

Calculadora de riesgo de progresión a hospitalización por COVID-19, enfermedad crítica y muerte. Estudio retrospectivo observacional.

Eduardo Nieto-Ortega^{1,2}, Diana Ali Macedo-Falcón^{1,2}, Alberto N. Peón^{1,3,*}

1 Laboratorio Santiago Ramón y Cajal, Sociedad Española de Beneficencia, Av. Juárez #908, Col. La Villita, CP42060 Pachuca, Hidalgo, México.

2 Área Académica de Medicina, Universidad Autónoma del Estado de Hidalgo.

3 Escuela Superior de Apan, Universidad Autónoma del Estado de Hidalgo, Carretera Apan-Calpulalpan s/n, 43920 Chimalpa Tlalayote, Hgo, México.

Abstract

COVID-19 pandemics has spread at a fast rate worldwide, producing multiple collapses in the healthcare system worldwide. In such setting, the correct prioritization of regular hospital beds and intensive care unit beds is mandatory in order to save more lives and optimize resource usage. Currently, some specific online calculators are available, and prognostic clinical scores like NEWS and SOFA have been repurposed to evaluate potential for disease progression in COVID-19 patients. Nonetheless, the predictive value of these tools has been low in practice. Nowadays, the knowledge about pathological markers is more advanced, and unlike when the aforementioned studies were published, it is now recognized that COVID-19 has at least three different symptomatic stages, each governed by distinctive pathophysiological traits. Thus, we think that a risk calculator that incorporates the aforementioned knowledge may have a strong predictive ability.

Highlights

Research protocol
Prediction of COVID-19 severity
Prediction of COVID-19 mortality

Keywords

COVID-19
SARS-CoV-2
Risk of progression
Critical illness
Prognostics

*Correspondence should be addressed to Alberto N. Peón at investigacion@benepachuca.com

INTRODUCCIÓN

Los coronavirus son un grupo de virus capaces de infectar a animales y humanos, con cuadros respiratorios leves o hasta infecciones severas. Se reconocen 3 virus con la capacidad de infectar al humano; SARS-CoV-2, SARS-CoV y MERS-CoV. Los últimos dos habían sido los únicos virus con la competencia de infectar al ser humano, pero a inicios del 2020 el SARS-CoV-2 emergió, nombrado así por su filogenia con SARS-CoV (1).

La enfermedad COVID-19 (coronavirus disease-19) es ocasionada por el virus del SARS-COV-2. Ha ocasionado tal impacto a la salud que sigue teniendo repercusión a los dos años de su aparición, ocasionando cambios en el estilo de vida a nivel mundial, siendo una de las principales causas de muerte a nivel global.

Desde que se reconoció esta patología en el mundo, hasta el último mes del 2021, se han detectado más de 275,800,00 casos. De los cuales México cuenta con un total de casos acumulados mayor de 390,000 y más de 43,000 defunciones (2). Esto se debe a su alta replicación, así como a la rapidez en su transmisión.

La presentación de la enfermedad hasta este momento la hemos catalogado como leve, moderada y severa. El reconocer los factores determinantes del agravamiento de esta enfermedad nos permite realizar estrategias de tratamiento específicas, mayor aprovechamiento de recursos y precisión en la toma de decisiones clínicas y salud pública. Para ello se requiere conocer la fisiopatología de la enfermedad, así como la interacción con la respuesta individualizada al padecimiento (3, 4).

Para hablar de la fisiopatología hay que entender que se requiere exposición directa con una persona infectada, se ha observado que la infección no puede transmitirse vía oral-fecal ni por el contacto por fómites (5). Cabe resaltar que es la proteína S del virus la que se une a receptores de la enzima convertidora de angiotensina que cuentan con proteasa serina 2 transmembrana (TMPRSS2), estos se localizan principalmente en tejidos respiratorios, digestivos y endoteliales como: fosas nasales, faringe, troncos bronquiales, tejido pulmonar lo cual incluye alveolos, neumocitos tipo 1 y 2 (6, 7), esófago y enterocitos de absorción de colon e íleon (8).

Para ingresar a la célula la proteína S debe pasar por un procesamiento proteolítico, esta ruta endocítica es un proceso que se realiza en conjunto de TMPRSS2, catexina L y furina, se han observado efectos acumulativos de estos. Al detectarse la infección, las células dendríticas y macrófagos del tejido infectado inician la producción de citocinas y quimiocinas, induciendo la etapa inflamatoria temprana de la enfermedad. Las citosinas más comúnmente encontradas en pacientes de esta etapa son IL-1B, IFN- γ , IP-10 y proteína quimioattractante de monocitos 1 activando la respuesta de las células T-helper. La aparición de macrófagos, células B CD20 y células T CD8⁺ en la cavidad alveolar como parte de la respuesta inflamatoria induce la lesión del tejido pulmonar induciendo edema, lesión alveolar difusa con formación de membranas hialinas, y presencia de hiperplasia reactiva de neumocitos tipo II (9).

Esta patología se divide en tres periodos: la etapa viral se caracteriza por la actividad viral, específicamente la reproducción; los síntomas aquí son pocas veces notorios y amenazantes, sin embargo, de 5 días a 8 se detona la actividad inmune iniciando la etapa inflamatoria temprana, en la cual la mayoría de los síntomas aparece. Posterior a esta etapa se logra la curación o progresión a la etapa inflamatoria tardía, caracterizada por una tormenta de citocinas, donde la respuesta inmunitaria desencadena la gravedad de la enfermedad (10).

La COVID-19, tiene un espectro clínico amplio y variable, que depende de la infección del virus a la célula diana y de la respuesta inmune del anfitrión. La gravedad de la enfermedad varía dependiendo de los síntomas, saturación de oxígeno, desarrollo de neumonía viral, la presentación de SDRA (síndrome de dificultad respiratoria aguda) o choque séptico. COVID-19 leve se presenta en aquellos pacientes sin evidencia de neumonía viral o hipoxia. COVID moderado cuando existen signos clínicos de neumonía, como fiebre, tos, disnea, taquipnea y saturación <90% al aire ambiente. Enfermedad grave se considera en aquellos pacientes con signos clínicos de neumonía más frecuencia respiratoria mayor a 30, disnea grave, saturación de oxígeno <90%; por último, enfermedad crítica se considera a pacientes con SDRA, sepsis o choque séptico y/o trombosis aguda (11).

La gravedad de la enfermedad y progresión a etapas más severas de la enfermedad ha sido analizada bajo diversas escalas, ninguna de ellas con una sensibilidad y especificidad que permita discriminar con precisión a aquellos pacientes que se beneficiarían de un tratamiento intrahospitalario y vigilancia estrecha desde el inicio de la enfermedad. En primer lugar, tenemos a CALL score, realizada bajo un estudio retrospectivo en 208 pacientes con COVID-19 confirmado, el análisis univariado y multivariado mostró que las comorbilidades (hipertensión, diabetes, enfermedad cardiovascular, enfermedad pulmonar crónica, infección por virus HIV), la edad avanzada (>65 años), el conteo bajo de linfocitos ($<1.0 \times 10^9$ /L) y una cifra de lactato deshidrogenasa elevada (LDH > 250 U/L), se mostraron como factores independientes de alto riesgo para progresión de la COVID-19, con un valor predictivo positivo de 50.7% (38.9–62.4%) y predictivo negativo de 98.5% (94.7–99.8%). La escala fue clasificada en 3 niveles de acuerdo al porcentaje de progresión de la enfermedad, pacientes con 4–6 puntos (<10% de probabilidad de progresión) son considerados de bajo riesgo; 7 a 9 puntos otorgó un 10–40% de probabilidad de progresión, representando un riesgo intermedio de progresión; y finalmente 10 a 13 puntos con más de 50% de probabilidades de progresión de la enfermedad, considerados de alto riesgo (12). La baja sensibilidad reportada es confirmada por estudios de validación hechos en otros centros hospitalarios (13).

La escala CURB 65 ha sido usada de manera tradicional para discriminar a los pacientes con neumonía adquirida en la comunidad (NAC), que podrían ser candidatos a tratamiento ambulatorio de aquellos con mal pronóstico y que requerirán tratamiento en un hospital. Evalúa 6 puntos: si el paciente presenta confusión (mental test score <8 o desorientación en tiempo, lugar o persona), la cifra de urea (> 7mmol/L), frecuencia respiratoria >30/minuto, presión sistólica <90mmhg o diastólica <60 mmhg y la edad >65, otorgando un punto a cada rasgo presente. Los pacientes con 0–1 puntos, tienen una mortalidad del 1.5%, aquellos con un puntaje de 2 presentan una mortalidad de 9.2%, y son acreedores de tratamiento

hospitalario; y por último pacientes con más de 3 puntos tienen una mortalidad de más del 22% y probablemente requerirán tratamiento dentro de una unidad de cuidados intensivos (UCI)(14).

Se ha evaluado la escala CURB 65 dentro del contexto de la COVID-19, pues se realizó un estudio retrospectivo y se buscó el punto de corte, que predijera de mejor manera aquellos pacientes con mayores probabilidades de morir, en los pacientes que sobrevivieron 81% tenían un CURB 65 de 0-1 y 19% un CURB 65 de 2; en los pacientes que no sobrevivieron 32% tenían un puntaje de 0-1, 42% de 2 puntos y 26% un puntaje mayor a 3. La curva de Kaplan Meier mostró que los pacientes con un CURB 65 mayor a 2 tenían menor probabilidad de sobrevivir que aquellos con un puntaje menor a 2 ($p=0.05$), además se demostró que las cifras de LDH y albumina baja se relacionaban con un peor pronóstico para los pacientes independientemente del puntaje del CURB 65 (15). Sin embargo, estos valores predictivos siguen siendo bajos.

Por otro lado, NEWS (National Early Warning Score) Y NEWS 2, son escalas usadas en la detección de sepsis, han sido recomendadas por el Royal Collage of Physicians of London (RCP) (16) y la Organización Mundial de la Salud (OMS)(17) para predecir el deterioro clínico de los pacientes con COVID 19 por su supuesto potencial. La escala NEWS 2 (18) evalúa la frecuencia respiratoria, la presencia o ausencia de insuficiencia respiratoria hipercapnia, saturación de oxígeno, el uso de oxígeno suplementario, temperatura corporal, presión sistólica, la frecuencia cardíaca y el nivel de conciencia; otorgando una puntuación dependiendo del nivel de cada una de las variables (19). La escala ofrece clasificar a los pacientes en 4 grupos de riesgo de progresión: riesgo bajo, medio bajo, medio y elevado. No obstante, esta escala no ha sido validada en el contexto de la pandemia con SARS-CoV-2, ni es una escala específica para la patología que éste genera.

Existen otras escalas que han sido usadas para pronosticar el deterioro o discriminar a los pacientes con COVID-19 que se beneficiarían con un tratamiento agresivo a su ingreso. SIRS (síndrome de respuesta inflamatoria sistémica), fue desarrollado hace varios años para detectar aquellos pacientes con sepsis, consiste en 4 variables: temperatura corporal, frecuencia cardíaca, frecuencia respiratoria y cifra total de leucocitos (20). La evaluación secuencial rápida de insuficiencia orgánica (qSOFA), fue desarrollada como una escala simplificada de SOFA score, para identificar de manera rápida y eficaz a aquellos pacientes que cursan con un cuadro de sepsis, consiste en 3 parámetros: escala de coma de Glasgow, presión arterial sistólica y frecuencia respiratoria (21), si bien es cierto que son escalas con pocos parámetros (lo que las hace sencillas) y basadas principalmente en rasgos clínicos (lo cual las hace accesibles), al usarse en pacientes con COVID-19 se observa que no abarcan muchos aspectos de las manifestaciones clínicas que sí son considerados por el NEWS score (22).

Desde el inicio de la pandemia se han realizado diversos estudios para identificar los factores de riesgo implicados la progresión a formas severas de la enfermedad, por consecuencia con mayores tasas de mortalidad. Un análisis multivariado confirmó que el género masculino ($p<0.001$) y altos valores de FiO₂ (<0.001) (aumentos de hasta 2%) añadieron un 7% más de mortalidad en los pacientes (23). La

linfopenia al momento de admisión incrementó hasta 4 veces el riesgo de progresión a una enfermedad severa ($p < 0.001$), y en aquellos pacientes con la presencia de neutrofilia ($> 7 \times 10^9/L$) estuvo asociada con 8 veces más riesgo de progresión a enfermedad severa ($p = 0.007$)(24).

Otro estudio retrospectivo realizado en China, identificó en un análisis uni-variado que la probabilidad de muerte es más alta en pacientes con disnea e historia de tabaquismo, edad avanzada (69 años $p \leq 0.0049$), así como alto número de lóbulos afectados ($p \leq 0.0278$), leucocitos (≤ 0.0245), niveles de PCR ($p \leq 0.0001$), procalcitonina (> 0.1 , $p \leq 0.002$), y creatinina ($> 104 \mu\text{mol/L}$, $p \leq 0.0433$)(25). En otro estudio similar también se observó que IL-6 (interleucina 6), troponina I y LDH (lactato deshidrogenasa) elevados acompañados de linfopenia fueron comúnmente observados en pacientes severamente enfermos (26).

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El número de hospitalizaciones y muertes por COVID-19 nos compele a identificar de manera precisa los casos que progresaran a mayores estadios de gravedad, logrando respaldar la secuencia de decisiones médicas de manera individualizada.

HIPÓTESIS

1. El cálculo de riesgo de progresión a enfermedad grave, crítica y deceso es más sensible y específico si se le da un peso distinto a las variables predictoras de acuerdo con su grado de asociación a los distintos desenlaces.
2. La sensibilidad y la especificidad del cálculo de riesgo de progresión a enfermedad grave, crítica y deceso son mayores si las variables fuertemente asociadas se pesan considerando la etapa de la historia natural de la enfermedad en la que estas son medidas.

OBJETIVOS GENERALES

- 1.- Determinar el valor predictivo para la enfermedad grave, crítica y muerte que tienen diversos marcadores patológicos clínicos, de laboratorio y de imagen en forma individual, durante cada etapa de la enfermedad.
- 2.- Determinar el peso de las variables predictoras para los distintos desenlaces, durante cada etapa.
- 3.- Elaborar un algoritmo para calcular el riesgo a la progresión de la enfermedad por SARS-COV-2.

4.- Calibrar la sensibilidad y especificidad mediante una prueba piloto multicéntrica.

5.- Generar una versión en línea y de libre acceso de la calculadora.

OBJETIVOS ESPECIFICOS

1. Generar, mediante un estudio retrospectivo, una base de datos de pacientes COVID-19 de la Sociedad Española de Beneficencia (Pachuca) y el Hospital Español de Pachuca con las variables relevantes para la formulación de predicciones.
2. Estratificar a los pacientes por etapa de la historia natural de la enfermedad.
3. Calcular la razón de momios, Chi^2 y área bajo la curva ROC que representa cada variable independiente para cada desenlace en cada etapa.
4. Mediante un modelo de Chi^2 identificar el peso que tiene cada variable en la predicción.
5. Generar un algoritmo predictivo que discrimine a los pacientes de cada etapa patológica.
6. Calibrar la sensibilidad y especificidad mediante una prueba piloto multicéntrica.
7. Generar una versión en línea y de libre acceso de la calculadora.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizará un estudio retrospectivo, analítico, observacional y multicéntrico, de pacientes hospitalizados en el periodo comprendido de marzo del 2020 a julio del 2021 con datos de pacientes con COVID-19 confirmado por PCR, prueba rápida de antígenos o anticuerpos o tomografía simple de tórax con cálculo de CORADS.

JUSTIFICACIÓN

Se han realizado numerosos esfuerzos en crear escalas que permitan identificar a los pacientes con mayor riesgo a la progresión de una enfermedad grave de COVID-19, sin embargo, estas no se ajustan a las directrices que la enfermedad por SARS-CoV-2 dicta. En estas circunstancias, el valor predictivo es poco sensible, o poco específico. Así, la forma de incrementar el valor predictivo de las escalas sería mediante el pesaje diferencial de las variables según su nivel de asociación, y según la etapa en la que son medidas.

Dicha innovación podría tener un impacto importante en la reducción de la derrama económica producida por la enfermedad al evitar gastos innecesarios. Sin embargo, su punto más fuerte podría encontrarse en su capacidad para optimizar los cuidados hospitalarios, incrementando la resiliencia hospitalaria y de los sistemas de salud a nivel mundial. Esto potencialmente impactaría en factores tan

importantes como la reducción de la mortalidad por COVID-19 y otras causas, así como en la optimización del tratamiento de cada paciente individual.

MATERIALES Y MÉTODOS

Se realizará un estudio retrospectivo, analítico, observacional y multicéntrico, de pacientes hospitalizados por COVID-19 confirmado. Los pacientes pertenecerán a la Sociedad Española de Beneficencia (Pachuca) o al Hospital Español (Pachuca), y en todo caso cumplirán con los siguientes criterios de inclusión en su complejidad:

- Pacientes con infección por SARS-CoV-2 confirmada mediante PCR, prueba rápida de antígenos o anticuerpos IgM, o CORADS mínimo de 4.
- Pacientes con consentimiento informado firmado.
- Pacientes con expediente que muestre la evolución clínica completa dentro del hospital.
- Expedientes que tengan mínimo el 80% de los datos requeridos por el estudio, y que estos hayan sido obtenidos en las primeras 48 horas a partir del ingreso de los pacientes al nosocomio.

En ningún caso los expedientes/pacientes deberán de tener una de las siguientes características:

- Pacientes menores de edad.
- Pacientes dados de alta voluntaria.
- Pacientes referidos desde otra institución, sin contar con su expediente clínico completo.
- Pacientes en recuperación post-COVID-19.
- Pacientes que no cuenten con pruebas de laboratorio y gabinete al inicio o máximo 2 días posterior a su ingreso.

Los expedientes se clasificarán según los criterios en la Tabla 1:

Tabla 1. Fases de la COVID-19.

	Fase viral (FV)	Fase inflamatoria temprana (FIT)	Fase inflamatoria avanzada (FIA)
Momento de la historia natural	0-8 días a partir del inicio de síntomas	9-15 días a partir del inicio de síntomas	16 o más días a partir del inicio de síntomas
Características de la tomografía axial computarizada	Lesiones en vidrio despulido	Lesiones en "crazy paving" o "patron de empedrado"	Lesiones en consolidación

Posteriormente se procederá a cuantificar la razón de momios y la χ^2 de cada marcador patológico, con respecto a cada desenlace posible. Los marcadores con coeficientes de asociación más altos serán incluidos dentro de un modelo área bajo la curva ROC, modificando el peso de las variables hasta obtener una sensibilidad y especificidad adecuadas.

Al tener dichos datos se realizará un algoritmo que describa los riesgos de progresión de cada paciente, y en base a la ecuación se generará una calculadora en línea de uso público.

Como una segunda fase del proyecto, se invitará a investigadores de otros hospitales a colaborar en la calibración del poder predictivo de la calculadora. Esto se logrará mediante el uso prospectivo de la calculadora por parte de otras instituciones, mediante un sistema donde se guardarán los datos introducidos para el cálculo de riesgo inicial, y el desenlace de cada caso individual. El peso de las variables, así como el algoritmo predictivo se volverán a calcular considerando los nuevos datos, y además se calcularán la sensibilidad y la especificidad para la predicción de los distintos desenlaces.

PERIODO DE ESTUDIO

La evaluación retrospectiva se realizará con pacientes internados en los nosocomios anteriormente mencionados desde marzo del 2020 hasta julio del 2021. La fase prospectiva se realizará en el mes de Junio del 2021.

TIPO DE MUESTREO

La fase de creación de la calculadora tendrá un muestreo retrospectivo, mientras la fase de calibración de la misma se realizará de forma prospectiva.

TAMAÑO DE MUESTRA

El tamaño de la muestra se calculó mediante el software G*Power 3.1.9.7, con base en los parámetros publicados en (12, 27). Se calculó el tamaño de la muestra para cada marcador a una confiabilidad de 95%, considerando los valores $p \leq 0.05$ como significativos. Los tamaños de muestra oscilaron entre 20 y 50 para cada marcador, como se muestra en el **Anexo 1**.

VARIABLES

Las variables dependientes son mortalidad; progresión a ventilación mecánica, sepsis y SDRA severo (indicadores de enfermedad crítica); y uso de máscara reservorio a más de 5 l/m (marcador de necesidad de hospitalización) (Tabla 2).

Las variables independientes son marcadores hematológicos, bioquímicos, clínicos y radiológicos diversos (Tabla 2).

VARIABLES Dependientes  Independientes 	DEFINICION CONCEPTUAL	DEFINICION OPERACIONAL	TIPO DE VARIABLE	ESCALA DE MEDICION	INDICADOR
MORTALIDAD	Frecuencia de las defunciones en una población y tiempo definidos	Criterio pronóstico de máxima gravedad para pacientes con COVID-19	Cualitativa	Nominal	Presente o ausente
VENTILACIÓN MECÁNICA INVASIVA	Procedimiento de respiración mediante un tubo endotraqueal conectado a un ventilador	Criterio pronóstico de gravedad mayor para pacientes con COVID-19	Cualitativa	Nominal	Presente o ausente
MÁSCARA RESERVORIO A ≥ 5 L/MIN	Requisito de soporte respiratorio inoperable para pacientes ambulatorios, por lo tanto es un buen marcador de necesidad de hospitalización	Criterio pronóstico de gravedad importante para pacientes con COVID-19	Cualitativa	Nominal	Presente o ausente

SEPSIS	Inflamación sistémica causada por una infección	Criterio pronóstico de gravedad mayor para pacientes con COVID-19	Cualitativa	Nominal	Presente o ausente
SDRA	Acumulación de líquidos en alvéolos que entorpece el intercambio gaseoso de los pulmones	Criterio pronóstico para pacientes con COVID-19	Cualitativa	Nominal	Presente o ausente
TROPONINA	Indicador de daño cardíaco.	Se obtendrá del expediente clínico del paciente.	Cuantitativa	Continua	> 2ng/ L
CRP	Colectina pentamérica sintetizada por hepatocitos en respuesta a estímulos infecciosos, inflamatorios y daño tisular.	Se obtendrá de expediente clínico del paciente.	Cuantitativa	Continua	> 10mg/L
DIMERO D	Marcador de generación de trombina y plasmina (coagulopatía)	Se obtendrá de expediente clínico del paciente.	Cuantitativa	Continua	> 500
FERRITINA	Proteína que almacena hierro dentro de las células.	Se obtendrá de expediente clínico del paciente	Cuantitativa	Continua	> 150 ng/L
TGO/AST	Distribuida dentro del citoplasma y mitocondrias de las células de hígado, corazón, músculos, etc.	Se obtendrá de expediente clínico del paciente	Cuantitativa	Continua	> 70 UI/L
LDH	Enzima que interviene en reacciones metabólicas que conducen a producción de ATP.	Se obtendrá de expediente clínico del paciente	Cuantitativa	Continua	> 211 UI/L
NEUTROFILOS	Tipo de leucocito, encargado de fagocitosis y síntesis de citosinas. Generador de inmunopatología.	Se obtendrá de expediente clínico del paciente	Cuantitativa	Discreta	> 7700 cel/mm3
LINFOCITOS	Tipo de leucocito encargado de respuesta inmune celular y generación de anticuerpos.	Se obtendrá de expediente clínico del paciente	Cuantitativa	Discreta	< 1000 cel/mm3

GLUCOSA	Monosacárido, sustrato principal de la producción de ATP en el ser humano.	Se obtendrá de expediente clínico del paciente	Cuantitativa	Continua	> 200 mg/dl
Saturación de O ₂	Mide el porcentaje de oxihemoglobina en sangre capilar	Se obtendrá de expediente clínico del paciente	Cuantitativa	Continua	< 90%
Índice de KIRBY	Cociente que determina la cantidad de oxígeno en sangre a partir del oxígeno suministrado.	Se obtendrá de expediente clínico del paciente	Cuantitativa	Continua	< 300
CREATININA	Producto de degradación de las proteínas.	Se obtendrá de expediente clínico del paciente	Cuantitativa	Continua	> 1 mg/dl
PRESIÓN ARTERIAL MEDIA	Promedio de la presión en las arterias durante un ciclo cardíaco.	Se obtendrá de expediente clínico del paciente	Cuantitativa	Continua	< 65 mmhg
COMORBILIDADES	Presencia de 2 o más enfermedades simultáneas en un mismo individuo	Se obtendrá de expediente clínico del paciente	Cualitativa	Nominal	Presente o ausente
% AFECTACION	Porcentaje de afectación de lóbulos pulmonares por neumonía COVID-19-dependiente.	De acuerdo a escala semicuantitativa.	Cuantitativa	Continua	Leve Moderada Severa
EDAD	Edad de los pacientes	Se obtendrá de expediente clínico del paciente	Cuantitativa	Continua	>60 o <60
SEXO	Género de los pacientes	Se obtendrá de expediente clínico del paciente	Cualitativa	Nominal	Femenino Masculino

SEGURIDAD DE LA INTERVENCIÓN

Al ser un estudio retrospectivo es considerado una intervención de nulo riesgo, donde no se compromete la salud del paciente al no ministrar ningún tratamiento aprobado o no aprobado. Aún en la fase prospectiva de calibración de la calculadora los métodos son observacionales y no implican cambios en el tratamiento de

los pacientes. Todos los pacientes están bajo confidencialidad estricta de sus datos personales, y el uso de éstos es meramente por investigación científica.

Todos los pacientes incorporados en el estudio cuentan con consentimiento informado firmado para la recolección, uso, análisis y comparación de sus datos, con fines estadísticos y de investigación clínica.

El titular investigador y el comité de ética, garantizan el uso correcto, la seguridad y confidencialidad de los datos personales de cada paciente, aceptando las posibles sanciones por el mal uso, si se llegara a presentar.

Toda Investigación médica que se realiza en hospital Sociedad Española de Beneficencia se apega en forma estricta a los principios vertidos en la Declaración de Helsinki II. Todos los protocolos son revisados en forma independiente y libre de conflicto de intereses por un comité de expertos que vigila que cada estudio cumpla con los principios éticos de RESPETO al individuo, BENEFICENCIA (reducir al mínimo los riesgos y buscando siempre el bienestar del individuo) y JUSTICIA (participación equitativa de todos los sujetos candidatos a un estudio de investigación).

RIESGOS Y BENEFICIOS

No existen molestias o complicaciones derivadas del estudio que puedan poner en riesgo la integridad física de cada paciente, por ser un estudio retrospectivo/observacional.

La elaboración de pronósticos pronto y precisos, en cambio, es clave para i) priorizar las camas de hospital, ii) priorizar las camas de UCI, iii) detectar oportunamente pacientes que podrían requerir estrategias de prevención terciaria, iv) reducir la derrama económica de la COVID-19 al optimizar el uso de recursos.

Así pues, se espera que la calculadora sea una herramienta coadyuvante al juicio clínico-médico, para proporcionar un manejo intrahospitalario en los pacientes que así lo necesiten. En dichas circunstancias los beneficios superan a los riesgos.

CONFLICTOS DE INTERÉS

Ningún autor tiene un conflicto de interés que declarar.

REFERENCIAS

1. Hu B, Guo H, Zhou P, Shi ZL. 2021. Characteristics of SARS-CoV-2 and COVID-19. *Nat Rev Microbiol* 19: 141-54
2. Ghilardi A. 2021. Plataforma de información geográfica de la UNAM sobre COVID-19 en México. ed. cdli científica. Mexico: Universidad Nacional Autónoma de Mexico
3. Durán-Méndez A, Aguilar-Arroyo AD, Vivanco-Gómez E, Nieto-Ortega E, Pérez-Ortega D, Jiménez-Pérez C, Hernández-Skewes KY, Montiel-Bravo G, Roque-Reyes OJ, Romero-Lechuga F, Medina-Santos D, Oriana-Román P, Flores-Hernández JR, Méndez-Coca JD, Montaña-Olmos D, Farfán-Lazos KC, Tobón-Cubillos M, Viveros-Hernández A, Sevilla-Castillo F, Hernández-Romero Á R, Ortega-Rodríguez S, Jardínez-Vera AC, Solís-González MA, de la Medina AR, Pérez-Maldonado LM, Lagunes-Lara E, Cova-Bonilla M, Peón AN. 2021. Tocilizumab reduces COVID-19 mortality and pathology in a dose and timing-dependent fashion: a multi-centric study. *Sci Rep* 11: 19728
4. Yan L, Zhang H-T, Goncalves J, Xiao Y, Wang M, Guo Y, Sun C, Tang X, Jing L, Zhang M, Huang X, Xiao Y, Cao H, Chen Y, Ren T, Wang F, Xiao Y, Huang S, Tan X, Huang N, Jiao B, Cheng C, Zhang Y, Luo A, Mombaerts L, Jin J, Cao Z, Li S, Xu H, Yuan Y. 2020. An interpretable mortality prediction model for COVID-19 patients. *Nature Machine Intelligence* 2: 283-8
5. Machhi J, Herskovitz J, Senan AM, Dutta D, Nath B, Oleynikov MD, Blomberg WR, Meigs DD, Hasan M, Patel M, Kline P, Chang RC, Chang L, Gendelman HE, Kevadiya BD. 2020. The Natural History, Pathobiology, and Clinical Manifestations of SARS-CoV-2 Infections. *J Neuroimmune Pharmacol* 15: 359-86
6. Nile SH, Nile A, Qiu J, Li L, Jia X, Kai G. 2020. COVID-19: Pathogenesis, cytokine storm and therapeutic potential of interferons. *Cytokine Growth Factor Rev* 53: 66-70
7. Ye Q, Wang B, Mao J. 2020. The pathogenesis and treatment of the 'Cytokine Storm' in COVID-19. *The Journal of infection* 80: 607-13
8. D'Amico F, Baumgart DC, Danese S, Peyrin-Biroulet L. 2020. Diarrhea During COVID-19 Infection: Pathogenesis, Epidemiology, Prevention, and Management. *Clin Gastroenterol Hepatol* 18: 1663-72
9. Hu B, Huang S, Yin L. 2021. The cytokine storm and COVID-19. *J Med Virol* 93: 250-6

10. Alejandro D-M, Eduardo N-O, Alberto NP. 2022. Inmunosupresión vs. Inmunorregulación en COVID-19. *Pädi Boletín Científico de Ciencias Básicas e Ingenierías del ICBI* 9
11. Agarwal A, Rochwerg B, Lamontagne F, Siemieniuk RA, Agoritsas T, Askie L, Lytvyn L, Leo Y-S, Macdonald H, Zeng L, Amin W, Barragan FA, Bausch FJ, Burhan E, Calfee CS, Cecconi M, Chanda D, Dat VQ, De Sutter A, Du B, Geduld H, Gee P, Harley N, Hashmi M, Hunt B, Jehan F, Kabra SK, Kanda S, Kim Y-J, Kissoon N, Krishna S, Kuppalli K, Kwizera A, Lisboa T, Mahaka I, Manai H, Mino G, Nsutebu E, Preller J, Pshenichnaya N, Qadir N, Sabzwari S, Sarin R, Shankar-Hari M, Sharland M, Shen Y, Ranganathan SS, Souza JP, Stegemann M, Swanstrom R, Ugarte S, Venkatapuram S, Vuyiseka D, Wijewickrama A, Maguire B, Zeraatkar D, Bartoszko JJ, Ge L, Brignardello-Petersen R, Owen A, Guyatt G, Diaz J, Kawano-Dourado L, Jacobs M, Vandvik PO. 2020. A living WHO guideline on drugs for covid-19. *BMJ* 370: m3379
12. Ji D, Zhang D, Xu J, Chen Z, Yang T, Zhao P, Chen G, Cheng G, Wang Y, Bi J, Tan L, Lau G, Qin E. 2020. Prediction for Progression Risk in Patients With COVID-19 Pneumonia: The CALL Score. *Clin Infect Dis* 71: 1393-9
13. Grifoni E, Valoriani A, Cei F, Vannucchi V, Moroni F, Pelagatti L, Tarquini R, Landini G, Masotti L. 2021. The CALL Score for Predicting Outcomes in Patients With COVID-19. *Clin Infect Dis* 72: 182-3
14. Lim WS, van der Eerden MM, Laing R, Boersma WG, Karalus N, Town GI, Lewis SA, Macfarlane JT. 2003. Defining community acquired pneumonia severity on presentation to hospital: an international derivation and validation study. *Thorax* 58: 377-82
15. Guo J, Zhou B, Zhu M, Yuan Y, Wang Q, Zhou H, Wang X, Lv T, Li S, Liu P, Yang Y, He P, Zhang P. 2020. CURB-65 may serve as a useful prognostic marker in COVID-19 patients within Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Epidemiol Infect* 148: e241
16. Physicians RCo. NEWS2 and Deterioration in COVID-19. ONLINE
17. World Health O. 2020. *Clinical management of severe acute respiratory infection (SARI) when COVID-19 disease is suspected: interim guidance, 13 March 2020*, World Health Organization, Geneva
18. Jones M. 2012. NEWSDIG: The National Early Warning Score Development and Implementation Group. *Clin Med (Lond)* 12: 501-3
19. Smith GB. 2017. "National Early Warning Score (NEWS) 2".
20. Bone RC, Sibbald WJ, Sprung CL. 1992. The ACCP-SCCM consensus conference on sepsis and organ failure. *Chest* 101: 1481-3

21. Freund Y, Lemachatti N, Krastinova E, Van Laer M, Claessens YE, Avondo A, Occelli C, Feral-Pierssens AL, Truchot J, Ortega M, Carneiro B, Pernet J, Claret PG, Dami F, Bloom B, Riou B, Beaune S. 2017. Prognostic Accuracy of Sepsis-3 Criteria for In-Hospital Mortality Among Patients With Suspected Infection Presenting to the Emergency Department. *Jama* 317: 301-8
22. Jang JG, Hur J, Hong KS, Lee W, Ahn JH. 2020. Prognostic Accuracy of the SIRS, qSOFA, and NEWS for Early Detection of Clinical Deterioration in SARS-CoV-2 Infected Patients. *J Korean Med Sci* 35
23. Mendes A, Serratrice C, Herrmann FR, Genton L, Perivier S, Scheffler M, Fassier T, Huber P, Jacques MC, Prendki V, Roux X, Di Silvestro K, Trombert V, Harbarth S, Gold G, Graf CE, Zekry D. 2020. Predictors of In-Hospital Mortality in Older Patients With COVID-19: The COVIDAge Study. *J Am Med Dir Assoc* 21: 1546-54 e3
24. Henry B, Cheruiyot I, Vikse J, Mutua V, Kipkorir V, Benoit J, Plebani M, Bragazzi N, Lippi G. 2020. Lymphopenia and neutrophilia at admission predicts severity and mortality in patients with COVID-19: a meta-analysis. *Acta Biomed* 91: e2020008
25. Zhang JJ, Dong X, Cao YY, Yuan YD, Yang YB, Yan YQ, Akdis CA, Gao YD. 2020. Clinical characteristics of 140 patients infected with SARS-CoV-2 in Wuhan, China. *Allergy* 75: 1730-41
26. Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, Xiang J, Wang Y, Song B, Gu X, Guan L, Wei Y, Li H, Wu X, Xu J, Tu S, Zhang Y, Chen H, Cao B. 2020. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet* 395: 1054-62
27. Shang W, Dong J, Ren Y, Tian M, Li W, Hu J, Li Y. 2020. The value of clinical parameters in predicting the severity of COVID-19. *J Med Virol* 92: 2188-92