

Evaluación de la gravedad en el paciente adulto inmunocompetente hospitalizado por neumonía adquirida en la comunidad por coronavirus SARS-CoV-2

FERNANDO SALDÍAS PEÑAFIEL¹, ALEJANDRO PEÑALOZA TAPIA^a, DANIELA FARÍAS NESVADBA^a, KATIA FARCAS OKSENBERG^a, ANTONIA REYES SÁNCHEZ^a, JOSEFINA CORTÉS MEZA^a, GERARDO SALINAS ROSSEL^b, ISABEL LEIVA RODRÍGUEZ¹

Severity of community-acquired pneumonia due to coronavirus SARS-CoV-2 in immunocompetent hospitalized adult patients

*The acute respiratory illness caused by coronavirus SARS-CoV-2 (COVID-19) has spread throughout the world, causing significant morbidity and mortality. **Objectives:** To assess clinical and laboratory variables measured at hospital admission associated with clinically relevant adverse outcomes in patients hospitalized with community-acquired pneumonia caused by coronavirus SARS-CoV-2. **Methods:** We conducted a descriptive prospective study in adult patients hospitalized due to COVID-19-associated pneumonia at the UC Christus Health Network. The adverse events examined were ICU admission, need for mechanical ventilation, prolonged length of stay, and hospital mortality. We analyzed predictive variables using univariate and multivariate analysis in a logistic regression model. **Results:** We evaluated 710 COVID-19-associated pneumonia hospitalized patients aged 59 ± 17 years; 55% were males. 76% of the cohort presented comorbidities, mainly hypertension (45%), diabetes (24%), and hypothyroidism (10%); 42% of the cohort received treatment in critical care units, 16.3% required mechanical ventilation, the mean hospital stay was 15 days, and 11.4% died in the hospital. Age, comorbidities, especially cardiovascular, metabolic, and chronic kidney disease, altered mental status and vital signs (tachypnea, hypoxemia) at hospital admission, renal failure, and elevated biomarkers of systemic inflammation were associated with ICU admission, prolonged hospital stay, and death. Men had a higher risk of ICU admission, connection to mechanical ventilation, and prolonged hospital stay but did not have higher fatalities. **Conclusion:** Age, male sex, comorbidities, altered mental status and vital signs, renal dysfunction, and elevation of inflammatory parameters were associated with a higher risk of severe COVID-19. These may serve as useful baseline parameters in developing prediction tools for COVID-19 prognosis.*

(Rev Med Chile 2023; 151: 1207-1220)

Key words: coronavirus; COVID-19; SARS-CoV-2; Risk factors; Prognosis; Mortality.

¹Departamento de Enfermedades Respiratorias, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile, Santiago, Chile.
^aInternos de Medicina, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile.
^bInterno de Medicina, Facultad de Medicina, Universidad de Chile.

Recibido el 4 de octubre de 2021, aceptado el 24 de julio de 2023.

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

RESUMEN

La enfermedad respiratoria aguda por coronavirus SARS-CoV-2 (COVID-19) se ha extendido por el mundo, ocasionando morbilidad y mortalidad significativas. **Objetivos:** Examinar las variables clínicas y de laboratorio medidas en la admisión al hospital que permiten predecir eventos adversos clínicamente relevantes en pacientes adultos hospitalizados por neumonía adquirida en la comunidad por coronavirus SARS-CoV-2. **Métodos:** Estudio clínico prospectivo realizado en pacientes adultos hospitalizados por neumonía asociada a COVID-19 atendidos en Red de Salud UC Christus. Los eventos adversos examinados fueron la admisión a UTIM/UCI, necesidad de ventilación mecánica, estadía prolongada y mortalidad en el hospital. Las variables predictoras fueron sometidas a análisis univariado y multivariado en un modelo de regresión logística. **Resultados:** Se evaluaron 710 pacientes hospitalizados por NAC asociada a COVID-19, edad: 59 ± 17 años, 55% varones, 76% tenía comorbilidades, especialmente hipertensión (45%), diabetes (24%) e hipotiroidismo (10%); 42% fueron manejados en UTIM/UCI, 16,3% requirieron ventilación mecánica, la estadía media en el hospital fue 15 días y 11,4% fallecieron en el hospital. La edad, comorbilidades, especialmente cardiovascular, metabólica y renal crónica, alteración estado mental y signos vitales (taquipnea, hipoxemia), falla renal y los biomarcadores de inflamación sistémica se asociaron a mayor riesgo de admisión a unidad de paciente crítico, estadía prolongada y muerte en el hospital. Los varones tuvieron mayor riesgo de admisión a UTIM/UCI, conexión a ventilador mecánico y estancia prolongada en el hospital, pero no tuvieron mayor letalidad. **Conclusión:** La edad, sexo masculino, comorbilidades, alteración del estado mental y signos vitales, disfunción renal y elevación de los parámetros inflamatorios permitió predecir el riesgo de complicaciones y muerte en pacientes adultos hospitalizados por neumonía asociada a COVID-19.

Palabras clave: coronavirus; COVID-19; SARS-CoV-2; Factores de Riesgo; Pronóstico; Mortalidad.

La enfermedad respiratoria aguda por coronavirus SARS-CoV-2 (COVID-19) se ha convertido en un problema de salud pública mundial, con importantes dimensiones sanitarias, económicas y educacionales¹⁻³. La enfermedad se ha propagado rápidamente por el mundo, ocasionando desde una infección asintomática hasta una infección pulmonar extensa con compromiso radiográfico multilobar e insuficiencia respiratoria aguda grave¹⁻⁵. En ausencia de tratamiento específico eficaz, COVID-19 puede causar una enfermedad grave con elevado riesgo de complicaciones y muerte especialmente en los grupos de alto riesgo, tales como adultos mayores, inmunocomprometidos y portadores de enfermedades cardiovasculares respiratorias y metabólicas crónicas^{4,5}. Los principales predictores clínicos de mal pronóstico que se han asociado a un elevado riesgo de complicaciones y muerte entre

los pacientes con COVID-19 son la enfermedad cardiovascular y respiratoria crónica, hipertensión arterial y diabetes mellitus, alteración de los signos vitales (taquicardia, taquipnea y fiebre), disnea, neumonía multilobar, hipoxemia, leucocitosis y linfopenia, alteración de las pruebas hepáticas, disfunción renal y elevación de los parámetros inflamatorios en la admisión al hospital⁶⁻¹¹. El desarrollo y uso de predictores clínicos para evaluar el pronóstico de los pacientes con COVID-19 podría ser de gran utilidad para el manejo clínico, ayudando a reducir la tasa de complicaciones y mortalidad asociadas a esta condición. La identificación oportuna de los pacientes en riesgo de desarrollar neumonía e insuficiencia respiratoria aguda asociada a COVID-19 permitiría decidir el lugar de manejo, planificar el estudio diagnóstico y orientar el tratamiento, disminuyendo la morbimortalidad asociada a esta condición. Han

sido escasos los estudios publicados en el medio nacional que han examinados los factores de riesgo asociados a COVID-19 grave¹²⁻¹⁴.

El curso clásico de la enfermedad grave se inicia con un cuadro similar a la gripe con síntomas constitucionales, respiratorios y digestivos, luego aparece dificultad respiratoria y tos alrededor de la semana y el paciente se hospitaliza por agravación de los síntomas respiratorios durante la segunda semana, requiriendo manejo de la insuficiencia respiratoria aguda en unidades de paciente crítico^{4,5}. El riesgo de complicaciones y muerte se eleva en forma significativa en los pacientes hospitalizados por neumonía e insuficiencia respiratoria aguda asociada a COVID-19.

El propósito del estudio es examinar los factores de riesgo y predictores de gravedad en pacientes adultos hospitalizados por infección respiratoria aguda por coronavirus SARS-CoV-2 atendidos durante la fase inicial de la pandemia en la Red de Salud UC Christus.

Pacientes y Métodos

Estudio clínico prospectivo no intervencional, donde se evaluaron los pacientes adultos inmunocompetentes hospitalizados por neumonía e insuficiencia respiratoria aguda por coronavirus SARS-CoV-2 en el Hospital Clínico de la Red de Salud UC Christus entre el 1° de Abril y 30 de Septiembre de 2020. Se incluyeron en el estudio los pacientes mayores de 18 años con síntomas respiratorios sugerentes de infección respiratoria aguda por coronavirus e infiltrados pulmonares en la radiografía de tórax, en quienes se confirmó el diagnóstico mediante el examen de reacción en cadena de la polimerasa (PCR) en tiempo real de hisopado nasofaríngeo de coronavirus SARS-CoV-2. El examen microbiológico fue realizado en los laboratorios de virología y microbiología de la Institución. Se excluyeron del estudio los pacientes menores de 18 años, pacientes adultos inmunocomprometidos u hospitalizados por neumonía no asociada a COVID-19 y aquellos con diagnóstico confirmado de COVID-19 en la consulta en el servicio de urgencia sin evidencias de neumonía o criterios de gravedad de manejo ambulatorio. El protocolo fue aprobado por el Comité de Ética en Investigación de la Institución, resguardando la confidencialidad de los antecedentes clínicos

de los pacientes, y los procedimientos del estudio respetaron normas éticas concordantes con la Declaración de Helsinki (actualizada en 2013).

En los pacientes ingresados en el protocolo se consignaron los siguientes antecedentes clínicos: edad, sexo, comorbilidades, consumo de tabaco, cuadro clínico de presentación (se empleó un cuestionario estandarizado de síntomas basados en la definición de casos recomendada por la Organización Mundial de la Salud¹⁵ y el Ministerio de Salud de Chile¹⁶), estado mental, signos vitales, estudio de imágenes (radiografía de tórax y/o TAC de tórax) y exámenes de laboratorio (hemograma, glicemia, función renal, pruebas hepáticas, albuminemia, gases arteriales, proteína C reactiva sérica, procalcitonina sérica, dímero D, ferritina sérica, pruebas de coagulación) medidos en la admisión al hospital. El estudio de imágenes fue informado por el médico radiólogo del Servicio de Radiología. Además, se consignaron el lugar manejo (sala, unidad de cuidados intermedios-UTIM o unidad de cuidados intensivos-UCI), la estadía hospitalaria, admisión a UTIM/UCI, uso de cánula nasal de alto flujo de oxígeno (CNAF), ventilación no invasiva (VNI), conexión a ventilador mecánico (VM) y la mortalidad en el hospital.

Análisis estadístico

Los resultados fueron expresados como valores promedio \pm desviación estándar para las variables numéricas de distribución normal y en porcentaje para las variables 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 y de laboratorio medidas en la admisión al hospital asociadas a estadía hospitalaria prolongada (mayor de 2 semanas), admisión a UTIM/UCI, conexión a ventilador mecánico y muerte en el hospital fueron sometidas a análisis univariado y multivariado en un modelo de regresión logística (modalidad *stepwise*) que permitió el control simultáneo de múltiples factores. Las diferencias entre las variables fueron consideradas significativas con un valor de $p < 0,05$. En el análisis se utilizó el programa estadístico SPSS 27.0 (SPSS Inc, IBM Company, Chicago).

Resultados

Se evaluaron 710 pacientes adultos inmunocompetentes hospitalizados por neumonía adquirida en la comunidad por coronavirus SARS-CoV-2 e insuficiencia respiratoria aguda en el Hospital Clínico de la Red de Salud UC Christus, edad: 59 ± 17 años (rango: 18-100), dos tercios eran adultos en etapa laboral productiva y un tercio adultos mayores de 65 años, 55,2% sexo masculino, 16,6% habían fumado, 76,2% tenía enfermedades preexistentes, especialmente hipertensión arterial (45,4%), diabetes mellitus (24,1%), hipotiroidismo (10,3%), dislipidemia

(8,9%) y asma bronquial (5,6%) (Tabla 1). El 57,6% de los casos fueron manejados en la sala de cuidados generales, 21,7% en la unidad de cuidados intermedios y 20,7% en la unidad de cuidados intensivos. La estancia media en el hospital fueron $15,3 \pm 19,1$ días (rango: 1-183), 26,2% fueron manejados con cánula nasal de alto flujo de oxígeno, 16,3% requirieron conexión a ventilación mecánica y 11,4% fallecieron en el hospital. La mortalidad difirió según el lugar de manejo, fallecieron el 4,9% de los pacientes manejados en sala, 13,6% en la UTIM y 27,2% en la UCI.

Las principales manifestaciones clínicas reportadas por los pacientes hospitalizados

Tabla 1. Características clínicas de los pacientes adultos hospitalizados por neumonía adquirida en la comunidad por coronavirus SARS-CoV-2 en la Red de Salud UC Christus

Características	N (X ± DE) M (RIC)	Porcentaje (Rango)
N	710	
Edad (años)	59,5 (48,0, 70,0)	18 - 100
Grupos etarios		
18 - 44 años	147	20,7
45 - 64 años	296	41,7
≥ 65 años	267	37,6
Sexo (Masculino/Femenino)	392-318	55,2-44,8
Consumo de tabaco: No fuma-exfumador-fumador activo	592-81-37	83,4-11,4-5,2
Vacuna antiinfluenza-2020	137/371	36,9
Trazabilidad (PCR-Hospitalización) (días)	2,0 ± 4,4	0 - 23
Comorbilidades	541	76,2
Enfermedad cardiovascular	80	11,3
Enfermedad respiratoria crónica	74	10,4
Hipertensión arterial	322	45,4
Diabetes mellitus	171	24,1
Dislipidemia	63	8,9
Hipotiroidismo	73	10,3
Neoplasia	48	6,8
Enfermedad renal crónica	43	6,1
Enfermedad neurológica crónica	42	5,9
Enfermedad del tejido conectivo	38	5,4
Enfermedad hepática crónica	16	2,3
Lugar de manejo		
Sala de cuidados generales	409	57,6
Unidad de Cuidados Intermedios	154	21,7
Unidad de Cuidados Intensivos	147	20,7
Estadía en el hospital (días)	9,0 (5,0, 17,0)	1 - 183
Uso cánula de alto flujo - Ventilación mecánica	186-116	26,2-16,3
Fallecidos en el hospital	81	11,4

Nota: X: Promedio, DE: Desviación estándar, M: Mediana, RIC: Rango intercuartílico.

con infección respiratoria aguda por coronavirus-SARS-CoV-2 fueron disnea (66%), fiebre (63%), tos (59%), mialgias (45%), fatigabilidad (40%), cefalea (27%), anorexia (22%), anosmia/disgeusia (12%), escalofríos (11%) y síntomas digestivos (náuseas, vómitos y/o diarrea) (25%) (Tabla 2). La duración media de los síntomas antes de la hospitalización fue $7,0 \pm 5,2$ días y el inter-

valo medio entre el examen de PCR de hisopado nasofaríngeo y la admisión al hospital fue $2,0 \pm 4,4$ días. Las principales alteraciones de los signos vitales medidos en la admisión al hospital fueron taquicardia (43%), taquipnea (85%), fiebre (39%) e hipoxemia (89%).

Las principales variables clínicas asociadas a la admisión a la unidad de paciente crítico (UTIM/

Tabla 2. Manifestaciones clínicas y exámenes de laboratorio de los pacientes adultos hospitalizados por neumonía adquirida en la comunidad aguda por coronavirus SARS-CoV-2 en la Red de Salud UC Christus

Características	N M (RIC)	Porcentaje (Rango)
N	710	
Duración síntomas antes de la hospitalización (días)	7,0 (3,0, 10,0)	0 - 40
Manifestaciones clínicas		
Disnea	465	65,5
Sensación febril	450	63,4
Malestar general	447	63,0
Tos	418	58,9
Mialgias	319	44,9
Fatigabilidad	286	40,3
Cefalea	193	27,2
Anorexia	158	22,2
Diarrea	117	16,5
Odinofagia	114	16,1
Expectoración	100	14,1
Pérdida de olfato y gusto	86	12,1
Nauseas	84	11,8
Escalofríos	77	10,8
Dolor abdominal	65	9,2
Congestión nasal	62	8,7
Vómitos	55	7,7
Hemoptisis	11	1,5
Signos vitales en la admisión al hospital		
Frecuencia cardíaca (latidos/minuto)	97,0 (85, 109)	47 - 166
Presión arterial sistólica (mmHg)	129,0 (119, 142)	60 - 225
Presión arterial diastólica (mmHg)	75,0 (67,0, 83,0)	36 - 142
Frecuencia respiratoria (ciclos/minuto)	26,0 (21,0, 32,0)	12 - 56
Temperatura (°C)	37,1 (36,3, 38,0)	34,8 - 39,9
Hipoxemia (PaO ₂ < 60 mmHg)	629/710	88,6
Exámenes laboratorio en la admisión al hospital		
Hematocrito (%)	39,9 (36,2, 43,0)	10,5 - 55,9
Hemoglobina (g/dL)	13,5 (12,2, 14,6)	3,4 - 19,8
Leucocitos (células/mm ³)	7600 (5500, 10500)	1.100 - 39.200
Neutrófilos (células/mm ³)	5975 (3950, 8845)	810 - 81.400
Linfocitos (células/mm ³)	870 (585, 1230)	80 - 26.660
Plaquetas (células/mm ³)	222.000 (166.000, 279.000)	28.000 - 859.000
Nitrógeno ureico sérico (mg/dL)	15,0 (11,0, 22,0)	2 - 143
Proteína C reactiva (mg/dL)	9,87 (4,6, 17,9)	0,05 - 55,76
Dímero D (ng/mL)	1.070 (670, 1827)	149,2 - 87.424
Ferritina sérica (ng/mL)	1.031 (527, 1827)	12 - 9.046
Deshidrogenasa láctica sérica (U/L)	332,0 (248, 444)	99 - 3.734

UCI) fueron la edad, sexo masculino, duración de los síntomas, antecedente de enfermedad cardiovascular, respiratoria, metabólica, renal o hepática crónica; alteración del estado mental y los signos vitales (fiebre, taquipnea e hipoxemia) medidos en la admisión al hospital, la presencia de neumonía multilobar y derrame pleural, y en los exámenes de laboratorio: leucocitosis, neutrofilia, linfopenia, disfunción renal, hipoalbuminemia, hiperglicemia, hiperuricemia, proteína C reactiva, dímero D, ferritina y LDH sérica elevados (ver anexos).

En el análisis multivariado, las variables clínicas y de laboratorio asociadas a la admisión a la unidad de paciente crítico fueron el sexo

masculino, hipertensión arterial y enfermedad renal crónica, taquipnea, neutrofilia, linfopenia, hipoxemia, nitrógeno ureico sérico y proteína C reactiva sérica elevados (Tabla 3).

Los principales predictores clínicos de COVID-19 grave y riesgo de muerte en el hospital fueron la edad, enfermedad cardiovascular, metabólica, renal o neurológica crónica, compromiso de conciencia, taquipnea, hipoxemia, neumonía multilobar, derrame pleural, leucocitosis, neutrofilia, falla renal, hipoalbuminemia, hiperglicemia, hiperuricemia, hipoprotrombinemia, proteína C reactiva, procalcitonina, dímero D, ferritina y LDH sérica elevados (Tabla 4).

Tabla 3. Variables clínicas asociadas a la admisión a la unidad de cuidados intermedios o intensivos en pacientes adultos hospitalizados por infección respiratoria aguda por coronavirus SARS-CoV-2 en la Red de Salud UC Christus. Análisis multivariado

Predictores clínicos de admisión a UTIM/UCI	Coefficiente	Error estándar	Odds ratio	IC95%	p
Sexo masculino	0,6868	0,2070	1,99	1,33 - 2,98	0,0009
Hipertensión arterial	0,6568	0,2069	1,93	1,29 - 2,89	0,0015
Enfermedad renal crónica	1,1608	0,5386	3,19	1,11 - 9,17	0,0312
Frecuencia respiratoria	0,0527	0,0149	1,05	1,02 - 1,08	0,0004
Recuento de neutrófilos	0,0001	0,0001	1,001	1,000 - 1,001	0,0084
Recuento de linfocitos	-0,0003	0,0001	0,99	0,98 - 0,99	0,0419
Hipoxemia	2,9338	1,0398	18,80	2,45 - 144,2	0,0048
Nitrógeno ureico sérico	0,0241	0,0101	1,02	1,01 - 1,04	0,0171
Proteína C reactiva	0,0335	0,0117	1,03	1,01 - 1,06	0,0042

Área bajo la curva receptor operador (AUC): 0,81 (IC95% 0,76-0,84). Nota: UTIM: Unidad de Cuidados Intermedios, UCI: Unidad de Cuidados Intensivos, Odds ratio: Razón de probabilidades, IC95%: Intervalo de confianza del 95%.

Tabla 4. Predictores de gravedad medidos en la admisión al hospital en pacientes adultos hospitalizados por neumonía adquirida en la comunidad por coronavirus SARS-CoV-2 en la Red de Salud UC Christus. Análisis multivariado

Predictores clínicos de mortalidad	Coefficiente	Error estándar	Odds ratio	IC95%	p
Edad	0,0993	0,0152	1,11	1,07 - 1,14	< 0,0001
Enfermedad cardiovascular	0,8427	0,4051	2,32	1,05 - 5,13	0,0375
Derrame pleural	1,9143	0,6998	6,78	1,72 - 26,73	0,0062
Nitrógeno ureico sérico	0,0320	0,0093	1,03	1,01 - 1,05	0,0006
Albuminemia	-1,0267	0,3489	0,36	0,18 - 0,71	0,0033
Deshidrogenasa láctica	0,0029	0,0009	1,003	1,001 - 1,005	0,0017

Área bajo la curva receptor operador (AUC): 0,91 (IC95% 0,88-0,93). Nota: Odds ratio: Razón de probabilidades, IC95%: Intervalo de confianza del 95%.

La edad, sexo masculino, estado de conciencia, frecuencia respiratoria, función renal, elevación de los parámetros inflamatorios (recuento de neutrófilos y proteína C reactiva sérica), hipoalbuminemia e hiperglicemia se asociaron al riesgo de conexión a ventilación mecánica (Tabla 5).

En el análisis multivariado, las variables clínicas y de laboratorio asociadas a la estancia hospitalaria prolongada (mayor de dos semanas) fueron el sexo masculino, el antecedente de comorbilidad

o enfermedad renal crónica, duración de los síntomas antes de la hospitalización, compromiso de conciencia, taquipnea, hipoxemia, hiponatremia, nitrógeno ureico sérico y proteína C reactiva sérica elevados (Tabla 6).

En la Tabla 7 se describe la relación entre la edad y el riesgo de eventos adversos asociados a COVID-19. Los adultos mayores tuvieron mayor uso de recursos sanitarios (admisión a UTIM/UCI y estadía prolongada en el hospital) y mayor riesgo de muerte en el hospital.

Tabla 5. Variables clínicas asociadas a la conexión a ventilación mecánica en pacientes adultos hospitalizados por neumonía adquirida en la comunidad por coronavirus SARS-CoV-2 en la Red de Salud UC Christus. Análisis multivariado

Predictores de conexión a ventilador mecánico	Odds ratio	IC95%	p
Edad	1,13	1,02 - 1,24	0,0221
Sexo masculino	1,92	1,12 - 3,29	0,0186
Frecuencia respiratoria	1,05	1,02 - 1,08	0,0040
Compromiso de conciencia	2,98	1,60 - 5,52	0,0006
Recuento de neutrófilos	1,01	1,00 - 1,01	0,0459
Nitrógeno ureico sérico	1,02	1,01 - 1,03	0,0031
Proteína C reactiva	1,03	1,02 - 1,05	0,0414
Albuminemia	0,47	0,27 - 0,83	0,0195
Glicemia	1,01	1,01 - 1,02	0,0064

Área bajo la curva receptor operador (AUC): 0,82 (IC95% 0,79-0,85). Nota: Odds ratio: Razón de probabilidades, IC95%: Intervalo de confianza del 95%.

Tabla 6. Variables clínicas asociadas a la estadía prolongada en el hospital en pacientes adultos hospitalizados por neumonía adquirida en la comunidad por coronavirus SARS-CoV-2 en la Red de Salud UC Christus. Análisis multivariado

Predictores de estadía prolongada en el hospital	Coefficiente	Error estándar	Odds ratio	IC95%	p
Sexo masculino	0,5266	0,2155	1,69	1,11 - 2,58	0,0146
Comorbilidad	0,6895	0,2721	1,99	1,17 - 3,40	0,0113
Enfermedad renal crónica	1,4602	0,4362	4,31	1,83 - 10,12	0,0008
Duración de los síntomas	-0,0810	0,0233	0,92	0,88 - 0,96	0,0005
Compromiso de conciencia	0,5104	0,2655	1,67	1,01 - 2,80	0,0500
Frecuencia respiratoria	0,0396	0,0142	1,04	1,01 - 1,07	0,0053
Hipoxemia	2,3686	0,8342	10,68	2,08 - 54,79	0,0045
Sodio plasmático	-0,0416	0,0197	0,96	0,92 - 0,99	0,0347
Nitrógeno ureico sérico	0,0146	0,0069	1,02	1,01 - 1,03	0,0344
Proteína C reactiva	0,0315	0,0109	1,03	1,01 - 1,05	0,0039

Área bajo la curva receptor operador (AUC): 0,79 (IC95% 0,76-0,82). Nota: Odds ratio: Razón de probabilidades, IC95%: Intervalo de confianza del 95%.

Tabla 7. Frecuencia de eventos adversos según grupo etario en pacientes adultos hospitalizados por neumonía adquirida en la comunidad por coronavirus SARS-CoV-2

Eventos adversos según grupos etarios	18-44 años % (M, RIC)	45-64 años % (M, RIC)	≥ 65 años % (M, RIC)	p
n	147	296	267	
Admisión a UTIM/UCI	29,2%	40,9%	51,3%	< 0,001
Conexión a ventilador mecánico	12,2%	17,9%	18,0%	0,2579
Estadía prolongada en el hospital	6 (3, 10)	9,0 (5, 15)	12,0 (6, 23)	< 0,001
Mortalidad en el hospital	2,7%	3,4%	25,1%	< 0,001

Discusión

Los principales hallazgos de este estudio fueron: a) Los pacientes hospitalizados por neumonía por coronavirus SARS-CoV-2 eran principalmente adultos jóvenes, la mayoría tenía comorbilidades, especialmente cardiovasculares, respiratorias y metabólicas crónicas; quienes consultaron por síntomas respiratorios, digestivos o sistémicos de corta duración; b) Los pacientes adultos mayores de 60 años con enfermedad cardiovascular, metabólica o renal crónica tuvieron mayor riesgo de admisión a unidad de paciente crítico, estadía prolongada y letalidad en el hospital; c) Los varones hospitalizados por COVID-19 tuvieron mayor riesgo de admisión a UTIM/UCI, conexión a ventilador mecánico y estancia prolongada en el hospital pero no tuvieron mayor letalidad; d) El compromiso de conciencia, la frecuencia respiratoria elevada y la hipoxemia fueron predictores de la admisión a unidad de paciente crítico, conexión a ventilador mecánico y mayor riesgo de muerte en el hospital; e) La disfunción renal y la elevación de los biomarcadores de inflamación sistémica (recuento de leucocitos y neutrófilos, proteína C reactiva sérica) medidos en la admisión al hospital se asociaron a eventos adversos serios: admisión a UTIM/UCI, conexión a VM, estancia prolongada y mayor mortalidad en el hospital.

En esta cohorte de pacientes adultos hospitalizados por neumonía e insuficiencia respiratoria aguda por coronavirus SARS-CoV-2 los principales predictores clínicos de eventos adversos serios en el hospital fueron la edad, sexo masculino, comorbilidades, estado mental alterado y alteración de los signos vitales, disfunción renal y elevación

de los parámetros inflamatorios séricos en la admisión al hospital.

Similar a lo descrito en nuestro estudio, en un metaanálisis que incluyó a ciento dos estudios y 121.437 pacientes con COVID-19 probable o confirmado por técnicas de biología molecular, la edad media de los pacientes era 58,4 años, las principales comorbilidades reportadas fueron hipertensión arterial (28,3%), diabetes (14,3%), enfermedad cardiovascular (12,3%) y renal crónica (5,2%), los síntomas más frecuentes reportados fueron fiebre (79,3%), tos (60,7%), fatiga o mialgias (33,2%), disnea (31,3%) y diarrea (10,7%)⁷.

Las principales comorbilidades asociadas a COVID-19 grave o progresión a falla respiratoria aguda son las enfermedades cardiovasculares, respiratorias, metabólicas, neurológicas y renal crónica, lo cual ha sido comunicado en varias revisiones sistemáticas⁶⁻⁹. Se ha comunicado que el riesgo de infección por coronavirus SARS-CoV-2 y la progresión a formas graves de la enfermedad es más frecuente en los adultos mayores con comorbilidad múltiple, especialmente enfermedad cardiovascular, respiratoria, metabólica y renal crónica. La respuesta inmune está disminuida en los adultos mayores portadores de enfermedades crónicas, lo cual puede explicar parcialmente el mayor riesgo de complicaciones y muerte asociado a COVID-19 en esta población¹⁷⁻¹⁹.

Similar a lo que acontece en la neumonía adquirida en la comunidad asociada a otros agentes causales²⁰⁻²², la historia de disnea, compromiso de conciencia, alteración de los signos vitales (taquicardia, taquipnea, hipoxemia) y la neumonía multilobar o bilateral en COVID-19 se han asociado a enfermedad respiratoria aguda severa

y progresión de la enfermedad^{6,23-25}. La historia de fiebre, disnea, compromiso de conciencia, taquicardia y taquipnea en la evaluación inicial se han asociado a mayor riesgo de progresión a COVID-19 grave²³. En el estudio de imágenes, el compromiso radiográfico multilobar y el derrame pleural son factores de mal pronóstico asociados a progresión a enfermedad grave^{24,25}.

En nuestra cohorte, el recuento de leucocitos elevado, neutrofilia y linfopenia, función renal (nitrógeno ureico y creatinina séricos), glicemia, LDH sérica y la elevación de los biomarcadores de inflamación sistémica (proteína C reactiva, procalcitonina) y de la coagulación (dímero D, ferritina e hipoprotrombinemia) se asociaron a eventos adversos serios, lo cual ha sido confirmado en varias revisiones sistemáticas^{6,9,10,25-31}. La producción y liberación de citoquinas inflamatorias y las alteraciones de la coagulación y desarrollo de procesos tromboticos en la circulación pulmonar y sistémica característicos de la neumonía asociada a COVID-19, nos permitiría explicar el papel de los biomarcadores en la predicción de eventos adversos en pacientes hospitalizados por neumonía asociada a coronavirus SARS-CoV-2.

En nuestro estudio, los principales predictores de eventos adversos (admisión a UTIM/UCI, conexión a VM y muerte en el hospital) fueron la edad, sexo masculino, comorbilidades, estado mental, frecuencia respiratoria, recuento de neutrófilos y linfocitos, PaO₂/FiO₂, LDH sérica, nitrógeno ureico y proteína C reactiva sérica medidos en la admisión al hospital. El recuento de leucocitos y linfocitos séricos, nitrógeno ureico, láctico deshidrogenasa sérica, proteína C reactiva, interleuquina 6 y procalcitonina, dímero D, ferritina y fibrinógeno sérico, han demostrado ser

útiles para identificar a los pacientes con riesgo de progresar a COVID-19 grave, quienes tienen mayor riesgo de hospitalización, admisión a unidad de cuidados intensivos, conexión a ventilador mecánico y mortalidad^{6,10,25-31}.

Los modelos predictivos basados en elementos de la historia clínica, examen físico, exámenes de laboratorio y estudios de imágenes (radiografía y TAC de tórax) han sido utilizados en los servicios de atención primaria para estratificar la gravedad de la condición y el riesgo de desarrollar neumonía, para decidir el lugar de manejo (ambulatorio, sala de cuidados generales o UCI), solicitar los exámenes de laboratorio complementarios y planificar el tratamiento, optimizando el uso de los recursos sanitarios siempre escasos y muy demandados en tiempos de pandemia³²⁻³⁵.

Las principales limitaciones de nuestro estudio fueron la inclusión de un solo centro asistencial durante la fase inicial de la pandemia, lo cual limitaría la generalización de los resultados obtenidos, y las limitaciones inherentes de los modelos predictivos diseñados durante la fase inicial de la pandemia, los cuales es probable que no sean de utilidad en la predicción del riesgo actual después de la implementación de los programas de vacunación masiva de la población contra el coronavirus SARS-CoV-2.

En conclusión, la edad, sexo masculino, comorbilidades, alteración de los signos vitales y estado de conciencia, disfunción renal y la elevación de los parámetros inflamatorios y alteraciones de la coagulación medidos en la admisión al hospital nos permitieron identificar a los pacientes con infección respiratoria aguda grave por coronavirus SARS-CoV-2 durante la fase inicial de la pandemia.

Anexo 1. Variables clínicas asociadas a la admisión a la unidad de cuidados intermedios o intensivos en pacientes adultos hospitalizados por infección respiratoria aguda por coronavirus SARS-CoV-2 en la Red de Salud UC Christus. Análisis univariado

Características	Sala de cuidados generales N (M, RIC)	Manejo en UTIM y UCI N (M, RIC)	p
N	409	301	
Edad (años)	57,0 (44,0, 69,0)	63,0 (53,0, 73,0)	< 0,0001
Sexo (Masculino/Femenino)	197 - 212	195 - 106	< 0,0001
Duración de los síntomas antes de la hospitalización (días)	7,0 (4,0, 10,0)	7,0 (3,0, 9,0)	0,0050
Consumo de tabaco	67	51	0,8538
Comorbilidades	295	246	0,0030
Enfermedad cardiovascular	34	46	0,0037
Enfermedad respiratoria crónica	35	39	0,0581
Hipertensión arterial	148	174	< 0,0001
Diabetes mellitus	78	93	0,0003
Dislipidemia	35	28	0,7303
Hipotiroidismo	44	29	0,6265
Neoplasia	29	19	0,6834
Enfermedad renal crónica	15	28	0,0019
Enfermedad neurológica crónica	21	21	0,3042
Enfermedad del tejido conectivo	18	20	0,1896
Enfermedad hepática crónica	5	11	0,0311
Manifestaciones clínicas			
Malestar general	272	175	0,0227
Mialgias	195	124	0,0864
Fatigabilidad	161	125	0,5615
Sensación febril	263	187	0,5521
Escalofríos	41	36	0,4127
Cefalea	130	63	0,0013
Congestión nasal	35	27	0,8475
Odinofagia	69	45	0,4913
Pérdida de olfato y gusto	60	26	0,0150
Tos	243	175	0,7334
Expectoración	57	43	0,8949
Disnea	255	210	0,0400
Anorexia	88	70	0,5820
Nauseas	49	35	0,8858
Vómitos	30	25	0,6328
Diarrea	72	45	0,3466
Dolor abdominal	40	25	0,5011
Compromiso de conciencia	39	81	< 0,0001
Signos vitales en la admisión			
Frecuencia cardíaca (ciclos/min)	96,0 (83,7, 106,0)	98,0 (86,0, 111,0)	0,0910
Presión arterial sistólica (mmHg)	131,0 (120, 143)	128,0 (118, 141)	0,1748
Presión arterial diastólica (mmHg)	76,0 (68,0, 84,0)	74,0 (66,0, 80,0)	0,0098
Frecuencia respiratoria (ciclos/min)	24,0 (20,0, 29,0)	30,0 (23,0, 35,5)	< 0,0001
Temperatura (°C)	37,0 (36,3, 37,7)	37,4 (36,4, 38,2)	0,0007
Hipoxemia (PaO ₂ < 60 mmHg)	331/409	298/301	< 0,0001
Radiografía de tórax			
NAC multilobar	319	268	0,0001
Derrame pleural	7	17	0,0042

Exámenes laboratorio en admisión			
Hematocrito (%)	40,0 (36,7, 43,0)	39,6 (35,3, 43,1)	0,2074
Hemoglobina (g/dL)	13,6 (12,4, 14,7)	13,4 (11,7, 14,6)	0,0902
Leucocitos (células/mm ³)	7.000 (5.100, 9.500)	8.600 (6.300, 11.700)	< 0,0001
Neutrófilos (células/mm ³)	5.160 (3.442, 7.417)	7.050 (4.925, 10.295)	< 0,0001
Linfocitos (células/mm ³)	950 (680, 1.350)	730 (500, 1.032)	< 0,0001
Plaquetas (células/mm ³)	226.000 (165.750, 285.750)	214.000 (166.500, 267.000)	0,1306
Nitrógeno ureico sérico (mg/dL)	13,0 (9,0, 18,0)	18,0 (13,0, 29,0)	< 0,0001
Creatinemia (mg/dL)	0,81 (0,67, 1,02)	1,03 (0,81, 1,39)	< 0,0001
Proteína C reactiva sérica (mg/dL)	7,85 (3,59, 13,47)	13,98 (7,73, 24,6)	< 0,0001
Procalcitonina sérica (ng/mL)	0,09 (0,09, 0,28)	0,26 (0,11, 0,89)	< 0,0001
Dímero D sérico (ng/mL)	934,0 (615, 1476)	1364,4 (828, 2581)	< 0,0001
Ferritina sérica (ng/mL)	948,8 (447, 1660)	1158,5 (671, 1954)	0,0019
Albuminemia (g/dL)	3,9 (3,6, 4,2)	3,6 (3,2, 4,0)	< 0,0001
Glicemia (mg/dL)	111,0 (99,0, 130,5)	124,0 (105,0, 175,5)	< 0,0001
Protrombina (%)	80,0 (70,7, 90,0)	75,0 (65,0, 84,7)	0,0002
TTPA (segundos)	34,3 (30,4, 38,2)	35,0 (30,7, 41,0)	0,1182
Lactato deshidrogenasa sérica (U/L)	297,0 (232, 390)	371,0 (263, 509)	< 0,0001
Fosfatasa alcalinas (U/L)	82,5 (65,0, 101,5)	76,5 (63,0, 108,0)	0,1547
Alanina aminotransferasa (U/L)	33,0 (19,0, 54,7)	33,0 (21,0, 53,0)	0,8536
Aspartato aminotransferasa (U/L)	36,0 (25,0, 53,2)	41,0 (28,0, 65,0)	0,0022
Gamma-glutamil transferasa (U/L)	62,5 (28,0, 112,0)	56,0 (30,7, 107,0)	0,9785
Sodio plasmático (mEq/L)	137,0 (134, 139)	136,0 (133, 139)	0,1765
Potasio plasmático (mEq/L)	4,1 (3,8, 4,5)	4,2 (3,8, 4,6)	0,1667
pH arterial	7,43 (7,39, 7,46)	7,40 (7,36, 7,45)	< 0,0001
Lactacidemia (mmol/L)	1,3 (1,0, 1,6)	1,5 (1,2, 2,2)	< 0,0001
Bicarbonato real (mEq/L)	24,2 (21,7, 26,2)	22,6 (19,9, 24,8)	< 0,0001
Uricemia (mg/dL)	4,1 (3,1, 5,3)	4,5 (3,3, 6,1)	0,0030

Nota: M: Mediana, RIC: Rango intercuartílico; UTIM: Unidad de cuidados intermedios, UCI: Unidad de cuidados intensivos, TTPA: Tiempo de tromboplastina parcial activada.

Anexo 2. Predictores de gravedad medidos en la admisión al hospital en pacientes adultos hospitalizados por neumonía adquirida en la comunidad por coronavirus SARS-CoV-2 en la Red de Salud UC Christus. Análisis univariado

Características	Sobrevivientes N (M, RIC)	Fallecidos en el hospital N (M, RIC)	p
N	629	81	
Edad (años)	57,0 (46,0, 68,0)	80,0 (69,7, 87,0)	< 0,0001
Sexo (Masculino/Femenino)	341 - 288	51 - 30	0,1364
Duración de los síntomas antes de la hospitalización (días)	7,0 (4,0, 10,0)	5,0 (2,0, 7,0)	0,0098
Consumo de tabaco	105	14	0,8935
Comorbilidades	468	73	0,0018
Enfermedad cardiovascular	56	24	< 0,0001
Enfermedad respiratoria crónica	64	10	0,5476
Hipertensión arterial	265	57	< 0,0001
Diabetes mellitus	139	32	0,0006
Dislipidemia	59	4	0,1861
Hipotiroidismo	62	10	0,4852
Neoplasia	39	9	0,0978
Enfermedad renal crónica	34	9	0,0429
Enfermedad neurológica crónica	31	11	0,0019
Enfermedad del tejido conectivo	35	3	0,4840
Enfermedad hepática crónica	13	3	0,3505

Manifestaciones clínicas			
Malestar general	399	48	0,4643
Mialgias	293	26	0,0137
Fatigabilidad	249	37	0,2930
Sensación febril	410	40	0,0055
Escalofríos	70	7	0,4984
Cefalea	185	8	0,0002
Congestión nasal	58	4	0,1991
Odinofagia	109	5	0,0101
Pérdida de olfato y gusto	80	6	0,1682
Tos	372	46	0,6858
Expectoración	90	10	0,6329
Disnea	412	53	0,9902
Anorexia	137	21	0,3989
Nauseas	76	8	0,5631
Vómitos	48	7	0,7489
Diarrea	108	9	0,1668
Dolor abdominal	58	7	0,8650
Compromiso de conciencia	81	39	< 0,0001
Signos vitales en la admisión			
Frecuencia cardíaca (ciclos/min)	97,0 (86,0, 109,0)	90,0 (77,0, 108,2)	0,0303
Presión arterial sistólica (mmHg)	129,5 (120, 142)	128,0 (111,5, 145,2)	0,7481
Presión arterial diastólica (mmHg)	76,0 (68,0, 83,0)	71,0 (63,7, 83,2)	0,0386
Frecuencia respiratoria (ciclos/min)	26,0 (21,0, 32,0)	29,0 (23,0, 34,2)	0,0043
Temperatura (°C)	37,1 (36,3, 38,0)	36,9 (36,2, 37,6)	0,0822
Hipoxemia (PaO ₂ < 60 mmHg)	548/629	81/81	0,0006
Radiografía de tórax			
NAC multilobar	513	74	0,0284
Derrame pleural	18	6	0,0332
Exámenes laboratorio en admisión			
Hematocrito (%)	40,1 (36,7, 43,1)	37,7 (32,8, 42,8)	0,0044
Hemoglobina (g/dL)	13,6 (12,4, 14,7)	12,8 (11,1, 14,2)	0,0004
Leucocitos (células/mm ³)	7.400 (5.500, 10.100)	9.400 (6.500, 11.950)	0,0004
Neutrófilos (células/mm ³)	5.800 (3.808, 8.340)	8.130 (5.338, 10.725)	< 0,0001
Linfocitos (células/mm ³)	890,0 (620, 1.260)	630,0 (398, 920)	< 0,0001
Plaquetas (células/mm ³)	224.000 (168.250, 280.750)	193.000 (154.750, 267.500)	0,0227
Nitrógeno ureico sérico (mg/dL)	14,0 (10,0, 20,0)	27,0 (18,7, 44,5)	< 0,0001
Creatininemia (mg/dL)	0,87 (0,69, 1,08)	1,35 (1,04, 1,82)	< 0,0001
Proteína C reactiva sérica (mg/dL)	9,47 (4,41, 17,12)	13,71 (8,68, 25,82)	< 0,0001
Procalcitonina sérica (ng/mL)	0,12 (0,09, 0,33)	0,61 (0,23, 1,68)	< 0,0001
Dímero D sérico (ng/mL)	1022,1 (650, 1616)	2010,0 (1337, 4768)	< 0,0001
Ferritina sérica (ng/mL)	991,0 (508, 1798)	1176,5 (824, 2005)	0,0311
Albuminemia (g/dL)	3,80 (3,50, 4,10)	3,40 (3,10, 3,60)	< 0,0001
Glicemia (mg/dL)	113,0 (101,0, 142,0)	132,0 (111,2, 185,2)	0,0001
Protrombina (%)	78,0 (69,0, 89,0)	73,0 (61,8, 83,3)	0,0118
TTPA (segundos)	34,5 (30,6, 39,3)	35,5 (29,7, 42,2)	0,6135
Lactato deshidrogenasa sérica (U/L)	322,0 (245, 427)	425,0 (281, 606)	< 0,0001
Fosfatasas alcalinas (U/L)	80,0 (64,7, 101,2)	82,0 (63,0, 123,5)	0,2616
Alanina aminotransferasa (U/L)	34,0 (20,0, 54,5)	24,0 (16,0, 42,5)	0,1039
Aspartato aminotransferasa (U/L)	37,0 (26,0, 55,0)	42,0 (30,8, 66,8)	0,0099
Gamma-glutamil transferasa (U/L)	58,5 (32,0, 111,0)	50,0 (23,7, 78,0)	0,1368
Sodio plasmático (mEq/L)	137,0 (134, 139)	137,0 (134, 141)	0,4849
Potasio plasmático (mEq/L)	4,20 (3,80, 4,50)	4,40 (4,00, 4,70)	0,0118
pH arterial	7,42 (7,38, 7,46)	7,40 (7,36, 7,44)	0,0046
Lactacidemia (mmol/L)	1,40 (1,10, 1,70)	1,80 (1,20, 3,12)	0,0003
Bicarbonato real (mEq/L)	23,6 (21,3, 25,8)	21,0 (18,2, 24,3)	< 0,0001
Uricemia (mg/dL)	4,20 (3,10, 5,40)	5,30 (4,18, 7,05)	< 0,0001

Nota: M: Mediana, RIC: Rango intercuartílico, TTPA: Tiempo de tromboplastina parcial activada.

Referencias

1. Wiersinga WJ, Rhodes A, Cheng AC, Peacock SJ, Prescott HC. Pathophysiology, transmission, diagnosis, and treatment of coronavirus disease (COVID-19). A review. *JAMA* 2020;324:782-93.
2. Adhikari SP, Meng S, Wu YJ, Mao YP, Ye RX, Wang QZ, et al. Epidemiology, causes, clinical manifestation and diagnosis, prevention and control of coronavirus disease (COVID-19) during the early outbreak period: a scoping review. *Infect Dis Poverty* 2020 Mar 17;9(1):29.
3. 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 1 de octubre de 2021.
4. Sun P, Qie S, Liu Z, Ren J, Li K, Xi J. Clinical characteristics of hospitalized patients with SARS-CoV-2 infection: A single arm meta-analysis. *J Med Virol* 2020;92:612-7.
5. Del Sole F, Farcomeni A, Loffredo L, Carnevale R, Menichelli D, Vicario T, et al. Features of severe COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Clin Invest* 2020;50(10):e13378.
6. Mudatsir M, Fajar JK, Wulandari L, Soegiarto G, Ilmawan M, Purnamasari Y, et al. Predictors of COVID-19 severity: a systematic review and meta-analysis. *F1000Research* 2020;9:1107.
7. Fathi M, Vakili K, Sayehmiri F, Mohamadkhani A, Hajiesmaeili M, Rezaei-Tavirani M, et al. The prognostic value of comorbidity for the severity of COVID-19: A systematic review and meta-analysis study. *PLoS One* 2021;16(2): e0246190.
8. Fang X, Li S, Yu H, Wang P, Zhang Y, Chen Z, et al. Epidemiological, comorbidity factors with severity and prognosis of COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Aging* 2020;12(13):12493-503.
9. Gallo Marin B, Aghagoli G, Lavine K, Yang L, Siff EJ, Chiang SS, et al. Predictors of COVID-19 severity: A literature review. *Rev Med Virol* 2021; 31(1):1-10.
10. Zeng F, Huang Y, Guo Y, Yin M, Chen X, Xiao L, et al. Association of inflammatory markers with the severity of COVID-19: A meta-analysis. *Int J Infect Dis* 2020;96:467-74.
11. Siordia JA. Epidemiology and clinical features of COVID-19: A review of current literature. *J Clin Virol* 2020;127:104357.
12. Araujo M, Ossandón P, Abarca AM, Menjiba AM, Muñoz AM. Pronóstico de pacientes hospitalizados por COVID-19 en un centro terciario en Chile: estudio de cohorte. *Medwave* 2020;20(10):e8066.
13. Domínguez G, Garrido C, Cornejo M, Danke K Acuña M. Factores demográficos y comorbilidades asociadas a severidad de COVID-19 en un hospital chileno: el rol clave del nivel socioeconómico. *Rev Med Chile* 2021;149:1141-9.
14. Balboa-Castillo T, Ossa X, Muñoz S, Neira J, Padilla A, Oñat M, et al. Características clínicas de pacientes ingresados por COVID-19 en un Hospital de alta complejidad de la región de la Araucanía-Chile. *Rev Med Chile* 2021;149:1552-60.
15. World Health Organization. Coronavirus disease (COVID-19) pandemic. https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019?adgroupsurvey={adgroupsurvey}&gclid=Cj0KCCQiAlsV_BRDtARIsAHMG-VSbJL8GPniSmQWE46HnG3nAd2xDoVPbaAO-TKp-FVXiDt-qk-C5Yt9bsaAp9WEALw_wcB acceso el 1 de octubre de 2021.
16. Departamento de Epidemiología del Ministerio de Salud, Santiago, Chile. Plan de acción coronavirus COVID-19. <https://www.gob.cl/coronavirus/cifrasoficiales/> acceso 1 de octubre de 2021.
17. Pawelec G. Age and immunity: What is “immunosenescence”? *Exp Gerontol* 2018;105:4-9.
18. Vasdev S, Stuckless J, Richardson V. Role of the immune system in hypertension: modulation by dietary antioxidants. *Int J Angiol* 2011;20(4):189-212.
19. Ferlita S, Yegiazaryan A, Noori N, Lal G, Nguyen T, To K, et al. Type 2 diabetes mellitus and altered immune system leading to susceptibility to pathogens, especially *Mycobacterium tuberculosis*. *J Clin Med* 2019;8(12): 2219.
20. Menéndez R, Torres A, Aspa J, Capelastegui A, Prat C, Rodríguez de Castro F. Neumonía adquirida en la comunidad. Nueva normativa de la Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR). *Arch Bronconeumol* 2010;46(10): 543-58.
21. Mandell LA, Wunderink RG, Anzueto A, Bartlett JG, Campbell GD, Dean NC, et al. Infectious Diseases Society of America/American Thoracic Society Consensus Guidelines on the management of community-acquired pneumonia in adults. *Clin Infect Dis* 2007;44 (Suppl 2):S27-S72.
22. Lim WS, Baudouin SV, George RC, Hill AT, Jamieson C, Le Jeune I, et al; Pneumonia Guidelines Committee of the BTS Standards of Care Committee. The British Thoracic Society Guidelines for the management of community-acquired pneumonia in adults: update 2009. *Thorax* 2009;64 (Suppl 3):1-55.
23. Tahtasakal CA, Oncul A, Yıldız Sevgi D, Celik E, Ocal M, Turkkan HM, et al. Could we predict the prognosis of the COVID-19 disease? *Med Virol* 2021;93:2420-30.

24. Kerpel A, Apter S, Nissan N, Hourri-Levi E, Klug M, Amit S, et al. Diagnostic and prognostic value of chest radiographs for COVID-19 at presentation. *West J Emerg Med* 2020;21:1067-75.
25. 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. *PLoS One* 2020;15(11):e0241955.
26. Tjendra Y, Al Mana AF, Espejo AP, Akgun Y, Millan NC, Gomez-Fernandez C, et al. Predicting disease severity and outcome in COVID-19 patients. *Arch Pathol Lab Med* 2020;144:1465-74.
27. Hariyanto TI, Japar KV, Kwenandar F, Damay V, Siregar JI, Hardjo Lugito NP, et al. Inflammatory and hematologic markers as predictors of severe outcomes in COVID-19 infection: A systematic review and meta-analysis. *Am J Emerg Med* 2021;41:110-19.
28. Rostamia M, Mansouritorghabehc H. D-dimer level in COVID-19 infection: a systematic review. *Expert Rev Hematol* 2020;13:1265-75.
29. Düz ME, Balcı A, Menekşe E. D-dimer levels and COVID-19 severity: Systematic review and meta-analysis. *Tuberk Toraks* 2020;68(4):353-60.
30. Figliozzi S, Masci PG, Ahmadi N, Tondi L, Koutli E, Aimò A, et al. Predictors of adverse prognosis in COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Clin Invest* 2020;50(10):e13362.
31. Zhang JJY, Lee KS, Ang LW, Leo YS, Young BE. Risk factors for severe disease and efficacy of treatment in patients infected with COVID-19: A systematic review, meta-analysis, and meta-regression analysis. *Clin Infect Dis* 2020;71(16):2199-206.
32. Ji D, Zhang D, Xu J, Chen Z, Yang T, Zhao P, et al. Prediction for progression risk in patients with COVID-19 pneumonia: the CALL score. *Clin Infect Dis* 2020;71(6):1393-9.
33. Clift AK, Coupland CAC, Keogh RH, Diaz-Ordaz K, Williamson E, Harrison EM, et al. Living risk prediction algorithm (QCOVID) for risk of hospital admission and mortality from coronavirus-19 in adults: national derivation and validation cohort study. *BMJ* 2020;371:m3731.
34. Knight SR, Ho A, Pius R, Buchan I, Carson G, Drake TM, et al. Risk stratification of patients admitted to hospital with covid-19 using the ISARIC WHO Clinical Characterisation Protocol: development and validation of the 4C Mortality Score. *BMJ* 2020;370:m3339.
35. Wynants L, Van Calster B, Collins GS, Riley RD, Heinze G, Schuit E, et al. Prediction models for diagnosis and prognosis of covid-19 infection: systematic review and critical appraisal. *BMJ* 2020;369:m1328.