



Director: Dr. Pablo A. López

Directores Asociados:
Dr. Manuel L. Martí
Dr. Eduardo Saad

Dr. Ariel P. López - Asistente del Director

CONSEJO ASESOR

Dr. Osvaldo González Aguilar
Cirugía de cabeza y cuello

Dr. Daniel Cione
Diagnóstico por imágenes

Dr. Luis Ernesto Sarotto (h)
Cirugía digestiva

Dr. Marcelo Corti *Infectología*

Dr. Miguel Ángel Allevato *Dermatología*

Dr. Mario S. Palermo *Obstetricia*

Dr. Jorge D. Lemus
Epidemiología y Salud Pública

Dr. Paul Eduardo Lada *Cirugía General*

Dr. Ricardo J. Esper *Cardiología*

Dr. Mariano Palermo *Cirugía general,
mini-invasiva y gastroenterológica*

Dr. Carlos Damin *Toxicología*

Dr. Pablo Chiaradía *Oftalmología*

Dr. Ricardo J. Losardo *Cirugía plástica*

Dr. Ariel P. López
Genética y Biología Molecular

Dr. Miguel L. Podestá *Urología*

Dr. Daniel H. Scorsetti *Oftalmología*



Premio: MAESTRO DE LA MEDICINA ARGENTINA®
es marca registrada de Ediciones Médicas del Sur
Visite nuestro website: www.prensamedica.com.ar

Editores: EDICIONES MÉDICAS DEL SUR SRL
Director Editorial: Claudio Alberto López
Gerente
email: ediciones@prensamedica.com.ar / edimedsur@hotmail.com



La Prensa Médica Argentina

ÍNDICE

Junio 2021
Vol. 107 - N° 4

-
- 173 MANIFESTACIONES EXTRAPULMONARES DE COVID-19. UNA REVISIÓN.
Montero A.
-
- 187 FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS A MORTALIDAD EN PACIENTES CON COVID-19.
ARTÍCULO DE REVISIÓN.
Miguel-Rojas JPR
-
- 204 BIORREACTORES DE UN SOLO USO EN LA INDUSTRIA BIOFARMACÉUTICA Y SU USO EN
LA PRODUCCIÓN DE CANDIDATOS VACUNALES CONTRA SARS-COV-2. ARTÍCULO DE
REVISIÓN.
Pazmiño MF, Terán VA, Calderón SJ, Gaona KV, Mihai R, Pais-Chanfrau JM y Trujillo LE.
-
- 219 VALOR DE LAS RETOMAS INTRAOPERATORIAS DURANTE LA RESECCIÓN ESTÁNDAR
DEL CARCINOMA BASOCELULAR (CBC) DE CABEZA Y CUELLO
Esmerado FA
-
- 231 PUNTUACIÓN DE MALLAMPATI MODIFICADA, COMO PREDICTOR DE LA PRESENCIA Y
LA GRAVEDAD DE LA APNEA OBSTRUCTIVA DEL SUEÑO EN PACIENTES QUE RONCAN.
Eldaboosy SAM, Eldesoky I, Nour SO, Abdelsalam E, Omran R, Awad A, Abolhassan S.
-
- 240 INCIDENCIA DE DESNUTRICIÓN Y FACTORES SOCIODEMOGRÁFICOS ASOCIADOS, EN
PACIENTES DEL HOSPITAL UNIVERSITARIO DE KARBALA.
Abbas AA, Fenoori SI, Alnasari OARMi
-

La Prensa Médica Argentina (ISSN: 0032-745X) es marca registrada de Ediciones Médicas del Sur SRL.
Publicación mensual de marzo a diciembre, 10 números impresos por año, más números especiales sólo en versión electrónica.
Para reprints de artículos de años anteriores, dirigirse a acabiblio@biblioteca.anm.edu.ar

Visite nuestra página web para mayor información: www.prensamedica.com.ar
Teléfono: 54-11-4961-9213 / E-mail: edimedsur@hotmail.com / presmedarg@hotmail.com
Junín 917 - 2º D (COD.1113AAA) Buenos Aires

EL TRATAMIENTO
ADECUADO DEL ESPECTRO
DEPRESIÓN - ANSIEDAD
SIEMPRE ES UN DESAFÍO

Neuryl

Clonazepam

PRESENTACIONES

- Neuryl 0,25:** Envases por 50 comprimidos
- Neuryl 0,5:** Envases por 30, 50 y 60 comprimidos
- Neuryl 1:** Envases por 50 y 60 comprimidos
- Neuryl 2 Flexidosis:** Envases por 30, 50 y 60 comprimidos
- Neuryl 0,5 Flash:** Envases por 50 comprimidos sublinguales
- Neuryl gotas:** Envases x 20 ml (2,5 mg/ml)



Para acceder a la información del producto escanee el código

TRANQUINAL

Alprazolam

PRESENTACIONES

- Tranquinal 0,25:** Envases por 50 comprimidos
- Tranquinal 0,5/1/2:** Envases por 30, 50, 60 y 100 comprimidos
- Tranquinal 0,5 Sublingual:** Envases por 30 comprimidos sublinguales
- Tranquinal gotas:** Envases x 30 ml (1 mg/ml)
- Tranquinal Soma (alprazolam / sulpirida):** Envases por 30 comprimidos



Para acceder a la información del producto escanee el código

Material con información destinada a profesionales facultados para prescribir.
Mayor información www.bago.com.ar



La Prensa Médica Argentina

CONTENTS

June 2021
Vol. 107 - N° 4

- 173 EXTRAPULMONARY MANIFESTATIONS OF COVID-19. A REVIEW.
Montero A.
-
- 187 RISK FACTORS ASSOCIATED WITH MORTALITY IN PATIENTS WITH COVID-19. REVISION ARTICLE.
Miguel-Rojas JPR
-
- 204 SINGLE-USE SYSTEMS BIOREACTORS IN THE BIOPHARMACEUTICAL INDUSTRY AND ITS USE IN SARS-COV-2 VACCINE'S CANDIDATES. A REVIEW.
Pazmiño MF, Terán VA, Calderón SJ, Gaona KV, Mihai RA, Pais-Chanfrau JM y Trujillo LE.
-
- 219 VALUE OF INTRAOPERATIVE RETAKES DURING STANDARD RESECTION OF BASAL CELL CARCINOMA (BCC) OF THE HEAD AND NECK.
Esmerado FA
-
- 231 MODIFIED MALLAMPATI SCORE, AS A PREDICTOR FOR THE PRESENCE AND THE SEVERITY OF OBSTRUCTIVE SLEEP APNEA IN SNORING PATIENTS.
Eldaboosy SAM, Eldesoky I, Nour SO, Abdelsalam E, Omran R, Awad A, Abolhassan S.
-
- 240 INCIDENCE OF MALNUTRITION AND SOCIODEMOGRAPHIC FACTORS ASSOCIATED, IN PATIENTS FROM THE KARBALA TEACHING HOSPITAL.
Akram Abdhusein Abbas, Saad Ighdayyir Fenoori, Oday Abdul Ridha Mohammed Alnasari
-

La Prensa Médica Argentina (ISSN: 0032-745X) is published monthly from march to december, 1 volume with 10 printed issues per year, plus special issues in electronic form only, by Ediciones Médicas del Sur SRL (Junín 917 - 2º D -[C1113AAA] Buenos Aires, Argentina), e-mails ediciones@prensamedica.com.ar / presmedarg@hotmail.com.ar

Instructions appear on the web site: www.prensamedica.com.ar

For reprints of former issues ask to: acabiblio@biblioteca.anm.edu.ar

Osteodyn

Vitamina D3

NUEVA
PRESENTACIÓN

SOLUCIÓN ORAL CÁPSULAS

"La solución al déficit de vitamina D"



Favorece la normal
calcificación ósea



Reduce el riesgo
de fracturas



Mejora la función
muscular



Presentaciones

Cápsulas: envases conteniendo 1 y 2.

Solución oral: envase conteniendo 2 ml.



Excepto presentaciones
en cápsulas por 1 y 2



• Calidad • Tecnología • Innovación
• Servicio • Compromiso



*Juntos para restablecer y
preservar la salud de
sus pacientes*

 **Montpellier**

TRADICION Y FUTURO EN LA TERAPEUTICA ARGENTINA
www.montpellier.com.ar

MANUAL DE SALUD MENTAL

Rodolfo D. Fahrer
Alfredo Ortíz Fragola

La práctica asistencial y docente de muchos años en el Departamento de Salud Mental del Hospital de Clínicas "J. de San Martín" es el origen de este libro. Se trata de un manual para alumnos y jóvenes profesionales sobre los fundamentos de la salud mental, con una concepción integral del hombre y la matriz ambiental en la que está inserto.

MANUAL DE NUTRICIÓN Y DIABETES

Adolfo Zavala y cols.

Este libro se ha ideado como una síntesis didáctica de los conocimientos nutricionales que prevalecen actualmente. Se ha procurado aislar en cada capítulo lo más trascendente del tema de manera tal que no se desvirtúe la información en aras de la brevedad.

Extrapulmonary manifestations of covid-19. A review.

Antonio Montero

Scientific Director, Center for Tropical Medicine and Emerging Infectious Diseases. School of Medical Sciences Faculty of Medicine, National University of Rosario, Argentina. Tenure-track Researcher, Council of Research, National University of Rosario, Argentina (CIUNR).

Author address: Buenos Aires 1017 – 1°2° – Rosario, Argentina. - Phone: (54) 9 3415886673.

E-mail: amontero@sede.unr.edu.ar

ABSTRACT

Coronavirus disease 2019 (covid-19) presents in a wide variety of clinical pictures ranging from completely asymptomatic or mild forms to rapidly progressive disease, including pulmonary and extrapulmonary manifestations. SARS-CoV-2 –the etiological agent of covid-19– access to their target cells via a transmembrane protein, the angiotensin-converting enzyme II (ACE2). ACE-2 is a type-I metalloproteinase with homology to ACE, an essential enzyme in the Renin-Angiotensin System.^[1] This enzyme is expressed in vascular endothelial cells, renal tubular epithelium, Leydig cells in the testes, lungs, kidneys, brain, heart, vasculature, and gastrointestinal tract.^[2-7] As such, the clinical manifestations of covid-19 are explained by the tissular distribution of ACE-2. Beyond the tissular affection “per se”, another pathological feature is the “cytokine storm” phenomenon (CS). CS is an exaggerated immune response characterized by a high level of circulating inflammatory cytokines sustained over time. It is rapidly progressive and has a high mortality. CS has been detected in critical patients with covid-19 and it is considered a major cause of acute respiratory distress syndrome (ARDS) and multiorgan failure. Serum levels of proinflammatory cytokines are significantly increased in patients with ARDS, and their levels are positively correlated with mortality.^[8, 9] CS may also cause inflammation and injury of the Central Nervous System (CNS) Supporting this view, IL-6 levels positively correlate with covid-19 severity.^[10] This syndrome has been described in sepsis, hemophagocytic syndrome and in other coronavirus infections like the severe acute respiratory syndrome (SARS) or the Middle East respiratory syndrome (MERS). Although lung involvement has been well described in many reports, extra-pulmonary manifestations are still poorly described. This paper will review the non-pulmonary manifestations of covid-19. Main extra-pulmonary symptoms comprise the neurologic, cardiac, ophthalmologic, muscular, hematologic, cutaneous, and gastrointestinal ones, as well as hepatic and renal involvement. Each one of these manifestations can arise during the disease evolution or constitute their initial manifestation.

ASYMPTOMATIC OR OLIGOSYMPTOMATIC FORMS.

During an outbreak of covid-19 affecting a cruise-ship, more than 50% of infected people were asymptomatic or presymptomatic at the time of testing.^[11]^[12] It was estimated that 18% of positive cases on board were “true asymptomatic”, defined as infected people who never developed symptoms.^[13]

Asymptomatic or oligosymptomatic subjects showed viral loads similar to those found in fully symptomatic people. It follows that the contagiousness of SARS-CoV-2 may be similar in symptomatic and asymptomatic patients.^[14-16]

Available data suggest that 12% of transmission occurs before an index case becomes symp-

tomatic.^[17, 18] A study evaluating the value of symptom-based screening to identify infection in residents of a nursing facility found that over 50% of residents having a positive SARS-CoV-2 test were asymptomatic when the test was performed. Thus, infection-control strategies based solely on the detection of symptomatic cases are not enough to prevent transmission.^[19] The role of asymptomatic cases must be always considered.

SYMPTOMATIC PRESENTATIONS.

Neurological involvement.

SARS-CoV-2 is a neurotropic virus capable to cause a variety of neurological complications as

encephalitis, meningitis, toxic encephalopathy, acute cerebrovascular events, Bell's palsy, or Guillain-Barré syndrome. More rarely, acute disseminated encephalomyelitis and peripheral neuropathy have also been described.^[20, 21]

SARS-CoV-2 can reach the CNS through the olfactory nerve during the early stages of infection, causing inflammation and a demyelinating reaction.^[22, 23] This route of CNS invasion explains the loss of olfactory function frequently reported in covid-19 patients. Olfactory disorders affected 53% of the cases in a small cohort of Italian patients, with new anosmia emerging as a diagnostic criterion, especially in young oligosymptomatic people. Hematogenous spread is another mechanism for SARS-CoV-2 to reach the SNC.^[24-27]

In a series, 36.4% of patients developed headache, disturbed consciousness, epilepsy, and paresthesia.^[28] Manifestations as acute cerebrovascular disease (ACVD), conscious disturbance, and muscle injury were more prevalent among severely ill covid-19-patients. Postmortem examination revealed brain tissue edema and partial neuronal degeneration.^[29]

Neurologic symptoms may also constitute the initial manifestation or appear later.^[30]

In a series of covid-19 patients with ARDS, neurological findings affected 14% of patients on admission to the intensive care unit (ICU), but 67% of patients leaving out ICU.

The main findings were agitation (69%), diffuse corticospinal tract signs with enhanced tendon reflexes, ankle clonus, bilateral extensor plantar reflexes (67%) or confusion (45%). Additionally, 33% of the discharged patients showed a dysexecutive syndrome consisting of inattention, disorientation, or poorly organized movements in response to a command. Silent acute ischemic strokes may occur. Magnetic resonance also revealed an enhancement in leptomeningeal spaces in 8 out of 13 patients and bilateral frontotemporal hypoperfusion in all of them.^[31] However it was difficult to distinguish whether these findings were covid-19 specific or were reflecting critical illness-related encephalopathy, cytokines storm, or drug toxicity.

Meningitis/encephalitis.

Encephalitis is a syndrome characterized by altered mental status and various combinations of fever, seizures, neurologic deficits, and cerebrospinal fluid pleocytosis besides the neuroimaging and electroencephalographic abnormalities.^[32] This entity refers to inflammatory lesions in the brain parenchyma caused by pathogens, including neuronal damage and nerve tissue lesions. It is characterized by the acute onset of symptoms including headache, fever, vomiting, convulsions, and sensory alteration.

SARS-CoV-2 was isolated from the cerebrospinal fluid of Covid-19 patients, suggesting a direct role for this virus as responsible for the encephalitis among covid-19 patients.^[33, 34]

Of note, encephalitis can be the initial manifestation of covid-19 or presents with meningeal signs.^[35]

Infectious toxic encephalopathy

Infectious toxic encephalopathy (ATE) is a global cerebral dysfunction in absence of structural brain damage. Pathological changes consist of cerebral edema without evidence of inflammation or changes in the cerebrospinal fluid.^[37, 38]

It constitutes a habitually reversible brain dysfunction caused by factors such as systemic toxemia, metabolic disorders, or hypoxia during an acute infection. Because of the frequent onset of respiratory insufficiency in covid-19 patients, hypoxia emerges as a major mechanism of neurological injury.^[39]

This syndrome is due to an interference with the function of the ascending reticular activating system, leading to impaired arousal and/or awareness. Its clinical picture is complex and diverse. Patients having a mild affectation may develop headaches, dysphoria, mental disorder, and delirium. More severe forms may present with disorientation, loss of consciousness, coma, and paralysis. In Covid-19, ATE can be the initial manifestation or develop during hospitalization.^[36]

Acute cerebrovascular disease.

Covid-19 increases the risk of ACVD. Severe SARS-CoV-2 infection shows high plasmatic concentrations of D-dimer, thrombocy-

topenia, and severe platelet reduction. These factors are all capable of increase the risk of ACVD.

It is well known that respiratory infections increase the risk for acute cerebrovascular disease (ACVD).^[40] For instance, influenza virus infection can aggravate ischemic brain injury or increase the risk of cerebral hemorrhage by triggering a cytokine cascade.

The binding of viral particles to ACE-2 into cerebral blood vessels might raise the intraluminal pressure leading to intracerebral hemorrhage.^[41] Then, the diagnosis of SARS-CoV-2 must be considered in patients developing ACVD during the pandemic.

Covid-19 patients experiencing ACVD were significantly older, had severe clinical manifestations along with typical risk factors for cardiovascular disease including hypertension, diabetes and a previous medical record of ACVD.^[42]

Guillain-Barré syndrome (GB) has been reported in Covid-19 patients, being more likely to arise during the inflammatory period.^[43, 44]

At least one case of Bell's palsy complicating covid-19 has been reported.^[45]

Cardiac involvement.

Coronary disease is associated with acute cardiac events and poor outcomes during influenza and other major respiratory viral infections.^[46-51] Thus, it is not surprising that cardiac complications are associated with increased morbidity and mortality during Covid-19.

Cardiomyocytes carry ACE2 protein on their cell membranes, rendering these cells susceptible to SARS-CoV-2 infection. Necropsy studies showed myocardial infiltration of mononuclear cells but no viral inclusion bodies.^[52] However, direct myocardial injury by SARS-CoV-2 through ACE2 entry cannot be ruled out, since direct viral toxicity on cardiomyocytes has been seen in other viral infections such as coxsackievirus-induced myocarditis.^[53]

More than 50% of lethal cases showed high levels of high-sensitivity cardiac troponin-I. High levels of troponin-I have also be found in severe but recovered covid-19 cases and in non-survivors.

Raised levels of high-sensitivity troponin I, together with changes in the electrocardiogram or new echocardiographic abnormalities were detected in 7.2% of patients, but this figure climbs to 22% in subjects admitted to ICU.^[55]

Cardiac complications of covid-19 include the new onset of heart failure, arrhythmias, myocardial infarction, worsening of preexistent cardiac diseases, myocardial injury, myocarditis, pericarditis, or myopericarditis with reduced systolic function. New or worsening arrhythmia or myocardial infarctions are frequently seen in covid-19 pneumonia patients, with nearly 3% of them experiencing cardiac arrest.^[56]

Myocardial injury in Covid inpatients has been associated with increased mortality. A series including 416 patients documented myocardial injury in 19.7% of them. Patients with myocardial injury had higher leukocyte counts, besides with lower lymphocyte and platelets counts.^[57, 58]

Patients admitted without cardiac involvement showed varied plasmatic troponin levels depending on their clinical course. Recovered subjects had a mean troponin level of 2.5 pg/mL by the 4th day of hospitalization, but this value raised to 8.8 pg/mL among non-survivors.

Mean troponin values did not change significantly in survivors (2.5 - 4.4 pg/mL). By opposite, these values rose progressively among non-survivors. This pattern might be reflecting myocardial damage more linked to CS than direct viral injury. The proper mechanism of myocardial damage mediated by cytokines remains unknown, although cardiomyocytes and endothelial cells may die in presence of inflammatory cytokines such as TNF- α .^[59, 60]

Direct viral myocardial injury and stress cardiomyopathy is more prevalent among patients showing prominent cardiovascular symptoms on admission. At least one case of fulminant myocarditis has been reported in this subset of patients.

Coronavirus infection can cause myocarditis or even congestive heart failure.^[62] It is difficult to ascertain whether myocardial injury is due to direct viral replication in the

myocardium, or it is mediated by systemic responses to respiratory failure or by harmful immune reactions ensuing from the viral infection.^[63]

Cases with rapid recovery of cardiac structure and function without clear reductions in viral load suggest that immune mechanisms or a CS may be involved in myocardial injury.^[64, 65] Severe hypoxia secondary to pulmonary involvement is also able to trigger serious inflammatory responses resulting in myocardial injury.^[66]

Direct viral damage of the macro- or microvascular circulation has been suggested as another mechanism for myocardial damage. Since ACE2 is expressed at the endothelium, infection of endothelial cells may contribute to vascular damage, local inflammation, and production of procoagulant factors predisposing to thrombosis. This mechanism has been demonstrated in myocardial infarction seen during influenza.^[67]

Some patients who complained of heart palpitations and chest tightness without respiratory symptoms were finally diagnosed as presenting covid-19.^[68]

Drug-related heart damage is another concern of importance during covid-19 treatment. In a study of 138 patients, 89.9% received cardiotoxic antiviral drugs capable of causing cardiac insufficiency, arrhythmia, or other cardiovascular disorders.^[69, 70]

Ophthalmologic manifestations.

Ocular involvement during covid-19 is mild and infrequent.^[71] In a small series of 38 patients, 31.6% of them presented ocular conjunctivitis, including conjunctival hyperemia, chemosis, epiphora, or increased secretions. Remarkably, conjunctival swabs have been positive for SARS-CoV-2 on RT-PCR in 16.7% of the patients. These findings suggest that tears may constitute a vehicle for SARS-CoV-2 transmission, mostly considering that SARS-CoV-2 is present in tears.^[72]

Patients with ocular symptoms were more likely to show higher leukocyte and neutrophil counts raised levels of procalcitonin, C-reactive protein, and lactate dehydrogenase in comparison with patients without ocular symptoms.

Muscular damage.

Muscle symptoms are common in covid-19, which can reflect muscular damage. Patients with muscle pain had higher creatine kinase and lactate dehydrogenase levels. These findings were also more frequent in severe patients.^[73, 74]

Muscle injury may be associated with the direct infection for SARS-CoV-2 via ACE2 protein present in the skeletal muscle cells, although the virus has not been detected in skeletal muscle by postmortem examination. Muscle injury may be also related to CS, since cytokines may damage muscular tissue.

Rhabdomyolysis has been described during the late stages of covid-19 in 0.2% of 1009 cases studied in China.

HEMATOLOGICAL DISORDERS.

Hematological markers.

Hematological changes are frequent in covid-19 patients. These include lymphocytopenia and thrombocytopenia together with alterations of coagulation markers. Most patients have prolonged activated partial thromboplastin time and many of them have raised D-dimer levels. However, most patients have normal prothrombin time.^[75] In a series of 1099 patients, 82.1% had lymphopenia; 36.2% thrombocytopenia, and 33.7% leukopenia.^[76] These findings prevailed among severe cases. Thrombocytopenia can be also present on admission in up to 5% of the patients, but the platelet count usually did not fall beyond the limit of bleeding. Lymphopenia and thrombocytopenia are predominant in severe cases.

Damaged lung tissues and endothelial cells may activate platelets, resulting in aggregation and formation of microthrombi, thus increasing platelet consumption. Supporting this view, most patients with thrombocytopenia had simultaneously raised D-dimer levels and impaired coagulation times.

CS is likely to destroy the hematopoietic progenitor cells in bone marrow from severely ill patients, with a subsequent reduction in platelet production.

Secondary hemophagocytic lymphohistiocytosis due to excessive proliferation and activation of the mononuclear-macrophage system seems to be another mechanism responsible for thrombocytopenia. This disorder presents with persistent fever, hyperferremia, cytopenia, and lung involvement, leading to high mortality. A study of 150 covid-19 patients identified high levels of ferritin as one of the death predictors.^[78]

During the covid-19 incubation, peripheral blood leukocyte and lymphocyte counts remain within normal limits. Nevertheless, 7 to 14 days after the onset of the symptoms a salient lymphopenia develops, frequently together with a pronounced systemic increase of inflammatory mediators and cytokines, which in severe cases resemble a CS.^[79]

Lymphocytes express the ACE2 receptor on their surface, allowing SARS-CoV-2 to infect and kill them. On the other hand, the higher levels of IL-6, IL-2, IL-7, granulocyte colony-stimulating factor, interferon-g inducible protein 10, Monocyte Chemoattractant Protein-1, Macrophage Inflammatory Protein and tumor necrosis factor (TNF)- α may promote lymphocyte apoptosis.^[80]

Coagulation disorders.

Covid-19 was associated with a hypercoagulable state mirrored by a prolonged prothrombin time, elevated levels of D-dimer and fibrinogen.^[81]

A series of 560 patients showed raised levels of D-dimer in 46.4% of them. This alteration prevailed in severe cases rather than the milder ones. D-dimer levels also increased progressively in non-survivors but not in recovered patients.^[82, 83]

Some evidence of disseminated intravascular coagulation was also found in 71.4% of non-survivors but in 0.6% of survivors.^[84, 85]

Covid-19 patients are at high risk for venous thromboembolism (VTE). CS in severe covid-19 patients acts as a triggering stimulus for the coagulation cascade. IL-6 may activate the coagulation system and suppress the fibrinolytic system. Besides, Endothelial cells may be infected by SARS-CoV-2, causing endothelial injury that might be another inducer of

hypercoagulation. In this setting, a feed-back loop may develop between cytokines providing a stimulus for coagulation that further amplifies the immune response.

Venous thromboembolism (VTE) affects 10% of inpatients with covid-19 raising the possible development of lethal pulmonary thromboembolism.^[86] Hence, the indication of thromboprophylaxis is mandatory, especially in patients under mechanical ventilation, which constitutes a risk factor for endothelial damage.

Cutaneous manifestations.

Galván-Casas et al described five patterns of skin manifestations in covid-19. Listed in frequency order they are:

- 1) Acral areas of erythema with vesicles or pustules (Pseudochilblain) (47%).
- 2) Maculopapular eruptions (47%).
- 3) Urticarial lesions (19%).
- 4) Livedo (6%).
- 5) Necrosis (6%).

Vesicular eruptions may appear early in the course of the disease (15%) and they can be the initial manifestation of covid-19. By opposite, the pseudo-chilblain pattern tends to appear late during the disease (59%) being usually preceded by other symptoms.^[87]

Livedo and necrotic lesions were uncommon; they mainly affected elderly and severe patients. These might result from a direct viral injury of the endothelial cells.^[88]

A series of 88 patients found some skin involvement in 20.4% out of them. Cutaneous manifestations were erythematous rash (12.32%), widespread urticaria (2.64%), and chickenpox-like vesicles (0.88%), involving preferably the trunk.

The appearance of unexplained skin manifestations during a covid-19 epidemic must alert clinicians to rule-out this diagnosis.

Kawasaki disease (KWD) is an acute vasculitis of unknown cause, being the leading cause of acquired heart disease in children from developed countries.^[89] Jones et al reported the first case of KWD in a SARS-CoV-2 infected child.^[90] Later, a cluster of eight KWD cases affecting

previously-healthy children was found. SARS-CoV-2 was detected in three out of them, while other two children had strong evidence of direct familiar exposition to the virus.

All cases showed similar clinical pictures with high fever (38–40°C), rash, conjunctivitis, peripheral edema, muscle pain, and relevant gastrointestinal symptoms. They worsened toward a vasoplegic shock refractory to volume resuscitation and eventually required vasoactive drugs. One child died because of a refractory shock and a large cerebrovascular infarct.

The cause of the KWD in covid-19 patients is unknown, although it might be related to CS.

Gastrointestinal manifestations.

The frequency of gastrointestinal symptoms in covid-19 patients ranges between 2% and 40%.^[81, 91] In a meta-analysis involving 60 studies and 4243 patients, 17.6% had gastrointestinal manifestations.

The prevalence of digestive symptoms in patients having mild forms of covid-19 versus those more severely ill was 11.8% and 17.1%, respectively.^[92] However, there is no evidence linking the intensity of digestive symptoms with the severity of covid-19.

SARS-CoV-2 RNA was found in feces of 48.1% of the patients. Interestingly, 73% of them showed viral RNA in stools after their respiratory secretions became negative for viral RNA. Thus, negativization of viral RNA in respiratory secretions does not guarantee that the patient's feces will not remain infectious.

Gastrointestinal symptoms were the first manifestation of covid-19 in 16% of 1141 cases. Anorexia was the most frequent complaint, affecting up to 98%.^[93] Nausea and vomiting affected 73% and 65% of cases respectively. Diarrhea and abdominal pain were reported in 37% and 25% respectively.

In another series, 15.3% of them presented viral RNA in stools. Viral RNA was detectable in the stools in 38.5% of patients with diarrhea but in 8.7% of patients without diarrhea.^[95, 96]

Hepatic involvement.

Liver impairment has been reported in up to 60% of patients of SARS and MERS-CoV.^[97, 98]

A high proportion of covid-19 patients presented a mild increase of hepatic transaminases on admission.

In a study involving 417 patients, 76.3% had abnormal liver tests. Raised levels of aspartate aminotransferase (AST) were found in 62% of the patients admitted to an intensive care unit.

Abnormal liver tests became more pronounced during the second week of hospitalization. The percentage of patients showing a more than threefold increase of Alanine aminotransferase, AST, total bilirubin, and gamma-glutamyl transferase was 23.4%, 14.8%, 11.5%, and 24.4%, respectively.^[99]

Liver failure is rare in covid-19 being only found in the context of sepsis or multiple organ failure.^[100, 101]

Examination of liver tissue in search for viral inclusions failed to demonstrate viral particles, suggesting that the viral titer was relatively low in hepatocytes.^[102]

These findings point to a multifactorial mechanism for hepatotoxicity rather than a direct cytopathic action of SARS-CoV-2 on hepatocytes. Additional factors for liver damage are drugs, pneumonia-related hypoxia and CS.^[103, 104]

Renal manifestations.

Some kind of renal impairment is present in the majority of patients with covid-19 pneumonia. Although proteinuria, hematuria, and acute kidney injury (AKI) often resolved within 3 weeks after the onset of symptoms, they are associated with higher mortality.

In a series of 333 patients admitted because of covid-19 pneumonia, 75.4% showed signs of renal involvement, (proteinuria, 65.8% or hematuria, 41.7%). Both alterations were more prevalent in patients severe or critically ill (85.7% and 69.6%, respectively).

The incidence of AKI was 4.7% on admission but affected 42.9% of critically ill patients. Proteinuria and hematuria mostly prevailed in patients who developed AKI in comparison with patients without AKI (88.6% and 60% ver-

sus 63.1% and 41.7%, respectively). The rate of renal abnormalities found was in line with what has been found in other critical illnesses.^[105]

Mechanisms of renal damage in covid-19 belong to one of three categories: A) cytokine-mediated injury; B) Related lung and kidney damage; or C) Organ crosstalk, existing a significant amount of overlapping among these mechanisms.

A) Cytokine mediated injury.

AKI may appear as a consequence of intrarenal inflammation, increased vascular permeability, and cardiomyopathy, along with factors leading to a type 1 cardiorenal syndrome. This syndrome includes systemic endothelial injury, manifested as pleural effusions, edema, intra-abdominal hypertension, loss of fluids to a third-space, intravascular fluid depletion, and hypotension.

Interestingly, some dialysis procedures have been proposed to remove cytokines in patients with sepsis which may potentially be beneficial in critically ill patients with covid-19.

B) Related lung and kidney damage.

CS is a factor for lung–kidney bidirectional damage. Injured renal tubular epithelium upregulates IL-6 synthesis, which in turn increases alveolar-capillary permeability leading to pulmonary hemorrhage. The resulting hypoxemia causes renal medullar hypoxia, and hence aggravating kidney damage.

C) Organ crosstalk.

Crosstalk is defined as the ability of different components of a given transduction pathway to induce changes in the components of another pathway.

Heart–kidney crosstalk may play a role in the onset of AKI during covid-19. CS cardiomyopathy and acute viral myocarditis can both contribute to a cardiorenal syndrome, mediated by renal vein congestion with the subsequent hypotension and renal hypoperfusion and the ensuing reduction in the glomerular filtration rate.

Other mechanisms for organ crosstalk are rhabdomyolysis –a well-known factor of tubular renal toxicity- or high peak airway pressure or intra-abdominal hypertension causing a renal compartmental syndrome.

Table 1. Extrapulmonary manifestations of covid-19 and their relative frequencies.

Involvement.	% frequency.
Asymptomatic	18%
Gastrointestinal	2 – 40%
Neurologic	36%
Hematologic	
Lymphopenia	82.1%
Thrombocytopenia	36.2%
Leukopenia	33.7%
Ophthalmological	31.6%
Cardiac	7%
Rhabdomyolysis	0.2%
Cutaneous	
Renal (on admission)	75.4%
Proteinuria	65.8%
Hematuria	41.7%
Acute kidney injury	4.7%
Coagulation disorders	
Raised circulating D-dimer	46.4%
Severe cases	59.0%
Milder cases	43.2%
DIC*	Non-survivors 71.0% Survivors 0.6%
Abnormal liver tests	60%

* DIC Disseminated Intravascular Coagulation.

CONCLUSION.

Covid-19 is a systemic disease able to affect a wide range of organs and systems.

Three mechanisms may explain the multiorgan involvement of covid-19:

A) the tissular distribution of ACE-2 protein among different cell types. Since ACE-2 is the entry door for the virus, their distribution in different cells renders tissues more susceptible to SARS-CoV-2 infection.

B) CS leading to systemic involvement and multiorgan damage.

C) Organ crosstalk like the axis kidney-lung further contributing to multiorgan failure.

In essence, the entire clinical picture of covid-19 may be explained by the pattern of tissular distribution of receptors ACE-2.

Declarations:

The author declare that he has no conflicts of interest, that the work has been approved by the ethics committee responsible in the workplace, and do not declare means of financing of the work carried out.

REFERENCES

1. Riordan, J.F. Angiotensin-I-converting enzyme and its relatives. *Genome Biol* 4, 225 (2003). <https://doi.org/10.1186/gb-2003-4-8-225>
2. Kuba K, Imai Y, Ohto-Nakanishi T, Penninger JM. Trilogy of ACE2: A peptidase in the renin-angiotensin system, a SARS receptor, and a partner for amino acid transporters. *Pharm and Therapeutics* 2010; 128: 119-128. <http://dx.doi.org/10.1016/j.pharmthera.2010.06.003>
3. Jiang F, Yang J, Zhang Y, Dong M, Wang S, Zhang Q, Liu FF, Zhang K, Zhang C. Jiang, F. et al. *Nat. Rev. Cardiol* 2014; 11: 413-426. doi:10.1038/nrcardio.2014.59
4. Ksiazek TG, Erdman D, Goldsmith CS, Zaki SR, Peret T, Emery S, Tong S, Urbani C et al. *N. Engl. J. Med* 2003; 348: 1953-66.
5. Leung WK, To K, Chan PKS, Chan HLY, Wu AKL, Lee N, Yuen KY, Sung JY. Enteric Involvement of Severe Acute Respiratory Syndrome-Associated Coronavirus Infection. *Gastro* 2003;125:1011-1017.
6. Harmer D, Gilbert M, Borman R, Clark KL. Quantitative mRNA expression profiling of ACE 2, a novel homologue of angiotensin converting enzyme. *FEBS Lett.* 2002; 532:107-110. [PubMed: 12459472]
7. Ding Y, He L, Zhang Q, et al. Organ distribution of severe acute respiratory syndrome (SARS) associated coronavirus (SARS-CoV) in SARS patients: implications for pathogenesis and virus transmission pathways. *J. Pathol.* 2004; 203:622-630. [PubMed: 15141376]
8. Gu J, Gong E, Zhang B, et al. Multiple organ infection and the pathogenesis of SARS. *J. Exp. Med.* 2005; 202:415-424. [PubMed: 16043521]
9. Chousterman BG, Swirski FK, Weber GF. Cytokine storm and sepsis disease pathogenesis. *Seminars in Immunopathology.* 2017;39 (5):517-28.
10. Ye Q, Wang B, Mao J. Cytokine Storm in COVID-19 and Treatment. *Journal of Infection* (2020). Doi: <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2020.03.037>.
11. Wan SX, Yi QJ, Fan SB, et al.: Characteristics of lymphocyte subsets and cytokines in peripheral blood of 123 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus pneumonia (NCP). *MedRxiv* 2020. Doi: <https://doi.org/10.1101/2020.02.10.20021832>
12. Baraniuk C. What the Diamond Princess taught the world about covid-19. *BMJ* 2020;369:m1632 doi: 10.1136/bmj.m1632.
13. Mizumoto K, Chowell G. Transmission potential of the novel coronavirus (COVID-19) onboard the diamond Princess Cruises Ship, 2020. *Infect Dis Model* 2020;5:264-70. doi: <https://doi.org/10.1016/j.idm.2020.02.003> 32190785
14. Mizumoto K, Kagaya K, Zarebski A, Chowell G. Estimating the asymptomatic proportion of coronavirus disease 2019 (COVID-19) cases on board the Diamond Princess cruise ship, Yokohama, Japan, 2020. *Euro Surveill* 2020;25. Doi: 10.2807/1560-7917.ES.2020.25.10.2000180 32183930
15. Hoehl S, Rabenau H, Berger A, et al. Evidence of SARS-CoV-2 infection in returning travelers from Wuhan, China. *N Engl J Med* 2020;382:1278-80. doi: 10.1056/NEJMc2001899 32069388
16. Zou L, Ruan F, Huang M, et al. SARS-CoV-2 viral load in upper respiratory specimens of infected patients. *N Engl J Med* 2020;382:1177-9 doi: 10.1056/NEJMc2001737 32074444
17. Mizumoto K, Kagaya K, Zarebski A, Chowell G. Estimating the asymptomatic proportion of coronavirus disease 2019 (covid-19) cases on board the Diamond Princess cruise ship, Yokohama, Japan, 2020. *Euro Surveill* 2020;25:25.
18. Qian G, Yang N, Ma AHY, et al. A COVID-19 transmission within a family cluster by presymptomatic infectors in China. *Clin Infect Dis* 2020; ciaa316.10.1093/cid/ciaa316 32201889
19. Wei WE, Li Z, Chiew CJ, Yong SE, Toh MP, Lee VJ. Presymptomatic transmission of SARS-CoV-2 - Singapore, January 23-March 16, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2020;69:411-5. doi: 10.15585/mmwr.mm6914e1 32271722

20. Arons MM, Hatfield KM, Reddy SC, Kimball A, James A, Jacobs JR, Taylor J. Presymptomatic SARS-CoV-2 Infections and Transmission in a Skilled Nursing Facility. *NEJM* 2020. DOI: 10.1056/NEJMoa2008457
21. Zhang T, Rodricks MB, Hirsh E. COVID-19-Associated Acute Disseminated Encephalomyelitis – A Case Report. medRxiv preprint doi: <https://doi.org/10.1101/2020.04.16.20068148>.
22. Abdelnour L, Abdalla ME, Babiker S. COVID 19 infection presenting as motor peripheral neuropathy. *Journal of the Formosan Medical Association* (In press). Doi: <https://doi.org/10.1016/j.jfma.2020.04.024>
23. Desforges, M., Le Coupanec, A., Dubeau, P., Bourgouin, A., Lajoie, L., Dube, M., et al.,. Human coronaviruses and other respiratory viruses: underestimated opportunistic pathogens of the central nervous system? *Viruses* 2019 Dec 20; 12(1). pii: E14. doi: 10.3390/v12010014.
24. Cai JH, Wang XS, Ge YL, et al.: First case of 2019 novel coronavirus infection in children in Shanghai (in Chinese). *Chin J Pediatr.* 2020, 58:E002. Doi: <https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.0578-1310.2020.0002>.
25. Giacomelli, A., Pezzati, L., Conti, F., Bernacchia, D., Siano, M., Oreni, L., et al., 2020. Selfreported olfactory and taste disorders in SARS-CoV-2 patients: a cross-sectional study [published online ahead of print, 2020 Mar 26]. *Clin Infect Dis.* doi: 10.1093/cid/ciaa330.
26. Temmel AF, Quint C, Schickinger-Fischer B, Klimek L, Stoller E, Hummel T. Characteristics of olfactory disorders in relation to major causes of olfactory loss. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2002;128:635-41. 10.1001/archotol.128.6.635 12049556
27. Desforges M, LeCoupanec A, Dubeau P, et al.: Human coronaviruses and other respiratory viruses: underestimated opportunistic pathogens of the central nervous system?. *Viruses* 2020; 12:14. Doi: <https://doi.org/10.3390/v12010014>.
28. Mori I: Transolfactory neuroinvasion by viruses threatens the human brain . *Acta Virol.* 2015; 59: 338-49. Doi: https://doi.org/10.4149/av_2015_04_338.
29. Mao L., Wang M.D., Chen S.H., He Q.W., Chang J., Hong C.D., et al., 2020. Neurological manifestations of hospitalized patients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective case series study. *MedRxiv.* doi: <https://doi.org/2020.02.22.20026500>.
30. Xu, Z., Shi, L., Wang, Y., Zhang, J., Huang, L., Zhang, C., et al., 2020. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome. *Lancet Respir Med* 2020, 8 (4): 420-422. doi: [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30076-X](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30076-X).
31. Wu Y, Xu X, Chen Z, Duan J, Hashimoto K, Yang L, Liu C, Yang C. Nervous system involvement after infection with COVID-19 and other coronaviruses. *Brain Behav Immun* 2020. doi: <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2020.03.031>.
32. Julie Helms, M.D., Ph.D. Stéphane Kremer, M.D., Ph.D. Merdji H, Clere-Jehl R, Schenck M, Kummerlen C, Collange O, Boulay C, Fafi-Kremer S. *NEJM* 2020. Doi: DOI: 10.1056/NEJMc2008597
33. Venkatesan A, Tunkel AR, Bloch KC, et al. Case definitions, diagnostic algorithms, and priorities in encephalitis: consensus statement of the International Encephalitis Consortium. *Clin Infect Dis* 2013; 57: 1114-28.
34. Xiang P, Xu XM, Gao LL, Wang HZ, Xiong HF, Li H, et al. First case of 2019 novel coronavirus disease with Encephalitis. *ChinaXiv* 2020; doi: <https://doi.org/T202003:00015>.
35. Poyiadji N, Shahin G, Noujaim D, Stone M, Patel S, Griffith B. COVID-19-associated Acute Hemorrhagic Necrotizing Encephalopathy: CT and MRI Features. *Radiol* 2020. doi: <https://doi.org/10.1148/radiol.2020201187>.
36. Moriguchi T, Harii N, Goto J, Harada D, Sugawara H, Takamino J, Ueno M, Sakata H. A first case of meningitis/encephalitis associated with SARS-Coronavirus-2. *Int J Infect Dis* 2020; 94: 55-58. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.03.062>.

37. Filatov A, Sharma P, Hindi F, et al. (March 21, 2020) Neurological Complications of Coronavirus Disease (COVID-19): Encephalopathy. *Cureus* 2020; 12(3): e7352. doi: <https://doi.org/10.7759/cureus.7352>.
38. Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, et al. China Medical Treatment Expert Group for Covid-19. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N Engl J Med* 2020. Doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2002032> 32109013
39. Guo Y, Cao Q, Hong Z, et al.: The origin, transmission and clinical therapies on coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak - an update on the status. *Mil Med Res.* 2020; 7:11. Doi: <https://doi.org/10.1186/s40779-020-00240-0>
40. C. Warren-Gash, R. Blackburn, H. Whitaker, J. McMenamin, A.C. Hayward Laboratory-confirmed respiratory infections as triggers for acute myocardial infarction and stroke: a self-controlled case series analysis of national linked datasets from Scotland *Eur. Respir. J.* 2018; 51: 1701794-2017. doi: <https://doi.org/10.1183/13993003.01794-2017>
41. Wu Y, Xu X, Chen Z, et al.: Nervous system involvement after infection with COVID-19 and other coronaviruses. *Brain Behav Immun.* 2020, in press: 10.1016/j.bbi.2020.03.031
42. Li Y, Wang M, Zhou Y, Chang J, Xian Y, Mao L, Hong C, Chen S, Wang Y, Wang H, Li M, Jin H, Hu B. Acute Cerebrovascular Disease Following COVID-19: A Single Center, Retrospective, Observational Study (3/3/2020). Available at SSRN: <https://ssrn.com/abstract=3550025> or <http://dx.doi.org/10.2139/ssrn.3550025>
43. Toscano G, Palmerini F, Ravaglia S, Ruiz L, Invernizzi P, Cuzzoni MG, Baldanti F, Daturi R, Postorino P, Cavallini A, Miceli G. Guillain-Barré Syndrome Associated with SARS-CoV-2 (Letter). *NEJM* 2020. Doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMc2009191>.
44. Zhao K, Huang J, Dai D, Feng Y, Liu L, Nie S: Acute myelitis after SARS-CoV-2 infection: a case report. *MedRxiv.* 2020, 10.1101/2020.03.16.20035105
45. Wan Y, Cao S, Fang Q, Wan M, Huang Y. Coronavirus disease 2019 complicated with Bell's palsy: a case report. *Neurology* 2020 (Submitted). doi: <https://doi.org/10.21203/rs.3.rs-23216/v1>.
46. Irabien-Ortiz A. Miocarditis fulminante por COVID-19, *Rev Esp Cardiol* 2020. doi: <https://doi.org/10.1016/j.recesp.2020.04.001>.
47. Doyen D, Mocerri P, Ducreux D, Dellamonica J. Myocarditis in a patient with COVID-19: a cause of raised troponin and ECG changes. *Lancet* 2020. doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30912-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30912-0).
48. Zeng, J, Liu Y, Yuan J et al. First case of COVID-19 complicated with fulminant myocarditis: a case report and insights. *Infection* 2020. doi: <https://doi.org/10.1007/s15010-020-01424-5>.
49. Inciardi RM; Lupi L; Zacccone G; Italia L; Raffo M; Tomasoni D; Cani DS et al. Cardiac Involvement in a Patient with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiol* 2020. doi:10.1001/jamacardio.2020.1096
50. Udell JA, Zawi R, Bhatt DL, et al. Association between influenza vaccination and cardiovascular outcomes in high-risk patients: a meta-analysis. *JAMA* 2013; 310: 1711-20.
51. Blackburn R, Zhao H, Pebody R, Hayward A, Warren-Gash C. Laboratory-confirmed respiratory infections as predictors of hospital admission for myocardial infarction and stroke: time-series analysis of English data for 2004-2015. *Clin Infect Dis* 2018; 67: 8-17.
52. Xu Z, Shi L, Wang Y, Zhang J, Huang L, Zhang C, et al. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome. *Lancet Respir Med.* 2020. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30076-X](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30076-X).
53. Herman DS, Lam L, Taylor MRG, Wang L, Teekakirikul P, Christodoulou D, et al. Interaction of coxsackievirus B3 with the full length coxsackievirus-adenovirus receptor. *Nat Struct Biol.* 2001;8(10):874-8.
54. Clerkin KJ, Fried JA, Raikhelkar J, Sayer G, Griffin JM, Masoumi A, Jain SS,

- Burkhoff D, Kumaraiah D, Rabbani L, Schwartz A, Uriel N. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) and Cardiovascular Disease. *Circulation* 2020. Doi: <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.046941>
55. Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X, Zhang J, Wang B, Xiang H, Cheng Z, Xiong Y, Zhao Y, Li Y, Wang X and Peng Z. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA*. 2020;323:1061-1069.
 56. Yang X, Yu Y, Xu J, 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* 2020;S2213-2600(20)30079-5. Doi: [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30079-5](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30079-5) 32105632
 57. Guo T, Fan Y, Chen M, et al. Cardiovascular Implications of Fatal Outcomes of Patients With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiol* 2020 Mar 27.
 58. Shi S, Qin M, Shen B, et al. Association of Cardiac Injury With Mortality in Hospitalized Patients With COVID-19 in Wuhan, China. *JAMA Cardiol* 2020 Mar 25.
 59. Clyne AM, Zhu H, Edelman ER. Elevated fibroblast growth factor-2 increases tumor necrosis factor- α induced endothelial cell death in high glucose. *J Cell Physiol*. 2008 Oct;217(1):86-92.
 60. Jarrah AA, Schwarskopf M, Wang ER, LaRocca T, Dhume A, Zhang S, et al. SDF-1 induces TNF-mediated apoptosis in cardiac myocytes. *Apoptosis*. 2018;23(1):79-91.
 61. Zeng JH, Liu Y-X, Yuan J, Wang F-X, Wu W-B, Li J-X, Wang L-F, Gao H, Wang Y, Dong C-F, Li Y-J, Xie X-J, Feng C, Liu L. First case of COVID-19 complicated with fulminant myocarditis: a case report and insights. *Infection* 2020; 4: 1-5. doi: <https://doi.org/10.1007/s15010-020-01424-5>.
 62. Edwards S, Small JD, Geratz JD, Alexander LK, Baric RS. An experimental model for myocarditis and congestive heart failure after rabbit coronavirus infection. *J Infect Dis*. 1992;165(1):134-40. doi <https://doi.org/10.1093/infdis/165.1.134>.
 63. Zhu H, Rhee J-W, Cheng P, Waliany S, Chang A, Witteles RM, Maecker H, Davis MM, Nguyen PK, Wu SM. Cardiovascular Complications in Patients with COVID-19: Consequences of Viral Toxicities and Host Immune Response. *Current Cardiology Reports* (2020) 22:32. Doi: <https://doi.org/10.1007/s11886-020-01292-3>
 64. Channappanavar R, Perlman S. Pathogenic human coronavirus infections: causes and consequences of cytokine storm and immunopathology. *Semin Immunopathol*. 2017;39(5):529-39. <https://doi.org/10.1007/s00281-017-0629-x>.
 65. Huang KJ, Su IJ, Theron M, Wu YC, Lai SK, Liu CC, et al. An interferon-gamma-related cytokine storm in SARS patients. *J Med Virol*. 2005;75(2):185-94. <https://doi.org/10.1002/jmv.20255>.
 66. Wu J, Stefaniak J, Hafner C, Schramel JP, Kaun C, Wojta J, et al. Intermittent hypoxia causes inflammation and injury to human adult cardiac myocytes. *Anesth Analg*. 2016;122(2):373-80. <https://doi.org/10.1213/ANE.0000000000001048>.
 67. Waxman DA, Kanzaria HK, Schriger DL. Acute myocardial infarction after laboratory-confirmed influenza infection. *N Engl J Med*. 2018;378(26):2538-41.
 68. Zheng Y-Y, Ma Y-T, Zhang J-Y, Xie X. COVID-19 and the cardiovascular system. *Nat Rev Cardiol* 2020; 17: 259-260. Doi: <https://doi.org/10.1038/s41569-020-0360-5>.
 69. Wang, D. et al. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China. *JAMA* <https://doi.org/10.1001/jama.2020.1585> (2020).
 70. Sakabe, M., Yoshioka, R. & Fujiki, A. Sick sinus syndrome induced by interferon and ribavirin therapy in a patient with chronic hepatitis C. *J. Cardiol. Cases* 8, 173-175 (2013).
 71. Seah I, Agrawal R. Can the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Affect the Eyes? A Review of Coronaviruses and

- Ocular Implications in Humans and Animals. Ocular immunology and inflammation. 2020 Mar 16; [PubMed PMID: 32175797] (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32175797>)
72. Wu P, Duan F, Luo C, et al. Characteristics of ocular findings of patients with coronavirus disease 2019 (covid-19) in Hubei Province, China. *JAMA Ophthalmol* 2020; 10.1001/jamaophthalmol.2020.1291 32232433
 73. Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, et al. Clinical characteristics of 2019 novel coronavirus infection in China. medRxiv 2020, published online 9 February. doi:10.1101/2020.02.06.20020974.
 74. Cabello-Verrugio C, Morales MG, Rivera JC, Cabrera D, Simon F. Renin-angiotensin system: an old player with novel functions in skeletal muscle. *Med Res Rev.* 2015; 35(3): 437-463. doi:10.1002/med.21343
 75. Chen N, Zhou M, Dong X, Qu J, Gong F, Han Y, Qiu Y, Wang J, Liu Y, Wei Y, Xia J, Yu T, Zhang X, Zhang L. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet* 2020; 395(10223): 507-513. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(20\)30211-7](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(20)30211-7)
 76. Mehta P, McAuley DF, Brown M, Sanchez E, Tattersall RS, Manson JJ, Hlth Across Speciality Collaboration, U.K. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet* 2020; (in press) doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30628-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30628-0).
 77. Li T, Lu H, Zhang W. Clinical observation and management of COVID-19 patients. *Emerg Microbes Infect* 2020 Dec; 9(1): 687-690.
 78. Liao YC, Liang WG, Chen FW, Hsu JH, Yang JJ, Chang MS. IL-19 induces production of IL-6 and TNF-alpha and results in cell apoptosis through TNF-alpha. *J Immunol* 2002; (8): 4288-4297.
 79. Cao, W., Li, T. COVID-19: towards understanding of pathogenesis. *Cell Res* 30, 367-369 (2020). <https://doi.org/10.1038/s41422-020-0327-4>
 80. Tang N, Li D, Wang X, Sun ZJ. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. *Thromb Haemost* 2020; 18: 844-847. Doi: <https://doi.org/10.1111/jth.14768>
 81. Tang N, Li D, Wang X, Sun Z. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. *J Thromb Haemost* 2020; 18(4): 844-847.
 82. Kahn SR, Lim W, Dunn AS, et al. Prevention of VTE in nonsurgical patients: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2012 Feb; 141(2 Suppl): e195S-e226S
 83. Galván Casas C, Català A, Carretero Hernández G, Rodríguez-Jiménez P, Fernández Nieto D, Rodríguez-Villa Lario A, Navarro Fernández I. Classification of the cutaneous manifestations of COVID-19: a rapid prospective nationwide consensus study in Spain with 375 cases. *BJD* 2020. (In press). Doi: <https://doi.org/10.1111/bjd.19163>
 84. Critical COVID-2019 pneumonia and acro-ischemia. *Zhonghua Xue Ye Xue Za Zhi* 2020; 41: E006. DOI:10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2020.0006
 85. Li Y, Zou L, Wu J, et al. Kawasaki disease shock syndrome: clinical characteristics and possible use of IL-6, IL-10 and IFN- γ as biomarkers for early recognition. *Pediatr Rheumatol Online J* 2019; 17: 1.
 86. Jones VG, Mills M, Suarez D, Hogan CA, Yeh D, Segal JB, Nguyen EL et al. COVID-19 and Kawasaki Disease: Novel Virus and Novel Case. *Hosp Ped* 2020. Doi: 10.1542/hpeds.2020-0123
 87. Zhang JJ, Dong X, Cao YY, et al. Clinical characteristics of 140 patients infected with SARS-CoV-2 in Wuhan. *Allergy* 2020; Doi: <https://doi.org/10.1111/all.14238>
 88. Luo S, Zhang X, Xu H. Don't overlook digestive symptoms in patients with 2019 novel coronavirus disease (COVID-19). *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2020 Mar 20. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2020.03.043>.

- pii: S1542-3565(20)30401-8.[Epub ahead of print].
89. Shihua Luo, Xiaochun Zhang, and Hai-bo Xu. Don't Overlook Digestive Symptoms in Patients With 2019 Novel Coronavirus Disease (COVID-19). *Clin Gastroenterol Hepatol* 2020.doi: <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2020.03.043>
 90. Song Y, Liu P, Shi XL, et al . SARS-CoV-2 induced diarrhoea as onset symptom in patient with COVID-19. *Gut* 2020; [gutjnl-2020-320891](https://doi.org/10.1136/gutjnl-2020-320891). 10.1136/gutjnl-2020-320891 32139552
 91. Cheung KS, Hung IFN, Chan PPY, Lung KC, Tso E, Liu R, Ng YY Chu MY; Chung TW et al. Gastrointestinal Manifestations of SARS-CoV-2 Infection and Virus Load in Fecal Samples from the Hong Kong Cohort and Systematic Review and Meta-analysis. *Gastro* (2020), doi: <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2020.03.065>.
 92. Wenling Wang W, Xu Y, Gao R, Lu R, Han K, Wu G, Tan W. Detection of SARS-CoV-2 in Different Types of Clinical Specimens (Research Letter). *JAMA* 2020. doi:10.1001/jama.2020.3786.
 93. Chau TN, Lee KC, Yao H, et al. SARS-associated viral hepatitis caused by a novel coronavirus: report of three cases. *Hepatology* 2004; 39: 302-10.
 94. Alsaad KO, Hajeer AH, Al Balwi M, et al. Histopathology of Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV) infection—clinicopathological and ultrastructural study. *Histopathology* 2018; 72: 516-24.
 95. Cai Q, Huang D, Yu H, Zhu Z, Xia Z, Su Y, Li Z, Zhou G, Gou J, Qu J, Sun Y, Liu Y, He Q, Chen J, Lei Liu, Lin Xu. COVID-19: Abnormal liver function tests. *J Hepatol* 2020; 4: 1-9. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2020.04.006>
 96. Xu Z, Shi L, Wang Y, et al. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome. *Lancet Respir Med*. 2020. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30076-X](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30076-X). pii: S2213-2600(20)30076-X.
 97. Guan Wei-jie, Ni ZY, Hu Y, et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N Engl J Med*. 2020 Feb 28. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2002032>
 98. Chai X, Hu L, Zhang Y, Han W, Lu z, Ke A, Zhou J, Shi G, Fang N, Fan J, Cai J, Fan J, Lan F. Specific ACE2 Expression in Cholangiocytes May Cause Liver Damage After 2019-nCoV Infection. *bioRxiv* 2020 preprint doi: <https://doi.org/10.1101/2020.02.03.931766>
 99. Zhang C, Shi L, Wang F-S. Liver injury in COVID-19: management and challenges. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2020; 5: 428-30. Doi: [https://doi.org/10.1016/S2468-1253\(20\)30057-1](https://doi.org/10.1016/S2468-1253(20)30057-1)
 100. Wang H, Ma S. The cytokine storm and factors determining the sequence and severity of organ dysfunction in multiple organ dysfunction syndrome. *Am J Emerg Med* 2008; 26 (6): 711-5. PubMed PMID: 18606328.
 101. Han SS, Ahn SY, Ryu J, Baek SH, Chin HJ, Na KY, et al.: Proteinuria and hematuria are associated with acute kidney injury and mortality in critically ill patients: A retrospective observational study. *BMC Nephrol* 2014; 15: 93.
 102. Girardot T, Schneider A, Rimmelé T. Blood purification techniques for sepsis and septic AKI. *Semin. Nephrol*. 39, 505-514 (2019)
 103. Ronco C, Reis T, De Rosa S. Coronavirus epidemic and extracorporeal therapies in intensive care: si vis pacem para bellum. *Blood Purif* 2020; 49: 255-258. <https://doi.org/10.1159/000507039>

RESUMEN.

La enfermedad por coronavirus 2019 (covid-19) se presenta en una amplia variedad de cuadros clínicos que van desde formas completamente asintomáticas o leves hasta una enfermedad rápidamente progresiva, incluidas manifestaciones pulmonares y extrapulmonares. El SARS-CoV-2, el agente etiológico del covid-19, accede a sus células diana a sistema renina-angiotensina. Esta enzima se expresa en células endoteliales vasculares, epitelio tubular renal, células de Leydig en los testículos, pulmones, riñones, cerebro, corazón, vasculatura y tracto gastrointestinal. Como tal, las manifestaciones clínicas del covid-19 se explican por la distribución tisular de la ECA-2. Más allá de la afectación tisular "per se", otra característica patológica es el fenómeno de la "tormenta de citocinas" (CS). El CS es una respuesta inmune exagerada caracterizada por un alto nivel de citocinas inflamatorias circulantes sostenidas en el tiempo. Es rápidamente progresivo y tiene una alta mortalidad. El CS se ha detectado en pacientes críticos con covid-19 y se considera una de las principales causas de síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA) e insuficiencia multiorgánica. Los niveles séricos de citocinas proinflamatorias aumentan significativamente en pacientes con causar inflamación y lesión del sistema nervioso central (SNC). Respaldo este punto de vista, los niveles de IL-6 se correlacionan positivamente con la gravedad del covid-19. Este síndrome se ha descrito en sepsis, síndrome hemofagocítico y en otras infecciones por coronavirus como el síndrome respiratorio agudo severo (SARS) o el síndrome respiratorio de Oriente Medio (MERS). Aunque la afectación pulmonar se ha descrito bien en muchos informes, las manifestaciones extrapulmonares todavía están mal descritas. Este artículo revisará las manifestaciones no pulmonares del covid-19. Los principales síntomas extrapulmonares comprenden los neurológicos, cardíacos, oftalmológicos, musculares, hematológicos, cutáneos y gastrointestinales, así como la afectación hepática y renal. Cada una de estas manifestaciones puede surgir durante la evolución de la enfermedad o construir su manifestación inicial

Factores de riesgo asociados a mortalidad en pacientes con covid-19.

Artículo de revisión

Jean Pierre Richard Miguel-Rojas^a

^a Estudiante de Medicina Humana

Correspondencia: Estudiante: Jean Pierre Richard Miguel Rojas. Dirección: Av. Benavides 5440, Santiago de Surco, Lima 33 – Perú. Correo: jean.pierrerrichard.jpm@gmail.com ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8047-107X>
Celular: +51 944 824 172

ABSTRACT

Introduction: The appearance of a new coronavirus, SARS-CoV-2, has been classified in 2019 as a pandemic by the WHO, having to date more than 170 million infected and 3.53 million deaths. **Objective:** This article aims to conduct a systematic review of several scientific publications about the risk factors associated with mortality in patients with COVID-19. **Methods:** The review was conducted through an electronic search of several scientific articles related to this topic. The PEO question was used: What are the risk factors associated with mortality in patients with COVID-19? The search sources were PubMed, Scielo, and Google Scholar. The keywords used to search were: “coronavirus infections”, in combination with “risk factors” and “mortality”; “infecciones por coronavirus” along with “COVID-19”, “factores de riesgo” and “mortalidad”. Articles published from May 7, 2020 to April 28, 2021 were selected. **Results:** Of the 76 articles found, 57 were discarded for not meeting our inclusion and exclusion criteria, leaving 19 articles for this review. Significant risk factors for mortality from COVID-19 were: Age > 60 years, male sex, prolonged hospital stay, presence of comorbidities, presence of signs and symptoms of the disease and altered biomarkers, etc. **Conclusion:** Various risk factors are associated with mortality from COVID-19: Age > 60 years, male gender, prolonged hospital stay, presence of comorbidities, presence of signs and symptoms of the disease and altered biomarkers, among others. **Key words:** Coronavirus infections; risk factors; mortality. (source: MeSH - NLM)

INTRODUCCIÓN

La aparición de una nueva enfermedad por coronavirus en diciembre de 2019 (COVID-19) en la ciudad de Wuhan, China, y su acelerada propagación alrededor de todo el mundo, se convirtió en una emergencia de salud pública en varios países y posteriormente el 11 de marzo de 2020 fue declarada como una pandemia por la Organización Mundial de la Salud (OMS) teniendo hasta la fecha (mayo de 2021) más de 170 millones de contagiados y 3.53 millones de fallecidos. La familia de los coronavirus es amplia, pero solo tres de ellas han causado brotes de enfermedades caracterizadas por un síndrome respiratorio agudo severo en humanos: SARS-CoV 2002 en Guangdong-China, MERS-CoV el 2012 en Arabia Saudita y por último el SARS-CoV-2 el 2019 en Wuhan-China. Asimismo, las tres son altamente patogénicas, no obstante, el SARS-CoV-2 es más transmisible que el resto^[1].

Las características clínicas de pacientes con COVID-19 son variadas, desde los pacientes asintomáticos, pasando por los sujetos que presentan fiebre, tos no productiva, dificultad para respirar, dolores musculares, fatiga, anosmia, ageusia y diarrea, hasta cuadros más severos como insuficiencia respiratoria aguda que requieran ser admitidos en la unidad de cuidados intensivos (UCI)^[2]. Aunque la mayoría de los pacientes muestran cuadros leves, existe una pequeña población que desarrolla manifestaciones clínicas de severidad y complicaciones que conducen a resultados fatales. Esto depende de los factores de riesgo como ser del sexo masculino, ser mayor de 60 años asociado a la presencia de comorbilidades. Entre las comorbilidades más frecuentes observadas en pacientes con COVID-19 están la hipertensión arterial, enfermedades cardiovasculares, diabetes mellitus tipo 2, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) y obesidad^[3].

El síndrome de distrés respiratorio agudo (SDRA) fue descrito como la principal causa de muerte en pacientes severos con COVID-19, no obstante, estudios recientes han explicado que la reacción inmune excesivamente pro-inflamatoria denominada “tormenta de citoquinas” es la base fisiopatológica y que esta predispone a coagulopatías, trombosis venosa, embolia pulmonar que finalmente concluyen en una falla multiorgánica. En relación a lo anteriormente expuesto, valores alterados de biomarcadores inflamatorios y de daño celular son factores de riesgo identificables que pueden ayudar a predecir el curso clínico de pacientes infectados con el virus SARS-CoV-2^[4] biomarkers of coagulation (such as D-dimer, fibrinogen, platelet count).

Tomando en cuenta la ausencia de un tratamiento estandarizado, el congestionamiento de los sistemas de salud y con la intención de mejorar el triaje y priorizar a los pacientes más vulnerables, el presente artículo tiene como objetivo realizar una revisión de la bibliografía publicada sobre los factores de riesgo asociados a mortalidad en pacientes con COVID-19.

MATERIALES Y MÉTODOS

En el presente trabajo de revisión sistemática se utilizaron artículos en inglés y español publicados desde 07 de mayo de 2020 hasta 28 de abril de 2021 en los sitios de búsqueda PubMed, Scielo y Google Scholar. Se utilizó la pregunta clínica: ¿Cuáles son los factores de riesgo asociados a mortalidad en pacientes con COVID-19? Pregunta PEO: Población: Pacientes con COVID-19, Exposición: Factores de riesgo, Resultado: Mortalidad. Las palabras clave fueron: “coronavirus infections” (MeSH Term), en combinación con “risk factors” y “mortality” (utilizados en PubMed y Google Scholar); “infecciones por coronavirus” junto con “COVID-19”, “factores de riesgo” y “mortalidad” (utilizados en Scielo) (Anexo 1). El presente trabajo se encuentra en las prioridades sanitarias “Enfermedades transmisibles: Infecciones respiratorias y neumonía”, según las “Prioridades de investigación en salud 2019-2023 del Instituto Nacional de Salud”.

Criterios de inclusión:

Artículos en español o inglés publicados en los últimos 5 años que incluyan alguna de las siguientes combinaciones de palabras clave en el título o resumen: Infecciones por coronavirus o COVID-19 junto con factores de riesgo y mortalidad; “coronavirus infections” junto con “risk factors” y “mortality”.

Artículos que analicen otras comorbilidades no transmisibles como factores de riesgo para mortalidad por COVID-19

Artículos que analicen los factores pronósticos en conjunto con la mortalidad por COVID-19

Criterios de exclusión:

Protocolos y preprints

Revisiones sistemáticas

Cartas al editor

Estudios que abordan tratamientos del COVID-19

Artículos que no tengan relación directa con el tema

RESULTADOS

De los 76 artículos encontrados se descartaron 22 artículos por no cumplir con nuestros criterios de combinaciones de palabras clave en el título o en el resumen, además se retiró: 3 protocolos, 8 preprints, 10 revisiones sistemáticas, 1 carta al editor, 3 estudios que abordaban el tratamiento del COVID-19 y 10 artículos por no tener relación directa con el tema de revisión. En total se descartó 57 artículos por lo tanto quedaron 19 artículos para esta revisión bibliográfica. De los 19 artículos elegidos, todos contaban con resultados de investigación para ser analizados y se consideró 4 artículos de revisión adicionales para aspectos teórico-conceptuales que tienen relación con el objetivo del presente estudio: Factores de riesgo asociados a mortalidad por infección de COVID-19 (Figura 1).

Para este estudio se incluyeron 19 estudios. En la Tabla 1 se presentan las principales características de los 19 estudios seleccionados, apreciándose el periodo de publicación desde 2020 a 2021. Los estudios fueron desarrollados

Figura 1. Identificación de los estudios y proceso de selección

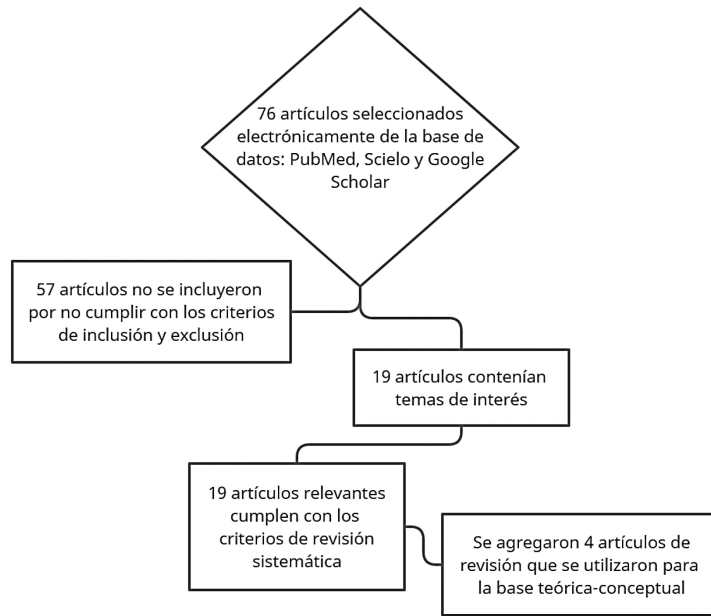


Tabla 1. Títulos, autores y diseño de trabajos de investigación relacionados con los factores de riesgo asociados a mortalidad en pacientes con COVID-19

AUTORES	TÍTULO	AÑO	PAÍS	POBLACIÓN	DISEÑO
Isabela Silva, Natália Cristina de Faria, Álida Rosária Silva Ferreira, Lucilene Rezende Anastácio, Livia Garcia Ferreira	Risk factors for critical illness and death among adult Brazilians with COVID-19	2021	San Paulo - Brasil	415 008	Retrospectivo, Cohorte
Devin Incerti, Shemra Rizzo, Xiao Li, Lisa Lindsay, Vincent Yau, Dan Keebler, et al.	Prognostic model to identify and quantify risk factors for mortality among hospitalised patients with COVID-19 in the USA	2021	California – Estados Unidos	17 086	Retrospectivo, Cohorte
Jeanine J.S. Rutten, Anouk M. van Loon, Janine van Kooten, Laura W. van Buul, Karlijn J. Joling, Martin Smalbrugge	Clinical Suspicion of COVID-19 in Nursing Home Residents: Symptoms and Mortality Risk Factors	2020	Amsterdam - Holanda	4 007	Prospectivo, Cohorte
Alexandre de Fátima Cobre, Beatriz Böger, Mariana Millan Fachi, Raquel de Oliveira Vilhena, Eric Luiz Domingos, Fernanda Stumpf Tonin, et al.	Risk factors associated with delay in diagnosis and mortality in patients with COVID-19 in the city of Rio de Janeiro, Brazil	2020	Río de Janeiro – Brasil	3 656	Retrospectivo, Cohorte
Bertsimas D, Lukin G, Mingardi L, Nohadani O, Orfanoudaki A, Stellato B, et al.	COVID-19 mortality risk assessment: An international multi-center study	2020	California – Estados Unidos	3 062	Prospectivo, Cohortes, Multicéntrico
Yuli Cai, Shaobo Shi, Fan Yang, Bo Yi, Xiaolin Chen, Junfeng Li, et al.	Fasting blood glucose level is a predictor of mortality in patients with COVID-19 independent of diabetes history	2020	Wuhan - China	941	Retrospectivo, Cohorte
Tayfun Caliskan, Bengu Saylan	Smoking and comorbidities are associated with COVID-19 severity and mortality in 565 patients treated in Turkey: a retrospective observational study	2020	Estambul - Turquía	565	Observacional, Retrospectivo

////

Factores de riesgo asociados a mortalidad en pacientes con covid-19.

////

Sáez-García MA., García-Anaya MP., Sánchez-González B., Fernández-Pascual C., Gracia-Martínez M., Marqueta-García O., et al	La mortalidad del primer cuatrimestre de 2020 en la pandemia por COVID-19. Análisis del Comité de Mortalidad del Hospital Central de la Defensa «Gómez Ulla», Madrid	2020	Madrid - España	371	Descriptivo, Transversal, Observacional, Retrospectivo
Roohallah Alizadehsani, Zahra Alizadeh Sani, Mohaddeseh Behjati, Zahra Roshanzamir, Sadiq Hussain, Niloofar Abedini, et al.	Risk factors prediction, clinical outcomes, and mortality in COVID-19 patients	2020	Tehran - Irán	319	Prospectivo, Cohorte
Arturo Cortés-Tellés, Stephanie López-Romero, Roberto Mancilla-Ceballos, Diana Lizbeth Ortíz-Farías, Nelda Núñez-Caamal, Esperanza Figueroa-Hurtado	Risk Factors for Mortality in Hospitalized Patients with COVID-19: An Overview in a Mexican Population	2020	Yucatán - México	200	Prospectivo, Cohorte, Unicéntrico
Rong-Hui Du, Li-Rong Liang, Cheng-Qing Yang, Wen Wang, Tan-Ze Cao, Ming Li, et al.	Predictors of mortality for patients with COVID-19 pneumonia caused by SARS-CoV-2: a prospective cohort study	2020	Wuhan - China	179	Prospectivo, Cohorte, Unicéntrico
Yun Huang, Heming Guo, Yan Zhou, Jingjing Guo, Tiantian Wang, Xuming Zhao, et al.	The associations between fasting plasma glucose levels and mortality of COVID-19 in patients without diabetes	2020	Suzhou - China	151	Analítico, Transversal, Retrospectivo, Unicéntrico
Rodríguez-Zúñiga MJM, Quintana-Aquehua A, Díaz-Lajo VH, Charaja-Coata KS, Becerra-Bonilla WS, Cueva-Tovar K et al.	Factores de riesgo asociados a mortalidad en pacientes adultos con neumonía por SARS-CoV-2 en un hospital público de Lima, Perú	2020	Lima - Perú	122	Retrospectivo, Cohorte
Pierre Ménager, Olivier Brière, Jennifer Gautier, Jérémie Riou, Guillaume Sacco, Antoine Brangier, et al.	Regular Use of VKA Prior to COVID-19 Associated with Lower 7-Day Survival in Hospitalized Frail Elderly COVID-19 Patients: The GERIA-COVID Cohort Study	2020	Angers - Francia	82	Retrospectivo, Cohorte
Karen Valenzuela Casquino, Amadeo Espinoza Venero, Jean Carlos Quispe Galvez	Mortalidad y factores pronósticos en pacientes hospitalizados por COVID-19 en la Unidad de Cuidados Intermedios de un hospital público de Lima, Perú	2021	Lima - Perú	71	Observacional, Retrospectivo, Cohorte
Irma Yupari-Azabache, Lucía Bardales-Aguirre, Julio Rodríguez-Azabache, J. Shamir Barros-Sevillano, Ángela Rodríguez-Díaz	Factores de riesgo de mortalidad por COVID-19 en pacientes hospitalizados: Un modelo de regresión logística	2020	Lima - Perú	64	Descriptivo, Transversal, Retrospectivo
Zhang N, Wang C, Zhu F, Mao H, Bai P, Chen L-L, et al.	Risk Factors for Poor Outcomes of Diabetes Patients With COVID-19: A Single-Center, Retrospective Study in Early Outbreak in China	2020	Wuhan - China	52	Retrospectivo, Cohorte
Ferrándiz Espadín R, Cieza Zevallos J.	Relación de los indicadores económicos, sociodemográficos, de salud y de desarrollo social con el curso de la mortalidad por COVID-19 en los primeros 120 días de pandemia	2021	Lima - Perú	63 países	Analítico, Longitudinal, Modelo de casos
Sánchez Barragán, B., Avalos García, M. I., Castillo Castillo, K. A., López Romero, S., Sosa Marquina, J. S.	Vacuna BCG e indicadores de mortalidad y morbilidad por COVID-19 en países con curva epidémica consolidada	2020	Tabasco - México	45 países	Ecológico mixto, Transversal, Retrospectivo

en personas de diferentes sexos, edades, países, sectores socioeconómicos y con distintas comorbilidades. Las muestras fueron variadas, mostrándose una población de entre 415 008 a 52 participantes. En la Tabla 2 se presentan la importancia, fortaleza y debilidades de los 14 estudios seleccionados, apreciándose el periodo desde 2020 a 2021.

En los estudios prospectivos se encontró lo siguiente:

J.J.S. Rutten y colaboradores realizaron un estudio tipo cohorte prospectivo con el objetivo de describir la sintomatología y analizar la mortalidad en residentes con sospecha clínica de COVID-19 y compararlos entre del grupo de residentes con COVID-19 confirmado con el grupo descartado de COVID-19 mediante un examen de TR-PCR, además de analizar los factores de riesgo para mortalidad en residentes con COVID-19 confirmados. Se incluyeron residentes con sospecha clínica de COVID-19 basados en la evaluación médica con resultados de RT-PCR y se excluyeron residentes quienes no tenían el diagnóstico de COVID-19 disponible desde el 18 de marzo hasta el 13 de mayo de 2020. El grupo de estudio final fue de 4007 residentes, de los cuales 1538 fueron casos confirmados de COVID-19 y 2469 fueron descartados. En los resultados se evidenció que el 42% de los residentes COVID-19 + murieron en 30 días (95% IC 39%-44%) versus el 15% de los residentes COVID-19 - (95% IC 14%-17%), además los residentes COVID-19 + fueron 3 veces más probable de morir dentro 30 días que los residentes COVID-19 - [Riesgo relativo ajustado 3.14, 95% IC 2.7- 3.6; $P < .001$]. De los hombres con COVID-19 +, el 52% murió dentro de 30 días (95% IC 48%-56%) versus el 36% de mujeres con COVID-19 + (95% IC 33%-39%); la demencia, función renal disminuida y enfermedad de Parkinson estuvieron todas asociadas a alta tasa de mortalidad en residentes con COVID-19 +. En conclusión, la tasa de mortalidad en residentes con COVID-19 confirmada fue 3 veces más alta, asimismo el COVID-19 afecta desproporcionadamente a los hombres y la mortalidad fue casi el doble para hombres que para mujeres^[5] mortality, and risk factors for mortality in a large group of Dutch nursing home (NH.

El estudio de cohortes, divididos en cohortes de derivación y cohortes de validación de Bertsimas y colaboradores tiene como finalidad el desarrollo y validación de la calculadora de riesgo de mortalidad personalizado para pacientes hospitalizados con COVID-19. El estudio comprende 33 diferentes hospitales del sur de Europa y de los Estados Unidos, considerando una muestra de 3062 pacientes que consisten en pacientes adultos quienes fueron admitidos en el hospital con una infección del SARS-CoV-2 confirmada por la prueba de reacción en cadena de la polimerasa (PCR) de muestras nasofaríngeas. Se recolectaron 22 características que incluyeron información demográfica del paciente, comorbilidades, signos vitales a la admisión y resultados de laboratorio. Se excluyeron factores de riesgo que no fueron registradas sistemáticamente, omitiendo características cuyos valores faltan más del 40%. Los resultados muestran que, en comparación con los sobrevivientes, los no sobrevivientes tienden a ser más viejos (edad media 80 vs. 64) y más comúnmente hombres (62.7% vs. 58.4%), además la prevalencia de comorbilidades tales como arritmias cardíacas, enfermedad renal crónica y diabetes son más alto en los no sobrevivientes (9.61%, 4.21% y 15.62% vs. 5.56%, 1.74% y 11.42%, respectivamente). Por otra parte, cuando el BUN está por encima de 25 mg/dL en pacientes ancianos, el riesgo de muerte aumenta; la proteína C reactiva (PCR) por arriba de 160 mg/L, el riesgo elevado no cambia y es más alto en ancianos; una saturación de oxígeno debajo del 93% incrementa el riesgo de mortalidad rápidamente y tiende a acelerarse mientras más edad se tenga; niveles de glucosa sérica encima de 180 mg/dL incrementa el riesgo, particularmente en ancianos; una aspartato aminotransferasa (AST) en niveles encima de los 65 U/L incrementa el riesgo; un recuento de plaquetas debajo de $50 \times 10^3/uL$ eleva el riesgo, entre $50 \times 10^3/uL$ y $180 \times 10^3/uL$ el riesgo está ligeramente elevado (más para ancianos); el volumen corpuscular medio (VCM) entre 90 y 94 fL incrementa el riesgo moderadamente y el riesgo se eleva cuando el recuento de leucocitos está por encima de $10 \times 10^3/uL$ generalmente en ancianos. En conclusión, la calculadora de riesgo de mortalidad para CO-

Tabla 2. Importancia, fortaleza y debilidades de los trabajos de investigación relacionados a los factores de riesgo y mortalidad en pacientes con COVID-19

TÍTULO DEL ESTUDIO	IMPORTANCIA DEL ESTUDIO	FORTALEZAS	DEBILIDADES
Risk factors for critical illness and death among adult Brazilians with COVID-19	Se identificó a la obesidad como un factor riesgo para la admisión a UCI y mortalidad por COVID-19 además de diferenciar los factores de riesgo para UCI y mortalidad	Incluyen dentro de los factores sociodemográficos al factor racial, nivel de educación y lugar de residencia, y los asocia a las tasas de mortalidad por COVID-19	Los pacientes de muestra admitidos tuvieron al menos una comorbilidad, historias clínicas incompletas y no incluyeron el IMC como factor de riesgo
Prognostic model to identify and quantify risk factors for mortality among hospitalised patients with COVID-19 in the USA	La edad fue el factor de riesgo más fuerte asociado a mortalidad por COVID-19 además de establecer una relación clara entre signos vitales, valores de laboratorio y pronóstico	Analizaron además de factores de riesgo los factores pronósticos y recaudaron información actualizada	La información de las historias clínicas fue exigua y faltaron datos de laboratorio, los valores de laboratorio tuvieron valores atípicos y no se registró información acerca de la mortalidad fuera del hospital
Clinical Suspicion of COVID-19 in Nursing Home Residents: Symptoms and Mortality Risk Factors	La mortalidad descubierta en los pacientes ancianos fue 3 veces más alta y que existe una fuerte predisposición por el sexo masculino	Estudiar a pacientes ancianos y describir los factores de riesgo relevantes en este grupo asociados a mortalidad, además de considerar a la demencia y enfermedad de Parkinson para el estudio	El seguimiento diagnóstico fue basado en TR-PCR el cual tiene baja sensibilidad (63%-78%), además de realizar el estudio en fases tempranas de la pandemia (marzo de 2020)
Risk factors associated with delay in diagnosis and mortality in patients with COVID-19 in the city of Rio de Janeiro, Brazil	Los factores de riesgo para mortalidad por COVID-19 más importantes fueron el sexo masculino, edad por debajo de 60 años y un bajo índice de desarrollo social, además de describir que un retraso en el diagnóstico de 8 días incrementa las tasas de mortalidad	Tomaron en cuenta además de los factores biológicos y de laboratorio, el índice de desarrollo social, además de evaluar el periodo entre el inicio de los síntomas y el deceso	La muestra tuvo niveles socioeconómicos claramente establecidos y esto impide extrapolar la información a otras regiones, además de la falta de información del seguimiento de los pacientes
COVID-19 mortality risk assessment: An international multi-center study	La edad es el determinante más importante para mortalidad en el estudio y la PCR resulta ser un biomarcador independiente de severidad para COVID-19	Diseñaron una calculadora de factores de riesgo asociados a mortalidad con alta precisión que ayuda de sobremanera el manejo de estos pacientes	Solo los pacientes con cuadros severos fueron capaces de ser atendidos y algunos hospitales forzaron el retiro de pacientes altamente críticos durante el brote del virus. No estudia otras características importantes como el dímero-D, IL-6, IMC e imágenes
Fasting blood glucose level is a predictor of mortality in patients with COVID-19 independent of diabetes history	Determinaron que los niveles de glucosa sérica en ayunas por encima de 7 mmol/L es un factor de riesgo para mortalidad por COVID-19, a pesar de ser o no diabético	Estratificaron y correlacionaron detalladamente los niveles de glucosa sérica respecto a la mortalidad	Hicieron falta mediciones de Hb1Ac y el monitoreo de la glucosa sérica en pacientes hospitalizados, además de que la diabetes no fue subtipificada y la muestra fue relativamente pequeña en un estudio unicéntrico
Smoking and comorbidities are associated with COVID-19 severity and mortality in 565 patients treated in Turkey: a retrospective observational study	Establecieron al hábito tabáquico, la edad avanzada, EPOC y enfermedad coronaria como factores de riesgo para admisión a UCI y mortalidad en pacientes con COVID-19	Muestra aceptable y abordar los riesgos que conlleva ser fumador activo, exfumador y nunca haber fumado respecto a mortalidad por COVID-19	Diseño retrospectivo
La mortalidad del primer cuatrimestre de 2020 en la pandemia por COVID-19. Análisis del Comité de Mortalidad del Hospital Central de la Defensa «Gómez Ulla», Madrid	Sus resultados fortalecen a estudios previos que indican que la edad > 70 años constituye la variable más importante con respecto a la mortalidad por COVID-19	Estudiaron exclusivamente los éxitos y relacionaron sus causas de muerte al COVID-19, demostrando gran cantidad de variables para futuros estudios	No tuvieron en cuenta la distribución de migrantes en la muestra obtenida, no se realizaron pruebas RT-PCR a todos los pacientes y la falta del ítem de grupo sanguíneo

////

////

Risk factors prediction, clinical outcomes, and mortality in COVID-19 patients	Introducen una nueva variable, el grupo sanguíneo (GS) y manifiestan que el GS O+ ofrece un papel protector frente a la infección por SARS-CoV-2	Evalúan a los síntomas clínicos como la fiebre y anosmia como factores de mortalidad, además de proveer nueva información para los países de Medio Oriente	Incluyen variables poco relacionadas con la fisiopatología y curso del COVID-19 como conjuntivitis y eczema
Risk Factors for Mortality in Hospitalized Patients with COVID-19: An Overview in a Mexican Population	Relacionan los bajos niveles de albúmina sérica con un mayor riesgo de mortalidad por COVID-19 exponiendo que se debe a un retraso en el aclaramiento viral	Al ser la población estudiada muy parecida a la nuestra, los hallazgos encontrados son útiles para realizar un mejor pronóstico y manejo de nuestros pacientes con COVID-19	El estudio es unicéntrico con un tamaño de muestra limitada, además de la falta de algunos datos específicos en las historias clínicas y el no poder realizar un AGA en todos los pacientes
Predictors of mortality for patients with COVID-19 pneumonia caused by SARS-CoV-2: a prospective cohort study	Identificaron 4 predictores de alta mortalidad dentro de los pacientes con COVID-19: edad > 65 años, enfermedades cardiovasculares o cerebrovasculares preexistentes, CD3+CD8+ células-T < 75 cél·µL ⁻¹ y troponina I > 0.05 ng·mL ⁻¹	Se enfocaron más en los biomarcadores inflamatorios y de daño celular para predecir mortalidad por COVID-19	Estudio unicéntrico con muestra pequeña, además de resultados durante el inicio de la pandemia (febrero 2020)

VID-19 tiene alta precisión para pacientes hospitalizados confirmados con COVID-19^[6]927 COVID-19 positive patients from six independent centers, comprising 33 different hospitals. Demographic, clinical, and laboratory variables were collected at hospital admission. The COVID-19 Mortality Risk (CMR).

El estudio realizado por Alizadehsani y colaboradores, de diseño prospectivo, buscó analizar factores de riesgo y resultados clínicos para identificar enfermos críticos, proveer tratamiento correcto y prevenir la mortalidad. Con una muestra de 319 pacientes con síntomas de gripe reclutados desde el 3 de marzo de 2020 al 8 de abril de 2020 durante la pandemia de COVID-19, se seleccionaron 32 síntomas entre ellas fiebre (p=1.99E-12), disnea (p=2.99E-11), debilidad (p=3.16E-11), temblores (p=1.01E-09), fatiga (p=6.60E-09), tos seca (p=9.53E-09), anorexia (p=1.68E-08), anosmia (p=5.46E-08), ageusia (p=1.19E-07), mareos (p=2.10E-05) y sudoración (p=2.15E-05). En los resultados se evidenciaron una asociación significativa entre vejez (p=2.82E-05), historia de enfermedad cardíaca (p= .00654) e historia de cáncer (p= .012863) y mortalidad por COVID-19 comparado con sujetos sanos; el grupo sanguíneo O+ mostró características protectoras frente a la mortalidad por COVID-19 (p= .0057); res-

pecto a los síntomas, anosmia (p= .010612), tos seca (p= .011324), ageusia (p= .011741), fiebre (p= .024933) y anorexia (p= .038981) están significativamente relacionadas a COVID-19 respecto a la mortalidad comparado con sujetos sanos. En conclusión, la edad, grupo sanguíneo O+, enfermedad cardíaca, anosmia y tos seca son los factores más cruciales en la mortalidad de los pacientes^[7]epidemiology, clinical features, progression, and prognosis of the disease. Early identification of risk factors and clinical outcomes might help in identifying critically ill patients, providing appropriate treatment, and preventing mortality. We conducted a prospective study in patients with flu-like symptoms referred to the imaging department of a tertiary hospital in Iran between March 3, 2020, and April 8, 2020. Patients with COVID-19 were followed up after two months to check their health condition. The categorical data between groups were analyzed by Fisher's exact test and continuous data by Wilcoxon rank-sum test. Three hundred and nineteen patients (mean age 45.48 ± 18.50 years, 177 women).

A. Cortés-Telles y colaboradores llevaron a cabo un estudio de cohorte unicéntrico, observacional y ambispectivo para identificar los factores de riesgo asociados con mortalidad y resultados en pacientes mexicanos con COVID-19 hospitalizados. Incluyeron 200 pa-

cientes entre 28 de marzo y 30 de junio de 2020 quienes fueron admitidos con una enfermedad respiratoria aguda y fueron diagnosticados con COVID-19, recolectaron información acerca de la edad, sexo, historia médica y síntomas desde el comienzo hasta la admisión hospitalaria, además la mortalidad fue definida como sobrevivientes y no sobrevivientes al momento de realizar los análisis. Los resultados muestran que hubo una tasa de mortalidad general del 82.5%, de los cuales 32 pacientes (72.7%) murieron en UCI frente a 39 pacientes (92.7%) quienes murieron en un área diferente del hospital; comparado a los sobrevivientes, los no sobrevivientes de COVID-19 tuvieron una alta proporción de pacientes mayores de 65 años (43% vs 18%, $p < 0.001$); comparados a los sobrevivientes, los no sobrevivientes tuvieron una significativa alza de la frecuencia cardíaca (107 vs 98, $p = 0.022$) y frecuencia respiratoria (30 vs 28, $p = 0.003$), una baja basal de saturación de oxígeno (SpO_2) (73% vs 89%, $p < 0.001$) y SpO_2/FiO_2 (348 vs 424, $p < 0.001$), además la mortalidad en no sobrevivientes quienes no recibieron atención en UCI fue más alta (92.8% vs 72.7%, $p = 0.014$); comparado a los sobrevivientes, niveles de leucocitos (13.1 vs 9.4, $p < 0.001$), relación neutrófilo-linfocito (RNL; 12.3 vs 6.3, $p < 0.001$), procalcitonina (0.47 ng/mL vs 0.14 ng/mL, $p < 0.001$) y proteína C reactiva (203 ng/L vs 128 ng/L, $p < 0.001$) fueron significativamente más altos en el grupo de no sobrevivientes; niveles de dímero D fueron el doble en no sobrevivientes (1.025 ng/mL vs 505 ng/mL, $p = 0.002$); glucosa basal, CK, CK-MB, troponina-T altamente sensible y lactato deshidrogenasa (LDH) fueron marcadamente más altos en los no sobrevivientes; en el grupo de los no sobrevivientes el recuento absoluto de linfocitos fue menor (0.9 vs 1.1, $p = 0.021$), al igual que la relación linfocito-PCR (4.4 vs 9.0, $p < 0.001$), proteínas totales y albúmina sérica (2.9 g/dL vs 3.5 g/dL, $p < 0.001$) que en el grupo de sobrevivientes; además los sobrevivientes tuvieron más signos y síntomas de la enfermedad, aunque los no sobrevivientes mostraron más alta intensidad. En conclusión, los hallazgos encontrados pueden ser útiles para las decisiones a tomar para mejorar los resultados y pronóstico con COVID-19^[8].

El estudio realizado por R-H Du y colaboradores de tipo cohortes de casos unicéntrico tuvo por objetivo buscar e identificar los parámetros clínicos y de laboratorio asociados a mortalidad de los pacientes con COVID-19. Se reclutaron 179 pacientes entre el 25 de diciembre del 2019 y 7 de febrero de 2020, quienes fueron hospitalizados con probable y confirmado diagnóstico de COVID-19 en el Hospital Pulmonar de Wuhan. Los resultados mostraron que 21 pacientes (11.7%) empeoraron en un breve periodo de tiempo y murieron de falla multiorgánica, especialmente de insuficiencia respiratoria e insuficiencia cardíaca y el promedio de duración desde la admisión hasta el fallecimiento fue de 13.7 ± 8.3 días (rango de 3-33 días); los pacientes que fallecieron eran mucho más viejos que el grupo sobreviviente (70.2 ± 7.7 años vs 56.0 ± 13.5 años; $p < 0.001$); en el grupo de fallecidos más pacientes tuvieron hipertensión (61.9% vs 28.5%; $p = 0.005$) y enfermedad cardiovascular o cerebrovascular (57.1% vs 10.8%; $p < 0.001$); disnea, fatiga, producción de esputo y dolor de cabeza fueron más frecuentes en los fallecidos que en los sobrevivientes (85.7% vs 44.9% ($p < 0.001$), 61.9% vs 36.7% ($p = 0.033$), 57.1% vs 27.2% ($p = 0.010$) and 23.8% vs 7.6% ($p = 0.033$), respectivamente); pacientes fallecidos tuvieron frecuencia respiratoria más alta que los sobrevivientes ($p = 0.016$); los fallecidos tuvieron más leucocitos y neutrófilos que los sobrevivientes; los fallecidos tenían linfocitos disminuidos comparado a los sobrevivientes; además el análisis reveló que edad > 65 años, célula T CD3+CD8+ < 75 células $\times \mu L^{-1}$, troponina I cardíaca > 0.05 ng $\times mL^{-1}$, mioglobina > 100 ng $\times L^{-1}$, creatinina > 133 $\mu mol \times L^{-1}$, dímero D > 0.5 mg $\times L^{-1}$ y $PaO_2 < 60$ mmHg estuvieron asociados a muerte en pacientes con COVID-19. En conclusión, identificaron cuatro predictores de alta mortalidad entre la población en general con COVID-19: edad mayor a 65 años, enfermedades cardiovasculares o cerebrovasculares pre-existentes o actuales, CD3+CD8+ > 75 células $\times \mu L^{-1}$ y troponina I cardíaca > 0.05 ng $\times mL^{-1}$ ^[9].

En los estudios retrospectivos se encontró lo siguiente:

Silva y colaboradores realizaron un estudio de tipo cohorte retrospectivo que tuvo por ob-

jetivo verificar y analizar el impacto demográfico y comorbilidades como factores de riesgo para admisión en UCI y mortalidad entre población brasileña adulta. De un total de 1 048 575, se quedaron con una población de 159 704 pacientes entre 20 a 59 años de los cuales tenían información acerca de su mortalidad e ingreso a UCI, la información fue recogida del 26 de febrero (1° caso de COVID-19 en Brasil) al 9 de octubre de 2020. Los resultados evidenciaron que el 4.2% (n=43 662) de pacientes requirieron admisión en UCI y el 3.3% (34 704) murieron; la edad no tenía asociación significativa con la mortalidad o admisión en UCI ($p>0.05$); la obesidad fue la variable más fuertemente asociada a admisión en UCI y muerte, la obesidad incrementa el riesgo de mortalidad en 88.9%; la diabetes no fue un predictor de mortalidad a diferencia de la obesidad; la enfermedad cardiovascular crónica fue un factor de riesgo para admisión en UCI, pero no de mortalidad; el número de años de educación no fue identificado como factor de riesgo de mortalidad; vivir en zonas rurales o peri-urbanas incrementa el riesgo de mortalidad que vivir en zonas urbanas; todas las razas no blancas tuvieron un incremento en la tasa de mortalidad debido al COVID-19 (56.4% en raza mixta a 75.6% en raza negra); encontraron que las mujeres eran más probables de sobrevivir respecto a los hombres; las tasas de mortalidad por COVID-19 fueron más altas en hombres que en mujeres. En conclusión, el sexo, características demográficas y comorbilidades fueron predictores de admisión en UCI y de mortalidad en adultos brasileños con COVID-19^[10].

El estudio realizado por Incerti D. y colaboradores fue una cohorte retrospectiva que buscaba desarrollar un modelo pronóstico para identificar y cuantificar factores de riesgo para mortalidad en pacientes admitidos en el hospital por COVID-19. Reclutaron 17 086 pacientes entre el 20 de febrero al 5 de junio de 2020, estos tenían como criterios de inclusión ser mayores de 18 años, tener diagnóstico de COVID-19 y dar positivo a la prueba diagnóstica para SARS-CoV-2. Los resultados arrojaron que la mortalidad es más alta en niveles altos y bajos de temperatura y presión arterial sistólica y que hubo una relación fuerte nega-

tiva entre la saturación de oxígeno y la mortalidad que está presente solo por debajo de 95% aproximadamente; la edad fue el predictor más importante y que los resultados de laboratorio y signos vitales tienden a ser predictores más importantes que las comorbilidades o factores demográficos; relación positiva entre altos niveles de IMC y mortalidad, los resultados de laboratorio más importantes asociados a mortalidad fueron la troponina I, LDH y plaquetas. En conclusión, la edad fue el predictor más fuerte de mortalidad además de que los signos vitales y resultados de laboratorio agregaron información pronóstica más allá de la edad^[11].

Cobre AF y colaboradores llevaron a cabo un estudio cohorte retrospectiva que tenía por objetivo investigar los factores de riesgo asociados al retraso en el diagnóstico y mortalidad en pacientes con COVID-19 en Río de Janeiro, Brasil. Recogieron información de 3 656 pacientes que dieron positivo para COVID-19 entre febrero y abril de 2020, tomando en cuenta el índice de desarrollo social (IDS) que lo clasificaron en dos grupos: bajo índice social y alto índice social. Los resultados presentaron que los pacientes varones tenían mayores probabilidades de muerte por COVID-19 que las mujeres (OR = 0,150[[]IC del 95%, 0,051-0,440[]]; $p = 0,001$). Los grupos de edad que se asociaron estadísticamente con la muerte fueron: 70-79 años (OR = 1,495[[]IC 95%, 1,121-1,994[]]; $p = 0,006$), 80-89 años (OR = 3,146[[]IC 95%, 2,256-4,387[]]; $p < 0,001$) y 90-99 años (OR = 5,100[[]IC 95%, 2,024-12,852[]]; $p = 0,001$). Los pacientes de regiones con un IDS bajo tenían mayores probabilidades de muerte por COVID-19 (OR = 1.833[[]IC 95%, 1.565-2.148[]]; $p < 0.001$). El retraso en el diagnóstico de más de ocho días también fue un factor de riesgo de muerte (OR = 3,537[[]IC del 95%, 2,769-4,519[]]; $p < 0,001$); además las edades entre 40-49 años (OR = 3,226[[]IC 95%, 1,561-6,668[]]; $p = 0,002$), 50-59 años (OR = 5,341[[]IC 95%, 2,625-10,865[]]; $p = 0,000$) y 60- 69 años (OR = 13,280[[]IC del 95%, 6,662-26,474[]]; $p = 0,000$) se convirtieron en factores asociados con las probabilidades de mortalidad por COVID-19. En conclusión, los factores de riesgo para COVID-19 estuvieron asociados con el género masculino, edad inferior a 60 años y paciente que viven en regiones con un bajo IDS

como las favelas, además que el retraso entre el comienzo de los síntomas hasta el diagnóstico más allá de los 8 días puede incrementar las tasas de mortalidad^[12].

Sáez y colaboradores realizaron una investigación observacional, descriptivo, transversal y retrospectivo tuvo como finalidad analizar las variables clínicas asociadas a exitus hospitalarios de los pacientes fallecidos en el primer cuatrimestre de 2020, y su relación con la presencia o no de COVID-19. Consideraron una muestra de 371 fallecidos recogidos durante el primer cuatrimestre de 2020 y no tuvieron ningún criterio de exclusión. En los resultados se observó un mayor porcentaje de fallecidos hombres (53.1%) frente a mujeres (46.9%); los fallecidos por COVID-19 positivo prácticamente duplican la estancia (10.1%) frente a los COVID-19 negativos (5.5%); de todos los muertos, 39 (10.5%) murieron en urgencias, 296 (79.8%) en planta hospitalaria y 36 (9.7%) en la UCI; el 67% de los fallecidos presentaron mal estado general a la admisión, el porcentaje aumentó hasta 81.9% en casos de COVID-19 positivos; la HTA estuvo presente en un 70.5% de fallidos por COVID-19; diabetes presente en 36.5% de los casos, frente a 26% de fallecidos COVID-19 negativos; asma presente en el 4.8% de fallecidos COVID-19 positivos frente a 2% de COVID-19 negativos; el cáncer estuvo presente en el 31% de COVID-19 positivos y en 19.9% en COVID-19 negativos. En conclusión, la mayor tasa de mortalidad en pacientes con COVID-19 se produjeron en pacientes mayores de 70 años^[13].

Rodríguez-Zúñiga MJM y colaboradores realizaron un estudio de cohorte retrospectivo con el objetivo de describir los principales factores asociados a la mortalidad en pacientes hospitalizados con neumonía por el SARS-CoV-2 en un hospital público de Lima, Perú. Se incluyeron 122 pacientes adultos con sospecha clínica o con confirmación de COVID-19 con pruebas rápidas y/o moleculares, se analizaron variables demográficas, clínicas, de laboratorio, tomográficas y tratamiento. Los resultados demuestran que la mayoría de los pacientes críticos fallecieron ($p < 0.001$); la edad, HTA e IMC se asocian a mayor riesgo de mortalidad en pacientes COVID-19; niveles bajos de Sa-

tO₂ y del PaO₂/FiO₂ en el AGA se relacionaron a un mayor riesgo de muerte; PCR, el INL y el DD se asociaron a un mayor riesgo de muerte; a mayor compromiso pulmonar es mayor el riesgo de muerte; la administración de corticoides, LPV/r y ENX profiláctica se asocia a mayor mortalidad; el tratamiento prolongado y en pulsos de corticoides se asocian a mayor riesgo de muerte; el ingreso hospitalario con estado severo o crítico está asociado a 7 y 16 veces más, respectivamente, de riesgo relativo de muerte comparado a un estado moderado. En conclusión, los factores edad, IMC, HTA, índice PaO₂/FiO₂ y exposición a corticoides y LPV/r se asocian a mortalidad además de dosis altas de corticoides asociado a un mayor riesgo de muerte^[14].

Karen Valenzuela Casquino y colaboradores llevaron a cabo una investigación observacional, descriptivo y retrospectivo con la finalidad de determinar los factores asociados a la mortalidad y los desenlaces de los pacientes hospitalizados por COVID-19 en la Unidad de Cuidados Intermedios del Hospital Uldarico Rocca Fernández. Estudiaron las historias clínicas de 71 pacientes admitidos en la unidad de cuidados intermedios (UCIN) diagnosticados con COVID-19 entre el 1 de julio al 30 de septiembre de 2020, excluyeron a los pacientes con desenlace incierto. Los resultados muestran que el 76,47 % de los fallecidos fueron adultos mayores versus, 23,53 % que eran adultos, resaltan la asociación entre mortalidad y la edad mayor de 60 años ($p < 0,05$); además el 82,35 % de los fallecidos eran hombres ($n=42$) y 17,65 %, mujeres ($n=9$); la saturación de oxígeno < 80 % tomada al ingreso se asoció con una mayor mortalidad, en comparación al grupo de los sobrevivientes ($p < 0,0025$). El mayor porcentaje de pacientes hospitalizados que fallecieron (49,02 %, $n=25$) tuvo una estancia hospitalaria intermedia ($p < 0,025$); de los fallecidos, 19 (37,25 %) tenían el antecedente de hipertensión arterial ($p > 0,1$), 15 (29,41 %) padecían de diabetes mellitus ($p > 0,05$) y el 33,33 % eran obesos ($p > 0,5$). En conclusión, el estudio plantea que los factores asociados a pronóstico fatal son la edad mayor de 60 años, llegar a emergencia con saturación de oxígeno menor a 80% y una extensa estancia hospitalaria^[15].

Yupari I. y colaboradores realizaron un estudio descriptivo, de enfoque cuantitativo y diseño correlacional, retrospectivo y de corte transversal con la finalidad de analizar los factores biológicos, sociales y clínicos de riesgo de mortalidad en pacientes hospitalizados con COVID-19 en el distrito de Trujillo, Perú. Tuvieron una muestra de 64 pacientes escogidos de marzo a mayo de 2020. Los resultados muestran que los pacientes fallecidos tuvieron una edad promedio de 64.67 años; fallecieron más hombres (85,7%); los jubilados eran los más frecuentes (28.6%); los fallecidos tuvieron aproximadamente 9,7(+/- 9,9) días de tiempo promedio de estancia en hospitalización hasta su muerte; en los pacientes fallecidos la temperatura media registrada fue de 37,6° C ± 0,9; en los pacientes fallecidos se presentaron disnea, auscultación pulmonar anormal y hallazgos anormales de Rx. Pulmonar en 47,6%, 47,6% y 33,3% respectivamente; los pacientes fallecidos experimentaron los síntomas de fiebre, malestar general, tos y dificultad respiratoria en un 81,0%, 57,1%, 52,4% y 90,5% respectivamente; en pacientes fallecidos predominaron enfermedad cardiovascular (incluye hipertensión) el 42,9%, diabetes y cáncer en un 14,3% en ambas comorbilidades. En conclusión, los factores de riesgo de mortalidad más significativos dentro de los factores biológicos son la edad mayor de 60 años y el sexo masculino, dentro de los factores sociales no se incluyó ninguno en el modelo y dentro de los clínicos la tos, dificultad respiratoria y como comorbilidad, la Diabetes^[16].

Zhang y colaboradores realizaron un estudio de cohorte retrospectivo con el objetivo de describir las características clínicas de pacientes diabéticos con COVID-19 e investigar los factores de riesgo que influyen en el pronóstico, especialmente el impacto de diferentes fármacos antidiabéticos. Tomaron una muestra de 52 pacientes que fueron admitidos entre el 25 de enero al 14 de febrero de 2020, durante el brote de la pandemia. Los resultados fueron que el 23.1% fueron admitidos en UCI, 28.8% tuvieron complicaciones de amenaza de muerte y 8 pacientes murieron, con una tasa de mortalidad del 15.4%. De los 52 pacientes diabéticos, 8 (15.4%) murieron dentro de un tiempo pro-

medio de 10.5 días (IQR 9.0–13.0) desde la admisión hasta el día de la muerte. Las causas de muerte incluyen SDRA (8, 15.4%), seguido de shock séptico (2, 3.8%) and por último IMA (1, 1.9%). En conclusión, los pacientes diabéticos con un pobre seguimiento y tratamiento de su enfermedad tienden a tener mayores tasas de mortalidad, al igual que la presencia de comorbilidades y una edad avanzada^[17].

Yuli Cai y colaboradores realizaron un estudio de cohorte unicéntrico en el Hospital Renmin de la Universidad Wuhan en Wuhan, China y tuvo por finalidad investigar las características clínicas de los pacientes diabéticos coexistente con COVID-19 y examinar la asociación entre historia de diabetes y/o niveles de glucosa sérica en ayunas (GSA) con la mortalidad por COVID-19 en una selección de cohorte de pacientes en Wuhan, China. La muestra fue de 941 pacientes diagnosticados con COVID-19, seleccionados desde el 20 de enero al 20 de febrero de 2020. Los resultados demuestran que la mortalidad en pacientes con diabetes preexistente fue mayor que en pacientes sin diabetes preexistente (21/123^[17,1%] frente a 76/818^[9,3%]; P = 0,012); la diferencia de mortalidad fue más pronunciada entre los pacientes con GSA superior e inferior a 7 mmol/L (/51/245^[20,1%] frente a 46/696^[6,6%]; P < 0,001); entre los sujetos con diabetes, la mortalidad en pacientes con GSA ≥ 7,0 mmol/L (15/75^[20%]) fue mayor que en pacientes con FBG <7,0 mmol/L (6/48^[12,5%]); entre los sujetos sin diabetes, la mortalidad en pacientes con FBG ≥ 7,0 mmol/L fue notablemente más alta que en pacientes con FBG <7,0 mmol / L (36/167^[21,6%] frente a 40/651^[6,1%]; P < 0,001); la tasa de mortalidad de los pacientes mayores fue mayor, especialmente para la edad mayor de 60 años; para los pacientes con antecedentes de diabetes, la alta mortalidad se correlacionó muy estrechamente con la hiperglucemia; para los pacientes sin diabetes, la mayor mortalidad también se relacionó, en cierta medida, con la hiperglucemia; se evidenció un riesgo significativamente mayor de muerte en pacientes con COVID-19 con edad avanzada, hipertensión, diabetes, enfermedad coronaria, enfermedad cerebrovascular, insuficiencia renal crónica, EPOC, insuficiencia cardíaca cró-

nica, niveles altos de PCR y PCT, GSA ≥ 7 mmol/L. En conclusión, aunque el historial de diabetes se asoció con la mortalidad de los pacientes hospitalizados por COVID-19, la GSA $\geq 7,0$ mmol/l fue un factor de riesgo independiente de muerte por COVID-19^[18].

Yun Huang y colaboradores realizaron un estudio retrospectivo, unicéntrico en el hospital Tongji con el objetivo de describir las características clínicas de los pacientes sin diabetes que fueron dados de alta o murieron a causa de la infección por COVID-19 en dos hospitales de Wuhan, China además de evaluar las asociaciones entre los niveles de glucosa plasmática en ayunas y la mortalidad de COVID-19 en estos pacientes. La muestra recogida fue de 151 casos con COVID-19 que fueron admitidos en dos centros, desde el 1 de enero hasta el 28 de febrero en el Hospital Tongji, además los pacientes no tenían antecedentes de diabetes y sus niveles de hemoglobina glicosilada (HbA1c) eran inferiores al 6,0% y los niveles de glucosa en ayunas (GSA) eran inferiores a 6,1 mmol/L. Los resultados demostraron que los no supervivientes eran mayores en años que los supervivientes; el porcentaje de pacientes varones fue mayor en los no supervivientes que en los supervivientes ($P = 0,0067$); en comparación con los supervivientes, los no supervivientes tenían más probabilidades de tener afecciones médicas subyacentes que incluían hipertensión (60,0% frente a 28,7%, $P = 0,019$) y enfermedades pulmonares crónicas (40,0% frente a 7,4%, $P = 0,0015$); los no supervivientes tenían una temperatura corporal más alta (36,9 frente a 36,5 , $P = 0,014$) y una menor saturación de oxígeno percutáneo (SpO_2) (92% frente a 97%, $P = 0,010$) que los supervivientes al ingreso; mediante los resultados de laboratorio se demostraron que los niveles de GSA eran significativamente más altos en los no supervivientes en comparación con los supervivientes (5,86 frente a 5,03 mmol/L, $P = 0,0003$). Mientras tanto, los no supervivientes tienen mayor AST (40 frente a 23 UI/L, $P = 0,0003$), BUN (7,6 frente a 4,3 mmol/L, $P < 0,0001$), Cr (84 frente a 69 $\mu\text{mol/L}$, $P = 0,028$) y niveles de eTFG (93 frente a 64 $\text{ml/h} \cdot 1,73 \text{ m}^2$, $P = 0,0032$). En conclusión, en comparación con los supervivientes, los no supervivientes se combinaron

con más comorbilidades, infección más grave y peor función hepática, renal y cardíaca, asimismo, los niveles de glucosa plasmática en ayunas se asociaron significativamente con el riesgo de muerte en pacientes incluso con niveles normales de GSA y HbA1c^[19].

Tayfun Caliskan y colaboradores llevaron a cabo un estudio observacional y retrospectivo, con la finalidad de explorar la prevalencia de las tasas de tabaquismo y las comorbilidades y evaluar la relación entre ellas y la gravedad de la enfermedad y la mortalidad en pacientes hospitalizados con COVID-19. Recogieron una muestra de 565 pacientes hospitalizados con COVID-19 y 248 pacientes hospitalizados sin COVID-19 como el grupo control, la recolección fue desde 15 de marzo hasta el 10 de mayo de 2020 y se dividieron en grupos: grupo de unidad de cuidados intensivos (UCI), sobreviviente y no sobrevivientes. Los resultados demostraron que los no sobrevivientes eran mayores que los sobrevivientes ($p < 0,0001$); los fumadores actuales y exfumadores fueron más frecuentes en los no sobrevivientes ($p < 0,0001$); la EPOC, la diabetes, la demencia, la enfermedad coronaria, la hipertensión, la IRC, la ICC y la arritmia fueron significativamente más frecuentes entre los no sobrevivientes que entre los sobrevivientes ($p < 0,05$); no hubo diferencia entre los no sobrevivientes y los sobrevivientes en términos de asma ($p > 0,05$); el análisis de regresión logística indicó que la edad avanzada (OR; 1,082; IC del 95%: 1,056-1,109; $p < 0,0001$), EPOC (OR, 3,213; IC del 95%: 1,224-8,431; $p = 0,018$), enfermedad coronaria (OR, 6,252 ; IC del 95%: 2,171-18,004; $p = 0,001$) y la ICC (OR, 5,917; IC del 95%: 1,069-32,258; $p = 0,042$), se asociaron significativamente con la mortalidad; el tabaquismo actual (OR, 13,014; IC 95%: 5,058-33,480; $p < 0,0001$) y el tabaquismo anterior (OR, 6,507; IC 95% 2,731-15,501; $p < 0,0001$) fueron factores de riesgo de mortalidad; la diabetes, la demencia, la hipertensión, la ICC y la arritmia no se asociaron significativamente con la mortalidad ($p > 0,05$). En conclusión, el tabaquismo, la vejez, la EPOC y la enfermedad coronaria fueron factores de riesgo para el ingreso en la UCI y la mortalidad en los pacientes hospitalizados tratados por COVID-19, mientras que el as-

ma, la diabetes, la demencia, la hipertensión, la IRC y la arritmia no se asociaron con el ingreso en la UCI ni con la mortalidad, finalmente, la ICC no fue un factor de riesgo para el ingreso en la UCI; sin embargo, fue un factor de riesgo de mortalidad^[20].

Un estudio GERIA-COVID realizado por Pierre Ménanger y colaboradores de tipo observacional y longitudinal tuvo por objetivo determinar si el uso regular de antagonistas de la vitamina K (AVK) antes del COVID-19 se asoció con una mayor mortalidad en comparación con no usar AVK entre los adultos mayores frágiles hospitalizados por COVID-19. La muestra adquirida fue de 82 pacientes quienes tuvieron que ser hospitalizados en la unidad de cuidados agudos geriátricos del Hospital Universitario de Angers, Francia, en marzo-junio de 2020 en conjunto con pacientes mayores de 80 años, diagnosticados de COVID-19 mediante RT-PCR o TC de tórax e información sobre el uso de AVK. Los resultados arrojaron que hubo una tendencia de uso más frecuente de AVK antes de COVID-19 en aquellos que no sobrevivieron al día 7 (33,3% versus 8,2%, $p = 0,056$); además de una asociación directa entre el uso regular de AVK antes de COVID-19 y la mortalidad a los 7 días; si bien se considera no usar AVK como referencia ($RR = 1$), el RR de mortalidad en aquellos que usan AVK de forma regular fue de 5,68 [IC del 95%: 1,17; 27,53] ($p = 0,0312$); los pacientes con COVID-19 que usaban AVK de forma regular tenían tiempos de supervivencia más cortos que aquellos que no usaban AVK. En conclusión, el resultado principal es que el uso regular de AVK antes de COVID-19 se asoció con una menor tasa de supervivencia en pacientes ancianos frágiles hospitalizados con COVID-19^[21] sex, severe undernutrition, diabetes mellitus, hypertension, prior myocardial infarction, congestive heart failure, prior stroke and/or transient ischemic attack, CHA2DS2-VASc score, HAS-BLED score, and eGFR. Results. Among 82 patients (mean \pm SD age 88.8 ± 4.5 years; 48% women.

El estudio llevado a cabo por Baldómero Sánchez Barragán y colaboradores de diseño ecológico mixto, tuvo por finalidad señalar la posible influencia de coberturas de vacunación

con bacilos Calmette-Guérin (BCG) en indicadores de mortalidad y morbilidad por COVID-19 en países con curva epidémica consolidada. La muestra obtenida fue de 45 países y esta se dividió en dos: cobertura BCG $> 60\%$ y cobertura BCG $< 60\%$ con altos ingresos, recogida el 1 de junio de 2020, entre los criterios de inclusión están: países con curva epidemiológica consolidada y países que cuenten con coberturas de vacunación con BCG. Los resultados mostraron que en Países con coberturas mayor de 60% y política actual de vacunación universal, en contraste con países con cero% coberturas, la reducción de indicadores de mortalidad y morbilidad e incremento de muertes y casos prevenibles o evitados atribuible a vacunación con BCG es amplia y significativa ($p < 0.01$) principalmente en países de ingreso medio bajo e ingreso medio alto y que en países con coberturas menor de 60% contra cero % coberturas (ambos grupos con altos ingresos), con reducción (excepto letalidad con comportamiento similar $p > 0.01$) de tasa de mortalidad e incidencia e incremento de muertes y casos prevenibles ($p < 0.01$) a favor de los vacunados. En conclusión, las coberturas de vacunación con BCG superior a 60%, mantenimiento de políticas de vacunación universal, se asocia con mayor reducción de indicadores de mortalidad, morbilidad por COVID-19^[22].

Ferrándiz R. y colaboradores realizaron un estudio longitudinal, descriptivo y analítico de modelo de casos, y tuvo como objetivo describir y analizar la mortalidad por la Covid-19 en función de aspectos sociales: indicadores económicos, sociodemográficos, de salud y de desarrollo social, de los primeros países afectados al inicio de la pandemia. La muestra obtenida fue de 63 países, teniendo en cuenta que la selección fue de países con al menos 60 días de seguimiento, al menos 500 pacientes confirmados de COVID-19 y ser países representativos en la afección de la pandemia en sus regiones. Los resultados demostraron en los primeros 30 días que la pandemia afectó a los países, hay una diversidad de variables relacionadas a la mortalidad como la pobreza, el bienestar económico y concepto de vida de las personas como el consumo de alcohol, la distribución de la riqueza, la corrupción y la sensación de

felicidad y desarrollo humano; pero posteriormente muchas de estas variables se van decantando dejando como variables sostenibles a la pobreza, el bienestar económico, la longevidad de vida de las personas y el momento que aparece la enfermedad; además se puede observar que los mayores índices de corrupción y desigualdad son importantes tempranamente con mortalidades de rango intermedio, siguiendo el patrón de la pobreza entre otros; por último la obesidad se relacionó con la mortalidad a los 75 días y en forma muy relevante y que a mayor diagnóstico de casos, la mortalidad es menor. En conclusión, el análisis llevado a cabo al inicio de la pandemia por COVID-19 permite apreciar que en países con mayor esperanza de vida y donde hubo mayor prevalencia de personas con mayores tasas de obesidad y enfermedades pulmonares crónicas tuvieron un riesgo de mortalidad significativamente mayor al inicio de la pandemia con respecto a países donde predominan las enfermedades transmisibles^[23].

DISCUSIÓN

En esta revisión se investigó la relación entre factores de riesgo de distintas naturalezas y la mortalidad en pacientes con COVID-19, teniendo diversos resultados y encontrando información concordante entre varios artículos o bien obteniendo datos discrepantes entre distintas investigaciones. Esto puede explicarse por la heterogeneidad de los estudios respecto a: tipo de población (ancianos, sexo masculino, con DM, con HTA, obesos, con neoplasias, fumadores, residentes rurales o urbanos, jubilados, nivel socioeconómico bajo), diseño (prospectivo, retrospectivo), países (de Europa, Asia, América), factores de riesgo determinados y tamaño de muestra.

Los factores de riesgo significativos que coincidieron en más cantidad de estudios fueron en su mayoría intrínsecos al paciente con menor posibilidad de modificarse. Los factores de riesgo destacados por la presente revisión, considerando la cantidad de estudios y el nivel de evidencia son: La edad mayor a 60 años, que fue un factor de riesgo para mortalidad de COVID-19 en 16 de 19 estudios^[6-21],

los motivos por los cuales edades avanzadas se asocian frecuentemente a mortalidad por COVID-19 podrían explicarse a que en estos pacientes es habitual la presencia de comorbilidades, la polifarmacia y disminución en la respuesta inmunitaria, lo que favorece un estado pro-inflamatorio sin regulación y posteriores complicaciones hasta llegar a la muerte^[2]. Asimismo, el sexo masculino se asoció a mortalidad por COVID-19 en 8 de 19 estudios^[5,6,10,12,13,15,16,19], esto se puede explicar en parte porque los hombres tienden a ignorar las manifestaciones clínicas y a no ir a los centros de salud, acudiendo ya en periodos más avanzados de la enfermedad y cuando la enfermedad de base se ha complicado demasiado^[13-16]. Por otro lado, encontramos que la estancia hospitalaria prolongada también es un factor de riesgo relevante, esta asociación se encontró en 6 de 19 estudios^[5,9,13,15,16,17], se ha descrito que el número de días hospitalizado puede aumentar debido al número de complicaciones graves que presente el paciente y su derivación a la UCI^[5,13,17] o porque hay un retraso en su diagnóstico^[12]. También, la asociación con comorbilidades aumenta las tasas de mortalidad por COVID-19, en este sentido, tenemos las enfermedades cardiovasculares^[6,7,9,16,18,20] como las arritmias, enfermedades coronarias, insuficiencia cardíaca congestiva e inclusive la HTA^[5,13-16,18,19], además las enfermedades metabólicas como la diabetes mellitus^[6,13,15-18] y la obesidad^[10,15,23] también son de gran relevancia al momento de pensar en fallecimientos por COVID-19, de igual forma, las enfermedades pulmonares preexistentes como el asma^[13] y EPOC^[19,20,23] pueden empeorar el cuadro inicial de infección por SARS-CoV-2 y conducir a la muerte, por último tenemos a la enfermedad renal crónica^[5,6], demencia^[5], enfermedad cerebrovascular^[9] y cáncer^[7,13,16] como comorbilidades que influyen hacia un desenlace fatal. Ahora bien, los signos y síntomas que se presentan al inicio de la enfermedad de igual manera afectan el cuadro clínico final, ya que por ejemplo la presencia de fatiga, cefalea, producción de esputo^[9], anosmia^[7], tos seca^[7,16], disnea^[9,16], malestar general^[13,16], fiebre^[11,16,19], saturación de oxígeno disminuido^[6,8,11,14,15,19] y el aumento tanto de la frecuencia cardíaca^[8]

como de la frecuencia respiratoria^[8,9] pueden servirnos como factores predictores de severidad y mortalidad en pacientes con COVID-19. Es necesario mencionar también que los biomarcadores nos pueden ayudar a predecir el futuro de nuestro paciente dado que niveles aumentados de BUN^[6,19], PCR^[6,8,14,18], glucosa^[6,8,18,19], AST^[6,19], leucocitos^[6,8,9], neutrófilos^[9], PCT^[8,18], dímero-D^[8,9,14], CK, CK-MB^[8], mioglobina^[9], troponina^[8,9,11] y LDH^[8,11] son factores asociados a mortalidad en pacientes con COVID-19 al igual que valores disminuidos de proteínas totales, albúmina^[8], plaquetas^[11] y linfocitos^[8,9]. Finalmente, fueron estudiados también factores de riesgo en particular como por ejemplo vivir en zonas rurales o peri-urbanas^[10], un nivel socioeconómico bajo^[12,23], raza negra y raza mixta^[10], el uso de corticoides prolongado y en dosis altas^[14], pacientes jubilados^[16], fumadores o exfumadores^[20], uso de AVK^[21] y baja cobertura de vacunación de BCG^[22].

CONCLUSIÓN

En conclusión, son variados los factores de riesgo que se asocian a muerte por COVID-19: Edad mayor de 60 años, sexo masculino, presencia de signos y síntomas al inicio de la enfermedad como tos seca, disnea, malestar general, aumento de la frecuencia cardíaca y respiratoria y disminución de la saturación de oxígeno menor a 92%, presencia de comorbilidades tales como enfermedades cardiovasculares y cerebrovasculares, HTA, diabetes, obesidad, cáncer, EPOC y asma, alteración de los biomarcadores como aumento de PCR, glucosa, PCT, leucocitos, dímero-D, troponina, LDH y disminución de plaquetas y linfocitos y por último aspectos sociodemográficos como bajo nivel socioeconómico raza negra, raza mixta y baja cobertura de vacunación de BCG.

Al mismo tiempo, la identificación temprana de los factores de riesgo asociados a mortalidad por COVID-19 puede ayudar a estratificar de una mejor manera a los pacientes que acuden a la emergencia, además de brindar un mejor enfoque en el tratamiento.

Declaraciones:

El autor declara no tener conflictos de interés de ninguna clase, que el trabajo ha sido aprobado por el comité de ética responsable en el lugar de trabajo y no declara medios de financiación del trabajo realizado fuera de los propios.

REFERENCIAS

1. Fakhroo AD, Al Thani AA, Yassine HM. Markers Associated with COVID-19 Susceptibility, Resistance, and Severity. *Viruses* 2020;13(1):45. doi:10.3390/v13010045
2. Radwan NM, Mahmoud NE, Alfaifi AH, Alabdulkareem KI. Comorbidities and severity of coronavirus disease 2019 patients. *Saudi Med J* 2020;41(11):1165-74. doi:10.15537/smj.2020.11.25454
3. Pasquarelli-do-Nascimento G, Braz-de-Melo HA, Faria SS, Santos I de O, Kobinger GP, Magalhães KG. Hypercoagulopathy and Adipose Tissue Exacerbated Inflammation May Explain Higher Mortality in COVID-19 Patients With Obesity. *Front Endocrinol [Internet]* 2020[citado 2021 may 23];11. Available from: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fendo.2020.00530/full>. doi:10.3389/fendo.2020.00530
4. Görlinger K, Dirkmann D, Gandhi A, Simioni P. COVID-19-Associated Coagulopathy and Inflammatory Response: What Do We Know Already and What Are the Knowledge Gaps? *Anesth Analg* 2020;131(5):1324-33. doi:10.1213/ANE.0000000000005147
5. Rutten JJS, Loon AM van, Kooten J van, Buul LW van, Joling KJ, Smalbrugge M, et al. Clinical Suspicion of COVID-19 in Nursing Home Residents: Symptoms and Mortality Risk Factors. *J Am Med Dir Assoc* 2020;21(12):1791-1797.e1. doi:10.1016/j.jamda.2020.10.034
6. Bertsimas D, Lukin G, Mingardi L, Nohadani O, Orfanoudaki A, Stellato B, et al. COVID-19 mortality risk assessment: An international multi-center study. *PLOS ONE* 2020;15(12):e0243262. doi:10.1371/journal.pone.0243262

7. Alizadehsani R, Sani ZA, Behjati M, Ros-hanzamir Z, Hussain S, Abedini N, et al. Risk factors prediction, clinical outcomes, and mortality in COVID-19 patients. *J Med Virol* 2020;93(4):2307-20. doi:<https://doi.org/10.1002/jmv.26699>
8. Cortés-Tellés A, López-Romero S, Mancilla-Ceballos R, Ortíz-Farías DL, Núñez-Caamal N, Figueroa-Hurtado E. Risk Factors for Mortality in Hospitalized Patients with COVID-19: An Overview in a Mexican Population. *Tuberc Respir Dis* 2020;83(Supple 1):S46-54. doi:[10.4046/trd.2020.0095](https://doi.org/10.4046/trd.2020.0095)
9. Du R-H, Liang L-R, Yang C-Q, Wang W, Cao T-Z, Li M, et al. Predictors of mortality for patients with COVID-19 pneumonia caused by SARS-CoV-2: a prospective cohort study. *Eur Respir J* [Internet] 2020[citado 2021 may 26];55(5). Available from: <https://erj.erjournals.com/content/55/5/2000524>. doi:[10.1183/13993003.00524-2020](https://doi.org/10.1183/13993003.00524-2020)
10. Silva I, Faria NC de, Ferreira ÁRS, Anastácio LR, Ferreira LG. Risk factors for critical illness and death among adult Brazilians with COVID-19. *Rev Soc Bras Med Trop* [Internet] 2021[citado 2021 may 24];54. Available from: <http://www.scielo.br/j/rsbmt/a/GXyGZM5wMb8d8fLn7TcyXgd/?lang=en>. doi:[10.1590/0037-8682-0014-2021](https://doi.org/10.1590/0037-8682-0014-2021)
11. Incerti D, Rizzo S, Li X, Lindsay L, Yau V, Keebler D, et al. Prognostic model to identify and quantify risk factors for mortality among hospitalised patients with COVID-19 in the USA. *BMJ Open* 2021;11(4):e047121. doi:[10.1136/bmjopen-2020-047121](https://doi.org/10.1136/bmjopen-2020-047121)
12. Cobre A de F, Böger B, Fachí MM, Vilhena R de O, Domingos EL, Tonin FS, et al. Risk factors associated with delay in diagnosis and mortality in patients with COVID-19 in the city of Rio de Janeiro, Brazil. *Ciênc Saúde Coletiva* 2020;25:4131-40. doi:[10.1590/1413-812320202510.2.26882020](https://doi.org/10.1590/1413-812320202510.2.26882020)
13. Sáez-García MA, García-Anaya MP, Sánchez-González B, Fernández-Pascual C, Gracia-Martínez M, Marqueta-García O, et al. La mortalidad del primer cuatrimestre de 2020 en la pandemia por COVID-19. Análisis del Comité de Mortalidad del Hospital Central de la Defensa «Gómez Ulla», Madrid. *Sanid Mil* 2020;76(2):64-70. doi:[10.4321/s1887-85712020000200003](https://doi.org/10.4321/s1887-85712020000200003)
14. Rodríguez-Zúñiga MJM, Quintana-Aquehua A, Díaz-Lajo VH, Charaja-Coata KS, Becerra-Bonilla WS, Cueva-Tovar K, et al. Factores de riesgo asociados a mortalidad en pacientes adultos con neumonía por SARS-CoV-2 en un hospital público de Lima, Perú. *Acta Médica Peru* 2020;37(4):437-46. doi:[10.35663/amp.2020.374.1676](https://doi.org/10.35663/amp.2020.374.1676)
15. Valenzuela Casquino K, Espinoza Venero A, Quispe Galvez JC, Valenzuela Casquino K, Espinoza Venero A, Quispe Galvez JC. Mortalidad y factores pronósticos en pacientes hospitalizados por COVID-19 en la Unidad de Cuidados Intermedios de un hospital público de Lima, Perú. *Horiz Méd Lima* [Internet] 2021[citado 2021 may 22];21(1). Available from: http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S1727-558X2021000100004&lng=es&nrm=iso&tlng=es. doi:[10.24265/horizmed.2021.v21n1.05](https://doi.org/10.24265/horizmed.2021.v21n1.05)
16. Yupari IL, Aguirre LB, Azabache JR, Sevillano JB, Díaz AR. Factores de riesgo de mortalidad por COVID-19 en pacientes hospitalizados: Un modelo de regresión logística. *Rev Fac Med Humana* [Internet] 2020[citado 2021 may 24];21(1). Available from: <https://revistas.urp.edu.pe/index.php/RFMH/article/view/3264>. doi:[10.25176/RFMH.v21i1.3264](https://doi.org/10.25176/RFMH.v21i1.3264)
17. Zhang N, Wang C, Zhu F, Mao H, Bai P, Chen L-L, et al. Risk Factors for Poor Outcomes of Diabetes Patients With COVID-19: A Single-Center, Retrospective Study in Early Outbreak in China. *Front Endocrinol* [Internet] 2020[citado 2021 may 24];11. Available from: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fendo.2020.571037/full>. doi:[10.3389/fendo.2020.571037](https://doi.org/10.3389/fendo.2020.571037)
18. Cai Y, Shi S, Yang F, Yi B, Chen X, Li J, et al. Fasting blood glucose level is a predictor

- of mortality in patients with COVID-19 independent of diabetes history. *Diabetes Res Clin Pract* [Internet] 2020 [citado 2021 may 24];169. Available from: [https://www.diabetesresearchclinicalpractice.com/article/S0168-8227\(20\)30690-2/abstract](https://www.diabetesresearchclinicalpractice.com/article/S0168-8227(20)30690-2/abstract). doi:10.1016/j.diabres.2020.108437
19. Huang Y, Guo H, Zhou Y, Guo J, Wang T, Zhao X, et al. The associations between fasting plasma glucose levels and mortality of COVID-19 in patients without diabetes. *Diabetes Res Clin Pract* [Internet] 2020 [citado 2021 may 24];169. Available from: [https://www.diabetesresearchclinicalpractice.com/article/S0168-8227\(20\)30701-4/abstract](https://www.diabetesresearchclinicalpractice.com/article/S0168-8227(20)30701-4/abstract). doi:10.1016/j.diabres.2020.108448
 20. Caliskan T, Saylan B. Smoking and comorbidities are associated with COVID-19 severity and mortality in 565 patients treated in Turkey: a retrospective observational study. *Rev Assoc Médica Bras* 2020;66:1679-84. doi:10.1590/1806-9282.66.12.1679
 21. Ménager P, Brière O, Gautier J, Riou J, Sacco G, Brangier A, et al. Regular Use of VKA Prior to COVID-19 Associated with Lower 7-Day Survival in Hospitalized Frail Elderly COVID-19 Patients: The GERIA-COVID Cohort Study. *Nutrients* 2020;13(1):39. doi:10.3390/nu13010039
 22. Barragán BS, García MIA, Castillo KAC, Romero SL, Marquina JSS. Vacuna BCG e indicadores de mortalidad y morbilidad por COVID-19 en países con curva epidémica consolidada. *Horiz Sanit* 2020;19(3):415-26. doi:10.19136/hs.a19n3.3881
 23. Ferrándiz Espadin R, Cieza Zevallos J, Ferrándiz Espadin R, Cieza Zevallos J. Relación de los indicadores económicos, sociodemográficos, de salud y de desarrollo social con el curso de la mortalidad por COVID-19 en los primeros 120 días de pandemia. *Rev Médica Hered* 2021;32(1):20-32. doi:10.20453/rmh.v32i1.3944

RESUMEN

Introducción: La aparición de un nuevo coronavirus, el SARS-CoV-2, ha sido catalogado el 2019 como una pandemia por la OMS, teniendo hasta la actualidad más de 170 millones de infectados y 3.53 millones de fallecidos. **Objetivo:** El presente artículo tiene como objetivo realizar una revisión de la bibliografía publicada sobre los factores de riesgo asociados a mortalidad en pacientes con COVID-19. **Métodos:** La revisión se realizó a través de la búsqueda electrónica de diversos artículos científicos relacionados con el tema. Se utilizó la pregunta PEO: ¿Cuáles son los factores de riesgo asociados a mortalidad en pacientes con COVID-19? Las fuentes de búsqueda fueron PubMed, Scielo y Google Scholar. Las palabras clave fueron: “coronavirus infections”, en combinación con “risk factors” y “mortality”; “infecciones por coronavirus” junto con “COVID-19”, “factores de riesgo” y “mortalidad”. Se seleccionaron los artículos publicados desde 07 de mayo de 2020 hasta 28 de abril de 2021. **Resultados:** De los 76 artículos encontrados se descartaron 57 por no cumplir con nuestros criterios de inclusión y exclusión, quedando 19 artículos para esta revisión. Los factores de riesgo significativos para mortalidad por COVID-19 fueron: Edad > 60 años, sexo masculino, estancia hospitalaria prolongada, presencia de comorbilidades, presencia de signos y síntomas de la enfermedad y biomarcadores alterados, etc. **Conclusión:** Diversos factores de riesgos se asocian a mortalidad por COVID-19: Edad > 60 años, sexo masculino, estancia hospitalaria prolongada, presencia de comorbilidades, presencia de signos y síntomas de la enfermedad y biomarcadores alterados entre otros. **Palabras clave:** Infecciones por coronavirus; factores de riesgo; mortalidad (fuente: DeCS – BIREME)

Single-use systems bioreactors in the biopharmaceutical industry and its use in SARS-CoV-2 vaccine's candidates production.

A review

MF Pazmiño¹, VA Terán¹, SJ Calderón¹, KV Gaona¹, RA. Mihai^{1,2}, JM Pais-Chanfau^{2,3} and LE Trujillo^{1,2,*}

¹Departamento de Ciencias de la Vida. Carrera de Ingeniería en Biotecnología. Universidad de las Fuerzas Armadas ESPE, Sangolquí, Ecuador. ²Grupo de Investigación de Biotecnología Industrial y Bioproductos. CENCINAT, CICTE, Sangolquí, Ecuador. ³FICAYA, Universidad Técnica del Norte (UTN), Ibarra, Imbabura, Ecuador

*Corresponding author: Dr. Luis E. Trujillo - Grupo de Investigación de Biotecnología Industrial y Bioproductos. CENCINAT, CICTE, Sangolquí, Ecuador. Tel.: +593 97 937 6504. E-mail:letrujillo3@espe.edu.ec

ABSTRACT

Single-Use-Systems (SUSs) Bioreactors, also known as disposable bioreactors, have become an integral part of biotechnology manufacturing facilities for bioproducts with a potential market expecting a growth rate of nearly 15.5% over the forecast period: 2018 to 2023. SUSs bioreactors are comparatively safe, simple, and flexible than their stainless-steel bioreactors counterparts thus, their usage is being augmented in the biopharmaceutical industry mainly in planning fast tracks of complex projects, including those related to the SARS-CoV-2 pandemic. Thus, the use of SUSs has become an effective alternative for the rapid production of vaccine candidates. However, some technical and operational disadvantages still hamper their worldwide use. This review gives a rational insight into SUSs bioreactors use, types, operational parameters and new applications in the biopharmaceutical industry. Likewise, the appropriate parameters and limitations of this equipment, focusing on its use for vaccine production against COVID-19 are also discussed. **Key words:** single-use bioreactor systems; SARS-CoV-2; viral vaccine production; scale-up; biopharmaceutics

INTRODUCTION

According to the growing global demand, it is clear that next-generation vaccines will be produced using recombinant organisms and Single-Use Systems (SUSs) including SUSs bioreactors addressed to increase production capacities with reduced costs. SUSs devices, in general, refer to bioprocessing equipment designed to be used once or in a single production campaign and then discarded.^[1]

The description above can be evidenced in the SARS CoV-2 pandemic. The worldwide presence of SARS-CoV-2 affected almost all industries and social functions globally, including the biopharmaceutical industry, and with it the bioprocesses for vaccines or its candidate's production.^[2]

^{3]} This fact has brought, promptly, a series of significant changes that include existing production

practices and/or some preexisting trends aimed at an adaptation process to face this dramatic new situation.

Therefore, the new technology in this pandemic contributes to the rapid development and production of candidate vaccines, therapies, equipment, and diagnostics, all at the same time. Also, according to Kulkarni (2019) and Macdonald (2020), the changes that this global resource mobilization will bring to the biopharmaceutical industry include^[3, 4]: 1) *Single-use systems*, there will be more SUSs in the new process lines and facilities; 2) *Process intensification*, faster bioprocessing with smaller facilities and less staff; 3) *Greater automation*, Plug and Play technology which allows switching between batches, with single-use bioprocessing, five times faster than the traditional process with a stainless steel environment; and 4) *Greater biosecurity*, security for both, production operations and research personnel.

Assuming only two or three pandemic-related vaccines or biotherapeutics are entering the market, each one will likely require the manufacture of hundreds of millions, if not billions, of doses per year. This will require multiple installations. For example, only vaccine manufacturing could involve 4,000 SUSs/year with a total production of eight million liters of culture media per year.^[4]

It is considered that SUSs demand, including SUSs bioreactors, will increase with the pandemic. It is also true that, since some years ago there was a significant increase of SUSs use in the biopharmaceutical industry, especially in the production of proteins from mammalian cell cultures⁵.

It has also been proven that with the use of SUSs, for example in mammalian cell cultures titers, production can be increased from mg / L to g / L by improving the bio-manufacturing of SUSs, which has reduced goods cost during the last 30 years.^{[6]n=5}

SUSs bioreactors versatility and potential capabilities positions them as an ideal system in the bioprocess industry as an alternative to conventional glass and stainless steel bioreactors, offering greater flexibility in the bioprocess and ease of operations however, only a five-fold volume expansion is achievable in a single-use stirred tank bioreactor, which in turn, necessitates intermediate equipment to scale up the culture to production volume. This study introduces a two-chamber single-use bioreactor that is capable of cell culture expansion from 1 to 50 L. The prototype is a proof of concept that can help users save costs of purchase and qualification of equipment, reduce factory footprint, and reduce the risk of contamination during culture transfer from one intermediate bag to another. The prototype is made of two chambers of different volumes, interconnected as a single, closed system. The design and construction of the prototype is described in detail and results from the engineering characterization (e.g., mixing time, power input per unit volume, and oxygen mass transfer coefficient).^[7, 9]

This work provides, for the first time, an up-

dated overview to academics and researchers, pointed to the use of single-use devices, specifically disposable bioreactors, in the production of viral vaccines, other biopharmaceutical applications and possible challenges of SUSs bioreactors in the race for the production of vaccine candidates in the fight against COVID-19 worldwide.

WHAT ARE SINGLE-USE SYSTEMS (SUSs) DEVICES?

SUSs include upstream or downstream devices such as bioreactors, membranes, mixing systems, connectors, buffer containers, etc. They are mainly composed of plastic material or other biodegradable biopolymers sealed and sterilized by radiation.^[10] Figure 1 shows the trend in the use of different disposable components for bioprocessing between 2018 and 2019, including SUSs bioreactors.

Market behavior, as shown in Figure 2, shows a preference for SUSs use. SUSs bioreactors preference in bioprocesses has been increasing since 2013 with a growing projection to 2023 when compared with its stainless-steel counterparts (Figure 3).

Figure 1. Trend towards the use of disposable single-use elements in bioprocesses 2018-2019. Sources: 15th and 16th Annual Report and Survey on Biopharmaceutical Manufacturing April 2018 and 2019 respectively.

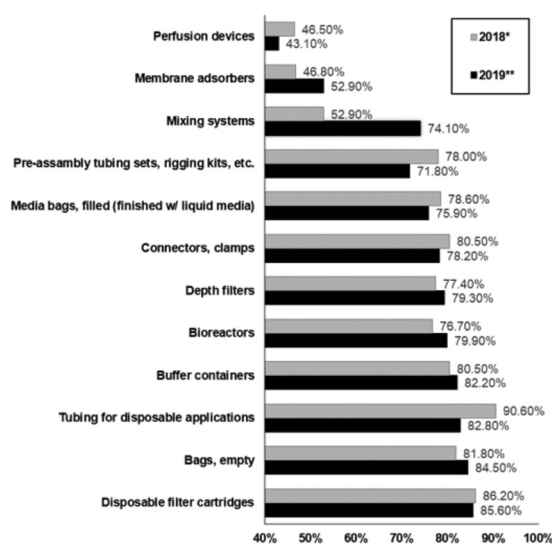


Figure 2. Projection of Single-Use Systems Bioreactors market 2013-2023.

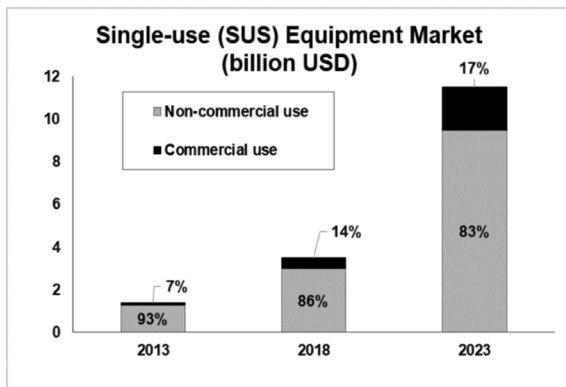
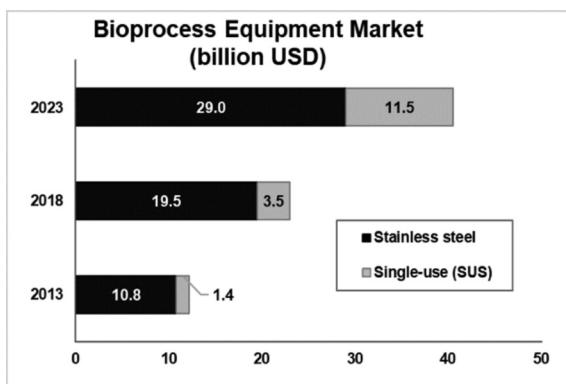


Figure 3. Market Comparison of Stainless Steel vs SUSs 2013-2023.



SINGLE-USE BIOREACTORS VS. CONVENTIONAL BIOREACTORS

Among the indisputable operational and productive advantages of SUSs bioreactors we can find:

- 1- Production time saving, since SUSs eliminate the need for re-sterilization and validation of cleaning systems, which ensures a lower cross-contamination risk.^[11]
- 2- Low operational costs and reduced fixed capital investment because of the limited manpower and infrastructure needed.^[11]
- 3- The final product can enter the commercialization process more expeditiously compared to the products obtained using conven-

tional bioreactors.^[11, 12]

- 4- They allow fast and flexible manufacture. For that reason, SUSs are used to accelerate commercialization in the production of antibodies, vaccines, and therapeutic cells.^[13]

Consequently, SUSs have an advantage over stainless steel bioreactors for large-scale production of vaccines. Thereby, figure 4 shows some limitations of conventional bioreactors such as cross contamination, high water waste, a need for sterilization process, large production times and high cost and energy. These characteristics create a tendency for the biopharmaceutical industry to migrate towards a more flexible and agile production using SUSs.

Figure 4. Advantages of Single-Use Systems over conventional bioreactors using different operational and productive parameters.

Single Use System Bioreactor	vs.	Conventional stainless steel Bioreactor
<p>↓ Reduced risk of contamination between batches</p> <p>LO</p>	<p>CROSS CONTAMINATION</p>	<p>Requires additional purification steps</p> <p>HI</p>
<p>↓ ~ 10 000 liters of water consumption</p>	<p>WATER WASTE</p>	<p>~ 100 000 liters of water consumption</p>
<p>↓ Already sterile plastic bag and complements</p>	<p>STERILIZATION PROCESS</p>	<p>Continuous resterilization is necessary</p>
<p>↓ Time saving enables continuous processing</p>	<p>TOTAL PRODUCTION TIME</p>	<p>Time in between batches slows down the response time</p>
<p>↓ Low capital investment and maintenance costs, utility savings</p>	<p>COSTS</p>	<p>Associated to complex steps and infrastructure</p>
<p>↓ ~ 4 500 MJ +36% CO2</p>	<p>ENERGY DEMAND</p>	<p>~ 8 000 MJ</p>
<p>↑ Easily discarded or incinerated</p>	<p>DISPOSAL</p>	<p>Not disposable. Sanitization is needed for each batch</p> <p>↓</p>

MAIN TYPES OF SUSs USED IN BIOPHARMACEUTICAL APPLICATIONS

Bioreactor design has evolved to meet technical requirements for vaccine manufacturing

since the early 1940s when the use of microorganisms in vaccine manufacturing was the main practice, until the use of mammalian cells. Mammalian cells had become a technical challenge for several companies, forcing them to continuously develop innovative products and workflows.^[14] As a result, SUSs designs respond to the changing needs not only for the manufacture of vaccines but also for the production of cells, vectors, recombinant proteins, antibodies and secondary metabolites. In this regard, different systems are being designed to achieve these objectives, some of the most used in the biopharmaceutical industry are described below.

STIRRED TANK SUSs BIOREACTORS

Single-use stirred tank bioreactors are a viable alternative for culturing animal cells because of their high throughput, flexibility, and low cross-contamination. They consist of a plastic container with a built-in impeller, contained within a steel tank that facilitates heat transfer.^[15]

Agitated tank SUSs have successfully replaced their stainless-steel counterparts. Kazemzadeh et al. (2018) evaluated the effect of gas volumetric flow rate, impeller speed on shear rate, gas retention and bubble diameter for an angular-axis SUSs stirred tank bioreactor.^[16] This study also determined that the mixing system is similar to that of conventional stirred tank bioreactors and meets the requirements for culturing cells.

Currently, the two main manufacturers of this type of SUSs are Thermo-Fisher and Xcellerex and the main commercial brands are Allegro™ STR200, BioBLU®, bioReactor, BIOSTAT® Cultibag STR200, CerCell, iCELLis® fixed-bed bioreactor, Mobius® CellReady, Sartorius Ambr®, SmartVessel™ / HyPerforma™, and Xcellerex™ XDR.^[15]

Vaccine development, viral vectors and cell growth are the most recent application of this type of SUSs. Also, it has been proven that the combination with microcarriers in the system provides good results.^[17] Lawson et al. (2017) achieved a 43-fold expansion of human mes-

enchymal stromal cells (hMSC) by incorporating microcarriers in the bioreactor.^[18] pH and dissolved oxygen (DO) The expanded cells showed inhibition of T cell growth and inducibility of indoleamine 2,3-dioxygenase. A similar study was conducted by Dufey and his colleagues (2016) who used the BioBLU® 0.3c system and generated $1 \times$ cells in a 250 mL working volume.^[19] On the other hand, Yang et al. (2019) developed an expansion process with microcarriers for HEK293T and Vero cells growth, obtaining a maximum cell concentration of $1.5 \times$ cells / mL and $3.1 \times$ cells / mL with the XDR-50 and XDR-200 bioreactors respectively.^[17]

Other successful studies have shown the potential of these SUSs for the production of viral vaccines, and vectors. In 2019, Fedosyuk et al. manufactured vaccine candidates against rabies, malaria and Rift Valley fever, using a type of adenovirus in a single-use stirred tank bioreactor²⁰.

OSCILLATING SUSs BIOREACTORS

Oscillating wave bioreactors are easy to use and mainly suitable for shear sensitive cell cultures, also displaying comprehensive options for process control and monitoring. Therefore, it has several useful applications for example in cell bank processes and seed inocula within the upstream bioprocess for various cell types: CHO cells, NS0 cells, Escherichia coli, stem cells in clinical applications, insect cells, Madin-Darby Canine Kidney cells (MDCK), HEK 293, algae and cyanobacteria^{11,21,22}.

These type of SUSs generally consist of a biocompatible polymer bag placed on a rocker unit which enables the medium of the bag to be gently mixed through rocking motion.^[23] Some of the available platforms include: Biostat® RM, Flexsafe® RM Bags (Sartorius AG) and Wave Bioreactor™ (Cytiva, GE, US).^[24]

However, there are certain limitations in the characterization of oscillating bioreactors, mainly from the lack of information. The mass transfer of gas-liquid oxygen in these systems depends on the surface aeration with

the air drag of the breaking waves during the forward and backward rolling action.^[11] The energy input on gas-liquid mass transfer and mixing in the bioreactor is unknown. Bai et al. (2019) determined that the gas-liquid mass transfer and mixing time decrease with increasing energy input.^[11] Still, a more detailed investigation is necessary to gain more technical information.

Due to its rapid process development and clinical manufacturing characteristics, the oscillating bioreactor can be used in cell-based immunotherapy. Meng and colleagues (2018), took advantage of this kind of bioreactor in the production of peripheral blood mononuclear cell (PBMC), Cytokine-induced killer cells (CIK), Natural Killers (NK), and Dendritic cells (DCs) for clinical trials.^[21] The achieved results were promising for cell expansion, generating effective antineoplastic CIK and NK cells; which is an alternative for the production of mammalian cells on a large scale under good manufacturing practices conditions with useful therapeutic applications.^[21]

The baculovirus expression system is widely used for the production of recombinant proteins because of its versatility and high level of protein expression. Given the advantages of using this expression system, Ghasemi et al. (2019) analyzed the implementation of a single-use wave bioreactor for the expression of human papillomavirus L1 protein in infected/uninfected insect cells, obtained from *Spodoptera frugiperda* (Sf9) and derived from *Trichoplusia ni* (Tn-5). The effect of the specific oxygen absorption rate (SOUR) was evaluated to scale the process. The results obtained the highest SOUR values after Tn-5 cell infection. The wave bioreactor system (GE, US) used did not use bubbles, which demonstrated minimal shear impact on cells.^[23]

The application of single-use bioreactors studied in fungal cultures is of great interest due to the ability to synthesize secondary metabolites with biological activity. *Aspergillus niger* is a filamentous fungus with the ability to synthesize non-ribosomal peptides that show antibacterial, antifungal, insecticidal, anthelmintic, and anticancer activities.^[25]

Kurt and his collaborators (2018) evaluated the heterologous production of the commercial drug enniatin B and the hydrodynamic conditions of *A. niger* cultivated in a disposable two-dimensional rocking motion bioreactor (CELL-tainer[®]) compared to a conventional stirred bioreactor (BioFlo STR). It was observed that enniatin B titers obtained with BioFlo STR were higher than those obtained with CELL-tainer[®]. Although the values were not competitive with the conventional system, the use of these SUSs can be considered for the culture of mutant strains sensitive to shear, as well as for obtaining high cell density cultures or fast biomass accumulation.^[25]

In the pharmaceutical applications of oscillating SUSs using plant cells, Khojasteh et al. (2016) studied the cell suspension cultures of *Satureja khuzistanica*, which were evaluated for the production of rosmarinic acid (RA), a secondary metabolite with biological activity in slowing down the development of Alzheimer's and as an anti-cancer agent. A mechanically driven single-use bioreactor (BIOSTAT RM 20/50 from Sartorius Stedim Biotech) was used for the study with a maximum RA production of 3.1 g / L and a biomass productivity of 18.7 g / L with methyl jasmonate as an inducer.^[26]

Also, Hidalgo and his collaborators (2017) evaluated the plant cell culture of *Centella asiatica*. This plant is used in traditional medicine for the treatment of dry skin conditions, leprosy, varicose ulcers, eczema and / or psoriasis due to its centelosides. The use of a 2L CellBag (GE Healthcare Bio - Sciences AB, Uppsala, Sweden) resulted in a successful growth of *C. asiatica* cell line, achieving a growth index of 4.8 with a final production of centeloside of 7.3 mg / g dry weight using combined treatments with inducers, crop feeding and natural sources of amyryns.^[26]

PERFUSION SUSs BIOREACTORS

The implementation of continuous operations, also called perfusion systems, can obtain expensive biological products in small volumes. These systems are limited because they require continuous feeding of new media and disposal of the used media. In this SUSs

model, cells are grown in a plastic bag where cells are retained in the bioreactor through the use of perfusion equipment such as alternate tangential flow devices, cross flow filters, centrifuges, settlers, rotating filters, hydrocyclones or by the use of hollow capillary fibers, flat plates, membranes and microcarriers. The advantages of this system are the ease of continuous culturing of cells due to the lower possibility of accumulation of waste products or filter clogging, flexibility, low cost, improved quality, speed, minimization of the probability of any product inhibition and high product yield.^[6, 28, 29]

These SUSs are used successfully in the production of complex proteins/enzymes.^[6] They provide good nutrient distribution and excellent oxygen transfer without gas bubbles or shear forces, which make them suitable for anchorage-dependent cell line cultures and virus production.⁶ There are many manufacturers in the development of these systems such as Pall Life Sciences, Applikon Biotechnology, Sartorius, AcuSyt, GE Healthcare, PerfuseCell™, with trademarks like ambr® 250 perfusion, CellMembra™, CellRetention™, CellTernate™.^[28, 31]

In one of its applications (2020), three processes for the manufacture of monoclonal antibodies produced by Chinese hamster ovary (CHO) cells were compared.⁶ The used scheme achieved a substantial improvement in titration through intensified seed culture strategies. Besides, these systems can also achieve a rapid and economical process for the production of adenoviruses under good manufacturing practices conditions.^[30]

Also, Coronel and colleagues (2019) evaluated influenza A virus production in a single-use orbital shaken bioreactor with perfusion systems. The study demonstrated that the cell line used, AGE1.CR1pIX, in suspension obtained large cell densities (50 ×10⁶ cells / ml), cell viability and short doubling time using tangential flow filtration (TFF) and alternating tangential flow filtration (ATF).^[32]

FIXED BED SUSs BIOREACTORS

Fixed-bed SUSs are highly automated and allow process scaling.^[33] Due to their low shear

system, they have been used successfully to cultivate mammalian cells and have potential applications for vaccine manufacture.^[8, 33, 34] Trademarks of this type of SUSs include: iCELLis®, developed by PALL; Bioreactor scale X, from Univercells; BelloCell® (laboratory scale) and TideCell002 (industrial scale), both from Cesco Bioengineering. The parts of Fixed Bed SUSs bioreactors are: thermocouple, feed line, preheating zone, electrical element, alumina jacket, grid, quartz beads, catalyst bed, asbestos, fire brick, thermocouple, furnace outer wall, and product line.^[35]

iCELLis® SUSs, for example, are compact, fixed-bed bioreactors with an integrated perfusion system. High yields of viral vaccines, recombinant proteins, adeno-associated viral vectors and retroviral vectors have been produced in these bioreactors.^[33, 34] Valkama et al. (2018), tested clinical scaling with the PALL iCELLis® bioreactor, and 293T adherent cells for the production of lentiviral vectors, optimizing the production parameters.^[34]

On the other hand, scale-X bioreactors have a variety of growth surfaces: scale-X 'hydro' (< 3 m²), 'carbo' (10-30 m²) and 'nitro' (200-600 m²).^[33] Nogueira et al. (2019) used the scale-XTM carbo system to produce a recombinant vaccine against vesicular stomatitis virus using Vero cells.^[36] The results detailed a 4-log increase in virus production when using the bioreactor, demonstrating higher virus production per surface area compared to classical production. In addition, the scale-X carbo bioreactor avoids the limitation of suffering a decrease in production efficiency in scaling up, that other fixed-bed bioreactors have, by increasing the height of the bed design while maintaining the diameter to limit the impact.

Also, BelloCell and TideCell002 SUSs, were used in the cultivation of MDCK and Vero cells for the production of vaccines against H5N1 and H7N9 viruses.^[20] The data showed that TideCell002 can produce 10-20 L of vaccine per practice and that the process is 20 times higher in volume compared to the BelloCell-500A® system. Due to the linear scaling of the TideCell002 system, researchers consider it easy for scaling to 500-1000L bioreactors.

VERTICAL WHEEL SUS BIOREACTORS

Single Use Vertical Wheel Bioreactors (SU-VW) are available in a wide range of scales, from 100 mL to 80 L. Agitation in these bioreactors is provided by a large vertical impeller, which when combined with a U-shaped bottom allows better homogenization of the content with a reduced energy input.^[36]

SUVWs have been successful in the production of various cells such as human mesenchymal stem cells (MSCs), embryonic stem cells (ESC), pluripotent stem cells (PSC), and chondrocytes. As a very significant advantage of SUVWs, compared to traditional bioreactors, cells are exposed to lower shear levels.^[36, 37]

Besides, SUVWs have been successfully used for the expansion of human-induced pluripotent stem cells (hiPSC) as floating aggregates because they show a promising alternative for drug industry and cell-based therapies. To carry out this experience, Nogueira et al. (2019) filled a PBS MINI 0.1 (PBS Biotech) bioreactor with 60 mL of working volume.^[36] Two different culture media, mTeSR1 and mTeSR3D, were tested, demonstrating that mTeSR3D supports the expansion of hiPSC stem cells, although with lower cell density than when mTeSR1 was used. In addition, media supplemented with dextran sulfate allowed to obtain a higher cell density with one less day of culture. Therefore, according to the obtained results, SUVWs can be considered as a promising technology for the bioprocessing of hiPSC.

GENERAL PARAMETERS TO BE CONSIDERED FOR VACCINE PRODUCTION AND OTHER BIOPHARMACEUTICAL APPLICATIONS USING SUSs.

The steady increase in the manufacture of biologics, the patent expiration for the use of highly successful drugs / molecules, as well as the limited number of potential products in the pipeline, have motivated companies to adopt new techniques and technologies. SUSs are a viable solution for which, different parameters, such as: type of host cells to be used, type of SUSs and operational variables, have been es-

tablished by different authors to meet the desired results as shown in Tables 1 and 2:

SUSs update in the production of vaccine candidates against SARS-CoV-2

By the end of 2019, China reported the presence of the severe acute respiratory syndrome SARS-CoV-2.^[48] Therefore, in March 2020, due to its rapid worldwide spread, it was declared a pandemic by the World Health Organization (WHO).

Since then, several vaccine formulations against COVID-19 have been developed and registered mainly in Asia, Europe and North America since August 2020.^[49] Also Latin America joined the race of developing an appropriate vaccine candidate.^[50, 54] In all such research and production efforts, SUSs devices, including SUSs bioreactors are being applied as a cutting edge technology in the clinical production of biopharmaceuticals.^[55]

To generate rapid results against the COVID-19 pandemic, the U.S Department of Health and Human services through the Advanced Biomedical Research and Development Authorization (BARDA) created a public-private partnerships called Centers for Innovation in Advanced Development and Manufacturing (CIADM) in order to develop countermeasures to medical emergencies.^[56]

The Bayview campus of Emergent Biosolutions was selected as one of the three CIADMs due to its experience in the employment of single-use technology for rapid, high-volume manufacturing of vaccines and therapeutics including those related to SARS-CoV-2.^[56] Emergent Biosolutions announced the development and manufacture of its COVID-19 vaccine

candidates in collaboration with the Johnson & Johnson Company, which investigated genetically modified adenovirus-based vaccines against SARS-CoV-2.^[57] They also settled an agreement with Novavax for the manufacture of a vaccine candidate and with Vaxart in the development of an oral vaccine for COVID-19.^[58] On June 11, 2020, Emergent BioSolutions declared the provision of its services by using

single use technology for the large-scale development and the manufacturing of AstraZeneca's AZD1222 vaccine candidate, a viral vector-based vaccine that contains genetic material from the SARS-CoV-2 Spike (S) protein.^[57]

On the other hand, CanSinBio Biologics Inc. and the Institute of Bioengineering of the Academy of Military Medical Sciences used the single-use bioreactor BIOSTAT® STR for the production of the recombinant adenovirus vaccine Ad5-nCoV due to its advantages in bioprocess development time, scalability, bioprocess flexibility and cross contamination risks reduction.^[59] The Biostat STR® system includes a BioPAT® toolbox that monitors the process and the Flexsafe®STR single-use bags that range from 50 L to 2000 L.^[60, 61] The process of

Table 1. General parameters and variables to take into account for Single-Use Systems bioreactors use.

PARAMETER	EQUATION AND VALUES	BIOREACTOR TYPE	APPLICATION	REF.
Reynolds number for the liquid phase, $R_{(L)}$	$R_{(L)} = \frac{\omega L^2}{\nu_L} S(\alpha) \text{ Ec. 1}$ <p>L is the length of the culture bag, ν_L is the kinematic viscosity of the liquid phase and α is an operational parameter</p> <p>Values between 2.0×10^4 to 1.5×10^5</p> <p>The need of low shear levels is measured by low Reynolds number values.</p>	ReadyToProcess Bioreactor WAVE™25	Scale-up of bioprocesses focused on non-adherent animal cells	[16, 38]
Oxygen transfer coefficient, K_{La}	$K_{La} = 13,423 R_{e(L)}^{0,522} R_{e(G)}^{0,664} S_C^{0,572} [S^{-1}] \text{ Ec. 2}$ <p>$R_{e(G)}$ is Reynolds number for the gas phase, S_C is Schmidt's number for the liquid phase and $R_{e(L)}$ is the diffusivity coefficient of oxygen in the liquid phase.</p> <p>Values between 2.83-13.55 h⁻¹</p>	Aerated stirred bioreactor		[38]
Stirring	Viral vectors: 50 rpm	WAVE		
Temperature, T°	hMSC cells: 37° C Viral vectors: 33° C	AmProtein		
Dissolved oxygen, DO	hMSC cells: 80% Viral vectors: 55%.	Current Perfusion	Support expansion of cells and scale-up	[30, 38]
pH	hMSC cells: 7.4 and 7.6 Viral vectors: 7.2-7.4	Bioreactor and Bioflo310® bioreactor		
Volume demand for oxygen, $Q_{(O_2)}$ and	$Q_{(O_2)} = \frac{\mu X}{Y_{(O_2)}}$ Ec. 3 $HER = 0,12 Q_{(O_2)} \text{ Ec. 4}$	SUSs	Theoretical and practical considerations for the	[39]
Heat transfer (HER)	HER: heat evolution rate Stirring 350 rpm Aeration : None HER: 5587 BTU/h (1637 W)		design and operation of single-use fermenters for microbial cells and their extension, with the aim of using single-use bioreactors in microbial fermentations	
Growth rate of a crop/ oxygen uptake	Yeast: 130 - 140 OD Pseudomonas: 200 - 370 OD E. coli: 150 - 160 OD and 30% dissolved oxygen			
Energy input	$\frac{P}{V} = \frac{N_p n^3 p d^3}{V}$ <p>P/V is the energy input per volume, P is the power input (W/m^3), V is the volume (m^3), N_p is the Newton number of the impeller or the power number of the impeller, n is the stirring speed (r/s), N_p is the density of the culture "medium (kg/m^3), d is the diameter of the impeller (m)</p>		Determining a suitable stirring rate ' for HEK293T and Vero cell culture in bioreactors is key to the scaling process	[17]

Table 2. Cell types produced in various applications using Single-use Systems bioreactors.

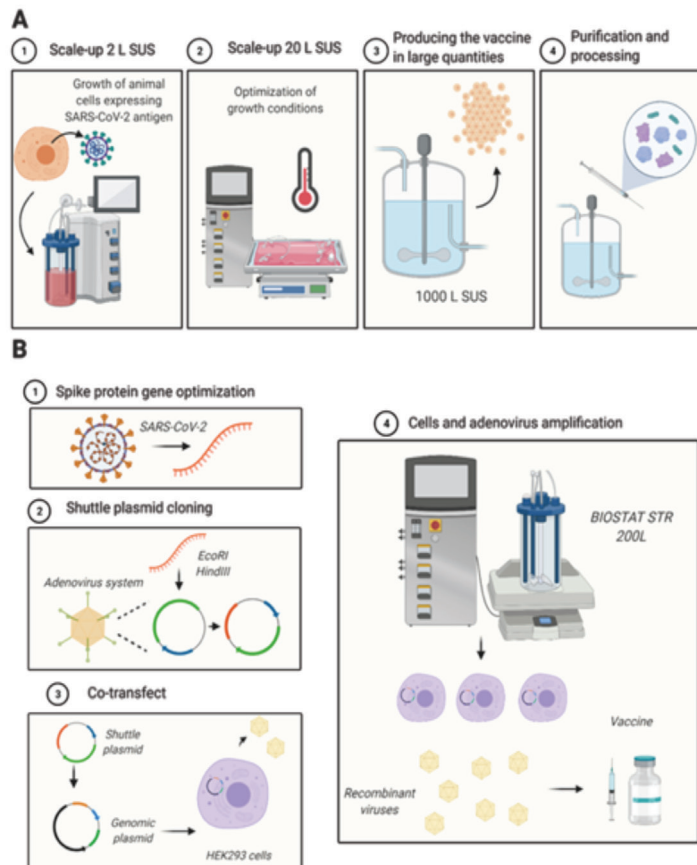
CELLS TYPES	FEATURES	BIOREACTOR TYPE	APPLICATIONS	REF.
MSCs	Mesenchymal stromal cells: Multipotent and immunomodulatory adult cells. They are derived from adult tissues, bone marrow, adipose tissue, the umbilical cord, and the placenta.	Biorreactor Mobius® 50 L single-use stirred tank	Cell therapy	[18]
HL-60 cell line	Human acute promyelocytic leukemia cells: Non-adherent hematopoietic cells are sensitive to hydrodynamic effects in cultures.	WAVE 25 Bioreactor with ReadyToProcess WAVE™ 25 System	Studies on the cytotoxic effects of possible antileukemic drugs. Gene therapy and as a source of blood-derived products.	[38]
CHO	Chinese hamster ovary cell: Cell growth in culture can be affected by leached (toxic) compounds, such as bis (2,4-di-tert-butylphenyl) -phosphate or bDTBPP.	WAVE bioreactors	Production of recombinant therapeutic proteins.	[22, 37]
VERO	Continuous African green monkey kidney cell lines: They depend on the anchor for their growth and are susceptible to a wide range of viruses.	BelloCell (tabletop scale) and TideCell (industrial scale) Fixed bed bioreactor	Production of H5N1 and H7N9 influenza viruses for the vaccine manufacture. Production of a live recombinant vaccine against vesicular stomatitis virus containing the glycoproteins of Lassa fever virus. Production of vaccines against rabies, poliomyelitis and enterovirus.	[8, 33, 40]
HEK293	Human kidney embryonic cells: Used for more than 30 years. They grow in suspension and in a serum-free environment at cell densities up to 20 million cells/ml	XDR-50 ACP perfusion bioreactor B BIOSTAT®STR Xcellerex™MXDR-10 ReadyToProcess WAVETM25	Large and small-scale production of recombinant adenovirus vectors. Production of Covid-19 vaccines: Ad5-nCoV (viral vector vaccine) and ChAdOx1 (recombinant Chimpanzee adenovirus vector vaccine)	[17, 30, 41, 43]
AGE1.CR.pIX	Avian Muscovy duck cell line: Can grow in scalable suspension cultures and adapt to chemically defined culture media.	OSB SB 10-X Shaker Orbital Bioreactor coupled with perfusion system	Production of Influenza A virus vaccine	[32, 44]
hiPSC	Human-induced pluripotent stem cells are cells derived from the reprogramming of adult somatic cells.	PBS MINI vertical wheel bioreactor	Production of antitumor vaccines in personalized medicine	[36]
Meg01	Human bone marrow megakaryoblasts from chronic myelogenous leukemia: Megakaryocyte (MK) progenitor cell line isolated from the bone marrow of patients with leukemia.	Orbital shaking bioreactor	Production of specific antigens and vaccines against dengue virus infection	[45]
MDCK	Madin-Darby canine kidney cells have well-defined cell connections, a rapid growth rate and are suitable for microscopic studies.	BelloCell y TideCell Oscillating bioreactors	Production of candidate vaccines for H5N1 clade II and H7N9 viruses	[8, 46]
ExpiSf9	Insect cell line adapted for high-density suspended growth	Cytiva 22 L Cellbag™ Disposable Bioreactor	Production of recombinant proteins from Baculovirus vectors	[47]

production for the Ad5-nCoV vaccine is described in figure 5.

Additionally, the Virology laboratory and the Bioprocess Engineering Group at Wageningen University use SUSs from Applikon Biotechnology for SARS-CoV-2 vaccine production. Their vaccine candidate is based on the production of the viral S protein using baculovirus and Sf9 insect cells as hosts. Their studies consisted of determining the optimal conditions for cell

growth and protein production in Sf9 cells. The micro-Matrix system (Applikon Biotechnology, Netherlands) was used for the control of DO, pH and temperature because it offers a total control of 24 independent bioreactors. Optimal conditions were also verified in the miniBio (single-use autoclavable bioreactor) of 500 mL and the AppliFlex ST SUSs bioreactor of 500 mL, which presents scalability characteristics (scalable to 20 L), is customizable, data generates in less

Figure 5. Strategies for COVID-19 Vaccine production by the use of SUSs systems, including SUSs bioreactors. A) General process for vaccine production applied to some candidates against SARS-COV-2. B) Production of the Ad5-nCoV non-replicating viral vector vaccine. The process begins with the optimization of the peak protein gene with UpGene software. This gene is subsequently cloned into a shuttle plasmid of AdMax adenovirus system (Microbix Biosystem, Canada) and co-transfected into HEK293 cells. Finally, for the high production of recombinant particles, cells are amplified using the single-use bioreactor BIOSTAT® STR from Sartorius.



time, has simple configuration of its operation and its flexible to the demands of the process.^[62, 63] However, in some studies, SUSs have been scaled up to 2000 L, but it could be a limitation if a volume greater than 2000 L is required^{5, [13]} Reactor brands that work with volumes of 2000 L are BIOSTAT® Cultibag STR200, Mobius® CellReady and Xcellerex XDRTM 5. The problems for achieving a scale-up greater than 2000 L focus on the structural soundness of the reactors and the leaks, but this approach is still under discussion.

However, ABEC, a leading global provider of pharmaceutical product development solutions and services, delivered SUSs for the vaccine manufacturing of Novavax's COVID-19 candidate, NVX-CoV2373, which consisted of six

4000 L Custom Single Run (CSR) bioreactors donated to the Serum Institute of India. The aim of the application of these SUSs was to promote a supply of NVX-CoV2373 vaccine throughout India and low/middle income countries doubling its productivity at a lower cost.^[64]

FINAL CONSIDERATIONS

The expected market for SUSs increased by 17.8% between 2016 and 2021, but it will continuously grow at a rate of nearly 15.5% over the forecast period, 2018 to 2023.^[65] This increment in SUSs systems has gained popularity because they have demonstrated that can provide an excellent option to adapt the

production capacity to both, research and production demands.^[66] This fact makes them a viable solution for mass production of different biological reagents in sensitive cells, antibodies or vaccine candidates to face pandemic-type situations such as COVID-19.

In the biopharmaceutical industry, the use of SUSs influences the production process with cost reduction, flexibility, time reduction when executing by eliminating additional steps and consequently with a reduction of cross contamination risks.^[67, 68] Also, its use significantly reduces process fluid waste, labor costs, and quality of in-situ validation requirements.

However, there are certain limitations in the use of these innovative SUSs mainly related to personnel training to deal with these new technologies, the challenges regarding the scaling up process due to the mechanical resistance of the bag's materials, as well as the optimization to determine appropriate working conditions at higher scales. Even so, the aforementioned limitations related to scaling up can be quickly overcome by the increasing automatization and the use of adequate biodegradable materials for their design.

Other possible limitations of SUSs are the risk of rupturing or leaking of disposable bags caused by their chemical, physical and biological properties; also, the migration of pollutants from the plastic material to the environment; and, the possible increase in operating costs due to the consumption of single-use materials such as bags, pipe filters, etc., resulting in high production of waste.^[69]

Despite the possible limitations, the use of SUSs is still a viable solution to the need for mass production of vaccines to face pandemic-type situations such as COVID-19. This is due to the advantages that these systems have over conventional stainless-steel bioreactors in terms of production time and costs. Especially, the manageable parameters of the SUSs could be adjusted, benefiting the cultivation of mammalian and insect cells necessary for the production of vaccines and other applications such as clinical cell treatment, production of therapeutic proteins, among others.

Continuous research is still needed to establish a guide so that we could determine which production way is the most appropriate

between conventional stainless-steel equipment and SUSs. The use of conventional or SUSs bioreactors will strongly depend on three main items: the purpose to be carried out, the bioprocess and the client specifications. These studies will be necessary to overcome as soon as possible any SUSs limitations in order to take advantage of its indisputable productivity advantages.

Acknowledgements

The authors thank the Universidad de las Fuerzas Armadas - ESPE and the Industrial Biotechnology and Bioproducts Research Group, Center for Nanoscience and Nanotechnology (CENCINAT), for the opportunity provided to us, as well as for their invaluable help and guidance during the development of this work.

Declarations:

The authors declare that they have no conflicts of interest, that the work has been approved by the ethics committee responsible in the workplace, and do not declare means of financing of the work carried out.

REFERENCES

1. Cappia J-M, Langlois C, Hogreve M, Hauk A, Wormuth K. Single-use Systems for Vaccine Manufacturing Addressing Biocompatibility, Integrity and Supply Chain Issues. *Sartorius Stedim Biotech* 2019; 11.
2. World Health Organization. Novel Coronavirus (2019-nCoV): situation report, 22. World Health Organ. 2020. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/330991>.
3. Kulkarni S. Paving the way to a bright future for single-use bioprocessing. *Eur Pharm Rev* 2019. <https://www.european-pharmaceuticalreview.com/article/85348/single-use-bioprocessing/>.
4. Macdonald GJ. COVID-19 Increases Demand for Next-Generation Bioprocessing Technology. *Genet. Eng. Biotechnol. News*. 2020. <https://www.genengnews.com/topics/bioprocessing/covid-19-increases-demand-for-next-generation-bioprocessing-technology/>.

5. Junne S, Neubauer P. How scalable and suitable are single-use bioreactors? *Curr Opin Biotechnol* 2018; 53: 240–247.
6. Xu J, Xu X, Huang C, Angelo J, Oliveira CL, Xu M *et al.* Biomanufacturing evolution from conventional to intensified processes for productivity improvement: a case study. *mAbs* 2020; 12: 1770669.
7. Amer M, Ramsey JD. Multi-chamber single-use bioreactor—A proof of concept prototype. *Biochem Eng J* 2018; 130: 113–120.
8. Lai C-C, Weng T-C, Tseng Y-F, Chiang J-R, Lee M-S, Hu AY-C. Evaluation of novel disposable bioreactors on pandemic influenza virus production. *PLoS One* 2019; 14: e0220803.
9. Maltby R, Tian S, Chew YMJ. Computational studies of a novel magnetically driven single-use-technology bioreactor: A comparison of mass transfer models. *Chem Eng Sci* 2018; 187: 157–173.
10. Langer R, Rader E. Fifteen Years of Progress: Biopharmaceutical Industry Survey Results. *BioPharm Int.* 2018. <http://www.processdevelopmentforum.com/articles/fifteen-years-of-progress-biopharmaceutical-industry-survey-results/>.
11. Bai Y, Moo-Young M, Anderson WA. Characterization of power input and its impact on mass transfer in a rocking disposable bioreactor. *Chem Eng Sci* 2019; 209: 115183.
12. Eibl D, Eibl R. Single-Use Equipment in Biopharmaceutical Manufacture: A Brief Introduction. In: Eibl R, Eibl D (eds). *Single-Use Technology in Biopharmaceutical Manufacture*. Wiley, 2019, pp 1–11.
13. Pollard D, Kistler C. Disposable Bioreactors. In: *Current Developments in Biotechnology and Bioengineering*. Elsevier, 2017, pp 353–379.
14. Tay A. Bioreactor Designs Respond to Evolving Needs in Vaccine Manufacturing. *Lab Manag.* 2020. <https://www.labmanager.com/product-focus/bioreactor-designs-respond-to-evolving-needs-in-vaccine-manufacturing-23169>.
15. Kazemzadeh A, Elias C, Tamer M, Lohi A, Ein-Mozaffari F. Mass transfer in a single-use angled-shaft aerated stirred bioreactor applicable for animal cell culture. *Chem Eng Sci* 2020; 219: 115606.
16. Kazemzadeh A, Elias C, Tamer M, Ein-Mozaffari F. Hydrodynamic performance of a single-use aerated stirred bioreactor in animal cell culture: applications of tomography, dynamic gas disengagement (DGD), and CFD. *Bioprocess Biosyst Eng* 2018; 41: 679–695.
17. Yang J, Guertin P, Jia G, Lv Z, Yang H, Ju D. Large-scale microcarrier culture of HEK293T cells and Vero cells in single-use bioreactors. *AMB Express* 2019; 9: 70.
18. Lawson T, Kehoe DE, Schnitzler AC, Rapiejko PJ, Der KA, Philbrick K *et al.* Process development for expansion of human mesenchymal stromal cells in a 50L single-use stirred tank bioreactor. *Biochem Eng J* 2017; 120: 49–62.
19. Dufey V, Tacheny A, Art M, Becken U, Longueville FD. Expansion of Human Bone Marrow-Derived Mesenchymal Stem Cells in BioBLU® 0.3c Single-Use Bioreactors. 2016.
20. Fedosyuk S, Merritt T, Peralta-Alvarez MP, Morris SJ, Lam A, Laroudie N *et al.* Simian adenovirus vector production for early-phase clinical trials: A simple method applicable to multiple serotypes and using entirely disposable product-contact components. *Vaccine* 2019; 37: 6951–6961.
21. Meng Y, Sun J, Hu T, Ma Y, Du T, Kong C *et al.* Rapid expansion in the WAVE bioreactor of clinical scale cells for tumor immunotherapy. *Hum Vaccines Immunother* 2018; 14: 2516–2526.
22. Bai Y, Moo-Young M, Anderson WA. A mechanistic model for gas–liquid mass transfer prediction in a rocking disposable bioreactor. *Biotechnol Bioeng* 2019; 116: 1986–1998.
23. Ghasemi A, Bozorg A, Rahmati F, Mirhassani R, Hosseininasab S. Comprehensive study on Wave bioreactor system to scale up the cultivation of and recombinant protein expression in baculovirus-infected insect cells. *Biochem Eng J* 2019; 143: 121–130.
24. Eibl R, Werner S, Eibl D. Bag Bioreactor Based on Wave-Induced Motion: Char-

- acteristics and Applications. *Adv Biochem Eng Biotechnol* 2009; 115: 55–87.
25. Kurt T, Marbà-Ardébol A-M, Turan Z, Neubauer P, Junne S, Meyer V. Rocking Aspergillus: morphology-controlled cultivation of *Aspergillus niger* in a wave-mixed bioreactor for the production of secondary metabolites. *Microb Cell Factories* 2018; 17: 128.
 26. Khojasteh A, Mirjalili MH, Palazon J, Eibl R, Cusido RM. Methyl jasmonate enhanced production of rosmarinic acid in cell cultures of *Satureja khuzistanica* in a bioreactor. *Eng Life Sci* 2016; 16: 740–749.
 27. Hidalgo D, Steinmetz V, Brossat M, Tournier-Couturier L, Cusido RM, Corchete P *et al.* An optimized biotechnological system for the production of centellosides based on elicitation and bioconversion of *Centella asiatica* cell cultures. *Eng Life Sci* 2017; 17: 413–419.
 28. Ravindran S, Singh P, Nene S, Rale V, Mhetras N, Vaidya A. *Microbioreactors and Perfusion Bioreactors for Microbial and Mammalian Cell Culture*. IntechOpen, 2019 doi:10.5772/intechopen.83825.
 29. Thermo Fisher Scientific. Gibco Cell Culture for Bioprocessing | Thermo Fisher Scientific - EC. 2020. https://www.thermofisher.com/ec/en/home/life-science/bioproduction/gibco-bioprocessing.html?gclid=Cj0KCQjwppSE-BhCGARIsANIs4p7dIhzKSy0sCp-CuXROrI2CPwm-RTRBgdhzyuVOUOIGSLsceHdKNNEaAnwwEALw_wcB&cid=bpd_cct_ccs_r01_co_cp0000_pjt0000_bpd0000_0segaw_ta_awa_Universal-UNV-A1&ef_id=Cj0KCQjwppSEBhCGARIsANIs4p7dIhzKSy0sCpCuXROrI2CPwm-RTRBgdhzyuVOUOIGSLsceHdKNNEaAnwwEALw_wcB:G:s&kskwcid=AL13652!3!507870324629!b!!g!!bioprocessing!12582389685!118427355094 (accessed 26 Apr2021).
 30. Chen K-D, Wu X-X, Yu D-S, Ou H-L, Li Y-H, Zhou Y-Q *et al.* Process optimization for the rapid production of adenoviral vectors for clinical trials in a disposable bioreactor system. *Appl Microbiol Biotechnol* 2018; 102: 6469–6477.
 31. PerfuseCell. Perfusion bioreactor's for any R&D setup. 2021. <https://perfusecell.com/products/> (accessed 26 Apr2021).
 32. Coronel J, Behrendt I, Bürgin T, Anderlei T, Sandig V, Reichl U *et al.* Influenza A virus production in a single-use orbital shaken bioreactor with ATF or TFF perfusion systems. *Vaccine* 2019; 37: 7011–7018.
 33. Berrie DM, Waters RC, Montoya C, Chatel A, Vela EM. Development of a high-yield live-virus vaccine production platform using a novel fixed-bed bioreactor. *Vaccine* 2020; 38: 3639–3645.
 34. Valkama AJ, Leinonen HM, Lipponen EM, Turkki V, Malinen J, Heikura T *et al.* Optimization of lentiviral vector production for scale-up in fixed-bed bioreactor. *Gene Ther* 2018; 25: 39–46.
 35. Eshraghi A, Mirzaei AA, Atashi H. Kinetics of the Fischer–Tropsch reaction in fixed-bed reactor over a nano-structured Fe–Co–Ce catalyst supported with SiO₂. *J Nat Gas Sci Eng* 2015; 26: 940–947.
 36. Nogueira DES, Rodrigues CAV, Carvalho MS, Miranda CC, Hashimura Y, Jung S *et al.* Strategies for the expansion of human induced pluripotent stem cells as aggregates in single-use Vertical-Wheel™ bioreactors. *J Biol Eng* 2019; 13: 74.
 37. Kelly PS, Dorival-García N, Paré S, Carrillo S, Ta C, Alarcon Miguez A *et al.* Improvements in single-use bioreactor film material composition leads to robust and reliable Chinese hamster ovary cell performance. *Biotechnol Prog* 2019; 35. doi:10.1002/btpr.2824.
 38. Wierzchowski K, Grabowska I, Pilarek M. Efficient propagation of suspended HL-60 cells in a disposable bioreactor supporting wave-induced agitation at various Reynolds number. *Bioprocess Biosyst Eng* 2020. doi:10.1007/s00449-020-02386-6.
 39. Galliher PM, Guertin P, Clapp K, Tuohey C, Damren R, Kehail Y *et al.* Single-Use Bioreactor Platform for Microbial Fermentation. In: Eibl R, Eibl D (eds). *Single-Use Technology in Biopharmaceutical Manufacture*. Wiley, 2019, pp 247–258.
 40. Shen CF, Guilbault C, Li X, Elahi SM,

- Ansorge S, Kamen A *et al.* Development of suspension adapted Vero cell culture process technology for production of viral vaccines. *Vaccine* 2019; 37: 6996–7002.
41. Cytiva. Viral vectors for use in gene therapy, cell therapy, and in the development of vaccines. Cytiva. 2020. <https://www.cytivalifesciences.com/en/us/solutions/bioprocessing/knowledge-center/viral-vectors> (accessed 15 Apr2021).
 42. World Health Organization. AZD1222 vaccine against COVID-19 developed by Oxford University and Astra Zeneca: Background paper (draft). 2021. https://www.who.int/publications-detail-redirect/WHO-2019-nCoV-vaccines-SAGE_recommendation-AZD1222-background-2021.1 (accessed 15 Apr2021).
 43. Petiot E, Cuperlovic-Culf M, Fang Shen C, Kamen. Influence of HEK293 metabolism on the production of viral vectors and vaccines. *Vaccine* 2015; 33: 5974–59814.
 44. Lohr V, Hädicke O, Genzel Y, Jordan I, Büntemeyer H, Klamt S *et al.* The avian cell line AGE1.CR.pIX characterized by metabolic flux analysis. *BMC Biotechnol* 2014; 14. doi:10.1186 / 1472-6750-14-72.
 45. Nurhayati RW, Ojima Y, Dohda T, Kino-Oka M. Large-scale culture of a megakaryocytic progenitor cell line with a single-use bioreactor system. *Biotechnol Prog* 2018; 34: 362–369.
 46. Dukes J, Whitley P, Chalmers A. The MDCK variety pack: choosing the right strain. *BMC Cell Biol* 2011; 12. doi:10.1186 / 1471-2121-12-43.
 47. Barnes S, Bundy M, Thompson K, Yovcheva M. Scalable protein and AAV production in the ExpiSf™ Expression System. 2020. <https://www.eposters.net/poster/scalable-protein-and-aav-production-in-the-expisf-expression-system> (accessed 1 Oct2020).
 48. Tu Y-F, Chien C-S, Yarmishyn AA, Lin Y-Y, Luo Y-H, Lin Y-T *et al.* A Review of SARS-CoV-2 and the Ongoing Clinical Trials. *Int J Mol Sci* 2020; 21: 2657.
 49. Ferbeyre G, Vispo N. The race for a coronavirus vaccine. *Bionatura* 2020. doi:http://dx.doi.org/10.21931/RB/2020.05.04.1.
 50. Arboleya T. La vacuna cubana Soberana 01. *OnCubaNews* 2020. <https://oncubanews.com/cuba/la-vacuna-cubana-soberana-01/>.
 51. Concina N. Científicos de la Universidad de San Martín se suman a la búsqueda de la vacuna. *Télam SE Agencia Nac. Not.* 2020. <https://www.telam.com.ar/notas/202006/472164-cientificos-universidad-de-san-martin-vacuna-coronavirus.html>.
 52. Corum J, Wee S, Zimmer C. Coronavirus Vaccine Tracker. *NY Times* 2020; : 1–17.
 53. León-Velarde F. COVID-19: La carrera peruana por la vacuna. *Cons. Nac. Cienc. Tecnol. E Innov. Tecnológica Perú.* 2020. <https://portal.concytec.gob.pe/index.php/noticias/2338-covid-19-la-carrera-peruana-por-la-vacuna>.
 54. World Health Organization. Draft landscape of COVID-19 candidate vaccines. WHO. 2020. <https://www.who.int/publications/m/item/draft-landscape-of-covid-19-candidate-vaccines>.
 55. Sartorius Stedim Biotech. Advances in Single-Use Platforms for Commercial Manufacturing. 2017. <https://www.sartorius.com/download/25116/5/publi-advances-in-single-use-platforms-for-com-manufact-eng-data.pdf>.
 56. Markarian J. Preparing pandemic vaccine capacity. 2020; 33: 10–14.
 57. Emergent BioSolutions. Emergent BioSolutions Signs Agreement to be U.S. Manufacturing Partner for AstraZeneca's COVID-19 Vaccine Candidate. 2020; : 2.
 58. Emergent BioSolutions. Our Innovation | Emergent BioSolutions. 2020. <https://www.emergentbiosolutions.com/our-innovation> (accessed 10 Oct2020).
 59. Wu S, Zhong G, Zhang J, Shuai L, Zhang Z, Wen Z *et al.* A single dose of an adenovirus-vectored vaccine provides protection against SARS-CoV-2 challenge. *Nat Commun* 2020; 11: 4081.
 60. Atkinson S. Sartorius supports coronavirus vaccine research in China. *Membr Technol* 2020; 2020: 4.
 61. Sartorius AG. The New Biostat STR® Generation 3 and Biobrain® Automation Platform. SARTORIUS. 2020. <https://>

- www.sartorius.com/en/products/fermentation-bioreactors/single-use-bioreactors/biostat-str.
62. Applikon Biotechnology. Applikon bioreactors used in search for COVID-19 vaccine. Applikon Biotechnol. 2020. <https://www.applikon-biotechnology.com/en/about-applikon/news-events/applikon-bioreactors-used-in-search-for-covid-19-vaccine/> (accessed 10 Oct2020).
 63. GENengnews. Applikon Biotechnology Joins the Race to Develop a COVID-19 Vaccine. Genet. Eng. Biotechnol. News. 2020. [GENengnews.com](https://www.genengnews.com).
 64. Businesswire. Serum Institute Selects ABEC for Large-Scale, Single-Use COVID-19 Vaccine Manufacturing. 2020. <https://www.businesswire.com/news/home/20200930005056/en/Serum-Institute-Selects-ABEC-for-Large-Scale-Single-Use-COVID-19-Vaccine-Manufacturing> (accessed 15 Apr2021).
 65. Saxena P. 6 Benefits of Single-Use Bioprocessing. Mark. Res. 2018. <https://blog.marketresearch.com/6-benefits-of-single-use-bioprocessing>.
 66. 360 Market Updates. Global Single-use Bioreactor Market Top Countries Data 2020: Industry Trends, Growth, Size, Segmentation, Future Demands, Latest Innovation, Sales Revenue by Regional Forecast. WBOC. 2020. <http://www.wboc.com/story/42454091/global-single-use-bioreactor-market-top-countries-data-2020-industry-trends-growth-size-segmentation-future-demands-latest-innovation-sales-revenue>.
 67. Lopes AG. Single-use in the biopharmaceutical industry: A review of current technology impact, challenges and limitations. *Food and Bioproducts Processing* 2015; 93: 98–114.
 68. Ruano Bou, De Wilde. Comparing Multiuse and Single-Use Bioreactors for Virus Production. 2014. <https://www.sartorius.com/download/31688/5/comparing-multiuse-single-use-data.pdf>.
 69. Lütke-Eversloh DT, Rogge P. Biopharmaceutical Manufacturing in Single-Use Bioreactors. *Pharm Ind* 2018; 4.

RESUMEN

Los biorreactores de sistemas de un solo uso (SUSs), también conocidos como biorreactores desechables, se han convertido en una parte integral de las instalaciones biotecnológicas de fabricación para bioproductos con un mercado potencial que espera una tasa de crecimiento de casi el 15,5% durante el período pronosticado: 2018 a 2023. Los biorreactores SUSs son más seguros, simples y flexibles al compararlos con sus contrapartes, biorreactores de acero inoxidable, por lo que su uso se está incrementando en la industria biofarmacéutica principalmente en la planificación de vías rápidas de proyectos complejos, incluidos los relacionados con la pandemia de SARS-CoV-2. Así, el uso de SUS se ha convertido en una alternativa eficaz para la producción rápida de candidatos a vacunas. Pero algunas desventajas técnicas y operativas aún obstaculizan su uso en todo el mundo. Esta revisión brinda una visión racional del uso, los tipos, los parámetros operativos y las nuevas aplicaciones de los biorreactores SUSs en la industria biofarmacéutica. Asimismo, también se discuten los parámetros apropiados y las limitaciones de este equipo, enfocándose en su uso para la producción de vacunas contra COVID-19. **Palabras clave:** sistemas de biorreactores de un solo uso; SARS-CoV-2; producción de vacuna viral; escalado; biofarmacéuticos

Valor de las retomas intraoperatorias durante la resección estándar del Carcinoma Basocelular (CBC) de cabeza y cuello

Federico Agustín Esmerado

Hospital "María Curie". Patricias Argentinas 750.

CABA. Argentina.

SUMMARY

Background: the lowest recurrence rates for basal cell carcinoma are achieved by surgical treatment. Low rates of residual tumour in specimens after incomplete excisions plus intraoperative frozen section accuracy are the rationale for analyzing the value of intraoperative re-excisions during basal cell carcinoma standard surgery. **Objective:** to analyse intraoperative oncologic and cosmetic results of re-captures in patients surgically treated of basal-cells carcinoma. Secondary to analyse subclinic extension, the value of frozen intraoperative sections and reconstructive conducts employed. **Setting:** tertiary care Hospital of tumours. **Methods:** observational retrospective study. During a 3-year period 84 tumours were resected. A comparative analysis in terms of recurrence, surgical defect and use of flaps was done between intraoperatively re-excised and not re-excised tumours. **Results:** there were no statistical difference regarding recurrence rate and use of flaps. Mean surgical defect for re-excised and not re-excised specimens was 27,8mm and 22,8mm respectively, being the difference statistically significant ($p=0.002$). Residual tumour was found in only 2,9% of re-excised specimens. **Conclusions:** re-excisions added on average 5mm to surgical defect per specimen and did not contribute to any benefit in terms of recurrence rates. A more conservative use of intraoperative re-excisions could improve functional and cosmetic outcomes. **Key words:** Basal-cell carcinoma. Relapse. Frozen intraoperative section.

INTRODUCCIÓN

El (CBC) es el tumor más frecuente de la economía humana. Al no ser obligatorio su registro en las bases de datos de cáncer, no existen datos exactos de su prevalencia. Sin embargo, en la literatura existen diferentes estudios que dan cuenta del aumento de su incidencia en las últimas décadas¹. Representa al menos del 32% de todos los cánceres y excluyendo los melanomas se presentan en el 80% de los de piel. En EEUU el 35% se diagnostican en hombres blancos y el 25% en mujeres también blancas que algún momento de sus vidas, lo padecerán.^[1]

El CBC aparece cuando una de las células basales de la piel sufre una mutación en su ADN. Las células basales se encuentran en la capa inferior de la epidermis, que es la capa más externa de la piel. A medida que se producen nuevas células cutáneas, éstas empujan a las células más viejas hacia la superficie, donde se desprenden.

El proceso de creación de nuevas células cutáneas es controlado por el ADN de una célula

la basal, el cual contiene las instrucciones que le dicen que hacer a cada célula. La mutación indica a la célula basal que se multiplique rápidamente y continúe creciendo cuando normalmente moriría. Eventualmente, las células anormales que se acumulan pueden formar un tumor canceroso.

A menudo aparece como un área brillante o ulcerada e indolora de lento crecimiento que puede dañar los tejidos vecinos sin tendencia a diseminarse ni llegar a causar la muerte.

Los factores de riesgo son la luz ultravioleta, la terapia radiante, la exposición prolongada al arsénico y la reducción del sistema inmune.

Se reconocen 8 subtipos histológicos: nodular, superficial, morfeiforme (esclerodermiforme), metatípico, micronodular, esclerosante, pigmentado y adenoide. Es común la combinación de subtipos, no obstante, debe aceptarse que el nodular y el superficial son los prevalentes y menos agresivos a cambio de los micronodulares, metatípicos y morfeiformes que son los más agresivos y con mayor tendencia a la recurrencia.

A pesar de conocerse otras opciones terapéuticas como curetaje, electrocoagulación, terapia fotodinámica, laserterapia, criocirugía, imiquimod tópico o Vismodebig oral, el tratamiento del CBC de mayor efectividad en términos de recurrencia es el quirúrgico², ya sea con resección estándar o cirugía micrográfica de Mohs. No obstante, esta última no se halla disponible en la mayoría de los Centros quirúrgicos del país, además de verse dificultada en pacientes añosos, o con comorbilidades y en Centros con limitación de turnos quirúrgicos.

En la literatura existe evidencia que lo que realmente importa durante la resección de un CBC es obtener un margen libre, cercano o no de tumor, lo cual se ve apoyado por el porcentaje elevado de ausencia de tumor residual durante una cirugía de ampliación por márgenes en contacto. También hay evidencia que apoya la utilidad de la congelación intraoperatoria.

El objetivo primario de este estudio es analizar el impacto de las retomas intraoperatorias en los resultados oncológicos y cosméticos de los pacientes operados de CBC. Como objetivos secundarios se propone analizar la extensión subclínica, el valor de la congelación intraoperatoria y las tácticas reconstructivas empleadas.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó un estudio observacional de cohorte retrospectivo. Fueron incluidos solo pacientes con CBC vírgenes o recidivados operados con resección convencional, entre junio de 2015 y junio de 2018 seguidos durante un mínimo 2 años o hasta su muerte. Se definió recurrencia como la aparición de una nueva lesión a menos de 5mm de la cicatriz previa, confirmada por análisis histopatológico.

Las características morfológicas de las lesiones fueron obtenidas a partir de la revisión de historias clínicas.

Se midió la extensión subclínica máxima (ESC) de cada tumor resultante de la diferencia entre el margen de resección marcado y el histológico.

El defecto primario hace referencia al diámetro de la pieza de resección primaria que

resulta de la suma del diámetro tumoral y del doble del margen marcado. Por ejemplo, para una lesión de 10mm reseca con márgenes de 5mm el defecto primario es de 20mm.

El defecto por retoma se refiere al diámetro transversal de la misma obtenido del informe anatomopatológico. El defecto total es la suma de ambos defectos.

La muestra fue dividida en dos grupos, retomados y no retomados, y se realizó un análisis comparativo en términos de recurrencia, defecto total y uso de colgajos. Se utilizó el test exacto de Fisher para el análisis de recurrencia, la prueba U de Mann-Whitney para el análisis de defectos y la prueba de Chi-cuadrado de Pearson para el de los colgajos. Se tomó el valor $p < 0,05$ como estadísticamente significativo.

RESULTADOS

Fueron operados 91 pacientes. 17 no cumplieron con el mínimo de seguimiento propuesto por lo que fueron excluidos. En total, se evaluaban 74 pacientes con 84 lesiones.

40 (54%) fueron de sexo femenino y 34 (46%) de sexo masculino. La media de edad fue de 69 años.

La localización más frecuente fue la pirámide nasal (46,4%) seguida por la oreja (11,9%), mejilla (9,5%) y el párpado (8,3%). El 82% de los tumores eran vírgenes de tratamiento. (Tabla 1)

De los subtipos histológicos, la forma pura más frecuente fue la nodular (31%) seguida del cordonado (16,7%). En coexistencia con otros patrones histológicos, la forma nodular tuvo una prevalencia del 46% y el cordonado del 32%.

Se realizaron retomas en 35 (41,7%) de las lesiones, y se encontró tumor residual en sólo 1 (2,9%) de ellas. (Cuadro 1)

Los datos comparativos entre el grupo con retoma y sin retoma se muestran en la Tabla 2.

La tasa de recurrencia total fue de 2,4%. Para las lesiones retomadas la misma fue 2,9% y para aquellas sin retoma fue de 2%, siendo la diferencia no estadísticamente significativa ($p=1$).

El tamaño promedio de los defectos fue de 24,9mm. Para las lesiones retomadas fue 27,8

Tabla 1. Datos poblacionales

VARIABLE	
EDAD (media y DE)	69 (11,42)
SEXO	
Femenino	54%
Masculino	46%
HTA	33%
DBT	13,1%
IAM	3,6%
VIRGENES (% , n)	82% (69)
LOCALIZACIÓN (% , n):	
Nariz	46,4% (39)
Oreja	11,9% (10)
Mejilla	9,5% (8)
Parpado	8,3% (7)
Piel de labio	6% (5)
Frente	6% (5)
Preauricular	3,6% (3)
Cuero cabelludo	3,6% (3)
Mentón	2,4% (2)
Cuello	2,4% (2)

DE: desviación estándar; HTA: hipertensión arterial; DBT: diabetes; IAM: infarto agudo de miocardio.

mm y para aquellas sin retoma 22,8mm, siendo la diferencia estadísticamente significativa ($p=0.002$). (Cuadro 2). Hubo dos exenteraciones orbitarias (una en cada subgrupo) que fueron excluidas del análisis de defecto por la complejidad tridimensional del mismo y por no estar basada en el tamaño sino en la invasión de estructuras intraorbitarias.

Se realizó reconstrucción mediante colgajo local en 55% del total de las lesiones, en 60% de las retomadas y en el 51% de aquellas sin retomas, aunque dicha diferencia no fue estadísticamente significativa. El colgajo más utilizado fue el indiano (28%) seguido por los colgajos de avance (25,5%). (Tabla 3)

El porcentaje de resecciones con márgenes libres fue 98% para lesiones sin retomas y 100% para lesiones retomadas. En el último subgrupo, en el 11,4% de las lesiones se alcanzaron márgenes libres debido a las retomas.

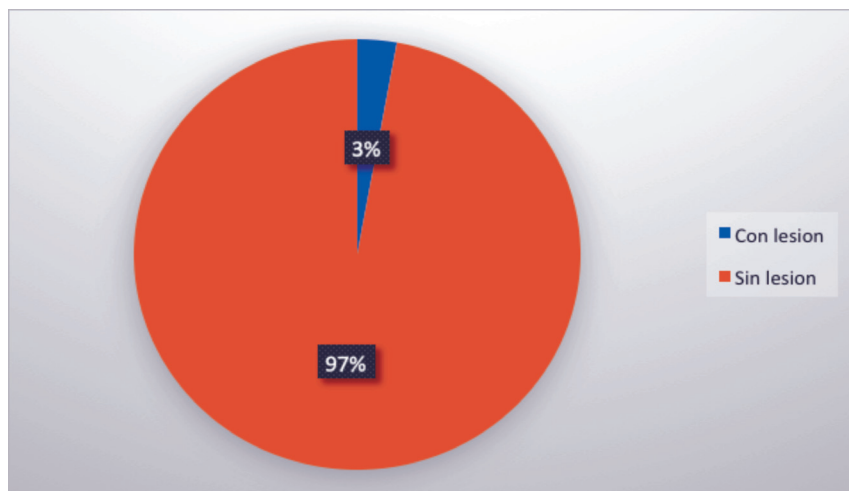
La media de extensión subclínica fue 1,85mm. No se encontró correlación estadísticamente significativa con el tamaño tumoral ($p=0.49$) ni asociación con la presencia de subtipos histológicos agresivos ($p=0.77$)

Con respecto a la congelación intraoperatoria la sensibilidad, especificidad, valor predic-

Tabla 2. Recurrencia, defectos y táctica reconstructiva.

	RETOMA	SIN RETOMA	Valor p
Recurrencia (% , n)	2,9% (1)	2% (1)	1
Defecto (en mm)	27,8	22,8	.002*
Colgajos (%)	60%	51%	0.415

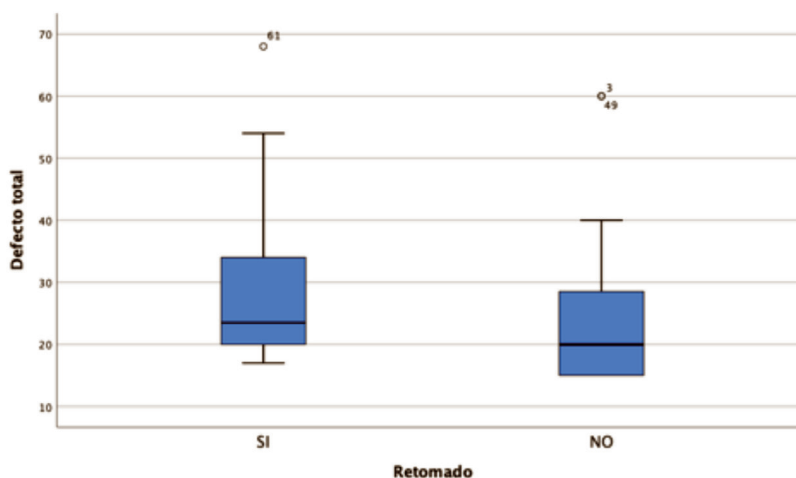
* Estadísticamente significativo



Cuadro 1. Presencia de lesión en retomas

Valor de las retomas intraoperatorias durante la resección estándar del Carcinoma Basocelular (CBC) de cabeza y cuello

Cuadro 2.
Comparación
de defectos
entre ambos
subgrupos



tivo negativo, valor predictivo positivo y tasa de falsos negativos fue de 75%, 94,9%, 98,7%, 43% y 1,3% respectivamente.

La media de seguimiento fue de 33 meses (rango 11-59).

Tabla 3. Estrategias reconstructivas

Reconstrucción	Lesiones
Cierre primario	28 (33,3%)
Granulación	4 (4,8%)
Injerto	6 (7,1%)
COLGAJOS (n, %):	46 (54,8%)
Indiano	13 (28%)*
Avance	12 (25,5%)*
Nasogeniano	6 (12,8%)*
Bilobulado	3 (6,4%)*
Glabelar	3 (6,4%)*
Limberg	2 (4,3%)*
Mustarde	2 (4,3%)*
Temporal	2 (4,3%)*
Karapandzic	1 (2,1%)*
Frontal lateral	1 (2,1%)*
BurrowWebster	1 (2,1%)*

*Frecuencias de cada colgajo expresadas en relación con el total de colgajos realizados (n=47)

DISCUSIÓN

Se sabe que gran parte del daño al ADN en las células basales es consecuencia de la radiación ultravioleta (UV), que se encuentra en la luz

del sol y en las lámparas de bronceado y camas solares comerciales. Pero la exposición al sol no explica los casos de cáncer de piel que se manifiestan en piel no expuesta comúnmente a la luz del sol. Existen otros factores que pueden contribuir al riesgo y desarrollo del carcinoma de células basales, y la causa exacta puede no ser clara en algunos casos.

Existen sí y son ampliamente conocidos los factores que aumentan el riesgo de contraer CBC, como la exposición crónica al sol, la radioterapia, la piel clara, la edad avanzada, los antecedentes personales o familiares de cáncer de piel, los medicamentos inmunosupresores, la exposición al arsénico y el xeroderma pigmentoso.

Se ha encontrado en la serie presentada, una tasa de recurrencia del 2,4%, la cual se encuentra en concordancia con el 2-8% reportado y la diferencia entre el subgrupo de retomados y el de no retomados no fue estadísticamente significativa ($p=1$). No se pudo establecer factores de riesgo de recurrencia, probablemente por el pequeño tamaño de la muestra.^[3, 4]

La guía de recomendaciones de la "National Comprehensive Cancer Network (NCCN) ha establecido como factores de recurrencia la localización, el tamaño, bordes de la lesión, lesiones recidivadas, inmunosupresión, radioterapia previa, subtipos histológicos agresivos como esclerodermiforme, micronodular, metatípico, infiltrativo, con ulceración e invasión perineural.^[5, 6, 7, 8, 9, 10] Acorde a esa estratificación, el 93% de los tumores de la muestra analizada fueron de alto riesgo.

El tamaño es un factor demostrado de riesgo de recurrencia, aunque no existe consenso en cuanto al punto de corte a utilizar. Bogelund et al. en un estudio retrospectivo sobre 1016 pacientes encontró que las lesiones T2 >20mm según el TNM de la AJCC, tienen el doble de riesgo de recurrir que las T1.^[11]

El riesgo según sitio anatómico ha sido extensamente estudiado por Silverman et al. con 2314 CBCs a lo largo de más de 25 años en la Escuela de Medicina de la Universidad de Nueva York.^[12] Agrupó las localizaciones en 3 categorías de riesgo, con diferencias estadísticamente significativas mediante análisis multivariado: alto (nariz, surco nasogeniano, mentón, mandíbula, perioral, periocular, oreja), mediano (cuero cabelludo, frente, pre y retro auricular, mejilla) y bajo (cuello, tronco, extremidades). Como dato adicional encontró que, dentro del grupo de mediano riesgo, aquellas lesiones <10mm tienen menor tasa de recurrencia. La nariz no solo es una de las unidades estéticas más frecuentemente afectadas por el CBC, en coherencia con el 46% de lesiones nasales de la muestra presentada, sino que se le atribuye las tasas más altas de recurrencia.^[13, 14]

La invasión perineural es la única ruta de diseminación de los CBC. Su incidencia a pesar de ser baja, ocurre en alrededor del 2% de los casos y se ha asociado a tumores >2cm, subtipos histológicos agresivos y mayor extensión subclínica, y es indicación de radioterapia adyuvante.^[15, 16, 17, 18]

Con respecto a la mayor tasa de recurrencia en lesiones recidivadas, se ha establecido como causa el subsecuente desarrollo de una histología más agresiva y los márgenes de resección inadecuados, no así la edad y el sexo, aunque este último es reconocido como factor de recurrencia en algunas series, existe poco consenso en las publicaciones.^[19, 20, 21, 22]

La ESC de los CBCs es el fundamento para reseccionar el tumor junto con piel aparentemente sana. Breuninger estudió la misma en más de 2000 CBCs y encontró que en los tumores recidivados y en los fibrosantes (esclerodermiforme) es el doble, y aumenta con el tamaño tumoral. Wolf y Zitelli, de Pittsburg U., realizaron el trabajo que es citado como fundamento por las principales guías internacionales

para hacer recomendaciones sobre márgenes en CBC.^[23, 24] Determinaron mediante cirugía de Mohs que la ESC es significativamente mayor en tumores >2 cm. En tumores de menor tamaño demostraron que la ESC no varía significativamente con el diámetro tumoral y que la misma es <4mm en el 98% de los casos, en concordancia con el 95% de la presente muestra. Es prudente aclarar que estos autores no se refieren a la histología tumoral en los casos que estudiaron, y sabiendo que solo incluyeron tumores con bordes clínicamente definidos es poco probable que hayan analizado subtipos histológicos agresivos. Salasche et al. ya en la década del 80 encontraron que la ESC promedio de 51 CBCs morfeiformes fue de 7,2mm y trabajos más recientes utilizando técnica de Mohs han confirmado estos hallazgos.^[25, 26, 27] En este trabajo no se encontró asociación entre histología agresiva y ESC.

El 1,3% de resecciones con márgenes en contacto en esta muestra es <24% publicado en la literatura.^[28] Una explicación para dicho hallazgo podría ser que se utilizaron márgenes de resección de 5-10mm, más amplios que los 3-4mm de otros grupos de trabajo. La única resección incompleta se dió en el grupo de lesiones sin retoma. En el grupo de lesiones retomadas, hubo 4-11,4% lesiones con márgenes en contacto en el informe diferido de la pieza principal sin la retoma y la realización de retomadas evitó la totalidad de esas potenciales resecciones incompletas.

Entre los factores de resección incompleta se encuentran algunas localizaciones como nariz o párpado y la presencia de histología agresiva como esclerodermiforme y patrón multifocal.^[29, 30, 31, 32]

El factor de recurrencia más importante una vez operado el paciente es el compromiso de los márgenes. El Royal College of Pathologists reconoce la diferencia entre márgenes involucrados, no involucrados a <1mm y no involucrados a >1mm en base a la baja probabilidad de recurrencia cuando el tumor se encuentra a más de un campo de alto aumento (400x).^[33] Estos hallazgos ya habían sido planteados por Pascal et al. en la década del 60, cuando las técnicas de análisis histopatológico eran menos exactas que las actuales, estableciendo que cuando el tumor

se encuentra a < 0.5 mm o un campo de alto aumento el margen la recurrencia es del 12% vs 33% cuando el margen está involucrado.^[34] En el mismo sentido, Dixon et al. encontraron un promedio de distancia al margen de 0.313 mm entre los tumores recurrentes y de 0,843 mm entre los tumores no recurrentes.^[14] Las Guías del reino Unido son muy clara al respecto: en lesiones no infiltrativas < 2 cm el margen debe ser 4–5 mm. Márgenes menores (2–3 mm) son una opción en sitios limitados o cuando la reconstrucción es diferida.^[35]

La tasa de recurrencia de las resecciones incompletas se encuentra en el orden del 30% y la conducta a tomar representa un dilema para muchos cirujanos.^[36] Algunos plantean que es aceptable observar a estos pacientes y otros recomiendan reoperar debido a que la tasa de recurrencia en estos casos es similar a la de una resección completa alcanzada durante la primera cirugía o que el control local de la enfermedad puede verse comprometido o ser técnicamente más complejo si se espera la recurrencia clínica.^[37, 38, 39, 40, 41]

Las razones para que una lesión reseca con márgenes comprometidos no recurra son principalmente tres: regresión inducida por el sistema inmunológico (linfocitos CD3 y CD4, IL-2) o por el proceso de cicatrización, regresión espontánea y que el margen haya pasado exactamente por el fin del tumor.^[38, 42, 43, 44] Esto último es compatible con el hallazgo comentado previamente de ausencia de tumor residual en las retomas de las lesiones con márgenes en contacto. La incidencia de tumor residual durante las cirugías de ampliación de márgenes varía entre un 7-69% detectado por cirugía micrográfica de Mohs.^[45, 46] Con respecto a la localización, no existe consenso en la bibliografía. Mientras algunos trabajos retrospectivos encuentran menor presencia de lesión residual en nariz, mejilla y párpado, otros encuentran estos sitios con mayor incidencia de tumor residual.^{[47, 48, 49, 50].}

Si bien este trabajo no intenta analizar la incidencia de tumor residual durante una ampliación de márgenes, no sería ilógico plantear que las retomas en las 4/35 lesiones con márgenes en contacto en la pieza principal equivaldrían a ampliaciones de márgenes. No se encontró

lesión residual en ninguna de las mismas.

Lo cierto es que del total de lesiones retomadas ($n=35$) solo se encontró lesión residual en una, la cual era un foco microscópico. Eliminando las posibilidades de regresión tumoral descritas previamente, se podría asumir que la única lesión residual se hubiese traducido en una recurrencia clínica y entonces las retomas hubiesen evitado 1/35- 2,9% de recurrencias en el subgrupo de lesiones retomadas.

Con respecto a la congelación intraoperatoria, la sensibilidad, especificidad, valor predictivo negativo y valor predictivo positivo fue de 75%, 94,9%, 98,7% y 43% respectivamente. Si bien la sensibilidad es moderada, en la práctica clínica el valor predictivo negativo cobra mayor relevancia y éste fue elevado, lo cual concuerda con el bajo porcentaje de falsos negativos encontrado (1,3%). Los datos en la literatura son variables por las diferentes técnicas de congelación utilizadas y por los distintos parámetros informados.

Moncrieff et al. informaron un porcentaje de falsos negativos de la congelación intraoperatoria del 28,7% y por lo tanto solo propone cirugía micrográfica de Mohs. Sin embargo, Bilden et al., en un estudio retrospectivo de 204 carcinomas cutáneos no melanoma encontraron para la congelación intraoperatoria un porcentaje de falsos negativos de 2,45 %, una sensibilidad de 89,79%, una especificidad de 99,35%, un VPP de 97,78% y un VPN de 96,85%.^[50, 51] Resultados aún más favorables reportó Kedilioglu et al. que estudiaron más de 1300 CBCs, con porcentajes de sensibilidad y especificidad de 99% y 98,7% respectivamente.^[52] Nicoletti et al. se propusieron analizar la utilidad de la biopsia por congelación mediante un análisis retrospectivo, y paradójicamente encontró que la tasa de resección completa era mayor en aquellas lesiones en las cuales no se realizó congelación intraoperatoria.^[53] Sin embargo, el propio autor reconoce los “relevantes defectos metodológicos”, derivados del sesgo de selección propio de un análisis retrospectivo. Cuando analizó la tasa de resección completa para carcinoma de párpado, la misma fue mayor en aquellos casos en los que se había utilizado congelación intraoperatoria. Ghauri et al. encontraron una exactitud del 91,1% en la

detección de presencia o ausencia tumoral en los márgenes. Un dato interesante de ese trabajo fue la correcta evaluación de los márgenes por parte de los cirujanos, con una exactitud del 91%.^[54]

Más allá de la diversidad de resultados publicados, se hace extremadamente difícil comparar la utilidad de la congelación intraoperatoria porque no todos los centros emplean la misma técnica. Por ej, Nizamoglu et al. y Castley et al. coinciden en que la certeza de la congelación intraoperatoria es superior al 98% cuando se realiza un análisis circunferencial completo de los márgenes, lo que se conoce como márgenes “en face” o “análisis completo de márgenes circunferenciales periféricos y profundos” (CCPDMA por sus siglas en inglés).^[55, 56]

Es interesante que las dos recurrencias presentaban márgenes libres tanto en el informe diferido como en la congelación, y en una de ellas se había realizado una retoma intraoperatoria que resultó sin lesión en el informe diferido. Se podría inferir que las recurrencias no tuvieron relación con los márgenes libres ni con la realización de retomas. Las explicaciones posibles son que hayan sido un segundo primario, que haya habido implantes tumorales iatrogénicos, que el análisis histopatológico haya sido poco sensible o que se trató de un tumor multifocal.^[57, 58]

La distinción entre recurrencia y segundo primario es importante y si bien no existe consenso, Griffiths et al. abordan el tema de manera original.^[59] Aplica el concepto de cancerización del campo que ya se conoce para el carcinoma escamoso de tracto aerodigestivo superior y plantea que es más lógico que una lesión reseca con márgenes histológicos libres de 1-2mm, sea más un segundo primario que una recurrencia derivada de células tumorales no detectadas o de un tumor multifocal.

El tamaño de los defectos quirúrgicos fue significativamente mayor en el grupo de retomas, lo cual se correlaciona con el mayor uso de colgajos (60%) comparado con las lesiones sin retomar (51%). Dado que el tamaño de las retomas se obtuvo a partir de los informes anatomopatológicos ya que no se miden durante la cirugía, es probable que las mismas hayan sido mayores debido al “shrinkage” de la pieza,

estimado en alrededor del 15% para el ancho, 17% para el largo y 29% para el área.^[60]

Evaluar el impacto cosmético resulta complejo. A priori es lógico pensar que a mayores defectos mayor probabilidad de requerir colgajos para reconstruirlos, los cuales a diferencia de un cierre primario tienen mayor tasa de complicaciones (por ej., isquemia y pérdida de los mismos) y a veces requieren más de un procedimiento como sección de pedículo o adelgazamiento. En ese sentido, ahorrar tejido mediante un uso más conservador de las retomas sería beneficioso. Sin embargo, la decisión de realizar un colgajo también depende de características propias del paciente como flacidez, patologías dermatológicas y localización tumoral. Por ejemplo, un cierre primario de un pequeño defecto periocular o del ala nasal puede producir secuelas como ectropión o elevación del ala nasal, mucho más importantes que un defecto estético creado por un colgajo.

En base a los hallazgos más importantes de este trabajo, ausencia de lesión en el 97% de las retomas, similar tasa de recurrencia entre ambos subgrupos, un tamaño de defecto significativamente mayor en el grupo de retomas, a priori podría inferirse que no hay que realizar retomas. Sin embargo, bajo ese escenario nos hubiésemos encontrado con 4 lesiones con márgenes en contacto que hubiesen obligado a una cirugía de ampliación de márgenes, por más que retrospectivamente se sepa que no hubo lesión en dichas retomas. Cobran valor entonces las retomas según los informes de congelación, que a pesar de la variabilidad de resultados, la mayoría coincide en su uso cuando no se realiza cirugía micrográfica de Mohs. Se analizó en el grupo de retomados cuáles hubiesen sido los resultados en términos de recurrencia y defecto quirúrgico de haber realizado retomas intraoperatorias solo en caso de margen en contacto durante la congelación. La recurrencia hubiese sido 5,7% vs 2,9%, que se encuentra en concordancia con las tasas publicadas en la literatura, y el promedio de defecto 24,5mm vs 27,8mm.

Si bien el principio de “primero el resultado oncológico, luego el funcional y por último el estético” es válido en la cirugía oncológica en el

CBC impresiona tener menor importancia en el sentido de que la tasa de recurrencia de por sí es muy baja, la tasa de metástasis ronda el 0,1% y la mortalidad específica es prácticamente nula.^[61] Ningún paciente de la muestra presentada falleció a causa de la enfermedad, datos que concuerdan con la literatura. Además, la inmensa mayoría de las recurrencias pueden ser controladas con una rresección bajo anestesia local alcanzando un excelente control local de la enfermedad.

Por último, se resumen brevemente las recomendaciones de las guías de consenso más relevantes. Tanto las guías de la NCCN como de la Asociación Americana de Dermatología recomiendan para tumores de bajo riesgo, resección estándar con margen de 4mm con fundamento en el ya citado trabajo de Wolf y Zitelli.^[7, 24, 62] Para tumores de alto riesgo o que requieren reconstrucción diferida, recomiendan cirugía micrográfica de Mohs o en su defecto resección estándar con "márgenes más amplios" y reparación con cierre primario, por segunda intención o injerto hasta el resultado anatomopatológico diferido. El Consenso Europeo sobre Diagnóstico y tratamiento del CBC recomienda para tumores de bajo riesgo resección estándar con margen de 3-4mm y para los de alto riesgo cirugía de Mohs o resección estándar con márgenes de 5-15mm.^[63] La mayor evidencia de la superioridad de la cirugía de Mohs con respecto a cirugía estándar deriva de un ensayo clínico randomizado con 10 años de seguimiento realizado por van Loo et al.^[64] En dicho estudio se incluyeron 408 CBCs primarios de alto riesgo y 204 recidivados que son de alto riesgo por definición, los cuales fueron randomizados por un sistema informático a resección estándar con margen de 3mm o a cirugía de Mohs con el mismo margen. Dentro del grupo de CBCs primarios la tasa de recurrencia fue 12,2% para resección estándar y 4,4% para Mohs. Si bien Mohs fue superior, la diferencia no fue estadísticamente significativa. Se reconocen sí su utilidad en CBC recidivados, de alto riesgo o situados en áreas limitadas a la reconstrucción.^[15, 16, 27, 45]

Dentro del grupo de CBCs recidivados la tasa de recurrencia fue 13,5% para resección

estándar y 4,9% dentro de los 40 meses para cirugía de Mohs, siendo esta diferencia más significativa en el subtipo infiltrante o en lesiones que requieren varias capas de resección.^[15, 16]

Se reconocen como limitaciones de este estudio su carácter retrospectivo, la reducida muestra a pesar de la alta prevalencia de la enfermedad y un período de seguimiento limitado que podría subestimar la tasa de recurrencia. En referencia a esto último, Rowe et al. calculó la tasa acumulativa a la cual aparecen las recurrencias para cada año de seguimiento post tratamiento: primer año 30%, segundo año 50%, tercer año 66%, cuarto año 74%, quinto año 82% y 6-10 años 100%.^[65]

CONCLUSIÓN

En términos de recurrencia, las retomas intraoperatorias no aportaron beneficio significativo, pero evitaron un 11,4% de resecciones incompletas que hubiesen implicado una nueva cirugía para ampliación de márgenes.

Por otro lado, crearon un defecto adicional de 5mm por lesión, que en la región de la cara tiene un impacto mayor que en otras áreas del cuerpo.

En un escenario donde la realización de cirugía de Mohs se dificulta (pacientes añosos con comorbilidades y limitación de turnos quirúrgicos) se podría hacer un uso más racional de las retomas intraoperatorias ahorrando tejido sano, quizás evitando la necesidad de realizar colgajos y manteniendo una tasa aceptable de recurrencia con resección estándar.

Se plantea la realización de un estudio prospectivo con mayor número de pacientes y mayor período de seguimiento para poder confirmar la tendencia observada en este trabajo.

Declaraciones:

Los autores declaran no tener conflictos de interés de ninguna clase, que el trabajo ha sido aprobado por el comité de ética responsable en el lugar de trabajo y no declaran medios de financiación del trabajo realizado.

REFERENCIAS

1. Asgari MM, Moffet HH, Ray GT, Quesenberry CP. Trends in Basal Cell Carcinoma Incidence and Identification of High-Risk Subgroups, 1998-2012. *JAMA Dermatol.* 2015;151(9):976-81.
2. Bath-Hextall FJ, Perkins W, Bong J, Williams HC. Interventions for basal cell carcinoma of the skin. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2007, Issue 1. Art. No.: CD003412.
3. Gullet Y, Goldberg N, Silverman RP, Gastman BR. What is the best surgical margin for a Basal cell carcinoma: a meta-analysis of the literature. *Plast Reconstr Surg.* 2010;126(4):1222-31.
4. Roenigk RK, Ratz JL, Bailin PL, Wheeland RG. Trends in the presentation and treatment of basal cell carcinomas. *J Dermatol Surg Oncol.* 1986;12(8):860-5.
5. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Basal Cell Skin Cancer. Version 1.2020-October 2019.
6. Mosterd K, Krekels GA, Nieman FH, Ostertag JU, Essers BA, Dirksen CD, Steijlen PM, Vermeulen A, Neumann H, Kelleners-Smeets NW. Surgical excision versus Mohs micrographic surgery for primary and recurrent basal cell carcinoma: a prospective randomised controlled trial with 5 years follow up. *Lancet Oncol.* 2008;9(12):1149-56.
7. Kuijpers DI, Thissen MR, Berretty PJ, Ideler FH, Nelemans PJ, Neumann MH. Surgical excision versus curettage plus cryosurgery in the treatment of basal cell carcinoma. *Dermatol Surg.* 2007;33(5):579-87.
8. Kyrgidis A, Vahtsevanos K, Tzellos TG, Xirou P, Kitikidou K, Antoniadis K, Zouboulis CC, Triaridis S. Clinical, histological and demographic predictors for recurrence and second primary tumours of head and neck basal cell carcinoma. A 1062 patient-cohort study from a tertiary cancer referral hospital. *Eur J Dermatol.* 2010;20(3):276-82.
9. Cigna E, Tarallo M, Maruccia M, Sorvillo V, Pollastrini A, Scuderi N. Basal cell carcinoma: 10 years of experience. *J Skin Cancer.* 2011;2011:476362.
10. Wermker K, Roknic N, Goessling K, et al. Basosquamous carcinoma of the head and neck: clinical and histologic characteristics and their impact on disease progression. *Neoplasia.* 2015;17(3):301-5.
11. Bogelund FS, Philpsen PA, Gniadecki R. Factors affecting the recurrence rate of basal cell carcinoma. *Acta DermVenereol.* 2007;87(4):330-4.
12. Silverman MK, Kopf AW, Grin CM, Bart RS, Levenstein MJ. Recurrence rates of treated basal cell carcinomas. Part 2: Curettage-electrodesiccation. *J Dermatol Surg Oncol.* 1991;17(9):720-6.
13. Dubin N, Kopf AW. Multivariate risk score for recurrence of cutaneous basal cell carcinomas. *Arch Dermatol.* 1983;119(5):373-7.
14. Dixon AY, Lee SH, McGregor DH. Factors predictive of recurrence of basal cell carcinoma. *Am J Dermatopathol.* 1989;11(3):222-32.
15. Hassanein AM, Proper SA, Depcik-Smith ND, Flowers FP. Peritumoral fibrosis in basal cell and squamous cell carcinoma mimicking perineural invasion: potential pitfall in Mohs micrographic surgery. *Dermatol Surg.* 2005;31(9 Pt 1):1101-6.
16. Leibovitch I, Huilgol SC, Selva D, Richards S, Paver R. Basal cell carcinoma treated with Mohs surgery in Australia III. Perineural invasion. *J Am Acad Dermatol.* 2005;53(3):458-63.
17. Mendenhall WM, Amdur RJ, Hinerman RW, Werning JW, Malyapa RS, Villaret DB, Mendenhall NP. Skin cancer of the head and neck with perineural invasion. *Am J Clin Oncol.* 2007;30(1):93-6.
18. Boulinguez S, Grison-Tabone C, Lamant L, Valmary S, Viraben R, Bonnet-blanc JM, Bedane C. Histological evolution of recurrent basal cell carcinoma and therapeutic implications for incompletely excised lesions. *Br J Dermatol.* 2004;151(3):623-6.
19. Duriye Deniz Demirseren,1 Candemir Ceran,2 Berrak Aksam,2 Mustafa Erol Demirseren,2 and AhmetMetin1 Basal Cell Carcinoma of the Head and

- Neck Region: A Retrospective Analysis of Completely Excised 331 Cases *Journal of Skin Cancer* Volume 2014, Article ID 858636, 6 pages <http://dx.doi.org/10.1155/2014/858636>
20. Rigel DS, Robins P, Friedman RJ. Predicting recurrence of basal cell carcinomas treated by microscopically controlled excision: a recurrence index score. *J Dermatol Surg Oncol.* 1981;7(10):8[07-] 10.
 21. Silverman MK, Kopf AW, Bart RS, Grin CM, Levenstein MS. Recurrence rates of treated basal cell carcinomas. Part 3: Surgical excision. *J Dermatol Surg Oncol.* 1992;18(6):471-6.
 22. Breuninger H, Dietz K. Prediction of subclinical tumor infiltration in basal cell carcinoma. *J Dermatol Surg Oncol.* 1991;17(7):574-8.
 23. Wolf DJ, Zitelli JA. Surgical margins for basal cell carcinoma. *Arch Dermatol.* 1987;123(3):340-4.
 24. Salasche SJ, Amonette RA. Morpheaform basal-cell epitheliomas. A study of subclinical extensions in a series of 51 cases. *J Dermatol Surg Oncol.* 1981;7(5):387-94.
 25. Orenge IF, Salasche SJ, Fewkes J, Khan J, Thornby J, Rubin F. Correlation of histologic subtypes of primary basal cell carcinoma and number of Mohs stages required to achieve a tumor-free plane. *J Am Acad Dermatol.* 1997;37(3 Pt 1):395-7.
 26. Cerci FB, Kubo EM, Werner B, Tolkachjov SN. Surgical margins required for basal cell carcinomas treated with Mohs micrographic surgery based on tumor features. *J Am Acad Dermatol.* 2020. pii: S0190-9622(20)30547-8.
 27. Walker P, Hill D. Surgical treatment of basal cell carcinomas using standard post-operative histological assessment. *Australas J Dermatol.* 2006;47(1):1-12.
 28. Dieu T, Macleod AM. Incomplete excision of basal cell carcinomas: a retrospective audit. *ANZ J Surg.* 2002;72(3):219-21.
 29. Lara F, Santamaria JR, Garbers LE. Recurrence rate of basal cell carcinoma with positive histopathological margins and related risk factors. *An Bras Dermatol.* 2017;92(1):58-62.
 30. Godoy CAP, Neta ALO, Leao SSS, Dantas RL, Carvalho VOF, Silva SFD. Evaluation of surgical margins according to the histological type of basal cell carcinoma. *An Bras Dermatol.* 2017;92(2):226-230.
 31. Farhi D, Dupin N, Palangie A, Carlotti A, Avril MF. Incomplete excision of basal cell carcinoma: rate and associated factors among 362 consecutive cases. *Dermatol Surg.* 2007;33(10):1207-14.
 32. Slater D, Barrett P. Dataset for histopathological reporting of primary cutaneous basal cell carcinoma. The Royal College of Pathologists. 2019.
 33. Pascal RR, Hobby LW, Lattes R, Crikelair GF. Prognosis of "incompletely excised" versus "completely excised" basal cell carcinoma. *Plast Reconstr Surg.* 1968;41(4):328-32.
 34. Newlands1, r currie2, a memon3, s whitaker4, t woelford5 Non-melanoma skin cancer: United Kingdom National Multidisciplinary Guidelines *The Journal of Laryngology & Otology* (2016), 130 (Suppl. S2), S125–S132
 35. Santiago F, Serra D, Vieira R, Figueiredo A. Incidence and factors associated with recurrence after incomplete excision of basal cell carcinomas: a study of 90 cases. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2010;24(12):1421-4.
 36. Gooding CA, White G, Yatsushashi M. Significance of marginal extension in excised basal-cell carcinoma. *N Engl J Med.* 1965;21;273(17):923-4.
 37. Miszczyk J, Charytonowicz M, Dębski T, Noszczyk B. Incomplete excision of basal cell carcinoma (BCC) in the head and neck region: to wait, or not to wait? *Postepy Dermatol Alergol.* 2017;34(6):607-611.
 38. Codazzi D, Van Der Velden J, Carminati M, Bruschi S, Bocchiotti MA, Di Serio C, Barberis M, Robotti E. Positive compared with negative margins in a single-centre retrospective study on 3957 consecutive excisions of basal cell carcinomas. Associated risk factors and preferred surgical management. *J Plast Surg Hand Surg.* 2014;48(1):38-43.
 39. Richmond JD, Davie RM. The significance of incomplete excision in patients

- with basal cell carcinoma. *Br J Plast Surg.* 1987;40(1):63-7.
40. Hunt MJ, Halliday GM, Weedon D, Cooke BE, Barnetson RS. Regression in basal cell carcinoma: an immunohistochemical analysis. *Br J Dermatol.* 1994;130(1):1-8.
 41. Swetter SM, Boldrick JC, Pierre P, Wong P, Egbert BM. Effects of biopsy-induced wound healing on residual basal cell and squamous cell carcinomas: rate of tumor regression in excisional specimens. *J Cutan Pathol.* 2003;30(2):139-46.
 42. Curson C, Weedon D. Spontaneous regression in basal cell carcinomas. *J Cutan Pathol.* 1979;6(5):432-7.
 43. Sarma DP, Griffing CC, Weilbaecher TG. Observations on the inadequately excised basal cell carcinomas. *J Surg Oncol.* 1984;25(2):79-80.
 44. Palmer VM, Wilson PR. Incompletely excised basal cell carcinoma: residual tumor rates at Mohs re-excision. *Dermatol Surg.* 2013;39(5):706-18.
 45. Zemelman V, Silva P, Sazunic I. Basal cell carcinoma: analysis of regression after incomplete excision. *Clin Exp Dermatol.* 2009;34(7):e425.
 46. Bogdanov-Berezovsky A, Cohen A, Glesinger R, Cagnano E, Krieger Y, Rosenberg L. Clinical and pathological findings in reexcision of incompletely excised basal cell carcinomas. *Ann Plast Surg.* 2001;47(3):299-302.
 47. Griffiths RW. Audit of histologically incompletely excised basal cell carcinomas: recommendations for management by re-excision. *Br J Plast Surg.* 1999;52(1):24-8.
 48. Masud D, Moustaki M, Staruch R, Dheansa B. Basal cell carcinomata: Risk factors for incomplete excision and results of re-excision. *J Plast Reconstr Aesthet Surg.* 2016;69(5):652-6.
 49. Moncrieff MD, Shah AK, Igali L, Garioch JJ. False-negative rate of intraoperative frozen section margin analysis for complex head and neck nonmelanoma skin cancer excisions. *Clin Exp Dermatol.* 2015;40(8):834-8.
 50. Bilden TT, Benedict KC, Lamb PW, McMullin J. Intraoperative Frozen Section Analysis for the Excision of Nonmelanoma Skin Cancer: A Single-Center Experience. *Am Surg.* 2019;85(12):1397-1401.
 51. Kedilioglu MA, Bos PG, De Jong K, Noordzij NA, Kibbelaar RE, Lapid O, Moues CM. Whole specimen intraoperative frozen section analysis. Experience with 1082 basal cell carcinomas. *Eur J Surg Oncol.* 2018;44(1):157-162.
 52. Nicoletti G, Brenta F, Malovini A, Musumarra G, Scevola S, Faga A. Study to determine whether intraoperative frozen section biopsy improves surgical treatment of non-melanoma skin cancer. *Mol Clin Oncol.* 2013;1(2):390-394.
 53. Ghauri RR, Gunter AA, Weber RA. Frozen section analysis in the management of skin cancers. *Ann Plast Surg.* 1999;43(2):156-60.
 54. Nizamoglu M, Douglas H, McArdle C, Mathew B, Vize C, Matteucci P. Using frozen section margin control technique to manage non-melanomatous skin lesions in high-risk sites. *J Plast Reconstr Aesthet Surg.* 2016;69(5):657-62.
 55. Castley AJ, Theile DR, Lambie D. The use of frozen section in the excision of cutaneous malignancy: a Queensland experience. *Ann Plast Surg.* 2013;71(4):386-9.
 56. Kimyai-Asadi A, Goldberg LH, Jih MH. Accuracy of serial transverse cross-sections in detecting residual basal cell carcinoma at the surgical margins of an elliptical excision specimen. *J Am Acad Dermatol.* 2005;53(3):469-74.
 57. Smith-Zagone MJ, Schwartz MR. Frozen section of skin specimens. *Arch Pathol Lab Med.* 2005;129(12):1536-43.
 58. Griffiths RW, Suvarna SK, Stone J. Do basal cell carcinomas recur after complete conventional surgical excision? *Br J Plast Surg.* 2005;58(6):795-805.
 59. Sevray M, Brenaut E, Grangier Y, Misery L, Poizeau F, Staroz F. Retraction of cutaneous specimens: tumours and margins after surgical excision. *J Clin Pathol.* 2020;73(1):42-46.
 60. Spates ST, Mellett JR Jr, Fitzpatrick J. Metastatic basal cell carcinoma. *Dermatol Surg.* 2003;29(6):650-2.

61. Work Group et al. Guidelines of care for the management of basal cell carcinoma. *J Am Acad Dermatol.* 2018;78(3):540-559.
62. Peris et al. Diagnosis and treatment of basal cell carcinoma: European consensus-based interdisciplinary guidelines. *Eur J Cancer.* 2019;118:10-34.
63. van Loo E, Mosterd K, Krekels GA, Roozeboom MH, Ostertag JU, Dirksen CD, Steijlen PM, Neumann HA, Nelemans PJ, Kelleners-Smeets NW. Surgical excision versus Mohs' micrographic surgery for basal cell carcinoma of the face: A randomised clinical trial with 10 year follow-up. *Eur J Cancer.* 2014;50(17):3011-20.
64. Rowe DE, Carroll RJ, Day CL Jr. Long-term recurrence rates in previously untreated (primary) basal cell carcinoma: implications for patient follow-up. *J Dermatol Surg Oncol.* 1989;15(3):315-28.

RESUMEN

Antecedentes: el tratamiento del CBC con menor tasa de recurrencia es el quirúrgico. Debido a la ausencia de lesión residual en cirugía de ampliación de márgenes y la utilidad de la congelación intraoperatoria se propuso analizar la utilidad de las retomas intraoperatorias. **Objetivo:** analizar el impacto de las retomas intraoperatorias en los resultados oncológicos y cosméticos de los pacientes operados de CBC. Secundariamente analizar la extensión subclínica, el valor de la congelación intraoperatoria y las tácticas reconstructivas empleadas. Lugar de aplicación: Hospital de atención terciaria de tumores. **Material y métodos:** trabajo observacional retrospectivo. Se incluyeron 84 resecciones durante 3 años y se realizó un análisis comparativo en términos de recurrencia, defecto quirúrgico y utilización de colgajos entre tumores sin retoma vs con retoma. **Resultados:** no hubo diferencias significativas en cuanto a recurrencia y uso de colgajos. El promedio de defecto para los tumores retomados fue 27,8mm y para los no retomados 22,8mm, siendo la diferencia estadísticamente significativa ($p=0.002$). En el subgrupo de lesiones retomadas se encontró tumor residual en solo 2,9% de las mismas. **Conclusiones:** las retomas adicionaron en promedio 5mm de defecto por lesión sin aportar beneficios en términos de recurrencia. Un uso más conservador de las mismas podría traducirse en mejores resultados funcionales y cosméticos. Palabras clave: Carcinoma basocelular. Recurrencia. Congelación intraoperatoria.

Modified Mallampati Score as a Predictor for the Presence and the Severity of Obstructive Sleep Apnea in Snoring Patients

Safwat A.M. Eldaboosy¹, Ibrahim Eldesoky², Sameh O. Nour³, Eman Abdelsalam⁴, Rehab Omran⁴
Amgad Awad⁵, Saber Abolhassan⁶

¹Pulmonology Consultant, Almoosa Specialist Hospital, Alhasaa. KSA; Department of Chest Diseases, Faculty of Medicine, Al-Azhar University, Cairo, Egypt. ²Department of ENT, Faculty of Medicine, Al-Azhar University, Cairo, Egypt. ³Department of Chest Diseases, Faculty of Medicine, Al-Azhar University, Cairo, Egypt. ⁴Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine for Girls, Al-Azhar University, Cairo, Egypt. ⁵ Department of Internal Medicine, Al Azhar Faculty of Medicine, Cairo, Egypt. ⁶Neurology Department, Faculty of Medicine, Assuit University, Egypt.
Corresponding author : Ibrahim Ibrahim Eldsoky, Assistant professor of ENT, Faculty of Medicine, Al-Azhar University, Cairo, Egypt; E-mail; ibrahimeldsoky@azhar.edu.eg (or); eldsokyibrahim089@gmail.com

ABSTRACT

Aim of the study: To assess if the modified Mallampati score (MMS) can predict the presence and the severity of obstructive sleep apnea syndrome (OSA) in a group of patients who had snoring and witnessed apnea from Al -Azhar university hospitals, Cairo, Egypt, and Almoosa Hospital, Alhasa, Saudi Arabia. **Methods:** A retrospective study was done for patients who had snoring and witnessed apnea referred to a sleep lab for the diagnosis of OSA by overnight full polysomnogram from January 2017 to November 2020. Apnea-hypopnea index (AHI) was used to categorize the severity of sleep apnea. Age, sex, MMS, body mass index (BMI), comorbidities, sleep and laboratory parameters were recorded. Also, full Otorhinolaryngological, Neurological and Internal medicine examinations were recorded. **Results:** The study was carried out on 350 patients fulfilling the inclusion criteria with a mean age 51.3 ± 14.3 years ranging from 14 to 81 years. More than half of them (58.6%) were males, the mean BMI was 35.1 ± 8.8 kg/m² and the mean MMS was 4.7 ± 1.6 with about 65% of patients grouped in classes III and IV. OSA (AHI>5) was diagnosed in 278 (79.4%) patients. Significantly, OSA was more detected among males, those with increased age, BMI, MMS, and those with type 2 diabetes mellitus (T2DM). Further evaluation showed a significant positive correlation between both BMI and MMS with the severity of OSA ($\rho = 0.23$, $P < 0.001$ and $\rho = 0.36$, $P < 0.001$) respectively. **Conclusion:** MMS is a useful tool to predict the presence as well as the severity of OSA in snoring patients. BMI and male gender are independent predictors. **Keywords:** Snoring, modified Mallampati score, body mass index, obstructive sleep apnea.

INTRODUCTION

Sleep-disordered breathing (SDB) is the upper-airway obstruction occurring during sleep that was first demonstrated within the 1960s. SDB represents a gaggle of physiopathologic conditions characterized by an abnormal respiratory pattern during sleep which can be isolated or can coexist with other respiratory, nervous, cardiovascular, or endocrine diseases. SDB is widely prevalent within the general population.^[1, 2] SDB includes obstructive sleep apnea (OSA), which consists of breathing cessations of a minimum of 10 seconds occurring within the presence of inspiratory efforts during sleep. Central sleep apnea (CSA) consists of comparable apneas, but these instead happen within the

absence of inspiratory efforts.^[3] Complex (mixed) sleep apnea defined as a mixture of OSA with CSA or Cheyne-Stokes breathing pattern.^[4] Upper-airway resistance syndrome (UARS) is characterized by snoring with increased resistance within the upper airway, leading to arousals during sleep.^[5] OSA is the commonest sort of SDB and results in recurrent episodes of upper airway collapse during sleep which results in repetitive episodes of respiratory efforts associated with arousal, the symptoms of OSA are snoring, gasping and choking, witnessed apneas, insomnia, nocturia, restless sleep, excessive daytime sleepiness, morning headache, decreased concentration, and daytime fatigue.^[6]

Patients have OSA at an increased risk for hypertension, stroke, type 2 diabetes mellitus

(T2DM), impaired cognitive function, motor car accidents, and occupational or social problems. To enhance the standard of life and to avoid morbidity and mortality associated with OSA, early diagnosis and treatment are important. The gold standard diagnostic tool is polysomnography (PSG) and it's necessary for accurate diagnosis of OSA and to assess the treatment plan.^[7]

The predictors for OSA include obesity, increased neck circumference, craniofacial abnormalities, hypothyroidism, acromegaly, enlarged tonsil size, and a high Mallampati score.^[8] Other risk factors for OSA are male gender, advanced age, and hypertension.^[9] Several screening tools exist to assist in the identification of patients for apnea. There are four screening tools widely known as being fairly easy to administer: Stop, STOP-BANG (SB), Epworth Sleepiness Scale (ESS), and 4-Variable screening tool (4-V).^[10]

The modified Mallampati score (MMS) helps to predict the convenience of endotracheal intubation. A high MMS (class 3 or 4) is related to harder intubation also as a better incidence of apnea.^[11, 12] A 2006 study showed that for every 1-unit increase within the MMS, the chances ratio of getting OSA (defined by an apnea-hypopnea index [AHI] >5) increased by 2.5. Additionally, the AHI increased by 5 events per hour.^[12] The MMS is non-invasive and simply conducted in 15 seconds by trained healthcare providers. Hiremath et al. reported that the MMS is often a useful gizmo for subjects at high risk for OSA thanks to anatomical crowding of the oropharynx.^[13]

The aim of this study was to assess the value of the MMS to predict OSA among a gaggle of patients who had snoring and witnessed apnea.

SUBJECTS & METHODS

A retrospective study was performed at Al-Azhar university hospitals, Cairo, Egypt and Almoosa Hospital, Alhasa, Saudi Arabia, during the period from January 2017 to November 2020. Patients who had to snore and witnessed apnea with possible OSA were

tracked across the outpatient hospitals settings. Ethical approval obtained from the Institutional Review Board at Almoosa hospital in KSA (IRB Log No ARC -21.02.3) and research ethics committee approval, from faculty of medicine Al Azhar university, registration number, ENT. Med. Research. _snoring, neck circumference, body mass index, obstructive sleep apnea. _0000060.

The study population included all patients who visited our hospitals during the study period with a chief complaint of snoring and witnessed apnea and completed overnight PSG.

The exclusion criteria included patients younger than 14 years, those diagnosed before as OSA, those who had central apnea, and those who underwent tonsillectomy or uvuloplasty for treatment of apnea.

Demographic data were obtained from the YASASSI program that's a singular program utilized in outpatient and inpatient hospital settings. YASASSI may be a comprehensive healthcare data system designed for all kinds of healthcare facilities. This technique is straightforward, easy to use, reduces clinical errors, and improves workflow, so can save lives, improve the standard of healthcare, and reduce prices.

Age, sex, height, weight, BMI, co-morbidities (like T2DM, hypertension, ischemic heart condition, asthma, chronic obstructive pulmonary disease, cerebrovascular stroke, and renal disease), and MMS were determined from the patients' files.

Procedures:

Overnight PSG was performed on all or any patients within the sleep laboratory room, the following were monitored: central and occipital electroencephalogram, electrooculogram, submental is electromyogram to assess sleep stages (non-rapid-eye movement stages N1, N2, N3, and rapid eye movement stage R), nasal and oral airflow meter measured by thermocouples, thoracic and wall motions, anterior tibialis electromyogram, body position, and electrocardiogram. A pulse oximeter was used to measure arterial oxygen saturation. The tracing was scored using 30 seconds epochs. Hypopneas were scored per American academy of sleep medicine (AASM) definition VII4.B (3% de-

saturation).^[14] Snoring noise was captured by a microphone. Finally, the polysomnographic recordings were analyzed.

Sleep was summarized into total recording time, total sleep time, sleep efficiency, R latency from onset of sleep, and wake after sleep onset. Apnea, hypopnea, arousal, AHI, and respiratory disturbance index were recorded.

Apnea is that the cessation of airflow for a minimum of 10 seconds, hypopnea may be a $\geq 50\%$ decrease in airflow that persisted for a minimum of 10 seconds with oxygen desaturation of $\geq 3\%$ or arousal, and respiratory effort-related arousal is increasing respiratory effort for a minimum of 10 seconds resulting to an arousal from sleep but one that doesn't fulfill the standards for a hypopnea or apnea.^[15] AHI equals the entire number of respiratory events (apnea plus hypopnea) per hour of sleep. Maximal and minimum oxygen saturations were recorded. Total limb movement (number/H), and periodic limb movement (number/H) were recorded. Pulse average, lowest, and arrhythmias were recorded.

A split night procedure was used. The split-night study involves diagnostic PSG within the half of the night followed, if there's an abnormal frequency of apneas and hypopneas, by CPAP/Bi-PAP titration for the rest of the night sleep to succeed rock bottom pressure can decrease the events of AHI to 5 events/H and maintain oxygen saturation quite 92%. OSA diagnosis was made if AHI ≥ 5 with witnessed snoring or apnea.^[15,16] The severity of apnea was classified into 3 groups: mild if AHI ≥ 5 to ≤ 15 , moderate if AHI ≥ 15 to ≤ 30 , and severe if AHI ≥ 30 .

The MMS, which is predicated on the inspection of the upper airway, may be a sensitive predictor of OSA.^[17] The patient is instructed to open the mouth as wide as possible. For all patients, the assessment of scores was done or directly supervised by the physician. The patient was instructed not to emit sounds during the assessment.

There are four classes of MMS:

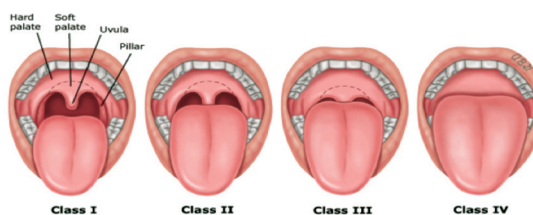
Class I: the taste bud and full uvula are visible,
Class II: the taste bud, surface, and upper portion of the uvula are visible,

Class III: the taste bud, surface, and base of the uvula are visible, and

Class IV: only the surface is visible.

For every 1-point increase within the score, the chances of getting OSA increases quite twofold. Although this procedure could also be useful for non-sleep specialists, during a sleep clinic.

Figure 1. Modified Mallampati score.^[18]



Statistical analysis of data

It was carried out using the SPSS computer package (IBM SPSS Statistics for Windows, Version 25.0. Armonk, NY: IBM Corp., USA). For descriptive statistics: the mean \pm SD was used for quantitative variables while frequency and percentage was used for qualitative variables. Chi-square test or Fisher's exact test were used to assess the differences in frequency of qualitative variables, while Mann-Whitney test or Kruskal-Wallis test were used to assess the differences in means of quantitative non-parametric variables. Spearman correlation coefficient was used to measure the strength and direction of association between OSA severity (indicated by AHI) and both BMI and MMS. ROC curve analysis was used to assess the diagnostic ability of different cut-offs of MMS for the prediction of OSA that maximizes both sensitivity and specificity. The statistical methods were verified, assuming a significant level of $p < 0.05$ and a highly significant level of $p < 0.001$.

RESULTS

The study was carried out on 350 patients fulfilling the inclusion criteria with a mean age 51.3 ± 14.3 years ranging from 14 to 81 years.

More than half of them (58.6%) were males, the mean BMI was 35.1 ± 8.8 kg/m² and the mean MMS was 4.7 ± 1.6 with about 65% of patients grouped in classes III and IV. OSA (AHI > 5) was diagnosed in 278 (79.4%) patients. Significantly, OSA was more detected among males, those with increased age, BMI, MMS and those with T2DM. (Table 1).

The mean sleep efficiency was 72.4 ± 16.7 with about 28.6% of cases had poor sleep quality. The means of ESS, arousal index, and AHI were significantly higher among patients with OSA. (Table 2).

Regarding laboratory findings, CRP and PaCO₂ were significantly higher while minimum and maximum O₂ saturations were significantly lower among patients with OSA than non-OSA. (Table 3).

Variables that showed significant differences in the previous tables were further evaluated according to the degree of severity of OSA. Male gender, increasing age, BMI, MMS, ESS, arousal index, AHI, CRP, PaCO₂, and presence of T2DM were found to be significantly associated with increased severity of OSA. Decreasing maximum and minimum O₂ saturations were found to be significantly associated with increased severity of OSA. (Table 4).

DISCUSSION

Obesity is increasing globally and therefore, the associated diseases, OSA, hypertension, and T2DM prevalence are additionally increasing globally.^[19] OSA is one of the main leading factors causing hypertension, T2DM, metabolic syndrome, and cardiovascular diseases.^[20] The main purpose of this study was to assess the value of the MMS to predict the presence and severity of OSA. Patients were sent for PSG testing supported a mixture of symptoms and risk factors indicative of OSA, including daytime snoring, sleepiness, and obesity.

All patients in our study had been referred for evaluation for OSA. Thus, clinicians presumably had some suspicion of getting OSA or SDB before referral. OSA (AHI > 5) was diagnosed in 278 (79.4%) of our patients with a significant positive correlation between both BMI and MMS with the severity of OSA ($\rho = 0.23$, $P < 0.001$ and $\rho = 0.36$, $P < 0.001$) respectively. This is in agreement with Zonato et al. and Rahaghi and his colleagues who reported the proportions of patients with OSA that were similar to those with MMS of class III or IV. However, the typical AHI was higher in patients with MMS of class IV.^[21, 22]

Table 1: General and clinical characteristics of the studied sample.

Variables		All cases n=350 (%)	Without OSA n= 72 (%)	With OSA n= 278 (%)	P-value
Age (years)	Mean \pm SD	51.3 \pm 14.3	37.6 \pm 11.4	54.9 \pm 12.7	<0.001*
	Min - Max	14 - 81			
Gender	Male	205 (58.6)	27 (37.5)	178 (64.0)	<0.001*
	Female	145 (41.4)	45 (62.5)	100 (36.0)	
BMI (kg/m ²)	Mean \pm SD	35.1 \pm 8.8	32.6 \pm 9.3	35.7 \pm 8.6	0.008*
	Min - Max	20.6 - 52.1			
MMS	Mean \pm SD	4.7 \pm 1.6	3.4 \pm 1.5	5.0 \pm 1.5	<0.001*
	Min - Max	1 - 8			
	Class I	20 (5.7)	16 (22.2)	4 (1.4)	
	Class II	101 (28.9)	31 (43.1)	70 (25.2)	
	Class III	158 (45.1)	24 (33.3)	134 (48.2)	
Class IV	71 (20.3)	1 (1.4)	70 (25.2)		
HTN		207 (59.1)	41 (56.9)	166 (59.7)	0.688
T2DM		125 (35.7)	18 (25.0)	107 (38.5)	0.038*
IHD		42 (12.0)	11 (15.3)	31 (11.2)	0.317
Other diseases ¹		210 (60.0)	39 (54.2)	171 (61.5)	0.281

BMI: Body mass index, MMS: Modified Mallampati score, T2DM: Type 2 diabetes mellitus, IHD: Ischemic heart disease HTN: Hypertension.

1: Some cases had more than one condition.

Values present as number & % were analyzed by chi-square or Fisher's exact tests.

Values present as mean \pm SD were analyzed by Mann-Whitney U test. *: Significant.

Table 2: Sleep parameters among the studied samples.

Variables		All cases n=350 (%)	Without OSA n= 72 (%)	With OSA n= 278 (%)	P-value
Sleep efficiency	Mean ± SD	72.4 ± 16.7	75.3 ± 13.5	71.6 ± 17.4	0.188
	Min – Max	10.0 – 98.2			
Sleep quality	Good (>90)	78 (22.3)	21 (29.2)	57 (20.5)	0.289
	Fair (70-90)	172 (49.1)	32 (44.4)	140 (50.4)	
	Poor (<70)	100 (28.6)	19 (26.4)	81 (29.1)	
ESS	Mean ± SD	11.0 ± 5.4	8.3 ± 4.4	11.6 ± 5.4	<0.001*
	Min – Max	2 – 24			
AI (event/H)	Mean ± SD	17.7 ± 14.0	12.7 ± 4.5	19.0 ± 15.3	<0.001*
	Min – Max	2 – 83.2			
AHI (event/H)	Mean ± SD	28.3 ± 25.2	4.6 ± 2.3	34.5 ± 24.8	<0.001*
	Min – Max	0 – 106			

AI: Arousal index, AHI: apnea hypopnea index, ESS: Epworth sleepiness score.

Values present as number & % were analyzed by chi-square test.

Values present as mean ± SD were analyzed by Mann-Whitney U test. *: Significant.

Table 3: Laboratory findings of the studied samples.

Variables		All cases n=350 (%)	Without OSA n= 72 (%)	With OSA n= 278 (%)	P-value
CRP	Mean ± SD	3.74 ± 3.54	1.62 ± 1.67	4.29 ± 3.7	<0.001*
	Min – Max	0 – 18			
Max O ₂ sat %	Mean ± SD	91.3 ± 2.8	92.4 ± 2.2	91.0 ± 2.9	<0.001*
	Min – Max	84 – 98			
Min O ₂ sat%	Mean ± SD	84.4 ± 10.1	91.9 ± 2.6	82.5 ± 10.4	<0.001*
	Min – Max	24 – 96			
PaCO ₂ (mmHg)	Mean ± SD	40.6 ± 3.0	37.7 ± 3.0	41.4 ± 2.4	<0.001*
	Min – Max	32 – 45			

CRP: C reactive protein.

Values present as mean ± SD were analyzed by Mann-Whitney U test. *: Significant.

Table (4) Relation between severity of obstructive sleep apnea and different study variables.

Variables		Normal n=72 (%)	Mild n=54 (%)	Moderate n=101 (%)	Severe n=123 (%)	P-value
Age (years)		37.6 ± 11.4	50.0 ± 9.4	53.8 ± 12.6	57.9 ± 13.3	<0.001*
Gender	Male	27 (37.5)	23 (42.6)	50 (49.5)	105 (85.4)	<0.001*
	Female	45 (62.5)	31 (57.4)	51 (50.5)	18 (14.6)	
BMI		32.6 ± 9.3	27.9 ± 7.8	36.3 ± 8.7	38.7 ± 6.5	<0.001*
MMS		3.4 ± 1.5	4.4 ± 1.1	5.1 ± 1.7	5.2 ± 1.4	<0.001*
T2DM		18 (25.0)	16 (29.6)	36 (35.6)	55 (44.7)	0.032*
ESS		8.3 ± 4.4	8.7 ± 3.4	10.7 ± 5.3	13.6 ± 5.4	<0.001*
AI (event/H)		12.7 ± 4.5	14.6 ± 16.5	16.8 ± 13.8	22.7 ± 15.1	<0.001*
AHI (event/H)		4.6 ± 2.3	12.9 ± 5.6	25.2 ± 11.5	51.6 ± 26.4	<0.001*
CRP		1.62 ± 1.67	1.41 ± 1.16	4.37 ± 3.32	5.48 ± 4.04	<0.001*
Max O ₂ sat %		92.4 ± 2.2	91.5 ± 3.0	91.4 ± 3.0	90.3 ± 2.7	<0.001*
Min O ₂ sat %		91.9 ± 2.6	84.4 ± 7.5	82.8 ± 11.3	81.4 ± 10.7	<0.001*
PaCO ₂ (mmHg)		37.7 ± 3.0	38.4 ± 2.5	41.1 ± 1.7	42.8 ± 1.6	<0.001*

BMI: Body mass index, MMS: Modified Mallampati score, T2DM: Type 2 diabetes mellitus, ESS: Epworth sleepiness score, AI: Arousal index AHI: apnea hypopnea Index, CRP: C reactive protein.

Values present as number & % were analyzed by chi-square test.

Values present as mean ± SD were analyzed by Kruskal-Wallis test. *: Significant.

Figure 2: Correlation between BMI and modified Mallampati score with the severity of OSA. We assessed the diagnostic ability of different cut-offs of MMS for the prediction of OSA using ROC curve that maximizes both sensitivity and specificity. AUC=0.77 (95% CI 0.70 – 0.82, $P < 0.001$) with optimal cut-off was 4.5, sensitivity=74%, specificity=66%. (Figure 3)

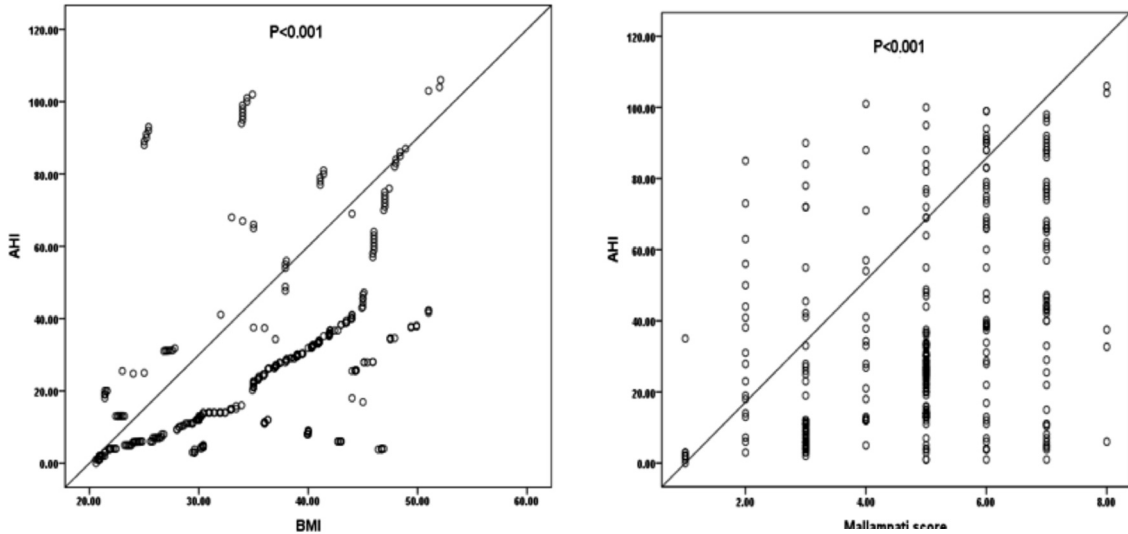
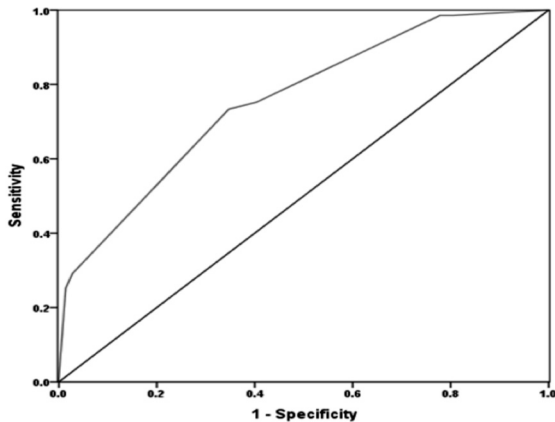


Figure 3: ROC curve analysis of modified Mallampati score.



Our results may challenge the results provided by Nuckton et al. who showed the MSS to be an independent predictor of the presence and therefore the severity of OSA.^[12] Nuckton found that for each 1-point increase within the Mallampati score, the chances of getting OSA increased quite twofold with a predicted increase of the AHI by quite 5 events per hour.^[12]

Also, Friedman et al. (1999) reported a significant correlation ($r=0.340$, $p < 0.001$) between the MMS and the respiratory disturbance index (RDI; the sum of apneas and hypopneas per hour of sleep) in a group of 172 patients selected based on a sleep questionnaire.^[23] Tham

et al. reported that BMI and collar size were independent predictors of AHI whereas Mallampati score was associated with AHI only when the nasal obstruction is present.^[24]

Liistro et al. reported that high Mallampati score and nasal obstruction were associated risk factors for OSA.^[25] Yu et al. did a systemic review to assess the utility of the MMS grade and Friedman tongue position (FTP) in the assessment of OSA and found that MMS and FTP were difficult subjective assessments with little significance correlating the risk of OSA.

However, there is also evidence that MMS and FTP can be useful tools in the assessment of risk for OSA and potential severity. In the high-risk group for OSA, MMS still has the potential to play a role in screening for OSA.^[26] Dahlqvist et al.^[27] Friedman et al. (2017).^[28] Ramachandran et al.^[29] and Schwab et al.,^[30] reported that MMS grade 3 or above was an independent risk factor for an AHI > 15 events/h, which was statistically significant in men, but not significant in women. Avinsal et al. found that MMS grades 3 and 4 in combination with the STOP-BANG score increased the specificity of detecting an AHI > 15 events/h from 10.6% to 26%.^[31] Hukins found a statistically significant but weak correlation between MMS and AHI ($r = 0.13$, $P < 0.001$) in their study (a retrospective study for

953 patients who were evaluated for OSA by PSG).^[32] In contrary to our results, den Herder et al. found no positive correlation exists between a large tongue and obstruction at the tongue base level.^[33]

Also, Bins et al. did a systemic review and reported that MMS provides no practical value in predicting OSA.^[34] Mallampati scoring might not be as useful among patients with a lower probability of getting OSA. However, given the good simplicity of Mallampati scoring, and therefore the independent nature of the connection between the Mallampati score and OSA, this score has potential value for facilitating and standardizing communication among clinicians who look after patients with OSA. Mallampati scoring could even be used to prioritize patients for PSG, a crucial consideration given the massive backlog of patients awaiting assessment for OSA.^[22, 23]

In summary, our results indicate that the MMS, while having limitations as a diagnostic assay, may be a useful part of the physical examination of patients before PSG. The independent association between MMS and therefore, the presence and severity of OSA suggests that this rating system will have practical value in clinical settings, and in prospective studies of SDB.

CONCLUSION

MMS is useful tool to predict the presence as well as the severity of OSA in snoring patients. BMI, and male gender are independent predictors.

Declarations:

The authors declare that they have no conflicts of interest, that the work has been approved by the ethics committee responsible in the workplace, and do not declare means of financing of the work carried out.

REFERENCES

1. Findley L, Unverzagt M, Guchu R, Fabrizio M, Buckner J, Suratt P. Vigilance and automobile accidents in patients with sleep apnea or narcolepsy. *Chest* 1995; 108(3):619–24.
2. Teran-Santos J, Jimenez-Gomez A, Cordeiro-Guevara J. The association between sleep apnea and the risk of traffic accidents. *Cooperative Group Burgos-Santander. N Engl J Med.* 1999; 340(11):847–51.
3. Eastwood PR, Malhotra A, Palmer LJ, Kezirian EJ, Horner RL, Ip MS, et al. Obstructive Sleep Apnoea: From pathogenesis to treatment: Current controversies and future directions. *Respirology* 2010; 15(4):587–95.
4. Morgenthaler TI, Kagramanov V, Hanak V, Decker PA. Complex sleep apnea syndrome: is it a unique clinical syndrome? *Sleep* 2006; 29(9):1203–9. doi: 10.1093/sleep/29.9.1203.
5. Foldvary-Schaefer NR, Waters TE. *Sleep-Disordered Breathing.* Continuum (Minneapolis Minn). 2017; 23(4):1093–116. doi: 10.1212/01.CON.0000522245.13784.f6.
6. Öğretmenoğlu O, Süslü AE, Yücel OT, Onerci TM, Sahin A. Body fat composition: a predictive factor for obstructive sleep apnea. *Laryngoscope* 2005; 115:1493–8.
7. Chung F, Yang Y, Liao P. Predictive performance of the STOP-Bang score for identifying obstructive sleep apnea in obese patients. *Obes Surg* 2013; 23:2050–7.
8. Erdamar B, Suoglu Y, Cuhadaroglu C, Katircioglu S, Guven M. Evaluation of clinical parameters in patients with obstructive sleep apnea and possible correlation with the severity of the disease. *Eur Arch of Otol* 2001; 258: 492–5.
9. Wali SO, Abalkhail B, Krayem A. Prevalence and risk factors of obstructive sleep apnea syndrome in a Saudi Arabian population. *Ann Thorac Med.* 2017; 12(2):88–94.
10. Gamaldo C, Buenaver L, Chernyshev O, Derose S, Mehra R, Vana K, et al. OSA Assessment Tools Task Force of the American Academy of Sleep Medicine. Evaluation of clinical tools to screen and assess for obstructive sleep apnea. *J Clin Sleep Med.* 2018; 14(7):1239–44.

11. Mallampati SR, Gatt SP, Gugino LD, Desai SP, Waraksa B, Freiburger D, et al. A clinical sign to predict difficult tracheal intubation: a prospective study. *Can J Anesth.* 1985; 32(4):429–34.
12. Nuckton TJ, Glidden DV, Browner WS, Claman DM. Physical examination: Mallampati score as an independent predictor of obstructive sleep apnea. *Sleep* 2006; 29(7):903–8.
13. Hiremath AS, Hillman DR, James AL, Noffsinger WJ, Platt PR, Singer SL. Relationship between difficult tracheal intubation and obstructive sleep apnea. *Brit J Anaesth.* 1998; 80:606–11.
14. Iber C, Ancoli-Israel S, Chesson AL, Quan SF. *The AASM Manual for the scoring of sleep and associated events: rules, terminology and technical specifications.* Westchester, IL: American Academy of Sleep Medicine, 2007.
15. American Academy of Sleep Medicine. *International Classification of Sleep Disorders. Diagnostic and Coding Manual, 2nd Edition,* Westchester, Ill: American Academy of Sleep Medicine, 2005.
16. Ruehland WR, Rochford PD, O'Donoghue FJ, Pierce RJ, Singh P, Thornton AT. The new AASM criteria for scoring hypopneas: impact on the apnea hypopnea index. *Sleep* 2009; 32:150–7.
17. Samsoon GL, Young JR. Difficult tracheal intubation: a retrospective study. *Anaesthesia* 1987; 42(5):487–90.
18. Wickramasinghe H, Rowley JA. How is the Mallampati score used in the evaluation of obstructive sleep apnea (OSA)? Available at: <https://www.medscape.com/answers/295807-53527/how-is-the-mallampati-score-used-in-the-evaluation-of-obstructive-sleep-apnea-osa>.
19. Clarenbach CF, West SD, Kohler M. Is obstructive sleep apnea a risk factor for diabetes? *Discov Med.* 2011; 12(62):17–24.
20. Seetho IW, Wilding JP. Sleep-disordered breathing, type 2 diabetes and the metabolic syndrome. *Chron Respir Dis.* 2014; 11(4):257–75.
21. Zonato AI, Bittencourt LR, Martinho FL, Junior JF, Gregorio LC, Tufik S. Association of systematic head and neck physical examination with severity of obstructive sleep apnea hypopnea syndrome. *Laryngoscope* 2003; 113:973–80.
22. Rahaghi F, Basner RC. Delayed diagnosis of obstructive sleep apnea: don't ask, don't tell. *Sleep Breath* 1999; 3:119–24.
23. Friedman M, Tanyeri H, La Rosa M, Landsberg R, Vaidyanathan K, Pieri S, et al. Clinical predictors of obstructive sleep apnea. *Laryngoscope* 1999; 109(12):1901–7. doi: 10.1097/00005537-199912000-00002.
24. Tham EJ, Gildersleve CD, Sanders LD, Mapleson WW, Vaughan RS. Effects of posture, phonation and observer on Mallampati classification. *Br J Anaesth* 1992; 68:32–8.
25. Liistro G, Rombaux P, Belge C, Dury M, Aubert G, Rodenstein D. High Mallampati score and nasal obstruction are associated risk factors for obstructive sleep apnea. *Eur Respir J.* 2003; 21:248–52.
26. Yu JL, Rosen I. Utility of the modified Mallampati grade and Friedman tongue position in the assessment of obstructive sleep apnea. *J Clin Sleep Med.* 2020; 16(2):303–8.
27. Dahlqvist J, Dahlqvist A, Marklund M, Berggren D, Stenlund H, Franklin KA. Physical findings in the upper airways related to obstructive sleep apnea in men and women. *Acta Otolaryngol.* 2007; 127(6):623–30.
28. Friedman M, Salapatas AM, Bonzelaar LB. Updated Friedman Staging System for Obstructive Sleep Apnea. *Adv Otorhinolaryngol.* 2017; 80:41–8. doi: 10.1159/000470859.
29. Ramachandran SK, Kheterpal S, Consens F, Shanks A, Doherty TM, Morris M, et al. Derivation and validation of a simple perioperative sleep apnea prediction score. *Anesth Analg.* 2010; 110(4):1007–15. doi: 10.1213/ANE.0b013e3181d489b0.
30. Schwab RJ, Leinwand SE, Bearn CB, Maislin G, Rao RB, Nagaraja A, et al. Digital Morphometrics: A New Upper Airway Phenotyping Paradigm in

- OSA. *Chest* 2017; 152(2):330–42. doi: 10.1016/j.chest.2017.05.005.
31. Avincsal MO, Dinc ME, Ulusoy S, Dalgic A, Ozdemir C, Develioglu ON. Modified Mallampati score improves specificity of STOP-BANG questionnaire for obstructive sleep apnea. *J Craniofac Surg.* 2017; 28(4):904–8.
32. Hukins C. Mallampati class is not useful in the clinical assessment of sleep clinic patients. *J Clin Sleep Med.* 2010; 6(6):545–9.
33. den Herder C, van Tinteren H, de Vries N. Sleep endoscopy versus modified Mallampati score in sleep apnea and snoring. *Laryngoscope* 2005; 115(4):735–9.
34. Bins S, Koster TD, de Heij AH, de Vries AC, van Pelt AB, Aarts MCJ, et al. No evidence for diagnostic value of Mallampati score in patients suspected of having obstructive sleep apnea syndrome. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2011; 145(2):199–203. doi: 10.1177/0194599811409302.

RESUMEN

Objetivo del estudio: evaluar si la puntuación de Mallampati modificada (MMS) puede predecir la presencia y la gravedad del síndrome de apnea obstructiva del sueño (AOS) en un grupo de pacientes que roncaban y presentaban apnea en los hospitales universitarios de Al-Azhar, El Cairo, Egipto y el Hospital Almoosa, Alhasa, Arabia Saudita. **Métodos:** Se realizó un estudio retrospectivo de pacientes que roncaban y presentaron apnea remitidos a un laboratorio del sueño para el diagnóstico de AOS mediante polisomnograma completo durante la noche desde enero de 2017 a noviembre de 2020. Se utilizó el índice de apnea-hipopnea (IAH) para categorizar la gravedad apnea del sueño. Se registraron edad, sexo, SMM, índice de masa corporal (IMC), comorbilidades, sueño y parámetros de laboratorio. Además, se registraron exámenes completos de Otorrinolaringología, Neurología y Medicina Interna. **Resultados:** El estudio se realizó en 350 pacientes que cumplían los criterios de inclusión con una edad media de $51,3 \pm 14,3$ años con un rango de 14 a 81 años. Más de la mitad de ellos (58,6%) eran hombres, el IMC medio fue de $35,1 \pm 8,8$ kg / m² y el MMS medio fue de $4,7 \pm 1,6$ con aproximadamente el 65% de los pacientes agrupados en clases III y IV. Se diagnosticó AOS (IAH > 5) en 278 (79,4%) pacientes. Significativamente, la AOS se detectó más entre los hombres, aquellos con mayor edad, IMC, MMS y aquellos con diabetes mellitus tipo 2 (DM2). Una evaluación adicional mostró una correlación positiva significativa entre el IMC y el MMS con la gravedad de la AOS ($\rho = 0,23$, $P < 0,001$ y $\rho = 0,36$, $P < 0,001$) respectivamente. **Conclusión:** MMS es una herramienta útil para predecir la presencia y la gravedad de la AOS en pacientes que roncan. El IMC y el sexo masculino son predictores independientes. **Palabras clave:** ronquidos, puntuación de Mallampati modificada, índice de masa corporal, apnea obstructiva del sueño.

Incidence of malnutrition and sociodemographic factors associated, in patients from the Karbala Teaching Hospital.

Akram Abdhusein Abbas¹, Saad Ighdayyir Fenoori², Oday Abdul Ridha Mohammed Alnasari³

¹.D.C.H of pediatric. ².CABAP, FICMS of pediatrics. ³.FICMS

ABSTRACT

Background: Malnutrition is a major health problem in pediatrics age group contribute to increase mortality and morbidity of admitted patients. **Patients and method:** A descriptive randomized cross sectional study of 2965 cases between 6 -60 months from which 500 cases had malnutrition from 15th of November 2019 to 31st of January 2020 hospital-based data to evaluate incidence of severe acute malnutrition and moderate acute malnutrition and mild malnutrition and its relation to some sociodemographic factors (paternal job, birth weight, type of feeding, age, sex). **Results:** the incidence of severe acute Malnutrition is 1%, the incidence of moderate acute malnutrition is 10% and mild malnutrition 27% from the sample of patients taken 469 patients there is a strong relationship of all degree of malnutrition to paternal age and low birth weight with some relation to type of feeding. **Conclusions:** while the incidence of severe acute malnutrition has been decreased last years In Karbala teaching hospital, there is marked increase in incidence of moderate acute malnutrition and mild malnutrition with their impact on general pediatric health regarding morbidity and mortality efforts should be taken to manage the moderate acute malnutrition and mild malnutrition by offering nutritional advice and support especially in people who are not governmental Employer.

INTRODUCTION

The term malnutrition encompasses both overnutritions associated with overweight and obesity and undernutrition referring to multiple conditions including acute and chronic undernutrition and micronutrient deficiency. (1)

Sever acute malnutrition (SAM) defined by world health organization (WHO) as: - z score below -3 or mid upper arm circumference (MUAC) below 115 mm or presence of bilateral pitting Edema or both. (2) Moderate acute malnutrition is defined as moderate wasting I.e. (weight for height between -3 and -2 z score) of WHO child growth standard or mid upper arm circumference (MUAC) greater or equal to 115 mm and less than 125mm. (2)

About 47 million children under five years of age are wasted and 14.3 million are severely wasted. 14.4million are stunted. (3)

Around 45% of death among children under five years of age Are linked to undernutrition. These mostly occur in Low- and middle-income Countries. (3)

Degrees of Malnutrition are associated with increased risk of all causes of mortality and in-

creased risk of death like diarrhea pneumonia and measles. (4)

Moderate acute Malnutrition affect many children in poor countries and have increase the risk of mortality. Moderate acute malnutrition Is associated with high number of nutritional deaths. If some of these moderate acute malnutrition children Don't receive adequate support. They may progress toward severe acute malnutrition or severe stunting (height for age) Below - 3 z score. Both conditions are Life-threatening conditions so the management of moderate acute malnutrition (MAM) should be a public health priority. (5)

Global acute malnutrition (GAM) refers to MAM and SAM together its used as measurement of nutritional status at a population level and as an indicator of severity of an emergency status (G.N.C 2014). (6)

MATERIALS AND METHODS

Patients

A descriptive randomized cross sectional hospital basal study has been done on a sample of 500 patients between the age of 6-60 months admitted to Karbala teaching hospital of pediatrics between

15-11-2019 to 30-1-2020, weight of every child was measured by means of uniscale with an accuracy of ±100 gm tacked weighing used in children below 2 years. while height of patients measured by measuring tools for a child above 2 years and length was measured for children below 2 years.

A questioner to parent about sociodemographic factors like paternal job, type of feeding, birth weight, sex. z score used to differentiate between normal weight and height and malnutrition whether -1, -2, -3 or more categorize the patients accordingly to mild, moderate, or severe malnutrition.

RESULTS

From 2,965 patients admitted to kerbala teaching hospital of pediatric between 15 th november 2019 and 30 of January2020, 31 patients were labelled as Sever acute malnutrition that

means 1%.and those patients need admission to malnutrition, data shown in table 2.

Another sample of 469 patients taken to assess the incidence of moderate acute malnutrition and mild malnutrition of them 300 patients were normal that means 64%. while moderate acute malnutrition were 49 Patients with incidence of 10% and 112 patients were mild malnutrition that mean incidence of 23% as shown in table 1.

There is marked Association of paternal job with malnutrition in all degrees (both prevalence and severity were more in free jobs that mean nongovernmental employers P value 0.0001 in which 81.3 %, 81.6 %and 90.3 % of mild, moderate and Sever malnutrition are non-employment fathers.

Incidence of malnutrition in in bottle feeding patients was 53.4 % and in breast f Feeding was 46.6% from 500 patients in this study 282 about 56.4% male and 218 which is about 43.6% were females.

Table 1. incidence of mild to moderate malnutrition

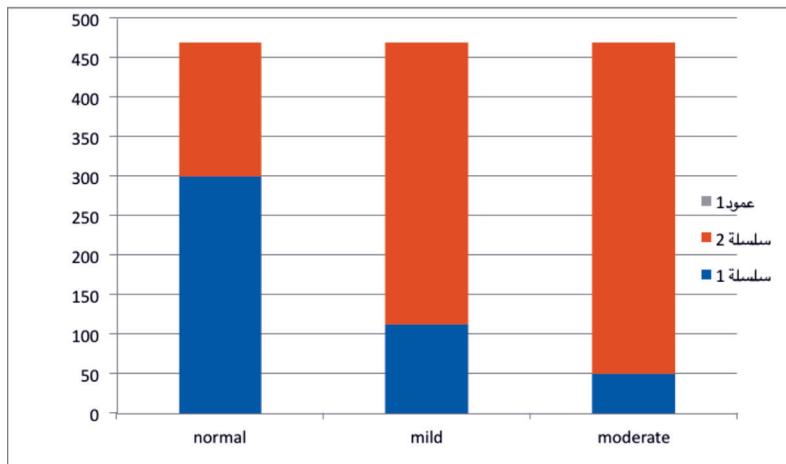
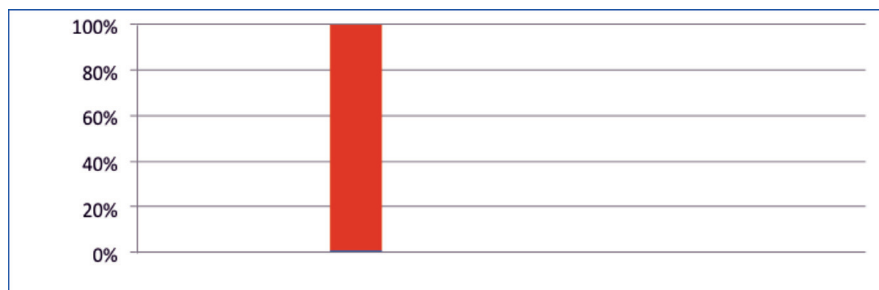
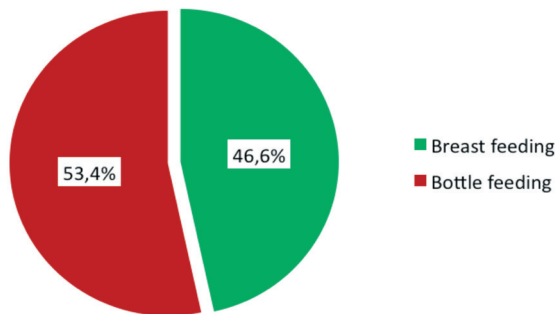


Table 2. incidence of severe malnutrition





From 282 male moderate acute malnutrition where 27 and severe acute malnutrition were 18 so total which is 45 is equal to 15.9 per cent of total number of male while 22 of female have moderate and 13 have severe acute malnutrition which is equal to 16 percent of total number of female while the percentile in severe acute malnutrition in males 10% and in female about 10% also so percentage regarding malnutrition (M.A.M and S.A.M) were equal in both sexes. but if we take mild malnutrition there is slight increase in incidence in males than females in which 61 males and 51 females which is equivalent to 54.5 % in males and 45.3% in females respectively.

Regarding the mean birth weight in this study was 2.91 ± 0.7 with a range from 0.7 to 5 of whom the birth weight of malnutrition was range from 2.61 to 2.82 which is less than overall mean birth weight which is 2.9.

Mean age of study was 18.8 ± 12.58 with average of 6 to 60 months mean age of moderate acute malnutrition and severe acute malnutrition was 18.43 and 19.68 respectively with standard deviation 14.25 and 14.23 respectively.

Table-3: Socio-demographic characteristics of the participants of the study sample.

Variable	Category	No. (%)
Gender	Male	282 (56.4)
	Female	218 (43.6)
Age (in months)	Mean \pm SD	18.82 ± 12.58
	Range	2- 60
Weight at birth (in kg)	Mean \pm SD	2.91 ± 0.70
	Range	0.7-5
Father work	Employee	112 (22.4)
	Free work	370 (74)
	Had no work	18 (3.6)

The analysis of data revealed that there were significant statistical association between the degree of malnutrition and father work i.e. the prevalence and severity of malnutrition were more in free work category in relation to employee. The analysis also concluded that there was significant association of mean weight at birth and the degree of malnutrition as illustrated in table 4.

Table-4: Association of the degree of malnutrition with some socio-demographic characteristics and related factors.

Demographic Characteristics	Degree of Malnutrition								P value	
	Normal		Mild		Moderate		Severe			
	n	%	n	%	n	%	n	%		
Gender	Male	175	56.8	61	54.5	27	55.1	18	58.1	0.978
	Female	132	42.9	51	45.5	22	44.9	13	41.9	
Type of Nutrition	Breast feeding	144	46.8	51	45.5	25	51	13	41.9	0.733
	Bottle feeding	126	40.9	53	47.3	19	38.8	15	48.4	
	Mixed	38	12.3	8	7.1	5	10.2	3	9.7	
Father work	Employee	90	29.2	14	12.5	6	12.2	2	6.5	0.001
	Free work	211	68.5	91	81.3	40	81.6	28	90.3	
	No work	7	2.3	7	6.3	3	6.1	1	3.2	

DISCUSSION

From total number of patients 5640 admitted to Karbala teaching hospital of pediatrics in the period between 15 November 2019 and 31 January 2020 (2965) patients were between 6_60 months which means 52%.

Severe acute malnutrition prevalence in this study was 1% (31) patients admitted to malnutrition ward from total No. of patients 2965 between 6_60 months This result is much less in comparable to study in Lawanda teaching hospital in Aden (10) in which incidence was 5,2% and Mozambique in which 6% (11) There were much patients with moderate acute malnutrition (48) patients 10% and mild malnutrition (112) patients 23% of patients sample (469) patients the total incidence of both S.A.M and M.A.M is 11% which near the study done at the same hospital (Karbala teaching hospital of pediatrics) at 2008 (12) in which incidence of moderate and severe malnutrition was 10.8%

with difference in that study incidence of severe acute malnutrition was more 4.34%.

In this study there was no sex difference in incidence of moderate acute malnutrition and severe acute malnutrition about 16% of each sex has M. A. M and S. A. M. and 10% of each sex has S. A. Which is near to Pakistan study. (13)

There is increased incidence of malnutrition in bottle feeding patients 53.4% while in breast feeding 46.6% with P value 0.871 In other study done in Pakistan marked increase in malnutrition cases in bottle feeding patients in which 105 patients taken 44 patients were on exclusive breast feeding from those only 4 patients have S. A. M. with P value 0.001.

There is marked increase in incidence of malnutrition in all degrees in families with non-employment caregiver reflected by paternal job in which 81.3%, 81.6% and 90.3 % of mild, moderate and Severe malnutrition are non-employment fathers with P value 0.001 and this result is near that of Pakistan study that involved 22 patients with high income families only one of them was S. A. M. with P value < 0.001 which indicate strong Association of malnutrition and family income. (13) Employment in Iraq is associated with good educational status because most of employers had been graduated from institutions and colleges.

Regarding age of patients, the Mean age of malnourished patients between 18.43_19.83 months which is not differs from the mean age of sample which mean There is No significant age predilection (P value 0.75 and this is comparable to Pakistan study that found that there is no role for age and sex of children in association with severe acute malnutrition.

Regarding birth weight, the mean weight of malnourished patient varies between 2.7 and 2.82 which represent significant deviation from the mean of normal which is 3.0+-0.64 overall mean of weight is 2.9 +-0.7. so, p value is 0.0001 and this result is near the result of Bangladesh study (14) in which the prevalence of malnutrition was markedly higher and children with low birth infants in this study wasting in low-birth-weight infants was 25% vs.14% in average birth weight infant. While the underweight percent was 52% in low-birth-weight infants vs.33% in average birth weight infants

Recommendations.

While the incidence of severe acute malnutrition markedly decreases there is increased incidence of moderate acute malnutrition which need detection and interference by nutritional support to avoid progression to S.A.M.

Improvement of maternal health during pregnancy is so important because the impact of low birth weight on incidence of malnutrition in all degrees.

We recommend supporting non-governmental employer's families which have high incidence of malnutrition because mainly of limited resources and because of less psychological support by caregiver to his family because of outdoor business.

Support of breast feeding specially first 6 months is so important as this supply good source of nutrition to infants and give good psychological support to them.

Declarations:

The authors declare that they have no conflicts of interest, that the work has been approved by the ethics committee responsible in the workplace, and do not declare means of financing of the work carried out.

REFERENCES

1. Black and other 2008. Black RE Black · 2008 · 6633 Lancet. 2008 Jan19; 371(9608): 243-60. doi: 10.1016/S0140-6736(07)61690-0. Authors. Robert E Black, Lindsay H Allen, Zulfiqar A Bhatta, Laura E Caulfield.
2. W. H. O training course on the management of severe malnutrition was prepared by w.h.o. department Of nutrition for health and development (N.H.D), Geneva, Switzerland, and regional office for south east asia(S.E.A.R.O) newdelhi, India Incorporation with public health nutrition unit of the London school of hygiene and tropical medicine, London, UK. Through a contract with A.C.T International, Atlanta, Georgia, U.S.A
3. W.H.O. 2020 malnutrition black and others 2013. Robert E Black, Lindsay H

- Allen, Zulfiqar A Bhatta, Laura E Caulfield, ...
4. W.H.O 2021 WHO | Moderate malnutrition - World Health Organization
 5. Global nutritional cluster 2014
 6. E.Pid www.phsio_pedia.com epidemiology, prevalence and incidence phesiope-dia.
 7. severe acute malnutrition among hospitalized children, aden, yemen. published at 13 may 2016
 8. Nhampossa, T. (2013) severe malnutrition among children under 5 yrs. admitted to arural district hospital in southern Mozambique. Public health nutrition, 16, 1564_1574
 9. malnutrition in children admitted to karbala paediatric hospital prevalence and associated risk factors. Abdul kareem A. jasim Abushrayda, mb.chb, dch, c.a.b.p
 10. Determinants of severe acute malnutrition among children under 5 yrs. In arural remote setting. A hospital-based study from district therparker_Sindh Pakistan (April 2018)
 11. M. shafiqur Rahman, Tammana Howlander, Mohammed shahed Masud and Muhammed lutfor Rahman Published on line 2016 june 29.

RESUMEN

Antecedentes: La desnutrición es un importante problema de salud en el grupo de edad de pediatría que contribuye a aumentar la mortalidad y morbilidad de los pacientes ingresados. **Pacientes y método:** Estudio descriptivo, aleatorizado, transversal de 2965 casos entre 6 y 60 meses de los cuales 500 casos tenían desnutrición desde el 15 de noviembre de 2019 al 31 de enero de 2020, datos hospitalarios para evaluar la incidencia de desnutrición aguda severa y desnutrición aguda moderada y leve. Desnutrición y su relación con algunos factores sociodemográficos (trabajo paterno, peso al nacer, tipo de alimentación, edad, sexo). **Resultados:** la incidencia de desnutrición aguda severa es 1%, la incidencia de desnutrición aguda moderada es 10% y desnutrición leve 27% de la muestra de pacientes tomada 469 pacientes existe una fuerte relación de todos los grados de desnutrición con la edad paterna y bajo nacimiento peso con alguna relación con el tipo de alimentación. **Conclusiones:** si bien la incidencia de desnutrición aguda severa ha disminuido en los últimos años en el hospital universitario de Karbala, existe un marcado aumento en la incidencia de desnutrición aguda moderada y desnutrición leve con su impacto en la salud pediátrica general en cuanto a morbilidad y mortalidad se deben tomar esfuerzos para manejar la desnutrición aguda moderada y desnutrición leve ofreciendo asesoramiento y apoyo nutricional especialmente en personas que no son Empleadores gubernamentales.