



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
PROGRAMA DE MAESTRÍA Y DOCTORADO EN CIENCIAS MÉDICAS,
ODONTOLÓGICAS Y DE LA SALUD
HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO “Dr. EDUARDO LICEAGA”
MAESTRÍA EN CIENCIAS MÉDICAS

**UTILIDAD DIAGNÓSTICA DE LA ESCALA PRONÓSTICA COVID GRAM
EN PACIENTES MEXICANOS HOSPITALIZADOS POR COVID 19**

TESIS
QUE PARA OPTAR POR EL GRADO DE:
MAESTRA EN CIENCIAS MÉDICAS

PRESENTA:
DIANA SOFÍA CABRERA OREJUELA

TUTOR PRINCIPAL:
LUCÍA MONSERRAT PÉREZ NAVARRO
HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO “Dr. EDUARDO LICEAGA”

MIEMBROS DEL COMITÉ TUTOR
JUAN CARLOS LOPEZ ALVARENGA
UNIVERSIDAD DE TEXAS VALLE DEL RIO GRANDE
JOSELIN HERNANDEZ RUIZ
HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO
CIUDAD DE MÉXICO, MAYO 2022



NEFROLOGÍA
www.hgm.salud.gob.mx

Dr. Balmis 148
Colonia Doctores
Cauhtémoc 06720

Con +52 (55) 2789 2000
Ext 1032



2020



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

Esta tesis va dedicada a Dios por las oportunidades que me ha brindado, a la dra “Monse” por creer en mí y guiarme en este aprendizaje. A todos mis compañeros del equipo de investigación por su trabajo, imprescindible en la culminación de este proyecto. A mi familia y amigos por apoyarme en cada momento.



Agradecimientos

Al Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACYT) por la beca otorgada durante los dos años de estudios y al Hospital General de México “Dr. Eduardo Liceaga” por el apoyo en la realización de este proyecto.



NEFROLOGÍA
www.hgm.salud.gob.mx

Dr. Balmis 148
Colonia Doctores
Cuauhtémoc 06720

Con +52 (55) 2789 2000
Ext 1032



2020

TABLA DE CONTENIDO

Resumen	5
Desarrollo del proyecto	7
• Antecedentes	7
• Planteamiento del problema	11
• Justificación	11
• Pregunta de Investigación	12
• Hipótesis	12
Objetivos	13
• General	13
• Específicos	13
Metodología	14
• Tipo y diseño del estudio	14
• Población y tamaño de la muestra	14
Tamaño de la muestra	16
Criterios de inclusión, exclusión y eliminación	17
• Criterios de inclusión	17
• Criterios de exclusión	17
Definición de las variables a evaluar	18
Procedimiento	31
Análisis estadístico	32
Aspectos éticos y de bioseguridad	32
Relevancia y expectativas	32
Recursos disponibles	32
Resultados	34
Discusión	43
Limitaciones	46
Fortalezas	46
Conclusiones	46
Recomendaciones	47
Bibliografía	48
Anexos	53

RESUMEN

Título: Utilidad diagnóstica de la escala pronóstica COVID GRAM en pacientes mexicanos hospitalizados por COVID 19

Introducción: Covid-19 es el principal problema de salud pública a nivel mundial y nacional. COVID-GRAM es una escala pronóstica comúnmente utilizada para predecir el riesgo de progresión a enfermedad crítica en el ámbito hospitalario, sin embargo, fue realizada en una población con características epidemiológicas diferentes a la nuestra, sin que hubiera sido validada en nuestra población.

Objetivos: Determinar la utilidad de la escala COVID GRAM para predecir progresión a enfermedad crítica en pacientes mexicanos hospitalizados por Covid-19 en el Hospital General de México “Dr. Eduardo Liceaga” (HGM).

Metodología: Se analizó una cohorte retrospectiva de expedientes de pacientes con PCR SARS COV-2 positiva que ingresaron a hospitalización durante el periodo del 1 de marzo al 31 de diciembre del 2020 en el HGM. Los pacientes se clasificaron al ingreso hospitalario de acuerdo con el grado de severidad establecido por la definición de neumonía grave de la Sociedad Americana del Tórax, registraron la edad, hemoptisis, disnea, inconsciencia, historia personal de cáncer, número de comorbilidades, anormalidad en la radiografía de tórax, niveles séricos de deshidrogenasa láctica, bilirrubina directa, índice neutrófilo/linfocito, variables que constituyen la escala y determinan el puntaje individual; además de lo anterior se registraron parámetros bioquímicos y características clínicas de los pacientes.

Se realizó estadística descriptiva, mediante medias \pm DS, mediana, RI, frecuencias absolutas y relativas. Para la comparación de grupos de empleo prueba de t de Student o X^2 , dependiendo de la naturaleza de las variables. Se determinó la precisión de la escala para predecir enfermedad crítica, definida como ingreso a la unidad de cuidados intensivos UCI), ventilación invasiva (VMI) o muerte, mediante la estimación del área bajo la curva (AUC) de la curva ROC, estimación de sensibilidad, especificidad, valores predictivos positivo y negativo, así como razón de verosimilitud positiva y negativa. Se realizó la estimación de factores asociados a la progresión y muerte, mediante análisis univariado y multivariado, considerando un intervalo de confianza al 95% y un valor de $p \leq 0.05$ como estadísticamente significativo.

Resultados: Para el análisis se incluyeron 636 expedientes de pacientes con PCR positiva para SARS COV-2. La media (DE) de edad de los pacientes en la cohorte fue de 56 (RIC: 19) años, 338 (53%) eran hombres y 356 (56%) procedían de la Ciudad de México. Del total de 298 (47%) pacientes con enfermedad grave, 233 (78%) progresaron a enfermedad crítica en contraste con 142 (42%) de pacientes sin enfermedad grave ($p < 0.001$). Finalmente, de los 382 (58%) pacientes que progresaron, 217 (58%) ingresaron a UCI ($p < 0.001$), 317 (100%) requirieron VMI ($p < 0.001$) y 353 (94%) fallecieron ($p < 0.001$). La media del AUC estimada fue de 0.77 (IC 95% 0.71-0.79).

Discusión: A nivel mundial incrementa cada vez más el número de casos acumulados y muertes por COVID 19; en México, la Ciudad de México ha sido la entidad federativa más afectada desde el inicio de la pandemia. En este estudio se analizó la exactitud diagnóstica de la escala COVID GRAM en predecir progresión a enfermedad crítica en pacientes mexicanos hospitalizados por Covid-19. El rendimiento de esta escala de riesgo en nuestra población fue moderado (AUC: 0.77), acorde con otros estudios realizados en Ciudad de México, el Reino Unido y Europa, y difiere del estimado por los creadores de esta (AUC: 0.8). Esta discordancia puede ser explicada por el bajo riesgo de enfermedad crítica de la población incluida en la cohorte de construcción (8.2%) de la escala, la inclusión de manifestaciones raras de COVID-19, que apenas se documentaron en nuestra población como hemoptisis e inconsciencia y anomalías radiográficas inespecíficas y poco discriminativas, presentes en todos nuestros pacientes.

Conclusiones: La escala COVID GRAM tiene un rendimiento moderado para predecir progresión a enfermedad crítica en pacientes hospitalizados por COVID-19 en el Hospital General de México.

Palabras Clave: COVID-19, COVID GRAM, Enfermedad Crítica.

DESARROLLO DEL PROYECTO

Utilidad diagnóstica de la escala pronóstica COVID GRAM en pacientes mexicanos hospitalizados por COVID 19

Antecedentes

Coronavirus 2019 (COVID 19), es una enfermedad causada por el nuevo coronavirus SARS CoV-2, se ha convertido en el principal problema de salud pública a nivel mundial(1), con una letalidad global acumulada de 1.89%(2). Desde los primeros reportes hasta 14 febrero 2022 se habían reportado 412.262.713 nuevos casos confirmados(3) y 5.818.207 muertes en el mundo, y en México, para esa misma fecha se reportaron 5.283.852 casos confirmados acumulados, y 326.869 muertes, encontrándose entre los países con la tasa de letalidad más alta (muertes en relación con los casos confirmados) y más muertes confirmadas por COVID-19 por población(4). La Ciudad de México y el Estado de México han sido las entidades federativas más afectadas a nivel nacional, concentrándose el 15% de los casos confirmados y 28% de las defunciones(5). La distribución por sexo y la mediana de edad en los casos confirmados se ha modificado durante el transcurso de la pandemia, disminuyendo la proporción de hombres infectados hasta un predominio prácticamente igual en hombres (49.8%) y mujeres (50.2%) con una mediana de edad en general de 39 a 44 años(2)(6).

El SARS CoV-2, ARN monocatenario con sentido positivo, envuelto, de ~30 kb, afecta principalmente el sistema respiratorio ocasionando síntomas heterogéneos, que van desde síntomas inespecíficos hasta hipoxemia severa asociada a síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA) y falla orgánica múltiple (FOM)(7). Se une mediante una glicoproteína transmembrana trimétrica (proteína S) al receptor de Enzima Convertidora de Angiotensina 2 (ECA2) altamente expresado en las células del epitelio y endotelio pulmonar del espacio alveolar, riñón y corazón(8), penetra a la célula y ocasiona apoptosis masiva de las células huésped debido a su alta replicación, desencadenando disfunción y activación del endotelio, lesión vascular y endotelial local directa, trombosis microvascular y angiopatía, así como, liberación marcada de quimiocinas y citocinas proinflamatorias(9).

Esta respuesta descontrolada y/o exagerada de citocinas proinflamatorias y quimiocinas atrae una variedad de células inflamatorias como neutrófilos y

7



NEFROLOGÍA
www.hgm.salud.gob.mx

Dr. Balmis 148
Colonia Doctores
Cauhtémoc 06720

Con +52 (55) 2789 2000
Ext 1032



2020

monocitos-macrófagos ocasionando lesión del parénquima pulmonar, edema alveolar(10), activación de la coagulación manifestada por trombosis de pequeños y grandes vasos del sistema arterial y venoso, incremento de la expresión del factor tisular, elevación de los niveles de Dímero D y fibrinógeno; aunado a falla de múltiples órganos(11). Se sugiere que esta tormenta de citoquinas y estado hiperinflamatorio se correlaciona positivamente con la gravedad de la enfermedad(12).

Se ha descrito que la mayor proporción de personas con COVID-19 desarrollará solo enfermedad leve (40%) o moderada (40%), aproximadamente el 15% presentará enfermedad grave con requerimiento de oxígeno, y el 5% progresarán a enfermedad crítica(13)(14). En contraste, hasta el 35% de los pacientes que requieren tratamiento hospitalario desarrollarán enfermedad crítica(15); con complicaciones como insuficiencia respiratoria, SDRA, sepsis, shock séptico, tromboembolismo y/o compromiso multiorgánico, incluyendo lesión renal aguda y cardíaca(16), con una elevada (49-50%) frecuencia de mortalidad (13)(14). Respecto con las manifestaciones clínicas, predominantemente se ha reportado fiebre (88%), tos (57%), disnea (45%), mialgias o fatiga (29%), compromiso pulmonar bilateral (72%), caracterizado por radiopacidades en vidrio esmerilado en estudios de imagen (68%); hipoalbuminemia, elevación de marcadores inflamatorios como proteína C reactiva (PCR), deshidrogenasa láctica (DHL); fibrinógeno, dímero D y linfopenia(17).

Diferentes estudios coinciden en que la edad ≥ 65 años, el tabaquismo y la presencia de comorbilidades como hipertensión arterial sistémica, diabetes mellitus, enfermedades cardiovasculares, enfermedad pulmonar crónica, cáncer, enfermedad renal crónica y obesidad, son factores de riesgo para el desarrollo de enfermedad severa y muerte(18)(19)(20)(21)(22). Mientras que, manifestaciones clínicas como fiebre (OR = 0.56, IC95%: 0.38, 0.82, $p= 0.003$) y disnea (OR=4.16, IC95%: 3.13, 5.53, $p < 0.0001$) han sido asociados con la progresión de la enfermedad(22), y un puntaje elevado en la escala de SOFA (Sequential Organ Failure Assessment), dímero D >1 mcg/ml, troponina I > 28 pg/ml, elevación de DHL(22), neutrofilia y linfopenia al ingreso hospitalario, han sido asociados, además, con mayor mortalidad intrahospitalaria(18)(19).

La ausencia de un tratamiento y vacuna disponible durante el primer año de la pandemia, sumado a la fácil transmisión del virus por parte de pacientes con enfermedades leves o portadores asintomáticos(23), sobrepasó la capacidad de respuesta de los sistema de salud en la mayoría de los países y motivó la elaboración de modelos de estimación de riesgo con el objetivo de ayudar a los médicos a elegir la mejor estrategia terapéutica(24) y detectar tempranamente a

los pacientes con mayor probabilidad de desarrollar enfermedad crítica para optimizar su atención y la utilización de los recursos(25).

El primer estudio realizado con este propósito se publicó en mayo del 2020, fue realizado por Liang W. et al; un estudio de cohorte retrospectivo multicéntrico, realizado en 31 regiones provinciales administrativas de China, mediante el cual desarrollaron (n=1590) y validaron (n=710) la escala clínica COVID GRAM, con el objetivo de identificar tempranamente a los pacientes que desarrollarían enfermedad crítica, la cual fue definida como el requerimiento de ingreso a terapia intensiva y/o ventilación mecánica invasiva y/o muerte. La cohorte de construcción estuvo integrada por pacientes hospitalizados en el periodo del 21 de noviembre del 2019 al 31 de enero 2020, considerados *caso confirmado de Covid-19*, definido como aquel con resultado positivo en la secuenciación de alto rendimiento o en el ensayo de reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa inversa (RT-PCR) en tiempo real de muestras de hisopado nasal y faríngeo. Solo los expedientes de pacientes con datos incompletos fueron excluidos. Al ingreso hospitalario, 24 de 1590 (1.5%) pacientes presentaban neumonía grave según la definición de la Sociedad Americana del Tórax(26) y 98.5% (n= 1566) enfermedad leve. Posteriormente, el 8.2% (n=131) de los pacientes desarrollaron enfermedad crítica (tabla 1).

Tabla 1. Características demográficas y clínicas entre los pacientes de la cohorte de construcción que desarrollaron o no una enfermedad crítica

Características	Total, media (DE) [rango]	Enfermedad crítica	
		No	Si
No.	1590	1459	131
Edad (años)	48.9 (15.7) [1-95]	47.8 (15.2)	61.6 (14.8)
Hombre, No./No. (%)	904/1578 (57.3)	816/1447 (56.4)	88/131 (67.2)
Periodo de incubación (días)	5.0 (4.1) [0-24]	4.9 (4.1)	5.7 (4.2)
Temperatura (°C)	37.3 (0.9) [35.5-40.3]	37.4 (0.9)	37.1 (0.9)
FR (respiraciones/min)	21.2 (12.0) [12-65]	21.1 (12.4)	23.1 (5.9)
FC (latidos/min)	88.7 (14.6) [17-205]	88.6 (14.4)	89.7 (16.0)
PAS (mmHg)	126.1 (16.4) [74-187]	125.5 (15.6)	131.4 (22.5)
PAD (mmHg)	79.5 (25.6) [40-160]	79 (11.3)	84.7 (76.1)
Síntomas, No./No. (%)			
Fiebre	1351/1536 (88.0)	1237/1409 (87.8)	114/127 (89.8)
Conjuntivitis	10/1345 (0.7)	10/1235 (0.8)	0/110 (0)
Rinorrea	73/1299 (5.6)	64/1191 (5.4)	9/108 (8.3)
Cefalea	205/1328 (15.4)	190/1221 (15.6)	15/107 (14)
Tos	1052/1498 (70.2)	959/1372 (69.9)	93/126 (73.8)
Fatiga	584/1365 (42.8)	539/1250 (43.1)	45/115 (39.1)
Hemoptisis	16/1315 (1.2)	10/1201 (0.8)	6/114 (5.3)
Disnea	331/1394 (23.7)	257/1275 (20.2)	74/119 (62.2)

Nausea/vómito	80/1371 (5.8)	73/1256 (5.8)	7/115 (6.1)
Diarrea	57/1359 (4.2)	52/1244 (4.2)	5/115 (4.3)
Mialgias/artralgias	234/1338 (17.5)	215/1229 (17.5)	19/109 (17.4)
Inconsciencia	20/1421 (1.4)	10/1303 (0.8)	10/118 (8.5)
Comorbilidades, No./No. (%)			
No. de comorbilidades			
0	1191/1590 (74.9)	1137/1459 (77.9)	54/131 (41.2)
1	269/1590 (16.9)	229/1459 (15.7)	40/131 (30.5)
2	88/1590 (5.5)	68/1459 (4.7)	20/131 (15.3)
3	34/1590 (2.1)	20/1459 (1.4)	14/131 (10.7)
4	5/1590 (0.3)	4/1459 (0.3)	1/131 (0.8)
5	3/1590 (0.2)	1/1459 (0.1)	2/131 (1.5)
EPOC	24/1590 (1.5)	12/1459 (0.8)	12/131 (9.2)
Diabetes	130/1590 (8.2)	99/1459 (6.8)	31/131 (23.7)
Hipertensión	269/1590 (16.9)	216/1459 (14.8)	53/131 (40.5)
Enfermedad cardiovascular	59/1590 (3.7)	46/1459 (3.2)	13/131 (9.9)
Enfermedad cerebrovascular	30/1590 (1.9)	20/1459 (1.4)	10/131 (7.6)
Infección Hepatitis B	28/1590 (1.8)	25/1459 (1.7)	3/131 (2.3)
Malignidad	18/1590 (1.1)	11/1459 (0.8)	7/131 (5.3)
ERC	21/1590 (1.3)	15/1459 (1.0)	6/131 (4.6)
Inmunodeficiencia	3/1590 (0.2)	2/1459 (0.1)	1/131 (0.8)
Anormalidad en Radiografía de Tórax	243/1590 (15.3)	184/1459 (12.6)	59/131 (45.0)
PaO ₂ (con oxígeno suplementario), mmHg	84.3 (36.2) [10.2-242.0]	86.5 (36.0)	67.2 (33.3)
FiO ₂ , %	27.5 (16.6) [21.0-99.7]	26.6 (14.7)	33.2 (25.2)
PaO ₂ (sin oxígeno suplementario), mmHg	92.7 (13.5) [6.12-254.0]	93.6 (12.5)	85.8 (18.2)
FR: Frecuencia respiratoria, FC: Frecuencia cardiaca, PAS: Presión arterial sistólica, PAD: Presión arterial diastólica, EPOC: Enfermedad pulmonar obstructiva crónica, ERC: Enfermedad renal crónica. No.: Total de expedientes con datos disponibles, PaO ₂ : Presión arterial de oxígeno, FiO ₂ : Fracción inspirada de oxígeno. <i>Adaptada de JAMA Intern Med. doi:10.1001/jamainternmed.2020.2033 (25).</i>			

Mediante un modelo de regresión logística identificaron 10 factores predictores independientes para enfermedad crítica (tabla 2).

Tabla 2. Modelo de regresión logística multivariado para predicción del desarrollo de Enfermedad Crítica en 1590 pacientes Hospitalizados con COVID-19 en Wuhan

Variables predictoras	OR (IC95%)	p
Numero de comorbilidades	1.60 (1.27 - 2.00)	<0.001
Anormalidad en radiografía de tórax	3.39 (2.14 - 5.38)	<0.001
Edad	1.03 (1.01 - 1.05)	0.002
Hemoptisis	4.53 (1.36 - 15.15)	0.01
Disnea	1.88 (1.18 - 3.01)	0.01
Inconciencia	4.71 (1.39 - 15.98)	0.01
Historia de cáncer	4.07 (1.23 - 13.43)	0.02
Índice neutrófilo/linfocito	1.06 (1.02 - 1.10)	0.003
Deshidrogenasa láctica (DHL)	1.002 (1.001 - 1.004)	<0.001
Bilirrubina directa	1.15 (1.06 - 1.24)	0.001

Las comorbilidades consideradas en la variable *Número de comorbilidades*, fueron: EPOC, hipertensión, diabetes, cardiopatía coronaria, cardiopatía crónica, enfermedad renal crónica, cáncer, enfermedad vascular cerebral, hepatitis B e inmunodeficiencia.

Posteriormente, con este modelo se construyó una calculadora en línea (<http://118.126.104.170/>) que automáticamente calcula el puntaje y el likelihood (con IC95%) correspondiente, de desarrollar enfermedad crítica durante la hospitalización(25), mediante las siguientes formulas:

Puntaje COVID GRAM=

(Anomalía radiográfica si/no x 27,1464) + (Edad años x 0,6139) + (Hemoptisis si/no x 33,6210) + (Disnea si/no x 14,0569) + (Inconsciencia si/no x 34,4617) + (Número de comorbilidades x 10,3826) + (Historia de cáncer si/no x 31,2211) + (Conteo de Neutrófilos/Linfocitos x 1,25) + (Lactato deshidrogenasa U/L x 0,0534) + (Bilirrubina directa µmmol/L x 3,0605).

Probabilidad de progresión según el puntaje obtenido=

$e^X / (1 + e^X)$, donde $X =$ (Anomalía radiográfica si/no x 1,2205) + (Edad años x 0,0276) + (Hemoptisis si/no x 1,5116) + (Disnea si/no x 0,632) + (Inconsciencia si/no x 1,5494) + (Número de comorbilidades x 0,4668) + (Historia de cáncer si/no x 1,4037) + (Relación de neutrófilos a linfocitos x 0,0562) + (Lactato deshidrogenasa x 0,0024) + (Bilirrubina directa x 0,1376) - 6,6127.

Finalmente, el riesgo de desarrollar enfermedad crítica fue estratificado, de

acuerdo con la probabilidad estimada en:

- Riesgo Bajo: <7.3%
- Riesgo Moderado: 7.3-59.3%
- Ato Riesgo \geq 59.3%.

Obteniendo un Área bajo la curva (AUC) de construcción y validación de 0.88 (IC95%, 0.85, 0.91) y 0.88 (IC95%,0.84, 0.93) respectivamente.

Tabla 3. Características demográficas y clínicas entre los pacientes de la cohorte de validación

Características	Total, media (DE) [rango]	Enfermedad crítica	
		No	Si
No.	729	642	87
Edad (años)	48.2 (15.2) [4-88]	46.2 (14.3)	63.1 (13.1)
Hemoptisis	8/724 (1.1)	7/642 (1.0)	1/82 (1.2)
Disnea	118/724 (16.3)	70/642 (10.9)	48/82 (58.5)
Inconsciencia	6/724 (0.8)	0/642 (0)	6/82 (0.7)
Comorbilidades			
0	550/722 (76.2)	521/642 (81.2)	29/80 (36.3)
1	103/722 (14.3)	83/642 (12.9)	20/80 (25.0)
2	56/722 (7.8)	33/642 (5.1)	23/80 (28.8)
3	10/722 (1.4)	3/642 (0.4)	7/80 (8.8)
4	3/722 (0.4)	2/642 (0.3)	1/80 (1.3)
Malignidad	9/723 (1.2)	9/642 (1.4)	0/81 (0)

Adaptada de JAMA Intern Med. doi:10.1001/jamainternmed.2020.2033 (25).

Cabe mencionar que pese a que está escala emplea variables generalmente disponibles en hospitales de bajo recursos y que es sencilla de realizar, su utilidad se limita enteramente a la población donde fue validada, por lo que es necesario estudios adicionales de validación en población mexicana.

Posteriormente, en septiembre 2020, Dong Ji y col. desarrollaron, en Beijín (China), mediante un estudio de cohorte retrospectivo que en el que se incluyeron 208 pacientes con neumonía por SARS COV2, con una media de edad de 44 ± 16.3 años, 78.4% (n=163) sin comorbilidades y 19.2% (n=40) de enfermedad grave, con los que se desarrolló un modelo de predicción de riesgo de progresión a enfermedad grave al que denominaron CALL score, debido a que agrupa las iniciales de las cuatro variables utilizadas para el cálculo de la puntuación final: Comorbidity (comorbilidades), Age (edad), Lymphocyte (conteo de linfocitos) y LDH (Lactato deshidrogenasa). Como resultado se obtuvo un área bajo la curva

ROC (AUC) de 0.91 (IC95% 0.86, 0.94), sensibilidad: 95%, especificidad: 78%, valor predictivo positivo de 50.7% (IC95%, 38.9%, 62.4%) y valor predictivo negativo de 98.5% (IC 95%, 94.7%, 99.8%) para el punto de corte de 6; usando el punto de corte de 9, se obtuvo una sensibilidad: 45%, especificidad: 97%, valor predictivo positivo: 78.3% (IC95%, 56.3%, 92.5%) y valor predictivo negativo: 11.9% (IC 95%, 7.6%, 17.4%). Estas características lo convierten en una herramienta útil para identificar a los pacientes con bajo riesgo de progresión de la enfermedad al ingreso hospitalario, de forma sencilla y asequible, sin embargo, al igual que la escala COVID-Gram no había sido validada.

Al momento de plantear el presente estudio las herramientas predictivas propuestas a nivel mundial y en población mexicana, se centraban en estimar el riesgo de mortalidad hospitalaria o ingreso a terapia intensiva de los pacientes hospitalizados por COVID 19, no la progresión a enfermedad crítica en su conjunto, motivo por el cual consideramos necesario evaluar la utilidad diagnóstica de la escala COVID-GRAM para identificar a los pacientes que desarrollarán enfermedad crítica en nuestra población, y así facilitar la detección temprana y tratamiento oportuno de los pacientes en riesgo, optimizando el uso de los limitados recursos hospitalarios disponibles.

Planteamiento del problema

La enfermedad COVID 19, actualmente es el principal problema de salud pública a nivel mundial. En México, durante la pandemia el número de casos acumulados de contagio y defunciones se han concentrado en el Estado de México y Ciudad de México, generando porcentajes de ocupación hospitalaria tan altos como del 80% en sala general y 66% en sala con disponibilidad de ventilación mecánica.

El Hospital General de México “Dr. Eduardo Liceaga” es uno de los principales centros de referencia de la zona centro del país para la atención de pacientes con COVID 19 desde marzo del 2020. Hasta el momento no se dispone de tratamiento específico para la enfermedad y las herramientas propuestas para estimar el riesgo de complicaciones graves o muerte, con el objetivo de priorizar la atención a los enfermos más vulnerables, tienen tamaño de muestra pequeño, han sido realizado en poblaciones con características epidemiológicas diferentes y/o no han sido validas, limitando su generalización y utilidad en población mexicana.

Justificación

En situaciones de alta demanda de atención hospitalaria, disponer de una herramienta sencilla que facilite la identificación temprana de los pacientes hospitalizados por COVID 19 con factores de riesgo de muerte y progresión a enfermedad crítica, permitirá la atención oportuna y prevención de las posibles complicaciones graves de la enfermedad. Además, contribuirá a la optimización de los recursos hospitalarios y a la planeación de estrategias institucionales específicas de forma anticipada encaminadas a brindar atención idónea a los pacientes.

Pregunta de Investigación

¿Cuál es la sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y valor predictivo negativo del “COVID GRAM”, para determinar progresión a enfermedad crítica (requerimiento de ventilación mecánica invasiva, ingreso a terapia intensiva, o muerte) en pacientes mexicanos que ingresan a hospitalización por COVID-19?

Hipótesis

Si, el COVID GRAM es una herramienta adecuada para predecir la progresión a enfermedad crítica en los pacientes con COVID-19, entonces, al ser validado en población mexicana, se obtendrá en la curva ROC un AUC ≥ 0.8 , como escala predictora de enfermedad crítica, definida como requerimiento de ventilación mecánica invasiva, ingreso a terapia intensiva por cualquier causa y muerte.

Objetivos

1. General

- Evaluar el Índice COVID GRAM como escala predictora de enfermedad crítica, definida como requerimiento de ventilación mecánica invasiva, ingreso a terapia intensiva por cualquier causa y muerte, en pacientes mexicanos mayores de 18 años hospitalizados por COVID-19 en el Hospital General de México.

2. Específicos

- Describir las características epidemiológicas, clínicas, imagenológicas y de laboratorio de los pacientes mayores de 18 años hospitalizados por COVID-19.
- Comparar las características clínicas, de laboratorio y radiológicas de los pacientes con formas graves y críticas de la enfermedad COVID-19.
- Determinar la sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y valor predictivo negativo del “COVID GRAM”, para determinar progresión, complicaciones y mortalidad en pacientes que ingresan a hospitalización por COVID-19.
- Optimizar las características de rendimiento del COVID GRAM como modelo predictor de enfermedad crítica en pacientes mexicanos mayores de 18 años hospitalizados por COVID-19.

Metodología

1. Tipo y diseño del estudio

Se realizó un estudio de validación de prueba diagnóstica en una cohorte retrospectiva, de tipo retrolectivo y analítico.

2. Población y tamaño de la muestra

Se incluyeron expedientes de pacientes mayores de 18 años hospitalizados por COVID 19 durante el periodo comprendido entre 1 de marzo al 31 diciembre del 2020 en el Hospital General de México.

El diagnóstico de COVID-19 se confirmó mediante reacción en cadena de la polimerasa con transcripción inversa (RT-PCR) en tiempo real de hisopados nasales y faríngeos.

La población se clasificó en 2 grupos de acuerdo con la gravedad de la enfermedad al ingreso hospitalario, acorde con la definición de neumonía grave adquirida en la comunidad de la Sociedad Americana del Tórax(26), Tabla 4.

Tabla 4. Criterios diagnósticos de Neumonía Adquirida en la Comunidad Grave según la Sociedad Americana del Tórax

Neumonía grave: 1 criterio mayor o ≥ 3 criterios menores	
Criterios Menores	Criterios Mayores
Frecuencia Respiratoria ≥ 30 r/m	Choque séptico con requerimiento de vasopresor
PaO ₂ /FiO ₂ ≤ 250	Requerimiento de ventilación mecánica invasiva
Confusión/desorientación	
Nitrógeno Ureico sangre ≥ 20 mg/dl	
Leucocitos $< 4,000$ células/ μ ml	
Trombocitopenia $< 100,000$ células/ μ ml	
Temperatura < 36 °C	
Presión arterial sistólica < 90 mmHg	
Presión arterial diastólica > 60 mmHg	

Enfermedad crítica: se definió como el compuesto de requerimiento de ventilación mecánica invasiva y/o ingreso a terapia intensiva y/o muerte hospitalaria.

Los datos fueron extraídos y doblemente cotejados por dos equipos médicos independientes. Se recolectaron datos del cuadro clínico, signos vitales, pulsioximetría, estudios de laboratorio y de imagen de las primeras 24 horas de ingreso a urgencias, además, estado clínico al alta hospitalaria.



NEFROLOGÍA
www.hgm.salud.gob.mx

Dr. Balmis 148
Colonia Doctores
Cuauhtémoc 06720

Con +52 (55) 2789 2000
Ext 1032

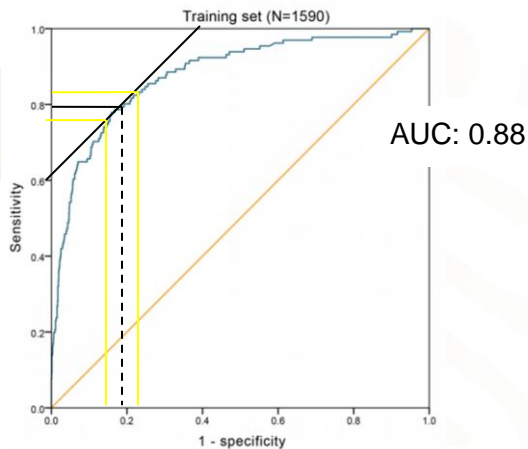


2020

Tamaño de la muestra

Se realizó el cálculo del tamaño mínimo de muestra para una prueba diagnóstica, para lo cual se empleó el método descrito por Buderer et al. en 1996. Considerando una prevalencia de enfermedad crítica del 20-35%(27)(15), con una sensibilidad $\geq 80\%$ y especificidad $\geq 70\%$, obteniéndose un tamaño de la muestra mínimo de 614 expedientes.

Buderer et al. 1996:



- Prevalencia Enfermedad Crítica: 25%
- Z= 1.96 (IC 95%)
- W= ancho máximo aceptable del intervalo de confianza = 10%
- S= 80, E= 80
- S= 85, E= 75
- S= 75, E= 85

$$TP + FN = Z^2 \times \frac{\text{Sensitivity} (1 - \text{Sensitivity})}{W^2}$$

$$TN + FP = Z^2 \times \frac{\text{Specificity} (1 - \text{Specificity})}{W^2}$$

- TP + FN = 61.46
- TN + FP = 61.46

N requerida para la Sensibilidad = TP + FN / PREVALENCIA

- n para S = 61.46 / 20% = 307

N requerida para la Especificidad = TN+FP / PREVALENCIA

n para E = 61.46 / 20% = 307

N total: 315-614 expedientes



NEFROLOGÍA
www.hgm.salud.gob.mx

Dr. Balmis 148
 Colonia Doctores
 Cuauhtémoc 06720

Con +52 (55) 2789 2000
 Ext 1032



2020

3. Criterios de inclusión, exclusión y eliminación

Criterios de inclusión

- Expedientes de pacientes mayores de 18 años con PCR RT positiva para SARS COV 2.
- Expedientes de pacientes con estudios de laboratorios de interés realizados las primeras 48 horas de hospitalización.

Criterios de exclusión

- Expedientes de pacientes con información insuficiente.
- Expedientes de pacientes que fallecieron al ingreso del hospital.
- Expedientes de pacientes remitidos de otra institución en estatus de ventilación mecánica invasiva.
- Expedientes de pacientes que requieran ventilación mecánica invasiva o ingreso a terapia intensiva durante las primeras 24 horas posterior al ingreso a la institución.

4. Definición de las variables a evaluar

VARIABLE INDEPENDIENTE o PRUEBA ÍNDICE	VARIABLE DEPENDIENTE o ESTANDAR DE ORO
<p>COVID GRAM:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Anormalidad en Radiografía de tórax • Relación neutrófilos/linfocitos • Historia de cáncer • Edad • Hemoptisis • Disnea • Estado mental alterado • Lactato deshidrogenasa • Bilirrubina directa • Número de comorbilidades 	<p>Enfermedad Crítica</p> <ul style="list-style-type: none"> • Muerte • Requerimiento de ventilación mecánica invasiva • Ingreso a terapia intensiva <p>Alta por mejoría</p>

VARIABLE	DEFINICION CONCEPTUAL	DEFINICION OPERACIONAL	TIPO DE VARIABLE	ESCALA
COVID GRAM	Escala de predicción del riesgo de desarrollar enfermedad crítica en pacientes con COVID 19	Menor 57 puntos (prob. 0.7%): Bajo riesgo, 57.1 a 138 puntos (prob. 7.3%): Moderado riesgo, mayor 138.1 puntos (prob 59.3%): Alto riesgo	Ordinal 0= Bajo riesgo, 1= Moderado riesgo, 3= Alto riesgo	Frecuencias absolutas y relativas
Enfermedad No Grave	Signos clínicos de neumonía con SO2 mayor al 90% con FiO2 ambiente	Neumonía sin criterios de enfermedad grave	Nominal 1= SI 2= NO	Frecuencias absolutas y relativas
Enfermedad Grave	Neumonía grave: Signos clínicos de neumonía acompañado de frecuencia respiratoria (FR) mayor a 30 y/o SO2 menor a 90% con FiO2 ambiente (WHO/2019-nCoV/clínica/2020.5).	Definición de Neumonía severa según la Sociedad Americana del Tórax: Requerimiento de vasopresor o insuficiencia respiratoria que requiere ventilación mecánica o 3 o más de los siguientes: PaO2/FiO2 <250, FR >=30, Hipotensión, Leucocitos < 4000 cel/mcl, plaquetas < 100.000, Hipotermia, BUN > 20 mg/dl, Estado mental alterado, Infiltrado multilobar.	Nominal 1= SI 2= NO	Frecuencias absolutas y relativas
Enfermedad Crítica	Neumonía grave acompañada de 1 o más de las siguientes complicaciones: SDRA, Sepsis, Choque séptico, Tromboembolismo pulmonar, Síndrome coronario agudo, Evento cerebrovascular, (WHO/2019-nCoV/clinical/2020.5).	Requerimiento de hospitalización en Terapia intensiva, ventilación mecánica invasiva o pacientes que fallecieron por COVID 19	Nominal 1= SI 2= NO	Frecuencias absolutas y relativas
Progresión	Progresión de la gravedad clínica del paciente asociado a la enfermedad.	Cumplir criterios de un estado de gravedad mayor a la inicial y/o aumento del puntaje radiográfico RALE score durante la hospitalización.	1= SI 2= NO	Nominal



VARIABLE	DEFINICION CONCEPTUAL	DEFINICION OPERACIONAL	ESCALA	TIPO DE VARIABLE
Ventilación mecánica	Procedimiento de sustitución temporal de la función ventilatoria normal realizada en situaciones en las que ésta por distintos motivos patológicos no cumple los objetivos fisiológicos que le son propios.	Requerimiento de ventilación mecánica (no invasiva o invasiva)	Nominal 1= SI 2= NO	Frecuencias absolutas y relativas
Ingreso a terapia intensiva	Ingreso al área de hospitalización, en la que un equipo multi e interdisciplinario proporciona atención médica a pacientes en estado agudo crítico, con el apoyo de recursos tecnológicos de monitoreo, diagnóstico y tratamiento. NOM-025-SSA3-2013	Expediente de paciente con COVID 19 ingresado a terapia intensiva por cualquier causa.	Nominal 1= SI 2= NO	Frecuencias absolutas y relativas
Egreso hospitalario	Evento de salida del paciente del servicio de hospitalización que implica la desocupación de una cama censable. Incluye altas por curación, mejoría, traslado a otra unidad hospitalaria, defunción, alta voluntaria o fuga	Referido en el expediente	Nominal 0= Mejoría 2= Voluntaria 3= Traslado 4= Defunción	Frecuencias absolutas y relativas
Anormalidad en Radiografía de tórax	Radiopacidades en el parénquima pulmonar sugerentes de neumonía por SARS COV-2.	Radiopacidades en el parénquima pulmonar sugerentes de neumonía por SARS COV-2.	1= SI 2= NO	Frecuencias absolutas y relativas
Relación neutrófilos/linfocitos	Cociente entre el conteo total de neutrófilos y el conteo total de linfocitos en sangre periférica.	Cociente entre el conteo total de neutrófilos y el conteo total de linfocitos en sangre periférica.	Continua Valores entre 0 a 1	Media, mediana, desviación estándar, rango
Historia de cáncer	Haber padecido alguna enfermedad oncológica, con criterios de curación.	Enfermedad oncológica, criterios de curación, referida en los antecedentes personales del paciente en el expediente clínico.	Nominal 1= SI 2= NO	Frecuencias absolutas y relativas
Número de comorbilidades	Número de enfermedades que padece el paciente independiente del tratamiento o control de la enfermedad.	Conteo del número de enfermedades reportadas en el expediente de las siguientes: Enfermedad pulmonar obstructiva crónica, Hipertensión, Diabetes, Enfermedad coronaria,	Discreta	Media, mediana, desviación estándar, rango



		Enfermedad cerebrovascular, Cáncer, Enfermedad renal crónica, Hepatitis B e Inmunodeficiencia.		
Edad	Años transcurridos desde el nacimiento al diagnóstico.	Resta entre la fecha de ingreso hospitalario y la fecha de nacimiento del paciente.	Discreta Años	Media, mediana, desviación estándar, rango
Hemoptisis	Expectoración de sangre proveniente de los pulmones o los bronquios causada por alguna lesión de las vías respiratorias.	Expectoración de sangre proveniente de los pulmones o los bronquios causada por alguna lesión de las vías respiratorias.	Nominal 1= SI 2= NO	Frecuencias absolutas y relativas
Estado mental alterado	Alteración en la respuesta del paciente a los estímulos sensoriales, así como en sus funciones cognitivas tales como orientación, memoria, ánimo, habla y pensamiento.	Puntuación en la escala de coma de Glasgow menor a 14 o alteración en la respuesta del paciente a los estímulos sensoriales, así como en sus funciones cognitivas tales como orientación, memoria, ánimo, habla y pensamiento.	Nominal 1= SI 2= NO	Frecuencias absolutas y relativas
Disnea	Sensación subjetiva de falta de aire o dificultad respiratoria	Sensación subjetiva de falta de aire o dificultad respiratoria.	Nominal 1= SI 2= NO	Frecuencias absolutas y relativas
Deshidrogenasa Láctica	Enzima que participa en el metabolismo energético anaerobio, reduciendo el piruvato (procedente de la glucólisis) para regenerar el NAD+.	Reportado por el laboratorio.	Continua U/L	Media, mediana, desviación estándar, rango
Bilirrubina directa	Pigmento biliar que resulta de la degradación de la hemoglobina y es metabolizada (captación, conjugación y excreción) por el hígado.	Reportado por el laboratorio	Continua mg/dl	Media, mediana, desviación estándar, rango



VARIABLE	DEFINICION CONCEPTUAL	DEFINICION OPERACIONAL	ESCALA	TIPO DE VARIABLE
Sexo	Condición de un organismo que distingue entre femenino y masculino	Referido en el expediente.	Nominal 0= Femenino 1= Masculino	Frecuencias absolutas y relativas
Peso	Medida antropométrica expresada en kilogramos que hace referencia a la masa corporal total	Masa corporal del paciente expresada en Kg al momento de la consulta.	Continua Kilogramos	Media, mediana, desviación estándar, rango
Talla	Altura de un individuo en posición vertical desde el punto más alto de la cabeza hasta los talones en posición erecta	Altura del paciente expresada en metros al momento de la consulta.	Continua Metros	Media, mediana, desviación estándar, rango
Índice de masa corporal (IMC)	Índice utilizado frecuentemente para clasificar el sobrepeso y la obesidad en adultos. Cociente entre el peso en kilogramos y el cuadrado de la talla en metros (kg/m ²).	Cociente entre el peso en kilogramos y el cuadrado de la talla en metros (kg/m ²).	Continua Kg/m ²	Media, mediana, desviación estándar, rango
Tensión arterial sistólica	Presión más elevada ejercida por la onda de sangre expulsada por la sístole ventricular contra la pared arterial.	Referido en el ingreso hospitalario, días 3, 7 y 10 de hospitalización, y al egreso.	Discreta mmHg	Media, mediana, desviación estándar, rango
Tensión arterial diastólica	Presión mínima que ejerce la sangre contra las arterias durante la diástole. Depende fundamentalmente de la resistencia vascular periférica.	Referido en el ingreso hospitalario, días 3, 7 y 10 de hospitalización, y al egreso.	Discreta mmHg	Media, mediana, desviación estándar, rango
Frecuencia	Número de latidos que presenta un	Referido en el ingreso hospitalario, días	Discreta	Media,

cardiaca	individuo en un minuto.	3, 7 y 10 de hospitalización, y al egreso.	Latidos/min	mediana, desviación estándar, rango
Frecuencia respiratoria	Número de respiraciones que realiza un individuo en un minuto.	Referido en el ingreso hospitalario, días 3, 7 y 10 de hospitalización, y al egreso.	Discreta Respiraciones/min	Media, mediana, desviación estándar, rango
Saturación de oxígeno por pulsioximetría (SaO ₂)	Medición no invasiva del oxígeno transportado por la hemoglobina en el interior de los vasos sanguíneos mediante la comparación de la luz que absorbe durante la onda pulsátil con respecto a la absorción basal.	Referido en el ingreso hospitalario, días 3, 7 y 10 de hospitalización, y al egreso.	Discreta %	Media, mediana, desviación estándar, rango
Fracción inspirada de oxígeno (FiO ₂)	Concentración o proporción de oxígeno en la mezcla del aire inspirado.	Referido en el ingreso hospitalario, días 3, 7 y 10 de hospitalización, y al egreso.	Discreta %	Media, mediana, desviación estándar, rango
SaO ₂ /FiO ₂	Índice calculado mediante el cociente de la SaO ₂ /FiO ₂ * 100 utilizado para valorar la severidad de la hipoxemia y predictor temprano de desarrollo de SDRA.	Referido en el ingreso hospitalario, días 3, 7 y 10 de hospitalización, y al egreso.	Continua	Media, mediana, desviación estándar, rango
PaO ₂ /FiO ₂	Índice calculado mediante el cociente de la PaO ₂ /FiO ₂ * 100 utilizado para valorar la severidad de la hipoxemia y predictor temprano de desarrollo de SDRA.	Referido en el ingreso hospitalario, días 3, 7 y 10 de hospitalización, y al egreso.		Continua



Gasto urinario	Producción de orina durante 24 horas.	Referido en el ingreso hospitalario, días 3, 7 y 10 de hospitalización, y al egreso.	Discreta ml/día	Media, mediana, desviación estándar, rango
Etilismo	Enfermedad causada por el consumo abusivo de bebidas alcohólicas y por la adicción que crea este hábito.	Gramos de alcohol por semana: volumen de bebida (ml) x grados de alcohol x 0,8/100	Continua Gramos de alcohol	Media, mediana, desviación estándar, rango
Tabaquismo	Hábito de fumar tabaco	Numero de cigarrillos x años de consumo/20	Continua Paquetes-año	Media, mediana, desviación estándar, rango a
Diabetes Mellitus	Enfermedad metabólica, de origen multifactorial, que se caracteriza por hiperglucemia, como consecuencia de fallas en la secreción o acción de la insulina, o ambas.	Lo referido en el expediente.	Nominal 0= NO 1= SI	Frecuencias absolutas y relativas
Hipertensión Arterial Sistémica	Enfermedad crónica caracterizada por un incremento continuo de las cifras de la presión sanguínea por arriba de los límites sobre los cuales aumenta el riesgo cardiovascular.	Lo referido en el expediente.	Nominal 0= No 1= SI	Frecuencias absolutas y relativas
Obesidad	Enfermedad caracterizada por un aumento en los depósitos de grasa corporal y por ende ganancia de peso, causados por un balance positivo de energía, que ocurre cuando la ingestión de energía de los alimentos excede al	MC≥30	Ordinal 0= No 1= Si	Frecuencias absolutas y relativas



	gasto energético y, como consecuencia, el exceso se almacena en forma de grasa en el organismo			
Otra comorbilidad	Enfermedad diagnosticada previamente al paciente diferentes a Hipertensión Arterial Sistémica, Diabetes Mellitus u Obesidad.	Enfermedad diagnosticada al paciente diferentes a Hipertensión Arterial Sistémica, Diabetes Mellitus u Obesidad documentadas en el expediente clínico previo.	Nominal	Frecuencias absolutas y relativas
Glucemia en ayuno	Nivel de glucosa en sangre posterior a ayuno de 8 horas.	Reportado por el laboratorio.	Continua mg/dl	Media, mediana, desviación estándar, rango
HbA1c-Hb glucosilada.	Heteroproteína de la sangre que resulta de la unión de la hemoglobina (Hb) con glúcidos unidos a cadenas carbonadas con funciones ácidas en el carbono 3 y el 4.	Reportado por el laboratorio.	Continua %	Media, mediana, desviación estándar, rango
Albumina	Proteína sintetizada por el hígado utilizada para evaluar la función metabólica hepática y el estado nutricional del paciente.	Reportado por el laboratorio.	Continua g/dl	Media, mediana, desviación estándar, rango
Alanina transaminasa	Enzima producida por el hígado que permite identificar citólisis o lesión hepatocelular.	Reportado por el laboratorio.	Continua UI/L	Media, mediana, desviación estándar, rango
Aspartato transaminasa	Enzima producida por el hígado que permite identificar citólisis o lesión hepatocelular.	Reportado por el laboratorio.	Continua UI/L	Media, mediana, desviación



				estándar, rango
Bilirrubina total	Pigmento biliar que resulta de la degradación de la hemoglobina y es metabolizada (captación, conjugación y excreción) por el hígado.	Reportado por el laboratorio.	Continua mg/dl	Media, mediana, desviación estándar, rango
Dímero D	Producto de degradación de la fibrina, que indica fibrinólisis posterior a una trombosis.	Reportado por el laboratorio.	Continua mcg/ml	Media, mediana, desviación estándar, rango
Troponina I	Proteína presente en el sarcoplasma de las fibras de los músculos cardíaco, indicador de lesión miocárdica.	Reportado por el laboratorio.	Continua ng/mL	Media, mediana, desviación estándar, rango
Fibrinógeno	Proteína soluble del plasma sanguíneo precursor de la fibrina.	Reportado por el laboratorio.	Continua mg/dl	Media, mediana, desviación estándar, rango
Proteína C Reactiva	Proteína plasmática marcadora de inflamación, la cual se eleva ante el aumento de IL 6. Facilita la fagocitosis e interviene en la inmunidad innata.	Reportado por el laboratorio.	Continua mg/L	Media, mediana, desviación estándar, rango
Ferritina sérica	Proteína de depósito de hierro útil en el estudio de la anemia que actúa como reactante de fase aguda elevándose en inflamación, infecciones, neoplasias y enfermedad hepática.	Reportado por el laboratorio.	Continua ng/mL	Media, mediana, desviación estándar, rango



Tiempo de protrombina	Prueba de laboratorio que evalúan específicamente la vía extrínseca de la coagulación sanguínea.	Reportado por el laboratorio.	Continua Segundos	Media, mediana, desviación estándar, rango
Tiempo parcial de tromboplastina	Prueba de laboratorio que evalúan específicamente la vía intrínseca y común de la coagulación sanguínea.	Reportado por el laboratorio.	Continua Segundos	Media, mediana, desviación estándar, rango
Creatinina sérica	Producto de desecho del metabolismo de la creatina muscular utilizado para evaluar la función renal.	Reportado por el laboratorio.	Continua mg/dl	Media, mediana, desviación estándar, rango
Urea sérica	Producto terminal del metabolismo de las proteínas utilizado para evaluar la función renal.	Reportado por el laboratorio.	Continua mg/dl	Media, mediana, desviación estándar, rango
Sodio sérico	Medición de la concentración del electrolito sérico sodio en plasma.	Reportado por el laboratorio.	Continua mEq/L	Media, mediana, desviación estándar, rango
Potasio sérico	Medición de la concentración del potasio en sangre.	Reportado por el laboratorio.	Continua mEq/L	
Evolución del cuadro clínico.	Días transcurridos desde el inicio del cuadro clínico hasta la valoración médica.	Días transcurridos desde el inicio del cuadro clínico hasta el ingreso hospitalario.	Discreta Días	Media, mediana, desviación estándar,



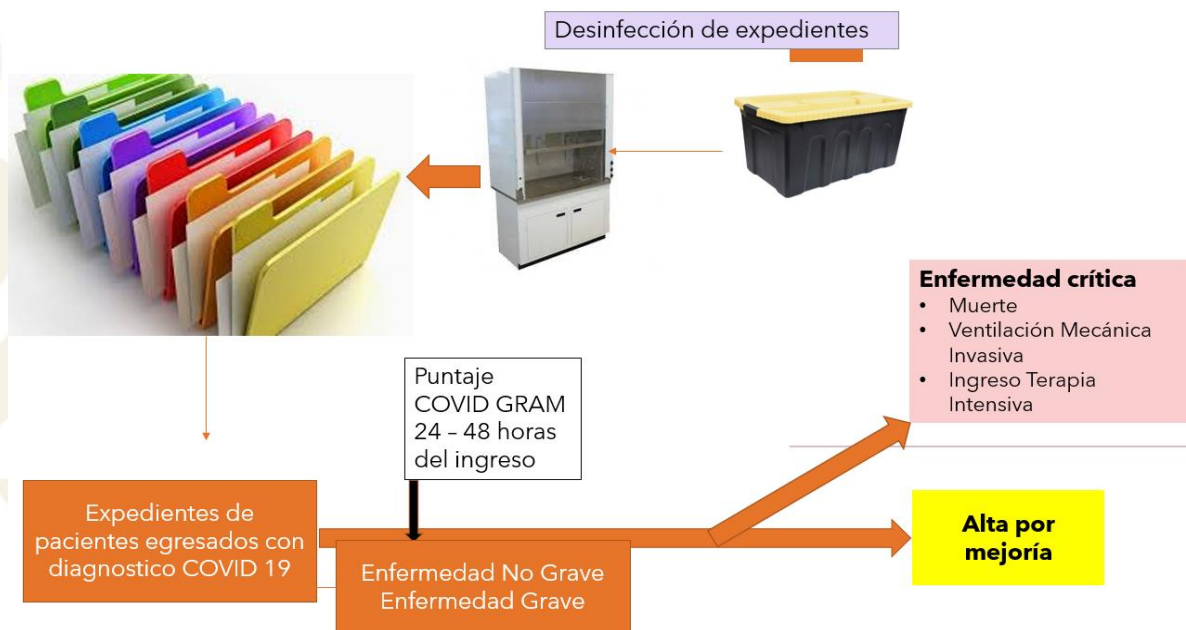
				rango
Manifestaciones clínicas	Relación entre los síntomas y signos que se presentan en una determinada enfermedad	Referido en el expediente.	Nominal 1= Tos, 2= Fiebre, 3=Astenia y/o adinamia, 4= Hemoptisis, 5= Cefalea, 6= Mialgias/Artralgias, 7= Odinofagia, 8= Hiposmia/Disgeusia, 9= Disnea.	Frecuencias absolutas y relativas
PCR-RT SARS COV 2	Prueba reacción en cadena de polimerasa con transcriptasa reversa, cuantitativa, en tiempo real para detección de material genético del coronavirus SARS COV 2, mediante hisopado nasofaríngeo.	Resultado referido en el expediente clínico.	Nominal 0= Negativa 1= Positiva	Frecuencias absolutas y relativas
RALE score modificado	Escala radiológica utilizada para medir la extensión del compromiso pulmonar en pacientes con COVID 19(28).	Escala radiológica utilizada para medir la extensión del compromiso pulmonar en pacientes con COVID 19 sumando el número de cuadrantes comprometidos en cada pulmón. Normal= 0 ptos, Leve= 1 a 2 ptos, Moderada= 3 a 6 ptos, Severa= más de 6 ptos (ver anexo 2).	Discreta 1 a 8 puntos	Media, mediana, desviación estándar, rango
Severidad Tomográfica	Extensión del compromiso pulmonar valorado por tomografía.	Referido en el reporte de radiología.	Ordinal 0= Afección leve, 1= Afección moderada, 2= Afección severa	Frecuencias absolutas y relativas



Procedimiento

Se solicitaron los expedientes de pacientes que fueron hospitalizados en el Hospital General de México, durante el periodo 1 de marzo al 31 de diciembre del 2020 con diagnóstico de COVID 19. Todos los expedientes fueron desinfectados mediante ozono a altas concentraciones en el servicio de Farmacología. Una vez esterilizados, se realizó la revisión de cada uno de los expedientes para determinar si cumplía cada uno de los criterios de inclusión y exclusión del presente estudio. Los expedientes seleccionados se revisaron y registraron los datos en una tabla de cálculo de Excel para la posterior clasificación y análisis de los datos.

El puntaje del COVID GRAM se calculó con los estudios de laboratorio y radiografía de tórax realizados en las primeras 48 horas de estancia hospitalaria.



Estimación puntaje escala COVID-GRAM:

El puntaje de la escala COVID GRAM se estimó utilizando la siguiente formula:

(Anomalía radiográfica x 27,1464) + (Edad x 0,6139) + (Hemoptisis x 33,6210) + (Disnea x 14,0569) + (Inconsciencia x 34,4617) + (Número de comorbilidades x 10,3826) + (Historia de cáncer x 31,2211) + (Conteo de Neutrófilos/Linfocitos x 1,25) + (Lactato deshidrogenasa U/L x 0,0534) + (Bilirrubina directa $\mu\text{mmol/L}$ x 3,0605).

Las comorbilidades consideradas en la variable *Número de comorbilidades*, fueron: EPOC, hipertensión, diabetes, cardiopatía coronaria, cardiopatía crónica, enfermedad renal crónica, cáncer, enfermedad vascular cerebral, hepatitis B e inmunodeficiencia.

Se consideró como Inconsciencia a un puntaje en la escala de coma de Glasgow ≥ 8 . La probabilidad de progresión según el puntaje obtenido se estimó mediante la fórmula: $e^X / (1 + e^X)$, donde $X = (\text{Anomalía radiográfica} \times 1,2205) + (\text{Edad} \times 0,0276) + (\text{Hemoptisis} \times 1,5116) + (\text{Disnea} \times 0,632) + (\text{Inconsciencia} \times 1,5494) + (\text{Número de comorbilidades} \times 0,4668) + (\text{Historia de cáncer} \times 1,4037) + (\text{Relación de neutrófilos a linfocitos} \times 0,0562) + (\text{Lactato deshidrogenasa} \times 0,0024) + (\text{Bilirrubina directa} \times 0,1376) - 6,6127$.

Finalmente, el riesgo de progresión a enfermedad crítica se agrupó, de acuerdo a la probabilidad estimada en:

- Riesgo Bajo: <7.3%
- Riesgo Moderado: 7.3-59.3%
- Ato Riesgo $\geq 59.3\%$.

Análisis estadístico

Se realizó estadística descriptiva ($X \pm DS$, n, %). Se realizó estadística análítica mediante prueba t de Student de 2 colas de muestras independientes, Chi cuadrada, con IC 95%, y $p < 0.05$, dependiendo del tipo de variable. Además, se utilizó el modelo de regresión logística para determinar los factores asociados a progresión a enfermedad crítica, definida como ingreso a terapia intensiva y/o requerimiento de ventilación mecánica invasiva y/o muerte. Se determinó el rendimiento diagnóstico de la prueba mediante el cálculo del área bajo la curva ROC, se estimó la sensibilidad, especificidad, valores predictivos, razones de verosimilitud y probabilidad post prueba mediante el nomograma de Fagan.

Para el análisis estadístico se realizó una base de datos en el programa Excel de Microsoft, la cual fue depurada y limpiada para posteriormente ser exportada al paquete estadístico IBM SPSS v25.

Aspectos éticos y de bioseguridad

Protocolo aceptado por el comité de ética e investigación del Hospital General de México, con **Clave DI/20/407/04/25**. Al ser un estudio retrospectivo donde solo se revisaron expedientes de pacientes sin requerir intervención alguna, se consideró un estudio con un riesgo menor al mínimo. Para garantizar la confidencialidad de los datos se cambió el nombre del paciente por un código numérico al momento de realizar la recolección.

Ya que los datos se obtuvieron previo al inicio del estudio, y corresponden a estudios realizados dentro del protocolo diagnóstico previamente aceptado por el paciente durante la hospitalización, no se requirió un nuevo consentimiento informado.

Relevancia y expectativas

Este estudio permitirá profundizar en el conocimiento del comportamiento de la enfermedad por el coronavirus SARS COV 2 y los probables factores asociados a desenlaces clínicos desfavorables en la población mexicana. Además, proporcionar una herramienta clínica que facilite la atención oportuna de los pacientes ante la alta demanda en las instituciones de salud.

Este trabajo servirá como tesis para obtener la maestría en Ciencias Médicas, y en caso de obtener resultados favorables se realizará una publicación en una revista indexada con los hallazgos obtenidos.

Recursos disponibles

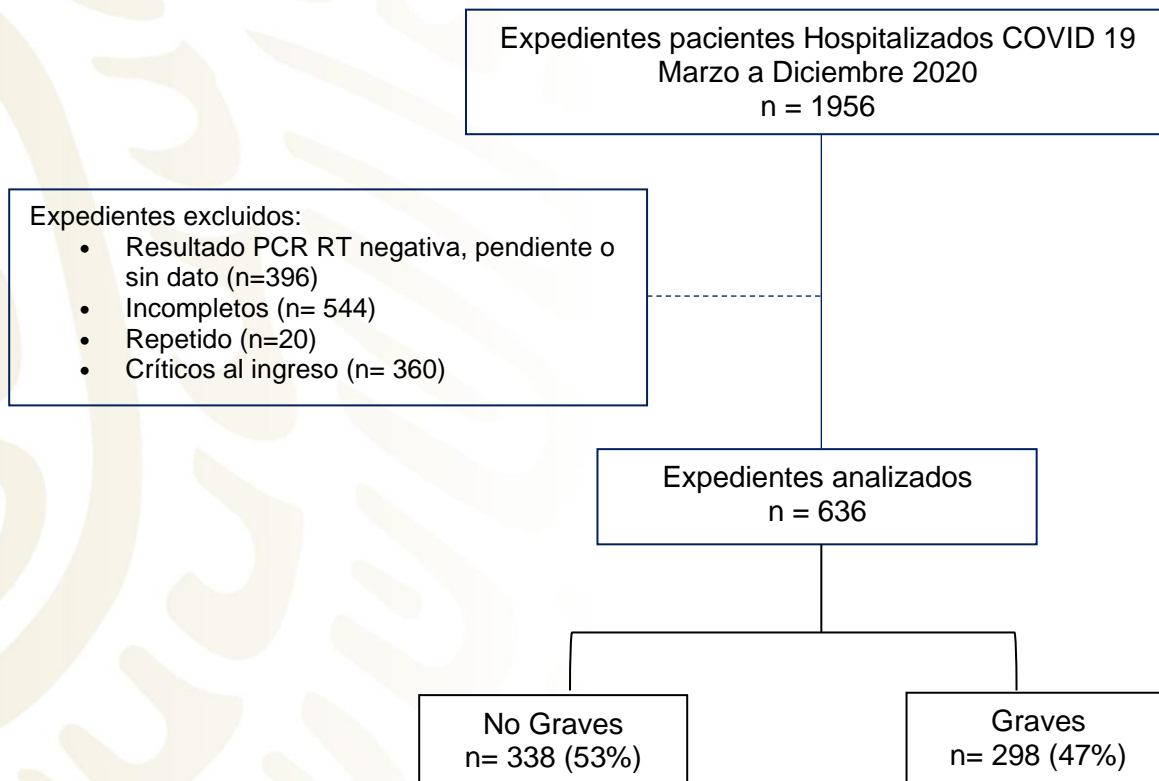
Se contó con recursos humanos (investigador principal y asociados), quienes realizaron la búsqueda, recolección y análisis de los datos y con especialista en estadística aplicada, quien apoyó en el proceso del análisis estadístico.

Respecto a recursos físicos, se implementó y utilizó un área de desinfección de expedientes requerida para la manipulación de los mismos.

Resultados

Se revisó un total de 1956 expedientes de pacientes mayores de 18 años hospitalizados por COVID 19 en el Hospital General de México Dr. Eduardo Liceaga en el periodo comprendido entre el 1 de marzo y 31 diciembre del 2020, de los cuales, 636 cumplieron con los criterios de inclusión requeridos para el estudio (figura 1).

Figura 1.



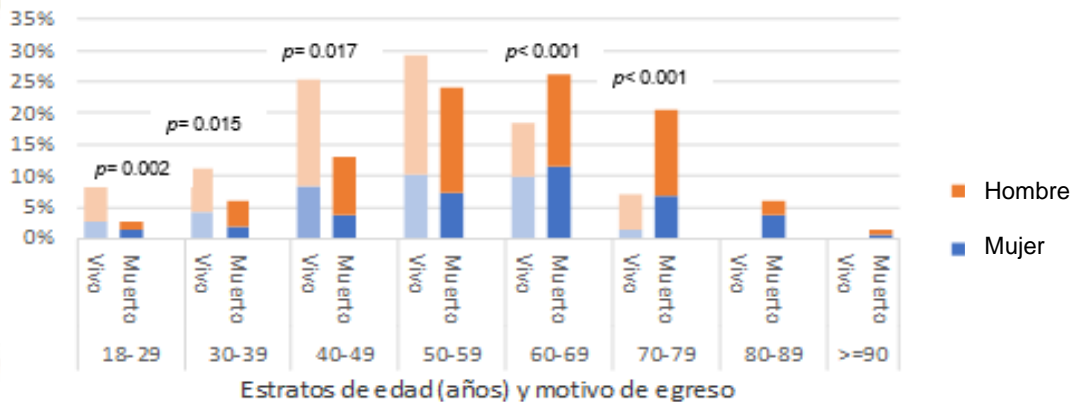
• **Características sociodemográficas**

Con respecto al lugar de procedencia el 56% (n=356) de la población de estudio procedía del Estado de México y el 40% (n=254) de la Ciudad de México, con una relación hombre/mujer de 1.7/1; la mediana de edad fue de 56 (IQR: 19) años y el 79% (n=509) presentaba al menos una comorbilidad, siendo las más frecuentes Diabetes Mellitus (38%, n=242), Hipertensión Arterial (40%, n=254) y Obesidad (41%, n=261).

La mediana de evolución del cuadro clínico al ingreso fue de 8 (RIC: 6) días, manifestado principalmente por disnea (87%, n=553), tos (72%, n=458), fiebre (71%, n=451), astenia/adinamia (69%, n=439) y mialgias (58%, n=369), y en menor frecuencia, anosmia (8.3%, n=53), conjuntivitis (2%, n=13) y hemoptisis solo fue presentada en un paciente.

El 50% (n=318) de los pacientes requirió soporte ventilatorio mecánico, de los cuales 34% (n=217) ingreso a terapia intensiva y 55% (n=350) falleció durante la hospitalización, con mayor frecuencia de este desenlace en los hombres y en el grupo de edad ≥ 50 años (figura 2).

Figura 2. Motivo de egreso por grupo de edad y género



Al ingreso hospitalario, la población se dividió en dos grupos de estudio, de acuerdo con los criterios de neumonía grave de la Sociedad Americana de Tórax: pacientes con enfermedad grave (n=298) y no grave (n=338).

• **Características clínicas al ingreso hospitalario**

En la tabla 1, se presentan las características clínicas y bioquímicas de la población de estudio. Se identificaron diferencias significativas ($p < 0.05$) con respecto a la edad y presencia de comorbilidades (DM, HTA, Obesidad, Cáncer y ERC) entre los grupos. Con respecto al número de comorbilidades se identificó que el grupo de pacientes graves presentaba 2 o más comorbilidades vs grupo no grave ($p < 0.001$).

Tabla 1. Características clínicas al ingreso hospitalario de los pacientes hospitalizados por COVID 19 grave y no grave.

Variables clínicas y bioquímicas	Total de pacientes n= 636 (100%)	No Grave	Grave	p
		n= 338 (53%)	n= 298 (47%)	
Hombre	338 (53)	207 (61)	193 (65)	0.359
Edad (Mediana [RIC])	56 [19]	54 [19]	60 [20]	<0.0001
Diabetes	242 (38)	111 (33)	131 (44)	0.004
Hipertensión	258 (41)	110 (32)	148 (50)	<0.0001
Obesidad	266 (42)	131 (39)	135 (45)	0.095
Cáncer	36 (6)	10 (3)	26 (9)	0.002
Enfermedad cardiovascular	30 (5)	14 (4)	16 (5)	0.575
Enfermedad Renal Crónica	44 (7)	15 (4)	29 (10)	0.012
No. Comorbilidades (Mediana [RIC])	1 [1]	1 [2]	2 [2]	<0.0001
Datos comparados mediante X^2 y U de Mann Whitney, $p < 0.05$.				

En la tabla 2, se presentan los parámetros clínicos y variables de interés al momento del ingreso hospitalario, al comparar los grupos de estudio no se identificaron diferencias significativas en el número de días de cuadro clínico previo a su ingreso hospitalario, PAM y FC ($p > 0.05$), el resto de las variables presentó diferencias significativas ($p \leq 0.05$).

Tabla 2. Características clínicas al ingreso hospitalario y desenlaces de los pacientes hospitalizados por COVID 19 con enfermedad grave y no grave.

Variables clínicas y bioquímicas	Total de pacientes n= 636 (100%) Mediana [RIC]	No Grave	Grave	p
		n= 338 (53%) mediana [RIC]	n= 298 (47%) mediana [RIC]	
Días cuadro clínico	8 [6]	8 [7]	7 [5]	0.119
Ingreso a Terapia Intensiva	217 (34)	78 (23)	139 (47)	<0.0001
Ventilación Mecánica Invasiva	317 (50)	120 (35)	197 (66)	<0.0001
Muerte	353 (56)	129 (38)	224 (75)	<0.0001
Enfermedad Crítica	382 (58)	142 (42)	233 (78)	<0.0001
Puntaje COVID GRAM*	139 (119-160)	128 (113-143)	150 (133-174)	<0.0001
PAM	87 [15]	88 [10]	87 [17]	0.204
FC	90 [21]	89 [20]	90 [26]	0.63
FR	24 [7]	22 [4]	25 [10]	<0.0001
Glasgow †	15 (12)	15 [10-15]	15 [3-15]	<0.0001
SO2	81 [16]	85 [8]	76 [19]	<0.0001
SaFiO2	371 [114]	400 [43]	328 [133]	<0.0001

PAM: Presión arterial media, FC: Frecuencia cardiaca, FR: Frecuencia respiratoria. SO2: Saturación de oxígeno por pulsioximetría, SaFi: Saturación de Oxígeno/Fracción inspirada de Oxígeno.
 *Mediana (percentil 25- percentil 75)
 †Mediana [mínimo-máximo]
 Datos comparados mediante X² y U de Mann Whitney, p:0,05.

Con respecto a los parámetros bioquímicos obtenidos al ingreso hospitalario, solo la Alanina aminotransferasa, Aspartato aminotransferasa, pO₂ y CKMB, no presentaron diferencias significativas entre los grupos (tabla 3), además, en el total de la población se identificó algún grado de compromiso pulmonar en la radiografía de tórax.

Tabla 3. Características bioquímicas al ingreso hospitalario de los pacientes hospitalizados por COVID 19 grave y no grave.

Variables bioquímicas	Total de pacientes n= 636 (100%) Mediana [RIC]	No Grave	Grave	p
		n= 338 (53%) mediana [RIC]	n= 298 (47%) mediana [RIC]	
Glucosa	126 [92]	111 [61]	140 [128]	<0.0001
Creatinina	0.89 [0.48]	0,81 [0,32]	1,03 [0,92]	<0.0001
Urea	43 [38]	33,3 [16]	61,4 [52]	<0.0001
Bilirrubina total	0,64 [0,42]	0,61 [0,34]	0,68 [0,51]	0.001
Bilirrubina directa	0.19 [0.15]	0,18 [0,14]	0,22 [0,19]	<0.0001
Alanina aminotransferasa	31 [29]	31 [29]	30 [29]	0.099
Aspartato aminotransferasa	37 [32]	36 [28]	48 [40]	0.558
Deshidrogenasa Láctica	401 [232]	358 [197]	445 [244]	<0.0001
pO2	60.5 [27]	62.4 [30]	59 [24]	0.89
pCO2	33 [8]	33,4 [7]	32 [9]	0.024
Lactato	2.1 [1.21]	1,9 [0,94]	2,3 [1,56]	<0.0001
Leucocitos	9.3 [6.4]	8,2 [4,7]	9,6 [6,4]	<0.0001
Neutrófilos	8.1 [6.3]	6,6 [4,6]	8,3 [6,1]	<0.0001
Linfocitos	0.82 [0.75]	0,9 [0,63]	0,7 [0,60]	<0.0001
Índice Neutrófilo/Linfocito	9,1 [9,8]	7,4 [7,9]	10,7 [11,8]	<0.0001
Fibrinógeno	627 [235]	609 [189]	630 [290]	<0.0001
Dímero D	1171 [1425]	870 [1059]	1172 [1926]	<0.0001
Ferritina	983 [1071]	780 [916]	1056 [1276]	<0.0001
Proteína C Reactiva	151 [166]	127 [132]	164 [173]	0.001
Procalcitonina	0.24 [0.54]	0,15 [0,29]	0,35 [0,86]	<0.0001
CK MB	22 [12]	20 [13]	23 [12]	0.059
Troponina I	7.1 [26]	4,4 [7]	8,2 [28]	<0.0001
BNP	31 [71.7]	23,4 [44,3]	59,5 [130,1]	<0.0001
Anormalidad en Rx Tórax (%)	636 (100)	338 (100)	298 (100)	0.88

pCO2: Presión arterial de dióxido de carbono, Isoenzima MB de la creatina quinasa, BNP: Péptido natriurético auricular tipo B. Datos comparados mediante χ^2 y U de Mann Whitney, $p < 0,05$.

Progresión a enfermedad crítica

Definiendo enfermedad crítica como el compuesto: requerimiento de ventilación mecánica invasiva y/o ingreso a terapia intensiva y/o muerte hospitalaria, la agrupación de los pacientes fue en No crítico con un total de 274 (42%) y Crítico con 382 (58%) pacientes. En la tabla 4, se presentan las características clínicas de los pacientes de acuerdo con los criterios de Críticos y No crítico, se identificaron diferencias significativas entre los grupos en la edad, frecuencia de HTA, ERC, cáncer, TAD, FC, FR, y el estado de alerta al ingreso hospitalario, medido con la escala de coma de Glasgow.

Tabla 4. Características clínicas al ingreso de los pacientes hospitalizados por COVID 19 que progresaron y no progresaron a enfermedad crítica

Variables clínicas	Total de pacientes n= 636 (100%) Mediana [RIC]	No Crítico	Crítico	p
		n= 274 (42%) Mediana [RIC]	n= 382 (58%) Mediana [RIC]	
*Edad	56 [19]	50 [17]	60 [19]	<0.0001
Días de cuadro clínico	8 [6]	8 [6]	7 [6]	0.516
*Disnea	552 (87)	218 (84)	334 (89)	0.042
*Hemoptisis	1 (0.2)	0 (0)	1 (0.3)	0.404
Obesidad	266 (42)	120 (46)	146(39)	0.076
Hipertensión	258 (41)	86 (33)	172 (46)	0.001
Diabetes	242 (38)	96 (37)	146 (39)	0.582
ERC	44 (7)	7 (3)	37 (10)	<0.0001
*Cáncer	36 (6)	8 (3)	28 (7.5)	0.018
Enf. Cardiovascular	30 (5)	10 (4)	20 (5)	0.379
*No. Comorbilidades	1 [1]	1 [2]	2 [2]	0.002
Presión Arterial Sistólica	119 [21]	120 [14]	119 [23]	0.085
Presión Arterial Diastólica	70 [14]	70 [10]	70 [20]	0.028
Presión Arterial Media	87 [15]	87 [10]	87 [17]	0.621
Frecuencia Cardíaca	90 [21]	88 [20]	90 [22]	0.002
Frecuencia Respiratoria	24 [7]	22 [5]	24 [7]	<0.0001
Glasgow	15 (12)	15 (5)	15 (12)	<0.0001
*Inconsciencia	15 (2.4)	0 (0)	15 (4)	0.0001
*Anormalidad en Rx Tórax	636 (100)	261 (100)	375 (100)	---
Extensión del compromiso pulmonar en Radiografía de Tórax				
RALE score	6 [3]	6 [3]	6 [3]	0.117
Puntaje COVID GRAM	134.31 [39.1]	118.20 [28.6]	143.13 [38.5]	<0.0001
RALE score: 0 sin compromiso, 1-2 (25%- leve), 3-6 (25-75%-moderado), 7-8 (>75%-grave). Datos comparados mediante χ^2 y U de Mann Whitney, p<0,05.				

La tabla 5, presenta los parámetros bioquímicos de los pacientes, el único parámetro que no presentó diferencias significativas fue la concentración de pO_{2a}, el resto de los parámetros mostraron diferencias significativas entre los grupos.

Tabla 5. Parámetros bioquímicos al ingreso a urgencias de los pacientes hospitalizados por COVID 19 que progresaron a enfermedad crítica.

Variables bioquímicas	Total de pacientes n= 636 (100%) Mediana [RIC]	No Crítico	Crítico	p
		n= 274 (42%) Mediana [RIC]	n= 382 (58%) Mediana [RIC]	
Saturación de Oxígeno [%]	81 [16]	85 [8]	80 [16]	<0.0001
SaFi	371 [114]	395 [67]	343 [124]	<0.001
pO _{2a}	60 [27]	67 [29]	58 [25]	<0.0001
pCO ₂	33 [8]	33 [8]	32 [8]	0.29
Creatinina	0.89 [0.48]	0.84 [0.32]	0.95 [0.7]	<0.0001
Urea	42 [38]	34 [23]	52 [47]	<0.0001
*Bilirrubina Directa	0.19 [0.15]	0.17 [0.13]	0.22 [0.18]	<0.0001
*Deshidrogenasa Láctica	401 [232]	368 [178]	437 [261]	<0.0001
Leucocitos	9.3 [6.4]	8 [5.8]	10.3 [6.7]	<0.0001
Neutrófilos	8.1 [6.3]	6.1 [5.9]	9 [6.7]	<0.0001
Linfocitos	0.82 [0.75]	0.9 [0.85]	0.8 [0.6]	<0.0001
*Índice Neutrófilo/Linfocito	9,1 [9,8]	6,9 [6,7]	10,9 [12]	<0.0001
Dímero D	1171 [1425]	1091 [765]	1276 [1616]	<0.0001
Fibrinógeno	627 [235]	592 [161]	651 [247.7]	0.006
Proteína C Reactiva	151 [166]	144 [135]	167 [174]	<0.0001
Ferritina	983 [1071]	947 [789]	999 [1410]	<0.0001
Troponina I	7.1 [26]	3.5 [4.3]	11.9 [54.3]	<0.0001
BNP	31 [71.7]	10 [17.5]	47 [121.5]	<0.0001
Procalcitonina	0.24 [0.54]	0.15 [0.27]	0.32 [0.78]	<0.0001
Lactato	2.1 [1.21]	1.9 [0.61]	2.1 [1.4]	<0.0001

SaFi: Saturación de Oxígeno/Fracción inspirada de Oxígeno, pO_{2a}: Presión arterial de oxígeno, pCO₂: Presión arterial de dióxido de carbono, BNP: Péptido natriurético auricular tipo B.
 *Variables predictoras de enfermedad crítica incluidas en la escala COVID GRAM.
 Datos comparados mediante X² y U de Mann Whitney, p<0,05.

Respecto a las variables predictoras de enfermedad crítica incluidas en la escala COVID GRAM (edad, disnea, hemoptisis, historia personal de cáncer, número de comorbilidades, deshidrogenasa láctica, bilirrubina directa, índice neutrófilo/linfocito y anomalía pulmonar radiológica), 2 de ellas (hemoptisis y compromiso pulmonar radiológico) no mostraron diferencia estadísticamente significativa entre los grupos.

- **Escala COVID GRAM**

En la tabla 6, se presenta el análisis univariado y multivariado de las variables predictoras de enfermedad crítica incluidas en la escala COVID GRAM. Las variables *hemoptisis*, *inconsciencia* y *anormalidad en la radiografía de tórax* no fueron incluidas en el análisis dado al bajo recuento que presentaron las dos primeras y al comportamiento constante entre los grupos de la última. En el análisis multivariado se destaca que solo 5 de los 10 componentes de la escala se comportan como variables predictoras independientes de enfermedad crítica en nuestra población.

Tabla 6. Análisis univariado y multivariado de las variables predictivas incluidas en la escala COVID GRAM

	Univariado				Multivariado			
	OR	IC 95%		p	OR	IC 95%		p
Edad años	1.047	1.034	1.06	<0.001	1.042	1.029	1.057	<0.0001
Disnea	0.393	0.986	0.044	0.393	--	---	---	---
No. Comorbilidades*	1.338	1.126	1.59	0.001	1.188	0.976	1.447	0.085
Cáncer	2.552	1.144	5.692	0.022	3.384	1.271	9.011	0.015
Índice Neutrófilo/Linfocito	1.077	1.052	1.102	<0.001	1.059	1.034	1.086	<0.0001
DHL U/L	1.003	1.002	1.004	<0.001	1.003	1.002	1.004	<0.0001
Bilirrubina Directa mmol/L	1.066	1.02	1.113	0.004	1.034	0.997	1.072	0.073

No. Comorbilidades* (Cáncer, Inmunodeficiencia, Infección por HB, VIH, EPOC, DM, HAS, Cardiopatía isquémica, ICC, EVC), DHL: Deshidrogenasa láctica. Análisis univariado y multivariado realizado mediante regresión logística, $p < 0.005$.

Para conocer el desempeño de la escala COVID GRAM, en nuestra población de estudio, se realizó la estimación del área bajo la curva para predecir enfermedad crítica. Identificando un puntaje de 132.3 para mayor capacidad discriminativa (figura 3).

Figura 3. Curva ROC, área bajo la curva (AUC), punto de corte e Índice de Youden de la escala COVID GRAM

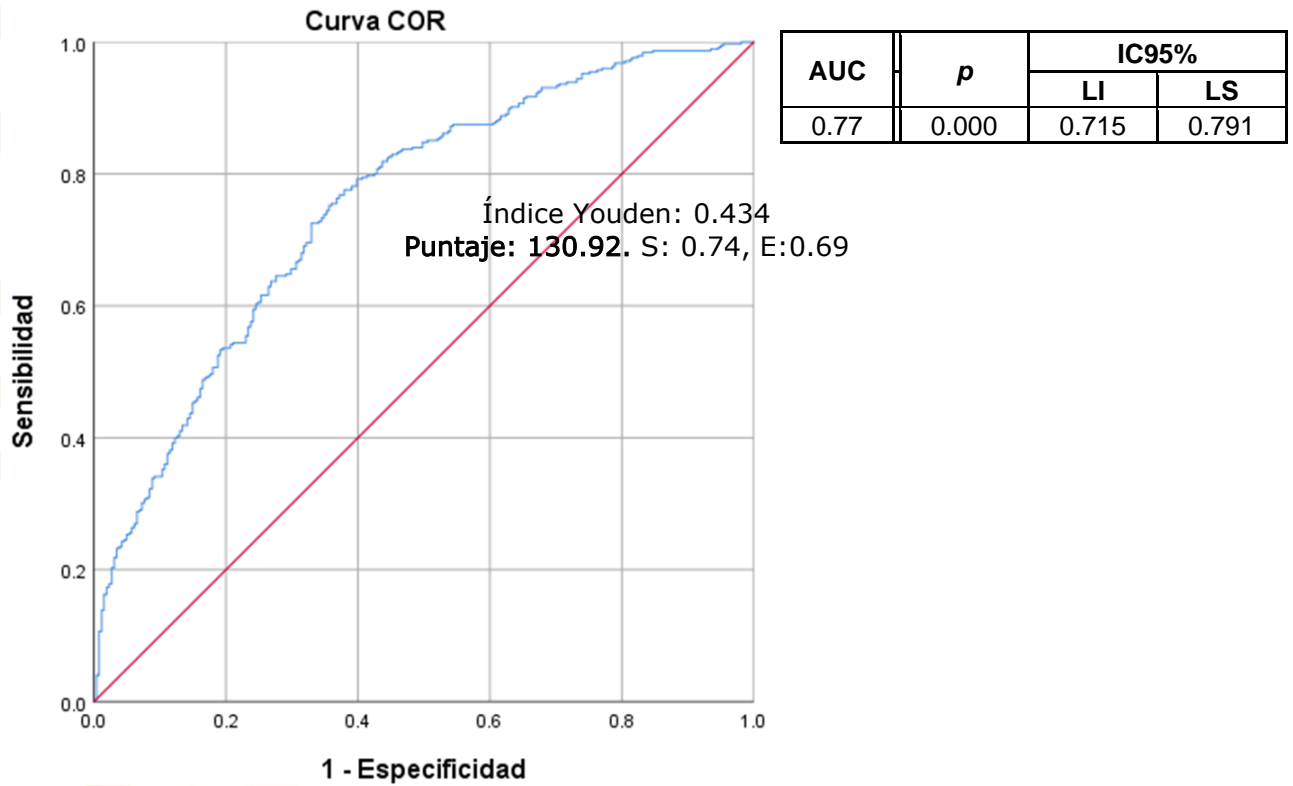
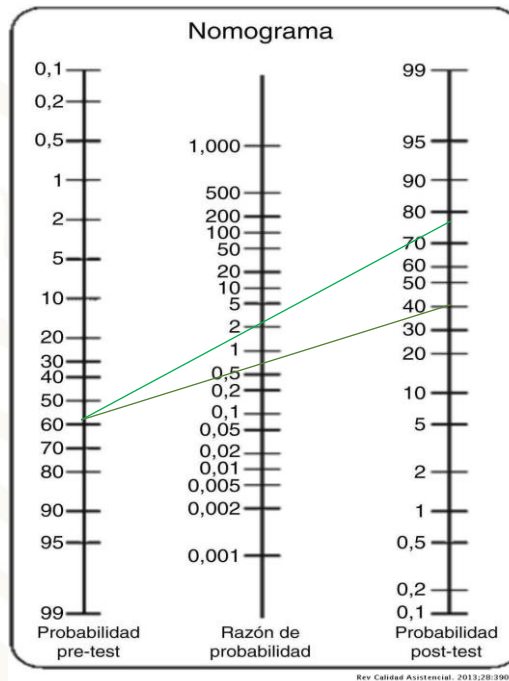


Tabla 7. Estimación de parámetros de sensibilidad, especificidad, VPP, VPN, Razón de verosimilitud, positiva y negativa valores predictivos de la escala COVID GRAM

S		0.74
E		0.69
VPP	$Prev * S / (P * S + (1 - Prev) * (1 - E))$	0.78
VPN	$(1 - Prev) * E / ((1 - Prev) * E + (1 - S) * P)$	0.63
LR+	$S / (1 - E)$	2.1
LR-	$(1 - S) / E$	0.4
Prevalencia	59%	n=636

S: Sensibilidad, E: especificidad, VPP: Valor predictivo positivo, VPN: Valor predictivo negativo, LR+: Likelihood ratio positivo, LR -: Likelihood ratio negativo.

Figura 4. Razones de verosimilitud y probabilidad post prueba positiva y negativa según el nomograma de Fagan de la escala COVID GRAM



En la tabla 7 se presentan la sensibilidad, especificidad, valores predictivos y razones de verosimilitud de la escala para predecir enfermedad crítica en cada uno de los grupos de riesgo, presentando mejor desempeño en los grupos extremos.

Tabla 7. Características diagnosticas de la escala COVID GRAM en la población de estudio.

Probabilidad de enfermedad Crítica	N (%)	S	E	VPP	VPN	LR+	LR-	Ppb+	Ppb-	Precisión	C.G
Riesgo bajo (<7.3%)	29 (5)	0.09	0.99	0.83	0.61	6.9	0.9	0.91	0.57	62	66.75-90.25
Riesgo intermedio (7.3.- 59.3%)	453 (71)	0.98	0.10	0.53	0.83	1.09	0.2	0.61	0.22	62	90.63-155.25
Riesgo alto (>=59.3%)	154 (24)	0.96	0.5	0.84	0.83	1.93	0.07	0.73	0.10	77	155.81-646.88

S: Sensibilidad, E: Especificidad, VPP: Valor predictivo positivo, VPN: Valor predictivo negativo, LR+: Likelihood Ratio positivo, LR-: Likelihood Ratio negativo, Ppb+: Probabilidad posprueba positiva, Ppb-: Probabilidad posprueba negativa, C.G: Puntaje COVID GRAM. Precisión: $S \cdot P + E \cdot 1 - P$ (probabilidad global de que un paciente esté correctamente clasificado).

Discusión

La enfermedad COVID 19, ocasionada por el nuevo coronavirus SARS COV2, continúa siendo uno de los principales problemas de salud pública a nivel mundial. Durante la pandemia, México se ha encontrado entre los países con la tasa de letalidad más alta (muertes en relación con los casos confirmados) y más muertes confirmadas por COVID-19 por población; mortalidad desproporcionadamente mayor entre hombres de edad avanzada y pacientes con una o más comorbilidades preexistentes, similar al comportamiento en otros países. Sin embargo, pese a contar con una población relativamente joven (edad promedio de 29 años y 8.2% de personas \geq 65 años), el 50.6% de todas las muertes se han producido entre la población $<$ 65 años, en comparación con el 18.7% registrado en Estados Unidos, una posible muestra de que la incapacidad para controlar la transmisión del SARS-CoV-2 en un contexto de alta prevalencia de enfermedades crónicas como la diabetes, obesidad, enfermedad renal crónica, enfermedades cardiovasculares e inmunosupresión ha contribuido al número de hospitalizaciones y muertes notificadas oficialmente(4)(29)(30).

Al analizar las características epidemiológicas de nuestra población de estudio destaca una mediana de edad mayor (56 vs 49 años) a la reportada en otros estudios de pacientes hospitalizados por COVID 19 en centros de tercer nivel de atención de la Ciudad de México(31)(27)(32) y en China(33), pero menor a la reportada en población norteamericana(15), del Reino Unido (34) y Europa(35)(36). El predominio del sexo masculino y mayor mediana de edad en el grupo con peor condición clínica coincide con lo publicado a nivel mundial, lo que concuerda con la observación de que el riesgo es mayor conforme incrementa la edad. Sin embargo, acorde con el comportamiento nacional, 60% de las muertes se concentraron en el grupo de edad $<$ 65 años, probablemente relacionado a la alta prevalencia de comorbilidades de nuestra población.

Similar a cohortes de Estados Unidos(15), Europa(35), Reino Unido(34)(37) y México(27), el 79% de los pacientes incluidos en nuestra cohorte presentaban al menos una comorbilidad, en contraposición a las grandes cohortes chinas, donde el 75% de los participantes no presentaban comorbilidades(33). Consistente con lo descrito en la literatura, los pacientes con enfermedad grave presentaban se identificó mayor frecuencia de diabetes e hipertensión (enfermedades comúnmente asociadas a gravedad y mortalidad en COVID 19), a excepción de la obesidad, que, en nuestra población, no presentó diferencia entre los grupos con enfermedad grave/no grave ni crítica/no crítica.

Respecto al tiempo de evolución del cuadro clínico al ingreso hospitalario en nuestro estudio (mediana 8 RIC: 6), no difiere con lo publicado por Mejía-Vilet et al.(27), en México y Lazar Neto, F et al.(38), en Brasil y España; no así el estado clínico, el cual en el total de nuestra población se evidenció mayor compromiso pulmonar, manifestado por una mediana de oximetría de pulso más baja, y una mayor proporción de enfermedad grave y crítica en



comparación con la población de los citados estudios y otros realizados en Italia(39)(40)(35), Reino Unido(41)(37), Bélgica(42), Turquía(43)(44) y Singapur(45) (Anexo 2).

La pandemia por SARS COV2 ha colapsado el sistema de salud a nivel mundial(46), generando la necesidad de crear herramientas que permitan identificar de forma oportuna enfermos con estados de salud que requieran atención inmediata y aquellos con altas probabilidades de deterioro clínico meritorios de observación intrahospitalaria. La escala COVID GRAM(25) hace parte de las primeras escalas creadas con este fin; desarrollada y validada en una cohorte de pacientes hospitalizados por COVID 19 en China, pretende estimar la probabilidad de progresión a enfermedad crítica definida como el compuesto: requerimiento de ventilación mecánica invasiva y/o ingreso a terapia intensiva y/o muerte, utilizando 10 variables predictoras independientes: edad, número de comorbilidades, disnea, hemoptisis, inconsciencia, historia personal de cáncer, niveles séricos de deshidrogenasa láctica, bilirrubina directa, índice neutrófilo/linfocito y anormalidad en la radiografía de tórax.

De acuerdo con lo reportado por los autores la capacidad de la escala para identificar pacientes con riesgo de desarrollar enfermedad crítica alcanzo en la curva ROC un AUC de 0.88, sin embargo, en otras poblaciones con características similares en edad y estado comórbido a la nuestra, ha presentado un desempeño menor, semejante a lo encontrado en nuestro estudio.

Esta discordancia en el rendimiento de la escala puede ser explicado por las diferencias entre las poblaciones de estudio analizadas. Destacando, la media de edad, la proporción de comorbilidades y enfermedad crítica, las cuales fueron mayores en los estudios realizados en población europea y americana, incluida la nuestra, en comparación con las cohortes chinas del estudio original (*Anexos: tabla 8*). Esto podría explicar, en parte, la mayor proporción de eventos fatales (56% vs 3.2%) en el presente estudio comparado con el estudio de *Liang et al., 2020*; por otro lado, al tratarse nuestro hospital de un centro de referencia de tercer nivel de atención de la secretaria de salud, que presta servicios a los trabajadores informales típicamente más pobres y sus familias, que aunado a lo anterior presentó una alta demanda de atención hospitalaria de pacientes con COVID 19 durante la pandemia, periodo durante el cual se priorizó el ingreso a enfermos graves y/o que requirieran tratamiento especializado, reflejándose en una mayor gravedad clínica y ausencia de enfermedad leve en los pacientes incluidos en nuestra cohorte de estudio.

La presencia de comorbilidades es un factor de riesgo para desarrollar enfermedad crítica común en la mayoría de las publicaciones(13)(18)(19)(20)(21)(22), sin embargo, en un estudio realizado en población geriátrica por *Covino, M. et al.*, esta variable redujo su poder predictivo debido a la elevada frecuencia con la que se presentan las comorbilidades en este grupo de edad y las selectas patologías incluidas en la escala, como infección por hepatitis B, dejando a un lado patologías que se encuentran con mayor prevalencia en nuestra población, ya asociadas a peor pronóstico, como la obesidad y enfermedad renal(15)(47)(48). *C.M. Petrilli et*

al., en este sentido un estudio de cohorte prospectiva realizado con 5279 pacientes de Nueva York coincide con que las comorbilidades están asociadas con menor fuerza con el desarrollo de enfermedad crítica en los pacientes ingresados en el hospital, dado que el 80% de los pacientes tenían al menos una comorbilidad en comparación con 25% de los pacientes en las principales cohortes chinas publicadas. En nuestra población, el 79% de los pacientes presentaban al menos 1 comorbilidad vs el 25% de los pacientes de la cohorte de construcción de la escala, similar al comportamiento de cohortes europeas(35) y norteamericanas(15).

Por otro lado en Singapur se valoró la utilidad de la escala COVID GRAM para predecir el requerimiento de ventilación mecánica invasiva o ingreso a terapia intensiva en pacientes jóvenes, con bajo riesgo de progresión a enfermedad crítica y baja prevalencia de comorbilidades (80% de los pacientes), encontrándose que la escala identificó adecuadamente al 84% de los pacientes que presentaron estos desenlaces(45).

La inclusión de manifestaciones clínicas poco frecuentes como hemoptisis e inconsciencia(49)(50)(51)(52) también afecta la capacidad discriminativa de la prueba. *Boero, Enrico et al.*, y *C. Armiñanzas et al.*, encontraron una incidencia hemoptisis de solo 2/274 (0.74%) y 5/523 (1%) respectivamente. En el presente estudio, solo un paciente manifestó hemoptisis y 15 (2.4%) inconsciencia, similar a lo reportado por *Covino, M. et al.* y *Boero, Enrico et al.* donde solo 3/210 (1.4%) y 2/274 (0.74%), presentaron este grado de alteración neurológica, por lo que en nuestro estudio al evaluar el rendimiento de la escala estas dos características no fueron incluidas.

En contraste la presencia de anormalidad en la radiografía de tórax, en el total de nuestra población, le confiere a esta variable nula utilidad discriminativa, lo cual ya había sido evidenciado previamente en un estudio realizado en otro hospital de tercer nivel de la Ciudad de México(27). Se ha reportado que la radiografía de tórax puede ser normal en los casos leves y/o en las fases iniciales de la enfermedad, pero es poco probable que los pacientes con clínica moderada o grave(28) se mantenga así, sin dejar de lado la asociación que se ha encontrado entre el tiempo de evolución del cuadro clínico ≥ 4 días y marcadores inflamatorios elevados (característico de pacientes con neumonía grave), con la presencia de hallazgos anormales en la radiografía de tórax basal(53).

Al igual que *otros autores*(50)(35)(52)(54)(27), *en nuestro estudio* no fue posible confirmar la utilidad de la bilirrubina directa como factor riesgo independiente de enfermedad crítica, dada la baja incidencia de compromiso hepático. Por el contrario, la alta frecuencia de disnea (n=557, 87%) posiblemente secundario a la gravedad del compromiso pulmonar de los pacientes incluidos, explica la pérdida de la capacidad predictiva en el análisis multivariado. Se infiere que, la hipoxia persistente, en lugar de un subrogado del compromiso pulmonar como la disnea, y la elevación temprana de marcadores inflamatorios como el dímero D y la proteína C reactiva, permiten distinguir mejor entre los pacientes que desarrollan enfermedad crítica y los que no(15).

Pese que al aplicar la escala en nuestra población solo el 77% de los pacientes fueron clasificados con riesgo de progresar a enfermedad crítica en forma correcta, al analizar las propiedades diagnósticas de la escala en cada uno de los grupos de riesgo (leve, intermedio y alto), se evidencia mayor utilidad en el grupo de bajo riesgo identificando a los pacientes que no presentarán enfermedad crítica, por el contrario, los grupos de mayor riesgo fueron clasificados erróneamente como bajo riesgo el 39 y 27% de los pacientes con riesgo intermedio (aquellos con puntaje entre 90.63-155.25) y alto (puntaje entre 155.81-646.88), respectivamente. Estos hallazgos coinciden con los reportados por *Ngiam JN et al*, en población de bajo riesgo así como en otros estudios realizados en Italia y Turquía, en poblaciones con incidencia de enfermedad crítica entre el 20-25%, donde la escala presentó un VPP mayor al 95% en los grupos definidos como bajo riesgo en el estudio original(50)(55).

En este sentido, aunque el puntaje ≥ 130.92 (S: 0.74, E:0.69) en la escala COVID GRAM representa el punto de corte óptimo para predecir progresión a enfermedad crítica, identificado mediante el cálculo del índice de Youden (0.434) en nuestra población de estudio, hay que recordar que este representa el punto de corte que maximiza la diferencia entre la fracción de verdaderos positivos y fracción de falsos positivos, y debe adaptarse al objetivo de la prueba diagnóstica. Decidir qué herramienta de evaluación aplicar implica no solo la curva de decisión, sino validaciones previas, que tan generalizable sea, la disponibilidad de pruebas y complejidad de estimación. En situaciones de alta demanda hospitalaria, donde se requiere captar la mayor población en riesgo de complicaciones fatales, un puntaje ≥ 120.02 mejoraría la sensibilidad al 85% en nuestra población de estudio.

Limitaciones

Algunas de las limitaciones del presente estudio, es que al tratarse de un estudio retrospectivo y retrolectivo, fue necesario excluir muchos de los expedientes al no encontrarse la información necesaria completa, además de que es posible que los síntomas poco frecuentes como hemoptisis pueden pasar desapercibidos debido a la ausencia de estrategias de búsqueda intencionada durante el interrogatorio al ingreso hospitalario.

Al no ser posible tener control sobre el momento y forma de recolección de las muestras y datos clínicos, se recolectó la información disponible en las primeras 24 horas de estancia hospitalaria, teniendo en cuenta que las variables clínicas y de laboratorio pueden verse modificadas por el tratamiento instaurado de forma prehospitalaria o en el área de triage.

Por otro lado, al corresponder a un hospital de tercer nivel de atención, nuestros resultados no pueden ser aplicados a hospitales de segundo y primer nivel de atención, ya que debido a la alta demanda de tratamiento hospitalario durante la pandemia, se priorizó el ingreso a enfermos graves y/o que requerían tratamiento especializado, lo que explica la ausencia de pacientes con enfermedad leve por COVID 19 en nuestro estudio, impidiendo evaluar adecuadamente el rendimiento de la escala en todo el espectro de la enfermedad. Además,

nuestro estudio comprende el primer año de la pandemia, sujeto a la curva de aprendizaje del tratamiento del COVID-19 y la alta demanda del sistema de salud, limitando nuestras conclusiones a escenarios similares. Sin embargo, se observan características epidemiológicas semejantes a las de pacientes de estudios de Europa, Estados Unidos y Ciudad de México.

Fortalezas

Entre sus fortalezas, los datos fueron recolectados y validados por dos equipos médicos independientes. Nuestro estudio ha mostrado resultados de validación consistentes con los reportados en cohortes de países con distintos antecedentes socioeconómicos, étnicos y demográficos. Además de identificar algunas variables con mayor prevalencia en nuestra población que podrían contribuir a la elaboración de una escala de progresión para nuestra población.

Conclusiones

La escala COVID GRAM en paciente mexicanos hospitalizados por COVID 19 presenta una utilidad diagnóstica moderada dado por diferencias en las características epidemiológicas y gravedad de la enfermedad entre la cohorte china de construcción y demás poblaciones donde ha sido validada, mostrando mayor utilidad en población joven o con bajo riesgo de enfermedad crítica. Además, la inclusión de variables poco frecuentes y otras, poco discriminativas en pacientes con enfermedad avanzada o gravemente enfermos, influye en la pérdida de su capacidad predictiva.

Recomendaciones

Se debe optimizar la escala identificando e incorporando variables con mayor poder discriminativo y validarla mediante un estudio de cohorte prospectivo.



Referencias bibliográficas

1. Director-General W. WHO Director-General's opening 7remarks at the media briefing on COVID-19—11 March 2020 [Internet]. Available from: www.who.int/dg/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-covid-19---11-march-2020
2. Direccion General de Epidemiología. Secretaria de Salud. INFORME INTEGRAL DE COVID-19 EN MÉXICO Número 01-2022 | 12 de enero de 2022 [Internet]. Ciudad de México; 2022. Available from: [moz-extension://cb5003cf-6e5b-4bc3-81bc-71847dcfdd9c/enhanced-reader.html?openApp&pdf=https%3A%2F%2Fcoronavirus.gob.mx%2Fwp-content%2Fuploads%2F2022%2F01%2FInforme-Integral_COVID-19_12ene22.pdf](https://www.gob.mx/cms/uploads/attachment_data/filename/F02957/Comunicado_Tecnico_Diario_COVID-19_2022.02.13.pdf)
3. Center for Systems Science and Engineering (CSSE). No Title. 2020; Available from: <https://coronavirus.jhu.edu/map.html>.
4. Instituto de Ciencias de la Salud Global U de C. La respuesta de México al Covid-19: Estudio de caso [Internet]. San Francisco.; 2021 [cited 2022 Feb 14]. Available from: [moz-extension://cb5003cf-6e5b-4bc3-81bc-71847dcfdd9c/enhanced-reader.html?openApp&pdf=https%3A%2F%2Fglobalhealthsciences.ucsf.edu%2Fsites%2Fglobalhealthsciences.ucsf.edu%2Ffiles%2Fia_respuesta_de_mexico_al_covid_esp.pdf](https://www.gob.mx/cms/uploads/attachment_data/filename/F702957/Comunicado_Tecnico_Diario_COVID-19_2022.02.13.pdf)
5. SSA/SPPS/DGE/DIE/InDRE/UIES. Informe técnico COVID 19 13/02/2022. [Internet]. 2022 [cited 2022 Feb 14]. Available from: [moz-extension://cb5003cf-6e5b-4bc3-81bc-71847dcfdd9c/enhanced-reader.html?openApp&pdf=https%3A%2F%2Fwww.gob.mx%2Fcms%2Fuploads%2Fattachment%2Ffile%2F702957%2FComunicado_Tecnico_Diario_COVID-19_2022.02.13.pdf](https://www.gob.mx/cms/uploads/attachment_data/filename/F702957/Comunicado_Tecnico_Diario_COVID-19_2022.02.13.pdf)
6. SSA/SPPS/DGE/DIE/InDRE/UIES. Informe técnico COVID 19. Ciudad de México; 2020.
7. Ge H, Wang X, Yuan X, Xiao G, Wang C, Deng T, et al. The epidemiology and clinical information about COVID-19. 2019 [cited 2020 Jun 1]; Available from: <https://doi.org/10.1007/s10096-020-03874-z>
8. Hamming I, Timens W, Bulthuis MLC, Lely AT, Navis GJ, van Goor H. Tissue distribution of ACE2 protein, the functional receptor for SARS coronavirus. A first step in understanding SARS pathogenesis. *J Pathol.* 2004;203(2):631–7.
9. Varga Z, Flammer AJ, Steiger P, Haberecker M, Andermatt R, Zinkernagel AS, et al. Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19 [Internet]. Vol. 395, *The Lancet*. Lancet Publishing Group; 2020 [cited 2020 Jun 28]. p. 1417–8. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7172722/>
10. Ye Q, Wang B, Mao J. The pathogenesis and treatment of the 'Cytokine Storm' in COVID-19.' *J Infect* [Internet]. 2020;80(6):607–13. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2020.03.037>



11. Iba T, Levy JH, Levi M, Connors JM, Thachil J. Coagulopathy of Coronavirus Disease 2019. *Crit Care Med* [Internet]. 2020;1–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32467443> <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=PMC7255402>
12. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. 2020 Feb 15;395(10223):497–506.
13. Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and Important Lessons from the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary of a Report of 72314 Cases from the Chinese Center for Disease Control and Prevention [Internet]. Vol. 323, *JAMA - Journal of the American Medical Association*. American Medical Association; 2020 [cited 2020 Jun 29]. p. 1239–42. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32091533/>
14. Wang Y, Wang Y, Chen Y, Qin Q. Unique epidemiological and clinical features of the emerging 2019 novel coronavirus pneumonia (COVID-19) implicate special control measures [Internet]. Vol. 92, *Journal of Medical Virology*. John Wiley and Sons Inc.; 2020 [cited 2020 Jun 29]. p. 568–76. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32134116/>
15. Petrilli CM, Jones SA, Yang J, Rajagopalan H, O'Donnell L, Chernyak Y, et al. Factors associated with hospital admission and critical illness among 5279 people with coronavirus disease 2019 in New York City: prospective cohort study. *BMJ* [Internet]. 2020 May 22 [cited 2022 Feb 1];369. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32444366/>
16. CDC Weekly C. The Epidemiological Characteristics of an Outbreak of 2019 Novel Coronavirus Diseases (COVID-19) — China, 2020. *China CDC Wkly* [Internet]. 2020 Feb 1 [cited 2020 Jun 28];2(8):113–22. Available from: <http://weekly.chinacdc.cn/en/article/doi/10.46234/ccdcw2020.032>
17. Rodríguez-Morales AJ, Cardona-Ospina JA, Gutiérrez-Ocampo E, Villamizar-Peña R, Holguín-Rivera Y, Escalera-Antezana JP, et al. Clinical, laboratory and imaging features of COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *Travel Med Infect Dis* [Internet]. 2020;34:101623. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1477893920300910>
18. Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet* [Internet]. 2020;395(10229):1054–62. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30566-3](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30566-3)
19. Wu C, Chen X, Cai Y, Xia J, Zhou X, Xu S, et al. Risk Factors Associated with Acute Respiratory Distress Syndrome and Death in Patients with Coronavirus Disease 2019 Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA Intern Med*. 2020;1–10.
20. Caussy C, Wallet F, Laville M, Disse E. Obesity is Associated with Severe Forms of COVID-19 [Internet]. Vol. 28, *Obesity*. Blackwell Publishing Inc.; 2020 [cited 2020 Jun 29]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32314861/>



21. Jordan RE, Adab P, Cheng KK. Covid-19: Risk factors for severe disease and death [Internet]. Vol. 368, The BMJ. BMJ Publishing Group; 2020 [cited 2020 Jun 29]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32217618/>
22. Zheng Z, Peng F, Xu B, Zhao J, Liu H, Peng J, et al. Risk factors of critical & mortal COVID-19 cases: A systematic literature review and meta-analysis [Internet]. Journal of Infection. W.B. Saunders Ltd; 2020 [cited 2020 Jun 29]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32335169/>
23. Hoehl S, Rabenau H, Berger A, Kortenbusch M, Cinatl J, Bojkova D, et al. Evidence of SARS-CoV-2 infection in returning travelers from Wuhan, China [Internet]. Vol. 382, New England Journal of Medicine. Massachussetts Medical Society; 2020 [cited 2020 Jun 29]. p. 1278–80. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32069388/>
24. Ji D, Zhang D, Xu J, Chen Z, Yang T, Zhao P, et al. Prediction for Progression Risk in Patients with COVID-19 Pneumonia: the CALL Score. Clin Infect Dis [Internet]. 2020 [cited 2020 Jun 7]; Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32271369/>
25. Liang W, Liang H, Ou L, Chen B, Chen A, Li C, et al. Development and Validation of a Clinical Risk Score to Predict the Occurrence of Critical Illness in Hospitalized Patients With COVID-19. JAMA Intern Med. 2020;
26. Metlay JP, Waterer GW, Long AC, Anzueto A, Brozek J, Crothers K, et al. Diagnosis and treatment of adults with community-acquired pneumonia. Am J Respir Crit Care Med. 2019 Oct 1;200(7):E45–67.
27. Mejia-Vilet JM, Cordova-Sanchez BM, Fernandez-Camargo D, Mendez-Perez RA, Morales-Buenrostro LE, Hernandez-Gilsoul T. A Risk Score to Predict Admission to Intensive Care Unit in Patients With COVID-19: The ABC-GOALS Score. medRxiv [Internet]. 2020 Jan 1;2020.05.12.20099416. Available from: <http://medrxiv.org/content/early/2020/05/30/2020.05.12.20099416.abstract>
28. Wong HYF, Lam HYS, Fong AHT, Leung ST, Chin TWY, Lo CSY, et al. Frequency and Distribution of Chest Radiographic Findings in COVID-19 Positive Patients. Radiology [Internet]. 2019 Mar 27 [cited 2020 Jul 8];201160. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32216717/>
29. Bello-Chavolla OY, Bahena-López JP, Antonio-Villa NE, Vargas-Vázquez A, González-Díaz A, Márquez-Salinas A, et al. Predicting Mortality Due to SARS-CoV-2: A Mechanistic Score Relating Obesity and Diabetes to COVID-19 Outcomes in Mexico. J Clin Endocrinol Metab [Internet]. 2020 Aug 1 [cited 2022 Feb 14];105(8):2752–61. Available from: <https://academic.oup.com/jcem/article/105/8/2752/5849337>
30. Parra-Bracamonte GM, Lopez-Villalobos N, Parra-Bracamonte FE. Clinical characteristics and risk factors for mortality of patients with COVID-19 in a large data set from Mexico. Ann Epidemiol. 2020 Dec 1;52:93-98.e2.
31. Maza-de la Torre G, Montelongo-Mercado EA, Noyola-Villalobos HF, García-Ruiz A, Hernández-Díaz S, Santiago-Torres M, et al. Epidemiología de los pacientes hospitalizados con COVID-19 en un hospital de tercer nivel. Gac México. 2021 Apr 22;157(3).

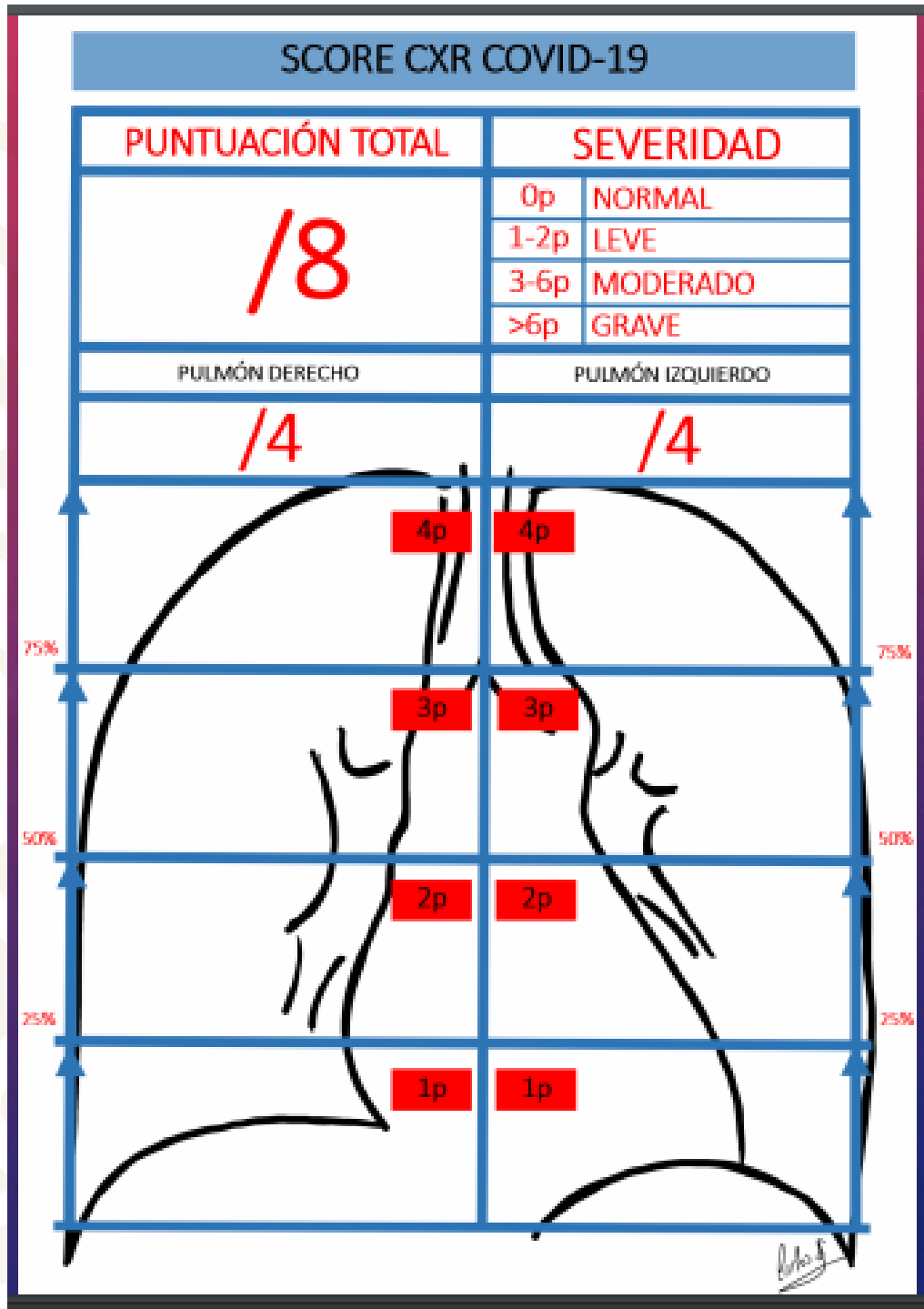


32. Bello-I JM, Le G, Rojas-bernab A, R JM, Fern V, Garc O, et al. Morbidity Trends and Risk of Tuberculosis : Mexico 2007 – 2017. 2019;2019.
33. Eastin C, Eastin T. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. Vol. 58, The Journal of Emergency Medicine. 2020. p. 711–2.
34. Ali R, Qayyum F, Ahmed N, Haroon MZ, Irshad R, Sajjad S, et al. Isaric 4c Mortality Score As A Predictor Of In-Hospital Mortality In Covid-19 Patients Admitted In Ayub Teaching Hospital During First Wave Of The Pandemic. J Ayub Med Coll Abbottabad. 2021 Jan 1;33(1):20–5.
35. Boero E, Rovida S, Schreiber A, Berchiolla P, Charrier L, Cravino MM, et al. The COVID-19 Worsening Score (COWS)—a predictive bedside tool for critical illness. Echocardiography [Internet]. 2021 Feb 1 [cited 2022 Feb 2];38(2):207. Available from: /pmc/articles/PMC8013873/
36. Esteban Ronda V, Ruiz Alcaraz S, Ruiz Torregrosa P, Giménez Suau M, Nofuentes Pérez E, León Ramírez JM, et al. Aplicación de escalas pronósticas de gravedad en la neumonía por SARS-CoV-2. Med Clin (Barc). 2021;157(3):99–105.
37. Al Hassan H, Cocks E, Jesani L, Lewis S, Szakmany T. Clinical Risk Prediction Scores in Coronavirus Disease 2019: Beware of Low Validity and Clinical Utility. Crit care Explor [Internet]. 2020 Oct 19 [cited 2022 Feb 25];2(10):e0253. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33134944/>
38. Lazar Neto F, Marino LO, Torres A, Cilloniz C, Meirelles Marchini JF, Garcia de Alencar JC, et al. Community-acquired pneumonia severity assessment tools in patients hospitalized with COVID-19: a validation and clinical applicability study. Clin Microbiol Infect. 2021 Jul 1;27(7):1037.e1-1037.e8.
39. De Socio GV, Gidari A, Sicari F, Palumbo M, Francisci D. National Early Warning Score 2 (NEWS2) better predicts critical Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) illness than COVID-GRAM, a multi-centre study. Infection [Internet]. 2021;49(5):1033–8. Available from: <https://doi.org/10.1007/s15010-021-01620-x>
40. Covino M, De Matteis G, Burzo ML, Russo A, Forte E, Carnicelli A, et al. Predicting In-Hospital Mortality in COVID-19 Older Patients with Specifically Developed Scores. J Am Geriatr Soc. 2021;69(1):37–43.
41. Knight SR, Ho A, Pius R, Buchan I, Carson G, Drake TM, et al. Risk stratification of patients admitted to hospital with covid-19 using the ISARIC WHO Clinical Characterisation Protocol: Development and validation of the 4C Mortality Score. BMJ. 2020 Sep 9;370.
42. Yildiz H, Castanares-Zapatero D, Hanneke C, Vandermeersch D, Pothen L, Yombi JC. Prospective validation and comparison of COVID-GRAM, NEWS2, 4C mortality score, CURB-65 for the prediction of critical illness in COVID-19 patients. Infect Dis (London, England) [Internet]. 2021 [cited 2022 Jan 31];53(8):640–2. Available from: <https://pubmed-ncbi-nlm-nih-gov.pbidi.unam.mx:2443/33691577/>
43. Doğanay F, Ak R. Performance of the CURB-65, ISARIC-4C and COVID-GRAM scores in terms of severity for COVID-19 patients. Int J Clin Pract [Internet]. 2021 Oct 1 [cited

- 2022 Jan 31];75(10). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/pbidi.unam.mx:2443/34455674/>
44. Ucan ES, Ozgen Alpaydin A, Ozuygur SS, Ercan S, Unal B, Sayiner AA, et al. Pneumonia severity indices predict prognosis in coronavirus disease-2019. *Respir Med Res.* 2021;79(January).
 45. Ngiam JN, Chew NWS, Tham SM, Lim ZY, Li TYW, Cen S, et al. Utility of conventional clinical risk scores in a low-risk COVID-19 cohort. *BMC Infect Dis [Internet]*. 2021 Dec 1 [cited 2022 Feb 2];21(1). Available from: [/pmc/articles/PMC8542362/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8542362/)
 46. Pulse survey on continuity of essential health services during the COVID-19 pandemic: interim report, 27 August 2020 [Internet]. [cited 2022 Mar 2]. Available from: https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-EHS_continuity-survey-2020.1
 47. Nogueira SÁR, de Oliveira SCS, de Carvalho AFM, Neves JMC, da Silva LSV, da Silva Junior GB, et al. Renal changes and acute kidney injury in covid-19: a systematic review. *Rev Assoc Med Bras [Internet]*. 2020 Sep 1 [cited 2022 Feb 2];66Suppl 2(Suppl 2):112–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32965368/>
 48. Gabarre P, Dumas G, Dupont T, Darmon M, Azoulay E, Zafrani L. Acute kidney injury in critically ill patients with COVID-19. *Intensive Care Med.* 2020 Jul 1;46(7):1339–48.
 49. Cao Y, Liu X, Xiong L, Cai K. Imaging and clinical features of patients with 2019 novel coronavirus SARS-CoV-2: A systematic review and meta-analysis. *J Med Virol [Internet]*. 2020 Sep 1 [cited 2022 Feb 2];92(9):1449–59. Available from: <https://onlinelibrary-wiley-com.pbidi.unam.mx:2443/doi/full/10.1002/jmv.25822>
 50. Covino M, De Matteis G, Burzo ML, Russo A, Forte E, Carnicelli A, et al. Predicting In-Hospital Mortality in COVID-19 Older Patients with Specifically Developed Scores. *J Am Geriatr Soc.* 2021 Jan 1;69(1):37–43.
 51. Zamora J, Abaira V. Análisis de la calidad de los estudios de evaluación de pruebas diagnósticas. *Nefrología.* 2008;28(SUPPL. 2):42–5.
 52. Shi Y, Pandita A, Hardesty A, McCarthy M, Aridi J, Weiss ZF, et al. Validation of pneumonia prognostic scores in a statewide cohort of hospitalised patients with COVID-19. *Int J Clin Pract [Internet]*. 2021 Mar 1 [cited 2022 Feb 2];75(3). Available from: [/pmc/articles/PMC7883205/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7883205/)
 53. Gatti M, Calandri M, Barba M, Biondo A, Geninatti C, Gentile S, et al. Baseline chest X-ray in coronavirus disease 19 (COVID-19) patients: association with clinical and laboratory data. *Radiol Medica [Internet]*. 2020 Dec 1 [cited 2022 Feb 2];125(12):1271–9. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s11547-020-01272-1>
 54. Armiñanzas C, Arnaiz de las Revillas F, Gutiérrez Cuadra M, Arnaiz A, Fernández Sampedro M, González-Rico C, et al. Usefulness of the COVID-GRAM and CURB-65 scores for predicting severity in patients with COVID-19. *Int J Infect Dis.* 2021 Jul 1;108:282–8.
 55. Doğanay F, Ak R. Performance of the CURB-65, ISARIC-4C and COVID-GRAM scores in terms of severity for COVID-19 patients. *Int J Clin Pract.* 2021 Oct 1;75(10).



Anexo 1. RALE score modificado(28).



Anexo 2.

Tabla 8. Resumen de los estudios de validación de la escala COVID GRAM 2020-2021.

Población. Autor	RO AUC (IC 95%)	p	n	Objetivo principal	Edad años media±DE mediana (rango)	No. Comorbilidades (%)	Mortalidad %
Estudio actual	0.77 (0.72-0.79)	<0.001	636	VMI y/o UTI y/o Muerte	56 (47-66) 56±15	0 (40)	56 58*
China <i>Liang et al. 2020</i>	0.88 (0.85-0.91)	<0.001	1590	VMI y/o UTI y/o Muerte	49±16	0 (75)	3.2 8.2*
España (Alicante). <i>Moreno-Pérez Ó et al, 2021</i>	0.72 (0.64-0.80)	---	214	VMI y/o UTI y/o Muerte	60 (48-71)	0 (43)	21.8*
España (Alicante). <i>Esteban Ronda, Violeta et al, 2021</i>	0.86 (0.70-1) 0.76 (0.67-0.85)	0.001 0.001	208	Muerte VMI	63±17	---	13
España (Santander). <i>C. Armiñanzas et al, 2021.</i>	0.78	<0.001	523	UTI y/o Muerte	66±18	0 (40)	14
España y Brasil <i>Lazar Neto F, 2021</i>	0.77 (0.75-0.8)		438 925	Muerte	64.8 (17.5) 59.2 (15.5)		36* 53*
Turquía (Estambul). <i>Doğanay F, Ak R, 2021</i>	0.70 (0.66-0.74) 0.684 (0.64-0.72)	<0.001 <0.001	481	Muerte UTI	67 (52-79)	0 (31)	25
Italia (Umbría). <i>De Socio GV, 2021</i>	0.77 (0.68-0.85)	< 0.0001	121	VMI y/o UTI y/o Muerte	64.5 (13.4)	0 (48.8)	41.3*
Turquía (Esmirna). <i>E.S. Ucan et al, 2021</i>	0.67 (0.57-0.77) 0.86 (0.80-0.91)	---	298	VM/UTI Muerte	62±20	0 (38)	15
Bélgica. <i>Yildiz, H. et al, 2021</i>	0.74 (0.68-0.85) 0.61 (0.47-0.75)	0.001 0.149	101	Muerte UCI	62	0 (49)	19
Italia (Roma). <i>Covino, M. et al,</i>	0.79 (0.72-0.83)	---	210	Muerte	74 (67–82)	4 (3–5)	20

2020							
Italia (Turín) <i>Boero, Enrico et al, 2021</i>	---	---	274	VMI y/o UTI y/o Muerte	68±14	0 (24%)	36*
Singapur <i>Ngiam JN et al, 2021</i>	0.84 (0.78-0.90) 0.84 (0.78-0.90)	<0.001 <0.001	554	UTI VMI	37± 12	0 (80%)	0.5
Estados Unidos (Rhode Island) <i>Shi, Yiyun et al, 2021</i>	0.69 (0.44-0.87) 0.76 (0.52-0.91)	---	257	VMI y/o Muerte Muerte	62±17	2.0 (1.0-3.0)	---
Gales <i>Al Hassan H, 2020</i>	0.64 (0.55-0.72)	0.003	169	UTI o Muerte	73 (59-82)	0 (19%)	34
Reino Unido <i>Knight SR, 2020</i>	0.71 (0.68-0.74)	---	35463	Muerte	73 (59-83)	0 (24%)	32
México (CDMx) <i>Mejía-Vilet JM et al. 2020</i>	0.78 (0.73-0.83)	---	329	UTI	49 (41-60)	0 (30)	33*
*Enfermedad crítica							





NEFROLOGÍA
www.hgm.salud.gob.mx

Dr. Balmis 148
Colonia Doctores
Cuauhtémoc 06720

Con +52 (55) 2789 2000
Ext 1032



2020