



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE  
MÉXICO  
FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO  
HOSPITAL ANGELES CLÍNICA LONDRES**

**FACTORES ASOCIADOS A MAL PRONÓSTICO EN  
PACIENTES CON COVID-19 EN EL SERVICIO DE  
HOSPITALIZACIÓN DEL HOSPITAL ÁNGELES CLÍNICA  
LONDRES**

**TESIS**

QUE PARA OBTENER EL  
TÍTULO DE ESPECIALISTA EN:  
**MEDICINA INTERNA**

PRESENTA:  
**DRA. JESSICA J. HERNÁNDEZ OSORIO**

ASESORES DE TESIS:

DR. DANIEL R. HERNÁNDEZ SALCEDO  
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE ESPECIALIZACIÓN EN  
MEDICINA INTERNA

DR. RAÚL VALENCIA LÓPEZ  
PROFESOR ADJUNTO DEL CURSO DE ESPECIALIZACIÓN EN  
MEDICINA INTERNA

CIUDAD DE MÉXICO, ABRIL 2023





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.

# ÍNDICE

ANTECEDENTES.....	4
<b>CLÍNICA</b> .....	5
<b>CLASIFICACIÓN</b> .....	6
<b>DIAGNOSTICO</b> .....	6
<b>TRATAMIENTO</b> .....	7
<b>PRONOSTICO</b> .....	13
<b>COMPLICACIONES</b> .....	17
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	17
JUSTIFICACIÓN .....	17
OBJETIVOS.....	18
<b>OBJETIVO GENERAL</b> .....	18
<b>OBJETIVOS ESPECIFICOS</b> .....	18
PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN .....	18
HIPOTESIS.....	18
DISEÑO DEL ESTUDIO.....	18
LUGAR Y DURACIÓN.....	18
CRITERIOS DE SELECCIÓN DE MUESTRA .....	19
<b>CRITERIOS DE INCLUSIÓN</b> .....	19
<b>CRITERIOS DE EXCLUSIÓN</b> .....	19
<b>CRITERIOS DE ELIMINACIÓN</b> .....	19
VARIABLES.....	19
RECURSOS .....	23
Recursos humanos.....	23
Recursos materiales.....	24

ANÁLISIS ESTADÍSTICO .....	24
ASPECTOS ÉTICOS .....	24
CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES.....	25
RESULTADOS .....	26
DISCUSIÓN .....	34
CONCLUSIONES.....	36
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	37

## ANTECEDENTES

A finales del 2019, aparecieron casos de una infección desconocida del tracto respiratorio superior en Wuhan, China. La enfermedad se propagó rápidamente en toda la ciudad y eventualmente a todo el país. A principios del 2020 se determinó que estas infecciones fueron originadas por un nuevo coronavirus SARS-CoV-2 (Síndrome Respiratorio Agudo Severo Coronavirus 2), con la enfermedad denominada COVID-19. El 11 de marzo de 2020 se declaró pandemia mundial.

Los coronavirus se descubrieron por primera vez en la década de 1960, casi no había información epidemiológica, genómica o patogénica sobre estos virus, solo que contenían ARN rodeado por una membrana compuesta de proteínas. La apariencia en forma de corona de proteínas en forma de "espiga" de la superficie le dio a la familia del virus el nombre "Corona".<sup>1</sup>

Los virus con esta forma y estructura específicas pertenecen a la familia de *Coronaviridae*, que se agrupan en cuatro géneros: alfa-CoV, beta-CoV, gamma CoV y delta-CoV. A partir del año 2020, se reconocen siete cepas de coronavirus que pueden infectar humanos. Se estima que su genoma ronda los 26-32 kilobases. Se descubrió que estos virus causan enfermedades comunes del tracto respiratorio superior, como el resfriado común.<sup>1</sup> Otras tres cepas de coronavirus que se han identificado en la población humana son SARS-CoV, MERS CoV y SARS-CoV-2.

Al igual que otros coronavirus, el SARS-CoV-2 es un virus de ARN monocatenario de sentido positivo. Las proteínas estructurales principales que se encuentran en la superficie de la membrana son: Spike (S), de membrana (M) y de envoltura (E). La proteína S o spike, se divide en dos subunidades durante la infección celular: la subunidad S1, que contiene dos dominios de unión al receptor que permiten que el virus se una a su célula huésped, y la subunidad S2, que es fundamental para la fusión de la membrana.

El receptor de la célula huésped para la subunidad S1, ACE2 (Enzima Convertidora de Angiotensina 2), es una proteína transmembrana que se encuentra en las células del tejido epitelial de los pulmones, corazón, riñones e intestino. Su función fisiológica primaria es regular la maduración de la hormona peptídica angiotensina, que ayuda a regular la vasoconstricción y presión arterial. La expresión de ACE2 tiene efectos antiinflamatorios que pueden proteger los pulmones contra lesión, mientras que su regulación a la baja por la unión con el SARS-CoV-2 tiene efectos proinflamatorios, que promueven la lesión pulmonar aguda grave.<sup>2</sup>

Más allá de su papel potencial en la patología de COVID 19, este receptor está directamente relacionado con la infectividad y transmisibilidad del virus SARS-CoV-2. El hecho que la infectividad y transmisibilidad del SARS-CoV-2 son más altos que los de SARS-CoV es el resultado de la afinidad de unión de 10 a 20 veces mayor del SARS CoV2 al receptor ACE2.<sup>2</sup>

Una vez que el ARN de las partículas de SARS-CoV-2 inicia su traducción y transcripción, se generan dos procesos: el primero relacionado con la elevada demanda de fabricación de proteínas virales provocando estrés celular que termina en apoptosis de las células diana; mientras que en el segundo, el ARN viral actúa en un patrón molecular asociado a patógenos, que lo lleva a ser reconocido por las células del sistema inmune, iniciándose la cascada de citocinas, la activación y migración de neutrófilos. La respuesta inmune induce la producción incontrolada de citocinas proinflamatorias, este fenómeno se denomina tormenta de citocinas. La tormenta de citocinas es un término general que abarca varios trastornos de desregulación inmunitaria, caracterizado por síntomas constitucionales, inflamación sistémica y disfunción multiorgánica.<sup>2</sup>

## CLÍNICA

El periodo de incubación después de exposición suele ser de 4 a 5 días, puede llegar hasta 14 días, durante este período, el virus puede transmitirse a otras personas.

En un metaanálisis de inicios de la pandemia, se estimó que un 31% de los pacientes infectados no presentaron síntomas.<sup>3</sup>

En una revisión sistemática que incluyó 28 estudios (N = 6,071) la proporción de pacientes infectados asintomáticos varió de 1.4% a 78.3%, con una proporción de 25% de pacientes asintomáticos durante todo el proceso infeccioso (IC 95% 16 – 38%).<sup>4</sup>

Los síntomas más comunes incluyen tos, mialgias, cefalea, diarrea, odinofagia y anomalías en el olfato y el gusto. Se han informado casos de anosmia y ageusia en hasta el 68% de los pacientes y son más comunes en mujeres que en hombres.<sup>5</sup>

Por otro lado, las manifestaciones más frecuentes en pacientes hospitalizados son fiebre (hasta en el 90% de los pacientes), tos no productiva (60% - 86%), disnea (53% - 80%), fatiga (38%), náuseas, vómitos o diarrea (15% - 39%) y mialgias (15% - 44%). Los pacientes también pueden presentarse con síntomas no clásicos, como síntomas gastrointestinales aislados.<sup>6</sup>

En algunas series de pacientes hospitalizados, la disnea se presentó una mediana de 5 a 8 días después del síntoma inicial; su aparición sugiere un empeoramiento de la enfermedad.<sup>5</sup>

Los síntomas menos comunes incluyen producción de esputo, hemoptisis, diarrea, anorexia, odinofagia, dolor torácico y escalofríos.<sup>7</sup>

La neumonía es la manifestación grave más frecuente, caracterizada por fiebre, tos, disnea e infiltrados bilaterales en las imágenes radiográficas de tórax.

No hay síntomas o signos específicos que puedan distinguir de forma fiable el COVID-19 de otras infecciones respiratorias.

Se han descrito diferentes manifestaciones neurológicas, que incluyen ansiedad, depresión, problemas del sueño, cefalea, mialgias, delirium, encefalopatía, agitación, accidentes vasculares cerebrales, crisis convulsivas, coma, meningoencefalitis y síndrome de Guillain Barré. En muchos casos, las manifestaciones neurológicas se presentan sin síntomas respiratorios. Más del 80% de los pacientes con COVID-19 en una cohorte de pacientes hospitalizados experimentaron síntomas neurológicos durante el curso de su enfermedad y estas manifestaciones se asociaron con un riesgo cuatro veces mayor de COVID-19 grave.<sup>8</sup>

## CLASIFICACIÓN

Se ha descrito la siguiente clasificación de acuerdo con la severidad en la presentación clínica:

- Enfermedad leve. Corresponde hasta el 80% de los casos. Se define por la ausencia de signos de severidad.
- Enfermedad grave. Se define por la presencia de disnea, hipoxia (saturación < 90%) o afección mayor al 50% en las imágenes de tórax en las primeras 24 a 48 horas. Corresponde aproximadamente al 15% de los casos.
- Enfermedad crítica. Definida así por la presencia de insuficiencia respiratoria, estado de choque o disfunción multiorgánica. Aproximadamente 5% de los casos.

## DIAGNOSTICO

Debe sospecharse en pacientes con fiebre de inicio reciente y/o síntomas de las vías respiratorias, igualmente en pacientes con enfermedad respiratoria grave sin otra causa clara. Debe interrogarse el antecedente de contacto cercano con un caso probable o confirmado de COVID-19 en los 14 días previos al inicio de los síntomas.

No hay características clínicas específicas que puedan distinguir de manera confiable al COVID-19 de otras infecciones respiratorias virales, sin embargo, varios estudios han sugerido que la pérdida del gusto o del olfato son los síntomas más fuertemente asociados con una prueba de SARS-CoV-2 positiva.<sup>5</sup>

La reacción en cadena de polimerasa en tiempo real (RT-PCR) es una técnica ampliamente utilizada en virología diagnóstica. Se utiliza en todo el mundo para detectar el SARS-CoV-2, está aprobada por la OMS y el Centro para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC). Aunque es la prueba diagnóstica de elección, se han reportado falsos negativos entre el 3% y el 30%. Tiene una sensibilidad reportada entre el 79 - 83% y una especificidad del 100%.<sup>9</sup>

Los resultados de la RT-PCR suelen estar disponibles en un plazo de 2 a 4 horas después de la recolección de las muestras.<sup>9</sup>

La prueba rápida de antígenos puede detectar el virus SARS-CoV-2 en 15-20 minutos. Es rentable, fácilmente aplicable fuera de las instalaciones del laboratorio, no necesita personal calificado y se aplica a muchos pacientes. Una prueba rápida de antígenos se aplica principalmente dentro de los 7 días posteriores al inicio de la infección cuando la carga viral es lo suficientemente alta como para ser detectado por la prueba.

La concentración de anticuerpos de los pacientes infectados se vuelve detectable después de la primera semana del inicio de los síntomas.<sup>9</sup>

Las radiografías de tórax pueden ser normales en una enfermedad temprana o leve. Los hallazgos anormales comunes incluyen consolidaciones y opacidades en vidrio deslustrado, con distribuciones bilaterales, periféricas y basales. También se ha descrito neumotórax espontáneo, aunque es relativamente infrecuente.

La tomografía axial computarizada (TAC) de tórax es más sensible que la radiografía de tórax. En pacientes con COVID-19 demuestra con mayor frecuencia una opacificación en vidrio deslustrado con o sin consolidación. Las anomalías suelen ser bilaterales, tienen una distribución periférica y afectan los lóbulos inferiores. Este estudio tiene una sensibilidad documentada entre el 77 y 97%, especificidad del 56 al 96%.<sup>10</sup>

## TRATAMIENTO

### ANTIVIRALES

El remdesivir es un antiviral análogo de nucleótido que retrasa la replicación del ARN viral. Su metabolito activo, trifosfato de remdesivir, compite con el trifosfato de adenosina endógeno por la incorporación en cadenas de ARN alargadas, provocando la terminación de la síntesis de ARN.<sup>11</sup>

Fue desarrollado para tratar las infecciones por el virus del Ébola y de Marburg, ha mostrado actividad frente a otros virus con ARN monocatenario, como los coronavirus.<sup>12</sup>

En los Estados Unidos, la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA) aprobó el remdesivir para niños hospitalizados mayores de 12 años y adultos con COVID-19, independientemente de la gravedad de la enfermedad.

En un informe provisional del ensayo multinacional SOLIDARITY de pacientes hospitalizados con COVID-19, no hubo diferencia en la mortalidad general a los 28 días entre los 2,750 pacientes asignados aleatoriamente al tratamiento con remdesivir durante 10 días y los 2,708 pacientes asignados a la atención estándar (RR 0.95, IC 95% 0.81 - 1.11).<sup>13</sup>

El ACTT-1 fue un ensayo multinacional, controlado por placebo y aleatorio en 1,062 pacientes. Se administró Remdesivir 10 días, hasta la muerte o alta del paciente. El

85% de los pacientes tenía enfermedad grave y 27% tenía ventilación mecánica invasiva (VMI) u oxigenación por membrana extracorpórea (ECMO) al inicio del estudio. Los pacientes que recibieron Remdesivir tuvieron una mediana de tiempo de recuperación de 10 días (IC 95% 9 a 11), en comparación con 15 días (IC 95% 13 a 18) de los que recibieron placebo. Los beneficios se observaron principalmente en el subgrupo de pacientes que solo recibieron oxígeno de bajo flujo. No hubo diferencias significativas en la mortalidad entre los pacientes que recibieron Remdesivir y los que recibieron placebo (11.4% contra 15.2%, HR 0.73, IC 95% 0.52 - 1.03).<sup>14</sup>

En un metaanálisis de cuatro ensayos que incluyeron a más de 7,000 pacientes con COVID-19, el Remdesivir no redujo la mortalidad (OR 0.9; IC 95% 0.7 - 1.12) ni la necesidad de ventilación mecánica (OR 0.90; IC 95% 0.76 - 1.03) en comparación con la atención estándar o placebo.<sup>15</sup>

La dosis sugerida para adultos es de 200 mg por vía intravenosa el día 1 seguido de 100 mg diarios durante 5 días en total (con extensión a 10 días si no hay mejoría clínica y en pacientes con ventilación mecánica o ECMO).

La farmacocinética de Remdesivir en el contexto de insuficiencia renal es incierta, no se recomienda en pacientes con una tasa de filtración glomerular estimada (TFGe) < 30 ml/min/1.73 m<sup>2</sup> a menos que el beneficio potencial supere el riesgo potencial. Se deben monitorizar las enzimas hepáticas antes y durante la administración de Remdesivir. Las elevaciones de la alanina aminotransferasa (ALT) más de 10 veces el límite superior de la normalidad debe motivar la consideración de su interrupción.

En un estudio, la presencia de anemia, lesión renal aguda, fiebre, hiperglucemia, elevación de transaminasas fueron los efectos adversos más frecuentemente reportados.<sup>14</sup>

## **INMUNOMODULADORES**

Las células inmunitarias innatas reconocen patrones moleculares asociados a patógenos que se expresan después de la invasión viral de las células huésped. Esto desencadena vías que median la liberación de citocinas proinflamatorias que atraen a las células B y T al sitio de la infección. La presencia de vías reguladoras significa que, en la mayoría de los individuos, la respuesta inmune se atenúa a medida que las células B y T eliminan el patógeno. En una proporción de pacientes que desarrollan una enfermedad grave como resultado del SARS-CoV-2, parece haber una disregulación de la respuesta inmune que conduce a la liberación exagerada de citocinas proinflamatorias que inducen daño tisular. Esto puede manifestarse clínicamente con daño alveolar, choque séptico y falla multiorgánica.

## **DEXAMETASONA**

El uso de corticosteroides en el síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA) ha sido objeto de numerosos estudios.

El estudio RECOVERY proporcionó pruebas convincentes del beneficio de los corticosteroides en pacientes con enfermedad COVID-19 que requieren oxígeno. Un

total de 2,104 pacientes recibieron dexametasona 6 mg al día por una media de 7 días. En general, 482 pacientes (22.9%) del grupo de dexametasona y 1,110 pacientes (25.7%) del grupo de atención estándar fallecieron a los 28 días posteriores a la aleatorización (RR ajustado a la edad, 0.83; IC 95% 0.75 - 0.93; P < 0.001). En comparación con la atención estándar (N = 4,321), la mortalidad a 28 días fue significativamente menor en los pacientes con ventilación mecánica (29.3% contra 41.4%; RR 0.64; IC 95% 0.51 a 0.81). En pacientes con ventilación mecánica no invasiva al inicio del estudio se evidenció una reducción relativa del 18% (23.3% contra 26.2%, RR 0.82, IC 95% 0.72 - 0.94). Por el contrario, no se observó un beneficio entre los pacientes que no requirieron oxígeno ni soporte ventilatorio.<sup>16</sup>

En un metaanálisis de 7 estudios que incluyó 1,703 pacientes con COVID-19 crítico, el uso de glucocorticoides redujo la mortalidad a 28 días comparada con el tratamiento estándar o placebo (32% contra 40%, OR 0.66, IC 95% 0.53 - 0.82) y no se asoció con mayor riesgo de eventos adversos graves.<sup>17</sup>

Se sugiere el uso de dexametasona para pacientes con COVID 19 grave, quienes requieren oxígeno suplementario o soporte ventilatorio. La dosis sugerida es de 6 mg diarios por un máximo de 10 días. En caso de no contar con dexametasona, otras opciones pueden ser hidrocortisona 150 mg, metilprednisolona 32 mg o prednisona 40 mg.

Los pacientes que reciben esteroides deben ser monitorizados ante la posibilidad de que se presenten efectos adversos, de los más importantes se incluyen hiperglucemia y sobreinfecciones bacterianas o fúngicas.

## **TOCILIZUMAB**

El tocilizumab es un anticuerpo monoclonal recombinante que se une y bloquea a los receptores de IL-6. A menudo se utiliza para el manejo de artritis reumatoide (AR) y otras enfermedades inflamatorias. Dado que actúa en el receptor y no en la IL-6 circulante, los niveles de IL-6 no son útiles para monitorear la respuesta al tratamiento ya que en realidad pueden subir después de su administración.<sup>18</sup>

El estudio aleatorizado REMAP-CAP ha publicado datos en un artículo preimpreso sobre el efecto de tocilizumab y sarilumab en las 24 horas posteriores al ingreso en cuidados intensivos; 353 pacientes recibieron el primero y 8 el segundo. El estudio encontró una disminución significativa de los días sin soporte vital dentro de las primeras 3 semanas en el grupo de tocilizumab (mediana de 10 frente a 0 en el brazo de placebo). La mortalidad hospitalaria también fue menor (28% contra 36%, P = 0.03).<sup>19</sup>

En un metaanálisis de 27 estudios aleatorizados que incluyó más de 10,000 pacientes hospitalizados con COVID-19, la mortalidad por todas las causas fue menor en quienes recibieron tocilizumab comparado con placebo o atención estándar (OR 0.83, IC 95% 0.74 - 0.92).<sup>20</sup>

Un estudio realizado en Inglaterra que incluyó a 4,116 pacientes con sospecha de COVID-19 o diagnóstico confirmado, presencia de hipoxemia (saturación < 92% con

FiO<sub>2</sub> al 21%) y PCR  $\geq$  75 mg/L; se administró una o dos dosis de tocilizumab y se evidenció una reducción en la mortalidad a 28 días comparada con el tratamiento estándar (31% contra 35%, RR 0.85, IC 95% 0.76 - 0.94).<sup>21</sup>

Se sugiere el uso de tocilizumab a dosis de 8 mg/kg de peso, intravenoso, dosis única, como una opción para las personas que requieren alto flujo de oxígeno o soporte respiratorio más intensivo. También podría utilizarse en pacientes selectos que reciben suplementos de oxígeno de bajo flujo si están progresando clínicamente hacia el oxígeno de alto flujo a pesar del inicio de dexametasona y que tienen marcadores inflamatorios significativamente elevados (por ejemplo, nivel de PCR  $\geq$  75 mg/L).

Los efectos adversos asociados con mayor frecuencia a la administración de tocilizumab son infecciones del tracto respiratorio superior, nasofaringitis, cefalea, aumento de la presión arterial y elevación en niveles de transaminasas hepáticas.

Se debe evitar el tocilizumab en personas con hipersensibilidad al mismo, infecciones graves no controladas distintas a COVID-19, recuento de neutrófilos  $<$  1000 células/microlitro, recuentos de plaquetas  $<$  50,000, alanina aminotransferasa (ALT)  $>$  10 veces el límite superior de lo normal y riesgo elevado de perforación gastrointestinal. El tocilizumab debe usarse con precaución en individuos inmunodeprimidos, ya que se incluyeron muy pocos en los ensayos aleatorizados.

## **BARICITINIB**

El baricitinib es un inhibidor específico de la quinasa Janus (JAK) 1 y 2 administrado por vía oral que se utiliza para tratar artritis reumatoide (AR). Richardson y colaboradores propusieron una justificación para su uso en COVID-19 a través de la inhibición de la vía de señalización JAK-STAT.

El ensayo ACTT-2 evaluó el uso de baricitinib más remdesivir frente a placebo en 1,033 pacientes hospitalizados. Los investigadores observaron un efecto modesto en el resultado primario de la mediana del tiempo hasta la recuperación (definido como alta hospitalaria u hospitalización continua sin necesidad de oxígeno o atención médica), 7 contra 8 días, RR para recuperación 1.16, IC 95% 1.01 - 1.32. Entre los 216 pacientes que recibían oxígeno de alto flujo o ventilación no invasiva al inicio del estudio, la mediana del tiempo de recuperación con baricitinib fue de 10 días frente a 18 días con placebo (RR 1.51, IC 95% 1.10 - 2.08).<sup>22</sup>

En un ensayo aleatorizado, multinacional y controlado con placebo de 1,525 adultos hospitalizados con COVID-19 que no estaban recibiendo ventilación mecánica invasiva, pero tenían al menos un marcador inflamatorio elevado (la mediana de PCR fue de 65 mg/L), se redujo mortalidad a 28 días en pacientes que recibieron baricitinib en comparación con tratamiento estándar o placebo (8.1% contra 13.1%; HR 0.57; IC 95% 0.41 - 0.78); la reducción de la mortalidad se mantuvo a los 60 días. La mayoría de los participantes (79%) también estaban recibiendo glucocorticoides, principalmente dexametasona, y el 20% recibió remdesivir. Entre el subgrupo de pacientes que recibían oxígeno de alto flujo o ventilación no invasiva al inicio del estudio, la

mortalidad con baricitinib fue del 17.5% contra 29.4% con placebo (HR 0.52, IC 95% 0.33 - 0.80).<sup>23</sup>

Se sugiere el baricitinib como una opción para pacientes que requieren alto flujo de oxígeno o ventilación no invasiva y para pacientes seleccionados que están con bajo flujo de oxígeno, pero están progresando hacia la necesidad de niveles más altos de soporte respiratorio a pesar de iniciar la administración de dexametasona.

El baricitinib se administra a una dosis de 4 mg por vía oral una vez al día durante un máximo de 14 días. La dosis se reduce en pacientes con enfermedad renal y no se recomienda su uso si la tasa de filtración glomerular estimada (eGFR) es < 15 ml/min por 1.73 m<sup>2</sup>.

## **ANTICOAGULACIÓN**

La hipercoagulabilidad como consecuencia de las cascadas proinflamatorias es un factor asociado al aumento de mortalidad en pacientes con COVID-19 grave.

Todos los pacientes hospitalizados por COVID-19 deben recibir tromboprolifaxis a menos que esté contraindicada. Se prefiere la heparina de bajo peso molecular (HBPM), pero se puede utilizar heparina no fraccionada (HNF) si no se dispone de la primera o si la función renal está gravemente afectada. La dosis profiláctica es apropiada para pacientes hospitalizados por COVID-19, incluyendo los que se encuentran en UTI. Las dosis profilácticas generalmente son las siguientes: Enoxaparina 40 mg subcutánea una vez al día (para pacientes con TFG >30 mL/min) o 30 mg subcutánea una vez al día (si el TFG está entre 15 y 30 mL/min).

Las personas que no requieren hospitalización por COVID-19 no necesitan tratamiento con agentes antitrombóticos ambulatorios, con raras excepciones. Los pacientes que presenten eventos tromboembólicos deberán recibir anticoagulación a dosis terapéutica, a menos que esté contraindicado.

En un estudio retrospectivo de 2,773 pacientes hospitalizados con COVID-19, en 786 (28%) recibieron anticoagulación profiláctica, esta se asoció con mayor supervivencia hospitalaria en pacientes intubados (71% contra 37%). Los episodios hemorrágicos ocurrieron solo en el 3% de los pacientes anticoagulados y en el 2% de los que no recibieron anticoagulación.<sup>24</sup> Un estudio posterior en el que participaron 4,297 pacientes hospitalizados con COVID-19 grave, en el que el 84% comenzó con anticoagulación profiláctica dentro de las primeras 24 horas de ingreso, se encontró una menor mortalidad a 30 días en comparación con pacientes no anticoagulados (14.3% contra 18.7%).<sup>25</sup>

## **PLASMA CONVALECIENTE**

Se ha planteado la hipótesis de que el plasma convaleciente de individuos que se han recuperado de COVID-19 tiene un beneficio clínico para COVID-19, y en los Estados Unidos, se ha otorgado una autorización de uso de emergencia.

Los ensayos aleatorizados en pacientes hospitalizados no han demostrado un beneficio clínico claro del plasma convaleciente. Por ejemplo, un metaanálisis de cuatro ensayos aleatorios publicados no detectó diferencia en la mortalidad (RR 0.93, IC 95% 0.63 - 1.38). Tampoco hubo diferencias en la duración de la hospitalización y el uso de ventilación mecánica.<sup>26</sup>

## **OTROS**

Se han propuesto muchos otros agentes con efectos antivirales o inmunomoduladores conocidos para su uso en pacientes con COVID-19, pero no hay pruebas suficientes de beneficio clínico.

No se sugiere el uso rutinario de ivermectina, cloroquina / hidroxiclороquina y azitromicina.

La anakinra es un inhibidor de IL-1, citocina proinflamatoria asociada con COVID-19 grave, este fármaco demostró aumentar la probabilidad de recuperación clínica (50.4% contra 26.5%, IC 95% 0.26 - 0.49) y disminuir la mortalidad comparada con placebo (3.2% contra 6.9%, IC 95% 0.21 - 0.98) en un estudio realizado en Italia y Grecia. Sin embargo, existen otros estudios que no mostraron un beneficio clínico.<sup>27</sup>

## **OXIGENOTERAPIA**

La principal morbilidad y mortalidad por COVID-19 se debe en gran parte a neumonía viral aguda que evoluciona al síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA). A medida que los pacientes progresan, se demanda un aumento de la asistencia respiratoria, que a menudo requiere el nivel de atención de la unidad de cuidados intensivos (UCI).

El soporte respiratorio incluye oxigenación con sistemas de flujo alto y bajo, ventilación no invasiva y el uso de otras terapias de rescate (posición decúbito prono).

Para pacientes con insuficiencia respiratoria hipoxémica debido a COVID-19, la oxigenación suplementaria con un sistema de bajo flujo (es decir, hasta 6 L / minuto) a través de cánulas nasales es apropiada como estrategia inicial.

A medida que los pacientes progresan, se necesitan mayores cantidades de oxígeno. Aunque se pueden administrar flujos más altos de oxígeno a través de un sistema de flujo bajo (mascarilla facial simple), cuando se requiere un aporte mayor, se sugiere el uso de cánulas nasales de alto flujo (CNAF), ventilación mecánica no invasiva (VMNI) o ventilación mecánica invasiva (VMI).

Si los pacientes tienen deterioro respiratorio y requieren escalar el soporte ventilatorio, debe investigarse otras causas del deterioro, por ejemplo, tromboembolia pulmonar, edema agudo de pulmón o infarto agudo al miocardio.

La Organización Mundial de la Salud (OMS) sugiere ajustar el tratamiento con oxígeno a un objetivo de saturación  $\geq 94\%$  durante la reanimación inicial y  $\geq 90\%$  para la oxigenación de mantenimiento. Debe evitarse la hiperoxia.

## PRONACIÓN DESPIERTA

Para pacientes hospitalizados con insuficiencia respiratoria hipoxémica debido a COVID-19 que reciben oxígeno o modalidades de apoyo no invasivas se recomienda pasar tanto tiempo como sea posible y seguro en la posición de decúbito prono. Generalmente, se recomienda al menos de 6 a 8 horas en decúbito prono en un período de 24 horas.

En un metaanálisis de 6 estudios, la pronación despierta redujo la tasa de fracaso del tratamiento, definida como un resultado combinado de reintubación o muerte a los 28 días, en comparación con pacientes que no se someten a pronación (40% contra 46%, RR 0.86, IC 95% 0.75 - 0.98). El resultado se debió en gran medida a la reducción en la tasa de intubación (33% contra 40%, HR 0.75, IC 95% 0.62 - 0.91) en lugar de a la mortalidad (21% contra 24%, HR 0.87, IC 95% 0.68 - 1.11).<sup>28</sup>

## PRONOSTICO

En un estudio retrospectivo realizado a 1,002 pacientes atendidos en un hospital de Omán entre marzo y diciembre del 2020, se documentó que el 42% (N = 425) presentó síndrome de distrés respiratorio agudo (SDRA), 41% (N = 413) requirió ventilación mecánica invasiva (VMI) y 43% (N = 473) de los pacientes ingresaron en la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI).<sup>29</sup>

En Estados Unidos de América, un estudio de 592 hospitales que incluyó 64,781 pacientes con COVID-19 confirmado, mostró que el 19.4% de los pacientes requirió tratamiento en la UCI; el 15.9% de los pacientes recibieron ventilación mecánica invasiva; y el 20.3% de los pacientes fallecieron.<sup>30</sup>

Ciertos factores demográficos reportados en la literatura están asociados con mal pronóstico. La edad avanzada es un predictor importante de mortalidad y, por lo tanto, se considera un factor clave en las puntuaciones de riesgo de gravedad clínica propuestas.<sup>31</sup>

En una revisión sistemática y metaanálisis de 27 estudios se estimó que la tasa de mortalidad por infección aumentaba exponencialmente por edad. Encontrando una mortalidad de 0.002% a los 10 años, 0.01% a los 25 años, 0.4% a los 55 años, 1.4% a los 65 años, 4.6% a los 75 años, 15% a los 85 años y mayor del 25% en pacientes mayores de 90 años.<sup>32</sup>

Los datos también sugieren que el sexo masculino es una variable que está asociada de forma independiente con COVID-19 severo.<sup>31</sup>

Las condiciones preexistentes, como enfermedad cardiovascular, enfermedad renal crónica, neumopatías crónicas como EPOC, diabetes mellitus, hipertensión arterial sistémica, inmunosupresión, obesidad y anemia de células falciformes, predisponen a los pacientes a un curso clínico desfavorable y aumentan riesgo de intubación y muerte.<sup>31</sup>

El índice de masa corporal (IMC) mayor a 30, que es un indicador de obesidad, se considera un fuerte predictor de severidad. Un estudio en México encontró que entre 32,583 pacientes (12,304 casos y 20,279 controles) que tenían al menos un trastorno comórbido, la obesidad, seguida de la diabetes y la hipertensión aumentaron el riesgo de infección y de enfermedad severa.<sup>10</sup>

Un estudio de 140 pacientes con neumonía asociada a COVID 19 encontró que la saturación de oxígeno (SpO<sub>2</sub>) > 90.5% predice sobrevida con una sensibilidad del 84.6% y especificidad del 97.2%. Otro estudio identificó un riesgo de deterioro clínico (SDRA, ingreso a UCI o muerte) con saturación debajo de 90% en el servicio de Urgencias (OR 16.6, IC 95% 4 - 68).<sup>33</sup>

Los niveles elevados de hemoglobina glicosilada (HbA1c) se han relacionado con inflamación, hipercoagulación y alta mortalidad.<sup>31</sup>

En un estudio donde se evaluó a 360 pacientes que ingresaron en septiembre 2020 a un centro hospitalario, se identificaron los factores asociados a mortalidad a 30 días. La tasa de mortalidad fue de 14.4%. Se evidenció que la edad (OR 1.057, IC 95% 1.011 - 1.105), insuficiencia cardíaca (OR 7.117, IC 95% 1.579 - 32.087), saturación de oxígeno al ingreso y niveles de ferritina (OR 1.0013, IC 95% 1.000 - 1.002) fueron factores de riesgo independiente para la mortalidad a 30 días.<sup>34</sup>

La proteína C reactiva (PCR), una proteína cuya expresión es impulsada por la Interleucina 6 (IL-6), también es un biomarcador de gravedad en COVID-19. En un estudio de casos y controles se identificó que los pacientes con niveles de PCR mayores a 100 mg/dL tenían mayor riesgo de deterioro clínico (OR 3.62; IC 95% 1.62 - 8), definido como aparición de síndrome de distrés respiratorio agudo severo (SDRA), ingreso a UCI o muerte.<sup>33</sup>

Se han observado niveles altos de procalcitonina (rango normal 0 – 0.1 ng/ml) en pacientes con COVID-19 severa. Este incremento se asocia con hasta 5 veces más probabilidad de presentar un cuadro severo.<sup>35</sup>

La infección viral conduce a cambios dinámicos en los recuentos de leucocitos en sangre periférica.<sup>33</sup> El porcentaje de linfocitos en sangre está inversamente asociado con la gravedad. Un metaanálisis de 20 publicaciones revisadas por pares identificó reducciones estadísticamente significativas en linfocitos totales, linfocitos T CD4 + y CD8 +, linfocitos B y linfocitos NK en pacientes con enfermedad grave de COVID-19 en comparación con pacientes con enfermedad moderada o leve.<sup>31</sup> Una disminución sostenida en el recuento de linfocitos de sangre periférica es un indicador temprano de pacientes con COVID-19 grave / críticamente enfermos.

Los niveles elevados de dímero D sugieren una gran cantidad de degradación de trombina y fibrinólisis, se asocian con mal pronóstico en COVID-19. Un estudio de 343 pacientes con COVID-19 reveló que 12 de 67 pacientes con niveles de dímero D mayor a 2.0 µg/ml durante la admisión murieron en comparación con sólo 1 de 267 pacientes que tenían niveles menores de 2.0 µg/ml (p <0.001; IC 95% 12.9 - 206.7). En otro estudio, los niveles de dímero D mayores a 1.0 µg/mL al ingreso se asociaron con

mayor mortalidad hospitalaria.<sup>31</sup> Un metaanálisis que incluyó 5,872 pacientes con COVID-19 encontró que concentraciones más altas de dímero D se asociaron con la gravedad y mortalidad en estos pacientes. Además, el dímero D mayor a 2.0 mg/L en el momento del ingreso fue un factor de riesgo independiente de aumento de la mortalidad (OR 10.7, IC 95% 1.10 - 94.38) en 248 casos de COVID-19.<sup>36</sup> El seguimiento de las variaciones dinámicas del dímero D es una herramienta de diagnóstico útil para predecir el pronóstico de los pacientes con COVID-19.

Las complicaciones cardíacas relacionadas con COVID-19 se asocian con elevaciones tanto de las troponinas como de los péptidos natriuréticos cerebrales (BNP). En un metaanálisis que incluyó a 17,794 pacientes se demostró que los pacientes con niveles altos de troponina I tenían más probabilidades de tener un pronóstico desfavorable (OR 5.22, IC 95% 2.73 - 7.31,  $p < 0.001$ ).<sup>31</sup> En un estudio que incluyó 416 pacientes, los niveles de troponina I fueron significativamente mayores en los pacientes que se encontraban en UCI ( $P < 0.05$ ).

Se han registrado niveles más elevados de deshidrogenasa láctica (DHL) en pacientes con COVID-19 grave. Según un metaanálisis que incluyó 3,117 pacientes hospitalizados con COVID-19, el valor medio de DHL fue 1.54 veces mayor en pacientes con enfermedad grave (344.48 U/L contra 224.20 U/L).<sup>37</sup> Los niveles de DHL basales elevados se asociaron significativamente con el riesgo de SDRA (HR 1.61; IC 95% 1.44 – 1.79) y mortalidad (HR 1.30; IC 95% 1.11–1.52).<sup>38</sup>

La elevación de transaminasas (aspartato aminotransferasa y alanina aminotransferasa) en pacientes con COVID-19 se asocia a mal pronóstico. Un estudio de 329 pacientes con pruebas de función hepática anormales en el momento de ingreso tuvieron una mayor tasa de traslado a la UCI (20% contra 8%;  $p < 0.001$ ), necesidad de ventilación mecánica (14% vs 6%;  $p = 0.005$ ), lesión renal aguda (22% vs 13%,  $p = 0.009$ ) y mortalidad (21% vs 11%;  $p = 0.009$ ).<sup>39</sup>

La presencia de hipoalbuminemia se ha sugerido como predictor de mortalidad en pacientes con COVID 19.

El índice proteína C reactiva / albúmina ha sido recientemente descrito como un biomarcador pronóstico en patología oncológica, infecciosa y en cuidados críticos, así como en enfermedad cardiovascular (ECV) aguda. Los valores de corte varían significativamente en pacientes con enfermedades agudas y crónicas. En un estudio observacional retrospectivo que incluyó 182 pacientes hospitalizados por COVID-19 se mostró que los pacientes con índice proteína C reactiva / albúmina igual o mayor a 4.34 al ingreso se asoció a mayor mortalidad intrahospitalaria.

Un Índice de Fibrosis Hepática (FIB-4) mayor a 2.67 es un factor de riesgo independiente para COVID-19. Se ha asociado con un riesgo significativamente mayor de ingreso en la UCI y requerimiento de ventilación mecánica (37.8 vs 18.3%,  $p = 0.009$ ).<sup>31</sup>

En un metaanálisis que incluyó 25,278 pacientes con COVID-19, los niveles más altos de creatinina sérica y BUN se asociaron con severidad (creatinina sérica 7.78  $\mu\text{mol/L}$ ; IC 95% 4.43 - 11.14,  $P < .00001$ ; BUN 2.12  $\text{mmol/L}$ ; IC 95% 1.74 - 2.50,  $P < .00001$ ).<sup>40</sup>

Los niveles elevados de ferritina sérica se asociaron con mortalidad y enfermedad severa. Un estudio que incluyó a 141 pacientes con COVID-19 evidenció que la hiperferritinemia (ferritina sérica  $> 500 \mu\text{g/L}$ ) se observó en todos los pacientes graves al ingreso.<sup>36</sup> Un metaanálisis que incluyó 25 estudios con 5,350 pacientes mostró que los niveles altos de ferritina sérica se asociaron con un peor pronóstico y desarrollo de SDRA.<sup>41</sup> Wu y colaboradores informaron que los pacientes con SDRA tenían niveles de ferritina sérica significativamente más altos que los pacientes que no desarrollaron SDRA (1,029.28  $\text{ng/ml}$  contra 457.66  $\text{ng/ml}$ ,  $p < 0.01$ ).<sup>38</sup>

En un estudio que incluyó 280 pacientes hospitalizados con COVID-19 crítico, se midió el índice  $\text{SpO}_2/\text{FiO}_2$  los días 1, 3, 7, 14 y 28 desde el ingreso; 112 pacientes fallecieron a los 28 días de la admisión. Se evidenció una disminución del índice  $\text{SpO}_2/\text{FiO}_2$  en los primeros días de internamiento de los pacientes que no sobrevivieron.

La herramienta Puntaje Nacional de Alerta Temprana (NEWS) y su modificación, el NEWS 2, están validados para la identificación del deterioro de pacientes en una variedad de condiciones y entornos clínicos. Ambas escalas son útiles para la detección de sepsis.<sup>42</sup> En un estudio retrospectivo que incluyó 663 pacientes, se reportó mortalidad temprana, dentro de las primeras 48 horas, en 53 pacientes (8.3%). La escala con mejor capacidad para predecir la mortalidad precoz fue el NEWS 2, con un área bajo la curva de 0.825 (IC 95% 0.75 - 0.89).<sup>43</sup>

En un estudio retrospectivo que incluyó 339 pacientes con diagnóstico de COVID-19 se evidenció que utilizar la escala de MEWS desde el servicio de Urgencias fue útil para predecir mortalidad a 28 días, con un área bajo la curva de 0.833 (IC 95% 0.777 - 0.888,  $p < 0.001$ ).<sup>44</sup>

Liang y colaboradores validaron una herramienta (COVID-GRAM) para predecir el desarrollo de COVID-19 crítica. Se evalúan 10 variables para clasificar a los pacientes en riesgo bajo (0.7% de probabilidad), medio (7.3%) o alto (59.3%) de desarrollar una enfermedad crítica.<sup>45</sup> Los puntajes altos de COVID-GRAM podrían justificar mayor vigilancia y tratamiento, mientras que los puntajes bajos solo podrían requerir observación.

Un equipo de investigadores en México creó un puntaje predictivo de ingreso a UCI en COVID-19, el ABC-GOALS. Las áreas bajo la curva de los modelos clínico (ABC-GOALS<sub>c</sub>), clínico + laboratorio (ABC-GOALS<sub>cl</sub>), clínico + laboratorio + imagen (ABC-GOALS<sub>clx</sub>) fueron 0.79 (IC 95% 0.74 - 0.83) y 0.77 (IC 95% 0.71 - 0.83); 0.86 (IC 95% 0.82 - 0.90) y 0.87 (IC 95% 0.83 - 0.92); 0.88 (IC 95% 0.84 - 0.92) y 0.86 (IC 95% 0.81 - 0.90) en las cohortes de derivación y validación, respectivamente. Concluyeron que es útil para predecir oportunamente la necesidad de ingreso a UCI.<sup>46</sup>

En un estudio retrospectivo que incluyó 313 pacientes con COVID-19 se evaluó la utilidad del índice rápido de gravedad en COVID-19 (qCSI) para predecir ingreso a UCI y

mortalidad intrahospitalaria. Se evidencio un área bajo la curva de 0.761 y 0.711 respectivamente.<sup>47</sup>

## COMPLICACIONES

Algunos pacientes que inicialmente no presentaron síntomas pueden desarrollar algunas complicaciones, dentro de las más frecuentes se encuentran insuficiencia respiratoria aguda, complicaciones cardiovasculares (arritmias, infarto agudo al miocardio, insuficiencia cardiaca), tromboembólicas (tromboembolismo venoso, tromboembolia pulmonar, trombosis arteriales de las extremidades), neurológicas (encefalopatía, crisis convulsivas, déficit motor o sensitivo), inflamatorias (síndrome de Guillain Barré) o infecciones sobreagregadas.

En un estudio multicéntrico (N = 64,781), se encontró que la complicación aguda más frecuente fue SDRA (30.8%; N = 19,960), seguida de lesión renal aguda (18.8%; N = 12,181) y sepsis (18.6%; N = 12,039).<sup>30</sup>

El delirio es una complicación neuropsiquiátrica frecuente en los pacientes con enfermedades respiratorias agudas. Se caracteriza por disfunción cerebral aguda. Un estudio realizado en México, incluyo 1,017 pacientes (64.2% hombres, edad media de 54 años) de los cuales el 16.3% (N = 166) desarrollo delirium (hiperactivo en el 75.3%).<sup>48</sup>

## PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La COVID-19 se ha convertido en unos de los principales problemas de salud pública a nivel mundial. En México, durante la pandemia el número de casos acumulados y de defunciones se ha concentrado en el centro del país, generando altas tasas de ocupación hospitalaria que requiere gestión de recursos humanos y materiales.

## JUSTIFICACIÓN

En las últimas semanas ha habido un incremento en el número de casos de COVID-19 y consecuentemente de los pacientes ingresados en nuestro hospital. Este estudio permitirá conocer los factores de riesgo asociados a mortalidad intrahospitalaria, requerimiento de traslado a UTI y VMI. Dicho conocimiento será útil para mejorar la toma de decisiones, con ello, la optimización de recursos humanos y materiales para su atención.

## OBJETIVOS

### OBJETIVO GENERAL

Identificar los factores asociados a mal pronóstico en pacientes con COVID-19 en el servicio de hospitalización del Hospital Angeles Clínica Londres en el periodo de enero a agosto 2021.

### OBJETIVOS ESPECIFICOS

Conocer las características demográficas de los pacientes con COVID-19 en el servicio de hospitalización del Hospital Angeles Clínica Londres.

## PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Cuáles son los factores asociados a mal pronóstico en pacientes con COVID-19 en el servicio de hospitalización del Hospital Angeles Clínica Londres?

## HIPOTESIS

Hipótesis Nula (H0): No existe ningún factor asociado a mal pronóstico en pacientes con COVID-19 en el Hospital Angeles Clínica Londres.

Hipótesis Alterna (H1): Existe algún factor asociado a mal pronóstico en pacientes con COVID-19 en el Hospital Angeles Clínica Londres.

## DISEÑO DEL ESTUDIO

Descriptivo, observacional, retrolectivo, longitudinal.

## LUGAR Y DURACIÓN

Servicio de hospitalización del Hospital Angeles Clínica Londres, de enero a agosto 2021.

# CRITERIOS DE SELECCIÓN DE MUESTRA

## CRITERIOS DE INCLUSIÓN

- Pacientes con diagnóstico de COVID 19 por RT-PCR SARS COV2.
- Pacientes mayores de 18 años.
- Pacientes ingresados a servicio de hospitalización.

## CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- Pacientes ingresados inicialmente a la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) con diagnóstico de COVID-19.
- Pacientes ingresados a piso de hospitalización procedentes de la UCI.
- Pacientes menores de 18 años.

## CRITERIOS DE ELIMINACIÓN

- Expediente con datos incompletos

## VARIABLES

VARIABLE	DEFINICIÓN	TIPO DE VARIABLE	Escala de medición
Edad	Tiempo transcurrido desde el nacimiento hasta el momento de la inclusión	Cuantitativa Continua	Años
Sexo	Características biológicas y fisiológicas que definen al hombre y la mujer	Cualitativa Nominal	Hombre Mujer
Sobrepeso	Índice de masa corporal > 25	Cualitativa Dicotómica	Si No
Obesidad	Índice de masa corporal > 30	Cualitativa Dicotómica	Si No
Diabetes mellitus	Enfermedad crónica caracterizado por niveles elevados de glucosa en sangre	Cualitativa Dicotómica	Si No
Hipertensión arterial sistémica	Enfermedad crónica	Cualitativa Dicotómica	Si No

	caracterizada por aumento de la presión en el interior de las arterias		
EPOC	Enfermedad pulmonar inflamatoria crónica que causa obstrucción de flujo de aire	Cualitativa Dicotómica	Si No
Vacunación COVID19	Sustancia o grupo de sustancias destinadas a estimular la respuesta del sistema inmunitario ante el SARS COV2	Cualitativa Dicotómica	Si No
Vacunación COVID19	Sustancia o grupo de sustancias destinadas a estimular la respuesta del sistema inmunitario ante el SARS COV2	Cualitativa Nominal	Pfizer AstraZeneca Sinovac CanSino Sputnik V Moderna
Tiempo de inicio de los síntomas	Tiempo que ha transcurrido desde el primer síntoma hasta que ingresa a hospitalización	Cuantitativa Discontinua discreta /	Días
Gravedad	Clasificación de severidad de la presentación clínica	Cualitativa Nominal	Leve Moderada Grave
Frecuencia cardiaca	Numero de contracciones del corazón durante un minuto	Cuantitativa Discontinua Discreta /	Latidos por minuto
Frecuencia respiratoria	Numero de respiraciones durante un minuto	Cuantitativa Discontinua Discreta /	Respiraciones por minuto
Saturación de oxígeno	Nivel de oxigenación en sangre	Cuantitativa Discontinua Discreta /	Porcentaje
qSOFA	Acrónimo para Evaluación secuencial de falla	Cuantitativa Discontinua	1 2 3

	orgánica rápida. Escala útil para la detección de pacientes con sospecha de infección y probabilidad de presentar una evolución desfavorable.		
MEWS	Acrónimo para Escala de Alertamiento Temprano Modificada ( <i>Modified Early Warning Score</i> ) permite evaluar el riesgo de deterioro clínico.	Cualitativa Nominal	Verde Amarillo Naranja Rojo
NEWS 2	Acrónimo para Escala Nacional de Alertamiento Temprano ( <i>National Early Warning Score 2</i> ) permite evaluar el riesgo de deterioro clínico.	Cualitativa Nominal	Bajo Bajo – medio Medio Alto
CALL SCORE	Escala utilizada para predecir el riesgo de predicción de la neumonía por COVID 19.	Cualitativa Nominal	Clase A Clase B Clase C
COVID GRAM	Escala pronostica específica para COVID 19, que evalúa la probabilidad de ingreso a UTI, necesidad de VMI y muerte.	Cualitativa Nominal	Bajo Medio Alto
ABC GOALS	Escala pronostica que predice la probabilidad de	Cuantitativa Discontinua	< 3 4 – 9 10 - 17

	ingreso a UTI		
qCSI	Escala pronostica que predice enfermedad respiratoria critica en 24 horas	Cuantitativa Discontinua	<3 4 – 6 7 – 9 10 - 12
ADE	Mide la variación en volumen y tamaño de los glóbulos rojos	Cuantitativa Discontinua	Porcentaje
Linfocitos	Tipos de glóbulos blancos que desempeñan varias funciones en el sistema inmunológico.	Cuantitativa Discontinua	Linfocitos por microlitro
Dimero D	Producto de la degradación de fibrina	Cuantitativa Discontinua	ng/ml
Ferritina	Proteína que almacena hierro	Cuantitativa Discontinua	ng/ml
PCR	Proteína plasmática producida principalmente en el hígado, aumenta sus niveles en respuesta a la inflamación.	Cuantitativa Discontinua	mg/L
Procalcitonina	Polipéptido precursor de la calcitonina. Suele utilizarse como marcador de infección bacteriana.	Cuantitativa Discontinua	ng/ml
DHL	Enzima catalizadora de la reacción desde piruvato a lactato	Cuantitativa Discontinua	U/L
Albumina	Proteína sérica sintetizada en el hígado	Cuantitativa Discontinua	g/dl
Oxigeno suplementario	Administración de oxígeno por arriba de la concentración atmosférica (>21%)	Cualitativa Nominal	Si No

	con fines terapéuticos		
Tratamiento con esteroide	Medicamento antiinflamatorio e inmunosupresor	Cualitativa Dicotómica	Si No
Profilaxis antitrombótica	Procedimiento farmacológico destinado a prevenir la TVP y TEP	Cualitativa Dicotómica	Si No
Tratamiento con Tocilizumab	Anticuerpo monoclonal humanizado que inhibe los receptores de IL-6	Cualitativa Dicotómica	Si No
Ingreso a UTI	Criterios de ingreso para ingreso a áreas especializadas, por ejemplo, requerimiento de soporte vital.	Cualitativa Dicotómica	Si No
Ventilación mecánica invasiva	Procedimiento de respiración artificial a través de una cánula endotraqueal o cánula de traqueostomía.	Cualitativa Dicotómica	Si No
Mortalidad intrahospitalaria	Muerte por cualquier causa durante la hospitalización	Cualitativa Dicotómica	Si No

## RECURSOS

### Recursos humanos

La recolección de datos, revisión de expedientes, análisis de información y presentación de resultados se realizaron por la autora de esta tesis. Los asesores en este estudio fueron el Dr. Daniel R. Hernández Salcedo y el Dr. Raúl Valencia López. Se contó con autorización y colaboración del Sr. Jaime J. Villegas Chávez, jefe de Archivo Clínico y Bioestadística del H. A. Clínica Londres.

## Recursos materiales

El material utilizado en este estudio fue el siguiente:

- Expedientes clínicos.
- Computadora.
- Software Excel de Microsoft Office
- Software Word de Microsoft Office
- Programa estadístico de libre acceso RStudio (versión 1.4.1717 – © 2009-2021 RStudio, Inc.; La Jolla, California, EUA).

## ANÁLISIS ESTADÍSTICO

El análisis estadístico se realizó con el programa estadístico de libre acceso RStudio (versión 1.4.1717 – © 2009-2021 RStudio, Inc.; La Jolla, California, EUA) basado en el lenguaje R (versión 3.5.2 2018, The R Foundation for Statistical Computing) para MacOS Monterey (versión 12.0). Se utilizaron medidas de tendencia central (medias y desviación estándar de la media o mediana y rango intercuartil) para describir a las variables cuantitativas, mientras que las variables cualitativas fueron descritas mediante números absolutos y proporciones. Para la comparación de proporciones se utilizó prueba exacta de Fisher con corrección de continuidad en el caso de variables cualitativas, mientras que para variables cuantitativas se utilizó U de Mann-Whitney, según se indique y previa prueba de Shapiro-Wilks para evaluar bondad de ajuste a la normalidad. No se realizaron pruebas estadísticas multivariadas porque el número de observaciones no era suficiente en relación con la cantidad de variables estudiadas.

## ASPECTOS ÉTICOS

Este trabajo no requirió de consentimiento informado, ya que la información se obtuvo del expediente clínico. Se respetará la confidencialidad de los pacientes participantes en todo momento. La investigación no supone riesgo para los pacientes ni para sus familiares. El proyecto se encuentra aprobado por el comité de investigación con el número institucional: H.A.C.L.2021-010.

## CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

	Mayo 2021	Julio 2021	Agosto 2021	Septiembre 2021	Octubre 2021	Noviembre 2021	Diciembre 2021
Marco teórico	x						
Elaboración de protocolo		X					
Propuesta de protocolo			X				
Recolección de datos			X	X	X		
Análisis de información					X	X	
Presentación de resultados							X

## RESULTADOS

Se identificaron 91 pacientes que estuvieron hospitalizados en el Hospital Angeles Clínica Londres por COVID-19, comprendido en el período. Todos los pacientes identificados tenían información suficiente en el expediente clínico para ser incluidos en este estudio. Se definió como desenlace primario al compuesto de haber ingresado a la unidad de terapia intensiva (UTI), haber requerido ventilación mecánica invasiva (VMI) o haber fallecido.

Los hallazgos más relevantes de estos desenlaces se muestran en la TABLA 1. Se encontró que 29 pacientes (31.8%) presentaron el desenlace primario compuesto. De estos, 26 pacientes (28.6%) ingresaron a la UTI, 19 (20.9) requirieron VMI y 15 pacientes (16.5%) fallecieron. En contraste, 76 pacientes (83.5%) fueron egresados vivos, la mayoría de los cuales egresaron por mejoría (79.1%) y una proporción mucho menor por traslado o de manera voluntaria (2 pacientes, 2.2% en cada caso).

La causa más comúnmente registrada de ingreso a UTI fue síndrome de dificultad respiratoria del adulto (24 pacientes, 26.4%), y los pacientes fueron ingresados en el día 4 de hospitalización [4.5 días] (mediana [rango intercuartil –RIC]) y en el día 12 [5.8] de evolución de la enfermedad. De manera similar, los momentos en los que requirió VMI fue en el día 4 [6] de hospitalización y en el día 12 [9] de evolución de la enfermedad.

La población fue agrupada y comparada de acuerdo con la presencia o ausencia del desenlace primario.

**TABLA 1. DESENLACES**

<b>Parámetro, n (%)</b>	
Ingreso a la UTI	26 (28.6)
Momento desde hospitalización (día); <i>mediana [RIC], (n)</i>	4 [4.5], (26)
Momento desde inicio de la enfermedad (día); <i>mediana [RIC], (n)</i>	12.5 [5.8], (26)
Motivo de ingreso a UTI	
Choque	2 (2.2)
SDRA	24 (26.4)
No especificado	65 (71.4)
Ventilación mecánica invasiva	19 (20.9)
Momento desde hospitalización (día); <i>mediana [RIC], (n)</i>	4 [6], (19)
Momento desde inicio de la enfermedad (día); <i>mediana [RIC], (n)</i>	12 [9], (19)
Mortalidad	15 (16.5)
Egreso	
Mejoría	72 (79.1)
Traslado	2 (2.2)
Voluntaria	2 (2.2)

*n*, número; RIC, rango intercuartil; SDRA, síndrome de dificultad respiratoria del adulto; UTI, unidad de terapia intensiva

En la TABLA 2 se resumen las características demográficas de la población estudiada. De manera general, 27 (29.7%) de los pacientes fueron mujeres, tenían  $50.4 \pm 18.8$  años (media  $\pm$  desviación estándar) y 10 (11.0%) reportaron haber recibido alguna vacuna contra COVID-19.

La edad de los pacientes que presentaron el desenlace primario fue mayor que la de los pacientes que no lo presentaron ( $59.0 \pm 17.7$  contra  $46.4 \pm 18.1$  años,  $p=0.0016$ , prueba t de Student).

Respecto a los antecedentes patológicos, se encontró que 19 pacientes (20.9%) tenían diagnóstico de hipertensión arterial sistémica (HAS), de los cuales 11 presentaron el desenlace primario en comparación con 8 que no lo presentaron ( $p=0.0113$ , prueba exacta de Fisher; razón de momios –OR– [intervalo de confianza del 95%], 4.1 [1.3-13.7]). De manera similar, se encontraron 11 pacientes con diabetes mellitus, 7 de los cuales presentaron el desenlace (contra 4,  $p=0.0330$ , prueba exacta de Fisher; OR, 4.5 [1.0-23.2]), y el número de comorbilidades fue mayor en los pacientes con el desenlace (1 [2] contra 0 [1],  $p=0.0030$ , prueba U de Mann Whitney). No se encontraron diferencias en las otras variables demográficas y de antecedentes patológicos estudiados, como peso, talla, tabaquismo, enfermedad renal crónica o enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

**TABLA 2. CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS**

**TABLA 2. CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS**

<b>Parámetro</b>	<b>Población (n=91)</b>	<b>Desenlace presente (n=29)</b>	<b>Desenlace ausente (n=62)</b>	<b>p</b>	<b>OR (IC95%)</b>
Mujeres; n (%)	27 (29.7)	7 (24.1)	20 (32.3)	0.4715 <sup>a</sup>	0.7 (0.2-2.0)
Edad (años); <i>media±DE, (n)</i>	50.4±18.8, (91)	59.0±17.7, (29)	46.4±18.1, (62)	<b>0.0016<sup>b</sup></b>	NA
Vacunados; n (%)	10 (11.0)	3 (10.3)	7 (11.3)	>0.9999 <sup>a</sup>	0.9 (0.1-4.4)
<b>Somatometría</b>					
Peso (kg); <i>media±DE, (n)</i>	77.5±12.4, (91)	80.3±13.4, (29)	76.2±11.8, (62)	0.1723 <sup>b</sup>	NA
Talla (m); <i>media±DE, (n)</i>	1.7±0.1, (91)	1.7±0.1, (29)	1.7±0.1, (62)	0.5167 <sup>c</sup>	NA
Índice de masa corporal (kg/m <sup>2</sup> ); <i>media±DE, (n)</i>	27.7±4.2, (91)	28.3±4.2, (29)	27.4±4.1, (62)	0.2590 <sup>b</sup>	NA
<b>Antecedentes patológicos y estilo de vida</b>					
Tabaquismo; n (%)	24 (26.4)	8 (27.6)	16 (25.8)	>0.9999 <sup>a</sup>	1.1 (0.3-3.2)
Hipertensión arterial sistémica; n (%)	19 (20.9)	11 (37.9)	8 (12.9)	<b>0.0113<sup>a</sup></b>	<b>4.1 (1.3-13.7)</b>
Diabetes mellitus; n (%)	11 (12.1)	7 (24.1)	4 (6.5)	<b>0.0330<sup>a</sup></b>	<b>4.5 (1.0-23.2)</b>
Enfermedad renal crónica; n (%)	1 (1.1)	0 (0)	1 (1.6)	>0.9999 <sup>a</sup>	0 (0-83.3)
EPOC; n (%)	2 (2.2)	0 (0)	2 (3.2)	>0.9999 <sup>a</sup>	0 (0-11.4)
Otro; n (%)	25 (27.5)	11 (37.9)	14 (22.6)	0.1388 <sup>a</sup>	2.1 (0.7-6.0)
Número de comorbilidades; <i>mediana [RIC], (n)</i>	0 [1], (91)	1 [2], (29)	0 [1], (62)	<b>0.0030<sup>c</sup></b>	NA
Índice de Charlson; <i>mediana [RIC], (n)</i>	0 [0], (91)	0 [1], (29)	0 [0], (62)	0.1180 <sup>c</sup>	NA

Valor *p* obtenido con prueba exacta de Fisher (*a*), prueba t de Student (*b*) o prueba U de Mann-Whitney (*c*).  
DE, desviación estándar; EPOC, enfermedad pulmonar obstructiva crónica; IC95%, intervalo de confianza del 95%; *n*, número; NA, no aplica; OR, *odds ratio*; RIC, rango intercuartil

En la TABLA 3 se muestran los resultados obtenidos de los parámetros clínicos, fisiológicos y bioquímicos al momento del primer contacto. Sesenta y dos (68.1%) pacientes reportaron disnea, el cual fue más frecuente en los pacientes con el desenlace primario (86.2% versus 59.7%, *p* = 0.0151, prueba exacta de Fisher).

A pesar de que fue más frecuente la presencia de HAS en los pacientes con desenlaces adversos, los valores de presión arterial (sistólica, diastólica o media) no fueron diferentes entre los pacientes con o sin el desenlace.

En contraste, en los pacientes con el desenlace la temperatura fue mayor (37.2±0.8° C versus 36.7±0.7° C, *p* = 0.0061), mientras que la saturación transcutánea de oxígeno fue menor (84.0±6.1% versus 89.1±8.1%, *p* = 0.0002, prueba U de Mann Whitney en ambos casos).

**TABLA 3. PARÁMETROS FISIOLÓGICOS AL INGRESO A URGENCIAS**

Parámetro	Población (n=91)	Desenlace presente (n=29)	Desenlace ausente (n=62)	p
Estancia intrahospitalaria (días) <i>mediana [RIC], (n)</i>	9 [9], (91)	14 [18], (29)	7.5 [6], (62)	<b>0.0002</b>
Tiempo de evolución (días) <i>mediana [RIC], (n)</i>	8 [5], (91)	7 [4], (29)	8 [5], (62)	0.8743
Disnea, n (%)	62 (68.1)	25 (86.2)	37 (59.7)	<b>0.0151</b>
<b>Signos vitales; media±DE, (n)</b>				
Tensión arterial sistólica (mmHg)	125.1±17.3, (91)	127.5±19.8, (29)	124±16.1, (62)	0.4184 <sup>a</sup>
Tensión arterial diastólica (mmHg)	74.7±11.5, (91)	73.9±14.5, (29)	75±10, (62)	0.7179 <sup>a</sup>
Tensión arterial media (mmHg)	91.5±12.2, (91)	91.8±14.6, (29)	91.4±11, (62)	0.9490
Frecuencia cardíaca (latidos/min)	91.2±15.2, (91)	95.3±15.5, (29)	89.3±14.8, (62)	0.0860 <sup>a</sup>
Frecuencia respiratoria (ciclos/min)	21.1±2.4, (91)	21.2±2.6, (29)	21.1±2.4, (62)	0.5317
Temperatura (° C)	36.8±0.8, (91)	37.2±0.8, (29)	36.7±0.7, (62)	<b>0.0061</b>
Saturación transcutánea de oxígeno (%)	87.5±7.9, (91)	84.0±6.1, (29)	89.1±8.1, (62)	<b>0.0002</b>
Fracción inspirada de oxígeno (%)	25.1±10.7, (91)	26.1±12.4, (29)	24.6±10, (62)	0.8174
SaFI	380.6±83.5, (91)	358.9±84.1, (29)	390.7±81.9, (62)	<b>0.0023</b>
Dispositivo para oxigenoterapia, n (%)				0.8140
MBR	7 (7.7)	3 (10.3)	4 (6.5)	
PNS	8 (8.8)	2 (6.9)	6 (9.7)	
ninguno	76 (83.5)	24 (82.8)	52 (83.9)	

Valor p obtenido con prueba U de Mann-Whitney o prueba t de Student (a).

ADE, amplitud de distribución eritrocitaria; DE, desviación estándar; n, número; PCR, proteína C reactiva; RIC, rango intercuartil; SaFI, relación de la saturación transcutánea de oxígeno y la fracción inspirada de oxígeno; UI, unidades internacionales

**TABLA 3. PARÁMETROS FISIOLÓGICOS AL INGRESO A URGENCIAS (CONTINUACIÓN)**

<b>Parámetro</b>	<b>Población (n=91)</b>	<b>Desenlace presente (n=29)</b>	<b>Desenlace ausente (n=62)</b>	<b>p</b>
<i>Valores de laboratorio; media±DE, (n)</i>				
Hemoglobina (g/dL)	14.5±1.8, (90)	14.5±2.2, (29)	14.4±1.6, (61)	0.9483
ADE (%)	14.1±1.5, (90)	14.1±1.7, (29)	14±1.4, (61)	0.6345
Leucocitos (células/μL)	8,665.6±4,591.8, (90)	9,210.3±4,364.9, (29)	8,406.6±4,708.8, (61)	0.2300
Linfocitos (células/μL)	905.9±460.3, (91)	865.9±536, (29)	924.6±423.8, (62)	0.2014
Plaquetas (células/μL)	219.2±101.9, (90)	199.9±84.7, (29)	228.4±108.6, (61)	0.2386
Glucosa (mg/dL)	116.5±37.1, (90)	135.5±46.4, (29)	107.5±27.9, (61)	<b>0.0029</b>
Creatinina (mg/dL)	1.3±2.5, (89)	1.4±1.8, (29)	1.2±2.7, (60)	<b>0.0012</b>
Albúmina (g/dL)	3.3±0.6, (86)	3.2±0.5, (27)	3.3±0.6, (59)	0.2616 <sup>a</sup>
Bilirrubina directa (mg/dL)	0.3±0.1, (80)	0.3±0.2, (25)	0.3±0.1, (55)	0.1836
Proteína C reactiva inicial (mg/L)	115.1±83.9, (82)	143.6±85.3, (28)	100.3±80, (54)	<b>0.0155</b>
Proteína C reactiva a las 48 horas (mg/L)	95±81.5, (72)	125.9±94.3, (24)	79.6±70.3, (48)	<b>0.0280</b>
Relación PCR/albúmina	35.8±31, (82)	47.7±31.4, (26)	30.4±29.4, (56)	<b>0.0073</b>
Procalcitonina (ng/mL)	0.5±2, (76)	0.4±0.7, (26)	0.5±2.4, (50)	<b>0.0003</b>
Dímero D (ng/mL)	425.8±307.6, (85)	454.4±295.3, (29)	411.0±315.4, (56)	0.0830
Deshidrogenasa láctica (UI/L)	358.3±172.1, (85)	448.5±203.2, (26)	318.6±140.9, (59)	<b>0.0004</b>
Ferritina (ng/mL)	1,301.9±1,272.1, (54)	1,940.1±1,574.7, (19)	955.4±926.5, (35)	<b>0.0168</b>
Péptido natriurético cerebral (ng/L)	1,041.9±3,941.6, (41)	1,043.6±1,612.7, (11)	1,041.3±4,531.3, (30)	0.0617

Valor p obtenido con prueba U de Mann-Whitney o prueba t de Student ( $\alpha$ ).

ADE, amplitud de distribución eritrocitaria; DE, desviación estándar; n, número; PCR, proteína C reactiva; RIC, rango intercuartil; SaFI, relación de la saturación transcutánea de oxígeno y la fracción inspirada de oxígeno; UI, unidades internacionales

Respecto de los estudios de laboratorio, en los pacientes con el desenlace los valores de glucosa, creatinina, relación PCR/albúmina, deshidrogenasa láctica, ferritina, proteína C reactiva (PCR) al ingreso y PCR a las 48 horas posteriores al ingreso fueron significativamente mayores, mientras que la procalcitonina fue menor (prueba U de Mann Whitney en todos los casos).

También se estudiaron varias escalas de severidad, generales (como escala de coma de Glasgow, mSOFA – *modified Sequential Organ Failure Assessment*– y qSOFA – *quick Sequential Organ Failure Assessment*–) y específicas para pacientes con COVID-19, cuyos resultados se muestran en la TABLA 4.

Sólo se encontraron diferencias entre los pacientes con y sin el desenlace (prueba U de Mann Whitney en todos los casos) en las escalas específicas, como CALL (*Comorbidity, Age, Lymphocyte, LDH*) (9 [6] contra 7 [3],  $p=0.0218$ ), MEWS (*Modified Early Warning Score*) (2 [3] contra 2 [1],  $p=0.0459$ ), NEWS2 (*National Early Warning Score 2*) (6 [2.2] versus 5 [3],  $p=0.0027$ ) y qCSI (*quick COVID-19 Severity Index*) (5 [0] contra 2.5 [5],  $p=0.0006$ ), con un patrón general de peor estado clínico en los pacientes con el desenlace.

**TABLA 4. ESCALAS DE SEVERIDAD**

<b>Parámetro mediana [RIC], (n)</b>	<b>Población</b>	<b>Desenlace presente</b>	<b>Desenlace ausente</b>	<b>p</b>
Escala de coma de Glasgow	15 [0], (91)	15 [0], (29)	15 [0], (62)	0.9671
qSOFA	0 [1], (91)	1 [1], (29)	0 [1], (62)	0.4427
mSOFA	0 [2], (89)	1 [2], (29)	0 [2], (60)	0.0512
NEWS2	5 [3], (90)	6 [2.2], (28)	5 [3], (62)	<b>0.0027</b>
MEWS	2 [2], (91)	2 [3], (29)	2 [1], (62)	<b>0.0459</b>
CALL				<b>0.0218</b>
A	7 [3], (83)	9 [6], (25)	7 [3], (58)	
B	26 (28.6)	7 (24.1)	19 (30.6)	
C	37 (40.7)	7 (24.1)	30 (48.4)	
C	20 (22.0)	11 (37.9)	9 (14.5)	
qCSI	5 [4], (84)	5 [0], (26)	2.5 [5], (58)	<b>0.0006</b>
CO-RADS, n (%)				0.3036 <sup>a</sup>
1				
2	5 (5.5)	0 (0)	5 (8.1)	
3	2 (2.2)	0 (0)	2 (3.2)	
4	3 (3.3)	0 (0)	3 (4.8)	
5	2 (2.2)	1 (3.4)	1 (1.6)	
	68 (74.7)	24 (82.8)	44 (71.0)	
ABC-GOALS	5 [4], (91)	5 [3], (29)	5 [4], (62)	0.1260

Valor *p* obtenido con prueba U de Mann-Whitney o prueba exacta de Fisher (*a*).  
 CALL, *Comorbidity, Age, Lymphocyte, LDH*; CO-RADS, *COVID-19 Reporting and Data System*; MEWS, *Modified Early Warning Score*; mSOFA, *modified Sequential Organ Failure Assessment*; n, número; NEWS2, *National Early Warning Score 2*; qCSI, *quick COVID-19 Severity Index*; qSOFA, *quick Sequential Organ Failure Assessment*; RIC, rango intercuartil

Una vez que los pacientes fueron ingresados a hospitalización (servicio de Medicina Interna), se estudiaron las variables asociadas con oxigenoterapia; estos resultados se muestran en la TABLA 5.

Entre los hallazgos más relevantes fueron que los pacientes con el desenlace requirieron más frecuentemente alguna modalidad de oxigenoterapia (28 –96.5%– contra 47 –75.8%–, *p* = 0.01712, prueba exacta de Fisher; OR 8.8 [1.22-388.7]), mayor fracción inspirada de oxígeno (FiO<sub>2</sub>) al momento del ingreso (44.0±19.5% contra 32.7±13.1%, *p* = 0.0007) y mayor FiO<sub>2</sub> a las 48 horas (53.7±20.8% contra 33.3±15.3%, *p* < 0.0001; prueba U de Mann Whitney en ambos casos).

También se encontró que era más frecuente que los pacientes con el desenlace presentaran sobreinfección bacteriana (14 –48.3%– pacientes contra 3 –4.8%–, *p* < 0.0001, prueba exacta de Fisher; OR 17.6 [4.2-107.8]).

**TABLA 5. CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DURANTE LA HOSPITALIZACIÓN**

<b>Parámetro media±DE, (n)</b>	<b>Población</b>	<b>Desenlace presente</b>	<b>Desenlace ausente</b>	<b>p</b>
FiO <sub>2</sub> al ingreso a piso (%)	36.3±16.2, (91)	44.0±19.5, (29)	32.7±13.1, (62)	<b>0.0007</b>
FiO <sub>2</sub> a las 48 horas (%)	39.9±19.6, (90)	53.7±20.8, (29)	33.3±15.3, (61)	<b>&lt;0.0001</b>
SatO <sub>2</sub> al ingreso (%)	94.1±2.2, (91)	93.5±2.4, (29)	94.4±2.1, (62)	0.0832

**TABLA 5. CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DURANTE LA HOSPITALIZACIÓN**

SaFI al ingreso	299.2±99.4, (91)	247.6±88.8, (29)	323.4±95.3, (62)	<b>0.0004</b>
PaO <sub>2</sub> al ingreso (mmHg)	76.4±32.3, (73)	78.5±35.9, (26)	75.2±30.5, (47)	0.9266
PAFI al ingreso(mmHg/%)	229.7±120.1, (73)	198.6±108.3, (26)	246.9±123.9, (47)	0.1158
Índice ROX al ingreso	7.1±2.7, (11)	7.1±3.2, (8)	7.2±0.8, (3)	0.9335 <sup>a</sup>
Oxigenoterapia al ingreso, <i>n</i> (%)				<b>0.0033<sup>b</sup></b>
CNAF				
MBR	11 (12.1)	8 (27.6)	3 (4.8)	
PNS	9 (9.9)	3 (10.3)	6 (9.7)	
Ninguno	55 (60.4)	17 (58.6)	38 (61.3)	
	16 (17.6)	1 (3.4)	15 (24.2)	
Oxigenoterapia a las 48 hrs, <i>n</i> (%)				<b>0.0001<sup>b</sup></b>
CNAF	17 (18.7)	9 (31.0)	8 (12.9)	
MBR	8 (8.8)	5 (17.2)	3 (4.8)	
PNS	44 (48.4)	9 (31.0)	35 (56.4)	
VMI	5 (5.5)	5 (17.2)	0 (0)	
Ninguno	16 (17.6)	1 (3.4)	15 (24.2)	
Sobreinfección bacteriana, <i>n</i> (%)	17 (18.7)	14 (48.3)	3 (4.8)	<b>&lt;0.0001<sup>b</sup></b>

Valor *p* obtenido con prueba U de Mann-Whitney, prueba *t* de Student (*a*) o prueba exacta de Fisher (*b*).

DE, desviación estándar; FiO<sub>2</sub>, fracción inspirada de oxígeno; índice ROX, [SatO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>]/frecuencia respiratoria; *n*, número; PAFI, PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>; PaO<sub>2</sub>, presión arterial de oxígeno; SaFI, SatO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>; SatO<sub>2</sub>, saturación transcutánea de oxígeno.

Por su parte, en la TABLA 6 se muestran los resultados relacionados con el tratamiento específico para COVID-19. Sólo en el caso de tocilizumab se encontraron diferencias en la proporción de pacientes con el desenlace (58.6% contra 11.3%, *p* < 0.0001, prueba exacta de Fisher; OR 10.7 [3.4-38.2]).

**TABLA 6. TRATAMIENTO MÉDICO UTILIZADO**

<b>Parámetro n (%)</b>	<b>Población</b>	<b>Desenlace presente</b>	<b>Desenlace ausente</b>	<b>p</b>	<b>OR (IC95%)</b>
Esteroides	59 (64.8)	24 (82.8)	37 (59.7)	0.0972 <sup>a</sup>	2.5 (0.8-8.5)
Dexametasona	59 (64.8)	24 (82.8)	35 (56.5)		
Metilprednisolona	2 (2.2)	0 (0)	2 (3.2)		
Dosis (mg); <i>media±DE, (n)</i>	7.9±10.4, (61)	6.1±0.4, (24)	9±13.2, (37)	0.4578 <sup>b</sup>	
Inicio de tratamiento (día); <i>mediana[RIC], (n)</i>	9 [3], (61)	10 [4.2], (24)	8 [3], (37)	0.4526 <sup>c</sup>	
Tocilizumab	24 (26.4)	17 (58.6)	7 (11.3)	<b>&lt;0.0001<sup>a</sup></b>	<b>10.7 (3.4-38.2)</b>
Dosis (mg); <i>media±DE, (n)</i>	518.5±172, (24)	508.4±162.7, (17)	543.1±204.5, (7)	0.4241 <sup>c</sup>	
Inicio de tratamiento (día); <i>mediana[RIC], (n)</i>	10 [3], (24)	9 [4], (17)	10 [1], (7)	0.4598 <sup>c</sup>	
Remdesivir	4 (4.4)	2 (6.9)	2 (3.2)	0.5896 <sup>a</sup>	2.2 (0.2-31.9)
Dosis (mg); <i>media±DE, (n)</i>	600±0, (4)	600±0, (2)	600±0, (2)	NA	
Inicio de tratamiento (día); <i>mediana[RIC], (n)</i>	8.5 [4], (4)	8.5 [1.5], (2)	9.5 [3.5], (2)	NA	
Tromboprofilaxis	80 (87.9)	27 (93.1)	53 (85.5)	0.4921 <sup>a</sup>	2.3 (0.4-23.1)

Valor *p* obtenido con prueba exacta de Fisher (*a*), prueba t de Student (*b*) o prueba U de Mann-Whitney (*c*).

ADE, amplitud de distribución eritrocitaria; DE, desviación estándar; *n*, número; PCR, proteína C reactiva; RIC, rango intercuartil; SaFI, relación de la saturación transcutánea de oxígeno y la fracción inspirada de oxígeno; UI, unidades internacionales

## DISCUSIÓN

El COVID-19 ha generado millones de muertes a nivel mundial. Es prioridad en la investigación médica identificar factores de riesgo útiles para identificar a los pacientes con mayor probabilidad de sufrir un desenlace desfavorable. Lo anterior puede ayudar a priorizar la atención y gestionar más eficazmente los recursos humanos y materiales.

En el presente estudio buscamos identificar los factores asociados a la presencia del desenlace primario compuesto que incluye requerimiento de atención en UCI, VMI y muerte intrahospitalaria.

Existen características demográficas asociadas al pronóstico de los pacientes con COVID 19. En el presente estudio, la edad de los pacientes fue mayor en aquellos que presentaron el desenlace primario ( $59.0 \pm 17.7$  contra  $46.4 \pm 18.1$  años,  $p = 0.0016$ ). El número de comorbilidades también se asoció a mal pronóstico. Las enfermedades crónicas más frecuentes fueron hipertensión arterial sistémica (HAS) y diabetes mellitus.

Estos datos son compatibles con lo documentado por la Dra. Nuevo Ortega y colaboradores en un estudio español que incluyó 392 pacientes. El antecedente patológico más prevalente fue la hipertensión arterial (46%) y en el análisis bivariado, las variables más claramente asociadas con el desarrollo de enfermedad grave o muerte fueron la edad (71 años contra 57 años), enfermedad cerebrovascular, cardiopatía crónica e hipertensión arterial sistémica.<sup>25</sup>

Un metaanálisis de 12 estudios encontró que los pacientes con diabetes tenían casi el doble de probabilidades de enfermedad grave (OR 1.65, IC 95% 1.23 – 2.08) así como como muerte (OR 2.11, IC 95% 1.35 - 2.87).<sup>26</sup> Un segundo metaanálisis de 13 estudios encontraron que la prevalencia combinada de diabetes era del 22 % entre pacientes con COVID-19 (95%IC 12%-33%).<sup>27</sup>

Los pacientes que presentaron el desenlace tuvieron el doble de días de estancia hospitalaria (14 contra 7.5,  $p 0.0002$ ).

Dentro de los estudios de laboratorio tomados al ingreso del paciente, los asociados con estados proinflamatorios se encuentran elevados en los pacientes con el desenlace compuesto.

La glucosa sérica se encontró más elevada en pacientes con el desenlace ( $135.5 \pm 46.4$  contra  $107.5 \pm 27.9$ ,  $p 0.0029$ ).

La Proteína C Reactiva inicial también se reportó más elevada en los pacientes que presentaron el desenlace ( $143.6 \pm 85.3$  contra  $100.3 \pm 80$ ,  $p 0.0155$ ), así como el seguimiento de la Proteína C reactiva a las 48 horas ( $125.9 \pm 94.3$  contra  $79.6 \pm 70.3$ ,  $p 0.0280$ ). Esta información coincide con lo reportado en un estudio multicéntrico realizado en Nueva York que incluyó a 2,782 pacientes con COVID 19, de los cuales a 2,601 (93.5%) se les midió PCR. Las concentraciones de PCR por encima del valor medio se asociaron con TEV (8.3% contra 3.4%; IC 95% 1.61 – 3.36), LRA (43.0% contra

28.4%; IC 95% 1.76 – 2.52), enfermedad crítica (47.6% contra 25.9%, IC 95% 2.37 – 3.37) y mortalidad (32.2% contra 17.8%; IC 95% 2.11 – 3.18), en comparación con PCR por debajo de la mediana.<sup>51</sup>

La relación PCR/albúmina evalúa simultáneamente la respuesta inflamatoria del huésped y el estado nutricional, podría servir como sustituto indirecto de la gravedad de la enfermedad y se ha reconocido recientemente como un factor pronóstico útil para predecir la mortalidad en pacientes con sepsis, choque séptico y pacientes críticamente enfermos. En el presente estudio se idéntico que los pacientes que presentaron el desenlace tuvieron una relación PCR/albumina mayor ( $47.7 \pm 31.4$  contra  $30.4 \pm 29.4$ ,  $p = 0.0073$ ). En un estudio que incluyó 75 pacientes que fueron hospitalizados por COVID 19, la media de relación PCR/albúmina fue de 6.89 en pacientes que requirieron VMI y de 4.7 en los pacientes que no la requirieron ( $p = 0.036$ ). En el mismo estudio, 15 pacientes fallecieron, la relación PCR/albumina entre estos pacientes también fue estadísticamente significativa (7.74 frente a 4.83,  $p = 0.02$ ).<sup>52</sup>

En un estudio retrospectivo que evaluó a 1,751 pacientes en Wuhan, China, se concluyó que los niveles elevados de DHL fueron un factor de riesgo independiente para muerte intrahospitalaria. En el presente estudio la deshidrogenasa láctica fue significativamente mayor en pacientes que presentaron el desenlace ( $448.5 \pm 203.2$  contra  $318.6 \pm 140.9$ ,  $p = 0.0004$ ).<sup>53</sup>

Por último, los niveles de ferritina fueron mayores en los pacientes con el desenlace ( $1,940.1 \pm 1,574.7$  contra  $955.4 \pm 926.5$ ,  $p = 0.0168$ ). Un estudio realizado en un hospital universitario en Turquía incluyó 257 pacientes con diagnóstico de COVID 19 evaluó los factores de riesgo asociados a mortalidad en los primeros 30 días. La tasa de mortalidad fue de 14.4%. Los niveles de ferritina fueron mayores en los pacientes que fallecieron ( $1,844.4 \pm 860.7$  contra  $540.5 \pm 96.1$ ,  $p = 0.067$ ).<sup>54</sup>

Existen diversas escalas que pretenden identificar a los pacientes con riesgo de deterioro, algunas de ellas se crearon de manera específica para utilizarse en COVID 19.

En el presente estudio las escalas NEWS 2 ( $p = 0.027$ ) y qSCI ( $p = 0.0006$ ) resultaron útiles para identificar a los pacientes que tienen mayor riesgo de deterioro clínico y de presentar el desenlace (ingreso a UTI, requerimiento de VMI, mortalidad hospitalaria). La escala ABC-GOALS fue diseñada en pacientes mexicanos con COVID-19 para identificar a los pacientes con riesgo de requerir ventilación mecánica invasiva, en el presente estudio no se evidenció una diferencia del puntaje en pacientes con y sin el desenlace.

Con respecto a los parámetros relacionados con la oxemia, la saturación transcutánea de oxígeno al ingreso fue menor en los pacientes que presentaron el desenlace ( $84.0\% \pm 6.1\%$  contra  $89.1\% \pm 8.1\%$ ,  $p = 0.0002$ ). En un estudio retrospectivo que incluyó 72 pacientes con COVID-19, la saturación transcutánea de oxígeno fue útil para predecir cualquier requerimiento de VM (AUC 0.9 [0.8 – 0.96], sensibilidad 70%, especificidad 100%, punto de corte valor  $\leq 78\%$ ,  $P < 0.001$ ).<sup>49</sup>

En cociente SpFi (SatO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>) medido al primer contacto con el paciente fue significativamente menor en pacientes que presentaron el desenlace ( $358.9 \pm 84.1$  contra  $390.7 \pm 81.9$ ,  $p 0.0023$ ). Este índice es útil para tener una aproximación al PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> sin la necesidad de tomar una gasometría arterial. En un estudio se evaluó el desempeño de este cociente para predecir el cociente entre la presión parcial de oxígeno arterial y la fracción inspirada de oxígeno (PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>) en pacientes ingresados a un servicio de Urgencias diagnóstico de COVID 19, el área bajo las curvas (ROC) del cociente SatO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> fue de 0.918 (IC 95% 0.885 – 0.950) y 0.901 (IC 95% 0.872 – 0.930) para PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> con valores de 300 y 400 mmHg, respectivamente. El valor predictivo positivo (VPP) de un resultado de SatO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> de 350 para un resultado de PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> inferior a 300 mmHg fue 0.88 (IC 95% 0.84 – 0.91), mientras que el valor predictivo negativo (VPN) del valor de SatO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> de 470 para un valor de PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> inferior a 400 mmHg fue de 0.89 (IC 95% 0.75 – 0.96).<sup>50</sup>

De los 24 pacientes que recibieron Tocilizumab, 17 presentaron el desenlace. Esta relación parece estar afín con los criterios para la administración de dicho fármaco, es decir, se utilizó más en pacientes graves, con ventilación mecánica no invasiva y riesgo de progresión.

## CONCLUSIONES

Se identificaron factores asociados a mal pronóstico, definido como la presencia del desenlace primario compuesto (requerimiento de VMI, traslado a UTI, muerte intrahospitalaria).

Dentro de las características demográficas, la edad y las comorbilidades (HAS y DM) fueron las que tuvieron mayor asociación al desenlace. Además, se identificaron manifestaciones clínicas asociadas a mal pronóstico, estas incluyeron la presentación con disnea, mayor temperatura corporal, menor saturación de oxígeno y SAFI menor al momento del primer contacto con el paciente.

De los paraclínicos, aquellos que demostraron asociación con el pronóstico fueron glucosa sérica, creatinina sérica, proteína C reactiva (PCR), índice PCR / albumina, deshidrogenasa láctica (DHL) y ferritina sérica.

Se han descrito diferentes escalas asociadas al pronóstico de los pacientes con procesos infecciosos en general y con COVID -19 en particular. En el presente estudio se demostró que la escala NEWS 2, MEWS, CALL y qCSI se relacionaron con el desenlace primario. Estas escalas son sencillas de calcularse, por lo que deberían utilizarse de manera estandarizada en la evaluación de los pacientes con COVID – 19 que ingresan a nuestro hospital.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Cassandra L. Atzrodt, Insha Maknoja, Robert D. P. McCarthy, Tiara M. Oldfield, Jonathan Po, Kenny T. L. Ta, Hannah E. Stepp and Thomas P. Clements. A Guide to COVID-19: a global pandemic caused by the novel coronavirus SARS-CoV-2. *The FEBS Journal* 287 (2020) 3633–3650. doi:10.1111/febs.15375
2. Fajgenbaum D, M.D., June C, M.D. Cytokine Storm. *N Engl J Med* 2020;383:2255-73. DOI: 10.1056/NEJMra2026131
3. Buitrago-Garcia D, Egli-Gany D, Counotte MJ, Hossmann S, Imeri H, Ipekci AM, et al. Occurrence and transmission potential of asymptomatic and presymptomatic SARS-CoV-2 infections: A living systematic review and meta-analysis. *PLoS medicine* 2020;17(9):e1003346 *Pubmed Journal*
4. Alene M, Yismaw L, Assemie MA, Ketema DB, Mengist B, Kassie B, et al. : Magnitude of asymptomatic COVID-19 cases throughout the course of infection: A systematic review and meta-analysis. *PloS one* 2021;16(3):e0249090 *Pubmed Journal*
5. Gandhi R, Lynch J, del Rio C. Mild or Moderate Covid-19. *N Engl J Med* 2020;383:1757-66. DOI: 10.1056/NEJMcp2009249
6. Wiersinga J, Rhodes A, Cheng A, et al. Pathophysiology, Transmission, Diagnosis, and Treatment of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) A Review. *JAMA*. 2020;324(8):782-793. doi:10.1001/jama.2020.12839
7. Hu, B., Guo, H., Zhou, P. *et al.* Characteristics of SARS-CoV-2 and COVID-19. *Nat Rev Microbiol* **19**, 141–154 (2021). <https://doi.org/10.1038/s41579-020-00459-7>
8. Liotta EM, Batra A, Clark JR, Shlobin NA, Hoffman SC, Orban ZS, et al. Frequent neurologic manifestations and encephalopathy associated morbidity in Covid-19 patients. *Annals of Clinical and Translational Neurology* 2020;7(11):2221-2230
9. Zahan MN, et al. Diagnosis of COVID-19 in symptomatic patients: An updated review. *Vacunas*. 2021. <https://doi.org/10.1016/j.vacun.2021.06.002>
10. Hernández-Garduño E. Obesity is the comorbidity more strongly associated for Covid-19 in Mexico. A case-control study. *Obes Res Clin Pract*. 2020. <https://doi.org/10.1016/j.orcp.2020.06.001>.
11. Quek E, Tahir H, Kumar P, Hastings R, Jha R. Treatment of COVID-19: a review of current and prospective pharmacotherapies. *Br J Hosp Med*. 2021. <https://doi.org/10.12968/hmed.2021.0112>
12. Nadal M, Jiménez M. Estado actual de los tratamientos para la COVID-19. *FMC*. 2021;28(1):40-56.

13. WHO Solidarity Trial Consortium, Pan H, Peto R, et al. Repurposed Antiviral Drugs for Covid-19 - Interim WHO Solidarity Trial Results. *N Engl J Med* 2021; 384:497.
14. Beigel JH, Tomashek KM, Dodd LE et al. Remdesivir for the treatment of COVID-19 – final report. *N Engl J Med.* 2020;383(19):1813–1826. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2007764>
15. Siemieniuk RA, Bartoszko JJ, Ge L, et al. Drug treatments for covid-19: living systematic review and network meta-analysis. *BMJ* 2020; 370:m2980.
16. The RECOVERY Collaborative Group. Dexamethasone in hospitalized patients with Covid-19. *N Engl J Med.* 2021a;384:693–704. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2021436>
17. WHO Rapid Evidence Appraisal for COVID-19 Therapies (REACT) Working Group, Sterne JAC, Murthy S, et al. Association Between Administration of Systemic Corticosteroids and Mortality Among Critically Ill Patients With COVID-19: A Meta-analysis. *JAMA* 2020; 324:1330.
18. Díaz E, Amézaga Menéndez R, Vidal Cortés P, Escapa MG, Suberviola B, Serrano Lázaro A, et al. Tratamiento farmacológico de la COVID-19: revisión narrativa de los Grupos de Trabajo de Enfermedades Infecciosas y Sepsis (GTEIS) y del Grupo de Trabajo de Transfusiones y Hemoderivados (GTTH). *Med Intensiva.* 2021;45:104-121.
19. REMAP-CAP Investigators, Gordon AC, Mouncey PR, et al. Interleukin-6 Receptor Antagonists in Critically Ill Patients with Covid-19. *N Engl J Med* 2021; 384:1491.
20. WHO Rapid Evidence Appraisal for COVID-19 Therapies (REACT) Working Group, Shankar-Hari M, Vale CL, et al. Association Between Administration of IL-6 Antagonists and Mortality Among Patients Hospitalized for COVID-19: A Meta-analysis. *JAMA* 2021; 326:499.
21. RECOVERY Collaborative Group. Tocilizumab in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised, controlled, open-label, platform trial. *Lancet* 2021; 397:1637.
22. Kalil AC, Patterson TF, Mehta AK, et al. Baricitinib plus Remdesivir for Hospitalized Adults with Covid-19. *N Engl J Med* 2021; 384:795.
23. Marconi VC, Ramanan AV, de Bono S, et al. Efficacy and safety of baricitinib for the treatment of hospitalised adults with COVID-19 (COV-BARRIER): a randomised, double-blind, parallel-group, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet Respir Med* 2021.
24. Paranjpe I, Fuster V, Lala A, et al. Association of Treatment Dose Anticoagulation With In-Hospital Survival Among Hospitalized Patients With COVID-19. *J Am Coll Cardiol* 2020; 76:122.

25. Rentsch CT, Beckman JA, Tomlinson L, et al. Early initiation of prophylactic anticoagulation for prevention of coronavirus disease 2019 mortality in patients admitted to hospital in the United States: cohort study. *BMJ* 2021; 372:n311.
26. Janiaud P, Axfors C, Schmitt AM, et al. Association of Convalescent Plasma Treatment With Clinical Outcomes in Patients With COVID-19: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA* 2021; 325:1185.
27. Kyriazopoulou E, Poulakou G, Milionis H, et al. Early treatment of COVID-19 with anakinra guided by soluble urokinase plasminogen receptor plasma levels: a double-blind, randomized controlled phase 3 trial. *Nat Med* 2021; 27:1752.
28. Ehrmann S, Li J, Ibarra-Estrada M, et al. Awake prone positioning for COVID-19 acute hypoxaemic respiratory failure: a randomised, controlled, multinational, open-label meta-trial. *Lancet Respir Med* 2021.
29. Faryal Khamis, Ziad Memishb, Maher Al Bahrani, Samata Al Dowaiqi, Nenad Pandaka, Zakaryia Al Bolushi, Issa Al Salmi, Ibrahim Al-Zakwani. Prevalence and predictors of in-hospital mortality of patients hospitalized with COVID-19 infection. *Journal of Infection and Public Health* 14 (2021) 759–765.
30. Rosenthal N, Cao Z, Gundrum J, Sianis J, Safo S. Risk factors associated with in-hospital mortality in a US national sample of patients with COVID-19. *JAMA Netw Open* 2020;3(12):e2029058, <http://dx.doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2020.29058>
31. Benjamin Gallo Marin, Ghazal Aghagoli, Katya Lavine, Lanbo Yang, Emily J. Siff, Silvia S. Chiang, Thais P. Salazar-Mather, Luba Dumenco, Michael C Savaria, Su N. Aung, Timothy Flanigan, Ian C. Michelow. Predictors of COVID-19 severity: A literature review. *Rev Med Virol.* 2021;31:e2146.
32. Levin AT, Hanage WP, Owusu-Boaitey N, et al. Assessing the age specificity of infection fatality rates for COVID-19: systematic review, meta-analysis, and public policy implications. *Eur J Epidemiol* 2020; 35:1123.
33. Benjamin Gallo Marin, Ghazal Aghagoli, Katya Lavine, Lanbo Yang, Emily J. Siff, Silvia S. Chiang, Thais P. Salazar-Mather, Luba Dumenco, Michael C Savaria, Su N. Aung, Timothy Flanigan, Ian C. Michelow. Predictors of COVID-19 severity: A literature review. *Rev Med Virol.* 2021;31:e2146.
34. Uzel Şener M, Yıldız M, Kavurgacı S, Öztürk Ergür F, Şener A, Öztürk A. Evaluation of mortality predictors in hospitalized COVID-19 patients: Retrospective cohort study. *Tuberk Toraks* 2021;69(2):196-206
35. Lippi G, Plebani M. Procalcitonin in patients with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19): A meta-analysis. *Clin Chim Acta.* 2020;505:190-191.
36. Gao Y, Ding M, Dong X. et al. Risk factors for severe and critically ill COVID-19 patients: A review. *Allergy.* 2021;76:428–455. DOI: 10.1111/all.14657

37. Bao J, Li C, Zhang K, Kang H, Chen W, Gu B. Comparative analysis of laboratory indexes of severe and non-severe patients infected with COVID-19. *Clin Chim Acta*. 2020;509:180-194. 196.
38. Wu C, Chen X, Cai Y, 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;180(7):934-943.
39. Piano S, Dalbeni A, Vettore E, et al. Abnormal liver function tests predict transfer to intensive care unit and death in COVID-19. *Liver Int*. 2020. <https://doi.org/10.1111/liv.14565>.
40. Shao M, Li X, Liu F, Tian T, Luo J, Yang Y. Acute kidney injury is associated with severe infection and fatality in patients with COVID-19: A systematic review and meta-analysis of 40 studies and 24,527 patients. *Pharmacol Res*. 2020;161:105107.
41. Huang I, Pranata R, Lim MA, Oehadian A, Alisjahbana B. C-reactive protein, procalcitonin, D-dimer, and ferritin in severe coronavirus disease-2019: a meta-analysis. *Ther Adv Respir Dis*. 2020;14:1753466620937175.
42. Kostakis I, Smith G, Prytherch D, et al. The performance of the National Early Warning Score and National Early Warning Score 2 in hospitalised patients infected by the severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2). *Resuscitation* 159 (2021) 150 – 157. <https://doi.org/10.1016/j.resuscitation.2020.10.039>
43. Martín-Rodríguez, F.; Martín-Conty, J.L.; Sanz-García, A.; Rodríguez, V.C.; Rabbione, G.O.; Ruíz, I.C.; Oliva Ramos, J.R.; Castro Portillo, E.; Polonio-López, B.; Enríquez de Salamanca Gambarra, R.; et al. Early Warning Scores in Patients with Suspected COVID-19 Infection in Emergency Departments. *J. Pers. Med*. 2021, 11, 170. <https://doi.org/10.3390/jpm11030170>
44. Aygun H, Eraybar S. The role of emergency department triage early warning score (TREWS) and modified early warning score (MEWS) to predict in-hospital mortality in COVID-19 patients. *Ir J Med Sci*. 2021 Jun 28:1–7. doi: 10.1007/s11845-021-02696-y. Epub ahead of print. PMID: 34184206; PMCID: PMC8238476.
45. Liang W, Liang H, Ou L, et al; China Medical Treatment Expert Group for COVID-19. 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;180(8):1081-1089. doi:10.1001/jamainternmed.2020.2033
46. Mejía-Vilet JM, Córdova-Sánchez BM, Fernández-Camargo DA, et al. Puntaje de riesgo para predecir el ingreso a una unidad de cuidados intensivos en pacientes con Covid-19: puntaje ABC-GOALS. *salud publica mex*. 2021;63(1):1-12.

47. Rodriguez-Nava G, Yanez-Bello MA, Trelles-Garcia DP, Chung CW, Friedman HJ, Hines DW. Performance of the quick COVID-19 severity index and the Brescia-COVID respiratory severity scale in hospitalized patients with COVID-19 in a community hospital setting. *Int J Infect Dis.* 2021 Jan;102:571-576. doi: 10.1016/j.ijid.2020.11.003. Epub 2020 Nov 9. PMID: 33181332; PMCID: PMC7833674.
48. García-Grimshaw M, Chiquete E, Jiménez-Ruiz A, et al. Delirium and Associated Factors in a Cohort of Hospitalized Patients With Coronavirus Disease 2019. *Journal of the Academy of Consultation-Liaison Psychiatry* 2021.
49. Mukhtar A, Rady A, Hasanin A, et al. Admission SpO2 and ROX index predict outcome in patients with COVID-19. *American Journal of Emergency Medicine* 50 (2021) 106–110.
50. Catoire P, Tellier E, Rivière C, et al. Assessment of the SpO2/FiO2 ratio as a tool for hypoxemia screening in the emergency department. *American Journal of Emergency Medicine* 44 (2021) 116–120.
51. Smilowitz N, Kunichoff D, Garshick M, et al. C-reactive protein and clinical outcomes in patients with COVID-19. *European Heart Journal* (2021) 42, 2270 – 2279.
52. Kalabin A, Kumar V, Valdivieso S, Donaldson B. Does C reactive protein/Albumin ratio have prognostic value in patients with COVID-19. *J Infect Dev Ctries* 2021; 15(8):1086-1093. doi:10.3855/jidc.14826
53. Huang Y, Guo L, Chen J, Wu M, Zhang C, Liu Z, Li J, Li K, Xiong Z, Wu Q, Li Z, Luo K, Yuan W, Wu X. Serum Lactate Dehydrogenase Level as a Prognostic Factor for COVID-19: A Retrospective Study Based on a Large Sample Size. *Front Med (Lausanne).* 2022 Jan 4;8:671667. doi: 10.3389/fmed.2021.671667. PMID: 35059407; PMCID: PMC8763698.
54. Önal U, Aydın Güçlü Ö, Akalın H, Aylin Acet Öztürk N, Semet C, Demirdöğen E, Görek Dilektaşlı A, Sağlık İ, Kazak E, Özkaya G, Coşkun F, Ediger D, Heper Y, Ursavaş A, Yılmaz E, Uzaslan E, Karadağ M. Prognostic factors for COVID-19 patients. *J Infect Dev Ctries.* 2022 Mar 31;16(3):409-417. doi: 10.3855/jidc.15845. PMID: 35404844.