



UNIVERSIDAD
NACIONAL
AUTÓNOMA DE
NICARAGUA,
MANAGUA
UNAN-MANAGUA

FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS
Hospital Escuela Dr. Manolo Morales Peralta
Servicio de Medicina Interna

Tesis para optar al título de especialista en Medicina Interna.

Título:

Modelo clínico predictivo de mortalidad o progresión a ventilación mecánica invasiva en pacientes con COVID-19 severo y crítico que recibieron tocilizumab del Hospital SERMESA-Masaya. Enero-noviembre de 2021.

Autor: Dr. Carlos Alberto Marín López.
Residente de 3er. año de Medicina Interna.

Tutor: Dra. Rosa Natalia Fonseca.
Especialista de Medicina Interna.
Sub-especialista en Medicina Crítica.
Hospital Escuela Manolo Morales Peralta.

Asesor metodológico: MSc. MPH. Francisco Mayorga..
Docente Investigador.
CIES UNAN Managua.

Índice

Resumen	3
Dedicatoria	4
Agradecimientos	5
Introducción	6
Antecedentes	7
Justificación.....	8
Planteamiento del problema	9
Objetivos.....	10
Objetivo General:.....	10
Objetivos Específicos:.....	10
Marco Teórico	11
Hipótesis	37
Conclusiones	78
Recomendaciones	79
Referencias Bibliográficas	80
Anexos	85

Resumen

Título: Modelo clínico predictivo de mortalidad o progresión a ventilación mecánica invasiva en pacientes con COVID-19 severo y crítico que recibieron tocilizumab del Hospital SERMESA-Masaya. Enero-noviembre de 2021.

Introducción: Desde el inicio de la pandemia por COVID-19 se han ensayado diversas estrategias terapéuticas para el manejo de los casos críticos y severos. La respuesta inflamatoria y la sobreproducción de citocinas se han asociado a mayor mortalidad y desenlaces adversos. Tocilizumab, un anticuerpo monoclonal que actúa sobre el receptor de la IL-6 se ha propuesto como adjunto a la terapia con glucocorticoides y oxígeno suplementario en este grupo de pacientes para disminuir la mortalidad y la progresión a ventilación mecánica invasiva (VMI).

Diseño Metodológico: Se condujo un estudio de cohorte retrospectiva para determinar factores de riesgo clínicos y paraclínicos para mortalidad o progresión a VMI para posteriormente proponer un modelo de predicción clínica (MPC) e identificar a pacientes con alto riesgo de estos resultados clínicos a pesar del uso del fármaco.

Resultados: Se incluyeron a 115 pacientes con COVID-19 severo y crítico, con edad promedio de 57 años, de los cuales el 69.6% fueron hombres. El resultado combinado de muerte o progresión a VMI fue del 22.6% (26 pacientes). Los factores de riesgo principales fueron: Edad ≥ 65 años, uso previo de antibióticos, RALE >6 , IROX < 3.85 ; y la presencia de ≥ 2 comorbilidades. A partir de estos elementos se propone un MPC con sensibilidad del 73.1%, especificidad de 89.9% y AUC de 0.87.

Conclusión: El modelo propuesto se perfila como herramienta clínica simplificada, reproducible y de fácil aplicación para la toma oportuna de decisiones clínicas y gestión eficiente de los recursos hospitalarios para el manejo de casos severos y críticos de COVID 19.

Dedicatoria

A todos los profesionales de la salud que valientemente han enfrentado en primera línea la pandemia mundial de la COVID-19.

A mi familia, por forjar los valores que dirigen mi vida y, por enseñarme el valor de volver a comenzar...

Agradecimientos

A Osmary, por su afectuosa compañía durante todos estos años, sin cuyo apoyo no hubiera podido culminar este camino.

A mi tutora, Dra. Rosa Natalia Fonseca por ser un pilar en mi formación médica, por su dirección, sus consejos y su confianza.

A las autoridades administrativas y al personal del Hospital SERMESA-Masaya por su apoyo incondicional para la realización de este estudio.

Introducción

A inicios de diciembre del año 2019, un brote de enfermedad respiratoria por un nuevo coronavirus (SARS-CoV2) ocurrió en la ciudad de Wuhan, Provincia de Hubei, China. Para el 30 de enero de 2020 la Organización Mundial de la Salud (OMS) declaró dicho brote como una emergencia de salud pública de relevancia internacional. Para Julio de 2021, según la OMS, se han registrado 195, 266, 156 casos confirmados, incluyendo 4,180,161 muertes (Berlin et al., 2020; WHO, 2021).

Hasta el momento, solo los glucocorticoides habían demostrado mejorar la supervivencia entre los pacientes severamente enfermos. El beneficio de los glucocorticoides se sustentó en el concepto de que el huésped presentaba una respuesta inflamatoria excesiva, responsable en gran medida de la progresión a enfermedad severa y muerte por enfermedad por Coronavirus 2019 (COVID-19) (Berlin et al., 2020).

La Interleucina-6 (IL-6) se libera en respuesta a la infección y estimula vías inflamatorias como parte de la respuesta de fase aguda. El tocilizumab (TCZ) es un anticuerpo monoclonal que inhibe al receptor de IL-6 cuyo uso clínico ha sido descrito en COVID-19. La evidencia sugiere reducción en mortalidad y progresión a ventilación mecánica en pacientes con COVID severo con hipoxemia y que presenten fenotipo hiperinflamatorio (Proteína C Reactiva (PCR) > 75 mg/dl) (Abani et al., 2021).

Hasta el momento en nuestro país, el uso de tocilizumab se ha realizado de manera selecta en pacientes que cumplen criterios para fenotipo hiperinflamatorio/tormenta de citocinas, previa valoración por puntos focales nacionales; por tanto, este estudio pretende la formulación de un modelo clínico predictivo para el uso exitoso de tocilizumab que permita su estandarización en el contexto del manejo de casos graves de COVID-19.

Antecedentes

Desde el inicio de la pandemia por COVID-19 se han ensayado diversas intervenciones farmacológicas para disminuir los desenlaces adversos, especialmente en casos severos y críticos. A partir de la comprensión fisiopatológica de la enfermedad se han propuesto y evaluado en ensayos clínicos aleatorizados a varios agentes que actúan sobre la vía de la IL-6, siendo el más estudiado de los mismos el tocilizumab. (Gordon et al., 2021) (Salama et al., 2021) (Abani et al., 2021).

En el ensayo clínico *The Randomised Evaluation of COVID-19 Therapy* (RECOVERY) llevado a cabo en el Reino Unido, el cual incluyó 4,116 pacientes con COVID-19 confirmado o sospechado, hipoxia y Proteína C Reactiva (PCR) ≥ 75 mg/L; se demostró que agregar tocilizumab a la terapia estándar produjo una reducción significativa en la mortalidad a los 28 días y disminución en la progresión a ventilación mecánica en pacientes no ventilados al ingreso (Abani et al., 2021).

En el ensayo internacional *Randomized, Embedded, Multifactorial Adaptive Platform Trial for Community-Acquired Pneumonia* (REMAP-CAP), el cual incluyó 803 pacientes con COVID-19 severo ingresados en unidad de cuidados intensivos (UCI) y con requerimiento de soporte ventilatorio o cardiovascular se redujo la mortalidad, con probabilidad de superioridad respecto al control $>99\%$ (Gordon et al., 2021).

El estudio *Evaluating Minority Patients with Actemra* (EMPACTA) que incluyó 389 pacientes hospitalizados con COVID-19 severo, quienes no estaban bajo soporte ventilatorio encontró reducción significativa en la progresión a ventilación mecánica, aunque sin beneficio en la mortalidad (Salama et al., 2021).

Justificación

La pandemia de COVID-19 ha cobrado hasta julio de 2021 más de 4 millones de vida, con más de 195,000, 000 de casos confirmados (WHO, 2021) . Hasta el momento con pocas intervenciones médicas efectivas para tratar casos severos y disminuir desenlaces adversos (Berlin et al., 2020).

Los inhibidores de IL-6 son un adjunto en la terapia estándar con glucocorticoides con resultados prometedores hasta el momento. De los mismos, el tocilizumab es el más estudiado hasta la fecha (Abani et al., 2021).

En Nicaragua se ha implementado para el manejo de casos severos con la aprobación de puntos focales nacionales, sin embargo, no se ha estudiado la magnitud del beneficio en términos de reducción de mortalidad y de progresión a ventilación mecánica.

El presente estudio pretende identificar cuáles fueron los factores de riesgo asociados a mortalidad o progresión a ventilación mecánica para establecer aquellos estadísticamente significativos como predictores que permitan la elaboración de un modelo clínico predictivo. Hasta el momento no se cuenta con un instrumento similar que se haya validado a nivel internacional, por tanto es una propuesta novedosa que deberá validarse en estudios prospectivos ulteriores.

El resultado de este estudio permitirá la estandarización en el uso de dicho fármaco, favoreciendo la toma de decisiones oportunas para el manejo de este grupo de pacientes; asimismo contribuiría con la optimización de los recursos hospitalarios al tratarse de una intervención terapéutica de alto costo.

Planteamiento del problema

¿Cuáles son los predictores clínicos que permitirían la elaboración de un modelo clínico predictivo de mortalidad o progresión a ventilación mecánica invasiva en pacientes con COVID-19 severo y crítico que recibieron tocilizumab del Hospital SERMESA-Masaya. Enero-noviembre de 2021?

Objetivos

Objetivo General:

Elaborar un modelo clínico predictivo de mortalidad o progresión a ventilación mecánica invasiva en pacientes con COVID-19 severo y crítico que recibieron tocilizumab del Hospital SERMESA-Masaya. Enero-noviembre del 2021.

Objetivos Específicos:

1. Describir las características sociodemográficas, clínicas y paraclínicas de los pacientes con COVID-19 severo y crítico, en el grupo de estudio.
2. Describir los resultados clínicos de los pacientes con COVID-19 severo y crítico en el grupo de estudio
3. Determinar los factores de riesgo para mortalidad o progresión a ventilación mecánica en pacientes con COVID-19 severo y crítico en el grupo de estudio.
4. Proponer un modelo clínico predictivo de mortalidad o progresión a ventilación mecánica invasiva en pacientes con COVID-19 severo y crítico en el grupo de estudio.

Marco Teórico

La infección por SARS-Coronavirus-2

El primer caso de neumonía atípica de etiología no identificada se reportó el 30 de diciembre del 2019, en Wuhan, China. Para el 7 de enero de 2020, se identificó un nuevo betacoronavirus, el *severe acute respiratory syndrome coronavirus 2* (SARS-CoV-2), mientras que la enfermedad se denominó COVID-19 (Cevik et al., 2020). Posterior a esto la COVID-19 se ha declarado una pandemia, afectando a todos los países con más de 4 millones de casos confirmados y con más de 160,000 muertes a nivel mundial (Cevik et al., 2020).

Las series de casos clínicos iniciales de China fundamentalmente incluían a pacientes hospitalizados con neumonía severa. Los datos ulteriores sugieren que aproximadamente 80% de los pacientes tenían una enfermedad leve, 20% requieren hospitalización y aproximadamente 5% requerían admisión a cuidados intensivos (Cevik et al., 2020).

Fisiopatología de la infección por SARS-CoV-2

Los Coronavirus son virus grandes de ARN monocatenarios, encapsulados, los cuales se encuentran en humanos y otros mamíferos. El SARS-CoV-2 es el tercer coronavirus que ha causado enfermedad severa en humanos en las últimas dos décadas, siendo los primeros el SARS coronavirus, el cual se cree se originó en Foshan, China, y sería el responsable de la pandemia de 2002-2003 de SARS-Coronavirus y; el *Middle East Respiratory Syndrome* (MERS), el cual se originó en la península arábiga en el 2012 (Wiersinga et al., 2020).

El SARS-CoV-2 tiene un diametro de 60 -140 nm y unas espigas distintivas, que van de los 9-12 nm, dando a los viriones la apariencia de una corona solar. Se plantea que

los murciélagos son el reservorio natural del SARS-CoV-2, pero se ha sugerido que los humanos se infectaron a través de un huésped intermediario, tal como el pangolín (Osuchowski et al., 2021; Wiersinga et al., 2020).

En la infección temprana, el SARS-CoV-2 ataca las células del huésped, a través de las proteínas espigas (S) estructurales que se ligan al receptor de la enzima convertidora de angiotensina tipo 2 (ECA). La serina proteasa de membrana de tipo 2 (TMPRSS2), presente en las células del huésped promueve la captación viral al escindir la enzima convertidora de angiotensina (ECA2) y activar la proteína S del virus, lo cual media la entrada del coronavirus en la célula huésped. La ECA2 y la TMPRSS2 se expresan particularmente en los neumocitos tipo 2 (Wiersinga et al., 2020).

Similar a otras infecciones virales, puede ocurrir linfopenia significativa en individuos con COVID-19 cuando el SARS-CoV-2 infecta y mata los linfocitos T. Además, la respuesta inflamatoria, que incluye a la respuesta del sistema inmune innato y adaptativo, obstaculiza la linfopoiesis y aumenta la apoptosis de linfocitos (Wiersinga et al., 2020).

En etapas tardías de la infección, cuando la replicación viral se acelera, la integridad de la barrera endotelial se compromete. El SARS-CoV-2 además infecta células endoteliales capilares pulmonares, acentuando la respuesta inflamatoria y conduciendo a un influxo de monocitos y neutrófilos. Se desarrolla un infiltrado inflamatorio intersticial mononuclear y se desarrolla edema pulmonar que llena los espacios alveolares con formación de membranas hialinas, compatible con síndrome de distrés respiratorio agudo (SDRA) temprano (Osuchowski et al., 2021).

Colectivamente, la disrupción de la barrera endotelial, la disfunción de la transmisión alveolo-capilar de oxígeno y la capacidad disminuida de difusión de oxígeno son las características particulares de la COVID-19(Wiersinga et al., 2020).

En la COVID-19 severa, la activación fulminante de la coagulación y el consumo de factores de la coagulación ocurre. La activación de células endoteliales conduce a formación de microtrombos y, contribuyen a la alta incidencia de complicaciones tromboticas tales como trombosis venosa profunda, tromboembolismo pulmonar, complicaciones tromboticas arteriales (evento cerebrovascular isquémico, infarto miocárdico) en pacientes críticos(Wiersinga et al., 2020).

El desarrollo de sepsis viral, definido como disfunción orgánica que amenaza la vida causada por una respuesta disregulada del huésped a la infección puede contribuir con la falla multiorgánica(Wiersinga et al., 2020).

Epidemiología de la COVID 19

Los reportes iniciales durante las primeras fases de la pandemia por COVID 19 sugirieron que hasta 20% de los pacientes desarrollarían enfermedad severa requiriendo hospitalización. Entre aquellos hospitalizados, hasta un cuarto requerirán ingreso a la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI), representando un 5-8% del total de los infectados (C. Huang et al., 2020; K. Liu et al., 2020; Velavan & Meyer, 2020).

Los porcentajes de ingreso a UCI son variables. Las diferencias en el porcentaje de ingresos a UCI pueden correlacionar con diferencias locales, culturales y geográficas en la práctica y admisión de pacientes en UCI. Entre las cohortes chinas, el porcentaje de ingreso a UCI fue del 7 al 26% (D. Wang et al., 2020; Wu & McGoogan, 2020; Yang et al., 2020). En Italia, el porcentaje de admisión a UCI fue entre el 5-12%, representando el 16% de los pacientes hospitalizados (Giacomo et al., 2020; Livingston & Bucher,

2020). En los Estados Unidos y Canadá, el porcentaje de admisión a UCI fue del 5-81% (Murthy et al., 2021; Richardson et al., 2020).

Los porcentajes de ingreso a UCI pueden estar disminuyendo a medida que la pandemia progresa. En un análisis de la segunda oleada en Houston, Texas, una proporción más pequeña de pacientes hospitalizados fueron ingresados en UCI comparado con la primera oleada (20 versus 38%) (Vahidy et al., 2020). Las razones para este cambio en el patrón de ingreso a UCI todavía no son claras, pero pueden incluir adherencia a las estrategias de prevención, desarrollo de nuevas terapias, aumento del comfort con el manejo respiratorio fuera de UCI, y cambios en la demografía de las poblaciones infectadas (Berlin et al., 2020; Kurtz et al., 2021)

Los varones comprenden un grupo desproporcionadamente alto de casos críticos en múltiples (hasta $\frac{3}{4}$ en cohortes tempranas en China) (Bhatraju et al., 2020; Grasselli et al., 2020; C. Huang et al., 2020). Pacientes en minorías raciales o étnicas además pueden presentar mayor riesgo de enfermedad severa, incluyendo altas tasas de hospitalización, ingreso a UCI, y mortalidad (Mackey et al., 2021; Nau et al., 2021).

En la región de Latinoamérica y el Caribe se registraban para julio del 2021 hasta el 25% de las infecciones globales. De los diez países con las mayores tasas de mortalidad, ocho son latinoamericanos. Las muertes en la región se contabilizan en aproximadamente 1.3 millones, pero se prevee que la pandemia continuará aumentando en exceso su mortalidad considerando elementos tales como inestabilidad económica, servicios de salud precarios y agudización de inequidades sociales existentes (Lancet, 2021).

Definiciones de caso de COVID 19 para vigilancia epidemiológica

Según la OMS 2020 existe para el caso sospechoso de infección por el SARS-CoV-2 (tres opciones: A, B o C)

Casos sospechosos de infección por el SARS-CoV-2

A. Persona que cumple los criterios clínicos y epidemiológicos:

- Criterios clínicos como la aparición súbita de fiebre y tos; o aparición súbita de tres o más signos o síntomas de la lista siguiente: fiebre, tos, debilidad general/fatiga, cefalea, mialgia, dolor de garganta, coriza, disnea, anorexia/náuseas/vómitos, diarrea, estado mental alterado.
- Criterios epidemiológicos: Haber residido o trabajado en un entorno de alto riesgo de transmisión del virus (por ejemplo, en entornos residenciales cerrados o entornos humanitarios tales como campamentos o estructuras similares para personas desplazadas) en algún momento del periodo de 14 días anterior a la aparición de los síntomas; o haber residido en una zona en la que haya transmisión comunitaria o haber viajado a ella en algún momento del periodo de 14 días anterior a la aparición de los síntomas; o haber trabajado en un entorno de atención de salud (lo que incluye establecimientos de salud y hogares) en algún momento del periodo de 14 días anterior a la aparición de los síntomas.

B. Paciente con enfermedad respiratoria aguda grave (ERAG: infección respiratoria aguda con antecedentes de fiebre o fiebre medida igual o superior a 38 °C; y tos; con inicio en los últimos 10 días; y que precisa hospitalización).

C. Individuo asintomático que no cumple los criterios epidemiológicos y ha dado positivo en una prueba rápida de detección de antígenos del SARS-CoV-2.

Caso probable de infección por el SARS-CoV-2 (cuatro opciones: A, B, C o D):

- A. Paciente que cumple los criterios clínicos mencionados anteriormente y es contacto de un caso probable o confirmado, o está vinculado a un conglomerado de casos de COVID-19.
- B. Caso sospechoso (descrito anteriormente) con signos indicativos de COVID-19 en las imágenes diagnósticas del tórax.
- C. Persona con anosmia (pérdida del olfato) o ageusia (pérdida del gusto) de aparición reciente en ausencia de otra causa identificada.
- D. Muerte, sin otra causa conocida, en un adulto que haya presentado dificultad respiratoria antes de fallecer y haya estado en contacto con un caso probable o confirmado o guarde relación con un conglomerado de casos de COVID-19.

Caso confirmado de infección por el SARS-CoV-2 (tres opciones: A, B o C):

- A. Individuo que ha dado positivo en una prueba de amplificación de ácidos nucleicos del SARS-CoV-2.
- B. Individuo que ha dado positivo en una prueba rápida de detección de antígenos del SARS-CoV-2 Y que cumple con la opción A o la opción B de la definición de caso probable o de la definición de caso sospechoso.
- C. Individuo asintomático que ha dado positivo en una prueba rápida de detección de antígenos del SARS-CoV-2 Y que es contacto de un caso probable o confirmado.

Espectro clínico de la infección por SARS-CoV2

Los pacientes con infección por SARS-CoV-2 pueden experimentar un rango de manifestaciones clínicas, desde los no sintomáticos hasta la enfermedad crítica. Según las guías de tratamiento del NIH (*National Institute of Health*), los pacientes se pueden agrupar de acuerdo a su gravedad de la siguiente manera (COVID-19 Treatment Guidelines Panel, 2021):

- Infección asintomática o presintomática: Individuos con prueba positiva para SARS-CoV-2, usando una prueba virológica (amplificación de ácidos nucleicos o pruebas antigénicas) pero que no presentan síntomas consistentes con COVID-19.
- Enfermedad leve: individuos que presenta cualquiera de los síntomas de COVID-19: fiebre, tos, odinofagia, malestar general, cefalea, dolor muscular, náuseas, vómitos, diarrea, anosmia, disgeusia), pero que no presentan disnea, o imagenología torácica anormal (COVID-19 Treatment Guidelines Panel, 2021).
- Enfermedad moderada: Individuos que presentan evidencia de enfermedad respiratoria baja durante la evaluación clínica o imagenológicamente y quienes tienen una saturación de oxígeno al aire ambiental (SpO₂) \geq 94%.
- Enfermedad severa: Individuos que presentan una (SpO₂) <94% al aire ambiental, una relación de la presión parcial arterial de oxígeno/ fracción inspirada de oxígeno <300 mm Hg, frecuencia respiratoria >30 respiraciones /minuto, o infiltrados pulmonares >50%.
- Enfermedad Crítica: Individuos que presentan falla respiratoria, choque séptico o disfunción de múltiples órganos (COVID-19 Treatment Guidelines Panel, 2021).

Pronóstico en COVID-19

Diversos estudios retrospectivos han reportado mortalidad variable del Síndrome de Distrés Respiratorio Agudo (SDRA) asociado a COVID-19. La mortalidad por COVID-19 parece estar dirigida por la presencia de SDRA severo y varía del 12 al 78%, con un promedio del 25 al 50% (Gupta et al., 2020; C. Huang et al., 2020; Zhou et al., 2020). No obstante, la muerte puede ocurrir por muchas otras condiciones tales como

arritmias, paro cardiopulmonar, tromboembolismo pulmonar, etc. En países de escasos recursos, la mortalidad puede encontrarse en el extremo superior del rango antes señalado. En un estudio realizado en 64 UCIs de 10 países de África reportó una mortalidad a los 30 días del 48% (Biccard et al., 2021).

La mortalidad podría estar en descenso con el progreso de la pandemia. En un estudio que analizó los resultados clínicos de pacientes en Houston, Texas, la mortalidad hospitalaria fue menor durante la segunda oleada, comparado con la primera; pero no hubo diferencia significativa en la mortalidad en UCI (Vahidy et al., 2020). En una cohorte francesa de más de 4,000 pacientes críticamente enfermos, la mortalidad disminuyó del 42 al 25% en un periodo de 4 meses durante la pandemia (Schmidt et al., 2021). En los Estados Unidos, un análisis de 468 pacientes críticamente enfermos entre el 1 de marzo de 2020 y el 11 de mayo de dicho año, la mortalidad se redujo del 44 al 19% (Anesi et al., 2021).

La reducción en la mortalidad puede reflejar una población infectada más joven y con menos comorbilidades durante la segunda oleada; la reducción en la carga institucional y la creciente experiencia en el cuidado de COVID-19.

Predictores Clínicos de enfermedad severa por COVID-19

Demografía

Ciertos factores demográficos se asocian con mayor probabilidad de enfermedad severa por COVID-19. Entre ellos, la edad es el mayor predictor de mortalidad, y es por considerada un factor crucial en las escalas propuestas de riesgo de severidad (Cecconi et al., 2020; Wu & McGoogan, 2020). Para marzo del 2020, el 62% de los pacientes hospitalizados por COVID-19 en los Estados Unidos eran mayores de 55 años, menos del 1% eran menores de 19 años (CDC COVID 19 Response Team, 2020). En Lombardia, Italia, en un estudio de 1591 pacientes críticamente enfermos la edad mediana fue de 63

años(Grasselli et al., 2020). Diversos estudios además señalan que el sexo masculino es una variable independientemente asociada a severidad (Grasselli et al., 2020; Palaiodimos et al., 2020).

Comorbilidades

Las condiciones preexistentes, tales como enfermedad cardiovascular, enfermedad renal crónica, enfermedad pulmonar crónica (particularmente EPOC), diabetes mellitus, hipertensión, inmunosupresión y obesidad predisponen a resultados clínicos desfavorables y aumentan el riesgo de intubación y muerte (Hernández-Garduño, 2020; S. Huang et al., 2020).

Un estudio mexicano encontró que entre 32, 583 pacientes quienes tenían al menos una comorbilidad, la obesidad, seguida por diabetes e hipertensión eran factores de riesgo sustanciales para adquirir la infección y presentar enfermedad severa (Hernández-Garduño, 2020).

Los niveles elevados de hemoglobina glucosilada (HbA1c), el cual es un marcador de mal control glucémico de larga data se asocia a inflamación, hipercoagulabilidad ,y alta mortalidad (27.7%) (Z. Wang et al., 2020).

Según un boletín clínico publicado por el Colegio Americano de Cardiología (ACC), el porcentaje de fatalidad fue mayor en pacientes con condiciones preexistentes que en aquellos sin las mismas. Los porcentajes de fatalidad fueron mayores para enfermedad cardiovascular (10.5%), comparados con diabetes mellitus (7.3%), EPOC (6.3%), Hipertensión arterial (6%) y cáncer (5.6%). Por otro lado, los pacientes sin comorbilidades presentaron porcentajes de fatalidad < 1% (Maddox et al., 2020).

El cáncer es una de las principales comorbilidades asociadas con el resultado clínico en COVID-19. Análisis nacionales chinos muestran que los pacientes con varios tipos de cáncer, particularmente hematológicos y pulmonares tienen mayor probabilidad

de desarrollar complicaciones severas de COVID-19 comparado con pacientes sin cáncer (Liang et al., 2020). Los estadios clínicos tumorales más avanzados se asocian a peores resultados. No obstante, es posible que la mortalidad en poblaciones oncológicas esté más asociada a sexo masculino, comorbilidades y edad avanzada que a quimioterapia o intervenciones citotóxicas (Lee et al., 2020).

Hipoxia

Existe una fuerte asociación entre hipoxemia y peores resultados clínicos. En un estudio chino de 140 pacientes con neumonía por COVID-19 se encontró que la saturación de oxígeno (SpO_2) $> 90.5\%$ predijo la supervivencia con una sensibilidad del 84.6% y una especificidad del 97.2% , mientras que la disnea se asoció independientemente con la mortalidad en el análisis multivariado (Xie et al., 2020). En un análisis retrospectivo en un grupo de pacientes críticamente enfermos en Italia, la mediana del cociente de presión parcial de oxígeno/fracción inspirada de oxígeno (PaO_2/FiO_2) fue de 160 mmHg; la PaO_2/FiO_2 fue mayor entre los más jóvenes y menor entre los de mayor edad. En este estudio, los pacientes mayores (≥ 64 años) presentaron mayor probabilidad de muerte (36 vs 15% , respectivamente (Grasselli et al., 2020).

Características Radiológicas de Severidad

Las modalidades imagenológicas son clínicamente útiles para revelar hallazgos asociados al desarrollo de enfermedad severa. Un panel de expertos de 10 países estableció recomendaciones acerca del uso de radiografía de tórax y tomografía computarizada en pacientes con COVID-19. El panel de expertos recomienda que la imagenología de tórax está indicada en pacientes con pobre función respiratoria o en

deterioro, o si se determina que están en riesgo de progresión de la enfermedad. También recomiendan que la radiografía de tórax puede ser útil en la detección de progresión de enfermedad, sin embargo la TAC es más sensible en estadios tempranos (Rubin et al., 2020).

Los hallazgos tomográficos más comunes son opacidades en vidrio esmerilado, o consolidación bilateral en la periferia de los campos pulmonares inferiores. La presencia de fibrosis pulmonar se asoció a mayor edad y mayor porcentaje de admisión a UCI. En una cohorte reciente, una porción significativa de pacientes fallecidos con neumonía por COVID-19 tenían consolidación y broncogramas aéreos. Hallazgos tomográficos específicos tales como bronquiectasias por tracción, distribución extensa de las anomalías y el compromiso de ganglios linfáticos, también se han reportado en críticamente enfermos (Rubin et al., 2020).

Pruebas de laboratorio y otros marcadores de disfunción orgánica y severidad de la enfermedad.

Algunos marcadores de laboratorio pueden predecir el pronóstico del COVID-19. Hallazgos comúnmente asociados a peores resultados incluyen niveles elevados de dímero-D, Proteína C Reactiva (PCR), Lactato deshidrogenasa (LDH), y troponinas de alta sensibilidad (D. Wang et al., 2020; Zhou et al., 2020)

5.1 Alteraciones de la coagulación.

Niveles elevados de Dímero-D sugieren generación excesiva de trombina y fibrinólisis, y se asocian con mal pronóstico. Las concentraciones elevadas de dímero-D son indicativas de tromboembolismo venoso coexistente que puede llevar a alteraciones en la ventilación/perfusión. Algunos investigadores han propuesto el uso de Dímero-D para el triage de los pacientes. Un estudio reveló que 12/67 pacientes con Dímero-D ≥ 2.0

$\mu\text{g/mL}$ al ingreso murieron comparado con solo 1/67 en pacientes con niveles $<2.0 \mu\text{g/mL}$ (HR 51.5) (Zhang et al., 2020). Las alteraciones en otros parámetros de la coagulación (trombopenia y prolongación de los tiempos de protrombina) se han asociado con riesgo aumentado de muerte (Gao et al., 2020; Levi et al., 2020)

5.2 Disfunción Cardíaca

Evidencia emergente indica que la infección severa por COVID-19 se asocia a complicaciones cardíacas, con reportes de disfunción sistólica severa y miocarditis fulminante (Chen et al., 2020; Y. Liu et al., 2020). Además, la elevación del segmento ST en COVID-19 se asocia a mal pronóstico (Bangalore et al., 2020). La función ventricular izquierda/derecha y la insuficiencia tricuspídea se encontraron significativamente asociados a COVID-19 severo (Rath et al., 2020).

En estudios retrospectivos se ha encontrado que en los pacientes quienes recibieron cuidados de UCI fue más probable encontrar lesión cardíaca, que en aquellos que no ameritaron ingreso a UCI. Asimismo, las enfermedades cardiovasculares predisponen a complicaciones asociadas a COVID-19 severo, y las troponinas elevadas (definidas como niveles séricos $>$ percentil 99) puede ser un factor de riesgo independiente para mortalidad hospitalaria y es más predictivo para peor pronóstico que la enfermedad cardiovascular subyacente por si misma (Shi et al., 2020).

5.3 Alteraciones leucocitarias

El conteo de Glóbulos Blancos tiene utilidad en predecir la severidad de la enfermedad. Evidencia de múltiples estudios sugiere que los pacientes con enfermedad más severa tienen conteos de granulocitos más bajos que aquellos con enfermedad leve. La evidencia además vincula la severidad de la enfermedad por COVID-19 con el grado de linfopenia, en el cual el porcentaje de linfocitos está inversamente asociado con la severidad y el pronóstico. Metaanálisis recientes identificaron reducciones significativas

en los linfocitos totales, CD4+, CD8+, células T, Células B y células NK en pacientes con COVID-19 severo comparado con casos leves o moderados (Gallo Marin et al., 2021).

5.4 Disfunción Hepática

Las elevaciones en la AST y ALT es más probable que ocurran en pacientes con enfermedad crítica y daño orgánico asociado a COVID-19. Los pacientes con transaminasemia al ingreso presentan mayor riesgo de traslado a UCI, ventilación mecánica y lesión renal aguda; que aquellos con enzimas hepáticas normales. La hipoalbuminemia se ha sugerido como predictor independiente de mortalidad (Gallo Marin et al., 2021).

5.5 Disfunción Renal

La disfunción y lesión renal se han reportado en pacientes con enfermedad severa. A pesar de que la falla renal puede ser sugestiva de complicaciones sistémicas vasculares e inflamatorias, los análisis histopatológicos sugieren la posibilidad de que SARS-CoV-2 puede infectar directamente el epitelio tubular (Gallo Marin et al., 2021).

Inhibidores de la vía de la Interleucina-6 (IL-6)

Para el manejo de los casos severos y críticos diversas guías internacionales de tratamiento de la COVID-19 proponen el uso de fármacos moduladores de la respuesta hiperinflamatoria tales como los inhibidores de la vía de la Interleucina-6 (IL-6) (Abani et al., 2021).

La elevación significativa de marcadores inflamatorios (Dímero-D, ferritina) y la elevación de citocinas proinflamatorias (incluyendo IL-6) se asocia a COVID-19 severo y fatal; el bloqueo de esta vía inflamatoria puede prevenir la progresión de la enfermedad (Mehta et al., 2020). Varios agentes que actúan sobre la vía de la IL-6 se han evaluado en

ensayos clínicos aleatorizados para el tratamiento de COVID-19; estos incluyen bloqueadores del receptor de IL-6 tocilizumab y sarilumab y el inhibidor directo de IL-6 siltuximab (Abani et al., 2021; Gordon et al., 2021; Salama et al., 2021).

Terapia con Tocilizumab en pacientes con COVID-19:

Se sugiere tocilizumab (8mg/kg en dosis única) como una opción para los individuos que requieren oxígeno a alto flujo, o mayor soporte ventilatorio, asimismo se sugiere en pacientes con suplementación de oxígeno a bajo flujo, pero con progresión clínica tórpida a pesar del uso de Dexametasona y, que tengan marcadores inflamatorios significativamente elevados (PCR ≥ 75 mg/L) (Abani et al., 2021)

El Instituto Nacional de Salud (NIH) de los Estados Unidos recomienda agregar tocilizumab a dexametasona en pacientes recientemente hospitalizados que requieran uso de oxígeno a alto flujo, o mayor requerimiento de terapia respiratoria quienes hayan sido admitidos en UCI en las primeras 24 horas o que presenten aumento significativo en marcadores inflamatorios; algunos miembros del panel además sugieren agregar tocilizumab a pacientes con oxigenoterapia convencional si presentan aumento rápido en las demandas de oxígeno suplementario y PCR ≥ 75 mg/L (COVID-19 Treatment Guidelines Panel, 2021).

El servicio Nacional de Salud de Gran Bretaña recomienda considerar el tocilizumab como adjunto a dexametasona en pacientes con COVID-19 severo; incluyendo pacientes con hipoxia (SpO₂ < 92% con aire ambiental) o que requieran oxigenoterapia y tengan PCR ≥ 75 mg/L (Abani et al., 2021).

Eficacia de tocilizumab en el manejo de COVID-19 severo y crítico.

La evidencia sugiere beneficio en mortalidad con tocilizumab. En un metaanálisis de ocho ensayos clínicos aleatorizadas de pacientes hospitalizados con COVID-19, la mortalidad por todas las causas, fue menor entre aquellos que recibieron tocilizumab comparado con placebo o estándar de cuidado (RR 0.89, IC 95% 0.82-0.97). Los dos ensayos más grandes incluyeron pacientes con COVID severo y crítico y apoyan el uso de tocilizumab (Abani et al., 2021).

En un ensayo clínico de etiqueta abierta en el Reino Unido que incluyó 4,116 pacientes (RECOVERY) con COVID 19 confirmado o sospechado, hipoxia y PCR ≥ 75 mg/L; añadir una o dos dosis de tocilizumab basado en el peso real del paciente al tratamiento estándar se tradujo en reducción de la mortalidad a los 28 días (31 vs 35%, RR 0.85, IC 95% 0.76-0.94). En aquellos no sometidos a ventilación mecánica al momento de la aleatorización se observó una reducción en el resultado combinado de progresión a ventilación mecánica o muerte. La mayoría de los participantes (82%) también estaban usando glucocorticoides (principalmente dexametasona) y el análisis de subgrupos sugiere que presentaron mayor beneficio que aquellos que no recibieron glucocorticoides (Abani et al., 2021).

Los resultados preliminares de otro ensayo clínico aleatorizado (REMAP-CAP) que incluyó 803 pacientes con COVID 19 severo quienes fueron ingresados en UCI y requirieron inicio de soporte ventilatorio o cardiovascular; sugieren un beneficio en la mortalidad de los inhibidores de la vía de la IL-6. Tocilizumab y sarilumab redujeron la mortalidad hospitalaria comparado con la terapia estándar (28 y 22 vs 36%; OR ajustado 1.64). Todos los participantes fueron reclutados en las primeras 24 horas de ingreso a UCI, >80% recibieron glucocorticoides, y 33% recibieron remdesivir (Gordon et al., 2021).

En otro ensayo clínico (EMPACKTA) que incluyó 389 pacientes hospitalizados con COVID-19 quienes no estaban bajo soporte ventilatorio, el tocilizumab redujo la progresión a ventilación mecánica o muerte a los 28 días (12 vs 19%; HR 0.556), pero no redujo la mortalidad general a los 28 días. (10.4 vs 8.6%) (Salama et al., 2021).

La razón de los diferentes hallazgos en ensayos clínicos es incierta. Los ensayos que han sugerido beneficio con tocilizumab reportaron una mortalidad general más elevada comparada con los otros ensayos, potencialmente reflejando población más severamente enferma. Los ensayos que sugieren beneficios además reportan un alto porcentaje de uso de glucocorticoides. Algunos de los ensayos que fallaron en demostrar disminución de mortalidad reportan tendencias no estadísticamente significantes hacia el beneficio, por tanto, estos ensayos podrían haber presentado bajo poder estadístico en su diseño, para identificar el efecto deseado (Abani et al., 2021; Gordon et al., 2021; Salama et al., 2021).

Escalas de severidad usadas para la evaluación clínica de la COVID-19.

Para la valoración clínica de la severidad de la infección por SARS-CoV-2 se han propuesto diversas escalas que permiten predecir riesgos de intubación, enfermedad crítica o de desenlaces adversos en UCI; de las más relevantes usadas en el Hospital SERMESA-Masaya, señalamos:

Índice de severidad Quick COVID

Escala clínica que predice el riesgo de enfermedad respiratoria crítica en pacientes ingresados del departamento de emergencias con COVID-19. Se sugiere su uso para guiar las conversaciones interdisciplinarias entre los médicos de emergencias, de sala general y los equipos de cuidados críticos (véase tabla 1) (Haimovich et al., 2020).

Tabla 1: Índice de severidad Quick COVID(qCSI)

Variable	Puntaje
≤22	0

Frecuencia respiratoria, respiraciones/min.	23-28	1
	>28	2
Oximetría de pulso	>92%	0
	89-92%	2
	≤88%	5
Flujo de oxígeno, L/min	≤2	0
	3-4	4
	5-6	5
Interpretación		
qCSI	Nivel de riesgo	Riesgo de enfermedad crítica* a las 24 horas
≤3	Bajo	4%
4-6	Bajo-intermedio	30%
7-9	Intermedio-alto	44%
10-12	Alto	57%
* Definido como requerimiento de oxígeno (> 10L/min a través de dispositivos de bajo flujo, dispositivos de alto flujo, ventilación invasiva o no invasiva) o muerte.		

Extraído de (Haimovich et al., 2020)

Quick SOFA (qSOFA)

La escala qSOFA fue introducida por el grupo Sepsis-3 como una versión simplificada de la escala SOFA, una escala de predicción de mortalidad en sepsis, para ayudar a identificar pacientes con sospecha de infecciones con alto riesgo de desenlaces adversos (definidos como mortalidad intrahospitalaria o estancia en UCI ≥ 3 días) fuera de UCI (véase tabla 2)(Seymour et al., 2016).

Tabla 2: Escala qSOFA, parámetros e interpretación

Parámetro	0 puntos	1 punto
Estado mental alterado escala de coma de Glasgow < 15	No	Si
Frecuencia respiratoria ≥ 22	No	Si
Presión arterial sistólica ≤ 100 mmHg	No	Si
Interpretación		
Score qSOFA	Grupo de riesgo	

0-1	No alto riesgo de mortalidad hospitalaria
2-3	Alto riesgo de mortalidad hospitalaria

Extraído de (Seymour et al., 2016)

National Early Warning Score (NEWS2)

Escala que determina el grado de enfermedad de un paciente e indica necesidad de intervención de cuidados críticos (véase tabla 3). El *Royal College of Physician* recomienda el NEWS2 en las siguientes situaciones (Smith et al., 2019):

- Emergencia: para evaluación inicial, monitoreo seriado y evaluación de triage.
- Sala general: para evaluación inicial de pacientes hospitalizados y monitoreo seriado.
- Prehospitalario: para comunicación de severidad de enfermedad para los médicos hospitalarios receptores de pacientes.

Tabla 3: National Early Warning Score (NEWS2)

Variable	Puntos	
Frecuencia respiratoria (respiraciones por minuto)	≤8	3
	9-11	1
	12-20	0
	21-24	2
	≥25	3
SpO₂ (al aire ambiente o con oxígeno suplementario)	≤91%	3
	92-93%	2
	94-95%	1
	≥96%	0
	≤83%	3
	84-85%	2
SpO₂ (si el paciente tiene insuficiencia respiratoria hipercápnica)	86-87%	1
	88-92%, ≥93% aire ambiental	0
	93-94% con oxígeno suplementario	1
	95-96% con oxígeno suplementario	2
	≥97% con oxígeno suplementario	3

Aire ambiental u oxígeno suplementario	Oxígeno suplementario	2
	Aire ambiental	0
Temperatura	≤35.0°C (95°F)	3
	35.1-36.0°C (95.1-96.8°F)	1
	36.1-38.0°C (96.9-100.4°F)	0
	38.1-39.0°C (100.5-102.2°F)	1
	≥39.1°C (102.3°F)	2
Presión arterial sistólica, mmHg	≤90	3
	91-100	2
	101-110	1
	111-219	0
	≥220	3
Pulso, latidos por minuto	≤40	3
	41-50	1
	51-90	0
	91-110	1
	111-130	2
	≥131	3
Consciencia	Alerta	0
	Confusión de nuevo inicio (desorientación/agitación)	3

Extraído de Smith, Redfern et al. 2019

Escala de severidad Radiológica Radiographic Assesment of Lung Edema (RALE)

La escala RALE se utiliza para evaluar la extensión del edema pulmonar y la severidad del Síndrome de Distrés Respiratorio del Adulto (SDRA) así como para monitorear la respuesta a la terapia. Se asigna un punto por cada 25% de pulmón comprometido de cada lado (véase tabla 4) (Warren et al., 2018).

Tabla 4: Escala de severidad radiológica RALE

0 puntos	Normal
-----------------	--------

1-2 puntos	Leve
3-6 puntos	Moderado
>6 puntos	Grave

Extraído de (Warren et al., 2018)

Escala CURB-65

Escala para estimación de mortalidad en neumonía adquirida en la comunidad para ayudar a determinar tratamiento hospitalario o ambulatorio. Puede ser utilizada en la emergencia para estratificar a los pacientes según su riesgo (véase tabla 5). Pueden utilizarse variables sin urea (CRB-65) (Lim et al., 2003).

Tabla 5: Escala CURB-65

Variable	0 puntos	1 punto
Confusión	No	Si
BUN > 19 mg/dl	No	Si
Frecuencia respiratoria > 30 respiraciones/min	No	Si
Presión arterial sistólica < 90 mmHg o presión arterial diastólica < 60 mmHg	No	Si
Edad ≥ 65 años	No	Si
Interpretación		
CURB-65	Riesgo de mortalidad	Recomendaciones
0	0.60%	Bajo riesgo, considere manejo ambulatorio
1	2.70%	Bajo riesgo, considere manejo ambulatorio
2	6.80%	Hospitalización corta o manejo ambulatorio supervisado estrechamente
3	14.00%	Neumonía severa, hospitalice y considere ingreso a cuidados intensivos
4-5	27.80%	Neumonía severa, hospitalice y considere

Extraído de (Lim et al., 2003).

Índice de Rox

Se utiliza posterior a la aplicación de cánulas nasales de alto flujo (CNAF). Durante la reevaluación, el índice de ROX ayuda para sugerir que pacientes van a fallar a CNAF y necesitarán progresar a intubación para continuar con el soporte ventilatorio. Un índice mayor es “mejor”, debido a que sugere mejor saturación de oxígeno, menor requerimiento de FiO₂ o menos taquipnea (Roca et al., 2016).

Fórmula: Índice de ROX= $\frac{SpO_2}{FiO_2} \times \frac{\%}{\text{frecuencia respiratoria}}$, % / frecuencia respiratoria, respiraciones por minuto. Donde: SpO₂ = saturación de oxígeno; FiO₂ *= fracción inspirada de oxígeno.

Interpretación:

- Índice de ROX ≥ 4.88 medido a las 2, 6, 12 horas después de inicio de cánula nasal de alto flujo (HFNC) se asocia a menor riesgo de intubación.
- Índice de ROX < 3.85 , riesgo de fallo de cánulas nasales de alto flujo (CNAF) es alto, la intubación se deberá discutir.
- Índice de ROX 3.85- < 4.88 , se debe repetir dos horas después para reevaluación.

Proceso de elaboración de modelos clínicos predictivos

Los modelos de predicción clínica se diseñan para asistir a los profesionales de la salud y los pacientes en cuanto a decisiones acerca del uso de pruebas diagnósticas, inicio o finalización de un tratamiento, o realizar cambios en el estilo de vida (Shipe et al., 2019). A pesar de que no sustituyen la experiencia clínica, pueden informar a los pacientes y a sus médicos u otros proveedores de salud acerca de la probabilidad del

paciente de tener o desarrollar cierta enfermedad o condición y, contribuir a la toma de decisiones (Lee et al., 2016).

Los modelos de predicción clínica son usados para investigar la relación entre resultados futuros o desconocidos (puntos finales) y estados de salud basal (puntos iniciales) entre personas con condiciones específicas. Generalmente combinan múltiples parámetros para comprender el impacto relativo de los predictores individuales en el modelo (Lee et al., 2016).

Según *Steyerberg* se definen siete pasos para desarrollar modelos de predicción clínica válidos (Shipe et al., 2019):

1. Determinar el problema a predecir: definir predictores y el resultado clínico de interés.
2. Codificar los predictores.
3. Especificar un modelo.
4. Estimar los parámetros del modelo.
5. Evaluación del modelo.
6. Validación del modelo.
7. Presentación del modelo.

Objetivo del modelo

El paso más relevante de desarrollar un modelo de predicción es determinar el objetivo general del modelo: ¿Cuál es el resultado específico que se predecirá? ¿En qué población específica de pacientes se predecirá? ¿ Con qué propósito? (Shipe et al., 2019).

Cuando se define el resultado a predecir es ideal escoger uno que sea clínicamente relevante y significativo para los pacientes. Para los modelos predictivos de regresión logística estos incluyen resultados binarios como muerte, diagnóstico de cáncer o recurrencia de enfermedad. Los métodos de determinación del resultado y de selección

de predictores deben ser precisos y reproducibles a través del espectro clínico de la enfermedad y la experiencia clínica (Shipe et al., 2019).

Desarrollo del modelo: identificación de predictores

El desarrollo del modelo inicia en el punto de inicio de la recolección de datos. Un modelo de predicción clínica de buen desempeño requiere un número adecuado de predictores fuertes. Los predictores candidatos son variables que se estudian debido a su desempeño potencial y, pueden incluir cualquier dato que precede el resultado clínico de interés. Los predictores deben ser definidos y medidos de forma reproducible y estandarizada o el modelo de predicción no será generalizable (Lee et al., 2016).

Existen dos estrategias principales para identificar predictores clínicos: clínicamente basados o basados en datos. En la identificación de predictores clínicamente basados, los predictores candidatos son seleccionados ya sea por expertos clínicos o por revisión de la literatura. En la identificación basada en datos, todos los predictores son inicialmente incluidos y la selección de predictores ocurre durante la fase de desarrollo basado en aprendizaje automatizado (Shipe et al., 2019)

Cuando se construye un modelo, a menudo los predictores a ser incluidos son pre-especificados por expertos clínicos en el campo. La reducción de los predictores candidatos para simplificar el modelo se denomina **parsimonia**. Tener un número limitado de predictores es benéfico estadísticamente, debido a que reduce el tiempo de cómputo, y también clínicamente al mejorar la interpretabilidad (Hendriksen et al., 2013).

Teóricamente cualquier variable recolectada en el estudio puede ser un predictor candidato. Para reducir el riesgo de falsos positivos y mejorar el desempeño del modelo se usa la regla de oro de eventos por variable, la cual recomienda que al menos 10

individuos deben haber desarrollado el resultado de interés por cada variable predictora incluida en el modelo (Hendriksen et al., 2013; Shipe et al., 2019).

Existen múltiples métodos usados para eliminar predictores candidatos y escoger las variables a incluirse en el modelo final. Al realizar análisis multivariados, aquellos predictores que no correlacionan significativamente con el resultado son removidos del modelo. Por otro lado se considera aceptable incluir predictores clínicamente relevantes según opiniones de expertos o variables que en el modelo de regresión alcancen valores de p de hasta 0.15-0.20 (Shipe et al., 2019).

Selección del modelo:

Existen diversas opciones para la selección del modelo. No existe consenso unificado para la elección del modelo estadístico, sin embargo algunas guías se plantean: primero, el modelo debe usar los datos eficientemente; debe ser transparente y suficientemente detallado para ser reproducible en otros análisis (Shipe et al., 2019).

Los modelos son escogidos ya sea de un modelo estadístico (análisis de regresión o análisis de supervivencia) o a través de técnicas de aprendizaje automatizado (redes neurales artificiales, modelos automatizados de soporte de vectores, etc) (Shipe et al., 2019).

La regresión logística es un modelo estadístico que permite el análisis multivariado y el modelado de una variable binaria dependiente. Los análisis multivariados estiman coeficientes (exponenciales beta, *odds ratio*, *hazard ratio*) para cada predictor incluido en el modelo final y los ajustan respecto a los otros predictores en el modelo. Los coeficientes cuantifican la contribución de cada predictor a la estimación de riesgo del resultado clínico en estudio (Lee et al., 2016).

El desempeño del modelo:

El desempeño general del modelo es evaluado por la diferencia entre el resultado predicho y el observado. Estas diferencias se relacionan con el concepto de “bondad de ajuste”, con los mejores modelos teniendo distancias más pequeñas entre los resultados predichos y observados(Shipe et al., 2019).

El score de Brier comúnmente se usa para evaluar el desempeño de modelos que predicen resultados binarios. Compara las diferencias al cuadrado entre el resultado binario predicho y el observado, con rangos desde 0 para un modelo perfecto hasta 0.25 para modelos no informativos con un 50% de incidencia del resultado (Shipe et al., 2019)

Discriminación:

La discriminación es la habilidad de un modelo para distinguir individuos que desarrollan un resultado de aquellos que se mantienen libres del evento. Puede ser evaluada a través de diversos métodos, el más frecuente de los mismos es el índice de concordancia (índice-c). El índice-c es la probabilidad de que dados dos individuos, uno de los cuales desarrollará el resultado y uno que no, el modelo asignará correctamente una mayor probabilidad al individuo que desarrolla el resultado.

Para los modelos de regresión, el índice-c es igual al AUC de las curvas ROC, y varía entre 0.5-1. Un índice-c de 1 indica que el modelo es perfectamente discriminante, y un valor de 0.5 indica que el modelo es incapaz de discriminar entre estos dos grupos (Shipe et al., 2019).

Validación del modelo:

Validación interna y externa.

La validación interna puede realizarse usando una submuestra aleatoria o de diferentes años a partir de la base de datos de desarrollo del modelo. Este abordaje permite evaluar la estabilidad de los predictores seleccionados, así como la calidad de la predicción. La

validez externa debe ser valorada en una base de datos independiente de aquella usada para el desarrollo del modelo (Lee et al., 2016).

El pobre desempeño de los modelos puede ocurrir con el uso de bases de dato externas debido a diferencias en los sistemas de salud, medidas/métodos/definiciones de los predictores y/o de los puntos finales; de los sujetos o del contexto clínico (Shipe et al., 2019).

Hipótesis

Desde el inicio de la pandemia por COVID-19 se han ensayado diversas estrategias terapéuticas para reducir los desenlaces clínicos adversos, especialmente en pacientes con casos severos y críticos. Hasta el momento la intervención terapéutica que más consistentemente ha demostrado reducción de mortalidad en casos con requerimiento de hospitalización y aporte de oxígeno suplementario han sido los glucocorticoides (Abani et al., 2021; Berlin et al., 2020)

El uso de inhibidores de la vía de la IL-6 ha demostrado en diferentes cohortes la reducción de mortalidad, progresión a ventilación mecánica y menor requerimiento de soporte orgánico. Hasta el momento su uso se restringe a pacientes severos y críticos con marcadores inflamatorios elevados (PCR >75 mg/l) y requerimiento de oxígeno suplementario (Abani et al., 2021; Gordon et al., 2021; Salama et al., 2021).

Considerando lo planteado por la literatura internacional consideramos como hipótesis nula para este estudio que no existen elementos clínicos o paraclínicos que permitan predecir mortalidad o progresión a ventilación mecánica en pacientes con COVID-19 severo y crítico en quienes se utilice TCZ.

Este estudio se plantea como hipótesis alternativa que a partir de los factores de riesgo asociados a muerte o progresión a ventilación mecánica es factible la creación de un modelo clínico predictivo útil para prever cuáles pacientes desarrollarán estos desenlaces clínicos adversos.

Diseño Metodológico

a) Tipo de Estudio:

Analítico de cohorte retrospectiva.

b) Área de Estudio:

Este estudio se llevó a cabo en el Hospital SERMESA del municipio de Masaya. El Hospital SERMESA forma parte de la red prestadora de servicios de salud Servicios Médicos Especializados, la cual atiende derecho habientes del Instituto Nicaragüense de Seguridad Social en el departamento de Masaya.

c) Población de Estudio:

Se desarrolló con la población atendida en el área de respiratorio del Hospital SERMESA Masaya, particularmente con los casos ingresados por COVID-19 severo y crítico, de ambos sexos, de todas las edades a partir de los 18 años de edad.

d) Periodo de estudio:

El estudio se realizó con información de pacientes atendidos entre el 01 de enero de 2021 al 30 de noviembre de 2021.

e) Unidad de Análisis:

La unidad de análisis para este estudio fueron los registros médicos electrónicos del sistema Fleming de los casos ingresados por COVID-19 severo y crítico ingresados en el área de Respiratorio del Hospital SERMESA, Masaya.

f) Criterios de selección:

Criterios de inclusión: Los pacientes se incluyeron en el estudio si cumplían los siguientes elementos:

- Hospitalizado en SERMESA
- Pacientes con diagnóstico de COVID-19 según criterios clínicos y radiológicos, con RT-PCR positivo o indeterminado para SARS-CoV-2.
- Que hayan recibido terapia estándar para manejo de COVID-19 según protocolo del MINSA-Nicaragua y tocilizumab como terapia adyuvante.

Criterios de Exclusión: Se excluyeron del estudio los siguientes casos:

- Pacientes que no hayan recibido terapia estándar según protocolo del MINSA-Nicaragua.
- Pacientes con Procalcitonina positiva o con sospecha clínica de infección bacteriana, micótica, o viral sobreagregada.
- Pacientes con enfermedad diverticular.
- Fumadores activos de > 1 Paquete/día.
- Pacientes con AST/ALT > 500 UI/l.

g) Variables por objetivos

Se enlistan a continuación las variables independientes tomadas en cuenta para los objetivos del presente estudio:

- Edad
- Sexo
- Procedencia
- Días desde el inicio de los síntomas
- Saturación de Oxígeno al ingreso
- Frecuencia respiratoria al ingreso
- Ventilación Mecánica al ingreso
- Comorbilidades: Diabetes mellitus, Hipertensión arterial, cardiopatías, Enfermedad Renal Crónica, VIH, Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica, Cáncer, asma.
- Paraclínicos: LDH, Ferritina, linfocitos, Proteína C Reactiva, Procalcitonina, Creatinina, AST, ALT, Dímero-D.
- Tratamientos recibidos: Glucocorticoides, Antibioticoterapia,
- Escalas de severidad: NEWS2, CRB-65, qSOFA, Quick COVID, Índice de Rox.
- Compromiso Radiológico: se valorará a través de la escala RALE modificada.
- Muerte
- Días al alta.

Hubo 3 variables independientes según el alcance de los objetivos:

- **Muerte o progresión a ventilación mecánica (SI/NO)**
- **Progresión a ventilación mecánica (SI/NO)**
- **Muerte (SI/NO)**

Las variables dependientes fueron de naturaleza dicotómica para poder cumplir con los objetivos planteados y el procesamiento de pruebas estadísticas.

h) Fuente de información:

La fuente de información fue secundaria a partir de los registros médicos electrónicos de pacientes hospitalizados en el área de respiratorio de SERMESA, Masaya.

i) Técnica e instrumento de Recolección de Datos.

Se creó una ficha de recolección de datos (ver anexo 1) la cual recopiló a partir de los registros médicos electrónicos del sistema Fleming de los pacientes ingresados en el área de respiratorio de SERMESA, Masaya, como casos de COVID-19 severo y crítico; información sociodemográfica, clínica y paraclínica de interés para el estudio.

Los datos fueron capturados e ingresados en una base de datos diseñada mediante Statistical Package for the Social Sciences (SPSS®) versión 23.0 de International Business Machines Corporation (IBM®).

j) Procesamiento y análisis de datos:

Para este estudio se consideró como principal variable dependiente el compuesto de muerte o progresión a ventilación mecánica invasiva, las variables independientes son aquellas pertenecientes a los aspectos sociodemográficos, clínicos y paraclínicos de los pacientes ingresados con COVID-19 severo y crítico con prueba positiva o indeterminada de RT-PCR para SARS-CoV-2.

Se realizó una **fase descriptiva** donde se calcularon distribuciones de frecuencia a manera de tablas y gráficos para variables categóricas, así como medidas de resumen para variables numéricas (media, mediana, rango, desviación estándar). Las medidas de resumen se calcularon para todas las variables numéricas y aunque no se presentan como

principales resultados sirvieron para apreciación de la distribución de los datos y tomar decisiones sobre las pruebas estadísticas al relacionar las variables.

Para establecer relación de variables dentro de la **fase analítica** del estudio, se realizaron análisis bivariados entre variables independientes y las dependientes. Las pruebas estadísticas a utilizar dependieron de la naturaleza de las variables y la distribución normal de los datos, para tomar decisiones al aplicar pruebas paramétricas (cuando había distribución normal de los datos) o pruebas no paramétricas. En el caso de variables categóricas se utilizaron las pruebas convencionales estadísticas de hipótesis. Para todas las pruebas se estableció una significancia estadística $\alpha= 0.05$

Al relacionar las variables categóricas se utilizó el test de Chi cuadrado (Chi²), donde un valor de p resultante menor de 0.05 se tomó como asociación estadísticamente significativa entre las variables independientes y dependientes.

Para comparar promedios de variables numéricas entre los pacientes que progresaron a ventilación mecánica o muerte y los que no, se realizó el test de T de Student, donde un valor de p menor de 0.05 se determinaba como una diferencia estadísticamente significativa entre los promedios de la variable independiente. Para realizar la prueba de T de student, bajo los supuestos de normalidad, como prueba paramétrica se efectuó el test de Kolmogorov-Smirnov (K-S) donde se determinaba la distribución normal de los datos según la variable numérica de prueba. Si no se lograba probar la normalidad, la comparación de los promedios se realizó con el test U de Mann-Whitney como prueba no paramétrica donde un valor de p menor de 0.05 se determinaba como una diferencia estadísticamente significativa entre los promedios de la variable.

Se realizaron cálculos de Riesgo Relativo (RR), para demostrar la magnitud de asociación entre las variables categóricas, siendo los valores mayores a 1 tomados en cuenta como asociación directa (positiva) entre el factor de riesgo planteado (variable independiente) y la muerte o progresión a ventilación mecánica. Los valores iguales a 1 se interpretaron como nula asociación entre las variables; asimismo los RR menores de 1 se catalogaron como factores protectores. Para cada cálculo de RR se establecieron sus intervalos de confianza al 95% (IC95%) tomándose como criterio de significancia estadística el no contener la unidad (1) dentro del mismo.

Los factores asociados significativamente a muerte o progresión a ventilación mecánica encontrados sirvieron como insumo para construir un modelo de regresión logística múltiple siendo la variable dependiente la misma descrita anteriormente. Se verificó además la bondad de ajuste del modelo con las siguientes variables que entraron a dicho modelo:

- Antibioticoterapia previa a la hospitalización.
- Edad ≥ 65 años
- Dos o más comorbilidades.
- IROX < 3.85
- RALE > 6

Una vez creado dicho modelo de regresión logística, se procedió a crear un modelo clínico predictivo (score) que tomó como insumo los OR ajustados del modelo de regresión redondeándolo a su valor entero más cercano. Se tomaron como referencia los métodos publicados por: (Lee et al., 2016; Shipe et al., 2019). El puntaje total fue calculado para cada paciente del estudio para así transformar a una escala que pudiera predecir la ocurrencia de muerte o progresión a ventilación mecánica en estos pacientes. El score en este estudio contempla valores entre 2 a 23 puntos.

Para este nuevo modelo clínico predictivo creado (tomado ahora como variable numérica) se calculó el área bajo la curva (Area under the curve o AUC) de acuerdo a un modelo ROC (Receiver Operating Characteristics) para encontrar el punto de corte con mayor especificidad y sensibilidad para predecir la muerte o progresión a ventilación mecánica. El supuesto para tomar un área bajo la curva como estadísticamente significativa, así como para calcular los puntos de corte, fue que el intervalo de confianza de la medición (AUC) no contemplara el 0.5; ya que el resultado de 0.5 indica que el modelo no predice la muerte o progresión a ventilación mecánica. Valores por encima de 0.5 y estadísticamente significativos, como el de este estudio, indica que el score puede predecir como escala esa probabilidad de variable dependiente. Al validar el score como estadísticamente significativo, con punto de corte de 10, se procedió a dicotomizar a personas con mayor probabilidad de fallecer (puntaje de 10 a más) y menor probabilidad de fallecer (menos de 10 puntos del score).

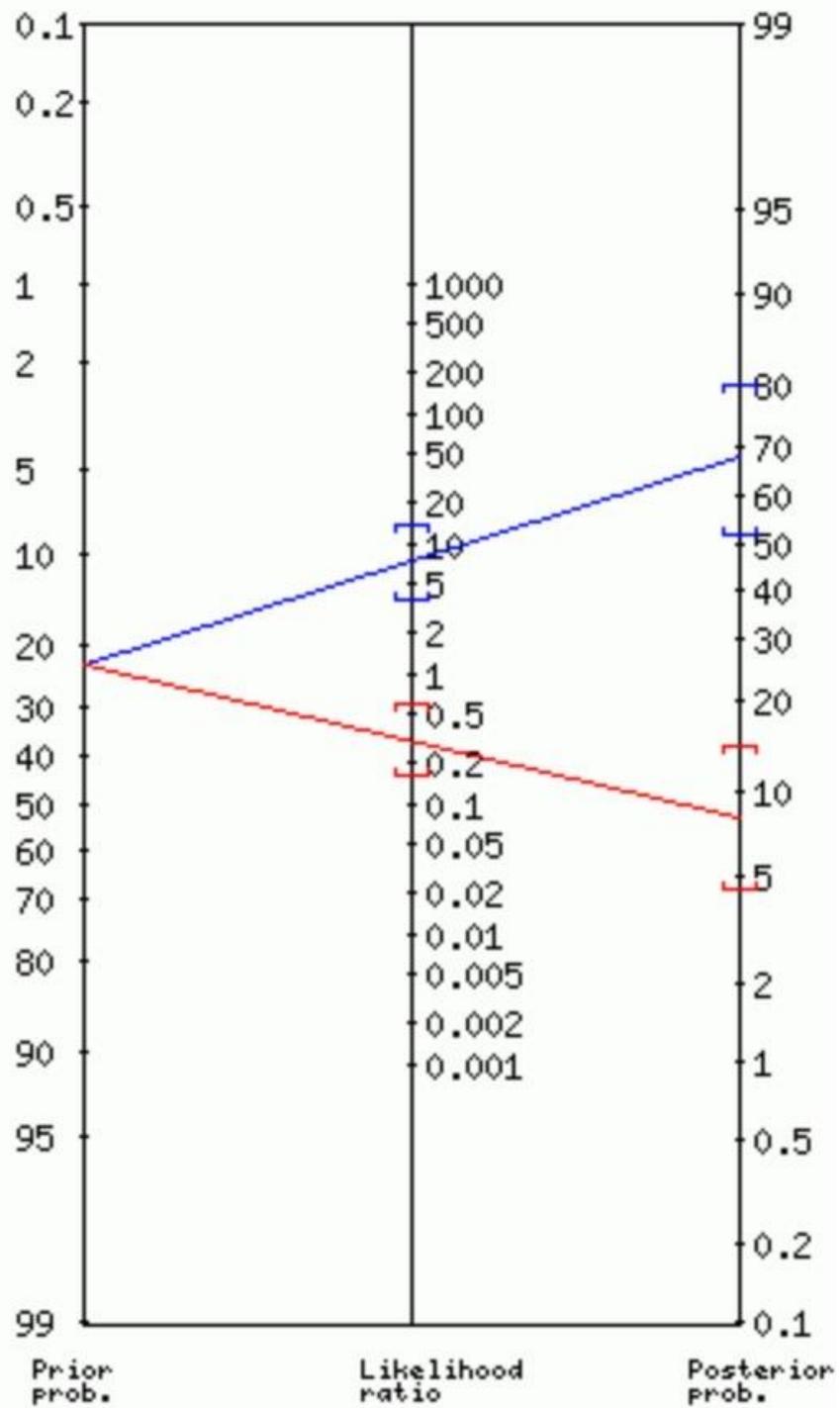
Tabla 6: Puntos de corte del modelo clínico predictivo creado y el resultado recodificado para predicción de mortalidad o progresión a ventilación mecánica.

Valor del score creado	Resultado
0 a 9	No muerte o progresión a ventilación mecánica
10 a más	Muerte o progresión a ventilación mecánica

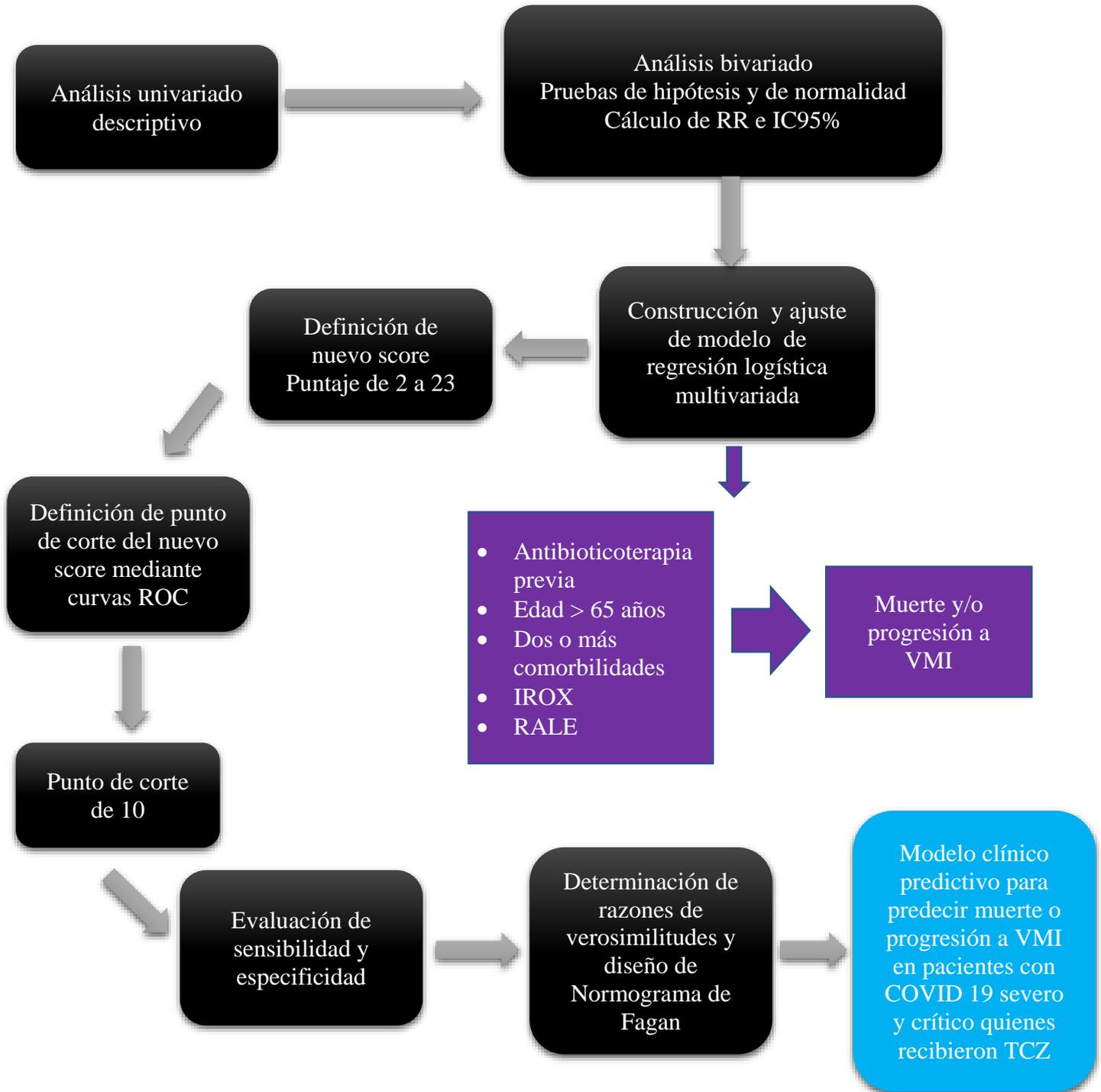
Fuente: Elaboración propia de nuevo modelo clínico predictivo para predicción de muerte o ventilación mecánica en pacientes críticos y severos con COVID-19 a partir de curva ROC.

Al dicotomizar el modelo clínico predictivo creado se procedió a validar la sensibilidad y especificidad como prueba diagnóstica del nuevo score, asimismo, se calcularon las razones de verosimilitud positiva (LR+), negativa (LR-) y la construcción del **normograma de Fagan** para determinar la probabilidad posprueba del nuevo score con su punto de corte 10 como predictor de mortalidad o progresión a ventilación mecánica en pacientes severos y críticos con COVID-19.

Figura 1: Nomograma de Fagan para el modelo clínico predictivo creado.



En resumen, para el análisis de datos y establecer el modelo clínico predictivo se siguieron los pasos a continuación:



k) Consideraciones éticas

Para la realización de este estudio se siguieron los principios de la declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial (AMM).

En el estudio se omiten nombres de pacientes, así como cualquier información personal que pudiera vulnerar la identidad de ellos. No se hicieron remuneraciones económicas de ningún tipo a ningún colaborador del hospital ni a pacientes. Se solicitó autorización por escrito a la dirección del centro para poder acceder a los registros de pacientes que ingresaron al estudio.

Debido al carácter retrospectivo del estudio y el uso de fuentes secundarios, no se realizó llenado de consentimientos informados de los participantes.

l) Trabajo de campo

La recolección de los datos se hizo de lunes a viernes de 3 a 8 P.M durante los meses de diciembre 2021 y enero 2022 por el investigador principal del estudio.

Operacionalización de variables

Variable	Definición operacional	Indicadores	Valores	Tipo de variable
Edad	Tiempo que ha vivido una persona	% de individuos según edad	Edad en años	Continua
Sexo	Condición orgánica, masculina o femenina	% por género	Femenino Masculino	Nominal
Fecha de inicio de Síntomas	Fecha a partir de la cual el paciente o familiares reportan presencia de síntomas.	Fecha	Día/mes/año	Discreta
Saturación de oxígeno al ingreso	Porcentaje de saturación de Hemoglobina medida a través de pulsioximetría al ingreso.	Porcentaje de saturación de oxígeno al ingreso.	Porcentaje de saturación de oxígeno al ingreso.	Discreta
Frecuencia respiratoria al ingreso	Número de ciclos respiratorios en un minuto al ingreso del paciente	Media \pm Desviación estándar	Número de ciclos respiratorios	Discreta
Soporte ventilatorio al ingreso	Condición clínica que amerita dispositivo que aporta oxígeno suplementario mediante bajo flujo, alto flujo o necesidad de ventilación invasiva mecánica al ingreso	% de pacientes sometidos a dispositivo que brinda oxígeno mediante bajo flujo, alto flujo o necesidad de ventilación mecánica	<ul style="list-style-type: none"> • Sin oxígeno suplementario • Puntas Nasales • Máscara simple • Máscara con reservorio • Cánulas Nasales de Alto Flujo (CNAF) • Ventilación Mecánica No Invasiva • Ventilación Mecánica Invasiva 	Ordinal
Soporte ventilatorio al TCZ	Condición clínica que amerita dispositivo que aporta oxígeno suplementario mediante bajo flujo, alto flujo o necesidad de ventilación invasiva mecánica al momento de uso de tocilizumab	% de pacientes sometidos a dispositivo que brinda oxígeno mediante bajo flujo, alto flujo o necesidad de ventilación mecánica posterior al TCZ	<ul style="list-style-type: none"> • Sin oxígeno suplementario • Puntas Nasales • Máscara simple • Máscara con reservorio • Cánulas Nasales de Alto Flujo (CNAF) • Ventilación Mecánica No Invasiva • Ventilación Mecánica Invasiva 	Ordinal

Soporte ventilatorio 48 horas posterior al TCZ	Condición clínica que amerita dispositivo que brinda oxígeno mediante bajo flujo ,alto flujo o necesidad de ventilación mecánica invasiva 48 horas posterior al uso de TCZ.	% de pacientes sometidos a dispositivo que brinda oxígeno mediante bajo flujo , alto flujo o necesidad de ventilación mecánica 48 horas posterior al TCZ	<ul style="list-style-type: none"> • Sin oxígeno suplementario • Puntas Nasales • Máscara simple • Máscara con reservorio • Cánulas Nasales de Alto Flujo (CNAF) • Ventilación Mecánica No Invasiva • Ventilación Mecánica Invasiva 	Ordinal
Soporte ventilatorio 7 días posterior al TCZ	Condición clínica que amerita dispositivo que brinda oxígeno mediante bajo flujo ,alto flujo o necesidad de ventilación mecánica 7 días posterior al uso de TCZ	% de pacientes sometidos a dispositivo que brinda oxígeno mediante bajo flujo , alto flujo o necesidad de ventilación mecánica 7 días posterior al TCZ	<ul style="list-style-type: none"> • Sin oxígeno suplementario • Puntas Nasales • Máscara simple • Máscara con reservorio • Cánulas Nasales de Alto Flujo (CNAF) • Ventilación Mecánica No Invasiva • Ventilación Mecánica Invasiva 	Ordinal
Soporte ventilatorio 28 días posterior al TCZ	Condición clínica que amerita dispositivo que brinda oxígeno mediante bajo flujo ,alto flujo o necesidad de ventilación mecánica 28 días posterior al uso de TCZ	% de pacientes sometidos a dispositivo que brinda oxígeno mediante bajo flujo , alto flujo o necesidad de ventilación mecánica 28 días posterior al TCZ	<ul style="list-style-type: none"> • Sin oxígeno suplementario • Puntas Nasales • Máscara simple • Máscara con reservorio • Cánulas Nasales de Alto Flujo (CNAF) • Ventilación Mecánica No Invasiva • Ventilación Mecánica Invasiva 	Ordinal
Diabetes Mellitus	Conjunto de trastornos metabólicos, cuya característica común principal es la presencia de concentraciones elevadas de glucosa en la sangre de manera persistente o crónica.	% de pacientes con diabetes mellitus	<ul style="list-style-type: none"> • Si • No 	Dicotómica

	<p>Se considera como diabético a cualquier individuo con diagnóstico conocido de diabetes o que presente cualquiera de las siguientes:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Glucemia en ayunas ≥ 126 mg/dl. • Hemoglobina glucosilada $\geq 6.5\%$. • Glucosa aleatoria > 200 mg/dl. 			
Hipertensión arterial	Condición clínica caracterizada por valores de presión arterial $\geq 140/90$ mm Hg.	% de pacientes con Hipertensión arterial.	<ul style="list-style-type: none"> • Si • No 	Dicotómica
Enfermedad renal crónica	Daño renal o disminución de la función renal por tres o más meses, independientemente de la causa.	% de pacientes con enfermedad renal crónica	<ul style="list-style-type: none"> • Si • No 	Dicotómica
Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica	Enfermedad caracterizada por síntomas respiratorios persistentes y limitación del flujo de aire debido a anomalías de la vía aérea o alveolares	% de pacientes con Enfermedad Pulmonar Obstructiva crónica	<ul style="list-style-type: none"> • Si • No 	Dicotómica
VIH	Diagnóstico previo VIH según criterios OMS	% de pacientes con VIH	<ul style="list-style-type: none"> • Si • No 	Dicotómica
Cáncer	Diagnóstico previo Cáncer realizado por médico especialista en oncología y reporte histopatológico	% de pacientes con cáncer	<ul style="list-style-type: none"> • Si • No 	Dicotómica
Cardiopatía	Afectación estructural y funcional de la bomba miocárdica.	% de pacientes con cardiopatía	<ul style="list-style-type: none"> • Si • No 	Dicotómica

	Se considerará cardiópata a aquel paciente con diagnóstico previo de cardiopatía y a aquellos con criterios clínicos, electrocardiográficos y ecocardiográficos compatibles, según consignación en expediente clínico.			
LDH	Enzima presente en todos los tejidos. Liberada al plasma como consecuencia de destrucción celular.	Media	UI/L	Continua
Ferritina	Proteína intracelular que almacena hierro. Se encuentra elevada en procesos inflamatorios.	Media	Ng/ml	Continua
Leucocitos	Cantidad en números de leucocitos detectados en pacientes a través de biometría hemática completa	Media	Células/ mm ³	Continua
Linfocitos	Cantidad en números de linfocitos detectados en pacientes a través de biometría hemática completa	Media	Células/ mm ³	Continua
Proteína C reactiva	Reactante de fase aguda asociada a la inflamación	Media	Mg/dl	Continua
Procalcitonina	La procalcitonina es un precursor de 116 aminoácidos de la calcitonina. Su principal utilidad se deriva de su elevación en los cuadros infecciosos bacterianos.	Media	Ng/mL	Continua
Creatinina	Producto resultante del catabolismo muscular .	Media	Mg/dl	Continua

AST	Es una enzima que transfieren un aminoácido a un cetoácido aceptor para dar lugar al aminoácido correspondiente.	Media	UI/L	Continua
ALT	Es una enzima hepática que transfieren un aminoácido a un cetoácido aceptor para dar lugar al aminoácido correspondiente.	Media	UI/L	Continua
Dímero D	Producto de degradación de la fibrina.	Media	Ng/dl	Continua
Recibió Glucocorticoides	Se consignará si los pacientes recibieron glucocorticoides durante la hospitalización / previo a la hospitalización.	% de pacientes que recibieron glucocorticoides	<ul style="list-style-type: none"> • SI • NO 	Dicotómica
Glucocorticoides Recibido	Se consignará el tipo de glucocorticoide recibido durante su hospitalización / previo hospitalización	% de pacientes que recibieron los tres diferentes tipos de glucocorticoides	<ul style="list-style-type: none"> • Metilprednisolona • Hidrocortisona • Dexametasona 	Nominal
Antibioticoterapia recibida.	Se consignará si recibió antibiótico recibido durante su hospitalización / previo hospitalización	% de pacientes que recibieron antibióticos durante hospitalización / Previo hospitalización	<ul style="list-style-type: none"> • SI • No 	Dicotómica
Antibioticoterapia Recibida	Se consignará el tipo de antibiótico recibido durante su hospitalización / previo hospitalización	% de pacientes que recibieron los diferentes tipos antibióticos durante hospitalización / Previo hospitalización	<ul style="list-style-type: none"> • Meropenem • Vancomicina: • Ceftriaxona • Clindamicina • Levofloxacina • Ceftazidima 	Nominal
NEWS-2	Escala que determina el grado de enfermedad de un paciente e indica requerimiento de cuidados críticos.	Media	Riesgo clínico según puntaje: <ul style="list-style-type: none"> • 0-4: bajo riesgo • 5-6: riesgo intermedio • > 7: alto riesgo 	Ordinal

CRB-65	Escala que determina la mortalidad en pacientes con neumonía.	Media	Manejo de acuerdo a puntuación: <ul style="list-style-type: none"> • 0: manejo ambulatorio • 1-2: considere hospitalización • 3-4: ingreso hospitalario urgente 	Ordinal
q-SOFA	Escala que identifica pacientes de alto riesgo de mortalidad hospitalaria con infección sospechada fuera de UCI.	Media	Riesgo según puntaje: <ul style="list-style-type: none"> • 0-1: no alto riesgo de mortalidad hospitalaria. • 2-3: alto riesgo de mortalidad hospitalaria. 	Ordinal
Quick-COVID	Predice el riesgo en 24 horas de enfermedad respiratoria crítica en pacientes ingresados de emergencias con COVID-19.	Media	Nivel de riesgo según puntaje: <ul style="list-style-type: none"> • ≥ 3: riesgo bajo • 4-6: riesgo intermedio • 7-9: riesgo intermedio-alto • 10-12: alto riesgo 	Ordinal
Índice de ROX I(IROX)	Escala que predice la falla de cánulas nasales de alto flujo/necesidad de intubación endotraqueal	Media	Interpretación <ul style="list-style-type: none"> • Índice de ROX ≥ 4.88 medido a las 2, 6, 12 horas después de inicio de cánula nasal (CNAF) de alto flujo se asocia a menor riesgo de intubación. • Índice de ROX < 3.85, riesgo de fallo de CNAF es alto, la intubación se deberá discutir. • Índice de ROX 3.85- < 4.88, se debe reevaluar dos horas después para reevaluación. 	Ordinal
Evaluación radiológica de gravedad (RALE)	Se valorará la gravedad radiológica del cuadro respiratorio con la escala RALE modificada. La división de cada	Media	<ul style="list-style-type: none"> • 0: Normal • 1-2: Leve • 3-6: Moderada • > 6: Severa 	Ordinal

	pulmón en cuadrantes representa 25%, 1 punto que al final se suma para obtener el puntaje acerca de la gravedad.			
Complicaciones asociadas al uso de TCZ	Reacción adversa asociada a TCZ	% de pacientes que presentaron complicaciones asociado al uso de TCZ	<ul style="list-style-type: none"> • Sangrado Digestivo alto • Perforación Intestinal • Sobreinfección bacteriana • Aspergilosis pulmonar asociada a COVID (CAPA) 	Nominal
Progresión a ventilación mecánica	Características clínicas / gasométricas que llevan intubación endotraqueal en pacientes que no la requirieron al ingreso.	% pacientes que progresaron a ventilación mecánica	<ul style="list-style-type: none"> • Si • No 	Dicotómica
Días libres de ventilación mecánica (VFD)	Total de días libre de requerimiento de ventilación mecánica invasiva. Su medición resume el efecto de una intervención en la morbilidad ante la presencia del evento competitivo de muerte.	Número de días libres de ventilación mecánica.	<ul style="list-style-type: none"> • VFD= 0 si el paciente muere en 28 días de ventilación mecánica invasiva. • VFD= 28-x si el paciente se liberó satisfactoriamente x días de la ventilación mecánica invasiva. • VFD= 0 si el paciente pasa más de 28 días en ventilación mecánica invasiva. 	Continua
Muerte	Pérdida de funciones vitales del individuo.	% de pacientes que fallecieron	<ul style="list-style-type: none"> • Si • No 	Dicotómica
Días al alta	Número de días desde el ingreso hasta el alta del paciente.	Media	Número de días	Discreta

Resultados

En este estudio se incluyeron un total de 115 participantes con diagnóstico de COVID-19 severo y crítico entre varones y mujeres mayores de 18 años.

Para el objetivo 1 (véase tablas 7-10) se encontró que el sexo predominante fue el masculino (69.6%). Las edades comprendidas en el estudio fueron de 22 a 94 años, con una media de edad de 56.7 ± 17.01 años. En cuanto a la procedencia, la mayoría de los participantes fueron del área urbana (94.8%). El 87.8% (n=101) fueron casos severos y el 12.2% (n=14) fueron casos críticos. El 16.5% de los casos había recibido antibioticoterapia previa al ingreso y el 4.5% recibió esteroides.

Tabla 7: Características basales de los pacientes.

		n	%
Sexo	Masculino	80	69,6
	Femenino	35	30,4
Edad (años) N=115	18-29	4	3,5
	30-44 años	33	28,7
	45-59 años	21	18,3
	60-64 años	15	13,0
	>65 años	42	36,5
Procedencia N=115	Urbano	109	94,8
	Rural	6	5,2
Comorbilidades N=115	Diabetes	41	35,7
	Hipertensión arterial	56	48,7
	Obesidad	26	22,6
	Cardiopatía	10	8,7
	Enfermedad renal crónica	7	6,1
	EPOC	7	6,1
	Asma	1	0,9
	Cáncer	2	1,4
	Al menos una comorbilidad	72	62,6
	Dos o más comorbilidades	47	40,9

Fuente: Base de datos.

En cuanto a las comorbilidades, la mitad de los pacientes fueron hipertensos (48.7%), el 35.7% fueron diabéticos, dos de cada 10 fueron obesos (22.6%), 8.7%

padecían cardiopatías de base. Tanto la enfermedad renal crónica como la EPOC (enfermedad pulmonar obstructiva crónica) se expresaron en 6.1% de los participantes. Se registraron dos pacientes con cáncer y un paciente asmático. Cuatro de cada 10 participantes tuvo dos o más comorbilidades (40.9%).

En relación a las características clínicas de los participantes al ingreso, estos se presentaron con una frecuencia respiratoria promedio de 27 ± 4.68 respiraciones por minuto y una saturación de oxígeno (SPO₂) promedio de $87.48 \pm 6.14\%$. El promedio de días de la enfermedad al ingreso fue de 7.1 ± 1.71 días. El promedio de días de enfermedad a la aplicación de tocilizumab fue de 9 ± 2.07 días. Solo un paciente no recibió glucocorticoides (n=1, 0.9%), el glucocorticoide de elección fue metilprednisolona para el 63.5% de los casos.

El soporte ventilatorio, las escalas clínicas de severidad y los parclínicos de los pacientes se analizaron secuencialmente en los siguientes momentos: al ingreso, a la aplicación de TCZ, 48 h posteriores al TCZ; y 7 y 28 días posteriores al TCZ.

La mitad de los participantes (53%) recibieron soporte ventilatorio con puntas nasales al ingreso. A la aplicación del tocilizumab hubo mayor requerimiento de oxígeno suplementario aumentando la proporción de pacientes que requirieron uso de sistemas de alto flujo o medidas invasivas (CNAF, VMNI, VMI). A las 48 horas posteriores al tocilizumab uno de cada 5 (21.7%) no requirieron oxígeno suplementario; sin embargo una cuarta parte requirió VMNI o VMI. A los 28 días posteriores a la aplicación, de los cuatro participantes en seguimiento, la mitad de ellos se encontraban dependientes de VMI (véase tabla 8).

Tabla 8: Soporte ventilatorio recibido por los pacientes al ingreso, a la aplicación de TCZ, 48 horas posteriores, 7 días y 28 días posteriores a la aplicación de TCZ.

Soporte ventilatorio de los participantes						
	Ingreso (%) n=115	Aplicación TCZ (%) n=115	48 horas posteriores al TCZ (%) n=114	7 días posteriores al TCZ (%) n=60	28 días posteriores al TCZ (%) n=4	
Sin O₂ suplementario	-	-	25 (21.7)	16 (26.7)	1 (25.0)	
Puntas Nasales	62 (53)	50 (43.5)	34 (29.8)	20 (33.3)		
Máscara de reservorio	43 (37.4)	46 (40.0)	31 (27.2)	6 (10.0)	1 (25.0)	
Cánulas nasales de alto flujo (CNAF)	1 (0.9)	4 (3.5)	6 (5.3)	3 (5.0)	-	
Ventilación mecánica no invasiva (VMNI)	7 (6.1)	12 (10.4)	12 (10.5)	9 (15.0)	-	
Ventilación mecánica invasiva (VMI)	2 (1.7)	3 (2.6)	6 (5.3)	6 (10.0)	2 (50.0)	

Fuente: Base de datos.

Para la evaluación clínica de severidad se usaron escalas clínicas y radiológicas validadas internacionalmente (véase). Al ingreso 8 de cada 10 pacientes (81.7%) se presentaron con NEWS2 ≥ 7 puntos, cifra que aumentó a 9 de cada 10 al momento de aplicación de TCZ; con reducción al 52.2% a las 48 horas. A los 7 días de aplicación el 57.7% presentaban NEWS2 ≥ 7 . A los 28 días de seguimiento tres de cuatro pacientes presentaban NEWS2 ≥ 7 .

La mitad de los pacientes (50.8%) ingresaron con un CRB-65 de 1-2 puntos. A los 28 días de seguimiento tres de cuatro pacientes se encontraban en esta categoría. La mitad de los pacientes (48.7%) ingresó con Quick-COVID de 10-12 puntos. El 94.7% de los pacientes ingresó con 0-1 puntos en la escala Quick-SOFA, se observó un aumento a los 7 días de aquellos con más de 2 puntos en dicha escala representando el 12.3%. A los 28 días de seguimiento tres de cuatro participantes tenían ≥ 2 puntos en la escala Quick-SOFA.

Al ingreso el 88.7% se presentó con índice de Rox mayor a 4.88. A los 7 días de seguimiento el porcentaje de aquellos con Índice de Rox <3.85 aumentó hasta el 15.8%. Para el día 28 posterior a la aplicación de TCZ tres de cuatro participantes presentaban IROX <3.85 .

Al momento del ingreso 7 de cada 10 (68.7%) presentaban RALE de 3-6. A los 7 días de seguimiento el porcentaje de pacientes con RALE de 1-2 aumentó hasta el 9.7%. Para el día 28 tres de cuatro presentaban RALE >6 .

Los marcadores inflamatorios y otros parámetros bioquímicos de relevancia fueron evaluados secuencialmente (véase tabla 4). La LDH promedio del ingreso fue de 436.93 UI/L, sin cambios significativos en el seguimiento alcanzando un máximo de 476.52 UI/L a los 7 días.

La Ferritina sérica promedio de ingreso fue de 1,446.64 ng/ml, alcanzando un máximo de 1,552.51ng/ml a la aplicación de TCZ. Se observó disminución en la misma hasta 1,170.08 ng/ml al día 7. Los Leucocitos de ingreso fueron de 8,974.70/mm³, con un aumento progresivo de estos hasta alcanzarse un máximo de 15,536.67/ mm³ a los 28 días. En cuanto a los linfocitos, al ingreso fueron de 1,074.35/mm³ en promedio, llegando a su punto más bajo a la aplicación de TCZ con 1,040.52/mm³; se reportó un aumento progresivo en los mismos hasta alcanzar un promedio de 1,613.16/mm³ a los 7 días.

La PCR de ingreso fue de 158.41 mg/dl en promedio, llegando a su punto máximo a la aplicación de TCZ con 170.34 mg/dl; este parámetro se redujo progresivamente hasta los 9.66 mg/dl al día 7. Se observó un nuevo aumento hasta los 130.33 mg/dl a los 28 días de seguimiento.

La creatinina sérica promedio se mantuvo entre 1.1 y 1 mg/dl en los primeros 7 días, con una disminución hasta 0.5 mg/dl a los 28 días. Las transaminasas de ingreso

fueron de 64.86 y 55.38 UI/L para AST y ALT, respectivamente; ambas alcanzaron un valor máximo a los 7 días de seguimiento con 90.66 y 102.90 UI/L, respectivamente.

El dímero D experimentó un aumento desde 1.00 ng/ml al ingreso hasta 3.75 ng/ml a las 48 horas de aplicación de TCZ, manteniéndose en 3.07 mg/dl a los 7 días. La procalcitonina al momento de aplicación de TCZ fue de 0.20 ng/ml, aumentando hasta 0.58 ng/ml a las 48 horas posteriores al uso de este fármaco. El promedio de plaquetas aumentó progresivamente desde las 249,330/ mm³ al ingreso hasta 430,000/mm³ a los 28 días.

Tabla 9: Evaluación clínica de severidad de los pacientes al ingreso, a la aplicación de TCZ, 48 horas posteriores, 7 días y 28 días posteriores a la aplicación de TCZ a través de escalas clínicas y radiológicas

Escala		Ingreso (%) n=115	Aplicación TCZ n=115 (%)	48 horas posteriores al TCZ (%) n=113	7 días posteriores al TCZ (%) n=57	28 días posteriores al TCZ (%) n=4
NEWS2	0-4	2 (1.7)	-	36 (31.9)	18 (31.6)	-
	5-6	19 (16.5)	14 (12.2)	18 (15.9)	6 (10.5)	1 (25)
	≥7	94 (81.7)	101 (87.8)	59 (52.2)	33 (57.9)	3 (75)
CRB-65	0-1	56 (48.7)	59 (51.3)	64 (56.6)	26 (45.6)	1 (25)
	1-2	58 (50.4)	55 (47.8)	47 (41.6)	30 (52.6)	3 (75)
	3-4	1 (0.9)	1 (0.9)	1,8 (2)	1 (1.8)	-
Qucik-COVID	0-3	2 (1.7)	-	-	-	-
	4-5	20 (17.4)	-	-	-	-
	6-9	37 (32.2)	-	-	-	-
	10-12	56 (48.7)	-	-	-	-
Quick-SOFA	0-1	109 (94.8)	109 (94.8)	110 (97.3)	50 (87.7)	1 (25)
	≥2	6 (5.2)	6 (5.2)	3(2.7)	7 (12.3)	3 (75)
Irox	≥4.88	102 (88.7)	100 (87)	97 (85.8)	45 (78.9)	1 (25)
	3.85-4.87	7 (6.1)	9 (7.8)	9 (8.0)	3 (5.3)	
	<3.85	6 (5.2)	6 (5.2)	7 (6.2)	9 (15.8)	3 (75)
RALE	0	1(0.9)	2 (1.7)	1 (0.9)	-	-

Tabla 10: Paraclínicos de los pacientes al ingreso, a la aplicación de TCZ, 48 horas posteriores, 7 días y 28 días posteriores a la aplicación de TCZ

>6	34 (29.6)	36 (31.3)	31 (27,4)	14 (24.6)	3 (75)
--------------	-----------	-----------	-----------	-----------	--------

Fuente: Base de datos.

Parámetro de laboratorio	Al Ingreso (\bar{x})	Aplicación TCZ (\bar{x})	48 horas posteriores al TCZ (\bar{x})	7 días posteriores al TCZ (\bar{x})	28 días posteriores al TCZ (\bar{x})
LDH (UI/L)	436.93 (406.62-467.23)	458.1 (428.47-487.72)	474.96 (431.98-517.95)	476.52 (391.52-561.52)	-
Ferritina (ng/ml)	1,446.64 (1,247.53-1,645.75)	1552.51 (1.341.81-1.763.20)	1,152.7 (1,264.39-1.791.26)	1,170.08 (897.47-1,442.69)	-
Leucocitos (cél/mm³)	8,974.70 (8,251.43-11,106.17)	9,444.35 (8,661.78-10,226.91)	9,352(8,601.59-10,102.41)	13,028.6(11,301.97-14,755.22)	15,536.67 (855.80-30,217.53)
Linfocitos (cél/mm³)	1,074.35 (984.90-1.163.79)	1,040.52 (951.92-1,129.12)	1213.58 1,099.96-1,327.19)	1.613.16 1.390.53-1,835.79)	1,206.67 (-454.98-2,868.32)
PCR (mg/dl)	158.41 (140.39-176.4312)	170.34 (152.26-188.42)	46.33 (37.07-55.59)	9.66 (3.64-15.68)	130.33 (-286.77-547.44)
Creatinina (mg/dl)	1.1 (0.88-1.31)	1.1 (0.86-1.35)	1 (0.77-1.2)	1.09 (0.77-1.41)	0.5 (0.06-0.93)
AST (UI/I)	64.86 (54.56-75.16)	66.01 (55.05-76.97)	66.73 (52.33-81.12)	90.66 (46.27-135.06)	44.95 (-142.47-232.36)
ALT(UI/I)	55.38 (44.87-65.89)	57.13 (46.22-68.05)	72.43 (54.22-90.64)	102.90 (58.2-147.62)	59.13 (-21.65-139.92)
Dímero D (μg/ml)	1.00 (0.77-1.23)	1.07 (0.79-1.37)	3.75 (1.23-6.28)	3.07 (1.2-4.87)	-
Procalcitonina (ng/ml)	0.22 (0.19-0.25)	0.20 (0.18-0.22)	0.58 (-4.76-5.91)	0.22 (0.12-0.32)	-
Plaquetas (cél/mm³)	249,330 (209,418-289.242)	261,808 (221.627-301.989)	322.345 (300970-343720)	310,824 (275,067-346,581)	430,000 (277,497-582,506)

Para el objetivo dos (véase tabla 11) se evaluaron como resultados clínicos las siguientes variables: muerte, progresión a ventilación mecánica invasiva y el resultado clínico combinado de ambas; así como los días al alta, días libres de ventilación mecánica invasiva y la presencia de complicaciones asociadas al uso de TCZ.

Tabla 11: Resultados clínicos de los pacientes con COVID-19 severo y crítico que recibieron tocilizumab

Resultado clínico	n	%
Muerte	21	18.3
Progresión a Ventilación mecánica invasiva	14	12.2
Muerte o progresión a ventilación mecánica invasiva	26	22.6
Complicaciones		
Al menos una complicación	28	24.3
Sobreinfección bacteriana	18	15.7
Aspergilosis pulmonar asociada a COVID-19	17	14.8

Fuente: Base de datos.

Del total de pacientes de esta cohorte, 18.3% murieron, 12.2% progresaron a ventilación mecánica invasiva y un 22.6% presentó el resultado clínico combinado de muerte o progresión a ventilación mecánica invasiva. Un cuarto de los pacientes (24.3%) presentó al menos una complicación asociada al uso de TCZ, siendo la más frecuente de estas la sobreinfección bacteriana (15.7%). El promedio de días al alta fue de 8.79 ± 5.74 días y el promedio de días libres de ventilación mecánica fue de 14.71 ± 10.29 días.

Se realizó una comparación en las características clínicas y paraclínicas en estudio para el grupo de aquellos que presentaron el resultado clínico de muerte o progresión a VMI y aquellos que no, al momento de la aplicación de tocilizumab (véase tabla 12)

Los pacientes que murieron o progresaron a VMI eran significativamente mayores con un promedio de edad de 65.2 años, mientras que en los supervivientes y los que no progresaron a VMI la edad promedio fue de 54.2 años. En el grupo de los que murieron o progresaron a VMI hubo una mayor proporción de varones (84.6% vs. 65.2%).

Se observó una diferencia significativa en el valor de LDH a la aplicación de TCZ así como en los valores de creatinina sérica y de dímero D, siendo estos parámetros superiores en el grupo de los que murieron o progresaron a VMI. El conteo linfocitario fue significativamente menor entre los que murieron o progresaron a VMI.

El resto de parámetros clínicos y paraclínicos en estudio fueron comparables en ambos grupos.

Tabla 12: Comparación entre las características clínicas y paraclínicas de los pacientes que murieron o progresaron a VMI y aquellos que sobrevivieron/ no progresaron a VMI.

	Sobrevivieron/no progresaron a VMI (n=89)	Murieron/progresaron a VMI (n=26)	Valor de P
Sexo Masculino (%)	65,2	84,6	-
Edad (años)	54,24	65,19	0.002*
SPO2	87,76	86,50	0.179
Frecuencia respiratoria	26,64	28,1	0.069
Paraclínicos			
LDH (UI/L)	430.7506	577.5526	<0.001*
Ferritina (ng/ml)	1,532.73	1,634.73	0.353
Leucocitos (cél/mm3)	9,117.53	10,563.08	0.063
Linfocitos (cél/mm3)	1,082.70	896.1538	0.041*
PCR (mg/dl)	167.6784	179.3615	0.297
Creatinina (mg/dl)	0.95	1.62	0.039*
AST (UI/L)	63.9604	72.1625	0.889
ALT (UI/L)	55.3647	57.7809	0.423
Dímero D (ng/ml)	0.955	1.4737	0.185
Procalcitonina (ng/dl)	0.2442	0.1939	0,021*
Plaquetas (cél/mm3)	271,000.00	230,340	0.202

Fuente: Base de datos

Para el objetivo tres se procedió a realizar análisis de asociación bivariados, a través de riesgos relativos, entre las características sociodemográficas, características clínicas, escalas de valoración clínica y paraclínicos y; la mortalidad o progresión a ventilación mecánica de los participantes al ingreso a la unidad y al momento de aplicación de tocilizumab (véanse tablas 13 y 14).

La edad > 65 años se asoció significativamente a mortalidad y al resultado combinado de muerte o progresión a ventilación mecánica (RR=2.3 y 2.82, respectivamente), no así con el riesgo de progresión a ventilación mecánica. Los hombres y la procedencia urbana no se asociaron significativamente con estos resultados clínicos.

En relación a las comorbilidades, el grupo de hipertensos y cardiópatas presentó riesgo aumentado de muerte o progresión a ventilación mecánica con RR de 2.37 y 2.5, respectivamente. Presentar una cardiopatía de base se asoció a un riesgo tres veces mayor de mortalidad (RR=3.28). La obesidad se asoció a un riesgo tres veces mayor de progresión a ventilación mecánica (RR=3.42). Los participantes con dos o más comorbilidades tuvieron casi tres veces más riesgo de mortalidad o progresión a ventilación mecánica y; casi tres veces más riesgo de progresión a ventilación mecánica (RR=2.73). El resto de comorbilidades en estudio no se asociaron significativamente a mayor riesgo de ventilación mecánica o progresión a ventilación mecánica.

La frecuencia respiratoria >30 rpm y el requerimiento inicial de soporte ventilatorio con cánulas nasales de alto flujo o mayor se asociaron a dos veces más riesgo de muerte o progresión a ventilación mecánica (RR=2.12 y 2.5, respectivamente) y; a cuatro y casi seis veces más riesgo de progresión a ventilación mecánica (RR= 4.32 y 5.83, respectivamente). La saturación de oxígeno menor de 85% se asoció a un riesgo casi tres veces mayor de progresión a ventilación mecánica (RR=2.84).

Los estratos de mayor severidad de todas las escalas clínicas utilizadas, a excepción de NEWS2, se asociaron fuertemente al resultado combinado en estudio. RALE >6 se tradujo en un riesgo mayor de seis veces de mortalidad o progresión a ventilación mecánica (RR=6.47) y a 14 veces más riesgo de progresión a ventilación mecánica (RR=14.3). La escala CRB-65 >2 puntos se asoció a casi 6 veces más mortalidad (RR= 5.7).

Los paraclínicos asociados al resultado combinado de muerte o progresión a ventilación mecánica invasiva fueron LDH > 600 UI/l y plaquetopenia < 150,000/mm³, ambos con más del doble de riesgo (RR 2.48 y 2.12, respectivamente). La plaquetopenia < 150,000/mm³ se asoció a un riesgo tres veces mayor de mortalidad (RR=2.88). El resto de paraclínicos estudiados no se asociaron significativamente a mortalidad o a progresión a ventilación mecánica.

En cuanto a los factores de riesgo identificados al momento de aplicación de tocilizumab se señala el requerimiento de soporte ventilatorio mayor o igual a CNAF, con riesgo tres veces mayor de muerte o progresión a ventilación mecánica y 5 veces más riesgo de progresar a ventilación mecánica (RR=3.16, 5.05, respectivamente).

La escala NEWS2 no se asoció a mayor riesgos de mortalidad o progresión a ventilación mecánica. El resto de escalas clínicas en sus estratos de mayor severidad se asociaron fuertemente a estos resultados clínicos. La escala RALE con un puntaje mayor de 6 se asoció con mayor fuerza tanto a muerte como a progresión a ventilación mecánica de manera independiente y combinada.

En cuanto a los paraclínicos al momento de la aplicación del fármaco, la LDH > 600 UI/l presentó un riesgo aún mayor de muerte o progresión a ventilación mecánica (RR=3.14). La leucocitosis > 12,500/mm³ y la creatinina >1.2 mg/dl también presentaron asociación estadísticamente significativa con este resultado clínico combinado (RR=2.37

y 2.68, respectivamente). La ferritina > 2,000 ng/ml se asoció a un riesgo casi tres veces mayor de muerte (RR=2.63).

Tabla 13: Factores de riesgo asociados a muerte o progresión a ventilación mecánica invasiva al ingreso de los pacientes con COVID-19 severo y crítico que recibieron tocilizumab.

Factores de riesgo	Muerte o progresión a Ventilación Mecánica		Muerte		Progresión a Ventilación Mecánica	
	RR (IC95%)	Valor de p	RR (IC95%)	Valor de p	RR (IC95%)	Valor de p
Características sociodemográficas						
Sexo Masculino	2.4 (0.89-6.46)	0.058	2.62 (0.82-8.3)	0,075	2.65 (0.62-11.11)	0.16
Edad >65 años	2.3 (1.2-4.67)*	0.01*	2.82 (1.27-6.25)*	0.008*	1.73 (0.655-4.61)	0.26
Procedencia Urbana	1.38 (0.22-8.51)	0.721	-	-	0.71 (0.11-4.59)	0.73
Comorbilidades						
Diabetes Mellitus	1.80 (0.93-3.58)	0.083	1.35 (0.62-2.95)	0.44	1.8 (0.68-4.78)	0.232
Hipertensión arterial	2.37 (1.12-5.01)*	0.017*	2.1(0.91-4.83)	0.068	1.9 (0.68-5.31)	0.213
Obesidad	1.52 (0.75-3.1)	0.258	1.05 (0.86-1.27)	0.666	3.42 (1.32-8.87)*	0.009
Cardiopatía	2.5 (1.20-5.18)*	0.03	3.28 (1.52-7.06)*	0.007	0.80 (0.12-5.52)	0.826
Fuente: Base de datos.	(0.8-5.0)	0.186	2.57 (0.99-6.67)	0.082	-	-
ETC	1.27 (0.38-4.37)	0.697	1.62 (0.47-5.61)	0.466	2.57 (0.71-9.34)	0.171
Dos o más comorbilidades	2.73 (1.33-5.60)*	0.04*	1.92 (0.88-4.20)	0.093	3.62 (1.21-10.85)*	0.013*
Características clínicas y escalas de valoración clínica						
Antibioticoterapia previa a la hospitalización	4.38 (2.0-9.56) *	<0.001	2.56 (1.18-5.4)*	0.022	6.74 (2.63-17.98)*	<0.001
SPO2<85%	1.69 (0.84-3.4)	0.158	0.89 (0.33-2.4)	0.052	2.84(1.1-7.41)*	0.031

FR > 30	2.12 (1.1-4.26)*	0.047*	1.36 (0.52-3.54)	0.54	4.32 (1.71-10.9)*	0.02
SopORTE ventilatorio ≥ CNAF	2.5 (1.2-5.18)*	0.03	0.52 (0.78-3.51)	0.47	5.83 (2.42-14.06)*	<0.001
NEWS2 >7	1.23 (0.47-3.19)	0.666	0.95 (0.36-2.53)	0.918	1.34 (0.32-5.48)	0.681
CRB-65 >2	4.56 (3.22-6.44)*	0.06	5.7 (3.83-8.49)*	0.034	8.77 (5.26-14.62)*	0.007
qSOFA ≥2	4.32 (2.56-7.31)*	<0.001	3.03 (1.23-7.48)*	0.039	4.96 (1.87-13.16)*	0.004
IROX <3.85	5.45 (3.66-8.01)*	<0.001	1.91 (0.57-6.37)*	0.326	10.1 (4.90-20.75)*	<0.001
RALE >6	6.47 (2.99-13.94)*	<0.001	4.77 (2.11-10.76)*	<0.001	14.3 (3.38-60.47)*	<0.001
Paraclínicos						
LDH >600 UI/L	2.48 (1.14-5.37)*	0.03	1.9 (0.71-5.08)	0.21	2.07 (0.63-6.78)	0.23
Plaquetas <150,000 cél/mm3)	2.12 (1.06-4.27)*	0.047	2.88 (1.37-6.08)*	0.008	0.51 (0.72-3.64)	0.48
Ferritina > 2000 (ng/ml)	1.28 (0.55-2.75)	0.623	1.34 (0.53-3.36)	0.541	2.17 (0.79-6.0)	0.13

Tabla 14: Factores de riesgo asociados a muerte o progresión a ventilación mecánica invasiva a la aplicación de TCZ en pacientes con COVID-19 severo y crítico que recibieron tocilizumab.

Factores de riesgo	Muerte o progresión a Ventilación Mecánica		Muerte		Progresión a Ventilación Mecánica	
	RR (IC95%)	Valor de p	RR (IC95%)	Valor de p	RR (IC95%)	Valor de p
Características clínicas y escalas de valoración clínica						
Soporte ventilatorio ≥ CNAF	3.16 (1.7-5.86)*	<0.001	1.57 (0.66-3.79)	0.32	5.05 (2.00-12.74)*	<0.001
NEWS2 >7	3.46 (0.51-23.62)	0.14	2.77 (0.43-19.08)	0.251	-	-
CRB-65 >2	4.56 (3.22-6.44)	0.06	5.7 (3.83-8.49)*	0.034	8.77 (5.26-14.62)*	0.007
qSOFA ≥2	4.32 (2.56-7.31)*	<0.001	3.03 (1.23-7.48)*	0.039	4.96 (1.87-13.16)*	0.004
IROX <3.85	4.33 (2.56-7.31)*	<0.001	0.91 (0.142-5.68)	0.917	10.0 (4.9-20.75)*	<0.001
RALE >6	7.31 (3.21-16.66)*	<0.001	5.49 (2.32-12.98)*	<0.001	13.17 (3.11-55.8)*	<0.001
Paraclínicos						
LDH > 600 UI/L	3.14 (1.43-6.93)*	0.006	2.75 (1.05-7.18)*	0.042	4.11 (1.42-11.96)*	0.007
Ferritina > 2000 ng/ml	1.91 (0.86-4.23)	0.11	2.63 (1.02-6.8)*	0.042	2.19 (0.73-6.59)	0.16
Leucocitos >12,500	2.37 (1.23-4.56)*	0.014	1.79 (0.8-4.06)*	0.176	3.36 (1.30-8.65)*	0.011
Creatinina >1.2 mg/dl	2.68 (1.4-5.08)*	0.05	2.52 (1.18-5.41)*	0.022	0.84 (0.2-3.46)	0.81

Fuente: Base de datos.

A partir de los resultados estadísticamente significativos de los análisis bivariados se procedió a realizar un modelo de regresión logística para las variables estadísticamente significativas el cual explicara el resultado clínico combinado de muerte o progresión a VMI (véase tabla 15) .

Tabla 15: Modelo de regresión logística para el análisis multivariado de los factores de riesgo significativos para muerte o progresión a ventilación mecánica invasiva en pacientes con COVID-19 severo y crítico que recibieron TCZ.

Factor de riesgo	OR	IC 95%	valor de P
Antibioticoterapia previa a la hospitalización	2.55	0.66-9.70	0.17
Edad ≥ 65 años	2.79	0.9-8.65	0.07
Dos o más comorbilidades	1.74	0.54-5.54	0.33
IROX < 3.85	5.72	0.57-69.75	0.17
RALE > 6	9.49	3.02-29.96	<0.0001

LR: 41.19, Pseudo R²: 0.32, valor de p del modelo: 0.002

Fuente: Base de datos

El modelo con mejor ajuste para este resultado clínico según el valor de p del modelo incluyó cinco variables: antibioticoterapia previa a la hospitalización, edad ≥ 65 años, dos o más comorbilidades, IROX < 3.85 , RALE > 6 . Dentro de las variables del modelo la que presentó mayor significancia estadística fue una puntuación en la escala RALE > 6 (OR 9.49).

Para el objetivo cuatro, las variables de la regresión logística se consideraron predictores de muerte o progresión a VMI para el modelo de predicción clínica propuesto. Se les otorgó a cada una de ellas un puntaje que se correspondería con el número entero más próximo a cada uno de los OR, estableciéndose un puntaje máximo de 23 puntos.

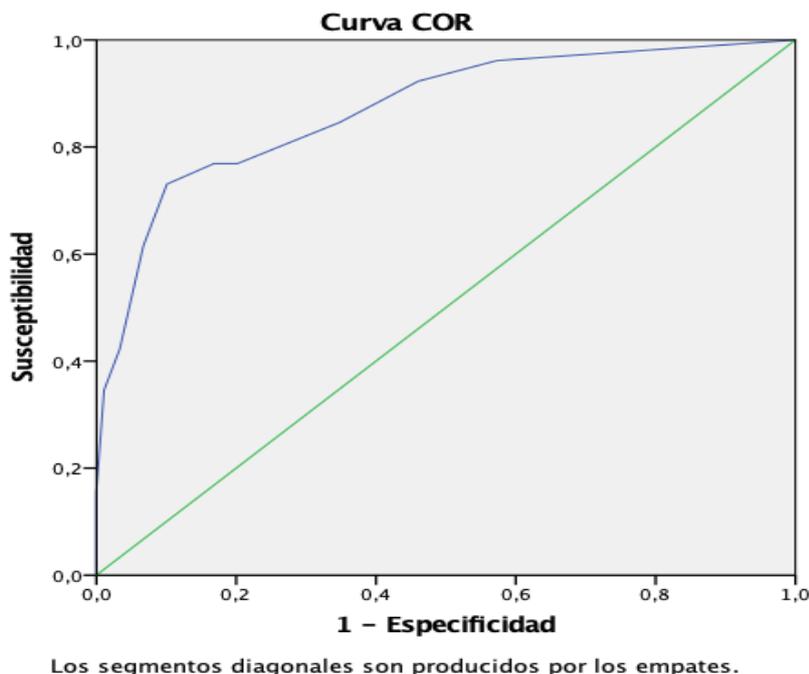
Tabla 16: Modelo de regresión logística para el análisis multivariado de los factores de riesgo significativos para muerte o progresión a ventilación mecánica invasiva en pacientes con COVID-19 severo y crítico que recibieron TCZ.

Variable	Puntaje
Antibioticoterapia previa a la hospitalización	3 puntos
Edad > 65 años	3 puntos
Dos o más comorbilidades	2 puntos
IROX < 3.85	6 puntos
RALE > 6	9 puntos
Puntaje total	23 puntos

Fuente: Base de datos

El modelo de predicción clínico propuesto se construyó a partir de estas cinco variables. Cada participante del estudio recibió los puntos correspondientes. El punto de corte para la predicción del resultado clínico de muerte o progresión a VMI con mayor sensibilidad y especificidad (10 puntos) fue definido según el análisis de curva ROC. El área bajo la curva (AUC) fue de 0.87 (IC95%: 0.79-0.95). La sensibilidad para este punto de corte fue de 73.1% y la especificidad de 89.9%.

Figura 2: Análisis de curva ROC para el modelo clínico predictivo propuesto para muerte o progresión a ventilación mecánica invasiva en pacientes con COVID-19 severo y crítico que recibieron tocilizumab.



Discusión

En esta cohorte retrospectiva se analizaron los datos clínicos, paraclínicos y las escalas clínicas de severidad en pacientes con COVID-19 severo y crítico que recibieron TCZ con el fin de identificar predictores que pudieran contribuir al diseño de un modelo de predicción clínica de mortalidad o progresión a ventilación mecánica a pesar del uso de dicho fármaco.

La media de edad fue de 56.7 años, difiriendo de la mayoría de estudios similares cuyas medianas de edad fueron usualmente mayores de 60 años. La mayoría de los pacientes fueron varones (69.6%), compatible con la literatura (Abani et al., 2021; Gordon et al., 2021; Guaraldi et al., 2020).

En relación a las comorbilidades se observó que el 62.4% presentaba al menos una comorbilidad, duplicando lo encontrado en un estudio de cohorte italiano, pero similar a RECOVERY (56%) (Abani et al., 2021; Guaraldi et al., 2020). Las comorbilidades más frecuentes fueron hipertensión arterial y diabetes al igual que en estudios europeos y norteamericanos (Abani et al., 2021; Salama et al., 2021)

La SPO₂ al ingreso en promedio fue del 87.48%, siendo menor que la reportada en RECOVERY (94%) (Abani et al., 2021). La mayoría de los pacientes requirieron soporte ventilatorio con puntas nasales (43.5%) a la aplicación de TCZ, comparable con RECOVERY (46%); no obstante sólo el 3% recibió VMI a la aplicación de TCZ comparado con el 16-18% en otros estudios (Abani et al., 2021; Guaraldi et al., 2020). A las 48 horas posteriores al TCZ un quinto de los participantes no requirieron oxígeno suplementario, considerándose un subrogado de buena respuesta terapéutica. A medida que se aumentaron los días de seguimiento se observó asimismo un aumento en el porcentaje de pacientes que requerían VMI, lo cual se adjudica a mayor severidad clínica inicial o a la presencia de complicaciones.

La evolución de los pacientes valorada a través de escalas clínicas y radiológicas demostró reducción en los estratos de severidad de cada una de ellas a las 48 horas posteriores a la aplicación de TCZ. La escala NEWS2 fue la que mostró un mayor cambio en la proporción de pacientes de alto riesgo pasando del 87.8% con >7 puntos a un 52.2% en este estrato de severidad. De manera general a los 28 días de seguimiento aumentó el porcentaje de pacientes en las categorías de severidad de cada una de las escalas lo cual se atribuye mayor severidad clínica inicial o a la presencia de complicaciones.

En cuanto a los marcadores inflamatorios la PCR promedio a la aplicación de TCZ fue de 170.34 mg/l, con un valor intermedio entre el promedio reportado en EMPACTA y RECOVERY (136 y 144 mg/l, respectivamente) y aquel de REMAP-CAP (207 mg/l); la ferritina promedio en esta cohorte fue de 1552.51 ng/ml, comparable con EMPACTA (1407 ng/ml) y, superior a RECOVERY (947 ng/ml). Los valores de dímero D (1.07 µg/ml) se corresponden a lo reportado en la cohorte italiana, pero menores que el promedio registrado en EMPACTA (Abani et al., 2021; Gordon et al., 2021; Guaraldi et al., 2020; Salama et al., 2021).

Durante el seguimiento se observó una reducción en los valores de PCR y ferritina sérica observada a partir de las 48 horas de aplicación de TCZ; por otro lado el conteo linfocitario y de plaquetas aumentó con los días de seguimiento. El dímero D promedio durante el seguimiento aumentó asociándose probablemente a mayor gravedad de los pacientes en seguimiento.

Los resultados clínicos evaluados en este estudio incluyeron mortalidad, progresión a ventilación mecánica invasiva, el resultado combinado de ambos y; las complicaciones asociadas al uso de TCZ, días al alta y días libres de ventilación mecánica.

La mortalidad encontrada en esta cohorte fue del 18.3%, por debajo de aquella en RECOVERY (31%) y REMAP-CAP (27%), no obstante superior a la de EMPACTA

(10.8%), la diferencia en términos de mortalidad se podría adjudicar a que las edades medianas en estos primeros dos estudios fueron superiores a las de la población del hospital SERMESA-Masaya. El 12.2% de pacientes progresó a ventilación mecánica invasiva, cifra superior a lo reportado en RECOVERY (7%). El resultado combinado de muerte o progresión a VMI del 22.6% fue inferior a RECOVERY (35%) pero superior a EMPACTA (12%).

El promedio de días al alta en esta cohorte fue de 8.79 días, casi tres días superior a promedio en el estudio EMPACTA (6 días). Los días libres de ventilación mecánica fueron 14.71 días, sin embargo en los estudios antes citados no se reportó esta cifra; por tanto no son comparables.

Al compararse los paraclínicos del grupo de pacientes que murió o progresó a VMI con aquellos que no lo hicieron se observaron valores significativamente superiores de LDH, dímero D y creatinina; y significativamente inferiores de linfocitos lo cual sugiere mayor respuesta inflamatoria y compromiso multiorgánico en el primer grupo.

En cuanto a los factores de riesgo asociados a muerte o progresión a VMI se señala que el sexo masculino y la edad mayor de 65 años son predictores sociodemográficos de dichos desenlaces. En este estudio la edad > 65 años se asoció a un RR de 2.82 para mortalidad, similar a los hallazgos en un estudio de cohorte chino (Du et al., 2020) y en una cohorte de UCIs suecas (Chew et al., 2021). El sexo masculino demostró tendencia estadística, con RR de 2.4 para mortalidad o progresión a ventilación mecánica; similar a lo reportado en la literatura (Biccard et al., 2021; Chew et al., 2021; Du et al., 2020).

En cuanto a la valoración de pacientes a través de escalas clínicas se obtuvo que un puntaje en la escala RALE > 6 es el mejor predictor de mortalidad o progresión a VMI tanto al ingreso como a la aplicación de TCZ con un RR de 6.47 y 7.31, respectivamente, valores cercanos a lo encontrado en una cohorte indonesia (OR=6.82) (Sensusiati et al.,

2020). Las escala qSOFA, IROX y CRB-65 en sus estratos de mayor severidad se asociaron significativamente al resultado clínico compuesto en estudio en correspondencia a lo reportado en la literatura internacional (Biccard et al., 2021; Fan et al., 2020).

La hipertensión arterial y la cardiopatía fueron las comorbilidades que demostraron asociación estadística con muerte o progresión a VMI con RR de 2.37 y 2.5, respectivamente; cercano a lo reportado en una cohorte china para enfermedad cardiovascular (OR=2.46) (Du et al., 2020). El resto de comorbilidades en estudio no demostraron significancia estadística para la producción del resultado clínico en estudio.

El requerimiento de soporte ventilatorio superior o igual a CNAF se asoció significativamente a la variable dependientes del estudio tanto al ingreso como a la aplicación de TCZ con RR de 2.5 y 3.16, respectivamente; en correspondencia con los hallazgos de la cohorte de UCIs africanas (OR 2.72) y de una cohorte de Milan, Italia (OR 2.6) (Biccard et al., 2021).

En relación a los paraclínicos se demostró en esta cohorte que valores elevados de LDH ≥ 600 UI/l se asocian a un mayor riesgo de muerte o progresión a VMI con un RR al ingreso y a la aplicación de TCZ de 2.48 y 3.14, respectivamente, similar a lo reportado en revisiones sistemáticas (OR=4.09) (Izcovich et al., 2020). La ferritina, el dímero D y la linfopenia los cuales se han reportado internacionalmente como predictores de mortalidad no demostraron asociación estadísticamente significativa con el resultado clínico en estudio, probablemente debido al tamaño de la muestra y la cantidad de pacientes en los cuales se realizaron estas mediciones. La creatinina > 1.2 mg/dl, la plaquetopenia $< 150,000/ \text{mm}^3$ y la leucocitosis se asociaron significativamente a mortalidad y progresión a VMI en concordancia con lo reportado en la literatura (Izcovich

et al., 2020). El resto de paraclínicos estudiados no se asociaron significativamente al resultado clínico en estudio.

A partir de los factores de riesgo estadísticamente significativos se procedió a realizar un modelo de regresión logística como herramienta de análisis multivariado. El modelo que mejor explica el resultado clínico de mortalidad o progresión a VMI fue el que incluyó las variables: antibioticoterapia previa a la hospitalización, edad ≥ 65 años, dos o más comorbilidades, IROX < 3.85 , RALE > 6 .

Las variables que se utilizaron en el modelo de regresión se consideraron predictores para proponer un modelo clínico predictivo de muerte o progresión a ventilación mecánica invasiva. A cada una de ellas se les asignó un puntaje que se correspondía al número entero más cercano de cada uno de los *odds ratio* obtenidos para garantizar la simplificación y monotonía del modelo (Lee et al., 2016; Shipe et al., 2019).

Este estudio presenta limitaciones inherentes a su carácter retrospectivo debido a que este tipo de diseños no permiten el control de todas las variables de interés, lo cual puede conducir a sesgos de información y de medición.

Las fortalezas de este trabajo incluyen el haber considerado a todos los casos de COVID-19 severo y crítico elegibles durante prácticamente todo un año valorando su evolución y desenlaces clínicos con la aplicación de TCZ, la generación de un fundamento teórico nacional para conocer los factores de riesgo asociado a desenlaces adversos y; proponer un instrumento clínico novedoso que permita valorar al grupo de pacientes con mayor beneficio potencial de esta intervención terapéutica.

El modelo clínico predictivo resultante de este estudio presenta la ventaja de su simplicidad, lo cual facilitaría su uso generalizado; el no depender de parámetros de laboratorio permitirá su rápida aplicación, favoreciendo la toma de decisiones oportunas por los clínicos y gerentes en salud.

Consideramos pertinente la realización de más estudios de esta naturaleza, particularmente de tipo prospectivo que permitan la validación externa del modelo.

Conclusiones

La mayoría de los pacientes incluidos en este estudio eran de sexo masculino, mayores de 65 años de edad y procedentes del área urbana. La frecuencia respiratoria promedio al ingreso fue de 27 respiraciones por minuto y la saturación de O₂ promedio fue de 87%.

El resultado clínico combinado de muerte o progresión a ventilación mecánica invasiva a pesar del uso de tocilizumab fue del 22.6%. El promedio de días al alta fue de 8.79 días. Este grupo de pacientes presentó un promedio de 14.71 días libres de ventilación mecánica invasiva. Una cuarta parte de los pacientes (24.3%) presentó alguna complicación asociada al uso de tocilizumab.

Los principales factores de riesgo asociados a muerte o progresión a ventilación mecánica a partir del análisis multivariado fueron: Edad \geq 65 años, antibioticoterapia previa a la hospitalización, índice de Rox $<$ 3.85, RALE $>$ 6; y la presencia de dos o más comorbilidades.

A partir de los principales factores de riesgo asociados a muerte o progresión a ventilación mecánica se construyó un modelo clínico predictivo que incluye cinco variables de fácil obtención el cual permite predecir estos desenlaces clínicos con una sensibilidad de 73.1%, especificidad de 89.9% y AUC de 0.87.

Recomendaciones

A la red de Hospitales SERMESA:

- ✓ Dar a conocer los resultados del estudio acerca de los factores de riesgo asociados a muerte o progresión a ventilación mecánica para la toma oportuna de decisiones.
- ✓ Implementar el modelo clínico predictivo propuesto para mejorar la calidad de atención y la optimización del uso de insumos de alto costo.
- ✓ Realizar estudios prospectivos de aplicación del modelo para evaluar la validez externa del mismo que incluyan muestras de mayor tamaño para mejorar el poder estadístico.

Referencias Bibliográficas

- Abani, O., Abbas, A., Abbas, F., Abbas, M., Abbasi, S., Abbass, H., . . . Abdelfattah, M. (2021). Tocilizumab in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised, controlled, open-label, platform trial. *The Lancet*, 397(10285), 1637-1645.
- Anesi, G. L., Jablonski, J., Harhay, M. O., Atkins, J. H., Bajaj, J., Baston, C., . . . Cereda, M. F. (2021). Characteristics, Outcomes, and Trends of Patients With COVID-19–Related Critical Illness at a Learning Health System in the United States. *Annals of internal medicine*, 174(5), 613-621.
- Bangalore, S., Sharma, A., Slotwiner, A., Yatskar, L., Harari, R., Shah, B., . . . Alviar, C. L. (2020). ST-segment elevation in patients with Covid-19—a case series. *New England Journal of Medicine*, 382(25), 2478-2480.
- Berlin, D. A., Gulick, R. M., & Martinez, F. J. (2020). Severe covid-19. *New England Journal of Medicine*, 383(25), 2451-2460.
- Bhatraju, P. K., Ghassemieh, B. J., Nichols, M., Kim, R., Jerome, K. R., Nalla, A. K., . . . Evans, L. (2020). Covid-19 in critically ill patients in the Seattle region—case series. *New England Journal of Medicine*, 382(21), 2012-2022.
- Biccard, B. M., Gopalan, P. D., Miller, M., Michell, W. L., Thomson, D., Ademuyiwa, A., . . . Dhufera, H. T. (2021). Patient care and clinical outcomes for patients with COVID-19 infection admitted to African high-care or intensive care units (ACCCOS): a multicentre, prospective, observational cohort study. *The Lancet*, 397(10288), 1885-1894.
- CDC COVID 19 Response Team. (2020). Severe outcomes among patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19)—United States, February 12–March 16, 2020. *Morbidity and mortality weekly report*, 69(12), 343.
- Cecconi, M., Piovani, D., Brunetta, E., Aghemo, A., Greco, M., Ciccarelli, M., . . . Vespa, E. (2020). Early predictors of clinical deterioration in a cohort of 239 patients hospitalized for Covid-19 infection in Lombardy, Italy. *Journal of clinical medicine*, 9(5), 1548.
- Cevik, M., Bamford, C., & Ho, A. (2020). COVID-19 pandemic—a focused review for clinicians. *Clinical Microbiology and Infection*, 26(7), 842-847.
- Chen, C., Zhou, Y., & Wang, D. W. (2020). SARS-CoV-2: a potential novel etiology of fulminant myocarditis. *Herz*, 45(3), 230-232.
- Chew, M. S., Blixt, P. J., Åhman, R., Engerström, L., Andersson, H., Berggren, R. K., . . . McIntyre, S. (2021). National outcomes and characteristics of patients admitted to Swedish intensive care units for COVID-19: a registry-based cohort study. *European Journal of Anaesthesiology/ EJA*, 38(4), 335-343.
- COVID-19 Treatment Guidelines Panel. (2021). *Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Treatment Guidelines*. National Institutes of Health. Retrieved 03/07/21 from <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov>
- Du, R.-H., Liang, L.-R., Yang, C.-Q., Wang, W., Cao, T.-Z., Li, M., . . . Zhu, Q. (2020). Predictors of mortality for patients with COVID-19 pneumonia caused by SARS-CoV-2: a prospective cohort study. *European Respiratory Journal*, 55(5).
- Fan, G., Tu, C., Zhou, F., Liu, Z., Wang, Y., Song, B., . . . Li, H. (2020). Comparison of severity scores for COVID-19 patients with pneumonia: a retrospective study. *European Respiratory Journal*, 56(3).
- Fava, G., Tomba, E., & Sonino, N. (2012). Clinimetrics: the science of clinical measurements. *International journal of clinical practice*, 66(1), 11-15.

- Gallo Marin, B., Aghagoli, G., Lavine, K., Yang, L., Siff, E. J., Chiang, S. S., . . . Aung, S. N. (2021). Predictors of COVID-19 severity: A literature review. *Reviews in medical virology*, 31(1), 1-10.
- Gao, Y., Li, T., Han, M., Li, X., Wu, D., Xu, Y., . . . Wang, L. (2020). Diagnostic utility of clinical laboratory data determinations for patients with the severe COVID-19 [published online March 17, 2020]. *J Med Virol. doi*, 10.
- Giacomo, G., Antonio, P., & Cecconi, M. (2020). Critical care utilization for the COVID-19 outbreak in Lombardy, Italy.
- Gordon, A. C., Mouncey, P. R., Al-Beidh, F., Rowan, K. M., Nichol, A. D., Arabi, Y. M., . . . Bhimani, Z. (2021). Interleukin-6 receptor antagonists in critically ill patients with Covid-19. *The New England journal of medicine*.
- Grasselli, G., Zangrillo, A., Zanella, A., Antonelli, M., Cabrini, L., Castelli, A., . . . Fumagalli, R. (2020). Baseline characteristics and outcomes of 1591 patients infected with SARS-CoV-2 admitted to ICUs of the Lombardy Region, Italy. *Jama*, 323(16), 1574-1581.
- Guaraldi, G., Meschiari, M., Cozzi-Lepri, A., Milic, J., Tonelli, R., Menozzi, M., . . . Borghi, V. (2020). Tocilizumab in patients with severe COVID-19: a retrospective cohort study. *The Lancet Rheumatology*, 2(8), e474-e484.
- Gupta, S., Hayek, S. S., Wang, W., Chan, L., Mathews, K. S., Melamed, M. L., . . . Radbel, J. (2020). Factors associated with death in critically ill patients with coronavirus disease 2019 in the US. *JAMA internal medicine*, 180(11), 1436-1446.
- Haimovich, A. D., Ravindra, N. G., Stoytchev, S., Young, H. P., Wilson, F. P., van Dijk, D., . . . Taylor, R. A. (2020). Development and validation of the quick COVID-19 severity index: a prognostic tool for early clinical decompensation. *Annals of emergency medicine*, 76(4), 442-453.
- Hendriksen, J. M., Geersing, G.-J., Moons, K. G., & de Groot, J. A. (2013). Diagnostic and prognostic prediction models. *Journal of thrombosis and haemostasis*, 11, 129-141.
- Hernández-Garduño, E. (2020). Obesity is the comorbidity more strongly associated for Covid-19 in Mexico. A case-control study. *Obesity research & clinical practice*, 14(4), 375-379.
- Huang, C., Wang, Y., Li, X., Ren, L., Zhao, J., Hu, Y., . . . Gu, X. (2020). Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *The Lancet*, 395(10223), 497-506.
- Huang, S., Wang, J., Liu, F., Liu, J., Cao, G., Yang, C., . . . Xiong, B. (2020). COVID-19 patients with hypertension have more severe disease: a multicenter retrospective observational study. *Hypertension Research*, 43(8), 824-831.
- Izcovich, A., Ragusa, M. A., Tortosa, F., Lavena Marzio, M. A., Agnoletti, C., Bengolea, A., . . . Sanguine, V. (2020). Prognostic factors for severity and mortality in patients infected with COVID-19: A systematic review. *PloS one*, 15(11), e0241955.
- Kurtz, P., Bastos, L. S., Dantas, L. F., Zampieri, F. G., Soares, M., Hamacher, S., . . . Bozza, F. A. (2021). Evolving changes in mortality of 13,301 critically ill adult patients with COVID-19 over 8 months. *Intensive care medicine*, 47(5), 538-548.
- Lancet, T. (2021). COVID-19 in Latin America—emergency and opportunity. *Lancet (London, England)*, 398(10295), 93.
- Lee, L., Cazier, J., Angelis, V., Arnold, R., Bisht, V., Campton, N., . . . Fittall, M. (2020). UK Coronavirus Monitoring Project Team. COVID-19 mortality in patients with

- cancer on chemotherapy or other anticancer treatments: a prospective cohort study. *Lancet*, 395(10241), 1919-1926.
- Lee, Y.-h., Bang, H., & Kim, D. J. (2016). How to establish clinical prediction models. *Endocrinology and Metabolism*, 31(1), 38-44.
- Levi, M., Thachil, J., Iba, T., & Levy, J. H. (2020). Coagulation abnormalities and thrombosis in patients with COVID-19. *The Lancet Haematology*, 7(6), e438-e440.
- Liang, W., Guan, W., Chen, R., Wang, W., Li, J., Xu, K., . . . Liang, H. (2020). Cancer patients in SARS-CoV-2 infection: a nationwide analysis in China. *The lancet oncology*, 21(3), 335-337.
- Lim, W., Van der Eerden, M., Laing, R., Boersma, W., Karalus, N., Town, G., . . . Macfarlane, J. (2003). Defining community acquired pneumonia severity on presentation to hospital: an international derivation and validation study. *Thorax*, 58(5), 377-382.
- Liu, K., Fang, Y.-Y., Deng, Y., Liu, W., Wang, M.-F., Ma, J.-P., . . . Li, C.-H. (2020). Clinical characteristics of novel coronavirus cases in tertiary hospitals in Hubei Province. *Chinese medical journal*, 133(9), 1025.
- Liu, Y., Yang, Y., Zhang, C., Huang, F., Wang, F., Yuan, J., . . . Feng, C. (2020). Clinical and biochemical indexes from 2019-nCoV infected patients linked to viral loads and lung injury. *Science China Life Sciences*, 63(3), 364-374.
- Livingston, E., & Bucher, K. (2020). Coronavirus disease 2019 (COVID-19) in Italy, Journal.(2020). In.
- Mackey, K., Ayers, C. K., Kondo, K. K., Saha, S., Advani, S. M., Young, S., . . . Veazie, S. (2021). Racial and ethnic disparities in COVID-19–related infections, hospitalizations, and deaths: a systematic review. *Annals of internal medicine*, 174(3), 362-373.
- Maddox, T. M., Stecker, E. C., Bozkurt, B., DeMichelis, N., Doherty, J. U., Freeman, A., . . . Price, A. L. (2020). COVID-19 clinical guidance for the cardiovascular care team. *American College of Cardiology*.
- Mehta, P., McAuley, D. F., Brown, M., Sanchez, E., Tattersall, R. S., & Manson, J. J. (2020). COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *The Lancet*, 395(10229), 1033-1034.
- Murthy, S., Archambault, P. M., Atique, A., Carrier, F. M., Cheng, M. P., Codan, C., . . . Fiest, K. M. (2021). Characteristics and outcomes of patients with COVID-19 admitted to hospital and intensive care in the first phase of the pandemic in Canada: a national cohort study. *CMAJ open*, 9(1), E181.
- Nau, C., Bruxvoort, K., Navarro, R. A., Chevez, S. G., Hogan, T. A., Ironside, K. R., . . . Young, D. R. (2021). COVID-19 Inequities Across Multiple Racial and Ethnic Groups: Results From an Integrated Health Care Organization. *Annals of internal medicine*.
- Osuchowski, M. F., Winkler, M. S., Skirecki, T., Cajander, S., Shankar-Hari, M., Lachmann, G., . . . Brunkhorst, F. M. (2021). The COVID-19 puzzle: deciphering pathophysiology and phenotypes of a new disease entity. *The Lancet Respiratory Medicine*.
- Palaiodimos, L., Kokkinidis, D. G., Li, W., Karamanis, D., Ognibene, J., Arora, S., . . . Mantzoros, C. S. (2020). Severe obesity, increasing age and male sex are independently associated with worse in-hospital outcomes, and higher in-hospital mortality, in a cohort of patients with COVID-19 in the Bronx, New York. *Metabolism*, 108, 154262.

- Rath, D., Petersen-Uribe, Á., Avdiu, A., Witzel, K., Jaeger, P., Zdanyte, M., . . . Gawaz, M. P. (2020). Impaired cardiac function is associated with mortality in patients with acute COVID-19 infection. *Clinical Research in Cardiology*, *109*(12), 1491-1499.
- Richardson, S., Hirsch, J. S., Narasimhan, M., Crawford, J. M., McGinn, T., Davidson, K. W., . . . Cohen, S. L. (2020). Presenting characteristics, comorbidities, and outcomes among 5700 patients hospitalized with COVID-19 in the New York City area. *Jama*, *323*(20), 2052-2059.
- Roca, O., Messika, J., Caralt, B., García-de-Acilu, M., Sztrymf, B., Ricard, J.-D., & Masclans, J. R. (2016). Predicting success of high-flow nasal cannula in pneumonia patients with hypoxemic respiratory failure: The utility of the ROX index. *Journal of critical care*, *35*, 200-205.
- Rubin, G. D., Ryerson, C. J., Haramati, L. B., Sverzellati, N., Kanne, J. P., Raoof, S., . . . Martin, I. B. (2020). The role of chest imaging in patient management during the COVID-19 pandemic: a multinational consensus statement from the Fleischner Society. *Radiology*, *296*(1), 172-180.
- Salama, C., Han, J., Yau, L., Reiss, W. G., Kramer, B., Neidhart, J. D., . . . Pandit, L. (2021). Tocilizumab in patients hospitalized with Covid-19 pneumonia. *New England Journal of Medicine*, *384*(1), 20-30.
- Schmidt, M., Hajage, D., Demoule, A., Pham, T., Combes, A., Dres, M., . . . the, C.-I. C. U. I. (2021). Clinical characteristics and day-90 outcomes of 4244 critically ill adults with COVID-19: a prospective cohort study. *Intensive care medicine*, *47*(1), 60-73. <https://doi.org/10.1007/s00134-020-06294-x>
- Sensusiati, A. D., Amin, M., Nasronudin, N., Rosyid, A. N., Ramadhan, N. A., Lathifah, R., . . . Soebakti, E. (2020). Age, neutrophil lymphocyte ratio, and radiographic assessment of the quantity of lung edema (RALE) score to predict in-hospital mortality in COVID-19 patients: a retrospective study. *F1000Research*, *9*.
- Seymour, C. W., Liu, V. X., Iwashyna, T. J., Brunkhorst, F. M., Rea, T. D., Scherag, A., . . . Angus, D. C. (2016). Assessment of Clinical Criteria for Sepsis: For the Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *Jama*, *315*(8), 762-774. <https://doi.org/10.1001/jama.2016.0288>
- Shi, S., Qin, M., Shen, B., Cai, Y., Liu, T., Yang, F., . . . Zhao, Q. (2020). Association of cardiac injury with mortality in hospitalized patients with COVID-19 in Wuhan, China. *JAMA cardiology*, *5*(7), 802-810.
- Shipe, M. E., Deppen, S. A., Farjah, F., & Grogan, E. L. (2019). Developing prediction models for clinical use using logistic regression: an overview. *Journal of thoracic disease*, *11*(Suppl 4), S574.
- Smith, G. B., Redfern, O. C., Pimentel, M. A., Gerry, S., Collins, G. S., Malycha, J., . . . Watkinson, P. J. (2019). The National Early Warning Score 2 (NEWS2). *Clinical Medicine, Journal of the Royal College of Physicians of London*, *19*(3).
- Vahidy, F. S., Drews, A. L., Masud, F. N., Schwartz, R. L., Boom, M. L., & Phillips, R. A. (2020). Characteristics and outcomes of COVID-19 patients during initial peak and resurgence in the Houston metropolitan area. *Jama*, *324*(10), 998-1000.
- Velavan, T. P., & Meyer, C. G. (2020). The COVID- 19 epidemic. *Tropical medicine & international health*, *25*(3), 278.
- Wang, D., Hu, B., Hu, C., Zhu, F., Liu, X., Zhang, J., . . . Xiong, Y. (2020). Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus–infected pneumonia in Wuhan, China. *Jama*, *323*(11), 1061-1069.

- Wang, Z., Du, Z., & Zhu, F. (2020). Glycosylated hemoglobin is associated with systemic inflammation, hypercoagulability, and prognosis of COVID-19 patients. *Diabetes research and clinical practice*, *164*, 108214.
- Warren, M. A., Zhao, Z., Koyama, T., Bastarache, J. A., Shaver, C. M., Semler, M. W., . . . Ware, L. B. (2018). Severity scoring of lung oedema on the chest radiograph is associated with clinical outcomes in ARDS. *Thorax*, *73*(9), 840-846. <https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2017-211280>
- WHO. (2021). *WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard*. Retrieved July 25th from <https://covid19.who.int>
- Wiersinga, W. J., Rhodes, A., Cheng, A. C., Peacock, S. J., & Prescott, H. C. (2020). Pathophysiology, transmission, diagnosis, and treatment of coronavirus disease 2019 (COVID-19): a review. *Jama*, *324*(8), 782-793.
- Wu, Z., & McGoogan, J. M. (2020). 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*, *323*(13), 1239-1242.
- Xie, J., Covassin, N., Fan, Z., Singh, P., Gao, W., Li, G., . . . Somers, V. K. (2020). Association between hypoxemia and mortality in patients with COVID-19. *Mayo Clinic Proceedings*,
- Yang, X., Yu, Y., Xu, J., Shu, H., Liu, H., Wu, Y., . . . Yu, T. (2020). Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study. *The Lancet Respiratory Medicine*, *8*(5), 475-481.
- Zhang, L., Yan, X., Fan, Q., Liu, H., Liu, X., Liu, Z., & Zhang, Z. (2020). D- dimer levels on admission to predict in- hospital mortality in patients with Covid- 19. *Journal of thrombosis and haemostasis*, *18*(6), 1324-1329.
- Zhou, F., Yu, T., Du, R., Fan, G., Liu, Y., Liu, Z., . . . Gu, X. (2020). Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *The Lancet*, *395*(10229), 1054-1062.

Anexos

Ficha de recolección de datos		
I) Variables sociodemográficas		
Ficha No	Expediente	
Edad: _____ años	Sexo: Femenino _____	Masculino: _____
Procedencia:	Urbano: _____	Rural: _____
Características clínicas al ingreso		
Fecha de inicio de Síntomas:	Días de enfermedad:	_____ días
Frecuencia respiratoria: _____ rpm	SPO2: _____	Fecha TCZ: _____
Soporte Ventilatorio al ingreso:	Sin O2 suplementario: _____ Puntas Nasales: _____ Máscara simple: _____ Máscara con reservorio: _____ Cánulas Nasales de Alto Flujo (CNAF): _____ Ventilación Mecánica No Invasiva: _____ Ventilación Mecánica Invasiva: _____	
Soporte Ventilatorio al TCZ:	Sin O2 suplementario: _____ Puntas Nasales: _____ Máscara simple: _____ Máscara con reservorio: _____ Cánulas Nasales de Alto Flujo (CNAF): _____ Ventilación Mecánica No Invasiva: _____ Ventilación Mecánica Invasiva: _____	
Soporte Ventilatorio 48h post TCZ	Sin O2 suplementari: _____ Puntas Nasales: _____ Máscara simple: _____ Máscara con reservorio: _____ Cánulas Nasales de Alto Flujo (CNAF): _____ Ventilación Mecánica No Invasiva: _____ Ventilación Mecánica Invasiva: _____	

Soporte ventilatorio 7d post TCZ		Sin O2 suplementario: _____ Puntas Nasales _____ Máscara simple: _____ Máscara con reservorio: _____ Cánulas Nasales de Alto Flujo (CNAF): _____ Ventilación Mecánica No Invasiva: _____ Ventilación Mecánica Invasiva: _____			
Soporte Ventilatorio 28d Post TCZ		Puntas Nasales _____ Máscara simple: _____ Máscara con reservorio: _____ Cánulas Nasales de Alto Flujo (CNAF): _____ Ventilación Mecánica No Invasiva: _____ Ventilación Mecánica Invasiva: _____ Ventilación Mecánica invasiva + pronó: _____			
Comorbilidades					
Diabetes Mellitus		Si: _____		No: _____	
Hipertensión arterial		Si: _____		No: _____	
Obesidad:		Si: _____		No: _____	
Cardiopatía		Si: _____		No: _____	
Enfermedad Renal Crónica		Si: _____		No: _____	
VIH		Si: _____		No: _____	
EPOC		Si: _____		No: _____	
Cáncer		Si: _____		No: _____	
Asma		Si: _____		No: _____	
Parámetros de laboratorio					
	Al ingreso	A la aplicación de TCZ	48 h post TCZ	7d post TCZ	28 d post TCZ
LDH (UI/L)					
Ferritina:					
Leucocitos.					
Linfocitos:					
PCR					
Creatinina					
AST					
ALT					
Dímero D					
Triglicéridos					
PCT					
Plaquetas					
Tratamiento Recibido previo a la hospitalización					
Glucocorticoides	Si: _____		NO: _____		

Glucocorticoide recibido	Metilprednisolona:___	Hidrocortisona__	Dexametasona_		
Antibioticoterapia		SI:_____	NO:_____		
Antibiotico recibido	Meropenem:_____ Vancomicina:_____ Ceftriaxona:_____ Clindamicina:_____ Levofloxacina:_____				
Tratamiento durante la hospitalización					
Glucocorticoides	Si:_____	NO:_____			
Glucocorticoide recibido	Metilprednisolona:___	Hidrocortisona__	Dexametasona_		
Antibioticoterapia		SI:_____	NO:_____		
Antibiotico recibido	Meropenem:_____ Vancomicina:_____ Ceftriaxona:_____ Clindamicina:_____ Levofloxacina:_____				
Escala Clínica de severidad					
	Al ingreso	A la aplicación de TCZ	48 h post TCZ	7d post TCZ	28 d post TCZ
NEWS2	0-4:___ 5-6:___ >7:___	0-4:___ 5-6:___ >7:___	0-4:___ 5-6:___ >7:___	0-4:___ 5-6:___ >7:___	0-4:___ 5-6:___ >7:___
CRB-65	0pts:___ 1-2pts:___ 3-4pts:___	0pts:___ 1-2pts:___ 3-4pts:___	0:___ 1-2:___ 3-4:___	0:___ 1-2:___ 3-4:___	0:___ 1-2:___ 3-4:___
Quick COVID	0-3:___ 4-6:___ 7-9:___ 10-12:___	0-3:___ 4-6:___ 7-9:___ 10-12:___	0-3:___ 4-6:___ 7-9:___ 10-12:___	0-3:___ 4-6:___ 7-9:___ 10-12:___	0-3:___ 4-6:___ 7-9:___ 10-12:___
qSOFA	0-1:___ ≥2:___	0-1:___ ≥2:___	0-1:___ ≥2:___	0-1:___ ≥2:___	0-1:___ ≥2:___
Índice de ROX	≥4.88:___ 3.85-4.88:___ <3.85:___	≥4.88:___ 3.85-4.88:___ <3.85:___	≥4.88:___ 3.85-4.88:___ <3.85:___	≥4.88:___ 3.85-4.88:___ <3.85:___	≥4.88:___ 3.85-4.88:___ <3.85:___
RALE	0:___ 1-2:___ 3-6:___ >6:___	0:___ 1-2:___ 3-6:___ >6:___	0:___ 1-2:___ 3-6:___ >6:___	0:___ 1-2:___ 3-6:___ >6:___	0:___ 1-2:___ 3-6:___ >6:___
Complicaciones asociadas al uso de TCZ					
Sangrado Digestivo alto:	Si:_____	No:_____	Aspergilosis Invasiva	Si:_____	No:_____
Perforación Intestinal	Si:_____	No:_____			
Sobreinfección bacteriana	Si:_____	No:_____			

Desenlaces					
Muerte	SI: _____	NO: _____	Días al alta:	_____ días	
Progresión a Ventilación Mecánica	SI: _____	NO: _____	Días libres de Ventilación mecánica:	_____ días	