

# Manifestaciones clínicas y predictores de gravedad en pacientes adultos con infección respiratoria aguda por coronavirus SARS-CoV-2

FERNANDO SALDÍAS PEÑAFIEL<sup>1</sup>, ALEJANDRO PEÑALOZA TAPIA<sup>a</sup>, DANIELA FARIAS NESVADBA<sup>a</sup>, KATIA FARCAS OKSENBERG<sup>a</sup>, ANTONIA REYES SÁNCHEZ<sup>a</sup>, JOSEFINA CORTÉS MEZA<sup>a</sup>, BÁRBARA LARA HERNÁNDEZ<sup>2</sup>, PABLO AGUILERA FUENZALIDA<sup>2</sup>, ISABEL LEIVA RODRÍGUEZ<sup>1</sup>

## Clinical features and predictors of severity in 1022 adults with COVID-19

**Background:** In December 2019, coronavirus disease 2019 (COVID-19) emerged in Wuhan city and spread rapidly throughout China and the world. **Aim:** To describe the clinical features, risk factors, and predictors of hospitalization in adult patients treated for acute respiratory infections associated with coronavirus SARS-CoV-2. **Material and Methods:** Descriptive prospective study of ambulatory and hospitalized adult patients with confirmed COVID-19 attended between April 1 and May 31, 2020. Clinical features, chronic comorbidities and demographic data were recorded, and patients were followed for two months as outpatients. **Results:** We assessed 1,022 adults aged  $41 \pm 14$  years (50% men) with laboratory-confirmed COVID-19. One-third had comorbidities, specially hypertension (12.5%), hypothyroidism (6.6%), asthma (5.4%) and diabetes (4.5%). Hospital admission was required in 11%, 5.2% were admitted to critical care unit and 0.9% were connected to mechanical ventilation. Common symptoms included fatigue (55.4%), fever (52.5%), headache (68.6%), anosmia/dysgeusia (53.2%), dry cough (53.4%), dyspnea (27.4%) and diarrhea (35.5%). One third of patients reported persistence of symptoms at one-month follow-up, specially fatigue, cough and dyspnea. In the multivariate analysis, age, fever, cough, dyspnea and immunosuppression were associated with hospitalization and ICU admission. Age, male sex and moderate-severe dyspnea were associated with requirement of mechanical ventilation. The main predictors of prolonged clinical course were female sex, presence of comorbidities, history of dyspnea, cough, myalgia and abdominal pain. **Conclusions:** Clinical features of COVID-19 were highly unspecific. Prediction models for severity, will help medical decision making at the primary care setting.

(Rev Med Chile 2020; 148: 1387-1397)

**Key words:** Coronavirus; SARS-CoV-2; Diagnosis; Prognosis; Predictive Value of Tests.

<sup>1</sup>Departamento de Enfermedades Respiratorias, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile, Santiago, Chile.

<sup>2</sup>Sección de Medicina de Urgencia, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile, Santiago, Chile.

<sup>a</sup>Alumnos de Medicina, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile.

Trabajo no recibió financiamiento. Los autores declaran o tener conflictos de interés.

Recibido el 20 de julio de 2020, aceptado el 15 de octubre de 2020.

Correspondencia a:

Dr. Fernando Saldías Peñafiel  
Departamento de Enfermedades Respiratorias

División de Medicina – Facultad de Medicina

Pontificia Universidad Católica de Chile

Diagonal Paraguay 362 – Sexto Piso, Santiago, Chile.  
fsaldias@med.puc.cl

La ciudad de Wuhan ubicada en la provincia de Hubei, China, ha sido el centro de la atención mundial debido al desarrollo de una enfermedad respiratoria aguda asociada a un nuevo agente patógeno<sup>1</sup>. El 31 de diciembre de

2019, las autoridades sanitarias chinas reportaron un brote de neumonía de causa desconocida en Wuhan, el cual fue vinculado con el mercado mayorista de mariscos y animales silvestres de Huanan<sup>2,3</sup>. El 11 de enero de 2020, los científicos

chinos identificaron y realizaron la secuenciación genómica de una nueva especie de coronavirus de muestras del tracto respiratorio de pacientes con neumonía, el cual fue denominado coronavirus SARS-CoV-2 por el Grupo de Estudio Coronavirus<sup>4</sup> y la entidad clínica fue denominada COVID-19 por expertos de la Organización Mundial de la Salud (*Coronavirus Infectious Disease*, 2019)<sup>5</sup>. A pesar del esfuerzo por detener la transmisión de la enfermedad, la infección se propagó por todo el continente asiático y luego por Europa, América y el resto del mundo. Por este motivo, el 11 de marzo de 2020, la Organización Mundial de la Salud calificó como una pandemia global la situación del COVID-19<sup>6</sup>.

La enfermedad se manifiesta por síntomas respiratorios, digestivos y sistémicos, como malestar general, fiebre, mialgias, cefalea, dificultad respiratoria, tos y diarrea, pudiendo evolucionar a una neumonía grave, síndrome de dificultad respiratoria aguda y síndrome de disfunción orgánica múltiple con alto riesgo de complicaciones y letalidad<sup>7,8</sup>. A medida que aumenta el número de pacientes con COVID-19, también lo hace el número de casos graves que requieren manejo en el hospital (10-15% de los casos reportados). Hasta el momento, no existen medicamentos aprobados que sean específicos para el manejo de esta infección viral<sup>9</sup>. Por lo tanto, el tratamiento de los pacientes con neumonía viral e insuficiencia respiratoria aguda se está convirtiendo en uno de los principales desafíos que enfrentan los equipos de salud y existe la necesidad de emplear predictores clínicos confiables de gravedad de COVID-19 para identificar y tratar a los pacientes más graves en la etapa inicial de la enfermedad.

Al 20 de julio de 2020 se habían reportado 14.538.115 personas infectadas por el coronavirus SARS-CoV-2 en el mundo, afectando a alrededor de 200 países, y 606.922 habían fallecido por esta condición (4,2% de los casos reportados)<sup>10</sup>. En nuestro país, se han reportado 333.029 casos, 1.753 pacientes hospitalizados en la unidad de cuidados intensivos, 1.469 conectados a ventilación mecánica por insuficiencia respiratoria aguda y 8.633 pacientes han fallecido por esta condición, especialmente adultos mayores, portadores de enfermedades respiratorias, cardiovasculares y metabólicas crónicas, y pacientes inmunocomprometidos<sup>11</sup>.

El propósito del estudio es describir las manifestaciones clínicas, factores de riesgo y predictores de hospitalización en los pacientes adultos atendidos por infección respiratoria aguda asociada al coronavirus SARS-CoV-2 en la Red de Salud UC Christus.

## Pacientes y Métodos

Se evaluaron los pacientes adultos atendidos por síntomas respiratorios agudos (fiebre, mialgias, congestión nasal, rinorrea, odinofagia, anosmia/disgeusia, disnea y tos) sugerentes de infección respiratoria aguda por coronavirus SARS-CoV-2 o ser contacto estrecho de paciente con COVID-19 en el Servicio de Urgencia del Hospital Clínico de la Red de Salud UC Christus entre el 1º de Abril y 31 de Mayo de 2020. Se incluyeron en el estudio los pacientes mayores de 18 años con infección respiratoria aguda por coronavirus confirmado mediante la técnica de reacción en cadena de la polimerasa (PCR) en tiempo real de hisopado nasofaríngeo de coronavirus SARS-CoV-2. El examen microbiológico, validado por el Instituto de Salud Pública, Santiago, Chile, fue realizado en los laboratorios de virología y microbiología de la institución. El protocolo fue aprobado por el Comité de Ética de la institución, respetando los deberes y derechos de los pacientes (Ley N° 20.584), resguardando la confidencialidad de los antecedentes clínicos.

En los pacientes ingresados en el protocolo se consignaron los siguientes antecedentes clínicos: edad, sexo, comorbilidades, consumo de tabaco y alcohol, programa de inmunizaciones antiinfluenza y antineumocócica, cuadro clínico de presentación (se empleó un cuestionario estandarizado de síntomas basados en la definición de casos recomendada por la Organización Mundial de la Salud<sup>6</sup> y el Ministerio de Salud de Chile<sup>11</sup>), factores de riesgo (viaje al extranjero  $\leq$  14 días y contacto estrecho con paciente COVID-19), lugar de tratamiento (ambulatorio, sala de cuidados generales, unidad de cuidado intermedio [UTIM] o unidad de cuidado intensivo [UCI]).

La magnitud de la disnea fue clasificada en tres categorías, basados en los siguientes criterios: disnea leve: sensación de dificultad respiratoria al caminar rápido o en pendiente; disnea moderada: dificultad respiratoria al caminar en plano

una cuadra o subir un tramo de escaleras; disnea grave: dificultad respiratoria en reposo, al vestirse, bañarse, comer o dormir.

En los pacientes con infección respiratoria grave hospitalizados se revisaron los exámenes de laboratorio (hemograma, proteína C reactiva, procalcitonina, gases arteriales, función renal, dímero-D, ferritina, pruebas hepáticas y de coagulación), exámenes microbiológicos y estudio de imágenes (radiografía o tomografía helicoidal de tórax) solicitados en la admisión al hospital. Se consignó el tratamiento antibiótico administrado en la admisión al hospital, complicaciones en la evolución (insuficiencia renal aguda, shock séptico, conexión a ventilador mecánico, insuficiencia cardíaca, isquemia miocárdica, arritmias, embolia pulmonar, obstrucción bronquial) y la letalidad en el hospital y seguimiento a 30 días.

Se realizó seguimiento clínico telefónico a todos los pacientes a las 4-6 y 8-10 semanas de iniciado el cuadro clínico para describir la evolución y velocidad de resolución de los síntomas y la aparición de complicaciones en el seguimiento a un mes.

### Análisis estadístico

Los resultados fueron expresados como valores promedio  $\pm$  desviación estándar para las variables numéricas de distribución normal y en porcentaje para las medidas en escala nominal. Las variables de distribución desconocida fueron consignadas como mediana y rangos intercuartílicos. Las variables cualitativas fueron comparadas mediante la prueba de chi cuadrado y el test exacto de Fisher, y las variables continuas según su distribución con la prueba t de Student o la prueba de Mann-Whitney. Las variables clínicas asociadas al riesgo de hospitalización, admisión a unidad de paciente crítico (UTIM-UCI), uso de ventilación mecánica y evolución clínica prolongada (duración de los síntomas  $\geq$  21 días) fueron sometidas a análisis univariado y multivariado en un modelo de regresión logística (modalidad *stepwise*) que permitió el control simultáneo de múltiples factores. Así, los parámetros que no agregaron valor predictivo no fueron retenidos en el modelo. Se calcularon las razones de probabilidades (*odds ratio*) e intervalos de confianza (IC) para el 95%. Las diferencias entre las variables fueron consideradas significativas con un valor de  $p < 0,05$ . Las curvas receptor operador (ROC) de algunos predictores

de gravedad permitieron comparar la capacidad para predecir los distintos eventos adversos. Para ello, se describió el área bajo la curva ROC, el intervalo de confianza del 95% y valor de p. Para ello se utilizó el programa estadístico SPSS 25.0 (SPSS Inc, IBM Company, Chicago).

### Resultados

Se evaluaron 1.022 pacientes adultos con infección respiratoria aguda por coronavirus SARS-CoV-2, edad media  $40,6 \pm 14,1$  años (rango: 18-93), 6% eran adultos mayores de 65 años, 49,6% sexo masculino, 14,2% fumadores activos, un tercio de los casos reportaron enfermedades preexistentes, especialmente hipertensión arterial (12,5%), hipotiroidismo (6,6%), asma bronquial (5,4%), diabetes mellitus (4,5%) y obesidad (3,5%) (Tabla 1). El 89,1% de los casos fueron manejados en el ámbito ambulatorio, 5,7% en la sala de cuidados generales y 5,2% en la unidad de cuidado intermedio o intensivo. Los pacientes hospitalizados fueron tratados con oxigenoterapia, 4,3% con cánula de alto flujo y 0,9% requirieron conexión a ventilador mecánico, la estadía media en el hospital fue  $10,7 \pm 12,6$  días (rango: 1-90) y tres pacientes fallecieron en el seguimiento a 30 días.

Las principales manifestaciones clínicas de COVID-19 reportadas fueron malestar general (75,4%), mialgias (61,2%), fatigabilidad (55,4%), anorexia (30,6%), fiebre (52,5%), escalofríos (34,6%), cefalea (68,6%), congestión nasal (37,6%), anosmia/disgeusia (53,2%), tos (53,4%), disnea (27,4%) y diarrea (35,5%) (Tabla 2). La duración media de los síntomas a la toma del examen de PCR de hisopado nasofaríngeo fue  $3,7 \pm 4,6$  días, la temperatura máxima cuantificada fue  $38,3 \pm 0,6$  °C (rango: 37,5-41) y la duración media de los síntomas fue  $12,1 \pm 9,4$  días (rango: 0-60). El 10,6% de los pacientes evaluados era asintomático, un tercio refirió  $\geq 10$  síntomas y un tercio de los pacientes refirió persistencia de los síntomas en el seguimiento a un mes, especialmente fatiga, malestar torácico, disnea y tos. Los principales factores de riesgo de contagio identificados fueron el viaje reciente al extranjero (7,9%) y el contacto estrecho sin elementos de protección personal con paciente cursando COVID-19 (53,2%).

Los principales predictores clínicos de hos-

**Tabla 1. Características clínicas de los pacientes adultos con infección respiratoria aguda por coronavirus SARS-CoV-2 atendidos en la Red de Salud UC Christus**

Características	N ( $\bar{x} \pm DE$ )	Porcentaje (Rango)
N	1.022	
Edad	40,6 $\pm$ 14,1	18 - 93
Grupos etarios		
18 - 44 años	666	65,2
45 - 64 años	294	28,8
$\geq$ 65 años	62	6,0
Sexo (Masculino/Femenino)	507-515	49,6-50,4
Consumo de tabaco: No fuma-exfumador-fumador activo	641-236-145	62,7-23,1-14,2
Vacuna antiinfluenza-2020	530	51,9
Comorbilidades	337	33,0
Enfermedad cardiovascular	20	2,0
Enfermedad respiratoria crónica	65	6,3
Hipertensión arterial	128	12,5
Hipotiroidismo	67	6,6
Diabetes mellitus-Resistencia a la insulina	46/31	4,5/3,0
Dislipidemia	30	2,9
Obesidad	36	3,5
Trastorno del ánimo	26	2,5
Inmunosupresión	24	2,3
Reflujo gastroesofágico	16	1,6
Enfermedad neurológica crónica	13	1,3
Enfermedad del tejido conectivo	9	0,9
Embarazo	8	0,8
Uso de fármacos IECA	65	6,4
Lugar de manejo		
Ambulatorio	911	89,1
Sala de cuidados generales	58	5,7
Unidad de Cuidados Intermedios	30	2,9
Unidad de Cuidados Intensivos	23	2,3
Estadía en el hospital (días)	10,7 $\pm$ 12,6	1 - 90
Uso cánula de alto flujo - Ventilación mecánica	44-9	4,3-0,9
Fallecidos en el seguimiento a 30 días	3	0,3

Nota: IECA: Inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina.

pitalización y admisión a la unidad de cuidado crítico en pacientes adultos con COVID-19 fueron la edad, enfermedades preexistentes, especialmente hipertensión arterial, diabetes mellitus, dislipidemia, obesidad, enfermedad neurológica

crónica, inmunosupresión y depresión; junto con la historia de malestar general, fatigabilidad, mialgias, anorexia, fiebre, escalofríos, tos, disnea, náuseas y vómitos (Tabla 3). Los pacientes adultos con COVID-19 que consultaron por fiebre, tos

**Tabla 2. Manifestaciones clínicas de los pacientes adultos con infección respiratoria aguda por coronavirus SARS-CoV-2 atendidos en la Red de Salud UC Christus**

Características	N ( $\bar{x} \pm DE$ )	Porcentaje (Rango)
N	1.022	
Duración de los síntomas antes de la PCR (días)	3,7 $\pm$ 4,6	0 - 38
Manifestaciones clínicas		
Malestar general	771	75,4
Mialgias	625	61,2
Fatigabilidad	566	55,4
Sensación febril	537	52,5
Escalofríos	354	34,6
Cefalea	701	68,6
Congestión nasal	384	37,6
Odinofagia	322	31,5
Pérdida de olfato y gusto	544	53,2
Otalgia	123	12,0
Tos	546	53,4
Expectoración	176	17,2
Disnea leve-moderada-severa	174/60/46	17,0/5,9/4,5
Sibilancias	72	7,0
Dolor torácico	53	5,2
Dolor dorsal/lumbar	19	1,9
Anorexia	313	30,6
Nauseas	215	21,0
Vómitos	88	8,6
Diarrea	363	35,5
Dolor abdominal	175	17,1
Lesiones eritematosas cutáneas	31	3,0
Mareos	18	1,8
Hemoptisis	12	1,2
Temperatura máxima (°C)	38,3 $\pm$ 0,6	37,5 - 41,0
Número de síntomas		
Asintomático	108	10,6
1 - 3 síntomas	105	10,2
4 - 6 síntomas	205	20,1
7 - 9 síntomas	278	27,2
$\geq$ 10 síntomas	326	31,9
Duración de los síntomas (días)	12,1 $\pm$ 9,4	0 - 60
Factores de riesgo		
Viaje al extranjero $\leq$ 14 días	81	7,9
Contacto estrecho de COVID-19	544	53,2

**Tabla 3. Predictores clínicos de hospitalización en los pacientes adultos con infección respiratoria aguda por coronavirus SARS-CoV-2 atendidos en la Red de Salud UC Christus. Análisis univariado**

Características	Manejo ambulatorio N ( $\bar{x} \pm DE$ )	Manejo en el hospital N ( $\bar{x} \pm DE$ )	p
N	911	111	
Edad (años)	39,4 $\pm$ 13,6	50,6 $\pm$ 14,4	< 0,0001
Sexo (Masculino/Femenino)	449 - 462	58 - 53	0,5554
Duración de los síntomas antes de la toma de la PCR (días)	3,7 $\pm$ 4,6	4,2 $\pm$ 3,9	0,2725
Consumo de tabaco: Exfumador-fumador activo	207- 134	29 - 11	0,3441
Comorbilidades	268	69	< 0,0001
Enfermedad cardiovascular	17	2	0,9623
Enfermedad respiratoria crónica	57	8	0,6986
Hipertensión arterial	93	35	< 0,0001
Hipotiroidismo	55	12	0,0552
Diabetes mellitus-Resistencia a la insulina	57	21	< 0,0001
Dislipidemia	23	7	0,0259
Obesidad	26	10	0,0009
Trastorno del ánimo	18	8	0,0010
Inmunosupresión	10	11	< 0,0001
Reflujo gastroesofágico	12	4	0,0671
Enfermedad neurológica crónica	7	7	< 0,0001
Enfermedad del tejido conectivo	6	3	0,0296
Embarazo	5	3	0,0151
Uso de fármacos IECA	49	16	0,0002
Manifestaciones clínicas			
Malestar general	671	100	0,0001
Mialgias	540	85	0,0004
Fatigabilidad	489	77	0,0017
Sensación febril	450	87	< 0,0001
Escalofríos	292	62	< 0,0001
Cefalea	631	70	0,1841
Congestión nasal	356	28	0,0045
Odinofagia	284	38	0,5126
Pérdida de olfato y gusto	494	51	0,0989
Otalgia	113	10	0,2996
Tos	462	84	< 0,0001
Expectoración	139	25	0,0491
Disnea leve-moderada-severa	147-42-19	27-18-27	< 0,0001
Dolor torácico	44	9	0,1416
Dolor dorsal/lumbar	12	1	0,7119
Anorexia	253	60	< 0,0001
Náuseas	166	49	< 0,0001
Vómitos	66	22	< 0,0001
Diarrea	316	47	0,1118
Dolor abdominal	143	32	0,0005
Lesiones eritematosas cutáneas	27	4	0,7107
Mareos	17	1	0,4657
Hemoptisis	6	6	< 0,0001
Temperatura máxima (°C)	38,2 $\pm$ 0,6	38,8 $\pm$ 0,7	< 0,0001
Número de síntomas	7,0 $\pm$ 4,2	9,3 $\pm$ 4,1	< 0,0001
Asintomático	103	5	
1 - 3 síntomas	102	3	
4 - 6 síntomas	190	15	
7 - 9 síntomas	242	36	
$\geq$ 10 síntomas	274	52	
Duración de los síntomas (días)	11,4 $\pm$ 9,0	19,2 $\pm$ 9,8	< 0,0001
Factores de riesgo			
Viaje al extranjero $\leq$ 14 días	73	8	0,7668
Contacto estrecho de COVID-19	496	48	0,0256

Nota: X  $\pm$  DE: Promedio  $\pm$  Desviación estándar; PCR: Reacción en cadena de la polimerasa; IECA: Inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina.

y disnea en forma simultánea tuvieron mayor riesgo de hospitalización, con una sensibilidad de 78,4% (IC95% 69,6-85,6), especificidad de 61,3% (IC95% 58,0-64,4), valor predictivo positivo: 19,8% (IC95% 17,8-21,9) y valor predictivo negativo: 95,9% (IC95% 94,2-97,1). Además, la magnitud de los síntomas reportados, la temperatura máxima cuantificada y la duración de los síntomas se asociaron al riesgo de hospitalización.

En el análisis multivariado, los principales predictores clínicos de hospitalización fueron la

edad, fiebre, tos, disnea, náuseas e historia de inmunosupresión; agregándose en la admisión a la unidad de paciente crítico la historia de escalofríos e hipertensión arterial (Tablas 4 y 5). La historia de congestión nasal se asoció a menor riesgo de hospitalización y admisión a UTIM-UCI.

Los principales predictores clínicos de conexión a ventilador mecánico fueron la edad, sexo masculino e historia de disnea moderada-grave (Tabla 6) y los principales predictores de evolución clínica prolongada fueron la historia de disnea,

**Tabla 4. Predictores clínicos de hospitalización en los pacientes adultos con infección respiratoria aguda por coronavirus SARS-CoV-2 atendidos en la Red de Salud UC Christus. Análisis multivariado**

Predictores clínicos de hospitalización	Coficiente	Error estándar	Odds ratio	IC95%	p
Edad	0,0461	0,0081	1,05	1,03 - 1,06	< 0,0001
Congestión nasal	-1,0110	0,2643	0,36	0,22 - 0,61	0,0001
Fiebre	0,8475	0,2735	2,33	1,37 - 3,99	0,0019
Tos	0,5564	0,2731	1,74	1,02 - 2,98	0,0416
Disnea	1,4080	0,2486	4,09	2,51 - 6,66	< 0,0001
Nauseas	0,9442	0,2442	2,57	1,59 - 4,15	0,0001
Inmunosupresión	1,6783	0,5331	5,36	1,88 - 15,23	0,0016

**Tabla 5. Predictores clínicos de hospitalización en la unidad de cuidados intermedios o intensivos en los pacientes adultos con infección respiratoria aguda por coronavirus SARS-CoV-2 atendidos en la Red de Salud UC Christus. Análisis multivariado**

Predictores clínicos de admisión a UTIM-UCI	Coficiente	Error estándar	Odds ratio	IC95%	p
Edad	0,0518	0,0124	1,05	1,03 - 1,08	< 0,0001
Escalofríos	1,1719	0,34614	3,23	1,64 - 6,36	0,0007
Congestión nasal	-0,9923	0,3769	0,37	0,18 - 0,78	0,0085
Disnea	1,7889	0,3536	5,98	2,99 - 11,97	< 0,0001
Hipertensión arterial	0,8019	0,3803	2,23	1,06 - 4,69	0,0350
Inmunosupresión	1,7368	0,5936	5,68	1,77 - 18,17	0,0034

**Tabla 6. Predictores clínicos de conexión a ventilación mecánica en los pacientes adultos con infección respiratoria aguda por coronavirus SARS-CoV-2 atendidos en la Red de Salud UC Christus. Análisis multivariado**

Predictores clínicos de conexión a ventilación mecánica	Coficiente	Error estándar	Odds ratio	IC95%	p
Edad	0,0549	0,0214	1,06	1,01 - 1,10	0,0105
Sexo masculino	2,1311	1,0805	8,42	1,01 - 70,0	0,0486
Disnea moderada-grave	2,8088	0,7419	16,59	3,88 - 71,0	0,0002

**Tabla 7. Predictores clínicos de persistencia de los síntomas ( $\geq 21$  días) en los pacientes adultos con infección respiratoria aguda por coronavirus SARS-CoV-2 atendidos en la Red de Salud UC Christus. Análisis multivariado**

Predictores clínicos de persistencia de los síntomas ( $\geq 21$ días)	Coefficiente	Error estándar	Odds ratio	IC95%	p
Sexo femenino	0,70991	0,18722	2,03	1,41 - 2,94	0,0001
Comorbilidad	0,52728	0,19174	1,69	1,16 - 2,47	0,0060
Disnea	0,93797	0,19110	2,56	1,76 - 3,72	< 0,0001
Tos	0,59895	0,20863	1,82	1,21 - 2,74	0,0041
Mialgias	0,77880	0,23296	2,18	1,38 - 3,44	0,0008
Dolor abdominal	0,72018	0,20706	2,06	1,37 - 3,08	0,0005

**Tabla 8. Descripción del área bajo la curva receptor operador (AUC) de los principales predictores clínicos de hospitalización, admisión a unidad de paciente crítico, conexión a ventilación mecánica y evolución clínica prolongada en los pacientes adultos con infección respiratoria aguda por coronavirus SARS-CoV-2 atendidos en la Red de Salud UC Christus**

Predictores clínicos	Hospitalización AUC (IC95%, p)	Admisión a UTIM-UCI AUC (IC95%, p)	Uso de ventilación mecánica AUC (IC95%, p)	Evolución prolongada AUC (IC95%, p)
Edad	0,72 (0,69-0,75, p < 0,0001)	0,78 (0,76-0,81, p < 0,0001)	0,80 (0,77-0,82, p < 0,0001)	0,59 (0,55-0,62, p: 0,0002)
Sexo masculino* o femenino**	0,52 (0,48-0,54, p: 0,5564)	0,56 (0,53-0,58, p: 0,1032)	0,70 (0,67-0,73, p: 0,0004)*	0,59 (0,56-0,63, p < 0,0001)**
Fiebre-Tos-Disnea	0,76 (0,73-0,79, p < 0,0001)	0,80 (0,77-0,82, p < 0,0001)	0,74 (0,71-0,77, p: 0,0212)	0,70 (0,67-0,73, p < 0,0001)
Número síntomas	0,65 (0,62-0,68, p < 0,0001)	0,64 (0,61-0,67, p < 0,0001)	0,54 (0,51-0,57, p: 0,5815)	0,72 (0,69-0,75, p < 0,0001)

Nota: AUC: Área bajo la curva receptor operador; IC95%: Intervalo de confianza del 95%; UTIM: Unidad de cuidados intermedio; UCI: Unidad de cuidados intensivos.

tos, mialgias, dolor abdominal, sexo femenino y presencia de comorbilidades (Tabla 7).

En la Tabla 8 se describe el área bajo la curva receptor operador de los principales predictores clínicos de hospitalización, admisión a unidad de paciente crítico, conexión a ventilador mecánico y evolución prolongada ( $\geq 21$  días).

## Discusión

Las principales manifestaciones clínicas reportadas por los pacientes adultos con infección respiratoria aguda por coronavirus SARS-CoV-2 fueron malestar general, fatigabilidad, anorexia, fiebre, mialgias, escalofríos, cefalea, congestión

nasal, odinofagia, anosmia/disgeusia, tos, disnea y síntomas digestivos, tales como náuseas, vómitos y diarrea, similar a lo descrito en los estudios internacionales<sup>6-9,12-16</sup>. En varios modelos predictivos del diagnóstico de COVID-19 empleados en los servicios de atención primaria se incluye la edad, sexo, historia de fatigabilidad, fiebre, escalofríos, cefalea, disnea, alteración de los signos vitales y el antecedente de contacto estrecho sin usar elementos de protección personal con paciente cursando COVID-19<sup>17-21</sup>. Cabe mencionar que las manifestaciones clínicas de la enfermedad son inespecíficas y similares a las descritas en otras infecciones respiratorias agudas virales, incluyendo el virus influenza, SARS-CoV y MERS-CoV<sup>8,9,12-16</sup>.

En esta cohorte, el 10% de los pacientes era

asintomático, dos tercios eran adultos jóvenes (18-44 años), un tercio tenía comorbilidades, especialmente cardiovasculares, respiratorias y metabólicas crónicas, la duración media de los síntomas fueron dos semanas y un tercio de los pacientes persistía con síntomas respiratorios o sistémicos en el seguimiento a 30 días. El 10% de los pacientes evolucionó con neumonía multilobar e insuficiencia respiratoria aguda siendo tratados en el hospital con oxigenoterapia (máscara de Venturi, cánula de alto flujo o ventilación mecánica), posición en prono vigil o sedado y antibióticos sistémicos, la estadía media en el hospital fueron diez días y tres pacientes fallecieron en el seguimiento a 30 días. Los pacientes hospitalizados por insuficiencia respiratoria aguda y neumonía viral refirieron persistencia de los síntomas respiratorios y sistémicos después del alta hospitalaria durante períodos de tiempo más prolongados comparado con los pacientes de manejo ambulatorio (Tabla 3). Han sido escasos los estudios que han examinado la velocidad de resolución de los síntomas en pacientes adultos con COVID-19. En un estudio italiano, Carfi y cols. comunicaron persistencia de los síntomas respiratorios y sistémicos en una proporción significativa de los pacientes hospitalizados por COVID-19 grave en el seguimiento a 2-3 meses, en la evaluación ambulatoria referían persistencia de fatigabilidad, disnea, artralgias, dolor torácico y tos<sup>22</sup>.

Similar a lo descrito en nuestra cohorte, el espectro clínico de COVID-19 varía desde individuos asintomáticos en buenas condiciones generales que son capaces de transmitir la infección en la comunidad, a individuos con infección respiratoria aguda de gravedad leve a moderada de manejo ambulatorio hasta pacientes con neumonía multilobar y falla respiratoria aguda que requieren ser tratados en el hospital, los cuales tienen mayor riesgo de complicaciones y letalidad<sup>6-10,12-16</sup>.

Los principales predictores clínicos de hospitalización y admisión a la unidad de paciente crítico por neumonía viral y falla respiratoria aguda fueron la edad, presencia de comorbilidades, especialmente hipertensión arterial, diabetes mellitus, enfermedad neurológica crónica y estados de inmunosupresión asociados a neoplasias y enfermedades autoinmunes. La historia de malestar general, fatigabilidad, anorexia, fiebre, mialgias, escalofríos, tos, disnea y síntomas digestivos altos se asociaron significativamente al riesgo de hospi-

talización y admisión a UTIM-UCI. Los hallazgos descritos coinciden con los comunicados en varios modelos predictivos pronósticos de COVID-19 que incluyen la edad, sexo, comorbilidades (hipertensión arterial, diabetes mellitus, enfermedades respiratorias crónicas), junto a exámenes de laboratorio (lactato deshidrogenasa sérica, proteína C reactiva, recuento de linfocitos, entre otros) y la extensión de los infiltrados pulmonares en la tomografía computarizada de tórax<sup>23-32</sup>.

La edad, la historia de fiebre, tos y disnea moderada-grave y la magnitud de los síntomas respiratorios y sistémicos reportados por los pacientes se asociaron significativamente con el riesgo de hospitalización, admisión a la unidad de paciente crítico y la presencia de síntomas prolongados en el seguimiento clínico ambulatorio (Tabla 8). Similar a lo descrito por otros autores<sup>26,28,31</sup>, la edad, sexo masculino y la disnea moderada-grave se asociaron al riesgo de conexión a ventilación mecánica debido a la extensión de la neumonía e insuficiencia respiratoria aguda severa.

La edad, sexo femenino, presencia de comorbilidades, fiebre, tos, disnea, magnitud de los síntomas y la admisión al hospital por COVID-19 moderada-grave se asociaron a síntomas prolongados en el seguimiento ambulatorio; destacando un tercio de los pacientes que persistían con síntomas respiratorios y sistémicos en el seguimiento a un mes.

Los modelos predictivos han permitido estratificar la gravedad de los enfermos con infección respiratoria aguda por coronavirus SARS-CoV-2 en los servicios de atención primaria, decidir el lugar de manejo (ambulatorio u hospitalizado) y planificar el tratamiento, optimizando el uso de recursos sanitarios siempre escasos y muy demandados en tiempos de pandemia.

La infección respiratoria aguda por coronavirus SARS-Cov-2 se ha convertido en un grave problema de salud pública a nivel mundial, las características patogénicas del virus, las manifestaciones clínicas inespecíficas, los mecanismos de contagio mediante gotitas y su largo período de incubación han facilitado su propagación, dificultando el control de la infección en la comunidad. La pesquisa precoz de los casos y su trazabilidad, la cuarentena preventiva con medidas de aislamiento social implementadas en la población, el uso de mascarillas y lavado frecuente de manos han demostrado ser efectivas en la contención de

la propagación de la infección en la comunidad, en espera del desarrollo de terapias antivirales y vacunas que sean efectivas contra este nuevo patógeno respiratorio. La edad, presencia de comorbilidades y la magnitud de los síntomas respiratorios y sistémicos se han asociado a mayor riesgo de complicaciones, admisión hospitalaria y letalidad.

## Referencias

1. Tan WJ, Zhao X, Ma XJ, Wang W, Niu P, Xu W, et al. A novel coronavirus genome identified in a cluster of pneumonia cases - Wuhan, China 2019–2020. *China CDC Weekly* 2020; 2: 61-2.
2. Zhu N, Zhang D, Wang W, Li X, Yang B, Song J, et al. A novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med* 2020; 382: 727-33.
3. The 2019-nCoV Outbreak Joint Field Epidemiology Investigation Team, Li Q. Notes from the field: an outbreak of NCIP (2019-nCoV) infection in China - Wuhan, Hubei Province, 2019–2020. *China CDC Weekly* 2020; 2: 79-80.
4. Chan JF, Kok KH, Zhu Z, Chu H, To KK, Yuan S, et al. Genomic characterization of the 2019 novel human-pathogenic coronavirus isolated from a patient with atypical pneumonia after visiting Wuhan. *Emerg Microbes Infect.* 2020; 9: 221-36.
5. WHO. Novel Coronavirus-China. 2020. <https://www.who.int/csr/don/12-january-2020-novel-coronavirus-china/en/>. Acceso el 8 de julio de 2020.
6. World Health Organization. WHO announces COVID-19 outbreak a pandemic. <http://www.euro.who.int/en/health-topics/health-emergencies/coronavirus-covid-19/news/news/2020/3/who-announces-covid-19-outbreak-a-pandemic> Acceso el 8 de julio de 2020.
7. Pascarella G, Strumia A, Piliago C, Bruno F, Del Buono R, Costa F, et al. COVID-19 diagnosis and management: A comprehensive review. *J Intern Med*;10.1111/ joim.13091.
8. Li LQ, Huang T, Wang YQ, Wang ZP, Liang Y, Huang TB, et al. COVID-19 patients' clinical characteristics, discharge rate, and fatality rate of meta-analysis. *J Med Virol* 2020; 92: 577-83.
9. Li H, Liu SM, Yu XH, Tang SL, Tang CK. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): Current status and future perspectives. *Int J Antimicrob Agents* 2020; 55: 105951.
10. Johns Hopkins University. Coronavirus Resource Center. Coronavirus COVID-19 Global Cases by the Center for Systems Science and Engineering at Johns Hopkins University. <https://coronavirus.jhu.edu/map.html> acceso el 20 de julio de 2020.
11. Departamento de Epidemiología del Ministerio de Salud, Santiago, Chile. Plan de acción coronavirus COVID-19. <https://www.gob.cl/coronavirus/cifrasoficiales/> acceso 20 de julio de 2020.
12. Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, Liang WH, Ou CQ, He JX, et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N Engl J Med* 2020;382:1708-20.
13. Jiang F, Deng L, Zhang L, Cai Y, Cheung CW, Xia Z. Review of the clinical characteristics of coronavirus disease 2019 (COVID-19). *J Gen Intern Med* 2020. PMID: 32133578.
14. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet* 2020; 395: 497-506.
15. Chen N, Zhou M, Dong X, Qu J, Gong F, Han Y, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet* 2020; 395: 507-13.
16. 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.
17. DeCaprio D, Gartner J, Burgess T, Kothari S, Sayed S, McCall CJ. Building a COVID-19 vulnerability index. *arXiv e-prints* 2020. <https://arxiv.org/abs/2003.07347>.
18. Meng Z, Wang M, Song H, Guo S, Zhou Y, Li W, et al. Development and utilization of an intelligent application for aiding COVID-19 diagnosis. *medRxiv* 2020. doi:10.1101/2020.03.18.20035816.
19. Song CY, Xu J, He JQ, Lu YQ. COVID-19 early warning score: a multiparameter screening tool to identify highly suspected patients. *medRxiv* 2020. doi:10.1101/2020.03.05.20031906.
20. Sun Y, Koh V, Marimuthu K, Ng OT, Young B, Vasoo S, et al. Epidemiological and clinical predictors of COVID-19. *Clin Infect Dis* 2020;ciaa322.
21. Zhou Y, Yang Z, Guo Y, Geng S, Gao S, Ye S, et al. A new predictor of disease severity in patients with COVID-19 in Wuhan, China. *medRxiv* 2020. doi:10.1101/2020.03.24.20042119.
22. Carfi A, Bernabei R, Landi F, for the Gemelli against COVID-19 post-acute care study group. Persistent symptoms in patients after acute COVID-19. *JAMA* 2020 Jul 9; e2012603.
23. Xie J, Hungerford D, Chen H, Abrams ST, Li S, Wang G, et al. Development and external validation of a prognostic multivariable model on admission for hospitalized

- patients with COVID-19. medRxiv 2020. doi:10.1101/2020.03.28.20045997.
24. Bai X, Fang C, Zhou Y, Bai S, Liu Z, Chen Q, et al. Predicting COVID-19 malignant progression with AI techniques. medRxiv 2020. doi:10.1101/2020.03.20.2003732.
  25. Caramelo F, Ferreira N, Oliveiros B. Estimation of risk factors for COVID-19 mortality - preliminary results. medRxiv 2020. doi:10.1101/2020.02.24.20027268.
  26. Gong J, Ou J, Qiu X, Jie Y, Chen Y, Yuan L, et al. A tool to early predict severe 2019-novel coronavirus pneumonia (covid-19): a multicenter study using the risk nomogram in Wuhan and Guangdong, China. medRxiv 2020. doi:10.1101/2020.03.17.20037515.
  27. Lu J, Hu S, Fan R, Liu Z, Yin X, Wang Q, et al. ACP risk grade: a simple mortality index for patients with confirmed or suspected severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 disease (COVID-19) during the early stage of outbreak in Wuhan, China. medRxiv 2020. doi:10.1101/2020.02.20.20025510.
  28. Qi X, Jiang Z, Yu Q, Shao C, Zhang H, Yue H, et al. Machine learning-based CT radiomics model for predicting hospital stay in patients with pneumonia associated with SARS-CoV-2 infection: a multicenter study. medRxiv 2020. doi:10.1101/2020.02.29.20029603.
  29. Yan L, Zhang HT, Xiao Y, Wang M, Sun C, Liang J, et al. Prediction of criticality in patients with severe Covid-19 infection using three clinical features: a machine learning-based prognostic model with clinical data in Wuhan. medRxiv 2020. doi:10.1101/2020.02.27.20028027.
  30. 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: e0230548.
  31. Shi Y, Yu X, Zhao H, Wang H, Zhao R, Sheng J. Host susceptibility to severe COVID-19 and establishment of a host risk score: findings of 487 cases outside Wuhan. Crit Care 2020; 24 (1): 108.
  32. Huang H, Cai S, Li Y, Li Y, Fan Y, Li L, et al. Prognostic factors for COVID-19 pneumonia progression to severe symptom based on the earlier clinical features: a retrospective analysis. medRxiv 2020. doi:10.1101/2020.03.28.20045989.