

UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

FACULTAD DE MEDICINA



TESIS DOCTORAL

Desarrollo de un modelo predictivo de gravedad en el paciente con COVID-19 asociado a sus características basales, demográficas y factores cardiovasculares.

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTORA

PRESENTADA POR

María del Pilar Nuevo Ortega

Directores:

Pilar Martínez López

Manuel Francisco Jiménez Navarro

Tutor:

Manuel Francisco Jiménez Navarro



UNIVERSIDAD
DE MÁLAGA

AUTORA: María del Pilar Nuevo Ortega

 <http://orcid.org/0000-0002-4600-4045>

EDITA: Publicaciones y Divulgación Científica. Universidad de Málaga



Esta obra está bajo una licencia de Creative Commons Reconocimiento-NoComercial-SinObraDerivada 4.0 Internacional:

Cualquier parte de esta obra se puede reproducir sin autorización pero con el reconocimiento y atribución de los autores.

No se puede hacer uso comercial de la obra y no se puede alterar, transformar o hacer obras derivadas.

<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/legalcode>

Esta Tesis Doctoral está depositada en el Repositorio Institucional de la Universidad de Málaga (RIUMA): riuma.uma.es

UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

FACULTAD DE MEDICINA



**PROGRAMA DE DOCTORADO DE BIOMEDICINA, INVESTIGACIÓN TRASLACIONAL Y
NUEVAS TECNOLOGÍAS EN SALUD**

TESIS DOCTORAL

Desarrollo de un modelo predictivo de gravedad en el paciente con COVID-19
asociado a sus características basales, demográficas y factores
cardiovasculares.

María del Pilar Nuevo Ortega

Directores:

Pilar Martínez López

Manuel Francisco Jiménez Navarro

Tutor:

Manuel Francisco Jiménez Navarro

Málaga, 2025



DECLARACIÓN DE AUTORÍA Y ORIGINALIDAD DE LA TESIS PRESENTADA

Dña. María del Pilar Nuevo Ortega

Estudiante del programa de doctorado en Biomedicina, Investigación Traslacional y Nuevas Tecnologías en Salud de la Facultad de Medicina de la Universidad de Málaga, autor de la tesis presentada para la obtención del título de doctor por la Universidad de Málaga, titulada: “Desarrollo de un modelo predictivo de gravedad en el paciente con COVID-19 asociado a sus características basales, demográficas y factores cardiovasculares”.

Realizada bajo la dirección de Manuel Francisco Jiménez Navarro y Pilar Martínez López, y la tutorización de Manuel Francisco Jiménez Navarro.

DECLARO QUE:

La tesis presentada es una obra original que no infringe los derechos de propiedad intelectual ni los derechos de propiedad industrial u otros, conforme al ordenamiento jurídico vigente (Real Decreto Legislativo 1/1996, de 12 de abril, por el que se aprueba el texto refundido de la Ley de Propiedad Intelectual, regularizando, aclarando y armonizando las disposiciones legales vigentes sobre la materia), modificado por la Ley 2/2019, de 1 de marzo.

Igualmente asumo, ante a la Universidad de Málaga y ante cualquier otra instancia, la responsabilidad que pudiera derivarse en caso de plagio de contenidos en la tesis presentada, conforme al ordenamiento jurídico vigente.

En Málaga, a 6 de noviembre de 2024

Doctorando María del Pilar Nuevo Ortega Fdo.:	Tutor de tesis Manuel F. Jiménez Navarro Fdo.:
Directores de tesis Pilar Martínez López Fdo.:	Manuel F. Jiménez Navarro Fdo.:



D. MANUEL F. JIMÉNEZ NAVARRO,
Catedrático de Cardiología de la Facultad de Medicina de la Universidad de Málaga.

D^a PILAR MARTÍNEZ LÓPEZ,
Facultativo Especialista de Área de Medicina Intensiva del Hospital Universitario Virgen de la Victoria de Málaga.

CERTIFICA/N que D^a MARÍA DEL PILAR NUEVO ORTEGA,
ha obtenido y estudiado personalmente bajo mi dirección los datos clínicos necesarios para la realización de su Tesis Doctoral, titulada “**DESARROLLO DE UN MODELO PREDICTIVO DE GRAVEDAD EN EL PACIENTE CON COVID-19 ASOCIADO A SUS CARACTERÍSTICAS BASALES, DEMOGRÁFICAS Y FACTORES CARDIOVASCULARES**”, que considero tiene el contenido y rigor científico necesario para ser sometido al superior juicio de la Comisión que nombre la Universidad de Málaga para optar a grado de Doctor.

Y que la publicación que avala la presentación de esta tesis y cuya referencia es:

1. Nuevo-Ortega P, Reina-Artacho C, Dominguez-Moreno F, Becerra-Muñoz VM, Ruiz-Del-Fresno L, Estecha-Foncea MA; HOPE Group Hospital Universitario Virgen de la Victoria. Prognosis of COVID-19 pneumonia can be early predicted combining Age-adjusted Charlson Comorbidity Index, CRB score and baseline oxygen saturation. Sci Rep. 2022 Feb 11;12(1):2367. doi: 10.1038/s41598-022-06199-3. PMID: 35149742; PMCID: PMC8837655.

no ha sido utilizada en tesis anteriores ni en la Universidad de Málaga ni en otras Universidades.

Y para que conste, en cumplimiento de las disposiciones vigentes, expido el presente certificado en Málaga a 6 noviembre de 2024.

Director/es:

MANUEL F. JIMÉNEZ NAVARRO

PILAR MARTÍNEZ LÓPEZ

Tutor:

MANUEL F. JIMÉNEZ NAVARRO

A Julito, Mery y Kiko



AGRADECIMIENTOS

Quisiera agradecer a todos aquellos que han hecho posible este trabajo. No caben en estas líneas todos los nombres pero espero mencionar, de alguna manera, a los que me han ayudado durante el proceso.

En primer lugar, a mis directores de tesis: Pilar Martínez López y Manolo Jiménez Navarro.

Gracias Manolo por tu apoyo y perseverancia durante estos años.

Gracias Pilar por todo el tiempo invertido de forma totalmente altruista, por confiar en mí, por transmitirme tu inmensa pasión por la docencia y la labor asistencial, así como el valor del verbo cuidar. Cuidar no sólo al paciente crítico, sino a sus familiares y entorno, y el gran trabajo que hay posteriormente, tras el alta, en los cuidados postUCI.

Al Dr. Ruiz del Fresno, por ser mi faro guía, por introducirme en el mundo de la investigación, por su mente siempre en ebullición y ser el aliento constante para poder seguir aprendiendo y trabajando; sin él este proyecto no hubiese salido adelante.

A la Dra. Estecha Foncea, amiga, gracias por tu ayuda siempre que la necesito, por permitirme formar parte del Servicio de Medicina Intensiva del Hospital Virgen de la Victoria, siendo un ejemplo de superación y de entrega absoluta a la medicina y al paciente.

Especial mención para mi amiga y compañera, la Dra. Reina Artacho, por sus consejos y su ayuda a nivel personal y laboral, por su presencia diaria en mi vida, además de ser un pilar fundamental en la unidad y un ejemplo a seguir. Gracias por hacer que las cosas parezcan fáciles.

A todo el personal de la Unidad de Cuidados Intensivos del Hospital Virgen

de la Victoria, a los compañeros que hicieron las largas jornadas y guardias durante la pandemia menos duras, siempre dispuestos a sacar un momento de desahogo o una sonrisa. Gracias al equipo de enfermería, siempre al pie del cañón, auxiliares, celadores y secretaría, sin ellos no seríamos esta gran unidad que tanta importancia ha cobrado para pacientes y familiares.

Gracias a mi marido, Kiko, por entender todas las horas de dedicación laboral y a este proyecto, dándome fuerzas. Gracias por el tiempo de trabajo juntos, haciéndome disfrutar de la profesión. Gracias, sobre todo, por estar siempre a mi lado, y por la familia que empezamos a formar.

Gracias a mis padres, sin ellos no habría llegado hasta aquí; siempre aconsejando y ayudando para perseguir nuestros sueños. Gracias por enseñarnos lo importante de la vida, el significado del amor y la unidad ante adversidades como es el cáncer infantil. Gracias por la familia que tenemos.

Finalmente, gracias a mis hermanos, Julio José, mi ángel de la guarda, y María Estrella, que dan sentido a mi vida.

ÍNDICE

GLOSARIO DE ABREVIATURAS	17
RESUMEN.....	20
ABSTRACT	21
INTRODUCCIÓN.....	22
4.1 CONSIDERACIONES GENERALES.....	22
4.2 PERSPECTIVA HISTÓRICA DE LA PANDEMIA.....	23
4.2.1 <i>Enfermedades infecciosas. Definición de endemia, epidemia y</i> <i>pandemia.....</i>	23
4.2.2 <i>Pandemias a lo largo de la historia.....</i>	24
4.2.3 <i>Contexto histórico de la pandemia por COVID-19 (4,5).....</i>	26
4.2.4 <i>¿Qué supuso la pandemia por COVID-19? Ámbito social, económico</i> <i>y sanitario.....</i>	28
4.3 ENFERMEDAD CORONAVIRUS 19.....	31
4.3.1 <i>Síntomas.....</i>	31
4.3.2 <i>Eventos tromboembólicos (7,8).....</i>	33
4.3.3 <i>Hipoxia Feliz.....</i>	34
4.3.4 <i>Síndrome post COVID-19.....</i>	37
4.4 SÍNDROME DE DISTRÉS RESPIRATORIO AGUDO.....	39
4.5 EL RETO DE ESTABLECER UN PRONÓSTICO DE FORMA PRECOZ.....	44
4.5.1 <i>Importancia en la identificación de los pacientes que van a desarrollar</i> <i>distrés respiratorio.....</i>	44
4.5.2 <i>Limitaciones de las escalas de gravedad más usadas en el paciente</i> <i>crítico para establecer un pronóstico en los pacientes COVID-19.....</i>	45
4.5.3 <i>Parámetros en los que basamos nuestro estudio.....</i>	47
OBJETIVOS	54
5.1 OBJETIVO PRIMARIO.....	54
5.2 OBJETIVOS SECUNDARIOS.....	54

MATERIAL Y MÉTODOS	55
6.1 DISEÑO DEL ESTUDIO.....	55
6.2 APROBACIÓN ÉTICA Y CONSENTIMIENTO PARA PARTICIPAR.....	55
6.3 PARTICIPANTES Y RECOGIDA DE DATOS.....	56
6.4 PARTICIPACIÓN DE PACIENTES Y CIUDADANOS.....	57
6.5 ADQUISICIÓN DE DATOS.....	57
6.6 ANÁLISIS ESTADÍSTICO.....	58
RESULTADOS	60
DISCUSIÓN	74
LIMITACIONES DEL ESTUDIO	86
CONCLUSIÓN.....	87
BIBLIOGRAFÍA.....	89
MATERIAL SUPLEMENTARIO	97
OTRAS VARIABLES PROBADAS Y NO INCLUIDAS EN EL MODELO PRINCIPAL.....	97
¿CÓMO CALCULAR LA PROBABILIDAD DE UN RESULTADO PARA UN PACIENTE ESPECÍFICO?	98
TRIPOD CHECKLIST UTILIZADO.....	101
PUBLICACIÓN PRINCIPAL.....	104

GLOSARIO DE ABREVIATURAS

APACHE: Evaluación de Salud Crónica y Fisiología Aguda

ARA II: Antagonista de los Receptores de la Angiotensina II

AST: Aspartato Aminotransferasa

ATS: Sociedad Americana Torácica

COVID-19: Coronavirus 19

CO₂: Dióxido de Carbono

CPAP: Presión Positiva Continua en las Vías Respiratorias.

CRB: Confusión, Respiración, Tensión Arterial

CURB-65 (escala): Confusión, Urea, Respiración, Tensión Arterial, Edad 65 años

DAD: Daño Alveolar Difuso

DD: Dímero D

DE: Desviación Estándar

ECA II: Receptor de la Enzima Convertidora de Angiotensina II

ECMO: Oxigenación por Membrana Extracorpórea

EE UU: Estados Unidos

ELISA: Ensayo por Inmunoadsorción Ligado a Enzimas

ESICM: Sociedad Europea de Medicina Intensiva

FiO₂: Fracción Inspirada de Oxígeno

HBPM: Heparina de Bajo Peso Molecular

HOPE COVID-19: Evaluación Predictiva de Resultados de Salud para COVID-19

HUVV: Hospital Universitario Virgen de la Victoria

IAM: Infarto Agudo de Miocardio

IECA: Inhibidor de la Enzima Convertidora de Angiotensina

ISARIC: Consorcio Internacional de Infecciones Respiratorias Agudas Graves y Emergentes

ISARIC 4C: Consorcio de Caracterización Clínica del Coronavirus del Consorcio Internacional de Infecciones Respiratorias Agudas Graves y Emergentes

LDH: Lactato Deshidrogenasa

NAV: Neumonía Asociada a Ventilador

NEWS (escala): Puntuación Nacional de Alerta Temprana 2

ONAF: Oxigenoterapia Nasal de Alto Flujo

OMS: Organización Mundial de la Salud

PaCO₂: Presión Arterial de Dióxido de Carbono

PaFi: relación Presión Arterial de Oxígeno y Fracción Inspirada de Oxígeno. PaO₂ / FiO₂

PaO₂: Presión Arterial de Oxígeno

PCR: Proteína C Reactiva

PCT: Procalcitonina

PEEP: Presión Positiva al Final de la Expiración

PSI (escala): Índice de Gravedad de la Neumonía

qSOFA (escala): Rápida Evaluación de Insuficiencia Orgánica Secuencial

RIQ: Rango Intercuartílico

ROC (curva): curva de Característica Operativas del Receptor

RT-PCR: Reacción en Cadena de la Polimerasa con Transcripción Inversa

SARS: Síndrome Respiratorio Agudo Severo

SARS-CoV-2: Síndrome Respiratorio Agudo Severo Coronavirus 2

SDRA: Síndrome de Distrés Respiratorio Agudo

SOFA (escala): Evaluación de Insuficiencia Orgánica Secuencial

SpO₂: Saturación arterial por Pulsioximetría de Oxígeno

TC: Tomografía Computarizada

TRIPOD: Informe de Transparencia de un Modelo de Predicción Multivariable para el Pronóstico o el Diagnóstico Individual

UCI: Unidad de Cuidados Intensivos

V/Q: relación Ventilación / Perfusión

VMi: Ventilación Mecánica Invasiva

VMNI: Ventilación Mecánica No Invasiva

RESUMEN

En las enfermedades potencialmente graves en general y en la COVID-19 en particular, es vital identificar precozmente a los pacientes que van a desarrollar complicaciones. Una reciente revisión sistemática viva dedicada a los modelos predictivos en COVID-19 (1), evalúa críticamente 145 modelos, 8 de ellos centrados en la predicción de la enfermedad grave y 23 en la mortalidad. Lamentablemente, en los 145 modelos encontraron un riesgo de sesgo lo suficientemente significativo como para finalmente "no recomendar ninguno para uso clínico". Los autores sugieren concentrarse en evitar sesgos en el muestreo y priorizar el estudio de factores predictivos ya identificados, en lugar de la identificación de otros nuevos que suelen depender de la base de datos. Nuestro objetivo es desarrollar un modelo para predecir qué pacientes con neumonía COVID-19 tienen un riesgo elevado de desarrollar una enfermedad grave o morir, utilizando herramientas clínicas básicas y validadas.

Se estudió una cohorte prospectiva de pacientes consecutivos ingresados en un hospital universitario durante la "primera oleada" de la pandemia de COVID-19. Seguimiento hasta el alta hospitalaria. Regresión logística múltiple seleccionando variables según criterios clínicos y estadísticos.

Los resultados fueron: Se evaluaron 404 pacientes consecutivos, 392 (97%) completaron el seguimiento. La edad media fue de 61 años; el 59% eran hombres. La carga media de comorbilidad fue de 2 puntos en el índice de comorbilidad de Charlson ajustado por edad, la CRB fue anormal en el 18% de los pacientes y la saturación basal de oxígeno al ingreso inferior al 90% en el 18%. Un modelo compuesto por el índice de comorbilidad de Charlson ajustado por edad, la puntuación CRB y la saturación basal de oxígeno puede predecir una evolución desfavorable o la muerte con un área bajo la curva ROC de 0,85 (IC 95%: 0,80-0,89), y 0,90 (IC 95%: 0,86 a 0,94), respectivamente.

El pronóstico de la neumonía por COVID-19 puede predecirse, según nuestra muestra estudiada, sin pruebas de laboratorio utilizando dos herramientas clínicas clásicas y un pulsioxímetro de bolsillo.

ABSTRACT

In potentially severe diseases in general and COVID-19 in particular, it is vital to early identify those patients who are going to develop complications. A recent living systematic review dedicated to predictive models in COVID-19 (1), critically appraises 145 models, 8 of them focused on prediction of severe disease and 23 on mortality. Unfortunately, in all 145 models, they found a risk of bias significant enough to finally "not recommend any for clinical use". Authors suggest concentrating on avoiding biases in sampling and prioritising the study of already identified predictive factors, rather than the identification of new ones that are often dependent on the database. Our objective is to develop a model to predict which patients with COVID-19 pneumonia are at high risk of developing severe illness or dying, using basic and validated clinical tools.

We studied a prospective cohort of consecutive patients admitted in a teaching hospital during the "first wave" of the COVID-19 pandemic. Follow-up to discharge from hospital. Multiple logistic regression selecting variables according to clinical and statistical criteria.

The results were: 404 consecutive patients were evaluated, 392 (97%) completed follow-up. Mean age was 61 years; 59% were men. The median burden of comorbidity was 2 points in the Age-adjusted Charlson Comorbidity Index, CRB was abnormal in 18% of patients and basal oxygen saturation on admission lower than 90% in 18%. A model composed of Age-adjusted Charlson Comorbidity Index, CRB score and basal oxygen saturation can predict unfavorable evolution or death with an area under the ROC curve of 0.85 (95% CI: 0.80-0.89), and 0.90 (95% CI: 0.86 to 0.94), respectively.

Prognosis of COVID-19 pneumonia can be predicted without laboratory tests using two classic clinical tools and a pocket pulse oximeter.

INTRODUCCIÓN

4.1 Consideraciones generales.

En el siglo actual, los incidentes que afectan a víctimas en masa se han convertido en un fenómeno global a los que las organizaciones mundiales tratan de dar respuesta a través de protocolos de actuación. Los desastres naturales y aquellos provocados por el hombre, pueden generar tal número de víctimas que puede llegar a superar la capacidad de una zona o una comunidad para satisfacer la demanda de asistencia médica. De esta forma surge la necesidad de una planificación sistemática que incluya quién recibe esa atención y qué tipo de atención.

Durante la reciente pandemia de la enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19) la comunidad médica se encontró con el desafío de una avalancha de pacientes que colapsaron los sistemas sanitarios. Estos pacientes contaban con dos peculiaridades: debían estar aislados lo que suponía una vigilancia deficitaria (en domicilio o en las plantas de los hospitales), y si llegaban a desarrollar una neumonía grave, la probabilidad de fallecer era alta. Por tanto, consideramos necesario elaborar modelos predictivos para identificar de forma precoz aquellos pacientes que progresan a una forma grave, para adelantarnos y saber adecuar la vigilancia y el tratamiento.

Se han desarrollado varios modelos predictivos, algunos de ellos centrados en la predicción de enfermedad grave, y otros en la probabilidad de fallecer, sin embargo, ninguno se recomienda para uso clínico por la complejidad de los factores que son estudiados.

El tema de esta investigación es desarrollar un modelo para predecir qué pacientes con neumonía por COVID-19 tienen alto riesgo de desarrollar enfermedad grave o morir, utilizando herramientas clínicas básicas y validadas.

4.2 Perspectiva histórica de la pandemia.

4.2.1 Enfermedades infecciosas. Definición de endemia, epidemia y pandemia.

La infección se define como la presencia y multiplicación de un microorganismo en los tejidos del huésped mientras que la enfermedad infecciosa es la expresión clínica del proceso infeccioso, traduciendo en signos y síntomas tanto el daño causado por el agente infeccioso como el resultado de la inflamación resultante.

Sin duda alguna, las enfermedades infecciosas representan un importante problema de salud.

Con el desarrollo de los antimicrobianos y la inmunoterapia en las últimas décadas del siglo pasado, se insinuó que en algún momento se alcanzaría el control de estas enfermedades, pero en la actualidad continúa afectando a millones de personas, sobre todo en países con recursos limitados. En nuestro entorno han disminuido claramente, aunque han ido reapareciendo ("emergiendo") enfermedades que se creían controladas, surgiendo otros patógenos (virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), coronavirus, virus de la gripe A H5N1 o H1N1) o incluso microorganismos resistentes a la mayoría de los antimicrobianos disponibles en la actualidad (2).

Debemos diferenciar entre los términos endemia, epidemia y pandemia.

Si consultamos la Real Academia de la Lengua Española:

- Endemia se refiere a una enfermedad que se da habitualmente, o en épocas fijas, en una zona.
- Epidemia es aquella enfermedad que se propaga durante algún tiempo en una zona y afecta simultáneamente a gran número de personas. Debemos añadir que la propagación es rápida y activa, aumentando el número de casos significativamente, pero manteniéndose en un área

geográfica concreta.

- Pandemia, del griego πάνδημος pándēmos 'que afecta a todo el pueblo', compuesto de παν- pan- 'todo' y δῆμος dêmos 'pueblo', hace referencia a la enfermedad epidémica que se extiende a muchos países o que ataca a casi todos los individuos de una localidad o región. Para declarar el estado de pandemia deben cumplirse dos criterios: que la enfermedad afecte a más de un continente y que los casos de cada país no sean importados, sino transmitidos comunitariamente.

4.2.2 Pandemias a lo largo de la historia.

Las pandemias han acompañado a la humanidad desde tiempos remotos.

La Peste es un claro ejemplo. En el siglo XIV se conoció como «peste negra» y provocó la muerte de unos 100 millones de personas (3). Es una enfermedad infecciosa causada por *Yersinia pestis*, una bacteria zoonótica que suele encontrarse en pequeños mamíferos y en las pulgas que los parasitan. El ser humano puede contaminarse por: la picadura de pulgas infectadas; contacto directo con líquidos corporales infectados o materiales contaminados; o por la inhalación de gotas o pequeñas partículas de pacientes con peste neumónica.

Hoy día, la peste puede tratarse fácilmente con antibióticos y la aplicación de las precauciones habituales para evitar la infección. Si bien, en ausencia de un diagnóstico y un tratamiento precoz, la mortalidad es muy elevada, entre el 30% y 60% para la peste bubónica y hasta el 100% en la peste neumónica.

Actualmente, los tres países más endémicos son Madagascar, la República Democrática del Congo y Perú.

Asimismo, surgió al inicio del pasado siglo XX, la denominada gripe española, que, aunque su inicio fue en EE. UU, se extendió de inmediato por Europa durante el último año de la Primera Guerra Mundial provocando gran afectación en España, de ahí que fuese bautizada con dicho nombre. Esta

pandemia tuvo una rápida expansión durante 18 meses con una evolución fulminante, causó una elevada mortalidad y colapsó hospitales en muchos países. Aunque fue en los años posteriores cuando los expertos evaluaron que el agente causal era una mutación de cepa aviar.

De la gripe española sucedieron tres oleadas siendo la última la más letal, en España murieron aproximadamente 260.000 personas, aumentando esta cifra hasta 2 millones en otros países. Es considerada por muchos, la mayor catástrofe sanitaria del siglo XX (3).

Durante los inicios de esta pandemia, se ocultó su rápida expansión por la prensa de los países europeos en conflicto por la guerra; lo que impidió la divulgación de su impacto sobre las vidas humanas.

Y es que, a lo largo de la historia los países no han cooperado lo suficiente para controlar la propagación de enfermedades peligrosas en todo el mundo. A fin de solventar este problema, en abril de 1945 los diplomáticos reunidos en San Francisco para constituir las Naciones Unidas coinciden en que se necesita una organización de ámbito mundial para supervisar la acción internacional en materia de salud y gestan el establecimiento de la Organización Mundial de la Salud (OMS). La Constitución de la OMS entró en vigor el 7 de abril de 1948, fecha que conmemoramos cada año mediante el Día Mundial de la Salud.

Más reciente, a finales del año 2019, se detectó en el continente asiático, en China, en la ciudad de Wuhan, capital de la provincia de Hubei, localizada al oeste de Shanghai, un nuevo coronavirus causante de un brote epidémico inicial que se propagó rápidamente por todo el mundo dando lugar a una severa e inesperada pandemia mundial. Siendo declarada como tal el 11 de marzo de 2020 por la OMS.

El virus fue nombrado Síndrome Respiratorio Agudo Severo Coronavirus-2 (SARS-CoV-2) y la enfermedad que causó dicho virus se denominó enfermedad Coronavirus 2019 (COVID-19).

COVID-19 tiene un amplio espectro de gravedad clínica, desde asintomático o enfermedad leve hasta desencadenar un síndrome de distrés respiratorio agudo (SDRA).

4.2.3 Contexto histórico de la pandemia por COVID-19 (4,5)

En diciembre del 2019 se detectó en la ciudad china de Wuhan un brote de una neumonía de etiología desconocida, que, por aquel entonces, nadie imaginaba lo que iba a suponer.

El 30 de diciembre de 2019 Wuhan reconoció 27 casos de neumonía viral, pero sin clara transmisión de persona a persona; 2 días después tenían 44 casos ingresados en los hospitales. Cuando los mensajes que sugerían el posible regreso de SARS (Severe Acute Respiratory Syndrome; Síndrome Respiratorio Agudo Grave), la Comisión de Salud de Wuhan envió dos órdenes a los hospitales: que se reportasen todos los casos directamente a la Comisión de Salud; y que no hicieran pública ninguna información sin autorización.

Sin embargo, el silencio de las autoridades chinas y la declaración del oftalmólogo chino Li Wenliang en las redes sociales advirtiendo del brote y recomendando usar ropa protectora para no contagiarse, hicieron saltar todas las alarmas internacionales.

Fue comunicado a la OMS el 31 de diciembre de 2019.

El 7 de enero de 2020 ya se había aislado el virus causante; se trataba de un nuevo coronavirus que genéticamente estaba más cerca de los coronavirus de los murciélagos que del SARS-CoV humano conocido hasta entonces.

Hasta 2019 se conocía la existencia de dos coronavirus que habían afectado a los humanos de forma epidémica. En 2002 apareció el SARS-CoV llamado así porque el coronavirus producía un síndrome respiratorio agudo grave, y en 2012 apareció en Oriente Medio otro coronavirus al que se llamó MERS-CoV2 que también producía una afectación respiratoria severa. Ambos

coronavirus tenían una alta tasa de letalidad (el MERS-CoV2 presentaba una letalidad del 35%, y el SARS-CoV del 9,5%) y una capacidad de transmisión alta, en el caso de SARS-CoV obligó a confinar la zona geográfica donde se originó.

El día 11 de enero de 2020, el virólogo Zhang Yongzhen, comunicó la secuencia del virus en contra de las órdenes que recibió del gobierno y su laboratorio fue cerrado al día siguiente. Pero en este punto, ya se sabía que se trataba de un nuevo coronavirus y que se transmitía de persona a persona (el gobierno chino no lo reconocería hasta una semana más tarde), y se trabajaba en un método diagnóstico.

Las principales revistas científicas, en sus primeros números del año 2020, dedicaron sus editoriales a este nuevo virus. La comunidad científica intuyó que podía ser algo grave mucho antes de que la OMS lo declarase Emergencia de Salud Pública. De hecho, la editorial de The Lancet publicada online el 24 de enero de 2020, comenzó mostrando su preocupación por el número de casos en China y la extensión a otros países de este nuevo virus que producía una neumonía grave y con transmisión de persona a persona. Asimismo, comentaron las declaraciones realizadas el día anterior (23 enero de 2020) por el Dr. Tedros Ghebreyesus, Director General de la OMS, "... Hay una emergencia en China, pero aún no se ha convertido en una emergencia sanitaria mundial... La OMS está siguiendo este brote cada minuto de cada día". Finalmente, la OMS declaró emergencia de salud pública de importancia internacional el 30 de enero de 2020, condición que mantuvo hasta el 5 de mayo de 2023.

Italia fue uno de los países más afectados por la pandemia de COVID-19 en sus primeras etapas fuera de China. El primer caso se confirmó el 31 de enero en dos turistas chinos en Roma, y al poco tiempo miles de pacientes inundaron los hospitales de las provincias del norte. Gran cantidad de pacientes precisaron ingreso hospitalario, y muchos de ellos necesitaron oxígeno suplementario, ventilación mecánica e ingreso en Unidad de Cuidados Intensivos (UCI).

El 31 de enero de 2020, se detectó también el primer caso en España, en

un turista alemán en la isla de la Gomera.

4.2.4 ¿Qué supuso la pandemia por COVID-19? Ámbito social, económico y sanitario.

Podríamos comenzar por el miedo y la incertidumbre que durante los primeros meses nos invadió a toda la población mundial, sin saber a qué nos estábamos enfrentando. Se produjo un confinamiento. La población no podía salir de su domicilio. Las salidas sólo se podían realizar de forma justificada y muchas familias quedaron separadas. Se paralizó la economía y, como consecuencia, pequeñas y medianas empresas cerraron permanentemente, perdiendo su empleo muchas personas. Se cerró el espacio aéreo mundial, algunos países incluso han tardado años en abrir de nuevo sus fronteras.

Hablamos de miedo e incertidumbres en la sociedad, pero también en el ámbito médico, pues inicialmente no se conocía la fisiopatología de la enfermedad ni su transmisión, no existían protocolos ni guías terapéuticas, no se tenían los recursos necesarios ni medios para la protección de los profesionales, además de no existir un claro tratamiento.

En los inicios de esta pandemia, como se ha comentado, la sociedad médica estaba ante un adversario desconocido hasta el momento. Se intentaban solventar los problemas, la falta de material y de espacios físicos sobre la marcha. Lo más sonado en los medios de comunicación era el colapso de los centros sanitarios, así como la falta de ventiladores para dar soporte respiratorio a los pacientes que lo precisaban que, junto con la falta de espacio en las Unidades de Cuidados Intensivos, fue demoledor. Muchos pacientes añosos, con poca reserva funcional quedaban en las plantas de hospitalización sin opción a soporte ventilatorio, aislados, sin acompañamiento familiar. Sin duda, la sensación ante esas situaciones fue devastadora para los profesionales sanitarios que sacaron más, si es que era posible, su lado humano. Se comenzaron a hacer videollamadas entre pacientes y familiares a través de una red creada por estos profesionales en los distintos centros hospitalarios.

En cuanto al espacio físico, se intentó crear de la mejor manera posible a la vez que rápida, áreas para los pacientes más críticos. Se habilitaron quirófanos y salas de reanimación, al igual que las zonas de paritorio para asemejarse a una UCI. Miembros de facultades de ingeniería inventaron maquinaria para realizar ventilación mecánica invasiva (VMI); incluso se llegaron a utilizar máscaras de snorkel como ventilación mecánica no invasiva (VMNI).

Además, con impresoras 3D, empresas y voluntarios en sus domicilios, imprimieron soportes para hacer pantallas de protección para los sanitarios y cuidadores en ámbitos residenciales.

Toda la sociedad se volcó y ayudó.

Asimismo, tenemos que destacar otros aspectos positivos como la unión en la comunidad médica “todos a una”; dónde diferentes especialidades como Medicina Interna, Neumología, Cardiología, Nefrología, Endocrinología, Urgencias y Emergencias, Medicina de familia, Anestesia, Medicina Intensiva, incluso en algunas localizaciones médicos ya jubilados, se unieron formando equipos multidisciplinares para asistir y tratar a los pacientes con infección respiratoria por SARS-CoV-2.

Durante la primera ola de pacientes, se empleó además de tratamiento de soporte, tratamiento dirigido con antirretrovirales (hidrocloroquina, lopenavir/ritonavir, interferón β -1a entre otros) que posteriormente incluso se contraindicaron. Finalmente, ya con más estudios, se recomendó tratamiento antivírico como remdesivir de forma precoz en pacientes que no precisan VMI. Asimismo, se recomendó el uso de corticoides para el tratamiento de formas graves, y la administración de tocilizumab de forma precoz en las primeras 24h de ingreso pudiendo administrar una segunda dosis 12-24 horas después en caso de no presentar mejoría suficiente, con el fin de modular la respuesta inflamatoria.

Con el tiempo, se fueron viendo los efectos tromboembólicos de la infección por lo que se recomendó la administración de heparinas de bajo peso

molecular (HBPM) ajustando la dosis según distintos factores.

En los siguientes meses, comenzó una carrera entre las diversas empresas farmacéuticas y centros de investigación para producir vacunas que pusieran fin a la pandemia. En España, fue a finales de diciembre de 2020 cuando llegaron las primeras dosis. Según la OMS, hasta junio de 2023, se administraron más de 13 millones de dosis de vacunas en el mundo.

La pandemia ha causado millones de muertes. Desde diciembre de 2019 a la actualidad, se han registrado más de 760 millones de casos en todo el mundo y 6,9 millones de fallecimientos (datos ofrecidos por la OMS); no obstante, se cree que la cifra real es mayor; afectando en mayor medida a los ancianos y aquellos con comorbilidades o inmunodeprimidos. Además, debemos resaltar que muchos de los pacientes que han sobrevivido, han quedado con secuelas tanto físicas como psicológicas.

Por todo ello, podemos afirmar que la pandemia por COVID-19 ha tenido un profundo impacto en todo el mundo, afectando a nivel social, económico y de salud pública.

4.3 Enfermedad coronavirus 19.

4.3.1 Síntomas.

El espectro de la COVID-19 en adultos abarca desde una infección asintomática, síntomas leves del tracto respiratorio, hasta una neumonía grave con posible desarrollo de síndrome respiratorio agudo severo y disfunción multiorgánica.

La enfermedad leve se observa aproximadamente en el 81% de los pacientes, mientras que las formas graves o críticas se detectan en el 14 y el 5% respectivamente. Los casos graves y críticos suelen presentarse con neumonía intersticial bilateral que aparentemente encaja con la definición de Berlín del SDRA.

Cuando el SARS-CoV-2 comenzó a propagarse en nuestro país pensábamos que estábamos ante una neumonía intersticial similar a la provocada por el virus de la gripe. Teníamos en mente a pacientes con dificultad respiratoria, con condiciones clínicas en rápido deterioro que requerirían una rápida derivación a la UCI, donde se les podría proporcionar VMI protectora, pronación o incluso oxigenación por membrana extracorpórea (ECMO).

Sin embargo, tan pronto como comenzaron a ingresar pacientes con neumonía por COVID-19 en nuestros hospitales, nos sorprendimos al enfrentarnos a enfermos completamente diferentes a los esperados. La mayoría ni siquiera se quejaba de disnea. No tenían sensación de falta de aire, respiración rápida y superficial, ni uso de la musculatura accesoria a pesar de las devastadoras imágenes radiológicas o las proporciones PaO₂/FiO₂ dramáticamente bajas.

La respuesta de los pulmones de éstos a la ventilación mecánica también fue sorprendente. En los pocos casos que nos vimos obligados a tratar con VMNI como puente a la intubación o por falta de otras opciones, encontramos una respuesta respiratoria inesperada, como si los pulmones estuvieran “blandos” y

no estuvieran “rígidos” como se supone en el SDRA.

Esta enfermedad nos enfrentó a un comportamiento clínico y fisiopatológico completamente inesperado a lo conocido previamente, lo cual nos confundió.

Pero era sólo cuestión de tiempo, y que nuestras convicciones previas a esta pandemia fuesen ciertas. En abril de 2020, Gattinoni et al. publicó en Critical Care: “Neumonía COVID-19: ¿SDRA o no?”. En este artículo, los autores plantean la hipótesis de la existencia de dos fenotipos fisiopatológicos del SDRA COVID-19: el fenotipo ligero (tipo L) y el fenotipo pesado (tipo H) (6).

- Fenotipo L: describen que conserva la distensibilidad pulmonar, una baja relación ventilación/perfusión (relación V/Q), bajo peso y baja reclutabilidad. Es típico de la fase temprana de la enfermedad, pero también puede observarse en algunos casos graves. Este fenotipo sugiere que los pacientes pueden beneficiarse de una estrategia de ventilación menos agresiva. El uso de altas presiones puede no ser beneficioso e incluso podría dañar el parénquima pulmonar.
- Fenotipo H: tiene una elastancia pulmonar alta (es decir, una distensibilidad baja, los pulmones son “más rígidos”), alta relación V/Q, un alto índice de shunt debido a áreas pulmonares mal ventiladas o colapsadas, un peso elevado y una alta reclutabilidad. Se observa a menudo en la fase posterior de la enfermedad. Los pacientes con este fenotipo suelen ser más graves y su condición se parece claramente al SDRA clásico; dónde estrategias como la VMI con altos niveles de PEEP y control estricto de volumen tidal, así como las maniobras de prono, pueden ser beneficiosas. Las características histopatológicas del fenotipo H, son daño alveolar difuso (DAD) con edema proteico intersticial y alveolar, membranas hialinas, hiperplasia de células alveolares tipo II y, posteriormente, proliferación miofibroblástica y depósito de colágeno, al igual que en el SDRA. En diferentes series de autopsias se ha descrito una cantidad significativa de macro y micro trombos, siendo la embolia

pulmonar una de las principales causas de muerte.

4.3.2 Eventos tromboembólicos (7,8)

Debemos reforzar que la enfermedad por COVID-19 es una afectación multisistémica. Durante muchos meses se estuvo hablando de estado tromboinflamatorio y de hipercoagulabilidad, pero finalmente se impuso el concepto de daño endotelial.

El aumento significativo de eventos trombóticos sugiere un papel importante de la coagulopatía asociada a la infección por COVID-19, que se caracteriza por niveles de Dímero D (DD) elevados. Se estima que la incidencia global de tromboembolismo pulmonar en estos pacientes es del 17%, siendo mayor en los pacientes con enfermedad más grave.

Entre las explicaciones de este suceso en la infección respiratoria por SARS-CoV-2 se encuentra que la disfunción endotelial es el resultado de la infección directa del virus al unirse al receptor de la enzima convertidora de angiotensina II (ECA-II), que se expresa en las células endoteliales y neumocitos.

Al unirse el virus al receptor ECA-II, disminuye la actividad de estos receptores, disminuye la inactivación de la angiotensina II por lo que aumentan los niveles de ésta, provocando a su vez vasoconstricción. Asimismo, esta unión disminuye la conversión de la angiotensina II en angiotensina I, disminuyen los niveles de angiotensina I, disminuyendo la producción de óxido nítrico y aumenta la adhesión de leucocitos y plaquetas.

La infección, además de provocar la activación de la expresión del factor tisular en la célula endotelial, lo hace en la superficie de los macrófagos y monocitos, iniciando la cascada de la coagulación.

Todo esto se traduce en vasoconstricción, agregación plaquetaria y microtrombos.

4.3.3 Hipoxia Feliz.

La disnea generalmente se define como una sensación de dificultad para respirar. Ocurre cuando la demanda de ventilación no guarda proporción con la capacidad de respuesta del paciente. Por tanto, es diferente de la taquipnea (respiración rápida) y de la hiperpnea (aumento de la ventilación corriente).

Durante las primeras olas de la pandemia nos llamó la atención que muchos pacientes presentaron hipoxemia arterial pronunciada, pero sin signos de dificultad respiratoria de forma proporcional. En algunos casos ni siquiera referían tener sensación disneica. A este fenómeno se le denominó “hipoxemia feliz”, que fue sin duda una de las características clínicas más interesantes y que se hizo más viral durante la primera ola en los afectados con COVID-19. Pues en medio de la confusión de esta aterradora pandemia, tuvo una gran difusión en los medios de comunicación. Fue tal, que, en julio del 2020, sólo había 4 publicaciones relevantes sobre COVID-19 en PubMed, mientras que una búsqueda en Google usando el término “hipoxemia feliz” produjo más de 2 millones de resultados.

Hipoxemia silenciosa es el término preferido que describe una aparente falta de angustia en presencia de hipoxemia. Sin embargo, es conocido por fisiólogos respiratorios como disminución de la ventilación hipóxica.

Puede explicarse por mecanismos fisiológicos que rigen el control de la respiración, la percepción respiratoria y la compensación cardiovascular.

Los quimiosensores respiratorios son muy sensibles al aumento del nivel de PaCO₂ por ello, la retención de CO₂ es uno de los estímulos más fuertes para aumentar el impulso respiratorio y la ventilación de volumen minuto, lo que contribuye a la disnea. En cambio, la hipoxemia por sí sola desempeña un papel limitado en la sensación de dificultad para respirar. Modelos experimentales han demostrado que la disnea sólo ocurre cuando la PaO₂ cae por debajo de 40 milímetros de mercurio (mmHg); mientras que cuando la PaO₂ oscila entre 65 y 40 mmHg, el cuerpo responde con un aumento de la ventilación minuto,

aumentando la frecuencia respiratoria, sin disnea. Por lo tanto, la taquipnea y la hiperpnea, no la disnea, son los signos clínicos de insuficiencia respiratoria hipoxémica inminente.

Los pacientes con COVID-19 suelen presentar hipoxemia (PaO_2 baja) e hipocapnia (PaCO_2 baja) o normocapnia, provocadas por varios factores de confusión como fiebre, hiperpnea por hipoxia o por la propia ansiedad asociada; por lo que el mayor desencadenante de la ventilación minuto como es la hipercapnia no está presente en algunos de estos pacientes, lo que podría contribuir a esta hipoxemia feliz.

Sin embargo, la disnea no es sólo una cuestión de quimiosensores centrales y sensibilidad a la PaCO_2 . De hecho, la disnea también puede ser causada por aferencias de los mecanorreceptores en el tracto respiratorio y la pared torácica; y por fatiga o debilidad de los músculos respiratorios debido a una alteración de la mecánica de los pulmones y la pared torácica. Por tanto, la distensibilidad del sistema respiratorio juega un papel importante en la génesis de la disnea. La disnea indica a los médicos que la distensibilidad pulmonar está disminuyendo, siendo un signo clínico de deterioro muy importante en los pacientes con COVID-19 (9).

Por otro lado, el empeoramiento de la hipoxemia aumenta proporcionalmente la respuesta cardiovascular. Durante la hipoxemia leve (PaO_2 50-60 mmHg, SaO_2 85–90%), tanto los adultos jóvenes como los mayores, así como aquellos con enfermedades cardiovasculares responden con un aumento de la frecuencia cardíaca y el gasto cardíaco. La respuesta ventilatoria parece leve hasta que la PaO_2 alcanza 50 mmHg.

En la hipoxemia moderada (PaO_2 40–50 mmHg, SaO_2 75–80%) los adultos jóvenes continúan respondiendo con aumento de la frecuencia cardíaca, del gasto cardíaco y de la resistencia vascular tanto pulmonar como sistémica, es decir, aumento de la presión arterial pulmonar y presión arterial sistémica. Por el contrario, los adultos mayores y aquellos con enfermedades cardiovasculares exhiben una respuesta cardiovascular menos intensa. En consecuencia, la

acidosis metabólica puede hacerse evidente y el riesgo de insuficiencia cardiovascular aumenta sustancialmente.

Cuando la hipoxemia es grave (PaO_2 30 a 40 mmHg, SaO_2 50 a 75 %), los adultos jóvenes sanos responden con taquicardia y gasto cardíaco sustancialmente aumentados, y la acidemia se convierte en una característica destacada. La acidemia empeora aún más en los adultos mayores y en aquellos con reservas compensatorias cardiovasculares limitadas. En estas condiciones, el riesgo de daño a órganos vitales, lesión cardíaca aguda y colapso cardiovascular aumenta sustancialmente. La hipoxemia profunda ($\text{PaO}_2 < 30$ mm Hg, $\text{SaO}_2 < 50\%$) que ocurre clínicamente presagia un colapso cardiovascular precipitado que típicamente resulta en pérdida del conocimiento, bradicardia y shock (10).

Es por ello, que, si la hipoxemia ocurre en pacientes mayores o en aquellos con enfermedades cardiovasculares, la compensación hemodinámica y pulmonar es limitada. Ésta es la base de las observaciones en los pacientes con COVID-19, pues parecían “hipóxicos felices” justo antes del colapso catastrófico. Cualquier enfermedad preexistente que limite el gasto cardíaco dificulta la compensación.

Como hemos dicho, la ausencia de malestar durante la hipoxemia se explica en parte por la ventilación hipóxica. Existen mecanismos que estimulan la respuesta ventilatoria ante la hipoxemia, pero también existen otros mecanismos inhibidores.

Durante la hipoxemia aguda o crónica, el neurotransmisor excitador glutamato aumenta la demanda ventilatoria; pero a medida que aumentan los niveles de glutamato lo hace también su conversión en ácido gamma aminobutírico, un neurotransmisor que deprime la ventilación. Este freno bioquímico sugiere un efecto inhibitor relativamente rápido sobre el impulso ventilatorio y funciona independiente de la PaCO_2 .

Otra hipótesis sobre este fenómeno que varios investigadores han cuestionado es que la infección del sistema nervioso central por SARS-CoV-2 altera el impulso respiratorio.

Por último, los pacientes hipoxémicos con enfermedades agudas suelen tener un estado mental alterado que puede enmascarar los síntomas. Esto hace que la veracidad del diagnóstico de hipoxemia silenciosa sea aún más problemática, especialmente cuando se intenta evaluar y clasificar a los pacientes en el ambiente caótico como en los primeros meses de la pandemia. En tales circunstancias, la evaluación cuidadosa y lenta necesaria para evaluar con precisión la disnea era, en el mejor de los casos, poco práctica incluso imposible.

4.3.4 Síndrome post COVID-19.

La COVID-19 puede complicarse con el llamado síndrome post COVID-19, que se manifiesta con síntomas que duran más de 3 meses y fibrosis pulmonar progresiva. La patogénesis del síndrome post COVID-19 incluye lesión tisular directa asociada con anticuerpos de autoinmunidad.

Esta nueva entidad probablemente sea el resultado de la interacción entre la lesión epitelial y endotelial, la susceptibilidad inmunogenética, el SDRA y/o la lesión pulmonar inducida por el ventilador, la hiperinflamación y la hipercoagulabilidad, que a su vez activan procesos profibróticos y una cascada fibroproliferativa.

Se han descrito como síntomas comunes del síndrome post COVID-19:

- La dificultad para respirar.
- Fatiga persistente: uno de los síntomas más frecuentes. La fatiga puede ser severa y afectar significativamente a la calidad de vida de estos pacientes.
- Dolores musculares y articulares, que no estaban presentes previamente a la infección por SARS-CoV-2.

- Alteraciones neurológicas como cefalea, pérdida de memoria, mareos, dificultad para concentrarse.
- Trastornos del sueño como insomnio o sueño no reparador.
- Síntomas digestivos: diarrea, náuseas y dolor abdominal inespecífico.
- Persistencia o recurrencia de anosmia y ageusia.
- Erupciones cutáneas.
- Alteraciones psicológicas como ansiedad, depresión o trastornos del estado de ánimo.

Parece que existen algunos factores de riesgo para desarrollar este síndrome: comorbilidades preexistentes como la diabetes o la enfermedad pulmonar crónica, la gravedad de la infección inicial, personas con casos severos de insuficiencia respiratoria que precisaron ingreso en UCI, y algunos estudios hacen también alusión al sexo femenino y a la mediana edad.

Actualmente se desconoce el impacto del síndrome post COVID-19, así como la influencia de las nuevas variantes del virus, la vacunación, la configuración ventilatoria, la inmunomodulación y la inflamación sobre este síndrome. La identificación de los fenotipos de COVID-19, así como la comprensión de las implicaciones fisiológicas, radiológicas y anatomopatológicas y su evolución, son fundamentales para avanzar en objetivos terapéuticos y en la medicina personalizada.

Este grupo de pacientes precisa de un manejo y rehabilitación multidisciplinar, tratando los diferentes síntomas, así como apoyo psicológico, ocupacional y fisioterapia.

4.4 Síndrome de distrés respiratorio agudo.

El síndrome de distrés respiratorio (en algunas publicaciones “dificultad respiratoria”) agudo es una forma rápidamente progresiva de insuficiencia respiratoria aguda caracterizada por hipoxemia grave y edema pulmonar no hidrostático.

El diagnóstico de SDRA es un diagnóstico clínico. Si bien, se puede diagnosticar histopatológicamente (como al daño alveolar difuso, DAD, que es clásico en las primeras etapas), pero no es habitual realizar biopsias pulmonares en la práctica clínica, salvo para confirmar o excluir otras etiologías importantes que pueden causar o imitar el SDRA.

Se considera que la primera definición del SDRA se fijó en 1967 por Ashbaugh et al, autores que describieron el cuadro clínico que presentaron 12 pacientes adultos caracterizado por la aparición de forma aguda de taquipnea e hipoxemia refractaria. El diagnóstico se basó en cinco características clínicas que aún hoy son asumibles:

- Presencia de un factor de riesgo.
- Hipoxemia severa a pesar de la administración de oxígeno suplementario.
- Presencia de un infiltrado pulmonar bilateral.
- Reducción de la distensibilidad toracopulmonar.
- Ausencia de insuficiencia cardíaca congestiva.

En 1988, Murray et al, trataron de ampliar la definición de SDRA al incorporar la cuantificación de la gravedad relativa del proceso. La gravedad se clasificó utilizando la puntuación de un índice de lesión pulmonar, que valoraba datos fisiológicos de oxigenación ($PaFi: PaO_2/FiO_2$), de PEEP, de distensibilidad toracopulmonar (compliance) y de magnitud de la lesión radiográfica.

Aunque probablemente el hito más notable en la caracterización del SDRA se produjo en 1994, cuando la American-European Consensus Conference normaliza su diagnóstico, permitiendo hacer comparables ensayos

y estudios epidemiológicos del SDRA. La definición se ha empleado ampliamente contribuyendo al actual conocimiento de esta entidad. El mismo grupo, en la conferencia internacional organizada por la European Society of Intensive Care Medicine (ESICM) y la American Thoracic Society (ATS) en 2012, propuso una nueva definición de consenso del SDRA, la definición de Berlín, criterios en los que nos basamos actualmente para el diagnóstico clínico del SDRA.

Si bien, en 2016 se propuso modificar alguno de esos criterios para su uso en entornos con recursos limitados donde no hay disponibilidad de tecnología avanzada como la tomografía computarizada (TC) o la medición de gases arteriales, que son necesarios para aplicar completamente los criterios de Berlín. Esta modificación es conocida como “modificación de Kigali”.

Criterios de Berlín y modificación Kigali:

- La insuficiencia respiratoria del paciente no debe explicarse por un edema cardiogénico o una sobrecarga de líquidos.
- Los síntomas respiratorios deben haber comenzado en el margen de una semana del evento clínico conocido, o si los síntomas son de nueva aparición, que se encuentren en ese tiempo de 7 días.
- Las opacidades bilaterales deben estar presentes en una radiografía de tórax o una TC. En lugares con recursos limitados también se incluyen opacidades bilaterales diagnosticadas mediante ecografía realizada por un operador capacitado. Las opacidades no deben explicarse por derrames pleurales, colapso lobar, colapso pulmonar o nódulos pulmonares.
- Debe haber un deterioro de la oxigenación, definido por la relación entre la presión arterial de oxígeno (PaO_2) y la fracción de oxígeno inspirado (FiO_2). Se incluye la relación entre la saturación periférica de oxígeno

(SpO₂) y la FiO₂ como una evaluación de la oxigenación en entornos con bajos recursos.

- En pacientes no intubados se considera que el SDRA está presente cuando la PaO₂ /FiO₂ es ≤ 300 mmHg o la SpO₂ /FiO₂ es ≤ 315 mmHg (si la SpO₂ $\leq 97\%$) mientras se recibe oxígeno humidificado de alto flujo administrado a través de cánulas nasales (ONAF) ≥ 30 L/minuto o VMNI con PEEP ≥ 5 cmH₂O.
- En pacientes intubados, considerando siempre una PEEP ≥ 5 cmH₂O, la gravedad de la hipoxemia define el SDRA: en leve, moderado o grave.

Clasificación del SDRA:

- SDRA leve: la PaO₂/FiO₂ >200 mmHg pero ≤ 300 mmHg en configuraciones del ventilador que incluyen PEEP o CPAP ≥ 5 cmH₂O. Alternativamente, la SpO₂/FiO₂ > 235 mmHg pero ≤ 315 mmHg (si la SpO₂ $\leq 97\%$).
- SDRA moderado: la PaO₂/FiO₂ >100 mmHg pero ≤ 200 mmHg en configuraciones de ventilador que incluyen PEEP ≥ 5 cmH₂O. Alternativamente, la SpO₂/FiO₂ > 148 mmHg pero < 235 mmHg (si la SpO₂ $\leq 97\%$).
- SDRA grave: la PaO₂/FiO₂ ≤ 100 mmHg en configuraciones de ventilador que incluyen PEEP ≥ 5 cmH₂O. Alternativamente, la SpO₂/FiO₂ ≤ 148 mmHg (si la SpO₂ $\leq 97\%$).

La determinación de la PaO₂/FiO₂ requiere un análisis de gases en sangre arterial. Para calcular la relación PaO₂/FiO₂, la PaO₂ se mide en milímetros de mercurio y la FiO₂ se expresa como un decimal entre 0,21 y 1.

Diagnóstico patológico y sus estadios:

Los pacientes con SDRA tienden a progresar a través de tres estadios patológicos. Por lo tanto, la histopatología asociada con el SDRA depende de la etapa durante la cual se obtiene tejido y, si se obtiene en una etapa tardía del curso de la enfermedad, puede mostrar características de las tres etapas.

La fase temprana generalmente revela una histopatología compatible con DAD, mientras que las fases posteriores se caracterizan por fibroproliferación y fibrosis.

- Etapa exudativa temprana: la etapa exudativa temprana durante los primeros 7 a 10 días se caracteriza por DAD. La DAD es una reacción inespecífica a una lesión pulmonar por diversas causas. Se caracteriza por edema intersticial, inflamación aguda y crónica, hiperplasia de células tipo II y formación de membrana hialina.
- Etapa fibroproliferativa: después de aproximadamente 7 a 10 días, se desarrolla una etapa proliferativa, caracterizada por la resolución del edema pulmonar, la proliferación de células alveolares tipo II, metaplasia escamosa, infiltración intersticial por miofibroblastos y depósito temprano de colágeno. Se desconoce cuánto dura esta fase, pero probablemente sea de dos a tres semanas.
- Etapa fibrótica: algunos pacientes progresan a una etapa fibrótica, caracterizada por la destrucción de la arquitectura pulmonar normal, fibrosis y formación de quistes. El grado de fibrosis varía de mínimo a grave.

Los primeros días del SDRA se caracterizan por hipoxemia que requiere una concentración moderada o alta de oxígeno inspirado y presión positiva al final de la espiración. Los infiltrados alveolares bilaterales y los crepitantes difusos son persistentes durante este período. La mayoría de los pacientes que sobreviven a este curso inicial comienzan a presentar una mejor oxigenación y

una disminución de los infiltrados alveolares durante los siguientes días. Esto puede permitir disminuir la cantidad de soporte ventilatorio y comenzar el destete.

Algunos pacientes, cuya proporción se desconoce, tienen hipoxemia grave y persistente y siguen dependiendo del ventilador, lo que puede representar la fase fibroproliferativa del SDRA. La fase fibroproliferativa del SDRA se caracteriza radiográficamente por una progresión desde la opacificación del espacio aéreo hasta un patrón reticular más grueso de infiltración pulmonar. Estos cambios dentro del parénquima pulmonar suelen ir acompañados de hipoxemia persistente, distensibilidad pulmonar baja, espacio muerto elevado y, en ocasiones, hipertensión pulmonar progresiva. El curso puede llegar a estar dominado por una dependencia persistente del ventilador. Esta fase debe distinguirse de la neumonía asociada al ventilador (NAV) o de la lesión pulmonar inducida por el ventilador.

Los pulmones de los pacientes que sobreviven a la fase fibroproliferativa entran en una fase prolongada de resolución y reparación. La hipoxemia y los infiltrados pulmonares mejoran gradualmente en semanas o meses. La función cardiopulmonar a menudo regresa a niveles cercanos a los iniciales en torno a los seis meses después de la lesión pulmonar inicial. Sin embargo, muchos supervivientes de SDRA grave quedan con déficits de función pulmonar, secuelas cognitivas, emocionales y físicas.

4.5 El reto de establecer un pronóstico de forma precoz.

4.5.1 Importancia en la identificación de los pacientes que van a desarrollar distrés respiratorio.

Los informes durante la fase inicial de la pandemia sugirieron que entre las personas con COVID-19, hasta el 20% desarrollaba una enfermedad grave que requería hospitalización (11–13). Entre los hospitalizados, hasta una cuarta parte necesitaba ingreso en una UCI, lo que representaba aproximadamente del 5 al 8 por ciento del total de la población infectada (12,13).

Las pandemias pueden provocar colapso en los sistemas de salud, carencia de recursos humanos, de tecnologías y de procedimientos para el diagnóstico rápido de la enfermedad en cuestión. Lo más importante en todas las épocas, ha sido la conservación de la vida humana a través del desempeño de parte de las administraciones y gobiernos de las naciones, como de la propia organización para la atención de la salud pública.

Por tanto, consideramos que, en las enfermedades potencialmente graves en general, y en la COVID-19 en particular, es vital identificar precozmente a los pacientes que van a desarrollar complicaciones. A menudo, los médicos atienden a pacientes que presentan un perfil claramente leve o grave y no necesitan calcular un índice predictivo para tomar decisiones. Sin embargo, en otros casos, el camino a seguir no está tan claro, y es entonces cuando una regla de predicción puede ser útil, por ejemplo, en un paciente con síntomas agudos leves o moderados, pero con una situación basal débil; o en un paciente que sí presenta síntomas agudos graves, pero es joven y sano.

Es por ello, que poder identificar de forma rápida a los pacientes que van a desarrollar la enfermedad en su forma grave también puede ser de ayuda para los gestores sanitarios cuando necesiten cuantificar la demanda asistencial a la que se va a enfrentar y así preparar los recursos necesarios con antelación.

Por último, una regla predictiva adecuada sería útil como herramienta de

control de calidad tanto para los médicos clínicos como para los gestores sanitarios.

4.5.2 Limitaciones de las escalas de gravedad más usadas en el paciente crítico para establecer un pronóstico en los pacientes COVID-19.

Las escalas de gravedad utilizadas en pacientes críticos, como APACHE, SOFA, o aquellas para detectar pacientes que pueden presentar mala evolución fuera de la UCI como qSOFA y NEWS 2, presentan algunas limitaciones cuando se aplican a pacientes con infección respiratoria por COVID-19.

En primer lugar, nombramos a la escala APACHE (Evaluación de Salud Crónica y Fisiología Aguda) y, aunque tiene varias versiones, nos vamos a centrar en el APACHE II por ser la más utilizada en la práctica clínica por su mayor simplicidad, a pesar de ser una escala con gran cantidad de variables.

El APACHE II utiliza los peores valores medidos dentro de las primeras 24 horas del ingreso en UCI y la mortalidad prevista se basa en la suma de variables categóricas introducidas en un algoritmo. Cuanto mayor es esa puntuación, mayor gravedad y, por tanto, mayor riesgo de mortalidad.

Se ha aplicado en pacientes con COVID-19, sin embargo, como hemos anticipado, tiene limitaciones y desafíos específicos debido a las características únicas de esta enfermedad.

- No captura marcadores específicos del COVID-19 como parámetros de respuesta inflamatoria (PCR, DD, ferritina) ni de daño multisistémico que puede presentarse en estos enfermos.
- No está diseñado para evaluar específicamente el grado de daño pulmonar, a pesar de incluir variables respiratorias como PaO₂ y frecuencia respiratoria.

En cuanto a la escala SOFA (Evaluación de Insuficiencia Orgánica Secuencial), utiliza mediciones simples de la función de los órganos principales para calcular una puntuación de gravedad. Las puntuaciones se calculan 24 horas después del ingreso en UCI y cada 48 horas a partir de entonces, de ahí el término “evaluación de insuficiencia orgánica secuencial”.

Ha sido avalada por la ESICM para facilitar la identificación de pacientes que potencialmente tienen un alto riesgo de morir por sepsis. Debemos saber que no diagnostica la sepsis, no identifica a aquellos pacientes cuya disfunción orgánica se debe realmente a una infección ni determina estrategias de tratamiento individuales.

Esta herramienta se considera una alternativa más valiosa que el APACHE II para evaluar el pronóstico de pacientes con infección por COVID-19 en estado crítico; dado que la enfermedad a menudo implica una disfunción multiorgánica, y el SOFA incluye más variables que evalúan la función de órganos. Si bien, puede no capturar por completo las complicaciones multisistémicas como la hipercoagulabilidad específica o la tormenta de citoquinas al no incorporar biomarcadores de coagulación e inflamación. Asimismo, la disfunción respiratoria al puntuarse según la PaFi, puede no reflejar la gravedad de estos enfermos que presentan la conocida hipoxemia feliz o silenciosa.

Por ello, aunque ambas (APACHE II y SOFA) podrían ser útiles como herramientas iniciales en los pacientes ingresados por este motivo en UCI, su efectividad podría aumentar si se complementa con otras escalas o biomarcadores específicos.

La escala qSOFA (escala rápida SOFA) también ha sido avalada por la ESICM para ayudar a identificar a los pacientes con sepsis fuera de la UCI.

Es sencilla y, como su nombre indica, rápida de aplicar, pero se centra en la evaluación de sepsis y puede no captar al igual que las anteriores, la complejidad de COVID-19, que incluye múltiples sistemas afectados más allá de

lo que se evalúan (alteración del estado mental, frecuencia respiratoria elevada e hipotensión). Asimismo, se ha visto que la qSOFA puede subestimar la gravedad de esta enfermedad, ya que algunos pacientes pueden presentar hipoxemia severa sin cumplir necesariamente con los tres criterios.

Por último, la NEWS 2 (Puntuación Nacional de Alerta Temprana 2). Su facilidad de uso y rapidez la hacen muy valiosa para identificar rápidamente a pacientes hospitalizados o en el servicio de emergencias que requieren una intervención temprana. No obstante, aunque incluye parámetros respiratorios relevantes como la frecuencia respiratoria y la saturación de oxígeno, puede no ser lo suficientemente específica para las manifestaciones variadas y rápidas de COVID-19; pues podría subestimar los pacientes con hipoxemia silenciosa, ya que se basa en la detección de signos clínicos evidentes de deterioro respiratorio.

Además de todo lo comentado anteriormente, queda por considerar que la infección por COVID-19 afecta de manera desproporcionada a ciertos grupos de pacientes, como aquellos con comorbilidades preexistentes (diabetes, hipertensión, obesidad), así como la susceptibilidad genética y el estado inmunológico. Estas escalas tradicionales pueden no ponderar suficientemente estos factores.

Por tanto, aunque las escalas de gravedad tradicionales proporcionan un marco para la evaluación inicial, su aplicación en pacientes con COVID-19 tiene limitaciones significativas debido a la naturaleza única y dinámica de la enfermedad. Es esencial continuar desarrollando y validando herramientas de pronóstico específicas para COVID-19 que puedan abordar estas limitaciones y mejorar la precisión del pronóstico en estos pacientes.

4.5.3 Parámetros en los que basamos nuestro estudio.

Durante los primeros meses de la primera gran pandemia del siglo XXI, motivada por la urgente necesidad de caracterizar la COVID-19 se produjo una avalancha de publicaciones (más de 80.000 hasta principios de diciembre de

2020); los síntomas y las características iniciales de la enfermedad eran bien conocidos, pero los determinantes de su curso estaban menos claros. Una revisión sistemática viva dedicada a los modelos predictivos en COVID-19 (1), en su última versión (búsqueda actualizada el 5 de mayo 2020), encontró 145 modelos, 8 de ellos centrados en la predicción de la enfermedad grave y 23 en la mortalidad. Lamentablemente, en los 145 modelos encontraron un riesgo de sesgo lo suficientemente significativo como para finalmente "no recomendar ninguno para uso clínico". Los problemas de sesgo más frecuentes se referían al análisis; sin embargo, los más graves eran los relacionados con el muestreo.

Los autores recomiendan concentrarse en evitar los sesgos en el muestreo y priorizar el estudio de los factores predictivos ya identificados, en lugar de la identificación de otros nuevos que suelen depender de la base de datos.

Nuestro objetivo es desarrollar un modelo para predecir qué pacientes con neumonía COVID-19 tienen un alto riesgo de desarrollar una enfermedad grave o morir, utilizando herramientas clínicas básicas y validadas. Nos centramos en que nuestro modelo predictivo pueda aplicarse de forma sencilla y rápida en cualquier escenario sanitario, sin necesidad de tener medios sofisticados o pruebas analíticas por muy básicas que sean. De esta manera podría predecirse el riesgo de desarrollar una enfermedad grave desde los servicios sanitarios de extrahospitalaria, en el domicilio dónde se atienden a muchos pacientes o en centros sanitarios con menos recursos.

Para ello nos centramos en el índice de comorbilidad de Charlson, la escala CRB y la saturación arterial de oxígeno inicial mediante oximetría de pulso (SpO₂).

4.5.3.1 Índice de comorbilidad de Charlson (14,15).

La comorbilidad se define como cualquier entidad clínica adicional que haya existido o pueda ocurrir durante el curso clínico de un paciente con una enfermedad guía en estudio. Existen muchos índices para medir comorbilidad.

Dentro de los que se han empleado más ampliamente en la literatura porque proporcionan mayor información, validez predictiva y fiabilidad inter e intraobservador, se incluye el índice de comorbilidad de Charlson.

Además, hemos elegido el índice de comorbilidad de Charlson porque es la medida de comorbilidad más utilizada por la facilidad en su empleo (puntuación con una variable continua): consta de 19 elementos correspondientes a afecciones médicas, que se ponderan para proporcionar una puntuación total de la suma de las diferentes patologías.

Se desarrolló originalmente para predecir la mortalidad a corto plazo (1 año) en pacientes hospitalizados. Sin embargo, desde entonces se ha utilizado en una variedad de configuraciones clínicas y epidemiológicas para evaluar la comorbilidad y predecir resultados a corto, mediano y largo plazo, dependiendo del contexto y la población estudiada (16).

Aunque el índice de Comorbilidad de Charlson es una herramienta valiosa en medicina, también tiene algunos inconvenientes:

- Simplicidad limitada: Aunque el índice ofrece una forma estandarizada de evaluar la comorbilidad, no captura todas las enfermedades y condiciones médicas relevantes para todos los pacientes. Esto puede resultar en una subestimación o sobreestimación del riesgo de mortalidad en ciertos casos.
- No considera la gravedad de las comorbilidades: asigna un valor numérico fijo a cada comorbilidad sin tener en cuenta la gravedad de la enfermedad, exceptuando la gradación que ofrece en enfermedad hepática, insuficiencia renal y diabetes; ni diferencia entre los tipos de tumor. Por lo tanto, dos pacientes con la misma comorbilidad pueden recibir la misma puntuación, aunque la gravedad de su enfermedad pueda ser diferente.
- Considera el SIDA como la enfermedad más grave, sin tener en cuenta que ha cambiado el pronóstico pasando de ser una patología mortal a una

crónica y que su prevalencia en personas mayores es baja.

- No considera las interacciones entre comorbilidades: no tiene en cuenta cómo las comorbilidades individuales pueden interactuar entre sí para influir en el pronóstico de un paciente. Algunas combinaciones de comorbilidades pueden tener un impacto sinérgico en el riesgo de complicaciones o mortalidad.
- No tiene en cuenta factores sociodemográficos y de estilo de vida: se centra en condiciones médicas y no considera otros factores importantes que pueden influir en el pronóstico de un paciente, como el estado socioeconómico, el acceso a la atención médica y los hábitos de vida.

A pesar de estos inconvenientes, el índice de Comorbilidad de Charlson sigue siendo una herramienta útil en la práctica clínica y la investigación médica, especialmente cuando se utiliza de manera complementaria con otros datos clínicos y herramientas de evaluación. Es por ello por lo que añadimos un último ítem al índice de comorbilidad de Charlson, la edad. Es decir, ajustamos la edad al índice de comorbilidad de Charlson.

Índice de Charlson ajustado por edad.

Variable	Puntos	Comentarios
Infarto de miocardio	1	Uno o más IAM previos
Insuficiencia cardíaca congestiva	1	
Enfermedad vascular periférica	1	Incluyendo aneurisma de aorta no tratados (diámetro > 6cm)
Enfermedad cerebrovascular o accidente isquémico transitorio	1	Con secuelas menores o nulas
Demencia	1	-
Enfermedad pulmonar obstructiva crónica	1	-
Enfermedad del tejido conectivo	1	-
Úlcera péptica	1	-
Enfermedad hepática leve	1	Hepatitis crónica o cirrosis sin hipertensión portal
Diabetes no complicada	1	-
Hemiplejia	2	Hemiplejia o paraplejia por cualquier causa, incluida la enfermedad cerebrovascular.
Enfermedad renal crónica de moderada a grave	2	Grave: con diálisis, trasplante o uremia. Moderado: creatinina > 0.27 mmol/L.
Diabetes con afectación orgánica	2	-
Tumor sólido localizado	2	-
Leucemia	2	Incluye crónicas y policitemia vera
Linfoma	2	Incluye mieloma
Enfermedad hepática de moderada a grave	3	Cirrosis con hipertensión portal
Tumor sólido metastásico	6	-
SIDA	6	
Edad	0 puntos si ≤ 49 años. 1 punto por cada década a partir de los 50 años hasta ≥ 80 . (1 punto desde 50 a 59, ..., hasta 4 puntos si ≥ 80 .)	

4.5.3.2 Escala CRB, variante de la CURB 65.

La escala CURB-65 (17) es una herramienta de estratificación de riesgo utilizada para evaluar la gravedad de la neumonía adquirida en la comunidad. Evaluando cinco criterios:

- Confusión mental.
- Urea sérica elevada.
- Frecuencia respiratoria elevada.
- Presión arterial sistólica baja.
- Edad igual o mayor de 65 años.

La escala CURB-65 asigna puntos a cada criterio y ayuda a clasificar a los pacientes en diferentes categorías de riesgo.

La Escala CRB (18,19) es una variante simplificada de la escala CURB-65, ya que se centra en tres de los cinco criterios de la escala CURB-65. Estos tres criterios serían:

- Confusión mental.
- Frecuencia respiratoria. Taquipnea mayor a 30 rpm.
- Hipotensión arterial. Con tensión arterial sistólica menor de 90 mmHg o tensión arterial diastólica menor o igual a 60 mmHg.

Al no necesitar valorar analíticos, adquiere comodidad y facilidad en su reproducción.

Escala CRB

Variable	Puntos	Comentarios
Confusión	1	
Taquipnea > 30 rpm	1	
Hipotensión arterial	1	Sistólica < 90 mmHg o diastólica \leq 60 mmHg

4.5.3.3 Saturación arterial de oxígeno inicial mediante oximetría de pulso.

Puntuación SpO₂ basal

Variable	Puntos	Comentarios
SpO ₂ basal < 90%	1	

Por tanto, para crear nuestro modelo predictivo, nos centramos en la edad ajustada por el índice de comorbilidad de Charlson, que conseguimos con una buena historia clínica; la escala CRB, en la que analizamos el estado mental, la taquipnea y la tensión arterial; y la saturación arterial de oxígeno inicial mediante oximetría de pulso (SpO₂). Para ello sólo necesitamos un tensiómetro y un pulsioxímetro de bolsillo.

OBJETIVOS

5.1 Objetivo primario.

El objetivo primario es desarrollar una herramienta pronóstica, un modelo para predecir qué pacientes con neumonía COVID-19 tienen un alto riesgo de desarrollar una enfermedad grave o morir, utilizando herramientas clínicas básicas y validadas.

De esta manera podría predecirse el riesgo de desarrollar una enfermedad grave desde los servicios sanitarios de extrahospitalaria, en el domicilio dónde se atienden a muchos pacientes o en centros sanitarios con menos recursos.

5.2 Objetivos secundarios.

- Analizar qué pacientes de todos los ingresados en el Hospital Universitario Virgen de la Victoria (HUVV) con diagnóstico de neumonía COVID-19, durante la primera oleada, del 1 de marzo al 28 de abril de 2020, desarrollaron enfermedad grave en base a sus características demográficas, comorbilidades, situación funcional basal y medicación habitual.
- Analizar el estado vital del sujeto al alta hospitalaria, siendo este estado vivo o muerto.

MATERIAL Y MÉTODOS

6.1 Diseño del estudio.

Estudio de cohortes prospectivo, formado por todos los pacientes ingresados consecutivamente en el Hospital Universitario Virgen de la Victoria con neumonía COVID-19, durante la primera oleada, desde el 1 de marzo al 28 de abril de 2020. El seguimiento duró hasta el alta del último paciente, el 21 de julio de 2020. El HUVV es un hospital de 506 camas, clasificado como nivel 2, situado en Málaga (sur de España), que atiende directamente a una población de 470.000 habitantes.

6.2 Aprobación ética y consentimiento para participar.

Este estudio se ha realizado en el marco del proyecto "Registro Internacional de Evaluación Clínica COVID-19: HOPE-COVID 19" que fue aprobado por el Comité de Ética e Investigación del Hospital Clínico San Carlos de Madrid (20/241-E) y la Agencia Española de Medicamentos y productos Sanitarios (EPA-0D). Los registros de la base de datos se introdujeron anonimizados, con un código alfanumérico y los datos identificativos se guardaron en un fichero diferente custodiado por los investigadores locales; siguiendo las leyes de protección de datos vigentes: Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre, de Protección de Datos de Carácter Personal; Ley 41/2002, de 14 de noviembre, Básica Reguladora de la Autonomía del Paciente y Derechos y Obligaciones en materia de Información y Documentación Clínica. Ley 14/2007, de 3 de julio, de Investigación Biomédica; y Principios Éticos para la Investigación Médica en Seres Humanos establecidos en la Declaración de Helsinki por la Asociación Médica Mundial. Se prescindió del consentimiento informado por escrito debido a las características del registro anonimizado y a la gravedad de la situación.

6.3 Participantes y recogida de datos.

Los criterios de inclusión fueron: infección sintomática confirmada por SARS-CoV-2 y necesidad de ingreso hospitalario. Los criterios de exclusión fueron: edad inferior a 14 años. Cuando el paciente había consultado varias veces en el Servicio de Urgencias, se recogieron los datos de la consulta en la que se diagnosticó la infección aguda por SARS-CoV-2.

La infección por SARS-CoV-2 se confirmó mediante reacción en cadena de la polimerasa con transcripción inversa (RT-PCR) en tiempo real, o detección de anticuerpos IgM con técnicas de enzimoimmunoanálisis (ELISA).

El ingreso hospitalario se basó en síntomas respiratorios más infiltrados radiológicos o comorbilidad significativa. Los radiólogos examinaron las radiografías simples de tórax de los pacientes con sospecha de infección por SARS-CoV-2. El ingreso en UCI se basó en el desarrollo de enfermedad grave y la capacidad de recuperación.

Consideramos como definición de enfermedad grave la presencia de uno de los siguientes criterios:

- Insuficiencia respiratoria que necesitase una fracción inspiratoria de oxígeno igual o superior a 0,6.
- Shock o disfunción grave de otro órgano.
- Muerte.

Los datos se recogieron de los pacientes o sus familiares, de la historia clínica informatizada y de la lista de transferencia diaria de los pacientes COVID-19 inestables en las salas. Se recogieron en el marco del registro internacional HOPE-COVID 19 que fue evaluado por el Comité de Ética e Investigación del Hospital Clínico San Carlos de Madrid. Los registros de la base de datos se introdujeron anonimizados, con un código alfanumérico y los datos identificativos se guardaron en un fichero custodiado por los investigadores locales, siguiendo las leyes de protección de datos vigentes.

El desarrollo y la notificación del modelo siguieron las directrices TRIPOD (Informe de Transparencia de un Modelo de Predicción Multivariable para el Pronóstico o el Diagnóstico Individual) (20).

6.4 Participación de pacientes y ciudadanos.

Los pacientes y el público no han participado en el desarrollo de la pregunta de investigación, las medidas de resultado, el diseño ni la ejecución de este estudio.

6.5 Adquisición de datos.

En cada paciente se recogieron características demográficas (sexo, edad, procedencia), comorbilidades, situación funcional basal y medicación habitual, situación al ingreso (síntomas y signos, exploraciones complementarias), evolución durante la hospitalización y situación al alta.

Como indicador de lesión fisiológica aguda, se calculó la escala CRB (18,19) al ingreso; se trata de una versión validada de la escala CURB-65 (17) avalada por la British Thoracic Society (21) y el National Institute for Health and Care Excellence (NICE) (22,23). La hipotensión arterial y la taquipnea se definieron como en la puntuación CRB: presión arterial sistólica < 90 mmHg o presión arterial diastólica ≤ 60 mmHg; la taquipnea se definió por una frecuencia respiratoria ≥ 30 respiraciones por minuto. La fiebre se definió como una temperatura $\geq 38^{\circ}\text{C}$. En el momento del ingreso, los radiólogos informaron de las radiografías de tórax de los pacientes con sospecha de infección por SARS-CoV-2.

Como variable resumen de la comorbilidad, calculamos el índice de comorbilidad de Charlson ajustado por edad (14,15) (Edad-Charlson). Elegimos evaluar la edad como parte del índice de comorbilidad en lugar de en el CRB-65 por dos motivos: en primer lugar, por su importancia clínica, ya que consideramos que el aumento de la edad proporciona información sobre la

comorbilidad no explícita, es una especie de "índice de comorbilidad oculto"; y, en segundo lugar, por motivos estadísticos, para minimizar el número de variables predictoras y maximizar al mismo tiempo el aprovechamiento de una variable continua.

6.6 Análisis estadístico.

El tamaño de la muestra se determinó en función de la evolución de la pandemia. No se ha realizado imputación de valores en los datos que faltaban.

El proceso analítico general fue el siguiente. En primer lugar, exploramos la edad y el resto de las variables como predictores individuales en el análisis bivariante (tablas 1 a 4), después realizamos modelos intermedios con hasta 5 predictores elegidos por significado clínico para seleccionar un conjunto de variables explicativas, aceptándolas o descartándolas en base al conocimiento clínico previo de los pacientes graves y a razones estadísticas.

Tras decidir la estructura central del modelo, realizamos el análisis multivariante final, incluyendo sólo los tres predictores esenciales. Por último, exploramos la utilidad de rescatar algunas variables previamente descartadas, pero ninguna mejoró significativamente el modelo clínico, por lo que quedó como se muestra en las tablas 5 y 7.

En el análisis descriptivo se calcularon frecuencias absolutas y relativas en las variables categóricas, media y desviación estándar (DE) en las continuas con distribución Normal, y mediana y rango intercuartílico (RIQ) en las continuas con distribución no Normal.

Para el análisis bivariante, según los resultados de interés, se calcularon los valores p con las pruebas de Chi-cuadrado, t de Student o exacta de Fisher, según procediera. Los valores de p inferiores a 0,05 se consideraron estadísticamente significativos; no se realizaron ajustes para comparaciones múltiples. Todas las pruebas fueron de 2 colas.

El análisis multivariante se llevó a cabo mediante regresión logística por pasos condicional hacia delante. Las variables dependientes fueron los resultados primarios o secundarios; las variables independientes se seleccionaron por criterios clínicos y estadísticos en varias etapas. Para el análisis estadístico se utilizó el paquete IBM SPSS Statistics, versión 25.

RESULTADOS

El primer paciente con COVID-19 ingresó en nuestro hospital el 1 de marzo de 2020, y el último de esta "primera oleada" el 28 de abril de 2020; durante ese periodo se incluyeron en la base de datos 413 registros. De ellos, se eliminaron ocho registros por duplicidad; se excluyeron doce pacientes porque fueron trasladados a otro hospital por motivos administrativos, sin ser ingresados en el HUVV; y se excluyó a un paciente porque tenía una infección asintomática por SARS-CoV-2 y fue hospitalizado por una afección no relacionada (bloqueo auriculoventricular). Por lo tanto, se analizaron 392 pacientes con infección respiratoria por COVID-19. La figura 1 muestra el diagrama de flujo de los participantes. El seguimiento duró hasta el alta del último paciente: 21 de julio de 2020. Ciento cuatro pacientes desarrollaron enfermedad grave (27% del grupo de estudio), y cincuenta y dos fallecieron (13%). La figura 2 muestra el flujo diario de ingresos, altas y pacientes hospitalizados.

Figura 1. Diagrama de flujo de los participantes.

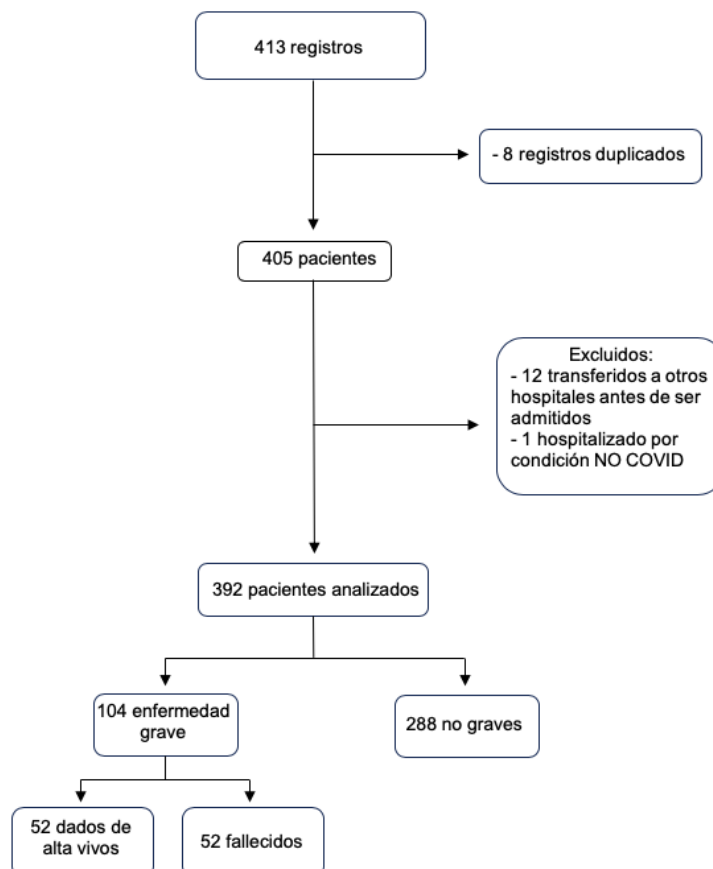
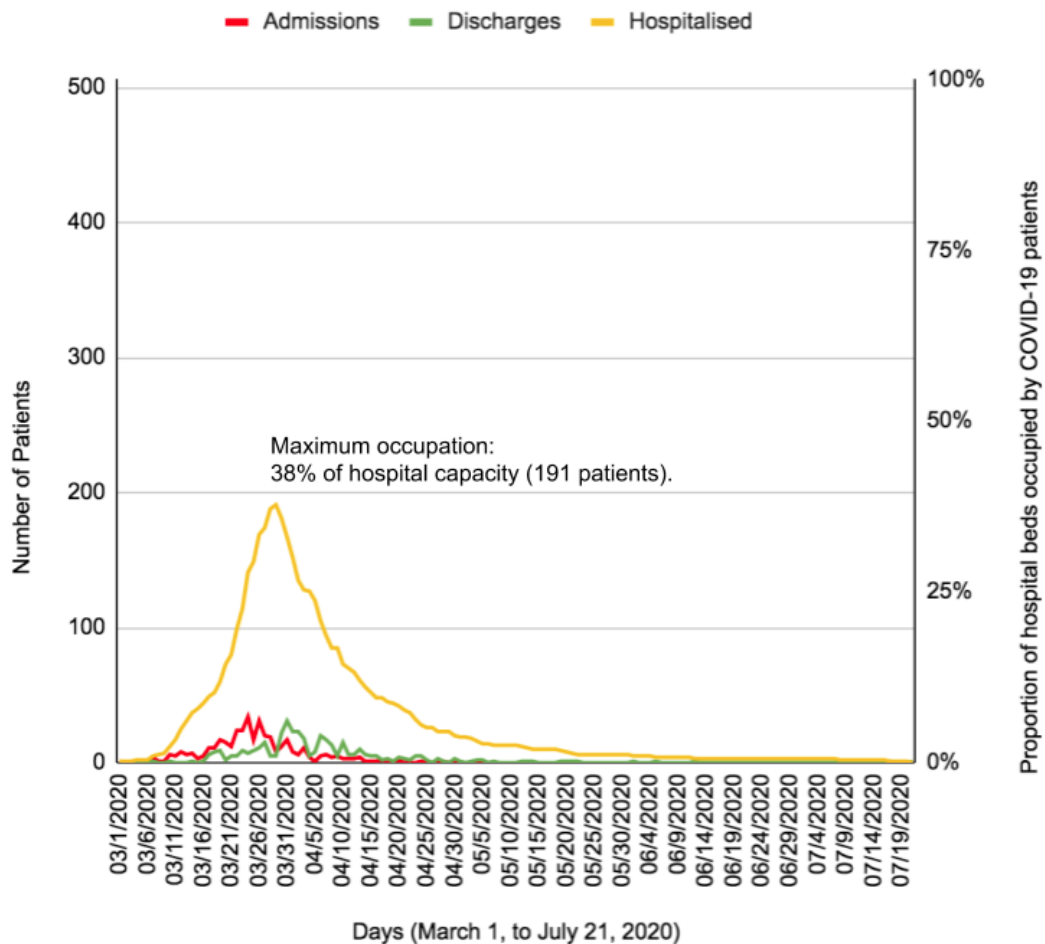


Figura 2. Flujo diario de ingresos, altas y pacientes hospitalizados.



Las características basales se muestran en la tabla 1. La edad media fue de 61 años; el 59% eran hombres. La carga mediana de comorbilidad fue de 2 puntos en la escala Edad-Charlson, siendo significativamente mayor en los pacientes que desarrollaron enfermedad grave (mediana de 4,5 frente a 2 en los no graves), y en los que fallecieron (mediana de 6,5 puntos frente a 2 en los que sobrevivieron). El 14% de los pacientes presentaba algún grado de dependencia en las actividades de la vida diaria. El antecedente patológico más prevalente era la hipertensión arterial (46%). En el análisis bivariante, las variables más claramente asociadas al desarrollo de enfermedad grave o muerte fueron: la edad (71 años en los graves frente a 57 en los no graves), la enfermedad cerebrovascular, la cardiopatía crónica y la hipertensión arterial.

Tabla 1. Características basales y medicación domiciliaria, según desarrollo de enfermedad grave y estado vital al alta.

Variables	Total n: 392	Enfermedad		P	Estado vital al alta		
		Moderada n: 288	Severa n: 104		Vivo n: 340	Muerto n: 52	P
Género (varón)	230 (59%)	159 (55%)	71 (68%)	0.020	196 (58%)	34 (65%)	0.291
Edad	61 ± 16	57 ± 16	71 ± 12	< 0.001	59 ± 15)	75 ± 11	< 0.001
Comorbilidad							
Neumopatía crónica (n: 233)	72 (31%)	40 (28%)	32 (36%)	0.222	48 (26%)	24 (52%)	< 0.001
Cardiopatía crónica (n: 371)	56 (15%)	23 (9%)	33 (32%)	< 0.001	35 (11%)	21 (40%)	< 0.001
Hipertensión arterial (n: 392)	179 (46%)	107 (37%)	72 (69%)	< 0.001	138 (41%)	41 (79%)	< 0.001
Obesidad (n: 204)	37 (18%)	18 (13%)	19 (30%)	0.003	24 (14%)	13 (41%)	< 0.001
Diabetes mellitus (n: 375)	68 (18%)	34 (12%)	34 (36%)	< 0.001	51 (16%)	17 (34%)	0.002
Enf. renal crónica (n: 392)	23 (6%)	10 (3%)	13 (13%)	0.001	12 (4%)	11 (21%)	< 0.001
Enf. cerebrovascular (n: 389)	42 (11%)	15 (36%)	27 (64%)	< 0.001	25 (7%)	17 (33%)	< 0.001
Enf. tejido conectivo (n:383)	8 (2%)	6 (2%)	2 (2%)	0.969	6 (2%)	2 (4%)	0.325
Hepatopatía crónica (n: 385)	15 (4%)	8 (3%)	7 (7%)	0.075	10 (3%)	5 (10%)	0.019
Enf. tumoral (n: 389)	35 (9%)	23 (8%)	12 (12%)	0.290	27 (8%)	8 (15%)	0.083
Immunodepresión (n: 379)	20 (5%)	13 (5%)	7 (7%)	0.306	13 (4%)	7 (14%)	0.002
Edad-Charlson, median (RIQ)	2 (1-5)	2 (0-3.5)	4.5 (3-6.5)	< 0.001	2 (1-4)	6.5 (4.7-7.5)	< 0.001
Dependencia para actividades vida diaria (n: 383)	53 (14%)	26 (9%)	27 (28%)	< 0.001	30 (9%)	23 (46%)	< 0.001
Medicación domiciliaria							
Antiagregación (n: 380)	69 (18%)	38 (13%)	31 (33%)	< 0.001	48 (14%)	21 (44%)	< 0.001
Anticoagulación (n:382)	27 (7%)	11 (4%)	16 (16%)	< 0.001	16 (5%)	11 (22%)	< 0.001
ARA II o IECA (n: 286)	143 (37%)	85 (30%)	58 (59%)	< 0.001	109 (33%)	34 (67%)	< 0.001
B-Bloqueantes (n: 385)	49 (13%)	25 (9%)	24 (24%)	0,570	33 (10%)	16 (31%)	0,096
Suplementos Vitamina D (n: 381)	20 (5%)	14 (5%)	6 (6%)	< 0.001	15 (5%)	5 (10%)	< 0.001

En cada variable, el número total de datos válidos se especifica en la primera columna. En cada resultado, se muestran la frecuencia absoluta, el porcentaje por resultado y los valores p para la comparación de enfermedad moderada frente a grave y vivo frente a muerto al alta. En **negrita y cursiva** aquellas asociaciones que son estadísticamente significativas.

La situación a la llegada al Servicio de Urgencias se resume en las tablas 2 y 3. La duración media de los síntomas fue de 7 días (mediana), siendo significativamente menor en los pacientes con complicaciones (6 días en los que desarrollaron enfermedad grave y 5 días en los que finalmente fallecieron). La puntuación CRB fue de 0 puntos en más del 80% de los casos, pero cualquier aumento se asoció fuertemente con una evolución adversa. La saturación de oximetría de pulso basal a la llegada fue la exploración complementaria simple más fuertemente asociada a una evolución negativa en el análisis bivariante no ajustado.

Tabla 2. Síntomas y signos en el momento de la presentación. Según la evolución de la enfermedad grave y el estado vital al alta.

Variables	Total		Enfermedad		Estado vital al alta			
	N: 392		Moderada n: 288	Severa n: 104	P	Vivo n: 340	Muerto n: 52	P
Días desde el inicio de los síntomas hasta el ingreso hospitalario, mediana (RIQ)	7 (4-10)		7 (4-10)	6 (3-8.2)	0.002	7 (4-10)	5 (3-7.2)	0.013
Signos y síntomas								
Asintomáticos (n: 385)	13 (3%)		12 (92%)	1 (8%)	0.135	13 (100%)	0 (0%)	0.152
Fiebre (n: 381)	304 (80%)		231 (76%)	73 (24%)	0.290	265 (87%)	39 (13%)	0.735
Tos (n: 375)	282 (75%)		216 (77%)	66 (23%)	0.196	252 (89%)	30 (11%)	0.029
Disnea (n: 380)	195 (51%)		129 (66%)	66 (34%)	< 0.001	161 (83%)	34 (17%)	0.018
Taquipnea (n: 375)	49 (13%)		16 (33%)	33 (67%)	< 0.001	32 (65%)	17 (35%)	< 0.001
Astenia (n: 338)	186 (55%)		132 (71%)	54 (29%)	0.212	159 (85%)	27 (15%)	0.591
Mialgias (n: 322)	162 (50%)		126 (78%)	36 (22%)	0.273	143 (88%)	19 (12%)	0.832
Odinofagia (n: 274)	33 (12%)		31 (94%)	2 (6%)	0.008	32 (97%)	1 (3%)	0.109
Diarrea (n: 337)	73 (22%)		58 (79%)	15 (21%)	0.199	68 (93%)	5 (7%)	0.075
Anosmia (n: 211)	13 (6%)		13 (100%)	0 (0%)	0.027	13 (100%)	0 (0%)	0.116
Disgeusia (n: 208)	13 (6%)		12 (92%)	1 (8%)	0.099	13 (100%)	0 (0%)	0.112
Tromboembolismo (n: 379)	14 (4%)		2 (14%)	12 (86%)	< 0.001	10 (71%)	4 (29%)	0.091
Hemoptisis (n: 380)	4 (1%)		0 (0%)	4 (100%)	< 0.001	1 (25%)	3 (75%)	< 0.001
Insuficiencia cardíaca (n: 379)	23 (6%)		3 (13%)	20 (87%)	< 0.001	6 (26%)	17 (74%)	< 0.001
SpO ₂ basal < 90 (n: 392)	69 (18%)		19 (28%)	50 (72%)	< 0.001	38 (55%)	31 (45%)	< 0.001
Glasgow Coma Score < 15 (n: 364)	19 (5%)		5 (26%)	14 (74%)	< 0.001	7 (37%)	12 (63%)	< 0.001
Hipotensión arterial (n: 362)	12 (3%)		4 (33%)	8 (67%)	< 0.001	7 (58%)	5 (42%)	< 0.001
Escala CRB (n: 392)	0	324 (83%)	264 (81%)	60 (19%)	< 0.001	298 (92%)	26 (8%)	< 0.001
	1	58 (15%)	23 (40%)	35 (60%)		38 (66%)	20 (34%)	
	2	8 (2%)	1 (13%)	7 (88%)		4 (50%)	4 (50%)	
	3	2 (1%)	0 (0%)	2 (100%)		0 (0%)	2 (100%)	

En cada resultado, se muestran la frecuencia absoluta, el porcentaje por resultado y los valores p para la comparación de enfermedad moderada frente a grave y vivos frente a muertos al alta. En la puntuación CRB la gran mayoría de los pacientes tenían una puntuación de cero (83%), lo que hace que los cuartiles y el rango sean muy poco informativos, por lo que para una mejor descripción en el análisis bivalente mostramos las frecuencias absolutas y relativas de todos los valores (0-3); su p-valor compara 0 puntos frente a más de 0. En cada variable, el número total de datos válidos se especifica en la primera columna. En negrita y cursiva aquellas asociaciones que son estadísticamente significativas.

Tabla 3. Laboratorio y radiología al ingreso. Análisis bivalente en función de si desarrollaron enfermedad grave, y el estado al alta.

Variables	Total n: 392	Enfermedad			Estado vital al alta		
		Moderada n: 288	Severa n: 104	P	Vivo n: 340	Muerto n: 52	P
Hemoglobina (mmol/L) (n: 381)	8.7 ± 1.2	8.7 ± 1.2	8.7 ± 1.2	0.194	8.63 ± 1.06	8.13 ± 1.3	0.022
Leucocitos (x106/L) (n: 382)	6.8 ± 4.4	6.6 ± 4.5	7.3 ± 4.1	0.178	6.7 ± 4.4	8 ± 5	0.225
Linfocitos (x106/L) (n: 380)	1.2 ± 0.7	1.3 ± 0.6	1.0 ± 0.7	0.003	1.3 ± 0.7	0.9 ± 0.6	< 0.001
Plaquetas (x106/L) (n: 381)	218 ± 91	224 ± 90	202 ± 94	0.053	220 ± 90	200 ± 90	0.082
Sodio en plasma (mmol/L) (n: 378)	138 ± 5	138 ± 5	138 ± 6	0.254	138 ± 5	138 ± 7	0.902
Creatinina > 0.11 mmol/L (n: 380)	75 (20%)	37 (13%)	38 (39%)	< 0.001	48 (14%)	27 (57%)	< 0.001
LDH > 4.1 ukat/L (n: 371)	224 (60%)	147 (53%)	77 (81%)	< 0.001	182 (57%)	42 (86%)	< 0.001
AST > 0.66 ukat/L (n: 339)	140 (41%)	99 (39%)	41 (50%)	0.066	118 (39%)	22 (55%)	0.061
Troponina I > 0.05 mcg/L (n: 78)	7 (9%)	3 (5%)	4 (20%)	0.045	5 (7%)	2 (25%)	0.094
PCR > 47.6 nmol/L (n: 382)	335 (88%)	240 (84%)	95 (98%)	< 0.001	285 (86%)	50 (98%)	0.016
PCT > 500 ng/L (n: 264)	16 (6%)	3 (2%)	13 (18%)	< 0.001	11 (5%)	5 (14%)	0.034
DD > 0.5 mg/L (n: 331)	207 (63%)	142 (58%)	65 (76%)	0.002	171 (59%)	36 (88%)	< 0.001
Ferritina > 0.72 nmol/L (n: 139)	54 (39%)	42 (37%)	12 (48%)	0.300	49 (39%)	5 (42%)	0.834
Triglicéridos > 1.69 mmol/L (n: 99)	19 (19%)	12 (16%)	7 (30%)	0.118	16 (18%)	3 (30%)	0.360
Rx de tórax anormal (n: 379)	368 (97%)	275 (97%)	93 (97%)	0.880	319 (97%)	49 (96%)	0.641

En cada variable, el número total de datos válidos se especifica en la primera columna. En cada resultado, se muestran la frecuencia absoluta y el porcentaje por resultado; o la media y la desviación estándar; así como los valores p para la comparación de enfermedad moderada frente a grave y vivo frente a muerto al alta. En negrita y cursiva las asociaciones que son estadísticamente significativas.

Durante la hospitalización, la mayoría de los pacientes recibieron hidroxiclороquina (92%) y lopinavir/ritonavir (80%). Los fármacos destinados a atenuar la respuesta inflamatoria (corticosteroides, tocilizumab, interferón) se utilizaron con menor frecuencia (en torno al 20%) y preferentemente en los pacientes más graves. No se administró remdesivir por problemas de disponibilidad (tabla 4). Ciento cuatro pacientes desarrollaron enfermedad grave (27% de la muestra), en una mediana de 9 días desde el inicio de los síntomas, cuarenta (10% de la muestra) fueron ingresados en la UCI. Cincuenta y dos (13%) fallecieron, dieciséis de ellos en la UCI (40% de todos los ingresados en la UCI).

La mediana de estancia hospitalaria de la muestra total fue de 8 días, con dos patrones claramente diferenciados: estancias más cortas en los pacientes con enfermedad moderada y en los pacientes que fallecen (mediana de 7 y 7,5 días respectivamente), y estancias más largas en los pacientes que sobrevivieron a pesar de desarrollar enfermedad grave (mediana de 22 días, IQR: 13-42,2); estas diferencias son clínica, epidemiológica y estadísticamente significativas (figura 3).

Figura 3. Relación entre la duración de la estancia hospitalaria, la gravedad y el estado vital al alta. Gráfico de cajas que muestra la duración de la estancia hospitalaria, según la gravedad de la enfermedad y el estado al alta. Los números del área del gráfico indican la duración de la estancia.

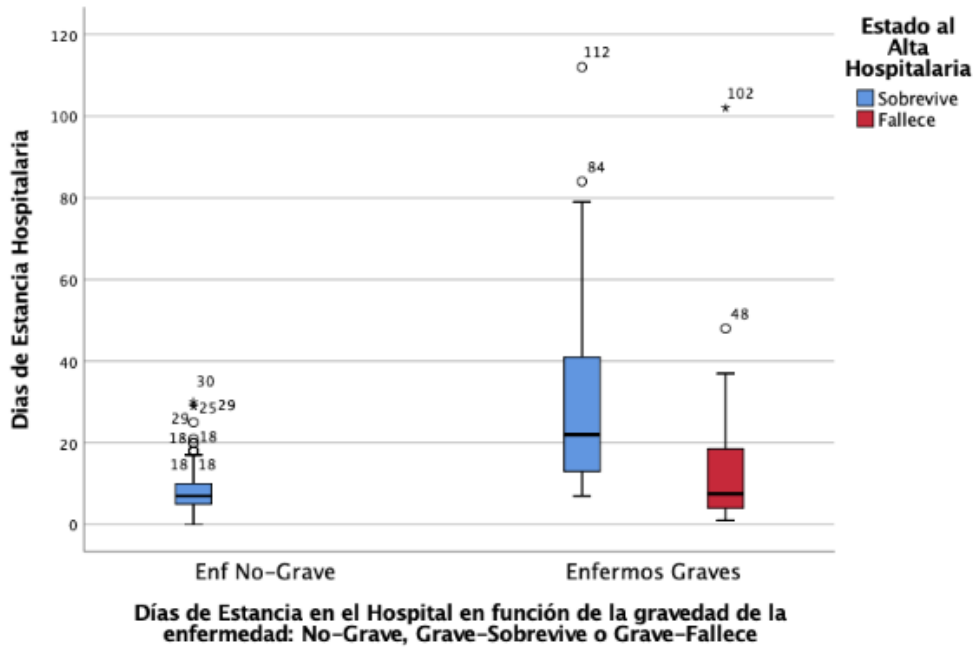


Tabla 4. Análisis bivalente del tratamiento hospitalario según la evolución de la enfermedad grave y el estado al alta.

Variables	Total n: 392	Enfermedad			Estado vital al alta		
		Moderada n: 288	Severa n: 104	P	Vivo n: 340	Muerto n: 52	P
Corticosteroides (n: 385)	107 (28%)	34 (12%)	73 (70%)	< 0,001	75 (23%)	32 (62%)	< 0,001
Hidroxicloroquina (n: 387)	356 (92%)	263 (93%)	93 (90%)	0,459	315 (94%)	41 (80%)	< 0,001
Lopinavir/ ritonavir (n: 387)	308 (80%)	223 (79%)	85 (83%)	0,388	271 (81%)	37 (73%)	0,181
Interferón (n: 386)	68 (18%)	24 (8%)	44 (43%)	< 0,001	54 (16%)	14 (27%)	0,048
Tocilizumab (n: 383)	44 (11%)	0 (0%)	44 (43%)	< 0,001	28 (8%)	16 (31%)	< 0,001
Cánulas nasales de alto flujo (n: 385)	18 (5%)	0 (0%)	18 (18%)	< 0,001	9 (3%)	9 (18%)	< 0,001
VMNI (n: 387)	20 (5%)	7 (2%)	13 (13%)	< 0,001	15 (4%)	5 (10%)	0,119
VMI (n: 386)	36 (9%)	0 (0%)	36 (35%)	< 0,001	20 (6%)	16 (31%)	< 0,001

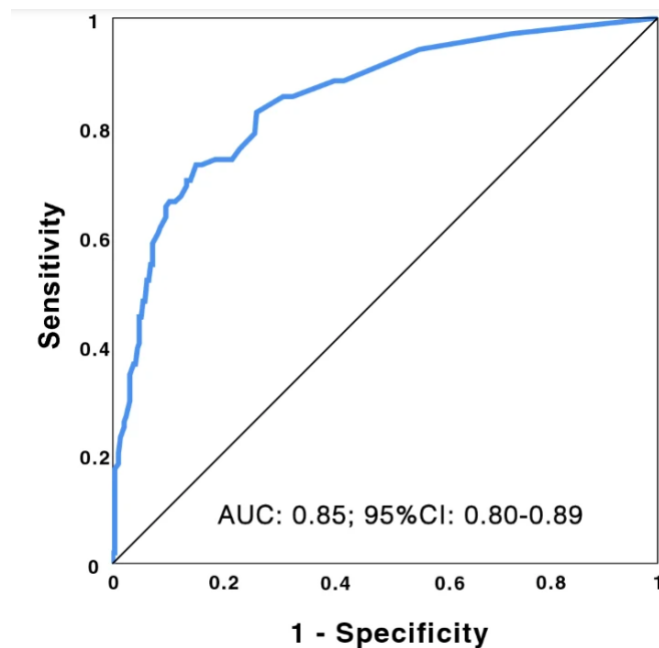
En cada variable, el número total de datos válidos se especifica en la primera columna. En cada resultado, se muestran la frecuencia absoluta, el porcentaje por resultado y los valores p para la comparación de enfermedad moderada frente a grave y vivo frente a muerto al alta. En negrita y cursiva las asociaciones que son estadísticamente significativas.

El modelo multivariante final para la predicción del resultado primario (desarrollo de enfermedad grave), se muestra en la tabla 5. Contiene sólo tres variables: Escala de Edad-Charlson, escala CRB y saturación basal por pulsioximetría. No faltan datos, por lo que se analizan 392 pacientes. El R^2 de Cox y Snell es 0,28, y el de Nagelkerke 0,42; prueba de Hosmer-Lemeshow $p = 0,22$; estadístico C: 0,85 (IC 95%: 0,80-0,89), sensibilidad global: 93%, especificidad: 55%. La figura 4 muestra la curva ROC. Se cumplen los requisitos de la regresión logística.

Tabla 5. Modelo multivariante para predecir el desarrollo de la enfermedad grave.

	B	Sig.	OR	95% IC para OR	
				Inferior	Superior
Edad-Charlson	0.253	< 0.001	1.28	1.16	1.42
CRB	1.427	< 0.001	4.16	2.26	7.65
SpO2 basal < 90	1.866	< 0.001	6.46	3.32	12.53
Constante	-2.676	< 0.001	0.069		

Figura 4. Curva ROC del modelo de predicción de enfermedad grave.



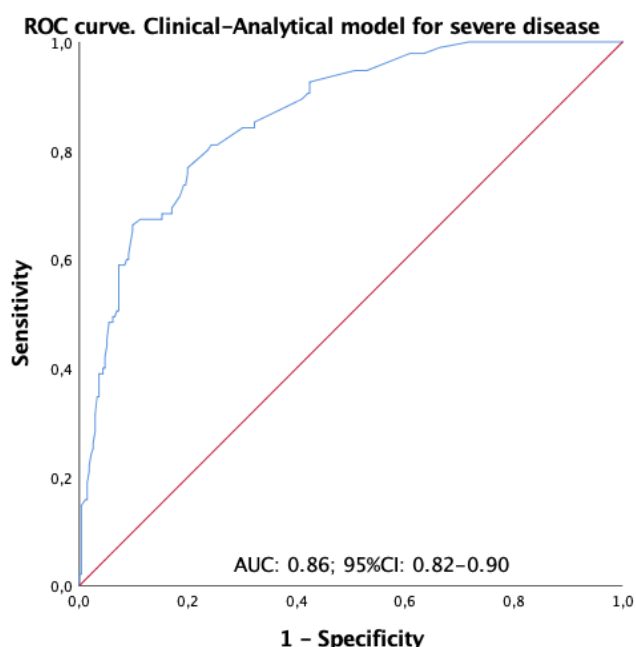
Entre el resto de los factores que podrían tener valor pronóstico independiente, sólo la PCR, la LDH y la insuficiencia cardiaca presentaron coeficientes estadísticamente significativos, pero no mejoraron el rendimiento global del modelo (tabla 6 y figura 5).

Tabla 6. Modelo multivariado clínico-analítico para la predicción de enfermedad grave (resultado primario); con las mismas variables del modelo clínico (Edad-Charlson, CRB y SpO2) más las dos variables de laboratorio: PCR elevada y LDH.

	B	Sig	OR	95% IC para OR	
				Inferior	Superior
Edad-Charlson	0.252	< 0.001	1.287	1.153	1.436
CRB	1.192	< 0.001	3.295	1.710	6.350
SpO2 basal < 90%	1.636	< 0.001	5.132	2.512	10.487
PCR	1.527	0.053	4.603	0.977	21.677
LDH	0.748	0.029	2.113	1.080	4.134
Constante	-4.549	< 0.001	0.011		

Nagelkerke's R square 0.436

Figura 5. Curva ROC del modelo predictivo clínico-analítico de enfermedad grave.



El sexo, la hipertensión, la dependencia previa, los días desde el inicio de los síntomas hasta la llegada al hospital, el DD, la AST o la insuficiencia renal aguda al ingreso no fueron significativos; la troponina, la ferritina y la PCT no se

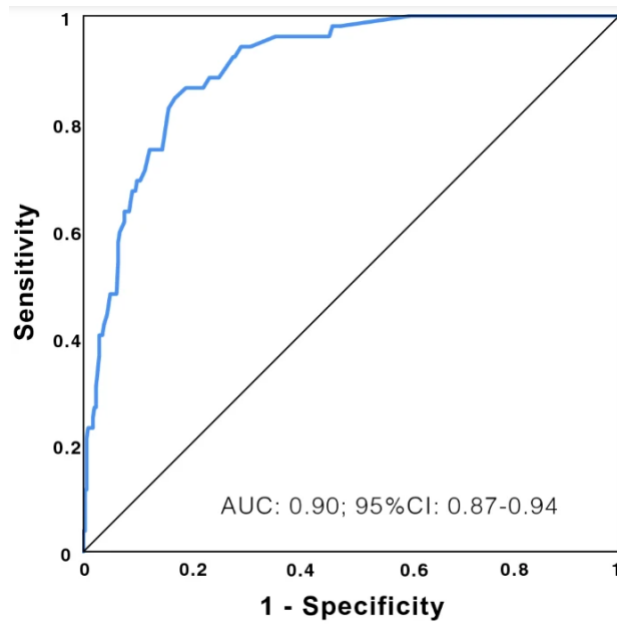
evaluaron en el análisis multivariante porque hay pocos casos con datos válidos en el primer día. Tampoco evaluamos el tratamiento farmacológico de los pacientes ingresados porque su administración está muy sesgada por la gravedad percibida por el médico que asiste al paciente, y no fue posible controlar ese factor de confusión.

En el análisis multivariante para la predicción del resultado secundario (muerte), llegamos a un modelo con los mismos predictores, y un rendimiento notablemente similar (tabla 7, figura 6). Prueba de Hosmer Lemeshow $p = 0,85$; R^2 de Cox y Snell: 0,24 y de Nagelkerke 0,45. El estadístico C: 0,90 (IC 95%: 0,87-0,94), sensibilidad global 97%, especificidad 40%.

Tabla 7. Modelo multivariante para predecir la muerte.

	B	Sig.	OR	95% IC para OR	
				Inferior	Superior
Edad-Charlson	0.424	< 0.001	1.52	1.32	1.76
CRB	1.091	0.001	2.97	1.55	5.69
SpO ₂ < 90	1.636	< 0.001	5.13	2.44	10.77
Constante	-4.609	< 0.001	0.01		

Figura 6. Curva ROC del modelo predictivo de mortalidad.



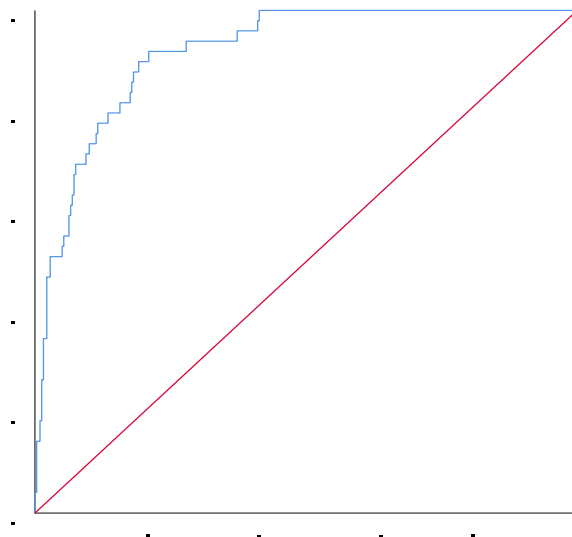
Entre el resto de las variables que podrían ser factores de riesgo independientes, sólo la LDH y el recuento de linfocitos alcanzaron significación estadística, pero no mejoraron significativamente el modelo (tabla 8 y figura 7). El sexo, la hipertensión arterial, la dependencia en las actividades de la vida diaria, el DD, la PCR, la PCT, la AST, los leucocitos, la hemoglobina, las plaquetas, el sodio, el fracaso renal agudo o los días desde el inicio de los síntomas hasta la llegada al hospital no fueron significativos; la troponina o la ferritina no pueden explorarse en el modelo multivariante porque hay pocos casos con datos válidos.

Tabla 8. Modelo multivariado clínico-analítico de predicción de muerte (resultado secundario), con las mismas variables del modelo clínico (Edad-Charlson, CRB y SpO2) más las dos variables de laboratorio que son estadísticamente significativas: LDH elevada y recuento de linfocitos.

	B	Sig.	OR	95% IC de OR	
				Inferior	Superior
Edad-Charlson	0.405	< 0.001	1.500	1.285	1.751
CRB	1.094	0.002	2.988	1.498	5.959
SpO2 < 90%	1.486	< 0,001	4.418	1.991	9.802
Linfocitos (x10 ² /mL)	-0.079	0.036	0.924	0.858	0.995
LDH	1.117	0.028	3.055	1.130	8.261
Constante	-4.420	< 0.001	0.012		

Nagelkerke's R square 0.497

Figura 7. Curva ROC. Modelo clínico-analítico para la predicción de la mortalidad.



DISCUSIÓN

La principal conclusión de nuestro estudio es que el pronóstico de un paciente con neumonía por COVID-19 puede predecirse probablemente combinando una escala de comorbilidad ampliamente validada y una escala de enfermedad aguda; el único "examen complementario" que incluimos es la saturación arterial mediante pulsioximetría, una medición que puede realizarse en el domicilio del paciente tan fácilmente como la toma de la tensión arterial y sin precisar de alta tecnología, únicamente con un pulsioxímetro de bolsillo. Hemos elegido la escala de comorbilidad más popular: el índice de comorbilidad de Charlson (24), versión ajustada por edad (14); y, como escala de gravedad de la neumonía, una de la familia CURB-65: la escala CRB (18). Así, lo realmente importante que queremos es comprobar la validez de una idea con tanta coherencia clínica como que el pronóstico de un paciente depende esencialmente del equilibrio entre la capacidad de resistencia y la agresividad del problema agudo.

La muestra que estudiamos cumple los requisitos para ser considerada representativa: casos confirmados, incluidos consecutivamente, en la misma fase de la enfermedad (al ingreso hospitalario), con criterios de admisión homogéneos, en un marco temporal naturalmente delimitado, con recogida prospectiva de datos y seguimiento completo (porcentaje mínimo de pérdidas: 12/404, 3%). Además, observando la proporción de camas hospitalarias ocupadas por pacientes COVID-19 (máximo 38%, figura 2), tenemos la impresión de que el efecto de confusión que una posible sobrecarga de trabajo podría tener sobre los resultados de los pacientes ha sido menor en nuestro hospital que en otros casos como por ejemplo en el Hospital La Paz de Madrid dónde la ocupación de camas hospitalarias sólo por pacientes COVID llegó al 80% del volumen hospitalario total; o en China dónde el colapso fue mayor (25,26).

Las características basales también apoyan la idea de representatividad; son muy similares a otras series (25,27,28) predominantemente masculinas, con una edad media de 60 años, similar a la de Estados Unidos (11) e intermedia

entre la de China (29) (en torno a 55 años), y Reino Unido (30) (70 años). La carga de comorbilidad fue baja (mediana Edad-Charlson 2 puntos), similar a la observada por Casas-Rojo (28) en España, y en otras series que han evaluado la edad y el índice de Charlson por separado: Italia (31), EEUU (32), Dinamarca (33), o China (26). En todas ellas, con contextos socio-geográficos tan diferentes, ambas características fueron factores de riesgo independientes, lo que refuerza la idea de la idoneidad de combinarlas en Edad-Charlson.

En la primera evaluación clínica, el CRB y la SpO₂ fueron anormales sólo en el 18% de los pacientes, pero con una fuerte asociación con la gravedad. La SpO₂ podría ser especialmente útil en pacientes con COVID-19, ayudando a detectar lo que se ha denominado "hipoxia silenciosa" (34,35).

El modelo más extendido en el que se combinan datos de comorbilidad y enfermedad aguda en pacientes con neumonía es la escala PSI (Índice de Gravedad de la Neumonía) (36). Sin embargo, tiene un inconveniente sustancial: no puede utilizarse fuera de un centro sanitario, ya que 7 de sus 19 variables requieren laboratorio o radiología/ultrasonido. Existen muy pocos estudios con modelos predictivos aplicables en atención primaria que, al mismo tiempo, implementen una idea tan intuitiva como que la valoración del pronóstico de los pacientes potencialmente graves requiere considerar no sólo la agresividad de la enfermedad aguda sino también la carga de enfermedad crónica que los debilita (37). Generalmente, ambos componentes se han estudiado como alternativos (38) y raramente como complementarios (39,40). En pacientes con COVID-19, Petrilli (41) e ISARIC (Consortio Internacional de Infecciones Respiratorias Agudas Graves y Emergentes) (30,42) son dos grupos que se asemejan más al objetivo de nuestro estudio. Petrilli no incluye explícitamente una escala de comorbilidad, pero empíricamente llega a las mismas conclusiones: la edad, la comorbilidad, los parámetros de oxigenación y de inflamación determinan la necesidad de hospitalización y el desarrollo de enfermedad grave; el peso relativo de cada una de ellas varía posiblemente en función del resultado y de la población de interés.

ISARIC-4C es un modelo de predicción que se desarrolló en Reino Unido siguiendo el protocolo de caracterización clínica del coronavirus del consorcio internacional de infecciones respiratorias agudas y emergentes de la OMS. Se desarrolló durante la pandemia para predecir el riesgo de deterioro clínico y mortalidad en enfermos hospitalizados con COVID-19. Se basa en los componentes del índice de Charlson y CURB-65, junto con el sexo, la obesidad y la PCR para construir un modelo con 8 variables predictoras, incluidas 2 bioquímicas (urea y PCR), lo que limita su aplicación fuera del contexto hospitalario; inesperadamente, la hipotensión no ha llegado al modelo final. Si bien, tras su creación, se aplica en una cohorte prospectiva en Reino Unido y se consigue realizar la validación.

En pacientes pluripatológicos con infección por COVID-19 también se ha comunicado parcialmente la utilidad de combinar escalas de daño agudo y comorbilidad, en este caso no con el índice de Charlson sino con una escala específica para pacientes pluripatológicos (PROFUND) (43).

Respecto a otras variables que podrían ser importantes, hemos explorado la situación funcional basal en términos de dependencia para las actividades de la vida diaria, y aunque fue significativa en el análisis bivariante no ajustado (tabla 1), dejó de serlo en el multivariante tras incorporar la escala Edad-Charlson; no obstante, creemos que merece ser explorada con mayor profundidad. Casas-Rojo (28) presentan resultados similares: 16% de dependencia para las actividades de la vida diaria, y asociación con peor evolución en el análisis bivariante. Bernabeu-Wittel (43) en un estudio centrado en pacientes pluripatológicos con COVID-19 incorpora el estado funcional (índice de Barthel) en la valoración de la comorbilidad.

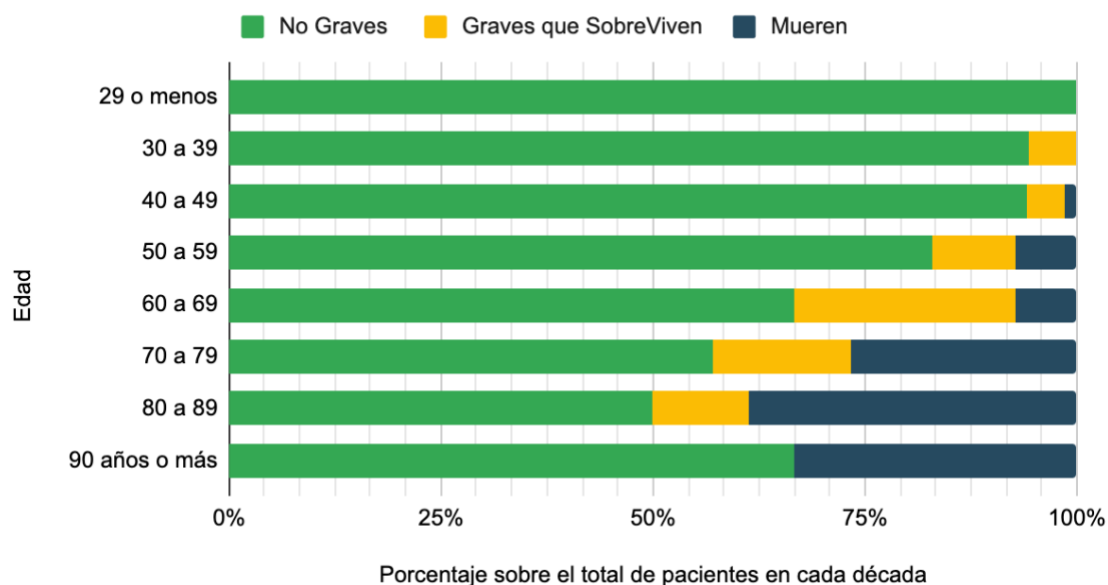
La tasa de enfermedad grave en nuestra serie ha sido del 27%; en otros estudios oscila entre el 15% y el 37% (12,41,42,44). Esta variabilidad puede deberse a diferencias en la muestra seleccionada y en la definición de enfermedad grave:

- Diferencias importantes en el muestreo: por diferencias en la edad de los pacientes; por incluir exclusivamente a pacientes diagnosticados mediante TC torácica (45) (que es más sensible que la radiografía simple); por excluir a pacientes que ya se presentan en estado grave (46–49) (porque su objetivo es estudiar la progresión de no grave a grave); o por limitar el seguimiento a un periodo corto que no permite que una proporción significativa de los pacientes incluidos alcancen el desenlace de interés (50,51), y por tanto, elevando un riesgo importante de sesgo de selección que comentaremos más adelante.
- Diferencias importantes en la definición de enfermedad grave: la mayoría de los modelos predictivos desarrollados en China (48,51,52) utilizan el concepto recomendado por la Comisión Nacional de Salud de China, que es más amplio que el nuestro. Por tanto, en lo considerado en China, una PaO_2/FiO_2 inferior a 300 es un criterio suficiente para diagnosticar una neumonía grave. Así, por ejemplo, quien con una FiO_2 de 0,3 y una PaO_2 de 80 mmHg ($PaO_2/FiO_2: 80/0,3 = 267$), debería considerarse grave. En cambio, nosotros, consideramos desarrollo de enfermedad grave si se presentaba alguno de los siguientes criterios: insuficiencia respiratoria que necesitase una FiO_2 igual o mayor a 0.6; que presente shock o disfunción grave de otro órgano; o la muerte.

Nuestra definición adopta criterios rutinariamente recomendados para considerar el ingreso de un paciente con neumonía en un área de alta dependencia o en una Unidad de Cuidados Intensivos (53–55). Otros estudios limitan el concepto de enfermedad grave a "ingreso en UCI o Unidad Intermedia" o la muerte (30); pasando por alto que para ingresar a un paciente en estas unidades, además de la gravedad, se valora la recuperabilidad del paciente y la disponibilidad de camas; esto explica la variabilidad en el uso de las UCI y por qué un alto porcentaje de enfermos graves no son tratados en UCI (56), aproximadamente el 60% en nuestra serie, aunque fuesen ingresados en planta con tratamiento médico e hiciésemos su seguimiento.

Figura 8. Porcentaje de enfermedad grave y mortalidad COVID-19 por grupos de edad. Total de pacientes en cada década: 29 años o menos: 6 pacientes; 30-39: 35 pacientes; 40-49: 68 pacientes; 50-59: 70 pacientes; 60-69: 84 pacientes; 70-79: 79 pacientes; 80-89: 44 pacientes; 90 años o más: 6 pacientes.

Gravedad y Mortalidad por décadas (HUVV)



La tasa de mortalidad bruta en nuestra serie ha sido del 13% (del total de los pacientes hospitalizados). De nuevo, la comparación directa con otras series es difícil, aun siendo la mortalidad un resultado más sólido que la gravedad de la enfermedad. En España, la mortalidad en estudios multicéntricos de pacientes hospitalizados ha sido del 21-28% (28,44), en el Reino Unido del 30% (42), Italia del 20% (57). La distribución por edades y el seguimiento incompleto son dos factores que podrían explicar no sólo las diferencias en la mortalidad bruta, sino también en el rendimiento de los modelos predictivos.

La mortalidad varía según la edad en todas las series; en nuestro estudio, oscila entre el 0% en menores de 40 años y casi el 40% en edades superiores a 80 años, figura 8. Una solución parcial para mejorar la comparabilidad podría ser la tasa de mortalidad estandarizada por edad, es decir, la mortalidad que tendría una población si tuviera la distribución por edades de una población de referencia

(por ejemplo, la Población Estándar Mundial de la OMS) (58,59), aunque no está exenta de críticas (60). En esta serie, la tasa de mortalidad estandarizada por edad con esta población de referencia es de 2,9 muertes por cada 100 pacientes COVID-19 ingresados.

La tasa de mortalidad y el rendimiento del modelo pueden estar sesgados en los estudios con un seguimiento incompleto, y no pueden controlarse en la fase de análisis. En los estudios de mortalidad publicados en los primeros meses de la pandemia, fue frecuente limitar el seguimiento a 2 semanas de estancia hospitalaria; de forma que sólo se analizaron los pacientes fallecidos o dados de alta durante ese tiempo y se excluyeron los que permanecieron hospitalizados (11,30,61). La falta de información de seguimiento de éstos muy probablemente sesga la estimación de la mortalidad bruta y el rendimiento de los modelos predictivos de mortalidad (1,12). La figura 3 muestra la distribución de la estancia hospitalaria en nuestra serie en función del desenlace, el grupo de pacientes graves pero supervivientes fue el que tuvo una estancia más prolongada, muy superior a 14 días, por lo que quedaría censurado en gran medida para el análisis si el seguimiento se limitase a dos semanas: al tratarse de una pérdida "selectiva" de supervivientes, lleva a sobreestimar la tasa de mortalidad; y además, al tratarse también de una pérdida "selectiva" de pacientes de pronóstico difícil (estaban graves pero sobrevivieron), lleva a sobreestimar el rendimiento del modelo de predicción. Nuestra serie sólo tiene una pérdida del 3% de los pacientes incluidos, y no está relacionada con la duración de la estancia ni resultado, sino debido al traslado desde el Servicio de Urgencias a otro hospital debido a su lugar de residencia.

En cuanto a nuestro modelo predictivo, se describe a continuación:

¿Cómo calcular la probabilidad de un resultado para un paciente específico?

1. Numéricamente. Para cualquier paciente específico, la probabilidad de desarrollar el resultado se puede calcular a partir de la ecuación del modelo multivariado (desarrollado en el apartado de material suplementario).

2. Gráficamente con nomogramas. Con los siguientes nomogramas, podríamos calcular la probabilidad de que un paciente en particular desarrolle la enfermedad grave o eventualmente fallezca.

En primer lugar, debemos traducir la puntuación de las puntuaciones de las dos escalas (edad ajustada al índice de comorbilidad de Charlson y escala CRB) y la oximetría de pulso, a puntos de riesgo en el eje superior (etiquetados como 'Puntos'), luego debemos sumarlos (eje denominado 'Puntos totales') y, finalmente, buscamos el riesgo correspondiente a ese total en el eje inferior ('Riesgo de...').

Figura 9a. Nomograma para calcular el riesgo de desarrollar la enfermedad.

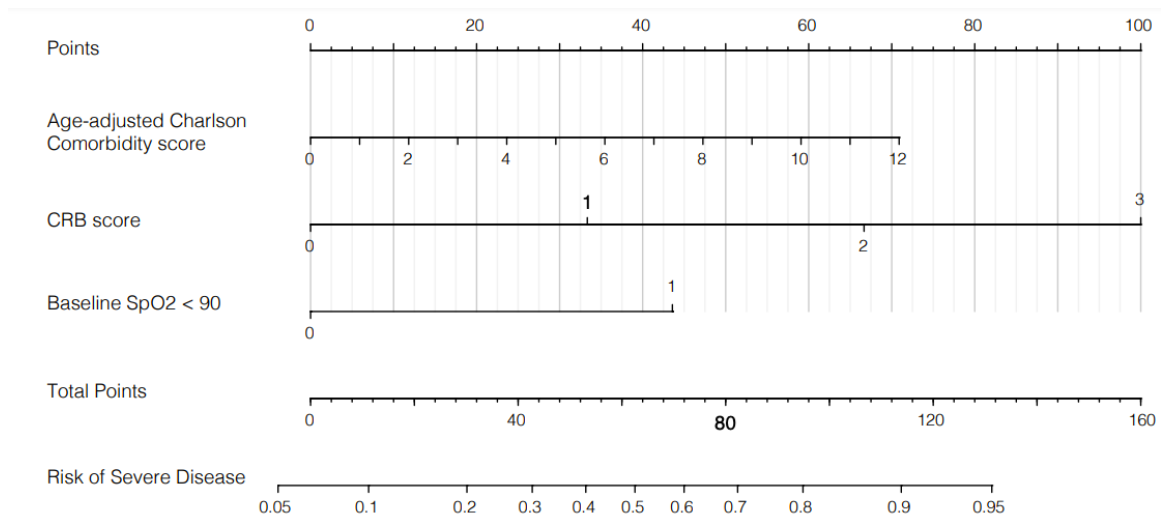
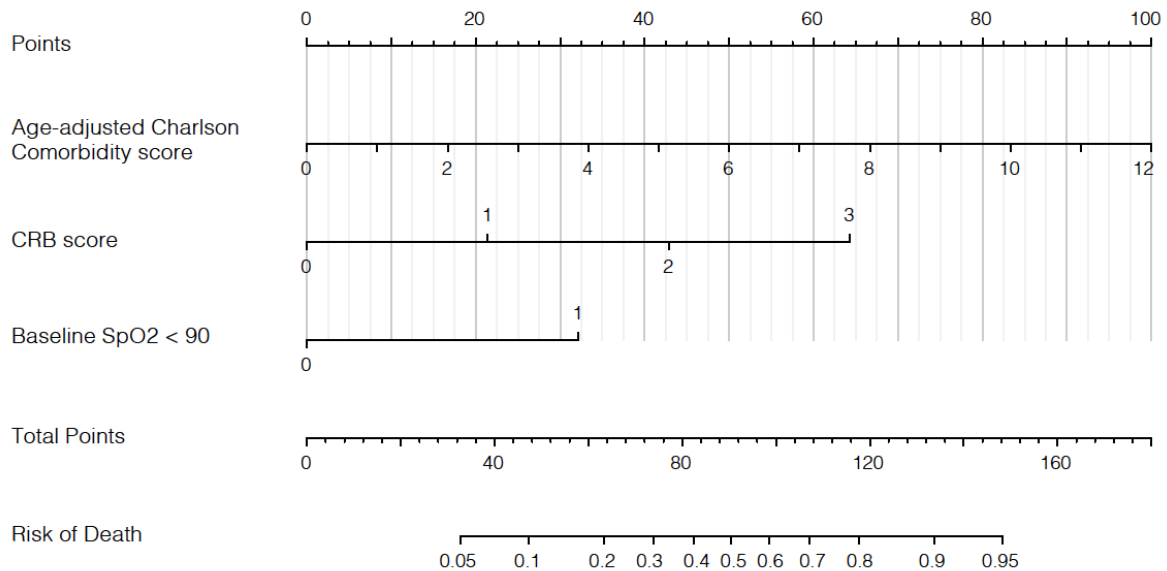


Figura 9b. Nomograma para calcular el riesgo de muerte.



¿Qué utilidad pueden tener estos modelos?

Un requisito para aplicarlos con confianza es su validación en muestras independientes pero representativas. Una vez validados, pueden tener múltiples aplicaciones, tanto en el ámbito clínico como en el de la gestión:

- Apoyo a la toma de decisiones clínicas cuando, tras una evaluación inicial rutinaria, el curso de acción no está claro. En muchas situaciones es necesario filtrar a los pacientes según su gravedad, por ejemplo, para mantenerlos como pacientes ambulatorios o saber dónde ubicarlos en un hospital. Por lo general, lo más conveniente es empezar con una herramienta de cribado para identificar a los pacientes de alto riesgo y sacar el máximo partido de los escasos recursos. Las herramientas de cribado se caracterizan por su alta sensibilidad, y esa es la principal característica de nuestro modelo: la sensibilidad global para predecir la enfermedad grave es del 93%, y la especificidad del 55%. El nomograma correspondiente permitiría calcular el riesgo para un paciente concreto y, junto con el juicio clínico, llegar a una conclusión. Aquellos pacientes considerados de alto riesgo podrían ser manejados con un corto periodo de observación para comprobar la tendencia y realizar pruebas más

específicas que suelen ser más complejas y consumir más recursos.

- Apoyo en la toma de decisiones para la gestión de la infraestructura necesaria para que la asistencia funcione de la forma más eficiente y eficaz posible.
- Control de calidad, mediante la relación entre la mortalidad observada y la esperada según el modelo (62).

Hemos pretendido que el modelo predictivo sea lo más aplicable y sencillo posible sin comprometer el rendimiento; por ello no hemos incluido en los modelos finales algunas variables de laboratorio. Con la misma perspectiva, nuestro modelo resulta ventajoso frente a otros que requieren herramientas poco disponibles en la actualidad, como la inteligencia artificial o las aplicaciones informáticas con derechos de autor (45,47,48,57,58), aunque la inteligencia artificial está cada vez más en auge y no sabemos qué techo podrá alcanzar en el futuro.

Esto no significa que estas otras variables, refiriéndonos a las de laboratorio o que requieran tecnología avanzada, no puedan ser necesarias para otros objetivos y contextos; por ejemplo, las variables de comorbilidad probablemente sean más decisivas en países con una población de edad avanzada; mientras que las variables de daño inflamatorio agudo lo sean en países con una población joven (41,63,64).

Tras nuestra publicación, otros artículos nos han citado. Han sido muchos los autores que han ido en la misma línea, buscando un sistema de alerta temprana, sin ser sólo objetivo de ello el indicar un tratamiento clínico específico o una decisión (por ejemplo: ingreso en UCI si/no), sino más bien informar, alertar a los médicos sobre las necesidades de monitorizar o realizar intervenciones más dirigidas a los pacientes que tengan una puntuación más alta, pues tendrán un mayor riesgo de desarrollar la enfermedad grave y esto a su vez, podría derivar en una mayor probabilidad de muerte.

En febrero de 2023, se publica una revisión sistemática sobre los modelos pronósticos de la infección por COVID-19 que predicen la gravedad (65).

Esta revisión realizó la búsqueda en 6 bases de datos bibliográfica con intención de identificar los artículos publicados que investigaban modelos de pronóstico univariados y multivariados que predijeran resultados adversos en pacientes adultos con COVID-19, incluido el ingreso en Unidades de Cuidados Intensivos, necesidad de ventilación mecánica invasiva, terapia nasal de alto flujo, la necesidad de soporte con ECMO y la mortalidad.

Identificaron finalmente 314 artículos de más de 40 países. De ellos, 152 estudios presentaban mortalidad; 66 estudios se referían a la progresión a enfermedad grave o crítica; 35 estudios a la mortalidad e ingreso en UCI combinados; 17 estudios presentaban únicamente el ingreso en UCI; y 44 estudios informaron modelos de predicción para ventilación mecánica o una combinación de múltiples resultados. Nuestro estudio entraría en el grupo de aquellos que presentaban progresión a enfermedad grave o crítica. El 61,5% (193 de los 314 estudios) realizaron una validación o replicación interna o externa.

Dos revisores evaluaron de forma independiente los resúmenes y los textos completos; las discrepancias se solventaron por consenso o con un tercer revisor. La selección de los estudios se realizó mediante criterios de inclusión:

- Realizados en humanos adultos con diagnóstico de infección por SARS-COV-2 y/o COVID-19.
- Datos analizados de una cohorte prospectiva o retrospectiva.
- Se utilizó un modelo de pronóstico para predecir uno o más resultados adversos de COVID-19.
- Se informó sobre el desempeño predictivo del modelo.
- Publicado en una revista revisada por pares.

Los autores de esta publicación señalan que el 99,4% es decir, en 312 de los 314 estudios evaluados, los modelos de pronóstico tenían un alto riesgo de sesgo debido a las incertidumbres y desafíos relacionados con el rigor metodológico, el muestreo, el manejo de los datos faltantes, la incorporación para abordar el sobreajuste y las definiciones heterogéneas de COVID-19 y los resultados de gravedad.

Uno de los estudios que refieren con rigor metodológico es el modelo ISARIC 4C, dónde se desarrolla y se valida la puntuación de mortalidad 4C, calificada de buena calidad.

Ya comentado anteriormente, ISARIC 4C, se basa en los componentes del índice de Charlson y CURB-65 (sin llegar la hipotensión al modelo final) que son variables similares a las que nosotros proponemos, pero incluye 2 parámetros bioquímicos lo que limita su aplicación fuera del contexto hospitalario, requisito que, para nuestro entender a la hora de crear el modelo de predicción, es fundamental.

Sólo un mes después, en marzo de 2023 se publica ya un enfoque con inteligencia artificial para predecir la muerte o la insuficiencia orgánica después de la hospitalización por COVID-19 (66). En él, desarrollan una herramienta a la que nombran CORE-COVID-19 para identificar principalmente a los pacientes con mayor riesgo de progresión a una combinación de intubación endotraqueal, administración de vasopresores intravenosos o muerte.

Por tanto, con todo lo descrito hasta el momento, se llega al objetivo común de todos los autores, la creación de sistemas para la identificación temprana de los pacientes con mayor riesgo de obtener resultados desfavorables en el transcurso de su enfermedad por COVID-19 y así implementar de forma precoz intervenciones adecuadas que reduzcan la morbimortalidad además de optimizar los recursos en situaciones de pandemia.

Si bien, se necesitan estudios prospectivos, multicéntricos de gran tamaño para el desarrollo de modelos predictivos de COVID-19 con utilidad clínica que

puedan aplicarse a diversas poblaciones y puedan validarse externamente; pues la mayoría de los modelos se han realizado en Europa, EE. UU. y China. Para ello se necesita una definición homogénea de COVID-19 así como de signos de gravedad. De la misma manera, se debe considerar que actualmente la comprensión y estrategias de manejo óptimas, continúa evolucionando, particularmente con la aparición de variantes del SARS-CoV-2.

LIMITACIONES DEL ESTUDIO

La muestra procede de un único centro durante los primeros meses de la pandemia, cuando el tratamiento estándar no era el mismo que en la actualidad. Su tamaño es modesto, y aunque suficiente para el objetivo del estudio, aún produce amplios intervalos de confianza en variables relevantes. Estamos en el primer paso del desarrollo de un modelo de predicción: selección de variables y formulación del modelo. Es necesario validarlo en una muestra independiente de pacientes, incluidos pacientes ambulatorios (mientras tanto, nuestras conclusiones sólo se aplicarían a pacientes ingresados en un hospital), y luego interpretarlo (seleccionando valores umbral para construir una regla de decisión clínica).

CONCLUSIÓN

En los pacientes con neumonía COVID-19 es probable que el pronóstico pueda reducirse significativamente combinando una escala de comorbilidad y una escala de gravedad actual de la neumonía, ambas ampliamente validadas.

Este estudio propone un modelo predictivo basado en el índice de Charlson ajustado por edad, la escala CRB y la saturación arterial basal medida por pulsioximetría.

El principal impacto clínico de los hallazgos radica en que la combinación de estas tres herramientas puede permitir a los médicos identificar con rapidez a los pacientes con mayor riesgo de complicaciones, como la insuficiencia respiratoria o la muerte en las primeras etapas de la enfermedad. Esto es crucial, ya que permitiría asignar recursos críticos, como camas de UCI y ventiladores, de manera más eficiente. En situaciones de sobrecarga sanitaria, como las experimentadas durante los picos de la pandemia de COVID-19, la capacidad de tomar decisiones clínicas rápidas basadas en información creíble y fidedigna es vital para mejorar los resultados y evitar la saturación de los sistemas de salud.

Además, este enfoque podría ser fácilmente implementado en centros de atención primaria y en hospitales de segundo nivel donde el acceso a tecnologías avanzadas y biomarcadores inflamatorios puede ser limitado; pues puede completarse en el primer contacto médico mediante anamnesis estándar, exploración física y un pulsioxímetro de bolsillo.

Por tanto, consideramos que la sencillez del modelo propuesto en nuestro estudio podría además de facilitar su implementación en diferentes contextos de salud, mejorar la capacidad de reproducibilidad y estandarización. Este enfoque tiene el potencial de convertirse en un marco de referencia no sólo para COVID-19, sino también para futuras epidemias o enfermedades respiratorias graves, donde una evaluación rápida y precisa de la severidad puede marcar la diferencia en términos de uso eficiente de recursos y reducción de la mortalidad.

BIBLIOGRAFÍA

1. Wynants L, Van Calster B, Collins GS, Riley RD, Heinze G, Schuit E, et al. Prediction models for diagnosis and prognosis of covid-19: systematic review and critical appraisal. *BMJ*. 7 de abril de 2020;369:m1328.
2. Palomo JDG, Balbín JA, Parra JA. Enfermedades infecciosas. Concepto. Clasificación. Aspectos generales y específicos de las infecciones. Criterios de sospecha de enfermedad infecciosa. Pruebas diagnósticas complementarias. Criterios de indicación.
3. Castañeda Gullot Carlos, Ramos Serpa Gerardo. Principales pandemias en la historia de la humanidad. *Rev Cubana Pediatr* [Internet]. 2020 [citado 2024 Oct 28]; 92(Supl 1): . Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-75312020000500008&lng=es. Epub 20-Jul-2020.
4. Reina J. El SARS-CoV-2, una nueva zoonosis pandémica que amenaza al mundo [The SARS-CoV-2, a new pandemic zoonosis that threatens the world]. *Vacunas*. 2020 Jan-Jun;21(1):17-22.
5. The L. Emerging understandings of 2019-nCoV. *The Lancet*. 2020;395(10221):311.
6. Gattinoni L, Chiumello D, Rossi S. COVID-19 pneumonia: ARDS or not? *Crit Care*. 16 de abril de 2020;24(1):154.
7. Majluf-Cruz A. Coagulopathy associated with COVID and thrombosis: an opportunity to change. *Gac Med Mex*. 2020;156(6):481-3.
8. Alonso MN, Esteban JJJ, García-León N. Desregulación del tono vascular pulmonar y microtrombosis en COVID-19. *Arch Bronconeumol*. 25 de mayo de 2021;58(4):295.
9. Oldani S, Ravaglia C, Bensai S, Bertolovic L, Ghirotti C, Puglisi S, et al. Pathophysiology of light phenotype SARS-CoV-2 interstitial pneumonia: from histopathological features to clinical presentations. *Pulmonology*. 1 de septiembre de 2022;28(5):333-44.
10. Kallet RH, Branson RD, Lipnick MS. Respiratory Drive, Dyspnea, and Silent Hypoxemia: A Physiological Review in the Context of COVID-19. *Respir Care*. 1 de octubre de 2022;67(10):1343-60.
11. Richardson S, Hirsch JS, Narasimhan M, Crawford JM, McGinn T,

Davidson KW, et al. Presenting Characteristics, Comorbidities, and Outcomes Among 5700 Patients Hospitalized With COVID-19 in the New York City Area. *JAMA*. 22 de abril de 2020;323(20):2052.

12. Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and Important Lessons From the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary of a Report of 72 314 Cases From the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA*. 7 de abril de 2020;323(13):1239-42.

13. Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X, Zhang J, et al. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus–Infected Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA*. 7 de febrero de 2020;323(11):1061.

14. Charlson M, Szatrowski TP, Peterson J, Gold J. Validation of a combined comorbidity index. *J Clin Epidemiol*. 1 de noviembre de 1994;47(11):1245-51.

15. Groot V de, Beckerman H, Lankhorst GJ, Bouter LM. How to measure comorbidity: a critical review of available methods. *J Clin Epidemiol*. 1 de marzo de 2003;56(3):221-9.

16. González Silva Y, Abad Manteca L, Fernández-Gómez MJ, Martín-Vallejo J, Red Gallego H de la, Pérez-Castrillón JL, et al. Utilidad del índice de comorbilidad de Charlson en personas ancianas. Concordancia con otros índices de comorbilidad. *Rev Clínica Med Fam*. 2021;14(2):64-70.

17. Lim W, Eerden MM van der, Laing R, Boersma W, Karalus N, Town G, et al. Defining community acquired pneumonia severity on presentation to hospital: an international derivation and validation study. *Thorax*. mayo de 2003;58(5):377.

18. Bauer TT, Ewig S, Marre R, Suttorp N, Welte T, Group TCS. CRB-65 predicts death from community-acquired pneumonia. *J Intern Med*. 2006;260(1):93-101.

19. Fan G, Tu C, Zhou F, Liu Z, Wang Y, Song B, et al. Comparison of severity scores for COVID-19 patients with pneumonia: a retrospective study. *Eur Respir J*. 10 de septiembre de 2020;56(3):2002113.

20. Moons KG, Altman DG, Reitsma JB, Ioannidis JP, Macaskill P, Steyerberg EW, Vickers AJ, Ransohoff DF, Collins GS. Transparent Reporting of a multivariable prediction model for Individual Prognosis or Diagnosis (TRIPOD): explanation and elaboration. *Ann Intern Med*. 2015 Jan 6;162(1):W1-73. doi:

10.7326/M14-0698. PMID: 25560730.

21. Lim WS, Baudouin SV, George RC, Hill AT, Jamieson C, Jeune IL, et al. BTS guidelines for the management of community acquired pneumonia in adults: update 2009. *Thorax*. 1 de octubre de 2009;64(Suppl 3):iii1-55.

22. Pneumonia in adults: diagnosis and management [Internet]. London: National Institute for Health and Care Excellence (NICE); 2023 [citado 27 de octubre de 2024]. (National Institute for Health and Care Excellence: Guidelines). Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK552669/>

23. COVID-19 rapid guideline: managing suspected or confirmed pneumonia in adults in the community | Guidance | NICE [Internet]. NICE; 2020 [citado 27 de octubre de 2024]. Disponible en: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng165>

24. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis*. 1987;40(5):373-83.

25. Borobia AM, Carcas AJ, Arnalich F, Álvarez-Sala R, Monserrat-Villatoro J, Quintana M, et al. A Cohort of Patients with COVID-19 in a Major Teaching Hospital in Europe. *J Clin Med*. 4 de junio de 2020;9(6):1733.

26. 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*. 12 de mayo de 2020;180(8):1.

27. Pérez FM, Pino JL del, García NJ, Ruiz EM, Méndez CA, Jiménez JG, et al. Comorbidity and prognostic factors on admission in a COVID-19 cohort of a general hospital. *Rev Clin Esp*. 19 de agosto de 2020;221(9):529.

28. Casas-Rojo JM, Antón-Santos JM, Millán-Núñez-Cortés J, Lumbreras-Bermejo C, Ramos-Rincón JM, Roy-Vallejo E, et al. Clinical characteristics of patients hospitalized with COVID-19 in Spain: Results from the SEMI-COVID-19 Registry. *Rev Clin Esp*. noviembre de 2020;220(8):480-94.

29. The Novel Coronavirus Pneumonia Emergency Response Epidemiology Team. The Epidemiological Characteristics of an Outbreak of 2019 Novel Coronavirus Diseases (COVID-19) - China, 2020. *China CDC Wkly*. 2020 Feb 21;2(8):113-122. PMID: 34594836; PMCID: PMC8392929.

30. Docherty AB, Harrison EM, Green CA, Hardwick HE, Pius R,

Norman L, et al. Features of 20 133 UK patients in hospital with covid-19 using the ISARIC WHO Clinical Characterisation Protocol: prospective observational cohort study. *The BMJ*. 22 de mayo de 2020;369:m1985.

31. Iaccarino G, Grassi G, Borghi C, Ferri C, Salvetti M, Volpe M, et al. Age and Multimorbidity Predict Death Among COVID-19 Patients: Results of the SARS-RAS Study of the Italian Society of Hypertension. *Hypertens Dallas Tex* 1979. agosto de 2020;76(2):366-72.

32. Imam Z, Odish F, Gill I, O'Connor D, Armstrong J, Vanood A, et al. Older age and comorbidity are independent mortality predictors in a large cohort of 1305 COVID-19 patients in Michigan, United States. *J Intern Med*. octubre de 2020;288(4):469-76.

33. Christensen DM, Strange JE, Gislason G, Torp-Pedersen C, Gerds T, Fosbøl E, et al. Charlson Comorbidity Index Score and Risk of Severe Outcome and Death in Danish COVID-19 Patients. *J Gen Intern Med*. 24 de junio de 2020;35(9):2801.

34. Xie J, Tong Z, Guan X, Du B, Qiu H, Slutsky AS. Critical care crisis and some recommendations during the COVID-19 epidemic in China. *Intensive Care Med*. 2 de marzo de 2020;46(5):837.

35. Shah S, Majmudar K, Stein A, Gupta N, Suppes S, Karamanis M, et al. Novel Use of Home Pulse Oximetry Monitoring in COVID-19 Patients Discharged From the Emergency Department Identifies Need for Hospitalization. *Acad Emerg Med Off J Soc Acad Emerg Med*. agosto de 2020;27(8):681-92.

36. Fine MJ, Auble TE, Yealy DM, Hanusa BH, Weissfeld LA, Singer DE, et al. A Prediction Rule to Identify Low-Risk Patients with Community-Acquired Pneumonia. *N Engl J Med*. 23 de enero de 1997;336(4):243-50.

37. Kolditz M, Braeken D, Ewig S, Rohde G. Severity Assessment and the Immediate and Long-Term Prognosis in Community-Acquired Pneumonia. *Semin Respir Crit Care Med*. 13 de diciembre de 2016;37:886-96.

38. Wesemann T, Nüllmann H, Pflug MA, Heppner HJ, Pientka L, Thiem U. Pneumonia severity, comorbidity and 1-year mortality in predominantly older adults with community-acquired pneumonia: a cohort study. *BMC Infect Dis*. 8 de enero de 2015;15(1):2.

39. Bahlis LF, Diogo LP, Kuchenbecker R de S, Fuchs SC. Clinical, epidemiological, and etiological profile of inpatients with community-acquired

pneumonia in a public hospital in the interior of Brazil. *J Bras Pneumol*. agosto de 2018;44(4):261.

40. Watanabe Tejada LC, Paje D, Shakeel QL, Uduman AK, Vahia A, Cabrera R. Effect of comorbidities on clinical outcomes in low-risk curb-65 patients. *J Gen Intern Med*. 2013;28: S67. Available: <https://link.springer.com/article/10.10072Fs11606-013-2436-y> (2021)

41. 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*. 22 de mayo de 2020;369:m1966.

42. 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*. 9 de septiembre de 2020;370:m3339.

43. Bernabeu-Wittel M, Ternero-Vega JE, Díaz-Jiménez P, Conde-Guzmán C, Nieto-Martín MD, Moreno-Gaviño L, et al. Death risk stratification in elderly patients with covid-19. A comparative cohort study in nursing homes outbreaks. *Arch Gerontol Geriatr*. 25 de agosto de 2020;91:104240.

44. Berenguer J, Ryan P, Rodríguez-Baño J, Jarrín I, Carratalà J, Pachón J, et al. Characteristics and predictors of death among 4035 consecutively hospitalized patients with COVID-19 in Spain. *Clin Microbiol Infect*. 4 de agosto de 2020;26(11):1525.

45. Colombi D, Bodini FC, Petrini M, Maffi G, Morelli N, Milanese G, et al. Well-aerated Lung on Admitting Chest CT to Predict Adverse Outcome in COVID-19 Pneumonia. *Radiology*. 17 de abril de 2020;201433.

46. 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 Off Publ Infect Dis Soc Am*. 9 de abril de 2020;ciaa414.

47. Singh K, Valley TS, Tang S, Li BY, Kamran F, Sjoding MW, et al. Validating a Widely Implemented Deterioration Index Model Among Hospitalized COVID-19 Patients [Internet]. *medRxiv*; 2020 [citado 28 de octubre de 2024]. p. 2020.04.24.20079012. Disponible en: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.04.24.20079012v1>

48. Bai X, Fang C, Zhou Y, Bai S, Liu Z, Chen Q, et al. Predicting

COVID-19 malignant progression with AI techniques [Internet]. medRxiv; 2020 [citado 27 de octubre de 2024]. p. 2020.03.20.20037325. Disponible en: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.03.20.20037325v2>

49. Huang H, Cai S, Li Y, Li Y, Fan Y, Li L, et al. Prognostic Factors for COVID-19 Pneumonia Progression to Severe Symptoms Based on Earlier Clinical Features: A Retrospective Analysis. *Front Med*. 5 de octubre de 2020;7:557453.

50. Carr E, Bendayan R, O'Gallagher K, Bean D, Pickles A, Stahl D, et al. Supplementing the National Early Warning Score (NEWS2) for anticipating early deterioration among patients with COVID-19 infection [Internet]. medRxiv; 2020 [citado 27 de octubre de 2024]. p. 2020.04.24.20078006. Disponible en: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.04.24.20078006v1>

51. Gong J, Ou J, Qiu X, Jie Y, Chen Y, Yuan L, et al. A Tool to Early Predict Severe Corona Virus Disease 2019 (COVID-19): A Multicenter Study using the Risk Nomogram in Wuhan and Guangdong, China. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 16 de abril de 2020;ciaa443.

52. Guo Y, Liu Y, Lu J, Fan R, Zhang F, Yin X, et al. Development and validation of an early warning score (EWAS) for predicting clinical deterioration in patients with coronavirus disease 2019 [Internet]. medRxiv; 2020 [citado 27 de octubre de 2024]. p. 2020.04.17.20064691. Disponible en: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.04.17.20064691v1>

53. Smith G, Nielsen M. Criteria for admission. *BMJ*. 5 de junio de 1999;318(7197):1544.

54. Metlay JP, Waterer GW, Long AC, Anzueto A, Brozek J, Crothers K, et al. Diagnosis and Treatment of Adults with Community-acquired Pneumonia. An Official Clinical Practice Guideline of the American Thoracic Society and Infectious Diseases Society of America. *Am J Respir Crit Care Med*. octubre de 2019;200(7):e45-67.

55. Christian MD, Joynt GM, Hick JL, Colvin J, Danis M, Sprung CL. Chapter 7. Critical care triage. *Intensive Care Med*. 1 de abril de 2010;36(1):55-64

56. Ewig S, Birkner N, Strauss R, Schaefer E, Pauletzki J, Bischoff H, et al. New perspectives on community-acquired pneumonia in 388 406 patients. Results from a nationwide mandatory performance measurement programme in

healthcare quality. *Thorax*. 1 de diciembre de 2009;64(12):1062-9.

57. Das AK, Mishra S, Gopalan SS. Predicting community mortality risk due to CoVID-19 using machine learning and development of a prediction tool [Internet]. 2020 [citado 27 de octubre de 2024]. Disponible en: <https://europepmc.org/article/PPR/PPR157882>

58. Zeng L, Li J, Liao M, Hua R, Huang P, Zhang M, et al. Risk assessment of progression to severe conditions for patients with COVID-19 pneumonia: a single-center retrospective study [Internet]. medRxiv; 2021 [citado 27 de octubre de 2024]. p. 2020.03.25.20043166. Disponible en: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.03.25.20043166v2>

59. Giacomelli A, Ridolfo AL, Milazzo L, Oreni L, Bernacchia D, Siano M, et al. 30-day mortality in patients hospitalized with COVID-19 during the first wave of the Italian epidemic: A prospective cohort study. *Pharmacol Res*. 1 de agosto de 2020;158:104931.

60. Ahmad OB, Boschi-Pinto C, Lopez AD, Murray CJ, Lozano R, Inoue M. Age Standardization of Rates: A new WHO Standard.

61. Rao C, Doi SA, Williams G. Enhanced comparisons of COVID-19 mortality across populations [Internet]. medRxiv; 2020 [citado 27 de octubre de 2024]. p. 2020.06.14.20131318. Disponible en: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.06.14.20131318v1>

62. Bottle A, Jarman B, Aylin P. Strengths and weaknesses of hospital standardised mortality ratios. *BMJ*. 21 de enero de 2011;342:c7116.

63. R. Spuntarelli V, Luciani M, Bentivegna E, et al. COVID-19: is it just a lung disease? A case-based review. *SN Comprehensive Clinical Medicine*. 2020 ;2(9):1401-1406. DOI: 10.1007/s42399-020-00418-6. PMID: 32838177; PMCID: PMC7386162.

64. Arcari L, Luciani M, Cacciotti L, Musumeci MB, Spuntarelli V, Pistella E, et al. Incidence and determinants of high-sensitivity troponin and natriuretic peptides elevation at admission in hospitalized COVID-19 pneumonia patients. *Intern Emerg Med*. 28 de septiembre de 2020;15(8):1467.

65. Buttia C, Llanaj E, Raeisi-Dehkordi H, Kastrati L, Amiri M, Meçani R, et al. Prognostic models in COVID-19 infection that predict severity: a systematic review. *Eur J Epidemiol*. abril de 2023;38(4):355-72.

66. Kwok SWH, Wang G, Sohel F, Kashani KB, Zhu Y, Wang Z, et al.

An artificial intelligence approach for predicting death or organ failure after hospitalization for COVID-19: development of a novel risk prediction tool and comparisons with ISARIC-4C, CURB-65, qSOFA, and MEWS scoring systems. *Respir Res* [Internet]. diciembre de 2023 [citado 27 de octubre de 2024];24(1). Disponible en: <http://www.scopus.com/inward/record.url?scp=85150138034&partnerID=8YFLogxK>

Material suplementario

Otras variables probadas y no incluidas en el modelo principal.

Tras seleccionar el modelo principal para el objetivo primario (progresión a enfermedad grave), compuesto por tres predictores (índice de comorbilidad de Charlson ajustado por edad, puntuación CRB y SpO2 basal al ingreso), probamos si algunas de las variables previamente descartadas podían ser predictores relevantes añadidos al modelo principal; pero no mejoraron el modelo.

Fueron las siguientes variables:

- Género
- Hipertensión
- Linfocitos
- Dímero D
- Proteína C reactiva
- Procalcitonina
- LDH
- AST
- Ferritina
- Troponina
- Sodio
- Leucocitos
- Hemoglobina
- Plaquetas
- Daño renal
- Retraso desde el inicio de los síntomas hasta el ingreso hospitalario

¿Cómo calcular la probabilidad de un resultado para un paciente específico?

Numéricamente. Para cualquier paciente específico, la probabilidad de desarrollar el resultado se puede calcular a partir de la ecuación del modelo multivariado

$$\ln\left(\frac{p}{1-p}\right) = Constant + \beta_{AgeCharlson} \times AgeCharlson + \beta_{CRB} \times CRB + \beta_{SpO_2} \times SpO_2$$

Primero sustituya "AgeCharlson" (Edad-Charlson), "CRB" y "SpO2" por los valores del paciente, y los coeficientes "Constant" y " β " por sus respectivos valores de las tablas del modelo (Tabla 5 de enfermedad grave, o Tabla 7 para muerte), y luego despeje la p; obtendrá la probabilidad esperada de que ese paciente concreto desarrolle el desenlace:

$$p = \frac{e^{\text{puntuación total}}}{1 + e^{\text{puntuación total}}}$$

Ejemplo 1. Un paciente de 48 años sin comorbilidad, que al llegar a urgencias se orienta sin taquipnea ni hipotensión, y tiene una SpO2 del 95%, tiene 0 puntos en todos los predictores (Edad-Charlson, CRB y SpO2), la probabilidad esperada de desarrollar enfermedad grave o muerte es:

$$p_{Enf Grave} = \frac{e^{-2,676 + 0,253 \times 0 + 1,427 \times 0 + 1,866 \times 0}}{1 + e^{-2,676 + 0,253 \times 0 + 1,427 \times 0 + 1,866 \times 0}} = 6,4\%$$

$$p_{Muerte} = \frac{e^{-4,609 + 0,424 \times 0 + 1,091 \times 0 + 1,636 \times 0}}{1 + e^{-4,609 + 0,424 \times 0 + 1,091 \times 0 + 1,636 \times 0}} = 0,9\%$$

Ejemplo 2. El paciente medio de la serie tiene 2 puntos en Edad-Charlson, y 0 en la escala CRB y SpO2, por lo que la probabilidad esperada de enfermedad grave es del 10%, y de morir del 2%.

$$p_{\text{Enf Grave}} = \frac{e^{-2,676 + 0,253 \times 2 + 1,427 \times 0 + 1,866 \times 0}}{1 + e^{-2,676 + 0,253 \times 2 + 1,427 \times 0 + 1,866 \times 0}} = 10,2\%$$

$$p_{\text{Muerte}} = \frac{e^{-4,609 + 0,424 \times 2 + 1,091 \times 0 + 1,636 \times 0}}{1 + e^{-4,609 + 0,424 \times 2 + 1,091 \times 0 + 1,636 \times 0}} = 2,2\%$$

Gráficamente. Con los siguientes nomogramas, podríamos calcular la probabilidad de que un paciente en particular desarrolle la enfermedad grave o eventualmente fallezca.

En primer lugar, debemos traducir la puntuación de las puntuaciones de las dos escalas (edad ajustada al índice de comorbilidad de Charlson y escala CRB) y la oximetría de pulso, a puntos de riesgo en el eje superior (etiquetados como 'Puntos'), luego debemos sumarlos (eje denominado 'Puntos totales') y, finalmente, buscamos el riesgo correspondiente a ese total en el eje inferior ('Riesgo de...').

Figura 9a. Nomograma para calcular el riesgo de desarrollar la enfermedad.

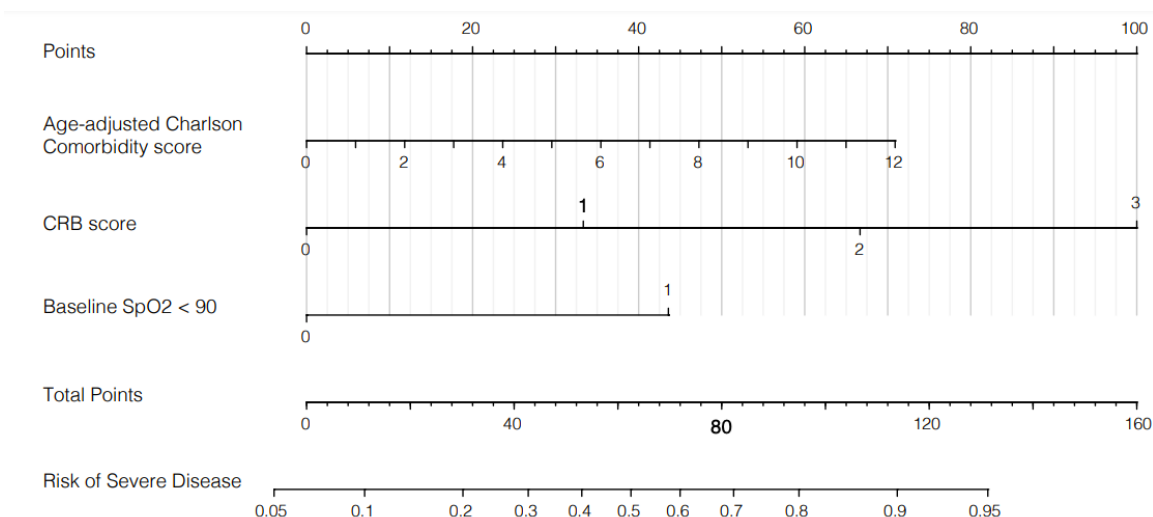
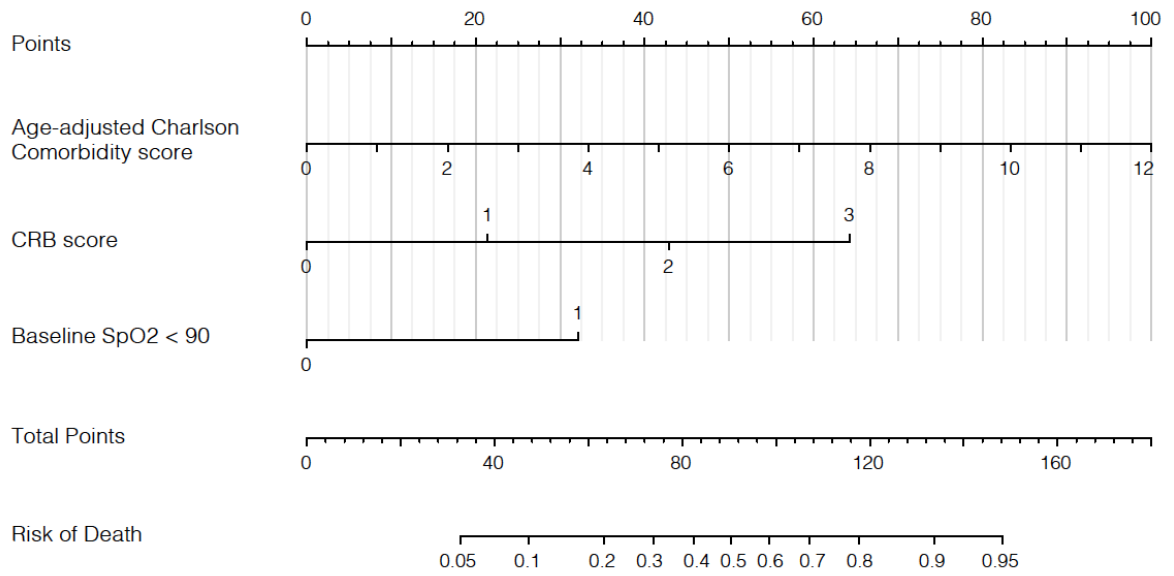


Figura 9b. Nomograma para calcular el riesgo de muerte.



TRIPOD checklist utilizado.

Section/Topic	Checklist Item	Page
Title and abstract		
Title	Identify the study as developing and/or validating a multivariable prediction model, the target population, and the outcome to be predicted.	
Abstract	Provide a summary of objectives, study design, setting, participants, sample size, predictors, outcome, statistical analysis, results, and conclusions.	
Introduction		
Background and objectives	Explain the medical context (including whether diagnostic or prognostic) and rationale for developing or validating the multivariable prediction model, including references to existing models.	
	Specify the objectives, including whether the study describes the development or validation of the model or both.	
Methods		
Source of data	Describe the study design or source of data (e.g., randomized trial, cohort, or registry data), separately for the development and validation data sets, if applicable.	
	Specify the key study dates, including start of accrual; end of accrual; and, if applicable, end of follow-up.	
Participants	Specify key elements of the study setting (e.g., primary care, secondary care, general population) including number and location of centres.	
	Describe eligibility criteria for participants.	
	Give details of treatments received, if relevant.	
Outcome	Clearly define the outcome predicted by the model, how and when assessed.	
	Report any actions to blind assessment of the outcome to be predicted.	
Predictors	Clearly define all predictors used in developing or validating the multivariable prediction model, including how and when they were measured.	

		Report any actions to blind assessment of predictors for the outcome and other predictors.	
Sample size		Explain how the study size was arrived at.	
Missing data		Describe how missing data were handled (e.g., complete-case analysis, single imputation, multiple imputation) with details of any imputation method.	
Statistical analysis methods	a	Describe how predictors were handled in the analyses.	
	b	Specify type of model, all model-building procedures (including any predictor selection), and method for internal validation.	
	c	Specify all measures used to assess model performance and, if relevant, to compare multiple models.	
Risk groups		Provide details on how risk groups were created, if done.	
Results			
Participants	a	Describe the flow of participants through the study, including the number of participants with and without the outcome and, if applicable, a summary of the follow-up time. A diagram may be helpful.	
	b	Describe the characteristics of the participants (basic demographics, clinical features, available predictors), including the number of participants with missing data for predictors and outcome.	
Model development	a	Specify the number of participants and outcome events in each analysis.	
	b	If done, report the unadjusted association between each candidate predictor and outcome.	
Model specification	a	Present the full prediction model to allow predictions for individuals (i.e., all regression coefficients, and model intercept or baseline survival at a given time point).	
	b	Explain how to use the prediction model.	
Model performance		Report performance measures (with CIs) for the prediction model.	
Discussion			
Limitations		Discuss any limitations of the study (such as nonrepresentative sample, few events per predictor, missing data).	

Interpretation	Give an overall interpretation of the results, considering objectives, limitations, and results from similar studies, and other relevant evidence.	
Implications	Discuss the potential clinical use of the model and implications for future research.	
Other information		
Supplementary information	Provide information about the availability of supplementary resources, such as study protocol, Web calculator, and data sets.	
Funding	Give the source of funding and the role of the funders for the present study.	

En la columna “Ítem”, en fondo verde aquellos ítems completados exitosamente, en amarillo los no cumplidos y en blanco los no aplicables.

scientific reports



OPEN Prognosis of COVID-19 pneumonia can be early predicted combining Age-adjusted Charlson Comorbidity Index, CRB score and baseline oxygen saturation

Pilar Nuevo-Ortega^{1,2,✉}, Carmen Reina-Artacho^{1,2}, Francisco Dominguez-Moreno^{1,2}, Víctor Manuel Becerra-Muñoz^{1,3}, Luis Ruiz-Del-Fresno^{1,2}, María Antonia Estecha-Foncea^{1,2} & HOPE Group Hospital Universitario Virgen de la Victoria⁴

In potentially severe diseases in general and COVID-19 in particular, it is vital to early identify those patients who are going to progress to severe disease. A recent living systematic review dedicated to predictive models in COVID-19, critically appraises 145 models, 8 of them focused on prediction of severe disease and 23 on mortality. Unfortunately, in all 145 models, they found a risk of bias significant enough to finally "not recommend any for clinical use". Authors suggest concentrating on avoiding biases in sampling and prioritising the study of already identified predictive factors, rather than the identification of new ones that are often dependent on the database. Our objective is to develop a model to predict which patients with COVID-19 pneumonia are at high risk of developing severe illness or dying, using basic and validated clinical tools. We studied a prospective cohort of consecutive patients admitted in a teaching hospital during the "first wave" of the COVID-19 pandemic. Follow-up to discharge from hospital. Multiple logistic regression selecting variables according to clinical and statistical criteria. 404 consecutive patients were evaluated, 392 (97%) completed follow-up. Mean age was 61 years; 59% were men. The median burden of comorbidity was 2 points in the Age-adjusted Charlson Comorbidity Index, CRB was abnormal in 18% of patients and basal oxygen saturation on admission lower than 90% in 18%. A model composed of Age-adjusted Charlson Comorbidity Index, CRB score and basal oxygen saturation can predict unfavorable evolution or death with an area under the ROC curve of 0.85 (95% CI 0.80–0.89), and 0.90 (95% CI 0.86 to 0.94), respectively. Prognosis of COVID-19 pneumonia can be predicted without laboratory tests using two classic clinical tools and a pocket pulse oximeter.

In potentially severe diseases in general, and COVID-19 in particular, it is vital to early identify those patients who are going to progress to severe disease. Physicians often care for patients who present a clearly mild or severe profile and do not need to calculate a predictive index to make decisions. However, in other cases, it is not easy to anticipate the clinical course, and that is when a prediction rule can be helpful, e.g., in a patient with mild to moderate acute symptoms, but with a weak baseline situation; or in a patient who does have striking acute symptoms but is young and healthy. It can also be helpful for healthcare managers when need to quantify the healthcare demand that it is going to be faced and prepare the necessary resources in advance. Finally, a suitable predictive rule would be useful as a quality control tool for both, clinical physicians, and healthcare managers¹.

Motivated by the urgent need to characterise COVID-19 there has been a blast of publications (more than 80,000 up to early December 2020); the symptoms and initial characteristics of the disease are well known, but the determinants of its course are less clear. A living systematic review dedicated to predictive models in COVID-19¹, in its latest version (search updated May 5), has found 145 models, 8 of them focused on prediction of severe disease and 23 on mortality. Unfortunately, in all 145 models, they found a risk of bias significant enough to

¹Intensive Care Unit, Hospital Universitario Virgen de la Victoria, Málaga, Spain. ²Instituto de Investigación Biomédica de Málaga, Málaga, Spain. ³Instituto de Salud Carlos III, Madrid, Spain. ⁴A list of authors and their affiliations appears at the end of the paper. ✉email: pilarnuevoortega@gmail.com