases de datos: Pubmed, Scopus y Web of Science.

Se usaron los siguientes comandos y combinaciones: “Laboratory findings” OR “Laboratory abnormalities” OR “Changes in laboratory parameters” OR “Laboratory parameters” OR “Laboratory predictors” OR “Predictors” AND “Coronavirus” OR “COVID-19” OR “SARS-CoV-2” OR “Coronavirus disease 2019”
La estrategia de búsqueda completa puede evidenciarse en el Anexo 1.

e. Selección de estudios:

El total de estudios encontrados en las tres bases de datos fueron exportados al gestor de referencias Endnote, en donde se eliminaron los duplicados y se revisaron los títulos. Posteriormente, los artículos restantes fueron exportados a la aplicación web de Rayyan, en donde dos revisores (la alumna y el asesor) de forma independiente examinaron los resúmenes de cada artículo y seleccionaron a los que cumplen los criterios de selección. Finalmente, los dos revisores evaluaron la versión de texto completo de cada artículo seleccionado previamente para determinar la elegibilidad. Los desacuerdos que surgieron durante la selección, fueron discutidos y resueltos por consenso. Este proceso se describe a través de un diagrama de flujo PRISMA. (Figura 1)

f. Calidad de evidencia:

Se usó la herramienta Revman 5.4 de Cochrane para verificar la validez interna y riesgo de sesgo.

g. Técnicas e instrumentos de recolección de datos:

La técnica: se realizó un análisis documental. Y el instrumento fue una tabla de recolección de datos elaborada por la autora. (44)

h. Extracción de datos:

La autora extrajo los datos en la tabla de recolección de datos elaborada previamente. Los datos extraídos de cada artículo elegible fueron: primer autor, año de publicación, país, base de datos proveniente, diseño del estudio, participantes (número y clasificación), edad y género. Se obtuvo el valor de cada parámetro de laboratorio para cada grupo de participantes, de cada parámetro se obtuvo la media y el rango.

i. Análisis de datos:

El análisis de datos fue descriptivo (47). Con la información recolectada en las tablas se establecieron los resultados de cada parámetro de laboratorio según grupo de participantes y según la clasificación de pacientes. Posteriormente, se elaboró la discusión en base a las comparaciones de la información ya mencionada; y finalmente se realizaron las conclusiones y recomendaciones de la revisión sistemática.

j. Aspectos éticos

Esta revisión sistemática, incluye información de acceso libre y público por lo tanto no implica recopilar información de terceros, no es necesario realizar solicitudes a instituciones y tampoco implica contacto con personas. El investigador se compromete a usar la información correctamente y transmitir resultados auténticos. No se declaran conflictos de intereses. Y se considera el código de ética de investigación de la Universidad César Vallejo y la aprobación de la misma entidad.

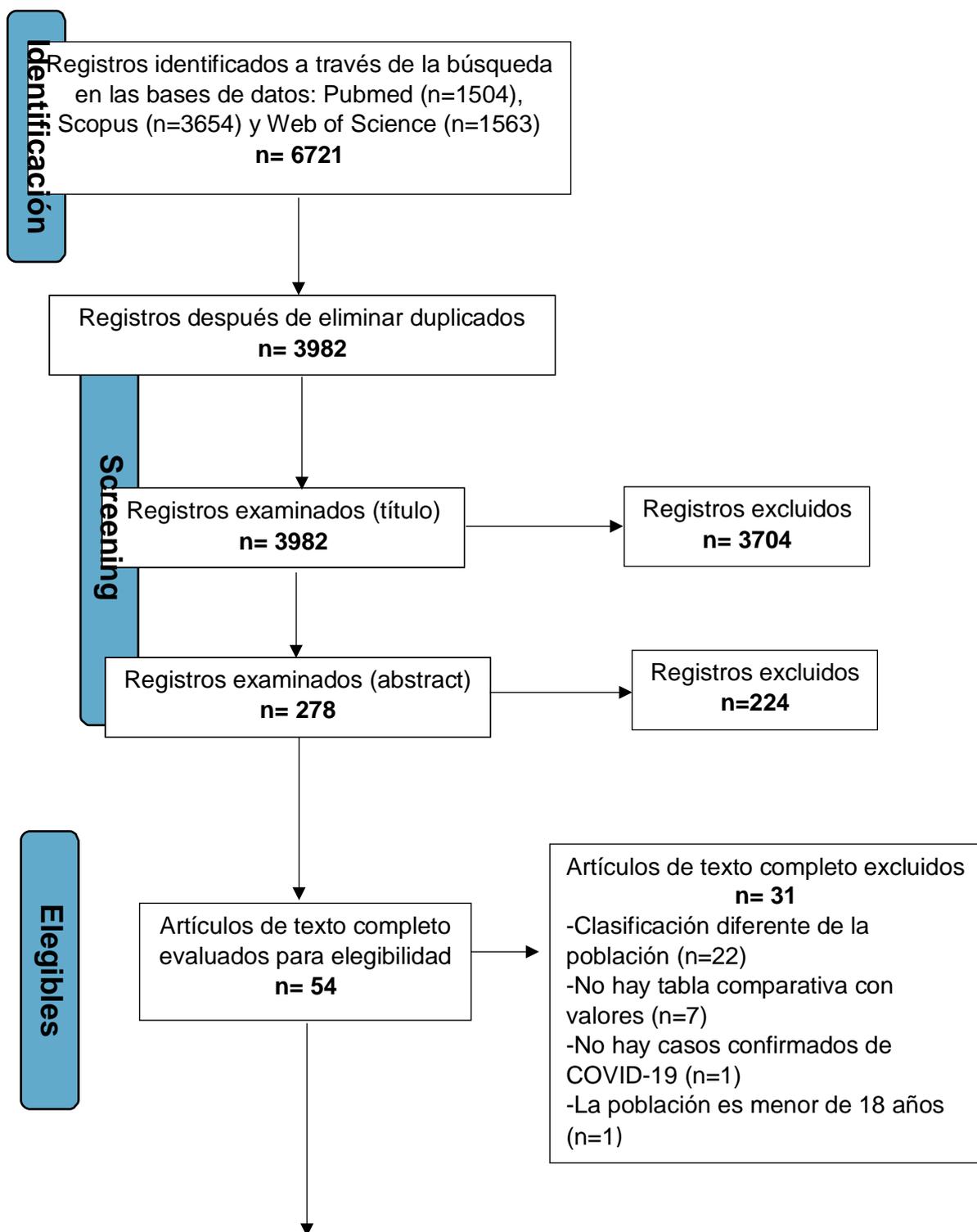
IV. RESULTADOS:

Luego de la búsqueda sistemática de evidencia en las tres bases de datos se identificaron en total 6721 estudios, al eliminar duplicados, 3982 estudios fueron incluidos para examinar cada título y eliminar estudios que no sean observacionales y trabajen con parámetros distintos al objetivo, eliminando así 3704 estudios. Posterior a ello quedaron 278 estudios para determinar si cumplen los criterios de selección mediante revisión del resumen, en esta fase se excluyeron 224, quedando así 54 estudios para determinar su elegibilidad revisando la versión de texto completo de cada uno. Se excluyeron 31 estudios por clasificar a su población diferente a lo requerido en el estudio (22), no cuenta con tabla comparativa de valores (7), trabaja con casos sospechosos de covid-19 (1) y la población es <18 años (1). Finalmente 23 artículos fueron incluidos para el análisis cualitativo. (Figura 1)

Riesgo de sesgo de los estudios

Para la evaluación de riesgo de sesgo se utilizó la herramienta Revman 5.4 aplicada a cada uno de los 23 estudios como se muestra en la Figura 2. Esta revisión fue realizada por dos revisores de manera independiente resolviendo desacuerdos a través de discusiones entre ambos. Se evaluó la posibilidad de datos de resultados incompletos, la notificación selectiva de los resultados y la posibilidad de un problema adicional que pueda poner al estudio en riesgo de sesgo; dando como resultado que el 100% de estudios se encontró como bajo riesgo de sesgo como se evidencia en la Figura 3.

Figura 1. Flujograma PRISMA



Incluidos

Artículos incluidos para
análisis cualitativo
n= 23

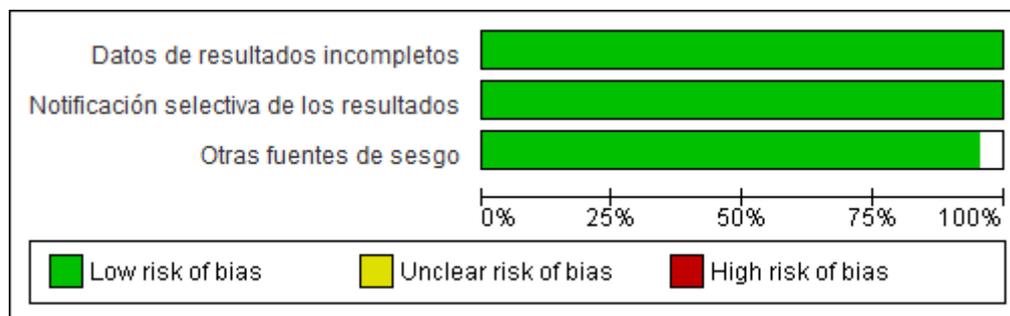
Fuente: Flujograma elaborado según el modelo PRISMA (48)

Figura 2. Resumen del riesgo de sesgo

	Datos de resultados incompletos	Notificación selectiva de los resultados	Otras fuentes de sesgo
Albalawi O 2021	+	+	
Arnold D 2021	+	+	+
Ashgar M 2020	+	+	+
Azarkar G 2021	+	+	+
Bahl A 2020	+	+	+
Bairwa M 2021	+	+	+
Bonetti G 2020	+	+	+
Chen X 2020	+	+	+
Chilimuri S 2020	+	+	+
Cortés A 2020	+	+	+
Ding R 2021	+	+	+
Gao J 2020	+	+	+
Hueda M 2021	+	+	+
Hu H 2020	+	+	+
Hu X 2020	+	+	+
Javanian M 2020	+	+	+
Kunt A 2021	+	+	+
Mahendra M 2021	+	+	+
Nizami D 2021	+	+	+
Pan F 2020	+	+	+
Shi S 2020	+	+	+
Sun Y 2020	+	+	+
Wang K 2020	+	+	+

Fuente: Reporte que arroja la herramienta Revman 5.4

Figura 3. Gráfico de riesgo de sesgo



Fuente: Reporte que arroja la herramienta Revman 5.4

Características generales de los estudios incluidos

La mayoría de estudios se publicaron en la base de datos de Scopus (Tabla 1), el 60.87% se en el año 2020 y el resto en el año 2021 (Tabla 2). El 39% de estudios fueron realizados en China y los demás en distribución minoritaria en Arabia Saudí, Irán, USA, India, Perú, Italia, Turquía, Pakistán, UK y México (Tabla 3). El 52% fueron estudios transversales, mientras que el 43.4% fueron de cohortes y solo hubo un estudio de caso y control (Tabla 4).

Tabla 1. Distribución de los estudios según la base de datos proveniente

Base de datos	N°	%
Pubmed	5	21.7
Scopus	16	69.6
Web of Science	2	8.7
Total	23	100%

Tabla 2. Distribución de los estudios según año de publicación

Año	N°	%
2020	14	60.9
2021	9	39.1
Total	23	100%

Tabla 3. Distribución de los estudios según país de publicación

País	N°	%
China	9	39.1
Arabia Saudi	2	8.7
Iran	2	8.7
USA	2	8.7
India	2	8.7
Perú	1	4.35
Italia	1	4.35
Turquía	1	4.35
Pakistan	1	4.35
UK	1	4.35
México	1	4.35
Total	23	100%

Tabla 4. Distribución de los estudios según diseño

Diseño	N°	%
Cohorte	10	43.5
Caso y control	1	4.4
Transversal	12	52.1
Total	23	100%

Entre los 23 artículos sumaron a 6347 pacientes, 7 artículos con 965 pacientes reportaron datos de severidad y los 16 restantes con 5382 pacientes reportaron

datos de mortalidad (Tabla 5). La población fueron más varones que mujeres, representando el 58.75% y 41.25% respectivamente (Tabla 6). La edad promedio fue de 55 años (Tabla 7).

Tabla 5. Distribución de los estudios según la clasificación de su población

Clasificación	N° artículos	N° pacientes
Por severidad	7	965
Por mortalidad	16	5382
Total	23	6347

Tabla 6. Distribución de los estudios según género de la población

Género	N°	%
Femenino	2618	41.25
Masculino	3729	58.75
Total	6347	100%

Tabla 7. Distribución de los estudios según edad de la población

Primer autor	Edad
---------------------	-------------

Albalawi O	54.2
Arnold D	58
Azarkar G	42.3
Bairwa M	45.3
Ding R	51
Hueda M	61
Kunt A	57.5
Mahendra M	57.8
Nizami D	41.2
Asghar M	52.6
Bahl A	62
Bonetti G	70
Chen X	66
Chilimuri S	63
Cortés A	55
Gao J	60
Hu H	51
Hu X	44
Javanian M	60.1
Pan F	68
Shi S	57.6
Sun Y	47
Wang K	47.3
Promedio	55 años

En cuanto a los parámetros de laboratorio tenemos que: el 95.6% de artículos contaron con valores de leucocitos, linfocitos y PCR; el 73.9% con valores de LDH; y, el 69.5% de artículos contó con valores de neutrófilos y plaquetas (Tabla 8)

Tabla 8. Distribución de los estudios según parámetros de laboratorio

Parámetros de laboratorio	Total			Por severidad		Por mortalidad	
	N° artículos	%	N° pacientes	N° artículos	N° pacientes	N° artículos	N° pacientes
Leucocitos 10 ⁹ /L	22	95.65	5972	7	965	15	5007
Neutrófilos 10 ⁹ /L	16	69.57	3267	5	717	11	2550
Linfocitos 10 ⁹ /L	22	95.65	5787	7	965	15	4822
Plaquetas 10 ⁹ /L	16	69.57	4459	5	736	10	3723
PCR mg/L	22	95.65	5787	7	965	15	4822
LDH U/L	17	73.91	5200	4	524	13	4676

Leucocitos

En la Tabla 9, se observó en el 85.7% de artículos (5, 9, 16, 17, 21 y 22) valores de leucocitos más elevados en el grupo de severidad; excepto en el artículo 18,

aunque la diferencia es mínima. De los seis artículos que tienen valores de leucocitos mayores en el grupo severo, las diferencias más significativas se evidenciaron en los artículos 9 y 21 (28.6%), siendo la diferencia de 6.2 y 3 leucocitos, $10^9/L$ respectivamente; mientras que en los demás estudios: 5, 16, 17 y 22 (57.1%) la diferencias es menor a 1 célula, $10^9/L$. Por otro lado, solo observamos leucocitosis en el grupo severo del artículo 9.

Tabla 9. Valores de leucocitos distribuidos según severidad

N°	Primer autor	Leucocitos, $10^9/L$	
		Severo	No severo
5	Ding R	4.95 (3.74 - 7.64)	4.72 (3.91 - 5.92)
9	Nizami D	13.78 (9.38 - 18.18)	7.59 (3.59 - 11.59)
16	Gao J	5.05 (1.4 - 27.25)	4.98 (3.3 - 6.3)
17	Hu H	5.81 (3.4 - 9.9)	4.96 (3.79 - 6.28)
18	Hu X	4.7 (3.44 - 5.9)	4.94 (3.34 - 7.06)
21	Shi S	8.25 (1.82 - 13.96)	5.29 (2.82 - 16.83)
22	Sun Y	5.93 (3.26 - 8.6)	5.24 (3.99 - 6.49)

En cuanto a la Tabla 10 de mortalidad, observamos en el 93.3% de estudios que el valor de leucocitos en los fallecidos es superior al de los sobrevivientes; excepto en el artículo 2 donde el valor es superior en los sobrevivientes, sin embargo, la diferencia es pequeña de solo 0,7 leucocitos, $10^9/L$. Las diferencias más significativas las observamos en los artículos 1, 3, 6,10, 15, 19 y 23 (46.7%)

siendo la diferencia entre 3 y 4.6 leucocitos, $10^9/L$; en los estudios 4, 7, 8, 12, 13 y 29 (40%) la diferencia fue entre 1 y 2 leucocitos, $10^9/L$; y por último en el artículo 11 (6.7%) se observa la diferencia más pequeña, de 0,7 leucocitos, $10^9/L$. Aparte de ello, observamos leucocitosis en el grupo de fallecidos en los artículos 1, 6, 10 y 15 (26.7%).

Tabla 10. Valores de leucocitos distribuidos según mortalidad

N°	Primer autor	Leucocitos (10 ⁹ /L)	
		Sobrevivientes	Fallecidos
1	Albalawi O	9.4 (4.5 - 14.3)	12.6 (6.4 - 18.8)
2	Arnold D	7.6 (5.7 - 9.9)	6.9 (5 - 9.7)
3	Azarkar G	5.77 (3.4 - 8.14)	9.44 (3.31 - 15.57)
4	Bairwa M	7.6 (3.9 - 11.3)	8.7 (2.7 - 14.7)
6	Hueda M	10.18 (7.39 - 14.08)	13.2 (8.6 - 16.58)
7	Kunt A	6.12 (3.88 - 7.92)	8.08 (5.46 - 11.18)
8	Mahendra M	9.04 (4.45 - 13.63)	10.56 (2.82 - 18.3)
10	Asghar M	9.50 (4.51 -14.51)	14.10 (6.4 - 21.1)
11	Bahl A	6.1 (4.7 - 8)	6.8 (5.1 - 9.7)
12	Bonetti G	5.605 (4.38 - 7.60)	6.64 (5.63 - 12.16)
13	Chen X	6.34 (4.63 - 8.79)	7.79 (6.33 - 9.93)
15	Cortés A	9.4 (7.2 - 12.4)	13.1 (10.5 - 16.9)
19	Javanian M	5.30 (2.30 - 16.40)	8.30 (3 - 15.9)
20	Pan F	6.55 (4.94 - 9.43)	8.09 (5.2 - 11.11)
23	Wang K	4.7 (3.4-6.4)	7.8 (4.7-11.9)

Neutrófilos

En el cuadro de severidad se observa en la Tabla 11 que en el 100% de estudios (5, 17, 18, 21 y 22) que los valores de neutrófilos son mayores en el grupo de severidad. La diferencia de valores es variable, teniendo el estudio 21 (20%) la

máxima diferencia, de 4.25 células, $10^9/L$; en los estudios 17 y 22 (40%) la diferencia fue entre 1 y 2 células, $10^9/L$; y en los estudios 5 y 18 (40%) menor a 1 célula, $10^9/L$. Solo se observa neutrofilia en el grupo severo del artículo 21.

Tabla 11. Valores de neutrófilos distribuidos según severidad

N°	Primer autor	Neutrófilos, $10^9/L$	
		Severo	No severo
5	Ding R	3.54 (2.83 - 5.29)	2.88 (2.35 - 3.9)
17	Hu H	5.13 (2.87 - 9.12)	3.06 (2.37 - 4.34)
18	Hu X	3.44 (2.33 - 4.44)	2.86 (2.13 - 3.57)
21	Shi S	7.5 (1.01 - 12.84)	3.25 (1.30 - 14.85)
22	Sun Y	4.65 (1.89 - 6.54)	2.97 (2.07 - 3.87)

En la Tabla 12 de mortalidad, se muestra en el 100% de estudios que los valores de neutrófilos en los fallecidos son mayores al de los sobrevivientes. Las diferencias más significativas de valores la evidenciamos en los estudios 1, 10, 15 y 23 (36.4%), en los cuales la diferencia es más de 3 neutrófilos, $10^9/L$; en los

estudios 4, 7, 12, 13 y 20 (45.5%) la diferencia va de 1.4 a 2.7 neutrófilos, $10^9/L$; mientras que se observa la menor diferencia en los estudios 2 y 14 (18.1%) de menor a 1 neutrófilo, $10^9/L$. Además, se observa neutrofilia en el 72.7% de estudios del grupo de fallecidos (1, 4, 7, 10, 13, 15, 20 y 23) y solo en el 36.7% del grupo de sobrevivientes (1, 4, 10 y 15).

Tabla 12. Valores de neutrófilos distribuidos según mortalidad

N°	Primer autor	Neutrófilos $10^9/L$	
		Sobrevivientes	Fallecidos
1	Albalawi O	6.7 (2-10)	10 (3.1 - 16.9)
2	Arnold D	5.7 (3.9 - 8)	5.8 (3.7 - 8.4)
4	Bairwa M	6.5 (5 - 8)	8.1 (6.8 - 9.4)
7	Kunt A	3.88 (2.71 - 5.54)	6.57 (3.83 - 9.33)
10	Asghar M	6.72 (4.52 - 7.92)	11.26 (9.56 - 12.96)
12	Bonetti G	4.13 (2.72 - 5.79)	5.59 (4.45 - 9.72)
13	Chen X	4.47 (3.22 - 6.84)	6.89 (5.58 - 9.09)
14	Chilimuri S	5.3 (3.8 - 7.5)	6.25 (4.3 - 8.8)
15	Cortés A	7.2 (4.9 - 10.7)	11.2 (8.6 - 14.6)
20	Pan F	5.09 (3.73 - 8.26)	7.03 (4.17 - 10.23)
23	Wang K	3 (2-4.4)	6.4 (3.2-10)

Linfocitos

Observamos en la Tabla 13 que en el 100% de estudios que el valor de linfocitos es menor en el grupo severo, aunque la diferencia es menor a 1 linfocitos, $10^9/L$. Solo se observa linfopenia en el 42.6% de estudios (5, 9 y 17).

Tabla 13. Valores de linfocitos distribuidos según severidad

N°	Primer autor	Linfocitos, $10^9/L$	
		Severo	No severo
5	Ding R	0.68 (0.49 - 1.02)	1.14 (0.84 - 1.5)
9	Nizami D	0.67 (0.43 - 0.91)	1.13 (0.54 - 1.72)
16	Gao J	0.93 (0.6 - 1.3)	1.2 (0.94 - 1.6)
17	Hu H	0.47 (0.37 - 0.82)	1.27 (0.74 - 1.9)
18	Hu X	0.79 (0.26 - 1.11)	1.31 (0.91 - 1.75)
21	Shi S	0.74 (0.26 - 2.01)	1.29 (0.31 - 3.47)
22	Sun Y	0.87 (0.38 - 1.36)	1.71 (1.11 - 2.31)

En la Tabla 14 que presentan datos de mortalidad, tenemos que en el 93.3% de ellos el valor de linfocitos es menor en el grupo de fallecidos, solo en el artículo 1

se ve lo contrario. Se observa linfopenia en el 33.3% de estudios del grupo de fallecidos (3, 13, 14, 20 y 23), mientras que en el grupo de sobrevivientes todos los valores se encuentran en rango de normalidad.

Tabla 14. Valores de linfocitos distribuidos según mortalidad

N°	Primer autor	Linfocitos 109/L	
		Sobrevivientes	Fallecidos
1	Albalawi O	1.5 (0.8 - 2.2)	1.8 (1.1 - 4.5)
2	Arnold D	1.08 (0.68 - 1.55)	0.86 (0.58 - 1.16)
3	Azarkar G	1.15 (0.46 - 1.84)	0.59 (0.3 - 0.88)
4	Bairwa M	2.4 (1 - 3.8)	1.5 (0.8 - 2.2)
6	Hueda M	1.22 (0.7-1.73)	0.79 (0.5-1.32)
7	Kunt A	1.47 (0.7 - 2.03)	1.06 (0.8 - 1.38)
10	Asghar M	2.12 (1.1 - 3.19)	2.01 (0.7 - 3.3)
11	Bahl A	1 (0.7 - 1.3)	0.9 (0.6 - 1.2)
12	Bonetti G	1.04 (0.81 - 1.30)	0.75 (0.56 - 1.01)
13	Chen X	0.73 (0.56 - 1.31)	0.51 (0.38 - 0.73)
14	Chilimuri S	0.9 (0.7 - 1.3)	0.7 (0.5 - 0.9)
15	Cortés A	1.1 (0.8 - 1.6)	0.9 (0.7 - 1.4)
19	Javanian M	2.6 (0.14 - 4.01)	1.45 (0.8 - 3.1)
20	Pan F	0.88 (0.66 - 1.21)	0.56 (0.39 - 0.83)
23	Wang K	1 (0.7-1.4)	0.7 (0.5-1)

Plaquetas

En la Tabla 15, se observa en el 80% de estudios el valor de plaquetas es menor en el grupo severo con una diferencia entre 33 y 62 plaquetas, $10^9/L$; solo en el estudio 17 se observa que el valor de plaquetas es mayor en el grupo severo, aunque la diferencia es mínima, solo 6 células, $10^9/L$. Por otro lado, se observa también que en el 80% de estudios los valores de plaquetas se encuentran dentro de los valores normales y solo en el estudio 5 se observa trombocitopenia en el grupo de severidad.

Tabla 15. Valores de plaquetas distribuidos según severidad

N°	Primer autor	Plaquetas, $10^9/L$	
		Severo	No severo
5	Ding R	146 (120.7 - 201.7)	179 (143.2 - 223.7)
9	Nizami D	201.55 (92.24 - 310.86)	237.99 (159.45 - 316.53)
17	Hu H	216 (170 - 245)	210 (173 - 272)
18	Hu X	163 (137 - 205)	182 (139 - 232)
22	Sun Y	188.48 (114.61 - 262.35)	192.34 (140.34 - 244.34)

En la Tabla 15, en el 90% de estudios se observa que el valor de plaquetas es menor en el grupo de fallecidos, en los estudios 1, 2, 3, 4, 11, 12, 19 y 20 (80%)

las diferencias van desde 11 a 44 plaquetas, 10⁹/L; en cambio en el artículo 7 (10%) la diferencia es apenas 1 célula, 10⁹/L. En el único estudio donde se observa que el valor de plaquetas es menor en el grupo de sobrevivientes, es en el 10 (10%), aunque la diferencia no es muy notoria siendo de apenas 1 célula, 10⁹/L. El 100% de estudios muestra valores de plaquetas dentro de la normalidad, tanto en el grupo de sobrevivientes como de fallecidos.

Tabla 16. Valores de plaquetas distribuidos según mortalidad

N°	Primer autor	Plaquetas 10 ⁹ /L	
		Sobrevivientes	Fallecidos
1	Albalawi O	301.7 (173.2 - 430.2)	257.9 (137.3 - 378.5)
2	Arnold D	239 (189 - 289)	202 (149 - 258)
3	Azarkar G	198 (131.78 - 264.22)	163.21 (78.24 - 248.18)
4	Bairwa M	197.07 (112.54 - 281.6)	171.58 (58.18 - 284.98)
7	Kunt A	207 (170 - 252)	206 (145 - 249)
10	Asghar M	232.53 (119.34 - 345.72)	233.73 (129.88 - 337.58)
11	Bahl A	199 (160 - 253.5)	182.5 (149 - 234)
12	Bonetti G	189 (148 - 230)	178 (132 - 216)
19	Javanian M	183.5 (90 - 436)	210 (90 - 421)
20	Pan F	197 (143 - 234)	182 (151 - 229)

Se observa en la Tabla 16, que el 100% de estudios que cuentan con valores de PCR y muestran datos de severidad, se observa que el valor de PCR es mayor en el grupo severo. En el estudio 9 (14.3%) se muestra una diferencia muy significativa, 378 mg/L; en los estudios 5, 16, 21 y 22 (57.1%) la diferencia es entre 30 y 80 mg/L; y en los estudios 17 y 18 restantes (28.6%) la diferencia es de 14 y 14.5 mg/L respectivamente. Según los valores de normalidad que usamos, podemos afirmar que el 100% de estudios tiene valores alterados en el grupo de severidad y en el grupo no severo solo dos estudios: 9 y 18 (28.6%) tiene valores sobre el rango de la normalidad.

Tabla 17. Valores de PCR distribuidos según severidad

N°	Primer autor	PCR mg/L	
		Severo	No severo
5	Ding R	50.88 (25.05 - 83.25)	9.9 (4.6 - 23.58)
9	Nizami D	435.04 (317.55 - 552.53)	56.37 (40.74 - 72)
16	Gao J	35.1 (12.8 - 60.1)	5.05 (1.4 - 27.25)
17	Hu H	21.12 (8.4 - 55.71)	7.14 (3.2 - 24.51)
18	Hu X	26.1 (11 - 49.9)	11.6 (3 - 24.5)
21	Shi S	86.41 (0.87 - 328.45)	6.24 (0 - 141.83)
22	Sun Y	39.94 (11.15 - 91.06)	8.45 (6.65 - 10.25)

En la Tabla 17 que muestra datos de mortalidad, tenemos que catorce de ellos (93.3%) muestran valores de PCR mayores en el grupo de fallecidos respecto al

grupo de sobrevivientes y solo en el artículo 3 (6.7%) se evidencia el valor de PCR mayor en el grupo de sobrevivientes, con una diferencia de 79 mg/L. En los artículos 4, 12 y 13 (20%) se observan las diferencias más significativas, siendo mayores de 100 mg/L; en los estudios 1, 2, 10, 11, 14, 15, 19, 20 y 23 (60%) la diferencia de valores se encuentra entre 30 y 85.4 mg/L; y en los estudios 6 y 7 (13.3%) las diferencias son menos significativas, siendo de 2.5 y 10.9 mg/L respectivamente. Se observa en el 100% de estudios en el grupo de fallecidos y en el 93.3% del grupo de sobrevivientes valores elevados respecto a la normalidad.

Tabla 18. Valores de PCR distribuidos según mortalidad

N°	Primer autor	PCR mg/L	
		Sobrevivientes	Fallecidos
1	Albalawi O	65.6 (57.9 - 73.3)	125.8 (52 - 202.6)
2	Arnold D	44 (12 - 86)	87 (54 - 152)
3	Azarkar G	98.79 (54.91 - 142.67)	19.39 (2.03 - 36.75)
4	Bairwa M	33.89 (27.19 - 40.59)	161.25 (44.99 - 277.5)
6	Hueda M	13.9 (8.9 - 17.7)	16.4 (11 - 18.5)
7	Kunt A	2.9 (0.5 - 8.4)	13.8 (9.2 - 16.5)
10	Asghar M	113.28 (4.54 - 222)	198.67 (77.17 - 320.17)
11	Bahl A	94.8 (51.7 - 153)	155.9 (89.5 - 218.8)
12	Bonetti G	60.3 (23.6 - 154.4)	165.65 (82.45 - 241.4)
13	Chen X	51.1 (20.4 - 86.3)	168.9 (90.2 - 220.8)
14	Chilimuri S	97 (50 - 171)	160 (88 - 260)
15	Cortés A	128 (63 - 225)	203 (96 - 323)
19	Javanian M	47.15 (1.9 - 174)	92 (12 - 243)
20	Pan F	53.57 (30.28 - 78.56)	85.86 (51.35 - 116.83)
23	Wang K	11.4 (2.2-27.9)	88.6 (59-7 -118)

LDH

En la Tabla 18, observamos que el 100% de estudios (9, 16, 18 y 22) muestran datos de severidad, se observa valores de LDH mayores en el grupo severo respecto al grupo no severo, con diferencias variables: 289, 62, 43 y 103 U/L respectivamente. Se observan valores elevados en el 75% y en 50% del grupo severo y no severo respectivamente.

Tabla 19. Valores de LDH distribuidos según severidad

N°	Primer autor	LDH U/L	
		Severo	No severo
9	Nizami D	546.27 (310.89 - 781.65)	256.4 (128.87 - 385.27)
16	Gao J	274 (219 - 369)	212 (162 - 266)
18	Hu X	197 (162 - 314)	154 (132 - 205)
22	Sun Y	328.29 (205.34 - 451.24)	224.61 (137.59 - 311.63)

En la Tabla 19, en el 100% de estudios se observa que el valor de LDH es mayor en el grupo de fallecidos respecto al grupo de sobrevivientes. Las diferencias

varían, en el estudio 4 (7.7%) el valor de LDH en los fallecidos es más del doble que en los sobrevivientes (1356 y 635 U/L); en los estudios 1, 10 y 15 (23%) la diferencia se encuentra en el rango de 300 U/L; en los estudios 3, 12 y 23 (23%) la diferencia se encuentra en el rango de 200 U/L; en los estudios 6, 11, 13, 14 y 20 (38.5%) la diferencia está en el rango de 100 U/L; y finalmente en el estudio 8 (7.7%) se observa la menor diferencia, 78 U/L. Los valores elevados se encuentran en el 7.7% y en el 92.3% del grupo de sobrevivientes y fallecidos respectivamente.

Tabla 20. Valores de LDH distribuidos según mortalidad

N°	Primer autor	LDH U/L	
		Sobrevivientes	Fallecidos
1	Albalawi O	309.7 (187.9 - 431.5)	612.2 (523.7 - 700.7)
3	Azarkar G	247.33 (160.33 - 334.33)	486.21 (357.16 - 615.26)
4	Bairwa M	635.18 (337.09 - 933.27)	1356 (1159.2 - 1552.8)
6	Hueda M	704 (532 - 874)	846 (699 - 1061)
8	Mahendra M	788.1 (106.48 - 1469.72)	866.39 (307.87 - 1424.91)
10	Asghar M	495.62 (215.94 - 775.3)	881.12 (682.56 - 1079.68)
11	Bahl A	396 (304 - 531)	511 (353 - 717)
12	Bonetti G	316 (247 - 297.25)	521 (416 - 636)
13	Chen X	347 (261 - 482)	491 (378 - 660)
14	Chilimuri S	416 (297 - 598)	561 (426 - 800)
15	Cortés A	628 (511 - 798)	934 (722 - 1201)
20	Pan F	393 (244 - 497)	519 (395 - 634)
23	Wang K	213 (175.5 - 256)	478.6 (363.5 - 637.2)

V. DISCUSIÓN

Esta revisión muestra que, de los parámetros hematológicos estudiados, el valor de linfocitos fue el predictor de severidad y mortalidad más importante; y el valor de neutrófilos solo para mortalidad. Mientras que, tanto el PCR como el LDH fueron predictores de severidad y mortalidad.

En cuanto a los leucocitos y a los neutrófilos, observamos en las Tablas 9, 10, 11 y 12 que en la mayoría de estudios los valores en el grupo severo y en el de fallecidos son superiores al grupo no severo y de sobrevivientes; sin embargo, en el caso de los leucocitos no serían útiles como predictores ya que las diferencias no son marcadas y además en la mayoría los valores se mantienen dentro del rango de normalidad. En el caso de los neutrófilos en el cuadro de mortalidad si se observa neutrofilia en el 72.7%, por lo tanto, puede ser predictor importante de mortalidad.

Las plaquetas y linfocitos, tal y como se observa en las Tablas 13, 14, 15 y 16, se encuentran disminuidas en la mayoría de estudios del grupo severo y de fallecidos, en el caso de las plaquetas, observamos diferencias significativas, sin embargo, en la mayoría de estudios estos valores permanecen dentro del rango de la normalidad. En cuanto a los linfocitos, además que sus valores son menores en el grupo de severidad y fallecidos; se observa linfopenia en el 42.6% de estudios del grupo de severidad y en el 33.3% de estudios del grupo de fallecidos.

Estos resultados también los encontramos en otros trabajos de revisiones sistemáticas, como en el de Michael B et al (2020) (11) donde evidencian que los pacientes con enfermedades graves y mortales habían aumentado significativamente el recuento de glóbulos blancos y disminuido el recuento de linfocitos y de plaquetas, a pesar que sigue el mismo patrón que en nuestro estudio, en este estudio la diferencia de leucocitos entre el grupo de sobrevivientes y no sobrevivientes fue más evidente, en el caso de plaquetas y linfocitos las diferencias fueron similares al de nuestro estudio.

Así mismo en otros trabajos que estudiaron gravedad también se encontraron resultados similares, como en otro estudio de Michael B et al (2020) (49) que también encontró que la linfopenia y la neutrofilia se asoció significativamente con

mayor probabilidad de progresión a enfermedad grave. El estudio de Danwang C et al (2020) (50) y Ou M, et al (2020) (51) en cuanto a parámetros hematológicos también concluyeron que los casos graves de COVID-19 mostraron linfopenia y trombocitopenia.

En cuanto a mortalidad, tenemos a la revisión sistemática de Yang L et al (2020) (52) donde compararon valores entre supervivientes y no supervivientes; en el cual a diferencia de nuestro trabajo si encontraron que los no supervivientes mostraron aumento significativo en el recuento absoluto de leucocitos, y al igual que en nuestro estudio hallaron reducción del recuento absoluto de linfocitos en comparación con los supervivientes. En el estudio de Ou M, et al (2020) (51) mencionado previamente también encontró significativamente más leucocitosis en los pacientes que murieron.

Como se mencionó al inicio de la discusión, uno de los predictores más importantes encontrados en nuestro estudio fue el valor de linfocitos, lo mismo sucedió en otros trabajos similares citados previamente; y en donde todos ellos concluyeron que la linfopenia es predictor tanto de severidad como de mortalidad.

La linfopenia también puede ocurrir en otras infecciones virales agudas (por ejemplo, sarampión y citomegalovirus) y crónicas (por ejemplo, el VIH), pero la linfopenia no ha sido una característica de otras infecciones por coronavirus humano en adultos (53). Se espera que la comprensión del mecanismo de los niveles reducidos de linfocitos en sangre proporcione una estrategia eficaz para el tratamiento de COVID-19.

Una explicación posible es que los linfocitos sean directamente infectados y destruidos por el SARS-CoV, sin embargo, la enzima convertidora de angiotensina 2 como un receptor celular funcional para este virus, una proteína que no se demostró que se expresa en los linfocitos B o T (54). Esto sugeriría que la invasión viral directa e la destrucción de linfocitos no es una causa importante de linfopenia aguda en el SARS, pero esto requeriría más estudios.

También puede haber destrucción de linfocitos mediada por el sistema inmunitario, ya que se ha observado agotamiento de linfocitos en autopsias de

ganglios linfáticos en casos de COVID-19 (55). Además, no se puede descartar daño directo del nuevo coronavirus a órganos como el timo y el bazo (56).

La neutrofilia en COVID-19 puede ser causada potencialmente por una homeostasis inmune alterada, pero también podría ser resultado de infecciones bacterianas secundarias y/o terapia con glucocorticoides (ya sea endógena como respuesta al estrés o por administración exógena), lo último también puede contribuir a la linfopenia. Los neutrófilos son parte integral de la defensa innata contra patógenos extracelulares ya que ejercen efectos antimicrobianos potentes, sin embargo, una hiperactivación inadecuada puede provocar daños colaterales graves en forma de daño a órganos diana inmunomediado. (49)

Los mecanismos posibles para la disminución de plaquetas son: 1) disminución en la producción primaria, esto puede ser porque durante la tormenta de citoquinas son destruidas células progenitoras de la médula ósea o por la infección directa de la médula; 2) aumento de destrucción, al ser eliminadas por el sistema inmunológico; y, 3) disminución de las plaquetas circulantes, en el caso de activación plaquetaria y la formación de trombos durante el daño pulmonar (57).

En nuestro estudio también se encontró que los valores de PCR son mayores en los enfermos severos y en los fallecidos (Tabla 17 y 18), lo que también se observa en otros estudios (48, 49). Los datos apuntan entonces a que el valor de PCR se relaciona con la gravedad de la enfermedad, ya que se ha demostrado que después de la entrada del virus a los neumocitos desencadena una respuesta inflamatoria sistémica con liberación de citocinas proinflamatorias como las interleucinas 2, 6 y 7 y factor de necrosis tumoral alfa, que contribuyen a aumentar los biomarcadores clásicos como lo es el PCR (58). La inflamación inicial es protectora, sin embargo, la hiperinflamación subsiguiente parece ser responsable de la mayoría de las lesiones celulares y tisulares más aún que el efecto directo del virus (59).

Por lo tanto, para el médico tratante, la medición de marcadores inflamatorios clásicos y accesibles como este, ayuda a evaluar la actividad hiperinflamatoria y por tanto la gravedad de los casos (60). En esta línea, nos ayuda al manejo

terapéutico, ya que hay estudios que han reportado la utilidad de las terapias inmunosupresoras e inmunomoduladoras, sin embargo, el uso de corticoides y antiinflamatorios no esteroideos para reducir la hiperinflamación sigue siendo controversial (61).

En cuanto al valor de LDH en nuestro estudio encontramos que el 100% de artículos mostró niveles mayores en el grupo de severidad (Tabla 19) y en el grupo de fallecidos (Tabla 20), lo que también se observa en otros estudios (48, 49, 50). Esto se debe a que el LDH al ser una enzima intracelular, se encuentra en las células de casi todos los órganos, incluyendo a los neumocitos. Tradicionalmente se ha utilizado como marcador de daño cardíaco, sin embargo, los resultados anormales pueden ser secundarios a lesión de múltiples órganos (62).

Las infecciones graves pueden causar daño tisular mediado por citocinas y liberación de LDH, dado que también se encuentra en el tejido pulmonar, se puede esperar que los pacientes con infecciones graves por COVID-19 liberen mayores cantidades de LDH en la circulación, como una forma grave de neumonía intersticial que a menudo evoluciona hacia el síndrome de dificultad respiratoria aguda. Por lo que puede ser útil para predecir peores resultados con la infección (62).

Los resultados de la revisión actual deben interpretarse en el contexto de algunas limitaciones. La mayoría de estudios fueron realizados en China y debemos considerar que el virus pueda interactuar de manera diferente con factores genéticos, epigenéticos e incluso ambientales. Al usar estudios de muchos países la medición de los parámetros de laboratorio probablemente fue diferente entre los estudios, con diferentes dispositivos para procesar las muestras. Además, el tamaño de la muestra para los resultados de gravedad fueron limitados.

VI. CONCLUSIONES

1. Los parámetros más importantes para predecir severidad fueron los linfocitos, PCR y LDH. Debido a que se encontró en el 100% de estudios que el valor de linfocitos fue menor en el grupo severo y hubo linfopenia en el 42.6% del mismo grupo; el valor de PCR fue mayor y se encontró alterado en el grupo severo en el 100% de estudios; y, en el 100% de estudios el valor de LDH fue mayor en el grupo severo y estuvo alterado en el 75% de ellos.
2. Los parámetros más valiosos para predecir mortalidad en nuestro estudio fueron los neutrófilos, linfocitos, PCR y el LDH. Se encontró en el 100% de estudios valores de neutrófilos mayores en los fallecidos y neutrofilia en el 72.7% del mismo grupo en comparación con los sobrevivientes. Los valores de linfocitos fueron menores en los fallecidos en el 93.3% de estudios y hubo linfopenia en este grupo en el 33.3% de estudios. Los valores de PCR y LDH fueron mayores en el grupo de fallecidos en el 93.3% y 100% de estudios respectivamente, además el 100% y el 92.3% de los valores en este mismo grupo estuvieron alterados.
3. Se ha encontrado en el estudio que los valores de leucocitos, neutrófilos, PCR y LDH tienden a aumentar en los casos de COVID-19, sobre todo en los casos severos y en los pacientes fallecidos, al contrario, sucede con los valores de linfocitos y plaquetas que tienden a disminuir. No se consideró a las plaquetas y a los leucocitos como predictores porque a pesar que

tienen un patrón determinado las diferencias entre grupos no fueron significativas y en la mayoría de estudios se encontraron a estos valores dentro del rango normal, lo que disminuye su valor predictivo en una sola toma, sin embargo, para seguimiento puede ser útil.

VII. RECOMENDACIONES

1. Se recomienda realizar este tipo de estudios en un ámbito más específico, utilizando trabajos de un solo país o continente para así evitar que posibles alteraciones en los resultados secundarias a factores genéticos, epigenéticos o ambientales influyan en los resultados generales; y lograr así resultados más confiables y aplicables solo para una población determinada. De todas maneras, cabe advertir que el caudal de información científica disponible es limitado en diferentes latitudes, lo cual podría dificultar la realización de estudios de esta naturaleza.
2. Se debería ampliar la búsqueda de trabajos en más bases de datos para conseguir que la muestra sea más grande y así lograr resultados más fidedignos.

REFERENCIAS

1. Bogoch II, Watts A, Thomas-Bachli A, Huber C, Kraemer MUG, Khan K. Pneumonia of unknown aetiology in Wuhan, China: Potential for international spread via commercial air travel. *J Travel Med.* 2020;1:1–3.
2. WHO. Naming the coronavirus disease (COVID- 19) and the virus that causes it. In 2019. p. 1–3. Available from: <https://www.who.int/es/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/advice-for-public/q-a-coronaviruses#:~:text=sintomas>
3. OMS. Declaración sobre la segunda reunión del Comité de Emergencias del Reglamento Sanitario Internacional (2005) acerca del brote del nuevo coronavirus (2019-nCoV). *World Heal Organ [Internet].* 2020;(2005):1–6. Available from: [https://www.who.int/es/news/item/30-01-2020-statement-on-the-second-meeting-of-the-international-health-regulations-\(2005\)-emergency-committee-regarding-the-outbreak-of-novel-coronavirus-\(2019-ncov\)%0Ahttps://www.who.int/es/news/item/30-01-2020-statement-](https://www.who.int/es/news/item/30-01-2020-statement-on-the-second-meeting-of-the-international-health-regulations-(2005)-emergency-committee-regarding-the-outbreak-of-novel-coronavirus-(2019-ncov)%0Ahttps://www.who.int/es/news/item/30-01-2020-statement-)
4. OPS. La OMS caracteriza a COVID-19 como una pandemia - OPS/OMS | Organización Panamericana de la Salud. *Organ Panam la Salud [Internet].* 2020;4. Available from: <https://www.paho.org/es/noticias/11-3-2020-oms-caracteriza-covid-19-como-pandemia>
5. World Health Organization. Weekly Epidemiological Update on COVID-19. *World Heal Organ [Internet].* 2020;(3 November):1;4. Available from: <https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20201012-weekly-epi-update-9.pdf>

6. World Health Organization. COVID-19 Weekly Epidemiological Update. World Heal Organ [Internet]. 2021;(December):1–28. Available from: https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/weekly_epidemiological_update_22.pdf
7. Centro Nacional de Epidemiología P y C de E-M. Situación Actual. 2021.
8. Rahim F, Amin S, Noor M, Bahadur S, Gul H, Mahmood A, et al. Mortality of Patients With Severe COVID-19 in the Intensive Care Unit: An Observational Study From a Major COVID-19 Receiving Hospital. *Cureus*. 2020;12(10):6–13.
9. Consultivo G, Sars-cov- V, Consultivo G, Sud E. Situación actual relativa a la variante ómicron. Situación actual relativa a la Var ómicron. 2021;1–4.
10. Kiss S, Gede N, Hegyi P, Németh D, Földi M, Dembrovsky F, et al. Early changes in laboratory parameters are predictors of mortality and ICU admission in patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Med Microbiol Immunol* [Internet]. 2021;210(1):33–47. Available from: <https://doi.org/10.1007/s00430-020-00696-w>
11. Brandon Michael H, Santos de Oliveira MH, Benoit S, Plebani M, Lippi G. Hematologic, biochemical and immune biomarker abnormalities associated with severe illness and mortality in coronavirus disease 2019 (COVID-19): a meta-analysis. *Clin Chem Lab Med* [Internet]. 2020;58(7):1021–8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1002/jmv.25727><https://doi.org/10.1016/j.jpha.2020.03.001><https://doi.org/10.1016/j.jare.2020.03.005><https://doi.org/10.1016/j.jmii.2020.03.022><https://doi.org/10.1016/j.jaut.2020.102433><https://doi.org/10.1016/j.tmr.2020.0>
12. Lippi G, Plebani M, Michael B. Thrombocytopenia is associated with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19) infections: A meta-analysis. *Clin Chim Acta*. 2020;145–8.

13. Qin ZJ, Liu L, Sun Q, Li X, Luo JF, Liu JS, et al. Impaired immune and coagulation systems may be early risk factors for COVID-19 patients: A retrospective study of 118 inpatients from Wuhan, China. *Medicine (Baltimore)*. 2020;99:35(e21700).
14. Chilimuri S, Sun H, Alemam A, Mantri N, Shehi E, Tejada J, et al. Predictors of mortality in adults admitted with COVID-19: Retrospective cohort study from New York City. *West J Emerg Med*. 2020;21(4):779–84.
15. Weiss SR, Leibowitz JL. Coronavirus pathogenesis. Vol. 81, *Advances in Virus Research*. 2011. 85–164 p.
16. Tyrrell DAJ, Bynoe ML. Cultivation of a Novel Type of Common-cold Virus in Organ Cultures. *Br Med J*. 1965;1(5448):1467–70.
17. Desforges M, Le Coupanec A, Stodola JK, Meessen-Pinard M, Talbot PJ. Human coronaviruses: Viral and cellular factors involved in neuroinvasiveness and neuropathogenesis. Vol. 194, *Virus Research*. 2014. p. 145–58.
18. Drosten C, Günther S, Preiser W, van der Werf S, Brodt H-R, Becker S, et al. Identification of a Novel Coronavirus in Patients with Severe Acute Respiratory Syndrome. *N Engl J Med*. 2003;348(20):1967–76.
19. Peiris JSM, Lai ST, Poon LLM, Guan Y, Yam LYC. Coronavirus as a possible cause of severe acute respiratory syndrome. *Lancet*. 2003;361:1319–25.
20. Thomas G, Ksiazek D, D E, M G. A Novel Coronavirus Associated with Severe Acute Respiratory Syndrome. *N Engl J Med*. 2003;348(20):1953–66.
21. Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and Important Lessons From the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China. *Jama*. 2020;323(13):1239.
22. Raj VS, Osterhaus ADME, Fouchier RAM, Haagmans BL. MERS: emergence of a novel human coronavirus. *ScienceDirect*. 2014;5:28-62(January):5.

23. Zaki AM, van Boheemen S, Bestebroer TM, Osterhaus ADME, Fouchier RAM. Isolation of a Novel Coronavirus from a Man with Pneumonia in Saudi Arabia. *N Engl J Med*. 2012;367(19):1814–20.
24. Zhou P, Yang X Lou, Wang XG, Hu B, Zhang L, Zhang W, et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature* [Internet]. 2020;579(7798):270–3. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/s41586-020-2012-7>
25. Wu A, Peng Y, Huang B, Ding X, Wang X, Niu P, et al. Genome Composition and Divergence of the Novel Coronavirus (2019-nCoV) Originating in China. *Cell Host Microbe*. 2020;27(3):325–8.
26. Cano F, Gajardo M, Freundlich M. Eje Renina Angiotensina, Enzima Convertidora de Angiotensina 2 y Coronavirus. *Rev Chil Pediatr*. 2020;91(3):330–8.
27. Hu B, Guo H, Zhou P, Shi ZL. Characteristics of SARS-CoV-2 and COVID-19. *Nat Rev Microbiol* [Internet]. 2021;19(3):141–54. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/s41579-020-00459-7>
28. CDC. Cómo se propaga el coronavirus. 2021;1–2.
29. Li Q, Guan X, Wu P, Wang X, Zhou L, Tong Y, et al. Early Transmission Dynamics in Wuhan, China, of Novel Coronavirus–Infected Pneumonia. *N Engl J Med*. 2020;382(13):1199–207.
30. Lauer SA, Grantz KH, Bi Q, Jones FK, Zheng Q, Meredith HR, et al. The incubation period of coronavirus disease 2019 (CoVID-19) from publicly reported confirmed cases: Estimation and application. *Ann Intern Med*. 2020;172(9):577–82.
31. Fu L, Wang B, Yuan T, Chen X, Ao Y. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 (COVID-19) in China: A systematic review and meta-analysis. *J Infect* [Internet]. 2020;80:656–65. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0163445320301705%0A>
32. Yang X, Yu Y, Xu J, Shu H, Xia J, Liu H, et al. Clinical course and outcomes

- of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study. *Lancet Respir Med* [Internet]. 2020;8:475–81. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30079-5](http://dx.doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30079-5)
33. Xu XW, Wu XX, Jiang XG, Xu KJ, Ying LJ, Ma CL, et al. Clinical findings in a group of patients infected with the 2019 novel coronavirus (SARS-Cov-2) outside of Wuhan, China: Retrospective case series. *BMJ*. 2020;368:1–7.
 34. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. 2020;395:497–506.
 35. Pan L, Mu M, Yang P, Sun Y, Wang R, Yan J, et al. Clinical characteristics of COVID-19 patients with digestive symptoms in Hubei, China: A descriptive, cross-sectional, multicenter study. *Am J Gastroenterol*. 2020;115:766–73.
 36. Pan X, Chen D, Xia Y, Wu X, Li T, Ou X, et al. Asymptomatic cases in a family cluster with SARS-CoV-2 infection. *Lancet Infect Dis* [Internet]. 2020;20(4):410–1. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30114-6](http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30114-6)
 37. Hu Z, Song C, Xu C, Jin G, Chen Y, Xu X, et al. Clinical characteristics of 24 asymptomatic infections with COVID-19 screened among close contacts in Nanjing, China. *Sci China Life Sci*. 2020;63(5):706–11.
 38. Wang Y, Liu Y, Liu L, Wang X, Luo N, Li L. Clinical outcomes in 55 patients with severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 who were asymptomatic at hospital admission in Shenzhen, China. *J Infect Dis*. 2020;221(11):1770–4.
 39. Parohan M, Yaghoubi S, Seraji A, Javanbakht MH, Sarraf P, Djalali M. Risk factors for mortality in patients with Coronavirus disease 2019 (COVID-19) infection: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Aging Male* [Internet]. 2021;23(5):1416–24. Available from: <https://doi.org/10.1080/13685538.2020.1774748>

40. Fang X, Li S, Yu H, Wang P, Zhang Y, Chen Z, et al. Epidemiological, comorbidity factors with severity and prognosis of COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Aging (Albany NY)*. 2020;12(13):12493–503.
41. FDA. Coronavirus Disease 2019 Testing Basics. *Www.Fda.Gov*. 2020. p. 1–2.
42. CDS. COVID-19 Testing Overview. 2021.
43. CDC. COVID-19 Nucleic Acid Amplification Tests (NAATs). CDC. 2021. p. 1–2.
44. Taype-Rondan A, Herrera-Añazco P, Málaga G. Sobre la escasa transparencia en los documentos técnicos para el tratamiento de pacientes con COVID-19 en Perú. *Acta Medica Peru*. 2020;37(2):215–22.
45. CONCYTEC. GUÍA PRÁCTICA PARA LA FORMULACIÓN Y EJECUCIÓN DE PROYECTOS DE INVESTIGACIÓN Y DESARROLLO (I+D) Dirección. 2018;1–11. Available from: http://www.untels.edu.pe/documentos/2020_09/2020.09.22_formuacionProyectos.pdf
46. Fisterra. Revisiones sistemáticas y Metaanálisis. 2021;1–6.
47. Higgins J, Green S. Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions [Manual Cochrane de revisiones sistemáticas de intervenciones, in Spanish]. Cochrane Collab [Internet]. 2011;(March):1–639. Available from: www.cochrane-handbook.org
48. Urrutia G, Bonfill X. PRISMA_Spanish.pdf [Internet]. Vol. 135, *Medicina Clínica*. 2010. p. 507–11. Available from: http://es.cochrane.org/sites/es.cochrane.org/files/public/uploads/PRISMA_Spanish.pdf
49. Henry BM, Cheruiyot I, Vikse J, Mutua V, Kipkorir V, Benoit J, et al. Lymphopenia and neutrophilia at admission predicts severity and mortality in patients with COVID-19: A meta-analysis. *Acta Biomed*. 2020;91(3):1–16.
50. Danwang C, Endomba FT, Nkeck JR, Wouna DLA, Robert A, Noubiap JJ. A

- meta-analysis of potential biomarkers associated with severity of coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Biomark Res.* 2020;8(1).
51. Ou M, Zhu J, Ji P, Li H, Zhong Z, Li B, et al. Risk Factors of Severe Cases with COVID-19: A Meta-Analysis. *Epidemiol Infect.* 2020.
 52. Yang L, Jin J, Luo W, Gan Y, Chen B, Li W. Risk factors for predicting mortality of COVID-19 patients: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One* [Internet]. 2020;15(11 November 2020):1–11. Available from: <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0243124>
 53. Merlat A, Vabret A, Rozenberg F, Lebon P. Coronavirus 229E – Related Pneumonia in Immunocompromised Patients. 2003;929–32.
 54. Tanonaka K, Marunouchi T. Angiotensin-converting enzyme 2. *Folia Pharmacol Jpn.* 2016;147(2):120–1.
 55. He Z, Zhao C, Dong Q, Zhuang H, Song S, Peng G, et al. Effects of severe acute respiratory syndrome (SARS) coronavirus infection on peripheral blood lymphocytes and their subsets. *Int J Infect Dis.* 2005;9(6):323–30.
 56. Tan L, Wang Q, Zhang D, Ding J, Huang Q, Tang YQ, et al. Lymphopenia predicts disease severity of COVID-19: a descriptive and predictive study. *Signal Transduct Target Ther.* 2020;5(1):16–8.
 57. Xu P, Zhou Q, Xu J. Mechanism of thrombocytopenia in COVID-19 patients. *Ann Hematol.* 2020;99(6):1205–8.
 58. Duan G. Intuition on virology, epidemiology, pathogenesis, and control of COVID-19. *Nov Res Microbiol J.* 2020;4(5):955–67.
 59. Nguyen TL. A Framework for Five Big V's of Big Data and Organizational Culture in Firms. *Proc - 2018 IEEE Int Conf Big Data, Big Data 2018.* 2019;(January):5411–3.
 60. Qian GQ, Yang NB, Ding F, Ma AHY, Wang ZY, Shen YF, et al.

- Epidemiologic and clinical characteristics of 91 hospitalized patients with COVID-19 in Zhejiang, China: A retrospective, multi-centre case series. *Qjm.* 2020;113(7):474–81.
61. Yang X, et al. Clinical Course and outcomes of critically ill patients with COVID19 in Wuhan China. *Lancet Respir Med.* 2020;8(5):475–81.
62. Henry BM, Aggarwal G, Wong J, Benoit S, Vikse J, Plebani M, et al. Since January 2020 Elsevier has created a COVID-19 resource centre with free information in English and Mandarin on the novel coronavirus COVID- 19 . The COVID-19 resource centre is hosted on Elsevier Connect , the company ' s public news and information . 2020;(January).
63. Albalawi O, Alharbi Y, Bakouri M, Alqahtani A. Clinical characteristics and predictors of mortality among COVID-19 patients in Saudi Arabia. 2020;(January).
64. Arnold DT, Attwood M, Barratt S, Morley A, Elvers KT, McKernon J, et al. Predicting outcomes of COVID-19 from admission biomarkers: A prospective UK cohort study. *Emerg Med J.* 2021;38(7):543–8.
65. Azarkar G, Osmani F. Clinical characteristics and risk factors for mortality in COVID-19 inpatients in Birjand, Iran: a single-center retrospective study. *Eur J Med Res [Internet].* 2021;26(1):1–8. Available from: <https://doi.org/10.1186/s40001-021-00553-3>
66. Bairwa M, Kumar R, Beniwal K, Kalita D, Bahurupi Y. Hematological profile and biochemical markers of COVID-19 non-survivors: A retrospective analysis. 2020;(January).
67. Ding R, Yang Z, Huang D, Wang Y, Li X, Zhou X, et al. Identification of parameters in routine blood and coagulation tests related to the severity of COVID-19. *Int J Med Sci.* 2021;18(5):1207–15.
68. Hueda-Zavaleta M, Copaja-Corzo C, Bardales-Silva F, Flores-Palacios R,

- Barreto-Rocchetti L, Benites-Zapata VA. Factores asociados a la muerte por COVID-19 en pacientes admitidos en un hospital público en Tacna, Perú. *Rev Peru Med Exp Salud Publica*. 2021;38(2):214–23.
69. Kunt AT, Kozaci N, Torun E. Mortality predictors in patients diagnosed with COVID-19 in the emergency department: ECG, laboratory and CT. *Med*. 2021;57(6).
70. Mahendra M, Nuchin A, Kumar R, Shreedhar S, Mahesh PA. Predictors of mortality in patients with severe COVID-19 pneumonia - a retrospective study. *Adv Respir Med*. 2021;89(2):135–44.
71. Chowdhury S, Chakraborty P pratim. Universal health coverage - There is more to it than meets the eye. *J Fam Med Prim Care* [Internet]. 2017;6(2):169–70. Available from: <http://www.jfmpc.com/article.asp?issn=2249-4863;year=2017;volume=6;issue=1;spage=169;epage=170;aulast=Faizi>
72. Asghar MS, Haider Kazmi SJ, Ahmed Khan N, Akram M, Hassan M, Rasheed U, et al. Poor Prognostic Biochemical Markers Predicting Fatalities Caused by COVID-19: A Retrospective Observational Study From a Developing Country. *Cureus*. 2020;12(8):1–17.
73. Bahl A, Van Baalen MN, Ortiz L, Chen NW, Todd C, Milad M, et al. Early predictors of in-hospital mortality in patients with COVID-19 in a large American cohort. *Intern Emerg Med* [Internet]. 2020;15(8):1485–99. Available from: <https://doi.org/10.1007/s11739-020-02509-7>
74. Bonetti G, Manelli F, Patroni A, Bettinardi A, Borrelli G, Fiordalisi G, et al. Laboratory predictors of death from coronavirus disease 2019 (COVID-19) in the area of Valcamonica, Italy. *Clin Chem Lab Med*. 2020;58(7):1100–5.
75. Chen X, Yan L, Fei Y, Zhang C. Laboratory abnormalities and risk factors associated with in-hospital death in patients with severe COVID-19. *J Clin Lab Anal*. 2020;34(10):1–7.

76. Abbattista M, Ciavarella A, Capecchi M, Tantardini F, Gramegna A, Lombardi R, et al. Risk factors for mortality in hospitalized patients with COVID-19: a study in Milan, Italy. *Infect Dis (Auckl)*. 2021;53(3):226–9.
77. Gao J, Huang X, Gu H, Lou L, Xu Z. Predictive criteria of severe cases in COVID-19 patients of early stage: A retrospective observational study. *J Clin Lab Anal*. 2020;34(10):1–7.
78. Hu H, Du H, Li J, Wang Y, Wu X, Wang C, et al. 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. *J Glob Health*. 2020;10(2):1–12.
79. Soiza RL, Donaldson AIC, Myint PK. Vaccine against arteriosclerosis: an update. *Ther Adv Vaccines*. 2018;9(6):259–61.
80. Javanian M, Bayani M, Shokri M, Sadeghi-Haddad-Zavareh M, Babazadeh A, Yeganeh B, et al. Clinical and laboratory findings from patients with COVID-19 pneumonia in Babol North of Iran: a retrospective cohort study. *Rom J Intern Med*. 2020;58(3):161–7.
81. Pan F, Yang L, Li Y, Liang B, Li L, Ye T, et al. Factors associated with death outcome in patients with severe coronavirus disease-19 (Covid-19): A case-control study. *Int J Med Sci*. 2020;17(9):1281–92.
82. Shi S, Nie B, Chen X, Cai Q, Lin C, Zhao G, et al. Clinical and laboratory characteristics of severe and non-severe patients with COVID-19: A retrospective cohort study in China. *J Clin Lab Anal*. 2021;35(1):1–7.
83. Sun Y, Dong Y, Wang L, Xie H, Li B, Chang C. Characteristics and prognostic factors of disease severity in patients with COVID-19: The Beijing experience. 2020;(January).
84. Wang K, Zuo P, Liu Y, Zhang M, Zhao X, Xie S, et al. Clinical and laboratory predictors of in-hospital mortality in patients with COVID-19: a cohort study in Wuhan, China. 2020;

85. Ziegel ER, Woodward M. Epidemiology: Study Design and Data Analysis. Vol. 42, Technometrics. 2000. 327 p.
86. Kasper D, Hauser S, Jameson L, Faud A, Longo D y Loscalzo J. Harrison Principios de Medicina Interna. 19 edición. España: McGraw Hill; 2016

ANEXOS

Anexo 1. Estrategia de búsqueda

Database	Search strategy
PubMed	((COVID-19[MH] OR COVID 19[MH] OR COVID-19 Virus Disease[MH] OR COVID 19 Virus Disease[MH] OR COVID-19 Virus Diseases[MH] OR OR Disease, COVID-19 Virus[MH] OR Virus Disease, COVID-19[MH] OR COVID-19 Virus Infection[MH] OR COVID 19 Virus Infection[MH] OR COVID-19 Virus Infections[MH] OR Infection, COVID-19 Virus[MH] OR Virus Infection, COVID-19[MH] OR 2019-nCoV Infection[MH] OR 2019 nCoV Infection[MH] OR 2019-nCoV Infections[MH] OR Infection, 2019-nCoV[MH] OR Coronavirus Disease-19[MH] OR Coronavirus Disease 19[MH] OR 2019 Novel Coronavirus Disease[MH] OR 2019 Novel Coronavirus Infection[MH] OR 2019-nCoV Disease[MH] OR 2019 nCoV Disease[MH] OR 2019-nCoV Diseases[MH] OR Disease, 2019-nCoV[MH] OR COVID19[MH] OR Coronavirus Disease 2019[MH] OR Disease 2019, Coronavirus[MH] OR SARS Coronavirus 2 Infection[MH] OR SARS-CoV-2 Infection[MH] OR Infection, SARS-CoV-2[MH] OR SARS CoV 2 Infection[MH] OR SARS-CoV-2 Infections[MH] OR COVID-19 Pandemic[MH] OR COVID 19 Pandemic[MH] OR COVID-19 Pandemics[MH] OR Pandemic, COVID-19) OR (“COVID-19”[TIAB] OR “COVID 19”[TIAB] OR “COVID-19 Virus Disease*”[TIAB] OR “COVID 19 Virus Disease”[TIAB] OR “COVID-19 Virus Infection*”[TIAB] OR “COVID 19 Virus Infection”[TIAB] OR “2019-nCoV Infection”[TIAB] OR “2019 nCoV Infection”[TIAB] OR “2019-nCoV Infections”[TIAB] OR “Coronavirus Disease-19”[TIAB] OR “Coronavirus Disease 19”[TIAB] OR “2019 Novel Coronavirus Disease”[TIAB] OR “2019 Novel Coronavirus Infection”[TIAB] OR “2019-nCoV Disease*”[TIAB] OR “2019 nCoV Disease”[TIAB] OR “COVID19”[TIAB] OR “Coronavirus Disease 2019”[TIAB] OR “SARS Coronavirus 2 Infection”[TIAB] OR “SARS-CoV-2 Infection*”[TIAB] OR “SARS CoV 2 Infection”[TIAB] OR “COVID-19 Pandemic*”[TIAB] OR “COVID 19 Pandemic”[TIAB] OR

	<p>COVID*[TIAB]) OR (COVID-19[OT] OR COVID 19[OT] OR COVID-19 Virus Disease*[OT] OR COVID 19 Virus Disease[OT] OR COVID-19 Virus Infection[OT] OR COVID 19 Virus Infection*[OT] OR 2019-nCoV Infection*[OT] OR 2019 nCoV Infection[OT] OR Coronavirus Disease-19[OT] OR Coronavirus Disease 19[OT] OR 2019 Novel Coronavirus Disease[OT] OR 2019 Novel Coronavirus Infection[OT] OR 2019-nCoV Disease[OT] OR 2019 nCoV Disease[OT] OR 2019-nCoV Diseases[OT] OR Disease, 2019-nCoV[OT] OR COVID19[OT] OR Coronavirus Disease 2019[OT] OR Disease 2019, Coronavirus[OT] OR SARS Coronavirus 2 Infection[OT] OR SARS-CoV-2 Infection*[OT] OR SARS CoV 2 Infection[OT] OR COVID-19 Pandemic[OT] OR COVID 19 Pandemic*[OT] OR COVID*[OT])) AND ((Laboratory[MH] OR Laboratories[MH]) OR (Laboratories[TIAB] OR Laboratory[TIAB]) OR (Laboratories[OT] OR Laboratory[OT]) OR (Biomarkers[MH] OR Marker, Biological[MH] OR Biological Marker[MH] OR Biologic Marker[MH] OR Marker, Biologic[MH] OR Biological Markers[MH] OR Biologic Markers[MH] OR Markers, Biologic[MH] OR Biomarker[MH] OR Markers, Biological[MH] OR Markers, Laboratory[MH] OR Laboratory Markers[MH] OR Laboratory Marker[MH] OR Marker, Laboratory[MH]) OR (Biomarkers[TIAB] OR “Biological Marker”[TIAB] OR “Biologic Marker”[TIAB] OR “Biological Markers”[TIAB] OR “Biologic Markers”[TIAB] OR Biomarker[TIAB] OR “Laboratory Markers”[TIAB] OR “Laboratory Marker”[TIAB]) OR (Biomarkers[OT] OR Marker, Biological[OT] OR Biological Marker[OT] OR Biologic Marker[OT] OR Marker, Biologic[OT] OR Biological Markers[OT] OR Biologic Markers[OT] OR Markers, Biologic[OT] OR Biomarker[OT] OR Markers, Biological[OT] OR Markers, Laboratory[OT] OR Laboratory Markers[OT] OR Laboratory Marker[OT] OR Marker, Laboratory[OT]))</p>
Scopus	<p>TITLE-ABS-KEY(("COVID-19" OR "COVID 19" OR "COVID-19 Virus Disease" OR "COVID 19 Virus Disease" OR "COVID-19 Virus Infection" OR "COVID 19 Virus Infection" OR "2019-nCoV Infection" OR "2019 nCoV Infection" OR "2019-nCoV Infections" OR "Coronavirus Disease-19" OR "Coronavirus Disease 19" OR "2019 Novel Coronavirus Disease"</p>

	<p>OR "2019 Novel Coronavirus Infection" OR "2019-nCoV Disease" OR "2019 nCoV Disease" OR "COVID19" OR "SARS Coronavirus 2 Infection" OR "SARS-CoV-2 Infection" OR "SARS CoV 2 Infection" OR "COVID-19 Pandemic" OR "COVID 19 Pandemic" OR COVID*) AND (Laboratories OR Laboratory OR Biomarkers OR "Biological Marker" OR "Biologic Marker" OR "Biological Markers" OR "Biologic Markers" OR Biomarker OR "Laboratory Markers" OR "Laboratory Marker") AND (Severity OR Prognosis OR Mortality OR Predictor))</p>
<p>Web of Science</p>	<p>(TI=((("COVID-19" OR "COVID 19" OR "COVID-19 Virus Disease" OR "COVID 19 Virus Disease" OR "COVID-19 Virus Infection" OR "COVID 19 Virus Infection" OR "2019-nCoV Infection" OR "2019 nCoV Infection" OR "2019-nCoV Infections" OR "Coronavirus Disease-19" OR "Coronavirus Disease 19" OR "2019 Novel Coronavirus Disease" OR "2019 Novel Coronavirus Infection" OR "2019-nCoV Disease" OR "2019 nCoV Disease" OR "COVID19" OR "Coronavirus Disease 2019" OR "SARS Coronavirus 2 Infection" OR "SARS-CoV-2 Infection" OR "SARS CoV 2 Infection" OR "COVID-19 Pandemic" OR "COVID 19 Pandemic" OR COVID) AND (Laboratories OR Laboratory OR Biomarkers OR "Biological Marker" OR "Biologic Marker" OR "Biological Markers" OR "Biologic Markers" OR Biomarker OR "Laboratory Markers" OR "Laboratory Marker")))) OR (AK=((("COVID-19" OR "COVID 19" OR "COVID-19 Virus Disease" OR "COVID 19 Virus Disease" OR "COVID-19 Virus Infection" OR "COVID 19 Virus Infection" OR "2019-nCoV Infection" OR "2019 nCoV Infection" OR "2019-nCoV Infections" OR "Coronavirus Disease-19" OR "Coronavirus Disease 19" OR "2019 Novel Coronavirus Disease" OR "2019 Novel Coronavirus Infection" OR "2019-nCoV Disease" OR "2019 nCoV Disease" OR "COVID19" OR "Coronavirus Disease 2019" OR "SARS Coronavirus 2 Infection" OR "SARS-CoV-2 Infection" OR "SARS CoV 2 Infection" OR "COVID-19 Pandemic" OR "COVID 19 Pandemic" OR COVID) AND (Laboratories OR Laboratory OR Biomarkers OR "Biological Marker" OR "Biologic Marker" OR "Biological Markers" OR "Biologic Markers" OR Biomarker OR "Laboratory Markers" OR "Laboratory Marker")))) OR (KP=((("COVID-19"</p>

OR "COVID 19" OR "COVID-19 Virus Disease" OR "COVID 19 Virus Disease" OR "COVID-19 Virus Infection" OR "COVID 19 Virus Infection" OR "2019-nCoV Infection" OR "2019 nCoV Infection" OR "2019-nCoV Infections" OR "Coronavirus Disease-19" OR "Coronavirus Disease 19" OR "2019 Novel Coronavirus Disease" OR "2019 Novel Coronavirus Infection" OR "2019-nCoV Disease" OR "2019 nCoV Disease" OR "COVID19" OR "Coronavirus Disease 2019" OR "SARS Coronavirus 2 Infection" OR "SARS-CoV-2 Infection" OR "SARS CoV 2 Infection" OR "COVID-19 Pandemic" OR "COVID 19 Pandemic" OR COVID) **AND** (Laboratories OR Laboratory OR Biomarkers OR "Biological Marker" OR "Biologic Marker" OR "Biological Markers" OR "Biologic Markers" OR Biomarker OR "Laboratory Markers" OR "Laboratory Marker"))

Anexo 2. Base de datos

N°	Cita	Autor	Año	País	Base de datos	Diseño	Diseño 2.0 *	Pacientes		Edad (Años) (Media)	Género (F/M)
								Clasificación	N° (total)		
1	(63)	Albalawi O	2021	Arabia Saudi	Scopus	Observacional restrospectivo	Transversal	Sobrevivientes / fallecidos	(119) 93/26	54.2	29/90
2	(64)	Arnold D	2021	UK	Scopus	Cohorte	Cohorte	Sobrevivientes / fallecidos	(187) 148/39	58	86/101
3	(65)	Azarkar G	2021	Iran	Pubmed	Estudio de un solo centro	Transversal	Sobrevivientes / fallecidos	(360) 298/62	42.26	176/184
4	(66)	Bairwa M	2021	India	Scopus	Análisis retrospectivo	Transversal	Sobrevivientes / fallecidos	(249) 191/58	45.15	78/171
5	(67)	Ding R	2021	China	Scopus	Análisis retrospectivo	Transversal	No severo / severo	(311) 281/30	51	149/162
6	(68)	Hueda M	2021	Perú	Scopus	Cohorte retrospectivo	Cohorte	Sobrevivientes / fallecidos	(351) 232/119	61	91/260
7	(69)	Kunt A	2021	Turquía	Scopus	Análisis retrospectivo	Transversal	Sobrevivientes / fallecidos	(419) 347/72	57.5	167/252
8	(70)	Mahendra M	2021	India	Scopus	Estudio retrospectivo	Transversal	Sobrevivientes / fallecidos	(560) 254/306	57.75	195/365
9	(71)	Nizami D	2021	Arabia Saudi	Pubmed	Estudio retrospectivo	Transversal	No severo / severo	(109) 75/34	41.23	52/57
10	(72)	Asghar M	2020	Pakistan	Pubmed	Análisis retrospectivo	Transversal	Sobrevivientes / fallecidos	(364) 263/101	52.6	118/246
11	(73)	Bahl A	2020	USA	Scopus	Cohorte multicéntrico	Cohorte	Sobrevivientes / fallecidos	(1461) 1134/327	62	691/770
12	(74)	Bonetti G	2020	Italia	Web of science	Cohorte	Cohorte	Sobrevivientes / fallecidos	(144) 74/70	70	48/96
13	(75)	Chen X	2020	China	Web of science	Análisis retrospectivo	Transversal	Sobrevivientes / fallecidos	(73) 53/20	66	31/42
14	(14)	Chilimuri S	2020	USA	Scopus	Cohorte retrospectivo	Cohorte	Sobrevivientes / fallecidos	(375) 215/160	63	139/236
15	(76)	Cortés A	2020	México	Scopus	Cohorte	Cohorte	Sobrevivientes / fallecidos	(200) 123/77	55	62/138
16	(77)	Gao J	2020	China	Scopus	Estudio retrospectivo observacional	Transversal	No severo / severo	(139) 46/93	60	67/72
17	(78)	Hu H	2020	China	Scopus	Estudio retrospectivo	Transversal	No severo / severo	(40) 19/21	51	16/24
18	(79)	Hu X	2020	China	Pubmed	Cohorte restrospectivo	Cohorte	No severo / severo	(213) 175/38	44	111/213
19	(80)	Javanian M	2020	Iran	Pubmed	Cohorte restrospectivo	Cohorte	Sobrevivientes / fallecidos	(100) 81/19	60.12	49/51
20	(81)	Pan F	2020	China	Scopus	Caso y control	Caso y control	Sobrevivientes / fallecidos	(124) 85/89	68	39/85
21	(82)	Shi S	2020	China	Scopus	Cohorte retrospectivo	Cohorte	No severo / severo	(90) 55/35	57.6	42/48
22	(83)	Sun Y	2020	China	Scopus	Observacional retrospectivo	Transversal	No severo / severo	(63) 44/19	47	26/37
23	(84)	Wang K	2020	China	Scopus	Cohorte	Cohorte	Sobrevivientes / fallecidos	(296) 277/19	47.3	156/140

*Se estandarizó la clasificación del diseño (85)

Anexo 3. Valores de referencia de los parámetros de laboratorio utilizados

Parámetro de laboratorio	Valores normales
Leucocitos	4.3 – 10.8 x 10 ⁹ /L
Neutrófilos	1-42 – 6.34 x 10 ⁹ /L
Linfocitos	0.71 – 4.53 x 10 ⁹ /L
Plaquetas	150 – 450 x 10 ⁹ /L
PCR	<10 mg/L
LDH	115 – 221 U/L

Fuente: Kasper D, Hauser S, Jameson L, Faud A, Longo D y Loscalzo J. Harrison *Principios de Medicina Interna*. 19 edición. España: McGraw Hill; 2016 (86)

Anexo 4. Eliminación de duplicados en Endnote

<input checked="" type="checkbox"/>	Abd-Elaziz, K.	2021	Revisiting matrix metalloproteinase 12: its role in pathophysiology of asthma and related pulmonary diseases Curr Opin Pulm Med Added to Library: 14 Sep 2021 Last Updated: 14 Sep 2021   
<input checked="" type="checkbox"/>	Abd-Elsalam, S.	2020	Hydroxychloroquine in the Treatment of COVID-19: A Multicenter Randomized Controlled Study Am J Trop Med Hyg Added to Library: 14 Sep 2021 Last Updated: 14 Sep 2021   
<input checked="" type="checkbox"/>	Abd-Elsalam, S.	2020	Hydroxychloroquine in the treatment of COVID-19: A multicenter randomized controlled study American Journal of Tropical Medicine and Hygiene Added to Library: 15 Sep 2021 Last Updated: 15 Sep 2021 Online Link→ Go to URL   
<input checked="" type="checkbox"/>	Abd-Elsalam, S.	2021	Do Zinc Supplements Enhance the Clinical Efficacy of Hydroxychloroquine?: a Randomized, Multicenter Trial Biological Trace Element Research Added to Library: 14 Sep 2021 Last Updated: 14 Sep 2021 Online Link→ Go to URL   
<input checked="" type="checkbox"/>	Abdalkader, M.	2021	Cerebral Venous Sinus Thrombosis in COVID-19 Patients: A Multicenter Study and Review of Literature Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases Added to Library: 14 Sep 2021 Last Updated: 14 Sep 2021 Online Link→ Go to URL   
<input checked="" type="checkbox"/>	Abdallah, H.	2020	Symptomatic relapse and long-term sequelae of COVID-19 in a previously healthy 30-year-old man BMJ Case Reports Added to Library: 15 Sep 2021 Last Updated: 15 Sep 2021 Online Link→ Go to URL   
<input checked="" type="checkbox"/>	Abdayem, P.	2021	Safety of current immune checkpoint inhibitors in non-small cell lung cancer Expert Opin Drug Saf Added to Library: 14 Sep 2021 Last Updated: 14 Sep 2021   

Show 10 per page

Page 1 of 689 Go

Anexo 5. Selección de estudios en Rayyan

