

# Factores de riesgo asociados a ingreso a Unidad de Cuidados Intensivos en pacientes con COVID-19 en hospitales colombianos, estudio de cohorte

## Risk factors associated with admission in the Intensive Care Unit among patients with COVID-19 in Colombian hospitals, a cohort study

Adriana Paola Ortega-Quintero<sup>1</sup>, Jairo Alberto Morantes-Caballero<sup>2</sup>, Maxi Fayibe Villalobos-Díaz<sup>3</sup>, Rosario Gómez-Rodríguez<sup>2</sup>, Sandra Sánchez-González<sup>2</sup> y Jorge Alberto Cortés<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Universidad Nacional de Colombia.

<sup>2</sup>Hospital Universitario Nacional.

<sup>3</sup>Colsubsidio.

Financiamiento: No tiene financiación directa.

Conflictos de interés: J. A. Cortés ha recibido apoyo financiero del Instituto Científico Pfizer Colombia para investigación clínica.

Recibido: 5 de enero de 2023 / Aceptado: 27 de abril de 2023

### Resumen

**Introducción:** Los pacientes hospitalizados con COVID-19 presentan un espectro clínico variable y su gravedad puede ser predicha por la presencia de factores de riesgo. **Objetivo:** Determinar los factores asociados al ingreso a UCI en pacientes internados por COVID-19 en Colombia. **Pacientes y Métodos:** Estudio de cohorte multicéntrico, retrospectivo, en pacientes adultos hospitalizados por COVID-19 en Colombia, desde marzo de 2020 a enero de 2021. Se describieron las características de los pacientes y se establecieron predictores de ingreso a la UCI mediante un modelo de regresión logística. **Resultados:** Se incluyeron 1.160 pacientes, edad media de 55 años, 59,7% fueron hombres y 426 pacientes (36,7%) ingresaron a UCI. Los factores asociados al ingreso a UCI fueron edad (OR 1,25; IC 95%: 1,14-1,37), sobrepeso (OR 2,82; IC 95%: 1,98-4,02) y obesidad (OR 2,97; IC 95%: 2,03-4,37), antecedente de cardiopatía valvular (OR 6,46; IC 95%: 1,84-27,48), hipotensión arterial al ingreso (OR 2,35; IC 95%: 1,40-3,97), SIRS (OR 2,03; IC 95%: 1,50-2,74), disnea (OR 1,52; IC 95%: 1,09-2,14), requerimiento de oxígeno (OR 2,64; IC 95%: 1,67-4,30), neutrofilia (OR 1,09; IC 95%: 1,05-1,13), elevación de dímero D (OR 1,09; IC 95%: 1,03-1,18), compromiso multilobar (OR 2,19; IC 95%: 1,58-3,07) y consolidación pulmonar (OR 1,52; IC 95%: 1,13-2,04). La mortalidad intrahospitalaria fue de 14,4% (166 pacientes), 2,3% entre los que no ingresaron a la UCI y 35,2% entre los que sí lo hicieron. **Conclusión:** El 36,7% de pacientes hospitalizados por COVID-19 ingresó a UCI, identificándose predictores clínicos y de laboratorio asociados con este desenlace. La elaboración de modelos predictores con estos parámetros podría mejorar el pronóstico de los pacientes con COVID-19 que se hospitalizan.

**Palabras clave:** factores de riesgo; COVID-19; unidad de cuidados intensivos; Colombia.

### Abstract

**Background:** Hospitalized patients with COVID-19 present a variable clinical spectrum and its severity might be predicted by the presence of risk factors. **Aim:** To determine the factors associated with ICU admission in patients hospitalized for COVID-19 in Colombia. **Method:** Retrospective multicenter cohort study, in adult patients hospitalized for COVID-19 in Colombia, from March 2020 to January 2021. Population characteristics were described and ICU admission predictors were established using a logistic regression model. **Results:** 1,160 patients were included, mean age 55 years, 59.7% were men and 426 patients (36.7%) were admitted to the ICU. The associated factors were age (OR 1.25, 95% CI: 1.14-1.37), overweight (OR 2.82, 95% CI: 1.98-4.02) and obesity (OR 2.97, 95% CI: 2.03-4.37), valvular heart disease (OR 6.46, 95% CI: 1.84-27.48) hypotension at admission (OR 2.35, 95% CI: 1.40-3.97), SIRS (OR 2.03, 95% CI: 1.50-2.74), dyspnea (OR 1.52, 95% CI: 1.09-2.14), oxygen requirement (OR 2.64, 95% CI: 1.67-4.30), neutrophilia (OR 1.09, 95% CI: 1.05-1.13), elevated D-dimer (OR 1.09, 95% CI: 1.03-1.18), multilobar lung involvement (OR 2.19, 95% CI: 1.58-3.07) and pulmonary consolidation (OR 1.52, 95% CI: 1.13-2.04). In-hospital mortality was 14.4% (166 patients), 2.3% among those that did not enter to the ICU and 35.2% among those who did. **Conclusion:** 36.7% of patients hospitalized for COVID-19 were admitted to the ICU. We identified clinical predictors associated with this outcome. Predictive models using these parameters could improve the prognostic of those patients with COVID-19 that are hospitalized.

**Keywords:** risk factors; COVID-19; Intensive Care Units; Colombia.

### Correspondencia a:

Jorge Alberto Cortés Luna  
jacortesl@unal.edu.co

## Introducción

La enfermedad por COVID-19 presenta un espectro clínico variable, correspondiendo en la mayoría de los casos a infecciones subclínicas o con síntomas leves; en menor frecuencia pueden desarrollarse cuadros graves a críticos, reportados inicialmente en 15 y 5%, respectivamente<sup>1</sup>, que se caracterizan por hipoxemia, síndrome de dificultad respiratoria aguda con requerimiento de ventilación mecánica, choque séptico, falla multiorgánica, que pueden desencadenar la muerte, por lo que precisan de ingreso y manejo en unidad de cuidados intensivos (UCI)<sup>2</sup>.

Establecer los factores de riesgo relacionados con la progresión a formas graves de la enfermedad permite identificar a los individuos que se benefician de intervenciones tempranas, proporcionando a su vez información útil para priorizar y administrar recursos escasos dentro de un sistema de salud<sup>3</sup>. En las diversas cohortes internacionales provenientes de China<sup>4,5</sup>, Europa<sup>6</sup>, Estados Unidos de América y Canadá<sup>7,8</sup>, se ha evidenciado un mayor riesgo de evolución grave en pacientes mayores, de sexo masculino, con al menos una comorbilidad, principalmente la obesidad, hipertensión arterial, diabetes mellitus y/o enfermedad renal; la presencia de disnea con requerimiento de oxígeno al ingreso y alteraciones en estudios de laboratorio como linfopenia, elevación de proteína C reactiva (PCR), dímero D, y troponina. No obstante, de lo ocurrido en países latinoamericanos se cuenta con escasa información y, menos aún, de hospitales de mediana complejidad y regionales. Esta información sigue siendo útil, a pesar de la vacunación, ya que, aunque esta medida disminuyó de manera notable el riesgo de complicaciones y hospitalización, es muy posible que los individuos de mayor susceptibilidad persistan con algún riesgo residual.

El objetivo primario de este estudio fue identificar los factores de riesgo asociados al ingreso a UCI en pacientes internados con diagnóstico confirmado de COVID-19 en hospitales colombianos. Adicionalmente se describen las características sociodemográficas, clínicas y de laboratorio de los pacientes, la frecuencia de complicaciones asociadas a la hospitalización y mortalidad.

## Pacientes y Métodos

### Diseño del estudio

Estudio analítico de cohorte, retrospectivo, multicéntrico, realizado en un hospital de referencia y tres instituciones prestadoras de salud (IPS) de la ciudad de Bogotá, Colombia (población de más de 8 millones de habitantes): el Hospital Universitario Nacional de Colombia (HUN), Clínica 94, Clínica Roma y Clínica Calle 100; y una IPS de la ciudad de Girardot (población de alrededor de

100.000 habitantes): la Clínica de Girardot. La capacidad hospitalaria durante el período de estudio para las cinco instituciones fue de 441 camas en sala de hospitalización y 153 camas en UCI. Se recolectaron pacientes desde marzo de 2020 a enero de 2021.

### Selección de pacientes

Se incluyeron pacientes adultos, de 18 años o más, con diagnóstico confirmado de infección por SARS-CoV-2 mediante prueba de RT-PCR o antígeno viral, hospitalizados en las instituciones participantes. Se excluyeron los pacientes con datos faltantes en los desenlaces de interés por no registro en la historia clínica electrónica o con pérdida de seguimiento por trasladados a otras instituciones.

### Muestra

Se calculó el tamaño de la muestra teniendo en cuenta la proporción de pacientes hospitalizados que en previas cohortes progresaron a estado crítico bajo una distribución normal por defecto, obteniendo un tamaño muestral de 250, para los casos con potencia estadística de 80%, un alfa de 0,05 y un *odds ratio* (OR) de 3,0. Se realizó un muestreo no probabilístico por conveniencia.

### Colección de datos

Las variables se recolectaron por medio de datos retrospectivos disponibles en la historia clínica electrónica de los hospitales participantes. La base de datos se desarrolló en el paquete informático REDCap, su procesamiento y análisis en el software estadístico Stata<sup>®</sup> (ver 15.0, StataCorp, Texas, E.U.A.). Se realizó una revisión de la calidad de los datos por parte de los investigadores.

### Definiciones

El sobrepeso y la obesidad se definieron como un índice de masa corporal (IMC)  $\geq 25$  y  $\geq 30$ , respectivamente, o en ausencia de datos antropométricos, un diagnóstico médico de obesidad; el síndrome de dificultad respiratoria del adulto (SDRA) según criterios de la definición de Berlín<sup>9</sup>; choque de acuerdo a las definiciones del Tercer Consenso Internacional para Sepsis y Shock Séptico (Sepsis-3)<sup>10</sup>, el tromboembolismo venoso se determinó bajo la sospecha clínica y posterior confirmación con estudio imagenológico<sup>11</sup> y la coinfección o sobreinfección bacteriana o viral según los aislamientos microbiológicos y a criterio médico, que incluían datos clínicos y radiológicos adicionales.

### Aspectos éticos

El proyecto fue aprobado por el Comité de Ética e Investigación de las instituciones participantes. Aprobación CEI-2020-06-02 para el Hospital Universitario Nacional de Colombia y en acta número 267 para las

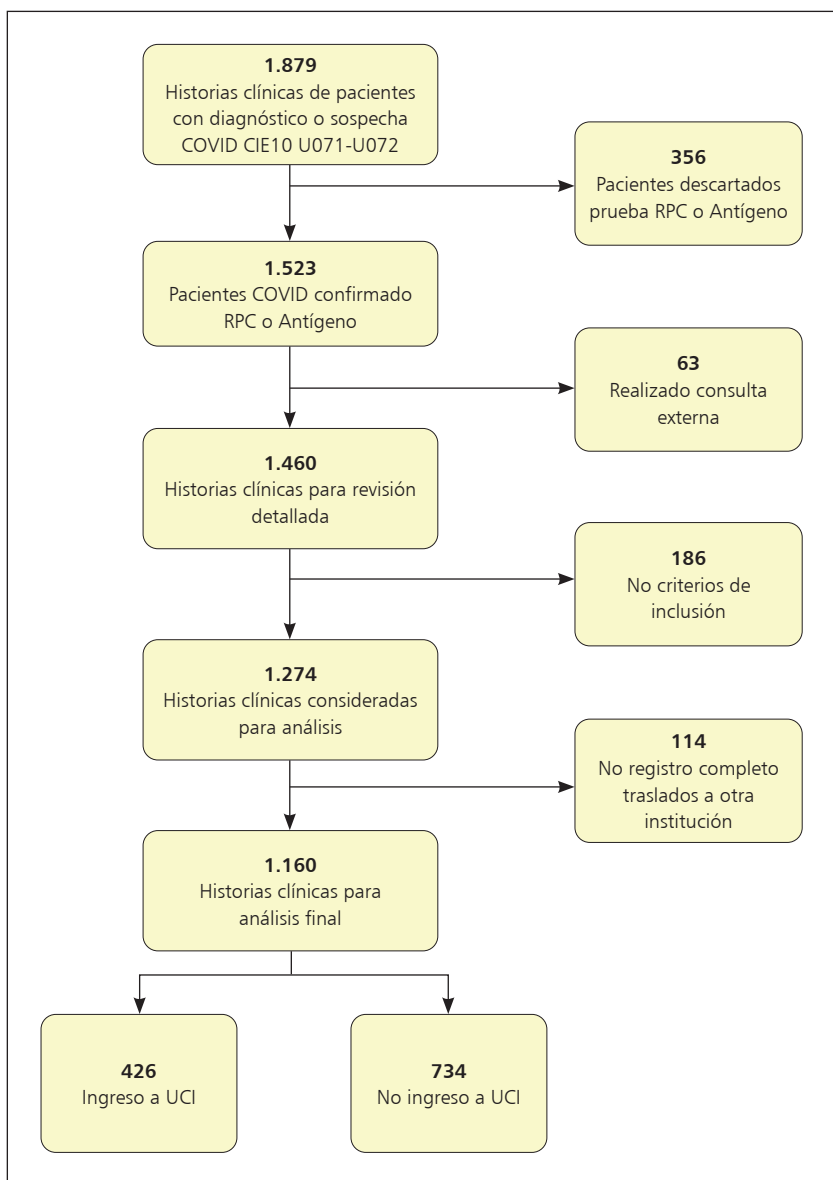


Figura 1. Flujograma de los pacientes de la cohorte.

IPS de Colsubsidio. La información de los pacientes se procesó de forma anónima.

### Análisis estadístico

Se realizó un análisis univariado de las características sociodemográficas, clínicas y laboratorio de los pacientes. Se utilizaron medidas de frecuencia absoluta y relativa para las variables categóricas. Para las variables continuas se utilizaron medias y desviaciones estándar, o medianas y rangos intercuartílicos, según su distribución. Posteriormente, un análisis bivariado para evaluar la relación entre las variables recolectadas y potencialmente relacionadas

con el desenlace de ingreso a UCI. Se evaluaron las diferencias en las proporciones y en los valores cuantitativos observados en los grupos y se establecieron las diferencias mediante la prueba de  $\chi^2$  o las pruebas t de Student o pruebas no paramétricas. Para el análisis de los factores de riesgo ajustados se realizó un modelo de regresión logística multivariante, en el que la variable Resultado fue el desenlace de ingreso a UCI. Se incluyeron en el modelo las variables que tenían un valor de  $p < 0,05$  y otras de relevancia clínica. Para la selección del modelo se utilizó la técnica *stepwise*. Para las variables con información incompleta se realizó una imputación con la media del valor. El modelo de regresión evaluó la presencia de valores atípicos y se ajustó evaluando los valores AIC y BIC de los diferentes escenarios identificados. El modelo también fue evaluado por el área bajo la curva (sigla en inglés AUC) de la predicción del resultado. Se eligió el modelo con mayor parsimonia y menor error. Un valor de  $p < 0,05$  se consideró estadísticamente significativo.

### Resultados

En el período de estudio se incluyeron 1.160 pacientes (Figura 1), la edad media fue de 55 años (RIC 16-81 años), 693 eran hombres (59,7%) y el IMC promedio fue 28,2 kg/m<sup>2</sup>. Las comorbilidades más frecuentes fueron hipertensión arterial en 409 pacientes (35,3%), diabetes mellitus en 226 (19,5%), neumopatía en 202 (17,4%) y nefropatía en 78 (6,7%), con antecedente exposicional de tabaquismo en 237 (20,4%) y el antecedente farmacológico más frecuente fue el de IECA/ARAII en 308 pacientes (26,6%) (Tabla 1).

A la admisión, los síntomas más frecuentes fueron: tos en 992 individuos (85%), disnea en 838 (72%), fiebre en 732 (64%), astenia en 682 (59%), adinamia en 663 (52,7%) y odinofagia en 281 (24%). El síntoma gastrointestinal más frecuente fue la diarrea, presente en 234 pacientes (20%) y a nivel cardiovascular lo fue el dolor torácico en 207 (18%). Al ingreso, 940 pacientes (81%) presentaron requerimiento de oxígeno, 406 (35%) síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SIRS) y 92 (8%) hipotensión arterial. En el análisis de resultados de laboratorios, el recuento medio de leucocitos, neutrófilos y linfocitos fue de 8.320 céls/uL, 6.190 céls/uL y 1.160 céls/uL, respectivamente; se encontró elevación de múltiples biomarcadores como PCR, lactato deshidrogenasa, transaminasas, troponina, dímero D, ferritina y procalcitonina (Tabla 1) y la media de puntuación para la evaluación secuencial de falla de órganos (SOFA) fue de 2 puntos. Se practicó radiografía de tórax en 1.035 pacientes (89,2%) y estudio tomográfico de tórax en 381 (32,8%) evidenciando compromiso radiológico neumónico multilobar en 784

Tabla 1. Características iniciales

Característica	Total (n = 1.160)	No UCI (n = 734)	UCI (n = 426)	Valor P
<b>Básicas</b>				
Edad media (DE)	55,15 (16,8)	53,03 (17,0)	58,81 (15,9)	< 0,001
Sexo femenino n (%)	467 (40,3)	318 (43,3)	149 (35,0)	0,006
Peso medio (DE)	76,95 (17,1)	76,15 (17,2)	77,86 (16,9)	0,160
Talla mediana (RIC)	165,1 (9,1)	164,76 (9,1)	165,43 (9,1)	0,396
Sobrepeso n (%)	220 (19,0)	104 (14,2)	116 (27,2)	< 0,001
Obesidad n (%)	181 (15,6)	87 (11,9)	93 (21,8)	< 0,001
<b>Antecedentes</b>				
Enfermedad cardiovascular n (%)	449 (38,7)	257 (35,0)	192 (45,1)	0,001
Hipertensión arterial n (%)	409 (35,3)	231 (31,5)	178 (41,8)	0,001
Insuficiencia cardiaca n (%)	55 (4,7)	31 (4,2)	24 (5,6)	0,344
Enfermedad valvular n (%)	14 (1,2)	4 (0,5)	10 (2,3)	0,015
Diabetes mellitus n (%)	226 (19,5)	123 (16,8)	103 (24,2)	0,003
Neumopatía n (%)	202 (17,4)	124 (16,9)	78 (18,3)	0,594
Tabaquismo n (%)	237 (20,4)	142 (19,3)	95 (22,3)	0,260
EPOC n (%)	121 (10,4)	75 (10,2)	46 (10,8)	0,832
Nefropatía n (%)	78 (6,7)	40 (5,5)	38 (8,9)	0,032
Afección oncológica n (%)	53 (4,6)	36 (4,9)	17 (4,0)	0,567
Índice de Charlson media (DE)	2 (2,1)	1,8 (2,0)	2,5 (2,1)	< 0,001
<b>Signos vitales</b>				
Presión arterial media. Media (DE)	92,0 (13,8)	92,6 (12,8)	91,1 (15,2)	0,065
Fiebre n (%)	151 (13)	116 (10)	197,0 17	< 0,001
Hipotensión arterial n (%)	93 (8)	67 (6)	139,2 (12)	< 0,001
SIRS n (%)	406 (35)	302 (26)	568,4 (49)	< 0,001
Uso de oxígeno n (%)	940 (81)	858,4 (74)	1.079 (93)	< 0,001
<b>Dispositivo de oxígeno</b>				
Cánula nasal n (%)	697 (60,1)	526 (71,7)	171 (40,2)	
Venturi n (%)	20 (1,7)	5 (0,7)	15 (3,5)	
Cánula nasal de alto flujo n (%)	5 (0,4)	1 (0,1)	4 (0,9)	
Bolsa de no reinhalación	232 (20)	26 (3,5)	206 (48,5)	
No uso de oxígeno	205 (17,7)	176 (23,9)	29 (6,8)	
<b>Laboratorio</b>				
Leucocitos cél/ml mediana (RIQ), n = 1.149	8.320 (6.050-11.640)	7.920 (5.910-10.670)	9.155 (6.568-13.037)	< 0,001
Neutrófilos cél/ml mediana (RIQ), n = 1.149	6.190 (4.198-9.328)	5.537 (3.845-8.160)	7.610 (4.761-11.583)	< 0,001
Linfocitos cél/ml mediana (RIQ), n = 1.149	1.160 (780-1.719)	1.310 (900-1.885)	920 (650-1.360)	< 0,001
Creatinina mg/dl mediana (RIQ), n = 1.140	0,88 (0,71-1,10)	0,85 (0,70-1,04)	0,95 (0,74-1,23)	< 0,001
Dímero D ng/ml mediana (RIQ), n = 997	549 (311-1.200)	490 (290-1.030)	678 (396-1.681)	< 0,001
Troponina ng/dl mediana (RIQ), n = 922	3,4 (0,2-8,8)	3,6 (3,0-7,9)	3,0 (0,0-11,0)	0,282
Proteína C reactiva mg/L mediana (RIQ), n = 1.017	80,0 (25,7-164,0)	69,9 (20,0-141,8)	105,5 (49,2-197,7)	< 0,001
Lactato deshidrogenasa mg/dl Mediana (RIQ), n = 1.051	313 (235-422)	283 (218-367)	396 (283-511)	< 0,001
Procalcitonina mg/dl mediana (RIQ), n = 343	0,19 (0,10-0,63)	0,11 (0,06-0,30)	0,40 (0,15-1,01)	0,002
Ferritina ng/ml mediana (RIQ), n = 681	768 (354-1.392)	626 (275-1108)	1.080 (590-1.925)	< 0,001
<b>Hallazgos imagenológicos</b>				
Compromiso pulmonar multilobar n (%)	784 (67,6)	436 (59,4)	348 (81,7)	< 0,001
Consolidación pulmonar n (%)	402 (34,7)	204 (27,8)	198 (46,5)	< 0,001
Vidrio esmerilado n (%)	735 (63,4)	438 (59,7)	297 (69,7)	0,001

EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica. SIRS: síndrome de respuesta inflamatoria sistémica.

**Tabla 2. Factores de riesgo para ingreso a UCI en pacientes hospitalizados con COVID-19 - Modelo ajustado. n: 1.147**

Variable	OR Ajustado	95% IC
Edad (por cada década de vida)	1,25	1,14 – 1,37
Antecedente de enfermedad valvular	6,46	1,84 – 27,48
Sobrepeso	2,82	1,98 – 4,02
Obesidad	2,97	2,03 – 4,37
Disnea	1,52	1,09 – 2,14
Hipotensión arterial	2,35	1,40 – 3,97
SIRS (+)	2,03	1,40 – 2,74
Requerimiento de oxígeno (por cada 1% incremento en FiO <sub>2</sub> )	2,64	1,67 - 4,30
Neutrofilia (por cada 1000 céls/ml)	1,09	1,05 – 1,13
Dímero D (por cada 1000 ng/ml)	1,09	1,03 – 1,18
Compromiso multilobar pulmonar	2,19	1,58 – 3,07
Consolidación pulmonar	1,52	1,13 – 2,04

SIRS: síndrome de respuesta inflamatoria sistémica. FiO<sub>2</sub>: fracción inspirada de oxígeno.

pacientes (67,7%), cambios de vidrio esmerilado en 735 (63,4%) y consolidación en 402 (34,7%).

**Diferencias entre grupos según el ingreso a UCI**

Entre los subgrupos, aquellos que ingresaron a UCI presentaban mayor edad, más sobrepeso y obesidad, mayor comorbilidad (índice de Charlson) con más frecuencia antecedentes cardiovasculares como hipertensión arterial, diabetes mellitus enfermedad valvular y nefropatía. Clínicamente presentaban más disnea y requerimiento de oxígeno con una mayor proporción de uso de dispositivos de alto flujo. En la evaluación presentaban más SIRS, neutrofilia con linfopenia, mayor deterioro de la función renal y un mayor incremento en la PCR, LDH, ferritina, troponina y procalcitonina. También fue más frecuente el compromiso pulmonar multilobar, en vidrio esmerilado o en consolidación.

**Complicaciones y desenlaces**

Durante la hospitalización 552 pacientes (48%) presentaron SDRA, con desarrollo de choque y requerimiento de soporte vasopresor en 251 (23,8%) e inotrópico en 100 (9,5%). Ingresaron 426 pacientes (36,7%) a la UCI según criterio médico y la mortalidad intrahospitalaria fue de 166 pacientes (14,4%). La mortalidad entre los pacientes que ingresaron a la UCI fue de 35,2% (149 de 423), y fue de 2,3% (17 de 732) entre los que no lo hicieron.

Como complicaciones asociadas a la hospitalización se presentaron coinfecciones bacterianas y virales confirmadas en 169 (14,6%) y 67 pacientes (5,8%), respectivamente; delirium en 79 (6,8%), enfermedad tromboembólica

venosa en 58 (5%) y trastornos del ritmo cardiaco en 36 (3,1%). Se encontró que 892 pacientes (77%) recibieron antibioterapia, siendo los grupos farmacológicos más usados: β-lactámico más inhibidor (87%), macrólidos (61,7%) y vancomicina (10,4%); mientras que 647 pacientes (55,9%) recibieron tratamiento con corticoesteroides con una duración media de 7,3 días.

**Factores de riesgo para ingreso a UCI**

En el análisis multivariado, las variables predictoras de ingreso a UCI (Tabla 2) estadísticamente significativas fueron: mayor edad, sobrepeso y obesidad, hipotensión arterial, presencia de SIRS, disnea, requerimiento de oxígeno, neutrofilia, elevación del dímero D y evidencia de compromiso pulmonar imagenológico multilobar o en consolidación. El modelo final presenta un área bajo la curva de 0,8.

**Discusión**

En esta cohorte colombiana de 1.160 pacientes hospitalizados en instituciones de mediana o alta complejidad por COVID-19, 36,7% ingresaron a UCI e identificamos como predictores de dicho desenlace las siguientes variables: edad, sobrepeso y obesidad, hipotensión arterial, presencia de SIRS, disnea, requerimiento de oxígeno, neutrofilia, elevación del dímero D y evidencia de compromiso pulmonar multilobar o en consolidación. La mortalidad intrahospitalaria global fue de 14,4%.

La frecuencia de ingreso a UCI fue similar a lo reportado en otros países sudamericanos como Brasil<sup>12</sup> y mayor a lo documentado en países desarrollados como Francia<sup>13</sup> e Italia<sup>14</sup>; estas diferencias se explican, en parte, por la disponibilidad del recurso, los criterios utilizados para el ingreso a UCI y la situación de contagio local en el momento del estudio. La mortalidad fue acorde a lo reportado en los servicios de hospitalización de las primeras cohortes internacionales<sup>1,2,5,6</sup>; otros países latinoamericanos como México<sup>15</sup> y Brasil<sup>16</sup> reportaron una mayor mortalidad, la cual se mantuvo e incluso incrementó durante la segunda ola de la pandemia a pesar de la implementación de la vacunación; en el primer caso se asoció a la alta prevalencia de comorbilidad en la población y en el segundo se evidenció diferencias en el riesgo según la etnia y el nivel socioeconómico con demoras en la transferencia de pacientes a hospitales de mayor capacidad, lo cual resalta la importancia de las medidas sociales preventivas y políticas en salud pública. En cuanto a Colombia, la información reportada se centra en el escenario de UCI, con una mortalidad para el primer año de la pandemia de 25%<sup>17</sup>, presentando estos pacientes un perfil de riesgo más elevado.

Diferentes factores de riesgo se han evaluado en

revisiones sistemáticas<sup>18,19</sup> y registros internacionales de bases de datos poblacionales<sup>20,21</sup>, concordando con nuestro reporte en la edad como predictor de gravedad, atribuido a la inmunosenescencia, lo que altera particularmente la respuesta inmune celular (linfocitos TCD4+/CD8+) y humoral (linfocitos B), y a la mayor presencia de comorbilidades, especialmente la cardiovascular, y que junto a una disminución de la reserva funcional predispone a cuadros de infecciones virales más graves. Otra condición importante es la obesidad, que se caracteriza por ser un estado proinflamatorio con una producción anormal de citoquinas y complemento<sup>22</sup>, lo cual durante el curso de la infección puede conducir a una tormenta de citoquinas, mayor propagación viral, SDRA y disfunción multiorgánica; otros mecanismos involucrados incluyen la mayor expresión del receptor de la enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE2) en el tejido adiposo (receptor de entrada de los coronavirus), el efecto de la obesidad sobre la fisiología respiratoria (mayor resistencia de las vías respiratorias, reducción de los volúmenes pulmonares, alteración en el intercambio de gases entre otros) y la disregulación de la respuesta inmune innata y adaptativa con una respuesta celular T específica a las vacunas más débil y menos persistente<sup>23</sup>.

La invasión viral en el tejido pulmonar produce daño alveolar difuso, descamación de neumocitos y formación de membrana hialina, que se manifiestan clínicamente con disnea y requerimiento de oxígeno<sup>24</sup>, por lo que estas características han sido encontradas como marcadores de gravedad, reflejándose radiológicamente en compromiso pulmonar extenso bilateral, en diferentes patrones tales como consolidación pulmonar<sup>18</sup>.

La aplicación de puntajes de evaluación de riesgo como el SIRS (evalúa 4 variables: temperatura, frecuencia cardíaca, frecuencia respiratoria y recuento de leucocitos) fue desarrollada con el objetivo de detectar tempranamente a pacientes con sepsis, y aunque presenta limitaciones en su validez discriminatoria, la positividad de dos o más criterios en el escenario de infección por COVID-19 guarda relación con desenlaces graves como ingreso a UCI, SDRA, choque séptico y mortalidad<sup>25</sup>.

En cuanto a los parámetros de laboratorio, la neutrofilia y la relación neutrófilos/linfocitos (NLR) elevada son marcadores de respuesta inflamatoria sistémica y se relacionan con peores desenlaces. Los neutrófilos establecen el primer contacto de respuesta inmune innata, eliminando patógenos (en su mayoría bacterias) a través de la fagocitosis, pero también cumplen funciones que involucran la inactivación y control de la replicación viral a través de la liberación de trampas extracelulares de neutrófilos (NETs), producción de citoquinas e interacción con linfocitos T; no obstante, durante la infección por COVID-19, el estímulo trombo-inflamatorio puede

desencadenar un síndrome inflamatorio desregulado que incluye una excesiva activación de los neutrófilos, produciendo destrucción de los tejidos circundantes, injuria pulmonar y síndrome de disfunción multiorgánica<sup>26</sup>. Relacionándose con ese ambiente trombo-inflamatorio, cualquier proceso patológico que aumente la producción o degradación de la fibrina, elevará los niveles de dímero D (producto de la degradación de fibrina) lo cual se ha observado en pacientes con COVID-19, especialmente en las formas graves y presumiblemente relacionado a un estado de hiperfibrinólisis e incremento de la carga inflamatoria, por lo cual, este biomarcador presenta un valor como factor pronóstico y de mortalidad<sup>27</sup>.

A lo largo de la revisión bibliográfica, se encontraron algunas variables con resultados contradictorios en cuanto a su valor como predictor de riesgo entre los diferentes estudios observacionales, explicados en alguna medida por diferencias en las definiciones y en la representación de la muestra y por tanto, el poder discriminatorio para cada cohorte. Entre ellos se encuentra la hipertensión arterial, que no fue identificada como un factor de riesgo en nuestro estudio, o la obesidad, la cual fue identificada como un factor independiente de relativa importancia, en contraste, con lo identificado, por ejemplo, en cohortes europeas<sup>28</sup>. Algunos factores de riesgo como la obesidad han persistido, incluso en la población vacunada. En Brasil, un estudio de cohorte de gran tamaño en individuos vacunados muestra que varias de las comorbilidades identificadas persisten como factores de riesgo para la admisión a UCI, con una interacción importante con el tiempo entre el inicio de síntomas y el requerimiento de hospitalización<sup>29</sup>, variable que no fue medida en nuestro estudio.

La importancia de este estudio radica en la generación de información local de lo ocurrido durante las primeras olas de infección por COVID-19 dentro de un país de medianos ingresos, permitiendo caracterizar la población y reconocer de forma temprana los pacientes con indicadores de deterioro progresivo y formas graves de la enfermedad. Aun en etapa post-inmunización, el comportamiento incierto a largo plazo de individuos susceptibles, junto a el surgimiento de nuevas variantes virales con comportamiento desconocido, precisan de la búsqueda de herramientas de predicción que contribuyan a anticipar desenlaces adversos, optimizar el manejo, trasladar oportunamente a centros de mayor complejidad y, finalmente, administrar mejor los recursos limitados dentro de un sistema de salud.

Las fortalezas de este estudio son su carácter multicéntrico con la inclusión de un hospital universitario de referencia, el tamaño significativo de la muestra con representación de población heterogénea y la evaluación de múltiples variables clínicas y de laboratorio.

Como limitaciones se deben mencionar: primero, se

trata de una cohorte retrospectiva; segundo, existe falta de registro completo de algunas variables; tercero, la presencia de algunas condiciones médicas, especialmente leves, puede subestimarse y no ser registradas por no contar con el diagnóstico previamente; cuarto, las asociaciones presentadas no son necesariamente de causalidad, debido a que pueden existir factores de confusión residuales o no medidos.

En conclusión, los pacientes hospitalizados por COVID-19 requieren ingreso a UCI de manera frecuente, existen factores relacionados con un incremento en este riesgo y que pueden ser usados para definir la mejor estrategia de manejo. Es incierto si la aplicación de estos modelos de predicción del riesgo mejore los desenlaces clínicos por lo que se requiere de mayor información en este campo.

## Referencias bibliográficas

- 1.- Wu Z, McGoogan J M. 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* 2020; 323: 1239-42. doi:10.1001/jama.2020.2648.
- 2.- Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet* 2020; 395: 1054-62. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30566-3.
- 3.- Bhargava A, Fukushima E A, Levine M, Zhao W, Tanveer F, Szpunar S M, et al. Predictors for severe COVID-19 infection. *Clin Infect Dis* 2020; 71: 1962-8. doi: 10.1093/cid/ciaa674.
- 4.- Zhang J, Yu M, Tong S, Liu L Y, Tang L V. Predictive factors for disease progression in hospitalized patients with coronavirus disease 2019 in Wuhan, China. *J Clin Virol* 2020; 127: 104392. doi: 10.1016/j.jcv.2020.104392.
- 5.- Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X, Zhang J, et al. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China. *JAMA* 2020; 323: 1061-9. doi: 10.1001/jama.2020.1585.
- 6.- Grasselli G, Zangrillo A, Zanella A, Antonelli M, Cabrini L, Castelli A, et al. Baseline characteristics and outcomes of 1591 patients infected with SARS-CoV-2 admitted to ICUs of the Lombardy Region, Italy. *JAMA* 2020; 323: 1574-81. doi: 10.1001/jama.2020.5394.
- 7.- Petrilli C M, Jones S A, Yang J, Rajagopalan H, O'Donnell L, Chernyak Y, et al. Factors associated with hospital admission and critical illness among 5279 people with coronavirus disease 2019 in New York City: prospective cohort study. *Br Med J* 2020; 369: m1966. doi: 10.1136/bmj.m1966.
- 8.- Murthy S, Archambault P M, Atique A, Carrier F M, Cheng M P, Codan C, et al. 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* 2021; 9: E181-E188. doi: 10.9778/cmajo.20200250.
- 9.- ARDS Definition Task Force; Ranieri V M, Rubenfeld G D, Thompson B T, Ferguson N D, Caldwell E, et al. Acute respiratory distress syndrome: the Berlin Definition. *JAMA* 2012; 307: 2526-33. doi: 10.1001/jama.2012.5669.
- 10.- Singer M, Deutschman C S, Seymour C W, Shankar-Hari M, Annane D, Bauer M, et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA* 2016; 315: 801-10. doi: 10.1001/jama.2016.0287.
- 11.- Konstantinides S V, Meyer G, Becattini C, Bueno H, Geersing G J, Harjola V P, et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS). *Eur Heart J* 2020; 41: 543-603. doi: 10.1093/eurheartj/ehz405.
- 12.- Castro M C, Gurzenda S, Macario E M, Franca G V A. Characteristics, outcomes and risk factors for mortality of 522 167 patients hospitalised with COVID-19 in Brazil: a retrospective cohort study. *Br Med J Open* 2021; 11: e049089. doi: 10.1136/bmjopen-2021-049089.
- 13.- Salje H, Tran Kiem C, Lefrancq N, Courtejoie N, Bosetti P, Paireau J, et al. Estimating the burden of SARS-CoV-2 in France. *Science* 2020; 369: 208-11. doi: 10.1126/science.abc3517.
- 14.- Grasselli G, Pesenti A, Cecconi M. Critical care utilization for the COVID-19 outbreak in Lombardy, Italy: Early experience and forecast during an emergency response. *JAMA* 2020; 323: 1545-6. doi: 10.1001/jama.2020.4031.
- 15.- Sifuentes-Osornio J, Angulo-Guerrero O, De Anda-Jáuregui G, Díaz-De-León-Santiago J L, Hernández-Lemus E, Benítez-Pérez H, et al. Probability of hospitalisation and death among COVID-19 patients with comorbidity during outbreaks occurring in Mexico City. *J J Glob Health*. 2022 Nov 8;12:05038. doi: 10.7189/jogh.12.05038.
- 16.- Zeiser F A, Donida B, da Costa C A, Ramos G O, Scherer J N, Barcellos N T, et al. First and second COVID-19 waves in Brazil: a cross-sectional study of patients' characteristics related to hospitalization and in-hospital mortality. *Lancet Reg Health Am* 2022; 6: 100107. doi: 10.1016/j.lana.2021.100107.
- 17.- Rodríguez Lima D R, Pinzón Rondón A M, Rubio Ramos C, Pinilla Rojas D I, Nino Orrego M J, Díaz Quiroz M A, et al. Clinical characteristics and mortality associated with COVID-19 at high altitude: a cohort of 5161 patients in Bogota, Colombia. *Int J Emerg Med* 2022; 15: 22. doi: 10.1186/s12245-022-00426-4.
- 18.- Izcovich A, Ragusa M A, Tortosa F, Lavena Marzio M A, Agnoletti C, Bengolea A, et al. Prognostic factors for severity and mortality in patients infected with COVID-19: a systematic review. *PLoS One* 2020; 15: e0241955. doi: 10.1371/journal.pone.0241955.
- 19.- Booth A, Reed A B, Ponzo S, Yassae A, Aral M, Plans D, et al. Population risk factors for severe disease and mortality in COVID-19: A global systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2021; 16: e0247461. doi: 10.1371/journal.pone.0247461.
- 20.- Docherty A B, Harrison E M, Green C A, Hardwick H E, Pius R, Norman L, et al. Features of 20 133 UK patients in hospital with COVID-19 using the ISARIC WHO Clinical Characterisation Protocol: prospective observational cohort study. *BMJ* 2020; 369: m1985. doi: https://doi.org/10.1136/bmj.m1985.
- 21.- Bergman J, Ballin M, Nordstrom A, Nordstrom P. Risk factors for COVID-19 diagnosis, hospitalization, and subsequent all-cause mortality in Sweden: a nationwide study. *Eur J Epidemiol* 2021; 36: 287-98. doi: 10.1007/s10654-021-00732-w.
- 22.- Ng W H, Tipih T, Makoah N A, Vermeulen J G, Goedhals D, Sempa J B, et al. Comorbidities in SARS-CoV-2 patients: a systematic review and meta-analysis. *mBio* 2021; 12. doi: 10.1128/mBio.03647-20.
- 23.- Yu W, Rohli KE, Yang S y Jia P. Impact of obesity on COVID-19 patients. *J Diabetes Complications* 2021; 35: 107817. doi: 10.1016/j.jdiacomp.2020.107817.
- 24.- Lotfi M, Rezaei N. SARS-CoV-2: A comprehensive review from pathogenicity of

- the virus to clinical consequences. *J Med Virol* 2020; 92: 1864-74. doi: 10.1002/jmv.26123.
- 25.- Jang J G, Hur J, Hong K S, Lee W, Ahn J H. Prognostic accuracy of the SIRS, qSOFA, and NEWS for early detection of clinical deterioration in SARS-CoV-2 infected patients. *J Korean Med Sci* 2020; 35: e234. doi: 10.3346/jkms.2020.35.e234.
- 26.- Borges L, Pithon-Curi T C, Curi R y Hatanaka E. COVID-19 and neutrophils: the relationship between hyperinflammation and neutrophil extracellular traps. *Mediators Inflamm* 2020; 2020: 8829674. doi: 10.1155/2020/8829674.
- 27.- Yao Y, Cao J, Wang Q, Shi Q, Liu K, Luo Z, et al. D-dimer as a biomarker for disease severity and mortality in COVID-19 patients: a case control study. *J Intensive Care* 2020; 8: 49. doi: 10.1186/s40560-020-00466-z.
- 28.- Vardavas C I, Mathioudakis A G, Nikitara K, Stamatelopoulos K, Georgiopoulos G, Phalkey R, et al. Prognostic factors for mortality, intensive care unit and hospital admission due to SARS-CoV-2: a systematic review and meta-analysis of cohort studies in Europe. *Eur Respir Rev* 2022; 31 (166) 220098. doi: 10.1183/16000617.0098-2022.
- 29.- Houvessou G M, Vargas P C G, Jacques N, Leventhal D G P. Risk factors for intensive care unit admission and death from COVID-19 in fully vaccinated patients hospitalized for severe COVID-19, Brazil, 2021-2022. *Rev Panam Salud Publica* 2022; 46: e203. doi: 10.26633/RPSP.2022.203.