

Valor pronóstico de los síntomas, bioparámetros y fenotipo en los pacientes con COVID-19

Prognostic value of symptoms, bioparameters and phenotype in patients with COVID-19

Valor prognóstico de síntomas, bioparámetros e fenótipo em pacientes com COVID-19

Liannys Lidia Naranjo Flores ^{1*}  <https://orcid.org/0000-0003-3550-4340>

Julio César González Aguilera ¹  <https://orcid.org/0000-0003-3914-2631>

Adrián Gamboa Suárez ¹  <https://orcid.org/0000-0002-2305-3389>

Luis Ángel Lara Sosa ¹  <https://orcid.org/0009-0002-9203-8016>

Yennis Ladrón de Guevara Álvarez ^{II}  <https://orcid.org/0009-0005-9653-1731>

¹ Universidad de Ciencias Médicas de Granma. Hospital General Provincial “Carlos Manuel de Céspedes”. Bayamo. Granma, Cuba.

^{II} Policlínica “Ernesto Guevara de la Serna”. Río Cauto. Granma, Cuba.

* Autor para la correspondencia. E-mail: liannyslidia@gmail.com

RESUMEN

Entre los síntomas de valor pronóstico de COVID-19 sobresalen la fiebre, la diarrea, el dolor abdominal y la disnea; mientras que los signos pueden ser estertores pulmonares, la hipotensión arterial, hipoxemia, taquipnea y taquicardia. También el fenotipo del paciente puede asociarse con el riesgo de morir. El trabajo se propone como objetivo evaluar la capacidad de un modelo para pronosticar el riesgo de morir en los pacientes con COVID-19, basado en manifestaciones clínicas y fenotipos. Se

realizó un estudio observacional analítico de cohorte en pacientes con COVID-19 atendidos en los servicios del hospital "COVID-19", del hospital provincial general Carlos Manuel de Céspedes del municipio Bayamo, provincia de Granma, desde el 1^{er} de enero 2020 hasta el 31 de diciembre de 2022. El modelo proporcional de Cox probó que la variable de mayor asociación con el riesgo de morir por COVID-19 fue clasificar en fenotipo 5 (Hazard ratio= 8,09; IC 95 % = 3,45-18,92; p = 0,000) seguido de clasificar en fenotipo 4 (Hazard ratio= 2,21; IC95 % = 1,84- 5,79; p = 0,008) y presión arterial \leq 90/60 mmHg (Hazard ratio= 1,49; IC95 % = 1,26-2,63; p=0,008). Ninguno de los síntomas mostró asociación independiente con el pronóstico de muerte por COVID-19. Se demostró la asociación con el riesgo de morir por COVID-19 y clasificar en fenotipo 4 y 5, así como presentar los bioparámetros de hipoperfusión hística. El modelo obtenido puede emplearse para pronosticar la evolución de los individuos con la mencionada enfermedad.

Palabras claves: COVID-19; Factores pronósticos; Síntomas; Bioparámetros; Fenotipo; Mortalidad.

ABSTRACT

Among the symptoms of COVID-19 prognostic value are fever, diarrhea, abdominal pain and dyspnea; while the signs can be pulmonary rales, arterial hypotension, hypoxemia, tachypnea and tachycardia. Also the patient's phenotype may be associated with the risk of death. The work is proposed as an objective to evaluate the ability of a model to predict the risk of dying in patients with COVID-19, based on clinical manifestations and phenotypes. An analytical observational cohort study was carried out in patients with COVID-19 treated in the services of the hospital "COVID-19", of the general provincial hospital Carlos Manuel de Céspedes of Bayamo municipality, Granma province, from January 1, 2020 to December 31, 2022. The Cox proportional model proved that the variable with the highest association with the risk of dying from covid-19 was classifying in phenotype 5 (Hazard ratio= 8.09; 95 % CI= 3.45-18.92; p = 0.000) followed by classifying in phenotype 4 (Hazard ratio= 2.21; 95 % CI= 1.84-5.79; p = 0.008) and blood pressure \leq 90/60 mmHg (Hazard ratio= 1.49; 95 %

CI= 1.26-2.63; $p = 0.008$). None of the symptoms showed independent association with the prognosis of death due to COVID-19. The association with the risk of dying from COVID-19 and phenotype 4 and 5 was demonstrated, as well as the bioparameters of tissue hypoperfusion. The model obtained can be used to predict the evolution of individuals with the aforementioned disease.

Keywords: COVID-19; Prognostic factors; Symptoms; Bioparameters; Phenotype; Mortality.

RESUMO

Entre os sintomas de valor prognóstico da COVID-19 destacam-se febre, diarreia, dor abdominal e dispneia; em quanto os sinais podem ser estertores pulmonares, hipotensão, hipoxemia, taquipneia e taquicardia. Também o fenótipo do paciente pode estar associado ao risco de morrer. O objetivo deste trabalho é avaliar a capacidade de um modelo para prever o risco de morte em pacientes com COVID-19, com base em manifestações clínicas e fenótipos. Um estudo de coorte analítico observacional foi conduzido em pacientes com COVID-19 tratados nos serviços do hospital "COVID-19", do hospital geral provincial Carlos Manuel de Céspedes, no município de Bayamo, província de Granma, de 1º de janeiro de 2020 a 31 de dezembro de 2022. O modelo proporcional de Cox comprovou que a variável com maior associação com o risco de morrer por COVID-19 foi classificada em fenótipo 5 (Hazard ratio= 8,09; IC 95% = 3,45-18,92; $p = 0,000$), seguido do fenótipo 4 (Hazard ratio = 2,21; IC 95 % = 1,84-5,79; $p = 0,008$) e pressão arterial $\leq 90/60$ mmHg (Hazard ratio = 1,49; IC 95 % = 1,26-2,63; $p = 0,008$). Nenhum dos sintomas mostrou uma associação independente com o prognóstico de morte por COVID-19. A associação com o risco de morrer por COVID-19 foi demonstrada e classificada em fenótipos 4 e 5, além de apresentar os bioparâmetros de hipoperfusão hística. O modelo obtido pode ser utilizado para predizer a evolução de indivíduos com a referida doença.

Palavras-chave: COVID-19; Fatores prognósticos; Sintomas; Bioparâmetros; Fenótipo; Mortalidade.

Recibido: 3/7/2023

Aprobado: 5/9/2023

Introducción

La COVID-19 se convirtió rápidamente en una pandemia, con un periodo de enfermedad en promedio hasta de 28 días. La evolución clínica es variada; desde una forma asintomática, hasta la crítica y la muerte.^(1,2)

El espectro clínico es muy diverso. Entre los síntomas de COVID-19 sobresalen la tos, la fiebre, la diarrea, el dolor abdominal, la cefalea, el dolor muscular o articular, la fatiga, la anosmia, la ageusia y la disnea; mientras que los signos pueden ser estertores pulmonares, hipotensión arterial, hipoxemia, taquipnea y taquicardia, entre otros, según la gravedad de la enfermedad.⁽³⁾

Asimismo, dentro del espectro de la enfermedad se han propuesto algunos fenotipos clínicos para guiar la conducta médica y definir grupos de riesgo. Aunque diferentes investigaciones identifican los fenotipos presentes en los pacientes con la COVID-19;⁽⁴⁻⁶⁾ aún la información que brindan es insuficiente sobre su valor para discriminar a los pacientes con mayor riesgo de morir, debido en parte a los criterios de clasificación.

De hecho, se desconoce si mediante un modelo basado en las manifestaciones clínicas y los fenotipos se puede estimar el riesgo de morir en pacientes con COVID-19.

En este sentido, la investigación se propone dar respuesta a tal problemática y su objetivo es evaluar la capacidad de un modelo para pronosticar el riesgo de morir en los pacientes con COVID-19, basado en manifestaciones clínicas y fenotipos.

Métodos

Se realizó un estudio observacional analítico de cohorte en pacientes con COVID-19 atendidos en los servicios del hospital "COVID-19", del hospital provincial general

Carlos Manuel de Céspedes del municipio Bayamo, provincia de Granma, desde el primero de enero 2020 hasta el 31 de diciembre de 2022.

Criterios de entrada y salida de la cohorte:

1. Criterios de entrada a la cohorte
2. Casos diagnosticados con COVID-19 mediante la prueba de reacción en cadena de la polimerasa (PCR).
3. Consentimiento informado del paciente para participar en el estudio, tanto oral como escrito, o del familiar en el caso del paciente no cooperar.

Criterios de salida de la cohorte

1. Voluntad propia del paciente de abandonar el estudio.
2. Los pacientes que fallecieron en las primeras 24 horas del diagnóstico.
3. Pacientes que se trasladaron a otro centro hospitalario durante el período de seguimiento.

Criterios de exclusión: se excluyeron aquellos pacientes en los cuales la muerte ocurrió antes del tiempo necesario para evaluar los factores de riesgo; se trasladaron a otras instituciones o fallecieron por causa de muerte ajena a COVID-19 (trauma, iatrogenia, suicidio, u otras) y mujeres embarazadas.

Tamaño de la muestra

El tamaño de la muestra se determinó mediante el programa EPIDAT 4.1. Para su estimación se consideró los parámetros siguientes: riesgo en expuestos: 20,000 %, riesgo en no expuestos: 2,000 %, razón no expuestos/expuestos: 3,000. Nivel de confianza: 95 %. Potencia: 80 %, expuestos: 33, no expuestos: 99. Total de casos: 132.

Diseño de la investigación.

Búsqueda y selección de los factores de riesgo hipotéticos.

Para decidir aquellas variables que se sometieron a evaluación en la investigación, se realizó una búsqueda exhaustiva y sistemática de todos los artículos potencialmente relevantes; se seleccionaron mediante criterios explícitos y reproducibles, también se

valoró el diseño metodológico; posteriormente se obtuvo la síntesis de los datos obtenidos y la interpretación de los resultados. Para ello se emplearon bases de datos bibliográficas electrónicas como MEDLINE, EMBASE, Hinari, y PubMed Central, Ebsco y SciELO y revisiones sistemáticas de la Cochrane.

Delimitación y operacionalización de las variables para los objetivos:

Variable dependiente: morir por la COVID-19 aguda sí (1) y no (2).

Variables independientes: aquellos factores con posible influencia en el riesgo de morir por la COVID-19, así como su asociación al mal pronóstico. Se operacionalizaron como sigue: (2 = no expuesto; 1= expuestos).

Los síntomas que se evaluaron la posible asociación con el pronóstico de morir fueron los siguientes: disnea (sensación de falta de aire referida por el paciente); fatiga (manifiesta por una incapacidad para el inicio o el mantenimiento de la actividad física habitual del individuo e incluso por fatiga mental (dificultad de concentración, inestabilidad emocional, trastornos de la memoria); cefalea (dolor de cabeza de localización desde los arcos de las cejas hasta la nuca); dolor abdominal (ocurre entre el tórax y las regiones pélvicas, independiente del carácter); diarreas (cambios en la frecuencia de la defecación, consistencia de las heces o ambas); vómitos (independiente del número y frecuencia); artralgias (dolor articular); mialgias (dolor muscular por general de localización imprecisa y profundo) y hemoptisis (expulsión de pequeñas cantidades de sangre junto con esputos o grandes cantidades de sangre al toser de forma intensa).

Estos síntomas fueron los más frecuentes en la población de estudio y se corresponden con los citados por diversas investigaciones. ^(1,7,8)

En cuanto a los bioparámetros se tuvieron en cuenta a: presión arterial en mmHg, la frecuencia cardiaca en latidos por minutos, la frecuencia respiratoria en respiraciones por minutos, la temperatura (fiebre: aumento de la temperatura $\geq 38,3$ °C) y el porcentaje de saturación de oxígeno (≤ 90 %).

Los puntos de corte para la dicotomización de cada uno de los bioparámetros empleados en el análisis estadístico, se establecieron de acuerdo con un método para buscar punto de corte óptimo. ⁽⁹⁾

Los fenotipos se clasificaron según Protocolo de Actuación Nacional para la COVID-19 en su versión 1.5 (disponible en: <https://files.sld.cu/%20editor%20home/%20files/%202020/%2008/%20VERSION-5-DEL-PROTOCOLO-PARA-PUBLICAR-13-DE-AGOSTO-2020.pdf>).

Fenotipo 1. Pacientes clínicamente estables: pacientes ≥ 65 años asintomáticos o con síntomas leves de la COVID-19 sin historia de enfermedades crónicas; o pacientes con historia de enfermedades crónicas controladas, independientemente de la edad.

Fenotipo 2. Pacientes hiperinflamados: presentan biomarcadores inflamatorios o de la coagulación alterados.

Fenotipo 3. Pacientes con enfermedades crónicas descompensadas.

Fenotipo 4. Pacientes con síntomas de la COVID-19 moderado: según los criterios establecidos en la Protocolo Nacional versión 1.5.

Fenotipo 5. Pacientes con síntomas de COVID-19 grave o crítico: según los criterios establecidos en la Protocolo Nacional versión 1.5.

Análisis estadístico

El análisis estadístico comenzó por la caracterización de la muestra, lo que implicó una descripción de todas las variables. Para las variables cuantitativas se determinaron las medias y desviaciones estándar, junto con los valores mínimos y máximos de cada distribución. Para las variables cualitativas se obtuvieron las frecuencias absolutas y relativas (porcentajes).

Análisis bivariado

Se identificó la posible asociación entre las variables consideradas en el estudio y la muerte por COVID-19, mediante técnicas de análisis bivariado. Para la comparación de frecuencias de las variables en vivos y fallecidos, se aplicó la prueba de *Ji* cuadrado de Pearson. Para determinar el grado de asociación de las variables del estudio se calculó el riesgo relativo (RR) con su intervalo de confianza del 95 % (IC 95 %). Para cada variable se probó la hipótesis de que el RR poblacional fuese mayor de 1 con un nivel de significación menor de 0,05.

Análisis multivariado



Se utilizó el modelo de riesgo proporcional de Cox con todas las variables independientes que se asociaron al riesgo de morir según los resultados del análisis bivariado. Se estimaron los coeficientes de regresión (β) del modelo y el error estándar de cada coeficiente (ES). Se probó la significación de cada coeficiente (hipótesis nula $\beta = 0$) con el estadígrafo de Wald y la prueba Ji-cuadrado correspondiente. Se estimaron, además, los cocientes de riesgo (Hazard ratio: HR) como exponente (B) con intervalo de confianza (IC) del 95%. La función de riesgo proporcional de Cox permite modelar el pronóstico de los pacientes con COVID-19 en cada instante del tiempo en función de diferentes covariables. Los cocientes de riesgo (HR) estiman cuántas veces es mayor la probabilidad de morir por COVID-19 en expuestos con respecto a los no expuestos a cada variable, a la vez que se controlan todas las demás.

El ajuste de la función de regresión de Cox, que equivale a la estimación de sus parámetros se realizó por el método de máxima verosimilitud (prueba ómnibus en SPSS). Se consideraron como casos censurados a todos los pacientes que no murieron durante los primeros 30 días de iniciado los síntomas. Aquellos que cumplieron los criterios de salida de la cohorte, también se incluyeron en el análisis multivariado como datos censurados. Todo el análisis estadístico descrito se realizó con software SPSS para Windows versión 27.0.

Control de sesgos

Con el objetivo de aumentar la precisión y exactitud de los datos necesarios para la investigación, se tuvieron en cuenta el control de los sesgos siguientes:

Sesgos de selección: se utilizó la historia clínica hospitalaria de los pacientes (minimizando el uso de la memoria). Dos autores por separado realizaron las entrevistas y luego se confrontaban: se aplicaron cuestionarios estructurados, con el fin de hacer más homogénea la entrevista.

Sesgos de información: se controló mediante el uso de instrumentos de medición validados y de criterios estandarizados en la recogida de la muestra. Se garantizó un adecuado procesamiento de los datos con control de calidad.

Sesgos por precisión: el procesamiento de los resultados se realizó por los autores y un especialista ajeno al estudio (doctor en Ciencias con diplomado en Bioestadística).

Consideraciones éticas

En la presente investigación se cumplieron los preceptos éticos básicos de los procesos investigativos clínico-epidemiológicos de estudios observacionales. La dirección del hospital y el Comité de Ética de Investigaciones del centro dieron su aprobación.

Resultados

Los síntomas más frecuentes fueron la fatiga presente en el 94,2% (324) seguida de la cefalea con un 93,3%; la fiebre fue el signo más relevante con 317pacientes para un 92,2% del total de la muestra investigada. Hubo discreto predominio del sexo masculino con 52,03 % (179 hombres) y la edad media fue de 64,72.

En la tabla 1 se muestra los valores promedios de las variables cuantitativas. Se puede observar que no hubo desviaciones estándares llamativas, por lo que los valores promedios estuvieron cercanos a la media.

Tabla 1. Valores promedios de las variables cuantitativas.

Variables	Mínimo	Máximo	Media	Desviación estándar
Frecuencia respiratoria por minutos	15	42	22,94	4,65
Porcentaje de saturación de O ₂	56	100	93,57	8,17
Frecuencia cardiaca por minutos	61	129	95,21	15,64

La posible asociación de los síntomas con el riesgo de morir en los pacientes con COVID-19 se muestra en la tabla 2. Sobresale la disnea, al elevar el mencionado riesgo a 1,91 (IC 95 % = 1,43-4,02; p = 0,000) seguida de las diarreas (RR = 1,56; IC 95 % = 1,17-2,07; p = 0,005). Los demás síntomas no mostraron asociación significativa, sin embargo el dolor abdominal tuvo una asociación discretamente marginal con el pronóstico de morir, (p = 0,084) por lo que por su valor e importante contribución en la evaluación del paciente con COVID-19 se incluyó en el análisis multivariado. El resto de los factores no mostraron asociación con el peor pronóstico.

Tabla 2. Valor pronóstico de los síntomas en pacientes con COVID-19.

Variab les	Fallecidos	Vivos	Riesgorelativo	Intervalo de confianza del 95%		p
	N ^o (%) n= 133	N ^o (%) n= 211		Límite inferior	Límite superior	
Disnea						
Sí	87 (50,9)	84 (49,1)	1,91	1,43	2,55	0,000
No	46 (26,6)	127 (73,4)				
Diarrea						
Sí	31 (55,4)	25 (44,6)	1,56	1,17	2,07	0,005
No	113 (38,7)	211 (61,3)				
Dolor abdominal						
Sí	9 (60,0)	6 (40,0)	1,59	1,02	2,46	0,083
No	124 (37,7)	205 (62,3)				
Cefalea						
Sí	128 (39,9)	193 (60,1)	1,83	0,83	4,02	0,084
No	5 (21,7)	18 (63,3)				
Hemoptisis						
Sí	9 (52,9)	8 (47,1)	1,39	0,87	2,23	0,215
No	124 (37,9)	203 (62,1)				
Mialgias						
Sí	119 (39,3)	184 (60,7)	1,15	0,73	1,79	0,527
No	14 (34,1)	27 (65,9)				
Fatiga						
Sí	126 (38,9)	198 (61,1)	1,11	0,60	2,05	0,729
No	7 (35,0)	13 (65,0)				
Vómitos						
Sí	22 (38,6)	35 (61,4)	0,99	0,69	1,42	0,991
No	111 (38,7)	176 (61,3)				
Artralgia						
Sí	113 (37,8)	185 (61,1)	0,87	0,61	1,25	0,471
No	20 (43,5)	26 (56,5)				

En la tabla 3 se representa la asociación de los bioparámetros con el pronóstico de los pacientes con COVID-19. La fiebre $\geq 38,3$ °C fue el factor más importante al incrementar el riesgo de casi cuatro veces (RR= 3,98; IC= 1,35-11,94; p= 0,001) en

comparación con los pacientes sin fiebre, seguido del porcentaje saturación de oxígeno $\leq 90\%$ (RR= 2,97; IC= 2,35 a 7,74; $p= 0,001$) ambos de forma muy significativa.

Tabla 3. Valor pronóstico de los bioparámetros en pacientes con COVID-19.

Variables	Fallecidos	Vivos	Riesgo relativo	Intervalo de confianza del 95%		p
	Nº (%) n= 133	Nº (%) n= 211		Límite inferior	Límite superior	
Fiebre $\geq 38,3\text{ }^{\circ}\text{C}$						
Sí	130 (41,3)	185 (58,7)	3,98	1,35	11,94	0,001
No	3 (10,3)	26 (78,3)				
Porcentaje saturación de oxígeno $\leq 90\%$						
Sí	63 (78,8)	17 (21,3)	2,97	2,35	3,74	0,000
No	70 (26,5)	194 (73,5)				
Frecuencia cardiaca ≥ 100 latidos por minuto						
Sí	96 (56,8)	73 (43,2)	2,68	1,96	3,68	0,000
No	37 (21,1)	138 (78,9)				
Frecuencia respiratoria ≥ 25 respiraciones por minuto						
Sí	63 (72,4)	24 (27,6)	2,65	2,09	3,37	0,000
No	70 (27,2)	187 (72,8)				
Presión arterial $\leq 90/60$ mmHg						
Sí	13 (76,5)	4 (23,5)	2,71	1,54	2,81	0,001
No	120 (36,7)	207 (63,3)				

En cuanto a la valoración de los fenotipos (tabla 4) se puede apreciar que al clasificar el paciente con fenotipo 5 el riesgo de morir es superior a ocho (RR= 8,71; IC= 6,01 a 12,65; $p= 0,000$) mientras que el fenotipo 4 incrementó el mencionado riesgo a más de dos veces (RR= 2,05; IC= 1,53 a 2,75; $p= 0,001$). Ningún paciente clasificó en fenotipo 1.

Tabla 4. Valor pronóstico de los fenotipos en pacientes con COVID-19.

Variables	Fallecidos	Vivos	Riesgo relativo	Intervalo de confianza del 95%		p
	Nº (%)	Nº (%)		Límite inferior	Límite superior	

	n= 133	n= 211			superior	
Fenotipo 5						
Sí	108 (94,7)	6 (5,3)	8,71	6,01	12,65	0,000
No	25 (10,9)	205 (89,1)				
Fenotipo 4						
Sí	15 (75,0)	5 (25,0)	2,05	1,53	2,75	0,001
No	118 (36,4)	206 (63,6)				
Fenotipo 3						
Sí	4 (6,9)	54 (93,1)	0,15	0,059	0,397	0,000
No	129 (45,1)	157 (54,9)				
Fenotipo 2						
Sí	6 (3,9)	146 (96,1)	0,06	0,03	0,13	0,000
No	127 (66,1)	65 (33,9)				

La aplicación del modelo multivariado proporcional de Cox (tabla 5) con el propósito de evaluar el efecto independiente de las variables sobre el riesgo de morir por COVID-19, probó que la variable de mayor importancia fue clasificar en el fenotipo 5 (Hazard ratio=8,09; IC 95 %=3,45-18,92; p = 0,000) seguido de clasificar en fenotipo 4 (Hazard ratio=2,21; IC95 %= 1,84-5,79; p = 0,008) y la presión arterial \leq 90/60 mmHg (Hazard ratio= 1,49; IC95 %= 1,26 a 2,63; p = 0,008). Ninguno de los síntomas mostró asociación independiente con el pronóstico de muerte por COVID-19.

Tabla 5. Valor pronóstico de los síntomas, bioparámetros y fenotipo en los pacientes con COVID-19. Modelo multivariado de regresión proporcional de Cox.

Variables	β^*	SE †	p ‡	HR §	Intervalo de confianza del 95,0%	
					Inferior	Superior
Fenotipo 5	2,090	0,43	0,000	8,09	3,45	18,92
Fenotipo 4	0,791	0,49	0,008	2,21	1,84	5,79
Presión arterial \leq 90/60 mmHg	0,491	0,51	0,049	1,49	1,26	2,63
Saturación de oxígeno \leq 90 %	0,399	0,31	0,039	1,33	1,23	2,45
Frecuencia cardiaca \geq 100 latidos por minutos	0,392	0,17	0,033	1,16	1,13	1,62
Disnea	0,384	0,44	0,383	1,46	0,62	3,47
Fiebre	0,071	0,23	0,753	1,07	1,19	1,67

Dolor abdominal	-0,035	0,15	0,820	0,96	0,71	1,31
Diarreas	-0,229	0,22	0,299	0,79	0,51	1,22
Frecuencia respiratoria \geq 25 respiraciones por minuto	-0,509	0,27	0,061	0,60	0,35	1,03

*Coeficientes estimados del modelo. † error estándar ‡significación estadística §hazard ratio.

Discusión

La COVID-19 es una pandemia con elevada morbilidad y mortalidad. Sin embargo, a pesar de una amplia gama de investigaciones, se desconoce con exactitud la contribución independiente de los síntomas, bioparámetros y fenotipo con el riesgo de morir en los pacientes con COVID-19. En este sentido, la presente investigación pretende esclarecer el valor pronóstico de tales indicadores.

La disnea se asoció a un peor pronóstico. Este resultado de muestra que el síntoma se convierte en una evidencia física y señal de mayor compromiso pulmonar y es una de las razones por la cual la mayoría de los pacientes acuden al hospital. Por tal razón amerita una evaluación cuidadosa de los médicos que asisten a estos pacientes.

En el orden fisiopatológico indicaría trastornos de la ventilación alveolar por las razones siguientes: edema pulmonar, exudación de fibrina en los alveolos, formación de membranas hialinas, alteraciones del surfactante pulmonar, atelectasias y daño de la membrana alveolo-capilar, entre otros elementos.⁽¹⁰⁻¹²⁾

Tanto la presencia de diarreas como el dolor abdominal se asociaron con el riesgo de poseer infección por COVID-19.^(4,13-15) Sin embargo, pocas investigaciones han evaluado su contribución con el riesgo de morir,^(16,17) tal como se realizó en la presente serie.

Haciendo un mimetismo patogénico con otras enfermedades virales y la asociación frecuente de síntomas gastrointestinales, los autores de la investigación consideran que ambas manifestaciones pueden contribuir con la muerte a causa del desequilibrio hidroelectrolítico y acidosis metabólica, aunado a los trastornos ventilatorios que

incrementan el riesgo de morir de los pacientes independientemente de edad y sexo. (16-18)

Otros elementos clínicos como la cefalea, la hemoptisis, las artralgias y mialgias no mostraron asociación con el riesgo de morir, lo cual es coincidente con investigaciones precedentes. Así por ejemplo, la cefalea tan común parece ser un factor protector. Algunas explicaciones sobre este hecho serían que podría imitar la aparición de la migraña, en la cual se genera una fuerte inflamación del sistema trigeminovascular, que provoca el dolor. Esta inflamación local cercana a las fosas nasales serviría como sistema inicial de defensa contra el virus, que en las personas con cefalea sería más fuerte. Además, se ha demostrado que los niveles de interleucina-6 (IL) eran más bajos y se mantenían estables a lo largo de la enfermedad. Este hecho apunta a que, en los pacientes con cefalea, la IL-6 se libera en la neuroinflamación local y conlleva a que estas personas no desarrollen tanta inflamación sistémica y tengan una mejor evolución de la enfermedad. (19,20)

La fiebre se asocia con la gravedad y con el riesgo de morir por COVID-19 según algunos estudios, (3,16,17) lo cual es coincidente con la presente serie.

Un estudio reciente confirmó que los niveles séricos de IL-6 eran más elevados en los pacientes con fiebre que en los que no tenían fiebre, (21) lo que corrobora que la fiebre puede estar causada por un nivel elevado de IL-6, la cual es la principal citocina que contribuye a la fiebre y también a la tormenta de citocinas. En conjunto, estos hallazgos sugieren que la fiebre es un importante factor de riesgo no solo de gravedad, sino que podría ser un factor de riesgo de mortalidad. (17,21)

Coincidiendo con la presente investigación varios autores encontraron que la disminución de la saturación de oxígeno incrementa el riesgo de morir en pacientes con COVID-19. (1, 4,22)

Estos resultados tendrían como base biopatogénica el hecho que sustenta que a mayor afectación pulmonar menor saturación de oxígeno, situación que se incrementa en las personas ancianas y con comorbilidad respiratoria y cardiovascular. Además, en la COVID-19 se encontró frecuentemente pacientes sin referir disnea y con saturaciones de oxígeno por debajo del 90% ("hipoxia feliz") en los cuales la mortalidad se elevó.

Por lo cual este síntoma es un marcador fiable y medible de los trastornos fisiopatológicos no solo en los pulmones de los pacientes con COVID-19, sino como señal de la disfunción de otros órganos e indicador de hipoperfusión. ^(11,16-18,22)

El incremento de la frecuencia cardiaca por encima de 100 latidos por minutos se asoció con mayor riesgo de morir, lo cual coincide con la mayoría de las investigaciones. ^(4-6,8)

Varios elementos serían explicaciones al hallazgo antes mencionado, dentro de los que sobresalen: a diferencia de otras infecciones por coronavirus, que causan principalmente infecciones pulmonares, este también se caracterizó por lesiones cardiacas. Como cualquier otra infección, provoca incremento del rendimiento cardiaco, para compensar la mayor demanda de oxígeno del organismo; las alteraciones que se producen por la infección como acidosis, desequilibrio iónico y otras causan aumento de la frecuencia cardiaca. Estos factores conllevan a que el corazón previamente estable se pueda descompensar y que aumente la retención de líquido tanto pulmonar como sistémico. ⁽²³⁻²⁵⁾

Por otra parte, algunos pacientes independientemente de su edad pueden tener una lesión directa sobre el músculo del corazón ocasionado por el propio virus o las defensas del huésped (miocarditis); estado que en sus formas graves puede provocar insuficiencia cardiaca o arritmias peligrosas. ^(24,25)

Uno de los bioparámetros a medir de forma sencilla es la frecuencia respiratoria. En la presente investigación un incremento superior 25 respiraciones por minuto, se asoció a mayor riesgo de morir, lo cual es coincidente con otras investigaciones. ^(4,15,25)

Las explicaciones a estos resultados están en relación con lo comentado antes al referirse al valor patogénico de la disnea y la hipoxemia. ^(10-12,18-22) No obstante, en esta enfermedad la polipnea antecedió por mucho a la disnea, e incluso en el paciente hipoxémico. Los autores de este trabajo consideran que sin dudas el incremento de la frecuencia respiratoria no solo es un parámetro fácil de medir, sino también un indicador precoz de mayor compromiso pulmonar, cardiaco o ambos en pacientes con COVID-19.

La hipotensión arterial se asoció a un peor pronóstico en la presente investigación, lo cual puede ser explicado desde diferentes puntos de vistas: ser expresión de un desequilibrio del medio interno, descompensación de una insuficiencia cardiaca con fracción de eyección reducida subyacente o no diagnosticada, ser secundaria a una lesión miocárdica aguda, como infarto de miocardio, miocarditis, estrés miocárdico; o deberse al efecto de algunos fármacos. ^(22,26,27)

Se pudo evidenciar que los fenotipos 4 y 5 se asociaron a un peor pronóstico. Sin dudas la gravedad de la enfermedad tiene un peso extraordinario en cualquier enfermedad infecciosa y la COVID-19 no es la excepción. En la propia clasificación clínica de la enfermedad se incluyen tanto bioparámetros (hipotensión, hipoxemia, polipnea, entre otros) de mal pronóstico como la magnitud de la afectación pulmonar. ⁽²⁸⁾ Estos aspectos serían explicaciones concretas a los resultados de la presente investigación, lo cual es coincidente con otros autores. ⁽²⁸⁻³¹⁾

El modelo creado, a partir de los factores más relevantes, demostró el valor de la clasificación fenotípica, así como de los biomarcadores que indican hipoperfusión celular. Aunque ya se señalaron varias explicaciones a estos resultados en párrafos anteriores, se debe resaltar que en el orden fisiopatológico la relación de estos factores es muy estrecha y, de hecho, cada uno de ellos tiene asociación directamente proporcional con los otros. ^(30, 31) Sin dudas, la interpretación correcta e identificación oportuna a estas variables de mayor riesgo, permitirían reducir la muerte por la COVID-19.

Novedad y limitaciones

Se estima por primera vez en el país un modelo de riesgo de morir por COVID-19 basado en factores fácil de obtener a la cabecera del paciente, sin necesidad de recursos costosos y que se sustenta en los resultados de la aplicación del método clínico.

Como limitaciones de la investigación se considera a la gran diversidad de los síntomas y signos y las posibles y diversas interpretaciones por los médicos que asisten a los pacientes con la COVID-19; aspectos que pudieran limitar la validez del modelo.

Conclusiones

La presente investigación concluye demostrando la asociación del riesgo de morir por la COVID-19 con los fenotipos 4 y 5 de la enfermedad y los bioparámetros de hipoperfusión hística. El modelo obtenido puede emplearse para pronosticar la evolución de los individuos con la mencionada enfermedad.

Referencias bibliográficas

1. Zheng Z, Peng F, Xu B, Zhao J, Liu H, Peng J, et al. Risk factors of critical & mortal COVID-19 cases: A systematic literature review and meta-analysis. *J Infect.* 2020 Aug; 81(2):e16-e25. [doi: 10.1016/j.jinf.2020.04.021](https://doi.org/10.1016/j.jinf.2020.04.021)
2. Wynants L, Van Calster B, Collins GS, Riley RD, Heinze G, Schuit E, et al. Prediction models for diagnosis and prognosis of covid-19: systematic review and critical appraisal. *BMJ.* 2020; 369:m1328. [doi: 10.1136/bmj.m1328](https://doi.org/10.1136/bmj.m1328).
3. Lee Y, Min P, Lee S, Kim SW. Prevalence and Duration of Acute Loss of Smell or Taste in COVID-19 Patients. *J Korean Med Sci.* 2020; 35(18):e174. [doi: 10.3346/jkms.2020.35.e174](https://doi.org/10.3346/jkms.2020.35.e174).
4. Struyf T, Deeks JJ, Dinnes J, Takwoingi Y, Davenport C, Leeflang MM, et al. Signs and symptoms to determine if a patient presenting in primary care or hospital outpatient settings has COVID-19 disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2020; 7(7):CD013665. [doi: 10.1002/14651858.CD013665](https://doi.org/10.1002/14651858.CD013665).
5. Luszczek ER, Ingraham NE, Karam BS, Proper J, Siegel L, Helgeson ES, et al. Characterizing COVID-19 clinical phenotypes and associated comorbidities and complication profiles. *PLoS One.* 2021; 16(3):e0248956. [doi: 10.1371/journal.pone.0248956](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0248956)
6. Azoulay E, Zafrani L, Mirouse A, Lengliné E, Darmon M, Chevret S. Clinical phenotypes of critically ill COVID-19 patients. *Intensive Care Med.* 2020; 46(8): 1651-2. [doi: 10.1007/s00134-020-06120-4](https://doi.org/10.1007/s00134-020-06120-4).

7. Yuan M, Yin W, Tao Z, Tan W, Hu Y. Association of radiologic findings with mortality of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. PLoS ONE. 2020; 15(3): e0230548. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0230548>.
8. Tomidokoro D, Asai Y, Hayakawa K, Kutsuna S, Terada M, Sugiura W, et al. Comparison of the clinical characteristics and outcomes of Japanese patients with COVID-19 treated in primary, secondary, and tertiary care facilities. J Infect Chemother. 2023; 29: 302-8. <https://doi.org/10.1016/j.jiac.2022.12.003>.
9. Park SE. Epidemiology, virology, and clinical features of severe acute respiratory syndrome -coronavirus-2 (SARS-CoV-2; Coronavirus Disease-19). Clin Exp Pediatr. 2020; 63(4):119-24. [Doi: 10.3345/cep.2020.00493](https://doi.org/10.3345/cep.2020.00493).
10. Mazumdar M, Glassman JR. Categorizing a prognostic variable: review of methods, code for easy implementation and applications to decision-making about cancer treatments. Stat Med. 2000; 19(1): 113-32. [doi: 10.1002/\(sici\)1097-0258\(20000115\)19:1<113::aid-sim245>3.0.co;2-o](https://doi.org/10.1002/(sici)1097-0258(20000115)19:1<113::aid-sim245>3.0.co;2-o).
11. de León-Vidal M, Elias-Sierra R, Rodríguez-Pérez ZI, Estevan-Soto JA, Bordelóis-Abdo MS. Marcadores de oxigenación para la predicción de mortalidad por neumonía causada por la COVID-19. Rev Inf Cient. 2022; 101(6): e3886.
12. Izcovich A, Ragusa MA, Tortosa F, Lavena Marzio MA, Agnoletti C, Bengolea A, et al. Prognostic factors for severity and mortality in patients infected with COVID-19: A systematic review. PLoSOne. 2020; 15(11): e0241955. [doi: 10.1371/journal.pone.0241955](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0241955).
13. López Reyes R, Oscullo G, Jiménez D, Cano I, García Ortega A. Riesgo trombótico y COVID-19: revisión de la evidencia actual para una mejor aproximación diagnóstica y terapéutica. Arch Bronconeumol. 2021; 57(S1): 55-64.
14. Nobel YR, Phipps M, Zucker J, Lebwohl B, Wang TC, Sobieszczyk ME, et al. Gastrointestinal symptoms and COVID-19: case-control study from the United States. Gastroenterology. 2020; 159(1): 373-5. [doi:10.1053/j.gastro.2020.04.017](https://doi.org/10.1053/j.gastro.2020.04.017)
15. Deeks JJ, Dinnes J, Takwoingi Y, Davenport C, Leeflang MM, Spijker R, et al. Diagnosis of SARS-CoV-2 infection and COVID-19: accuracy of signs and symptoms;

- molecular, antigen, and antibody tests; and routine laboratory markers. *Cochrane Database Syst Rev.* 2020; 2020(4): CD013596. [doi:10.1002/14651858.CD013596](https://doi.org/10.1002/14651858.CD013596)
16. Gao YD, Ding M, Dong X, Zhang JJ, Kursat Azkur A, Azkur D, et al. Risk factors for severe and critically ill COVID-19 patients: A review. *Allergy.* 2021; 76(2):428-55. [doi: 10.1111/all.14657](https://doi.org/10.1111/all.14657)
17. Booth A, Reed AB, Ponzio S, Yassaee 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 Mar; 16(3): e0247461. [doi: 10.1371/journal.pone.0247461](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0247461)
18. Hou W, Zhang W, Jin R, Liang L, Xu B, Hu Z. Risk factors for disease progression in hospitalized patients with COVID-19: a retrospective cohort study. *Infect Dis (Lond).* 2020 Jul; 52(7): 498-505. [doi: 10.1080/23744235.2020.1759817](https://doi.org/10.1080/23744235.2020.1759817).
19. Belvis R. Headaches During COVID-19: My Clinical Case and Review of the Literature. *Headache.* 2020; 60(7): 1422-6. [doi: 10.1111/head.13841](https://doi.org/10.1111/head.13841)
20. Mao L, Jin H, Wang M, Hu Y, Chen S, He Q, et al. Neurologic Manifestations of Hospitalized Patients With Coronavirus Disease 2019 in Wuhan, China. *JAMA Neurol.* 2020; 77(6): 683-90. [doi: 10.1001/jamaneurol.2020.1127](https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2020.1127)
21. Russell B, Moss C, Papa S, Irshad S, Ross P, Spicer J, et al. Factors Affecting COVID-19 Outcomes in Cancer Patients: A First Report From Guy's Cancer Center in London. *Front Oncol.* 2020; 10: 1279. [doi: 10.3389/fonc.2020.01279](https://doi.org/10.3389/fonc.2020.01279)
22. Naranjo-Flores L, Álvarez-Aliaga A, González-Aguilera JC, Suárez-Quesada A, Quesada-Vázquez AJ. Asociación de la comorbilidad y biomarcadores con el riesgo de morir por COVID-19 en pacientes graves. *MULTIMED.* 2023; 27: e2911.
23. Hu H, Ma F, Wei X, Fang Y. Coronavirus fulminant myocarditis treated with glucocorticoid and human immunoglobulin. *Eur Heart J.* 2021 Jan 7; 42(2): 206. [doi: 10.1093/eurheartj/ehaa190](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa190)
24. Shi S, Qin M, Shen B, Cai Y, Liu T, Yang F, et al. Association of Cardiac Injury With Mortality in Hospitalized Patients With COVID-19 in Wuhan, China. *JAMA Cardiol.* 2020 Jul 1; 5(7): 802-10. [doi: 10.1001/jamacardio.2020.0950](https://doi.org/10.1001/jamacardio.2020.0950)

-
25. Arentz M, Yim E, Klaff L, Lokhandwala S, Riedo FX, Chong M, et al. Characteristics and outcomes of 21 critically ill patients with COVID-19 in Washington State. JAMA 2020; 323(16): 1612-4. [doi: 10.1001/jama.2020.4326](https://doi.org/10.1001/jama.2020.4326).
26. Obregón-Santos Á, Adolfo-Prohías J, Pérez-Barreda A, Vila-García E. Insuficiencia cardíaca aguda en época de COVID-19. Revista Cubana de Cardiología y Cirugía Cardiovascular. [Internet]. 2020 [citado 16/05/2023]; 26(2). Disponible en: <https://revcardiologia.sld.cu/index.php/revcardiologia/article/view/995>.
27. Salinas-Bostrán A, Sanz-Cánovas J, Pérez-Somarriba J, Pérez-Belmonte LM, Cobos Palacios L, Rubio-Rivas M, et al. Características clínicas y factores de riesgo de mortalidad al ingreso en pacientes con insuficiencia cardíaca hospitalizados por COVID-19 en España. Rev Clin Esp. 2022; 222(5): 255-65. [DOI: 10.1016/j.rce.2021.06.004](https://doi.org/10.1016/j.rce.2021.06.004).
28. National Institutes of Health (US). Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Treatment Guidelines. National Institutes of Health (US). [Internet]. 2021 [citado 13 /09/2023]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK570371/>
29. Zhang R, Ouyang H, Fu L, Wang S, Han J, Huang K, et al. CT features of SARS-CoV-2 pneumonia according to clinical presentation: a retrospective analysis of 120 consecutive patients from Wuhan city. Eur Radiol. 2020; 30(8): 4417-26. [doi: 10.1007/s00330-020-06854-1](https://doi.org/10.1007/s00330-020-06854-1)
30. Casas-Rojo JM, Antón-Santos JM, Millán-Núñez-Cortés J, Lumbreras-Bermejo C, Ramos-Rincón JM, Roy-Vallejo E, et al. Clinical characteristics of patients hospitalized with COVID-19 in Spain: Results from the SEMI-COVID-19 Registry. Rev Clin Esp (Barc). 2020; 220(8): 480-94. [doi: 10.1016/j.rce.2020.07.003](https://doi.org/10.1016/j.rce.2020.07.003).
31. Burke RM, Killerby ME, Newton S, Ashworth CE, Berns AL, Brennan S, et al. Symptom Profiles of a Convenience Sample of Patients with COVID-19 - United States, January-April 2020. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2020; 69(28): 904-8. [doi: 10.15585/mmwr.mm6928a2](https://doi.org/10.15585/mmwr.mm6928a2)

Conflicto de intereses

Los autores no declaran conflictos de intereses.



Contribución de autoría

Liannys Lidia Naranjo Flores: participó en la conceptualización, en la curación de los datos, en el análisis formal de la investigación, en la metodología, en la redacción del borrador original y en la redacción, revisión y edición final del manuscrito.

Julio César González Aguilera: participó en la curación de los datos, en el análisis formal de la investigación y en la redacción, revisión y edición final del manuscrito.

Eduardo René Valdés Ramos: participó en la curación de los datos, en el análisis formal de la investigación y en la redacción final del manuscrito.

Luis Ángel Lara Sosa: participó en la curación de los datos, en el análisis formal de la investigación y edición final del manuscrito.

Adrián Gamboa Suárez: participó en la curación de los datos, en el análisis forma de la investigación y edición final del manuscrito.

Yennis Ladrón de Guevara Álvarez: participó en la curación de los datos, en el análisis formal de la investigación y edición final del manuscrito.