



CARTA DE AUTORIZACIÓN

CÓDIGO

AP-BIB-FO-06

VERSIÓN

1

VIGENCIA

2014

PÁGINA

1 de 1

Neiva, 19 julio 2021

Señores:

**CENTRO DE INFORMACIÓN Y DOCUMENTACIÓN**  
UNIVERSIDAD SURCOLOMBIANA

Ciudad

Los suscritos:

MIGUEL ANGEL PINZON PINZON, con C.C. No. 1.075.244.264 y JUAN PABLO RAMIREZ PALENCIA, con C.C. No. 1.075.265.033 de Neiva-Huila, Autores del trabajo de grado titulado “MODELO MATEMÁTICO PARA LA PREDICCIÓN DE LA SEVERIDAD CLÍNICA Y MORTALIDAD EN PACIENTES CON ENFERMEDAD POR SARS-COV-2 (COVID-19) BASADO EN SUS CARACTERÍSTICAS SOCIODEMOGRÁFICAS, CLÍNICAS Y PARACLÍNICAS, EN EL HOSPITAL SAN VICENTE DE PAUL, GARZÓN – HUILA”.

Presentado y aprobado en el año 2021 como requisito para optar al título de ESPECIALISTA EN ESTADÍSTICA; Autorizamos al CENTRO DE INFORMACIÓN Y DOCUMENTACIÓN de la Universidad Surcolombiana para que, con fines académicos, muestre al país y el exterior la producción intelectual de la Universidad Surcolombiana, a través de la visibilidad de su contenido de la siguiente manera:

- Los usuarios puedan consultar el contenido de este trabajo de grado en los sitios web que administra la Universidad, en bases de datos, repositorio digital, catálogos y en otros sitios web, redes y sistemas de información nacionales e internacionales “open access” y en las redes de información con las cuales tenga convenio la Institución.
- Permita la consulta, la reproducción y préstamo a los usuarios interesados en el contenido de este trabajo, para todos los usos que tengan finalidad académica, ya sea en formato Cd-Rom o digital desde internet, intranet, etc., y en general para cualquier formato conocido o por conocer, dentro de los términos establecidos en la Ley 23 de 1982, Ley 44 de 1993, Decisión Andina 351 de 1993, Decreto 460 de 1995 y demás normas generales sobre la materia.
- Continúo conservando los correspondientes derechos sin modificación o restricción alguna; puesto que, de acuerdo con la legislación colombiana aplicable, el presente es un acuerdo jurídico que en ningún caso conlleva la enajenación del derecho de autor y sus conexos.

De conformidad con lo establecido en el artículo 30 de la Ley 23 de 1982 y el artículo 11 de la Decisión Andina 351 de 1993, “Los derechos morales sobre el trabajo son propiedad de los autores”, los cuales son irrenunciables, imprescriptibles, inembargables e inalienables.

EL AUTOR: MIGUEL ANGEL PINZON PINZON

EL AUTOR: JUAN PABLO RAMIREZ PALENCIA

Firma:

Firma:

Vigilada Mineducación



**TÍTULO COMPLETO DEL TRABAJO:** MODELO MATEMÁTICO PARA LA PREDICCIÓN DE LA SEVERIDAD CLÍNICA Y MORTALIDAD EN PACIENTES CON ENFERMEDAD POR SARS-COV-2 (COVID-19) BASADO EN SUS CARACTERÍSTICAS SOCIODEMOGRÁFICAS, CLÍNICAS Y PARACLÍNICAS, EN EL HOSPITAL SAN VICENTE DE PAUL, GARZÓN – HUILA.

**AUTOR O AUTORES:**

Primero y Segundo Apellido	Primero y Segundo Nombre
PINZON PINZON	MIGUEL ANGEL
RAMIREZ PALENCIA	JUAN PABLO

**DIRECTOR Y CODIRECTOR TESIS:**

Primero y Segundo Apellido	Primero y Segundo Nombre
MEDINA ORTIZ	LEONARDO FABIO

**ASESOR (ES):**

Primero y Segundo Apellido	Primero y Segundo Nombre

**PARA OPTAR AL TÍTULO DE:** ESPECIALISTA EN ESTADISTICA.

**FACULTAD:** CIENCIAS EXACTAS Y NATURALES.

**PROGRAMA O POSGRADO:** ESPECIALIZACION EN ESTADISTICA.

**CIUDAD:** NEIVA-HUILA      **AÑO DE PRESENTACIÓN:** 2021      **NÚMERO DE PÁGINAS:** 56

**TIPO DE ILUSTRACIONES** (Marcar con una X):

Diagramas\_\_\_ Fotografías\_\_\_ Grabaciones en discos\_\_\_ Ilustraciones en general\_\_\_ Grabados\_\_\_  
Láminas\_\_\_ Litografías\_\_\_ Mapas\_\_\_ Música impresa\_\_\_ Planos\_\_\_ Retratos\_\_\_ Sin ilustraciones **X** Tablas o Cuadros\_\_\_

**SOFTWARE** requerido y/o especializado para la lectura del documento:

**MATERIAL ANEXO:**

**PREMIO O DISTINCIÓN** (En caso de ser LAUREADAS o Meritoria): Meritoria



**PALABRAS CLAVES EN ESPAÑOL E INGLÉS:**

<u>Español</u>	<u>Inglés</u>
1. SARS-CoV-2	SARS-CoV-2
2. COVID-19	COVID-19
3. MODELO MATEMATICO	MATHEMATICAL MODEL
4. PREDICCION	PREDICTION
5. RIESGO	RISK
6. MORTALIDAD	MORTALITY

**RESUMEN DEL CONTENIDO:** (Máximo 250 palabras)

El objetivo del presente estudio es la identificación de los diferentes factores de riesgo asociados a la severidad clínica y mortalidad de esta enfermedad; con el subsecuente desarrollo de un modelo matemático que integre dichas variables para la predicción objetiva del riesgo individual de cada paciente. Se realizó una investigación cuantitativa, observacional y analítica, con un diseño estadístico descriptivo, comparativo y correlacional, en un estudio de casos y controles no pareados anidado en una cohorte única, llevado a cabo en el hospital san Vicente de Paul de Garzón durante un total de 14 meses, que incluyó todos los pacientes mayores de 18 años confirmados para Covid-19 sin pérdidas en el seguimiento.

Se incluyeron un total de 257 pacientes, presentado una tasa de ingreso a UCI del 33% y una tasa de mortalidad general del 12.5% con una tasa de mortalidad en UCI del 25%. La obesidad, neutrofilia, linfopenia, trombocitopenia, y elevación de la PCR, fueron variables predictoras de riesgo independientes para el desarrollo de complicaciones e ingreso a UCI. Mientras que la edad, la afiliación al régimen subsidiado, las complicaciones cardiovasculares y renales y la elevación del Dímero D, fueron variables asociadas como factores de riesgo independientes para mortalidad, presentándose la tromboprofilaxis como único factor protector independiente. Obteniendo el desarrollo de dos modelos matemáticos, uno para la predicción del riesgo de ingreso a UCI y el otro para la predicción del riesgo de mortalidad; los cuales serán integrados en una calculadora de riesgo para ser aplicada en la práctica clínica.



**ABSTRACT:** (Máximo 250 palabras)

The objective of this study is to identify the different risk factors associated with the clinical severity and mortality of this disease; with the subsequent development of a mathematical model that integrates these variables for the objective prediction of the individual risk of each patient. A quantitative, observational and analytical research was carried out, with a descriptive, comparative and correlational statistical design, in an unpaired case-control study nested in a single cohort, carried out at the San Vicente de Paul de Garzón hospital for a total of 14 months, which included all patients over 18 years of age confirmed for Covid-19 without loss to follow-up.

A total of 257 patients were included, presenting an ICU admission rate of 33% and a general mortality rate of 12.5% with an ICU mortality rate of 25%. Obesity, neutrophilia, lymphopenia, thrombocytopenia, and elevated CRP were independent risk predictor variables for the development of complications and admission to the ICU. While age, affiliation to the subsidized regimen, cardiovascular and renal complications, and elevation of D-Dimer were associated variables as independent risk factors for mortality, presenting thromboprophylaxis as the only independent protective factor. Obtaining the development of two mathematical models, one for the prediction of the risk of admission to the ICU and the other for the prediction of the risk of mortality; which will be integrated into a risk calculator to be applied in clinical practice.

**APROBACION DE LA TESIS**

Nombre Jurado: JESÚS DAVID MATTA SANTOFIMIO

Firma:

Nombre Jurado: EDGAR ANDRÉS BERNAL CASTRO

Firma:

Modelo matemático para la predicción de la severidad clínica y mortalidad en pacientes con enfermedad por SARS-CoV-2 (COVID-19) basado en sus características sociodemográficas, clínicas y paraclínicas, en el hospital San Vicente de Paul, Garzón – Huila.

Juan Pablo Ramírez Palencia

Miguel Angel Pinzón Pinzón

Asesores:

Jaime Polanía Perdomo

Leonardo Fabio Medina Ortiz

Universidad Surcolombiana

Facultad de Ciencias Exactas

Programa de Especialización en Estadística

Neiva, Huila

2021

## Nota de Aceptación



### FACULTAD DE CIENCIAS EXACTAS Y NATURALES ESPECIALIZACIÓN EN ESTADÍSTICA

#### CARTA DE ACEPTACIÓN

En calidad de Coordinador del Posgrado Especialización en Estadística, programa reconocido por el Ministerio de Educación Nacional mediante Resolución de Registro Calificado No. 3683 del 2 de marzo de 2018 y adscrito a la Facultad de Ciencias Exactas y Naturales de la Universidad Surcolombiana, me permito informar que el trabajo de investigación titulado: **“MODELO MATEMÁTICO PARA LA PREDICCIÓN DE LA SEVERIDAD CLÍNICA Y MORTALIDAD EN PACIENTES CON ENFERMEDAD POR SARS-COV-2 (COVID-19) BASADO EN SUS CARACTERÍSTICAS SOCIODEMOGRÁFICAS, CLÍNICAS Y PARACLÍNICAS, EN EL HOSPITAL SAN VICENTE DE PAÚL, GARZÓN - HUILA”** presentado por los estudiantes Miguel Ángel Pinzón Pinzón y Juan Pablo Ramírez Palencia; es **ACEPTADO** como trabajo de grado para optar el título de Especialista en Estadística.

Para constancia se firma en la Ciudad de Neiva, a los doce (12) días del mes de julio del año 2021.

**JAIME POLANÍA PERDOMO**  
Coordinador

## Agradecimientos

*“A mi madre y a mi padre...  
que renunciaron a todo por mi educación,  
Gratitud eterna.  
A mis maestros...  
por hacer que su sacrificio valiera la pena,  
mi profundo respeto y admiración.”*

Miguel Angel Pinzón

*“Primeramente a Dios  
por la sabiduría otorgada; a mis padres  
y a mi esposa, complemento vital para mi vida  
y a mis docentes por todas las enseñanzas recibidas...”*

Juan Pablo Ramírez

## Resumen

Tras la aparición de algunos casos fatales de neumonía en la ciudad oriental de Wuhan a finales de 2019 y la identificación de su agente etiológico como un nuevo coronavirus nombrado SARS-CoV-2, esta enfermedad emergente fue llamada COVID-19 y declarada pandemia y emergencia en salud pública a finales de enero de 2020. A partir de allí mucho se ha estudiado y aun poco se conoce de ella. Es una enfermedad altamente transmisible contagiando por igual a hombres y mujeres, niños, adultos y ancianos, con un curso clínico muy heterogéneo e impredecible, yendo desde casos paucisintomáticos hasta casos severos de falla orgánica múltiple y muerte. Gracias a estudios de diversas sociedades e instituciones científicas del mundo, se conocen hoy en día algunos factores asociados a la severidad, mal pronóstico y desenlace fatal de esta patología.

El objetivo del presente estudio es la identificación de los diferentes factores de riesgo asociados a la severidad clínica y mortalidad de esta enfermedad; con el subsecuente desarrollo de un modelo matemático que integre dichas variables para la predicción objetiva del riesgo individual de cada paciente. Se realizó una investigación cuantitativa, observacional y analítica, con un diseño estadístico descriptivo, comparativo y correlacional, en un estudio de casos y controles no pareados anidado en una cohorte única, llevado a cabo en el hospital san Vicente de Paul de Garzón durante un total de 14 meses, que incluyó todos los pacientes mayores de 18 años confirmados para Covid-19 sin pérdidas en el seguimiento.

Se incluyeron un total de 257 pacientes, presentado una tasa de ingreso a UCI del 33% y una tasa de mortalidad general del 12.5% con una tasa de mortalidad en UCI del 25%. La obesidad, neutrofilia, linfopenia, trombocitopenia, y elevación de la PCR, fueron variables predictores de riesgo independientes para el desarrollo de complicaciones e ingreso a UCI. Mientras que la edad, la afiliación al régimen subsidiado, las complicaciones cardiovasculares y renales y la elevación del Dímero D, fueron variables asociadas como factores de riesgo independientes para mortalidad, presentándose la tromboprolifaxis como único factor protector independiente. Obteniendo así el desarrollo de dos modelos matemáticos, uno para la predicción del riesgo de ingreso a UCI y el

otro para la predicción del riesgo de mortalidad; los cuales serán integrados en un calculadora de riesgo para ser aplicada en la practica clínica.

Finalmente, se recomienda continuar el estudio con la recolección de mas pacientes, ampliando el proyecto para la inclusión de múltiples centros a nivel nacional y de ser posible internacional, para lograr una inclusión mas ampliada de sujetos y así incrementar la potencia y rendimiento estadístico de estos modelos.

Palabras clave: SARS-CoV-2, COVID-19, modelo matemático, predicción, riesgo, UCI, mortalidad.

## Tabla de contenido

<i>Agradecimientos</i> .....	3
<i>Resumen</i> .....	4
<i>Lista de figuras</i> .....	8
<i>Lista de tablas</i> .....	9
<i>Introducción</i> .....	10
1. <i>Planteamiento del problema</i> .....	11
2. <i>Antecedentes y marco teórico</i> .....	12
2.1. <i>Enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19)</i> .....	13
2.2. <i>Modelos matemáticos en salud pública y medicina</i> .....	18
3. <i>Objetivos</i> .....	20
3.1. <i>Objetivo general</i> .....	20
3.2. <i>Objetivos específicos</i> .....	20
4. <i>Justificación</i> .....	21
5. <i>Hipótesis y variables</i> .....	23
6. <i>Definición de términos centrales</i> .....	24
7. <i>Alcances y limitaciones</i> .....	26
7.1. <i>Alcances</i> .....	26
7.2. <i>Limitaciones</i> .....	26
8. <i>Diseño metodológico</i> .....	27
8.1. <i>Enfoque y diseño de investigación</i> .....	27
8.2. <i>Lugar y tiempo</i> .....	27
8.3. <i>Población de estudio</i> .....	28

8.5.	Instrumentos y materiales .....	29
8.6.	Proceso de recolección de datos .....	29
8.7.	Análisis estadístico.....	30
8.8.	Consideraciones éticas .....	32
9.	<i>Resultados</i> .....	33
9.1.	Análisis descriptivo o univariado.....	33
9.2.	Análisis bivariado para el desenlace de ingreso a UCI.....	38
9.3.	Análisis multivariado y modelamiento para el desenlace de ingreso a UCI.....	39
9.4.	Análisis bivariado para el desenlace de mortalidad .....	42
9.5.	Análisis multivariado y modelamiento para el desenlace de mortalidad.....	43
10.	<i>Conclusiones y Recomendaciones</i> .....	46
10.1.	Conclusiones .....	46
10.2.	Recomendaciones .....	47
11.	<i>Referencias Bibliográficas</i> .....	48
12.	<i>Anexos</i> .....	52

## Lista de figuras

Figura 1. Frecuencia de los desenlaces: Ingreso a UCI y Mortalidad. ....	33
Figura 2. Distribución de las variables sociodemográficas cuantitativas .....	34
Figura 3. Frecuencia de antecedentes o comorbilidades.....	34
Figura 4. Frecuencia de los síntomas referidos por los pacientes al ingreso .....	35
Figura 5. Frecuencia de complicaciones durante la estancia hospitalaria. ....	36
Figura 6. Frecuencia de los tratamientos instaurados en los pacientes.....	36
Figura 7. Distribución de los exámenes paraclínicos destacados .....	37
Figura 8. Evaluación grafica del modelo para el desenlace de ingreso a UCI.....	41
Figura 9. Contraste de las variables cuantitativas del modelo para el desenlace de ingreso a UCI .....	41
Figura 10. Evaluación grafica del modelo para el desenlace de mortalidad.....	44
Figura 11. Contraste de las variables del modelo para el desenlace de mortalidad.....	45

## Lista de tablas

Tabla 1. Análisis bivariado para el desenlace de ingreso a UCI.....	38
Tabla 2. Análisis de regresión y modelamiento para el desenlace de ingreso a UCI .....	40
Tabla 3. Análisis bivariado para el desenlace de mortalidad.....	42
Tabla 4. Análisis de regresión y modelamiento para el desenlace de mortalidad .....	44

## Introducción

La enfermedad por coronavirus del 2019 o COVID-19, es una enfermedad viral emergente que logró diseminarse por todo el mundo en tiempo record, infectando a decenas de millones de personas, cobrando miles de vidas y de la cual, pese a los esfuerzos colectivos de las diferentes sociedades y asociaciones científicas a nivel mundial, muy poco se conoce hasta el momento (*World Health Organization.*, 2020). Tiene la capacidad de infectar por igual a niños, jóvenes y adulto mayores, presentando un espectro clínico muy amplio que va desde casos asintomáticos hasta casos críticos y fatales (Wu & McGoogan, 2020). Estas formas severas de la enfermedad pueden desarrollarse en cualquier sujeto, sin embargo, se han identificado algunos factores de riesgo asociados a mal pronóstico y mortalidad, las cuales son bastante útiles a la hora de predecir el riesgo de severidad clínica y mortalidad para cada individuo de manera individualizada; sin embargo, esto no se ha logrado hacer de manera objetiva (Petrilli et al., 2020; Verity et al., 2020; Williamson et al., 2020; Wynants et al., 2020; Zhou et al., 2020).

Este pronóstico sería mucho más eficiente y confiable si se lograran integrar todas estas características de riesgo en un modelo matemático para la predicción de estos desenlaces de interés y así brindar a estos pacientes con alto riesgo de complicarse o morir una atención anticipada, precoz y oportuna, en búsqueda de frenar la progresión de la enfermedad y atenuar así su evolución clínica.

Hasta el momento, y gracias al esfuerzo conjunto de organizaciones académicas y científicas a nivel mundial, se han desarrollado múltiples modelos matemáticos que buscan predecir el comportamiento de la transmisión, severidad y mortalidad general del virus sobre determinadas poblaciones y de manera generalizada para algunos países; siendo de gran relevancia a la hora del desarrollo de políticas de salud pública. Sin embargo, no se ha desarrollado al momento un modelo que pueda ser aplicado a nivel individual y que determine el riesgo de complicaciones y mortalidad para cada individuo de manera independiente y así tomar decisiones y medidas de tratamiento y seguimiento individualizadas y de manera inmediata, sobre cada uno de los pacientes que consulte a un servicio de urgencias en cualquier hospital del mundo (Haimovich et al., 2020; Leeuwenberg & Schuit, 2020; Manrique-Abril et al., 2020; Shamsoddin, 2020; Sperrin et al., 2020; Steyerberg et al., 2010; Sun et al., 2020; Wynants et al., 2020; Yadaw et al., 2020).

## **1. Planteamiento del problema**

Recientemente se ha identificado una nueva especie de coronavirus denominada SARS-Cov-2 (del inglés: síndrome respiratorio agudo severo – coronavirus – 2), responsable de una infección respiratoria aguda que puede llegar a producir un patología multisistémica severa y frecuentemente la muerte; a esta enfermedad se le ha denominado COVID-19 (del inglés: enfermedad por coronavirus del 2019). Esta patología surgió en el oriente asiático, al parecer por mutaciones de coronavirus zoonóticos que lograron infectar a humanos, y se ha diseminado por todo el mundo, siendo declarada una pandemia y emergencia en salud pública el 30 de enero de 2020, afectando actualmente a la totalidad de los continentes del planeta y a todo tipo de personas.

Esta enfermedad es altamente contagiosa y en este sentido no diferencia entre niños, niñas, jóvenes, ni adultos; sin embargo, su espectro clínico es bastante amplio y heterogéneo, que puede ir desde pacientes completamente asintomáticos, pasando por una simple gripe, hasta una infección respiratoria severa, enfermedad multisistémica grave y muerte. Pero ¿Cómo saber que personas están en riesgo de complicarse o morir?; se han identificado hasta el momento algunos factores que puedan influir en el curso clínico de la enfermedad, como la edad, algunas comorbilidades y determinados hallazgos de laboratorio; sin embargo, sigue siendo casi que imposible definir de forma objetiva que pacientes van a tener un curso clínico favorable y quienes van a tener un compromiso multisistémico severo e incluso fallecer.

### **Pregunta investigativa**

¿Cuales son las características sociodemográficas, clínicas y paraclínicas de los pacientes enfermos por SARS-CoV-2 (COVID-19) atendidos en el Hospital Departamental San Vicente de Paul desde marzo de 2020 a abril de 2021, que permitan predecir la severidad clínica y mortalidad de los mismos mediante el desarrollo de un modelo matemático?

## 2. Antecedentes y marco teórico

Los coronavirus son importantes patógenos humanos y animales que producen generalmente patologías que afectan el sistema respiratorio; en las últimas décadas se han presentado otras dos epidemias importantes causadas por éstos. En febrero de 2003, la OMS reporto alrededor de 300 casos de una enfermedad respiratoria rápidamente progresiva en la Provincia China de Guangdong; en los siguientes meses, casos similares fueron reportados en Hong Kong, Vietnam, Singapur y Canadá (Centers for Disease Control and Prevention, 2003). Debido a su presentación clínica, esta enfermedad fue denominada por la OMS como SARS, de sus siglas en ingles (Severe Acute Respiratory Syndrome) Síndrome Respiratorio Agudo Severo. Es así como para ese momento un nuevo coronavirus fue detectado en muestras de un gran numero de pacientes con dicha patología, por lo que éste fue denominado SARS-CoV (Rota et al., 2003). Posteriormente, con la reciente tipificación del SARS-CoV-2, pasó a ser llamado SARS-CoV-1. Para el final de la epidemia, en julio de 2003, un total de 8096 casos y 774 muertes fueron reportados, con una tasa de fatalidad de 9.6% (World Health Organization, 2003).

Para septiembre de 2012, un caso de una infección por un nuevo coronavirus fue reportada en un hombre de Arabia Saudita, quien ingreso a un hospital con neumonía y falla renal aguda en junio de 2012 (International Society for Infectious Diseases, 2012). Solo unos pocos días después, otro reporte fue realizado por separado con un virus casi idéntico detectado en un segundo paciente también con fallas respiratoria y renal agudas; este segundo paciente desarrollo los síntomas estando en Qatar pero había viajado a Arabia Saudita en días previos (Wise, 2012). Varios casos y grupos de infecciones fueron reportados subsecuentemente. Este nuevo coronavirus fue denominado MERS-CoV, de las singlas del ingles (Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus), coronavirus del síndrome respiratorio del medio oriente (de Groot et al., 2013). Actualmente el numero de casos reportados por este coronavirus asciende a algo mas de 2400 pacientes (Cauchemez et al., 2014). Aunque estos casos ocurren primariamente en la región arábica, se han documentado en otros países en viajeros procedentes de dicho lugar.

## **2.1. Enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19)**

Hacia el final del año 2019 un nuevo coronavirus fue identificado como la causa de unos casos de neumonía en la ciudad de Wuhan en China. Éste se diseminó rápidamente resultando en una epidemia a través de este país seguido por un aumento en los número de casos en otros países a través del mundo. En febrero de 2020 la Organización Mundial de la Salud declaró la enfermedad COVID-19 y fue catalogado como un pandemia. El virus que causa esta enfermedad ha sido llamado coronavirus del síndrome respiratorio agudo severo dos (SARS-CoV-2, de sus siglas en ingles) (*World Health Organization, 2020*).

Es una enfermedad que sigue en estudio y que no entendemos completamente del todo, a pesar de los esfuerzos de diversas entidades y organizaciones en el mundo como la Organización Mundial de la Salud y el Centro por el Control de Enfermedades de los Estados Unidos (*Centers for Disease Control and Prevention, 2020*).

### ***Virología***

Los coronavirus con virus de ARN de cadena simple positiva envueltos, la secuenciación completa de su genoma y el análisis filogenético indican que pertenece a la familia de los betacoronavirus (Gorbalenya et al., 2020). La cercanía y similitud de su secuencia de ARN con las de otros coronavirus de murciélagos sugieren que estos sean la fuente primaria mas probable. Sin embargo, si el virus fue transmitido directamente desde murciélagos o mediante huéspedes intermedios u otros mecanismos es aun desconocido (Perlman, 2020).

### ***Epidemiologia***

Se han reportado ya cerca de 57 millones de casos en el mundo, con un mortalidad de 1.4 millones de personas, arrojando una mortalidad aproximada de 2,45% sobre los casos reportados (Johns Hopkins, 2020).

La transmisión ocurre principalmente de manera directa de persona a persona a través de sus vías respiratorias, facilitado por el contacto cercano y los ambientes cerrados y poco ventilados; ya que una persona enferma genera partículas infectantes como gotas, gotículas o aerosoles que son infectantes cuando entran en contacto directo con las vías respiratorias de la otra persona o con sus mucosas (*World Health Organization.*, 2020).

También puede ocurrir una transmisión indirecta o por fómites, en donde la persona infectada deja sus partículas infectantes sobre objetos y superficies con los que luego la otra persona tiene contacto y estas partículas son llevadas a las diferentes mucosas de la cara adquiriendo así el inoculo infeccioso. Se ha aislado también el virus en sangre y otros fluidos corporales que son potencialmente infectantes (Meyerowitz et al., 2020).

Se estima que el periodo de incubación oscila alrededor de 3 a 5 días, aunque raramente puede durar hasta 14 días, siendo altamente contagioso durante los primeros días de síntomas, encontrando un descenso de la transmisión luego del día 5, siendo poco probable el contagio después del día 7 y muy poco probable luego del día 10 del inicio de los síntomas (He et al., 2020).

### ***Curso clínico***

El espectro clínico de la enfermedad es muy amplio, yendo desde casos asintomáticos o paucisintomáticos, hasta casos críticos y fatales:

### ***Infecciones asintomáticas***

La infecciones asintomáticas están bien documentadas, sin embargo, la proporción de estas no esta bien reconocida, en la literatura hay estudios que la reportan tan alta como del 30 al 40 % basados en tres grandes estudios con identificación de casos basados en pruebas de rastreo poblacional (Oran & Topol, 2020). Por otro lado, estas personas asintomáticas pueden tener hallazgos de laboratorios positivos; por ejemplo, en un estudio de 24 pacientes asintomáticos llevados a TAC de tórax, hasta el 50% presento hallazgos típicos de opacidades en vidrio despolido y otro 20 % tuvo anormalidades imagenológicas atípicas (Hu et al., 2020).

### *Infecciones sintomáticas*

El espectro de las infecciones sintomáticas va desde leve hasta crítica, siendo la gran mayoría de infecciones no severas. Específicamente, un reporte del centro para la prevención y control de enfermedades de china, que incluyó aproximadamente 44.500 pacientes, presenta una estimación de las proporciones en la severidad de la enfermedad así (Wu & McGoogan, 2020):

- Leve: 81%
- Moderada: 14%
- Crítica: 5%
  - o Mortalidad: 2.3%

Dentro de los pacientes hospitalizados, la proporción de enfermedad crítica o fatal es muy alta. En un estudio que incluyó 2741 pacientes hospitalizados en la ciudad de Nueva York, 665 pacientes (24%) murieron o fueron trasladados a centros para pacientes desahuciados, incluyendo 241 que no fueron a una unidad de cuidados intensivos. De los 749 pacientes que ingresaron a cuidados intensivos, 647 (86%) recibieron ventilación mecánica invasiva y de estos, el 60% murieron (Petrilli et al., 2020).

Los síntomas más frecuentes son (Stokes et al., 2020):

- Tos: 50%
- Fiebre: 43%
- Mialgias: 36%
- Cefalea: 34%
- Disnea: 29%
- Odinofagia: 20%
- Diarrea: 19%
- Náuseas-émesis: 12%
- Anosmia, agusia, dolor abdominal, rinorrea: cada uno menor al 10%

Por otro lado, las complicaciones en pacientes hospitalizados mas frecuentes son (Arentz et al., 2020; Danzi et al., 2020; Leisman et al., 2020; Rawson et al., 2020; Wang et al., 2020):

- Falla ventilatoria/ SDRA: 20%
- Cardiacas y cardiovasculares: 10-30%
- Coinfecciones: 8%
- Complicaciones tromboembólicas: <5%
- Complicaciones inflamatorias: <5%

### ***Factores de riesgo para la severidad de la enfermedad***

La enfermedad severa puede ocurrir en individuos sanos de cualquier edad, sin embargo, ocurre predominantemente en adultos de avanzada edad o con ciertas comorbilidades de base. Se han identificado algunas características demográficas y anormalidades de laboratorio que se han asociado también con la severidad de la enfermedad (Wynants et al., 2020).

**Edad avanzada:** La infección puede ser adquirida por cualquier individuo de cualquier edad, sin embargo, suele ser mas severa en los adultos mayores, requiriendo mas frecuentemente hospitalización luego de los 60 años y también esta asociado con un aumento de la mortalidad, específicamente en mayores de 80 años, llegándose a estimar una mortalidad 20 veces mayor que en los menores de 60 años (Verity et al., 2020; Williamson et al., 2020).

**Comorbilidades:** Las comorbilidades o condiciones que se han asociado con enfermedad severa y mortalidad incluyen (Petrilli et al., 2020; Verity et al., 2020; Williamson et al., 2020; Wynants et al., 2020):

Enfermedad cardiovascular

Diabetes mellitus

Hipertensión arterial

Enfermedad pulmonar crónica

Cáncer (en particular hematológicos, de pulmón y enfermedad metastásica)

Enfermedad renal crónica

Obesidad

Tabaquismo

**Características sociodemográficas y género:** Algunas características sociodemográficas son también asociadas con una mayor severidad de la enfermedad. Los hombres tuvieron un número de muertos desproporcionalmente alto en cohortes de China, Italia, Dinamarca y Estados Unidos. Las razas negra, hispana y asiáticos presentaron un número de infecciones y muertes desproporcionalmente mayor en Estados Unidos y Reino Unido, probablemente relacionado con las desigualdades en los determinantes sociales de la salud (Verity et al., 2020; Williamson et al., 2020).

**Alteraciones de laboratorio:** Algunos hallazgos de laboratorio también han sido asociados con peores resultados, estos incluyen (Zhou et al., 2020):

- Linfopenia
- Trombocitopenia
- Enzimas hepáticas elevadas
- LDH elevada
- Marcadores proinflamatorios elevados (PCR, Ferritina, IL-6, FNT-alfa)
- Dímero D elevado (>1000)
- Tiempo de protrombina (PT) elevado
- Troponinas elevadas
- CPK elevada
- Falla renal aguda

Como se ha evidenciado, el espectro clínico de esta enfermedad es característicamente amplio y el curso clínico particularmente impredecible; documentándose hasta el momento algunas características, condiciones y alteraciones paraclínicas de riesgo que pueden ayudar a anticiparnos a la complicación del paciente. Basados en estos factores de riesgo, es posible desarrollar un score o calculadora de riesgo que ayude a determinar e identificar más objetivamente y con mayor confianza, precisión y exactitud esos paciente con alto riesgo de complicaciones y

muerte con el fin de anticipar una atención oportuna y un tratamiento precoz, evitando la progresión de la enfermedad hasta estadios críticos y fatales.

## **2.2. Modelos matemáticos en salud pública y medicina**

Para definir un modelo matemático, se puede acertar en decir que es una representación simplificada que por medio de fórmulas, funciones o ecuaciones matemáticas, permite analizar un fenómeno entre dos o más variables de importancia. Los modelos matemáticos son muy utilizados para analizar e intentar predecir muchas ramas de la ciencia, ya sean fenómenos naturales, económicos, físicos, sociales, etc. (Aravena et al., 2008).

La simplicidad o complejidad del estudio de un modelo matemático, se define por la cantidad de variables o parámetros que se quieren analizar, de igual forma la estructura básica de un modelo matemático es similar sin importar su complejidad, pues se puede encontrar que un modelo matemático contiene variables, parámetros, restricciones, relación entre variables; todo esto con el fin de explicar de la mejor manera la representación simplificada escrita como modelo matemático (Aravena et al., 2008).

Definir el tipo de un modelo puede resultar tedioso, pues se puede definir basado en la información utilizada, es decir, de una forma heurística donde las posibles explicaciones se basen en la causas de un fenómeno observado, o de forma empírica donde se utiliza la información elaborando una experimentación real. Lo más común al momento de definir un tipo de modelo es mediante su aplicación, pues se puede analizar un modelo con el fin de simular o describir un fenómeno, también se puede utilizar para optimizar un proceso y buscar el mejor rendimiento del modelo, o simplemente para controlar u organizar un sistema definido mediante un modelo matemático (Economipedia, 2019).

Desde el punto de vista de la salud pública, centrados en el bienestar social sobre el individual, se han desarrollado múltiples modelos matemáticos para el estudio y predicción del comportamiento de variadas enfermedades, la mayoría de ellas principalmente de origen infeccioso. Es así como para la COVID-19 se han desarrollado ya cientos de ellos, partiendo de

los publicados por institutos prestigiosos como el Imperial College of London y organización internacionales como el CDC y la OMS; llegando a los desarrollados por cada gobierno nacional de acuerdo con sus políticas públicas y a sus determinantes sociales en salud, en el caso de Colombia liderados por el Ministerio de Salud y el Instituto Nacional de Salud, cuyo objetivo es predecir el comportamiento de la transmisión, severidad y mortalidad del virus sobre la población general.

En el caso de la medicina, centrada ya en el bienestar individual más que en el social, los modelos matemáticos han jugado un papel importante en las últimas décadas a la hora de estudiar fenómenos de salud y enfermedades desde diferentes puntos de vista; de esta forma, se encuentra en este contexto modelos, diagnósticos y pronósticos. Para este último grupo, el objeto principal es predecir riesgos centrados principalmente en desenlaces de alto impacto como severidad, complicaciones y mortalidad. Por ejemplo, el más ampliamente conocido dentro del grupo de pacientes críticos es el APACHE II, el cual es aplicado a los pacientes que ingresan a las Unidades de Cuidados Intensivos y predice el riesgo de morir independientemente de la causa (Knaus et al., 1985).

Similarmente, para el caso de la enfermedad por coronavirus del 2019 (COVID 19), se han intentado desarrollar varios modelos, diagnósticos y pronósticos (Haimovich et al., 2020; Leeuwenberg & Schuit, 2020; Shamsoddin, 2020; Sperrin et al., 2020; Sun et al., 2020; Yadaw et al., 2020); sin embargo, se ha venido llevando a cabo una “Living systematic review” (que podía traducirse como una “revisión sistemática en vivo”, ya que esta incluyendo continuamente información nueva disponible y arrojando resultados periódicos) con el objetivo de estudiar estos modelos de predicción desarrollados, que para el caso de complicaciones y mortalidad secundarias a COVID-19, hasta la fecha del último reporte (12 de enero de 2021) ninguno de los modelos publicados cumple con los lineamientos respectivos (CHARMS, PROBAST, TRIPOD), identificando problemas de discriminación, calibración, validez interna y externa; de manera que no muestran un adecuado desempeño clínico y por lo tanto no se recomienda aun el uso rutinario de ninguno de ellos en la práctica médica (Wynants et al., 2020).

### **3. Objetivos**

#### **3.1. Objetivo general**

Desarrollar un modelo matemático para la predicción de la severidad clínica y mortalidad en pacientes con enfermedad por SARS-CoV-2 (COVID-19) basado en sus características sociodemográficas, clínicas y paraclínicas, en el hospital San Vicente de Paul, Garzón – Huila.

#### **3.2. Objetivos específicos**

- Describir las características sociodemográficas, clínicas y paraclínicas de los pacientes con COVID 19 que ingresan a las unidades de cuidados intensivos o que fallecen durante su proceso de atención.
- Identificar que variables sociodemográficas, clínicas y paraclínicas están asociadas con la severidad de la enfermedad y con su mortalidad en los pacientes con COVID19.
- Diseñar un modelo matemático de regresión multivariado que prediga la severidad clínica y la mortalidad en los pacientes con COVID19.

#### **4. Justificación**

A pesar de que ha transcurrido más de un año desde la identificación del primer caso de enfermedad por SARS-Cov-2 o COVID-19, aun sigue siendo un reto la atención oportuna de la mayoría de los pacientes. Dado que el espectro clínico de la enfermedad es tan variado, es difícil determinar quien va a cursar con una enfermedad paucisintomática o quien pueda complicarse hasta incluso morir. Se han documentado algunos factores de riesgo que posiblemente estén asociados a la progresión de la enfermedad y al subsecuente deterioro clínico del paciente; sin embargo, son poco objetivos a la hora de decidir si un paciente debe ser ingresado para manejo hospitalario o debe ser dado de alta con manejo ambulatorio, donde siempre existirá el riesgo del deterioro en el hogar, que termina con el reingreso a la unidad de urgencias y una atención inoportunamente diferida.

Es posible que mediante la integración de todos estos determinantes de severidad y pronóstico en un modelo matemático que facilite definir el grado de participación de cada uno de estos factores en el curso clínico de la enfermedad, permitiendo establecer relaciones de asociación o causalidad de los mismos; sea factible generar un score o calculadora de riesgo que indique la probabilidad que tenga determinado paciente de complicarse o morirse secundario a dicha patología; y de esta manera desarrollar un enfoque preventivo a nivel mundial con mayor selectividad, mejor precisión y exactitud, y así prestar una atención global anticipada, selectiva, específica y oportuna a estas personas de mayor riesgo.

Es por esto que el desarrollo de este modelo matemático es altamente pertinente y relevante desde el punto de vista social, ya que se está cursando por una pandemia que tiene desbordados y colapsados los sistemas de salud del mundo, limitando la cantidad de camas y el acceso a una atención adecuada; de manera que, mediante el uso de esta herramienta para la clasificación del riesgo de los pacientes, se ingresaran a hospitalización solamente aquellas personas que tengan un mayor riesgo de complicarse y morir. Así, no solo se está previniendo que algunos pacientes se deterioren en casa y mueran, sino que, claramente se optimizara el recurso humano y logístico de los centros de atención. Es decir, se estaría en la capacidad de salvar más vidas consumiendo menos recursos del sistema de salud.

Así mismo, ante la ambición de continuar la inclusión de pacientes a nivel nacional e internacional, el desarrollo de un modelo final con un número significativo de pacientes, beneficiaria a la totalidad de la población nacional e incluso mundial; con una proyección social de gran impacto al lograr la racionalización de los recursos de los sistemas de salud agotados globalmente, destinando la atención sobre pacientes que de manera objetiva se prediga que tiene mayor riesgo de complicarse o morir.

Finalmente, y desde otro punto de vista, el desarrollo de este modelo matemático es un gran aporte a la academia, sirviendo como base teórica para el desarrollo de otros modelos, escalas, aplicaciones y softwares de riesgo complementarios a éste; o incluso, para el diseño de otros aplicables a otras patologías o condiciones de salud específicas.

## 5. Hipótesis y variables

El presente trabajo de investigación pretende evaluar las características sociodemográficas, clínicas y paraclínicas asociadas al deterioro clínico de los pacientes confirmados con COVID-19, específicamente al desarrollo de complicaciones o mortalidad, para el diseño de un modelo matemático pronóstico frente a estos desenlaces.

Al tratarse de un modelo multivariado, no es posible generar un único contraste de hipótesis en torno a una única variable; sino que, por el contrario, cada una de las variables estudiadas será evaluada y contrastada en cada uno de los subgrupos (complicaciones vs no complicaciones, mortalidad vs no mortalidad), para establecer cuales pudiesen estar relacionadas o asociadas con cada uno de estos desenlaces. Así mismo, luego en el desarrollo del modelo, se evaluarán diferentes supuestos cada uno de los cuales contara con su hipótesis propia a contrastar.

De manera general se ha documentado que factores como la edad, el sexo, las comorbilidades y algunos marcadores paraclínicos, estén asociados a estos desenlaces indeseados y que por ende, es posible el desarrollo de un modelo matemático pronóstico para la categorización del riesgo de estos individuos.

Siendo así, se podría plantear la siguiente hipótesis general:

La edad, el genero masculino, las comorbilidades respiratorias (EPOC), cardiovasculares (HTA), metabólicas (DM) y renales (ERC); así como la linfopenia, trombocitopenia, hipertransaminemia, la elevación de la LDH, PCR, Ferritina, Dímero D y CPK y la prolongación de los tiempos de coagulación; están asociados a la severidad y mortalidad de la COVID-19.

## 6. Definición de términos centrales

Modelo matemático: *“En ciencias aplicadas y en tecnología, es uno de los tipos de modelos científicos empleando algún tipo de formulismo matemático para expresar relaciones, proposiciones sustantivas de hechos, variables, parámetros, entidades y relaciones entre variables de las operaciones, con el fin de estudiar comportamientos de sistemas complejos ante situaciones difíciles de observar en la realidad”* (Ríos, 1995).

SARS-CoV-2: *“es un virus de la gran familia de los coronavirus, un tipo de virus que infecta a seres humanos y algunos animales. La infección por el SARS-CoV-2 en las personas se identificó por primera vez en 2019. Este virus se transmite de una persona a otra mediante aerosoles cuando la persona infectada tose, estornuda o habla. Es posible que también se transmita por contacto al tocar una superficie con el virus y luego llevarse las manos a la boca, la nariz o los ojos.”* (National Institutes of Health (NIH), 2021).

COVID-19: *“Enfermedad respiratoria muy contagiosa causada por el virus SARS-CoV-2. Los signos y síntomas más frecuentes de la COVID-19 son fiebre, tos y dificultad para respirar. Presentándose en menor proporción también fatiga, dolores musculares, escalofríos, dolor de cabeza, dolor de garganta, goteo nasal, náusea o vómito, diarrea y pérdida del sentido del gusto o el olfato. En la presentación clínica pueden verse casos leves o graves y los síntomas suelen aparecer entre 2 y 14 días después de la exposición al SARS-CoV-2. Algunas personas sin asintomáticas pero pueden transmitir el virus. La mayoría de pacientes se recuperan sin un tratamiento especial; sin embargo, algunas corren un riesgo más alto de sufrir una enfermedad grave, los cuales requieren manejo médico especializado”* (National Institutes of Health (NIH), 2021).

OMS: *“Organización mundial de la salud, Organismo de las Naciones Unidas que se ocupa de importantes temas de salud en todo el mundo. La OMS establece normas para el control de enfermedades, la atención de la salud y los medicamentos; lleva a cabo programas de educación e investigación, y publica artículos e informes científicos”* (National Institutes of Health (NIH), 2021).

CDC: *“Centro para el control de enfermedades, Agencia del gobierno federal de los Estados Unidos cuya misión es proteger la salud pública mediante la prevención y el control de enfermedades, lesiones y discapacidades. Los CDC promueven conductas sanas y ambientes seguros y saludables; realizan un seguimiento de las tendencias de salud, tratan de encontrar la causa de los problemas de salud y los brotes de enfermedad, y responden a las nuevas amenazas para la salud pública”* (National Institutes of Health (NIH), 2021).

Comorbilidad: *“Situación de padecer de dos o más enfermedades al mismo tiempo”* (National Institutes of Health (NIH), 2021).

Exámenes paraclínicos: Los exámenes paraclínicos o complementarios son diferentes pruebas radiológicas, serológicas o de algunos otros especímenes que son útiles para confirmar el diagnóstico una enfermedad basado en la sospecha clínica o para ayudar a establecer la severidad de la misma.

Complicación: *“En el campo de la medicina, problema médico que se presenta durante el curso de una enfermedad o después de un procedimiento o tratamiento. La complicación puede deberse a una enfermedad, el procedimiento o el tratamiento, o puede no tener relación con ellos”* (National Institutes of Health (NIH), 2021).

## **7. Alcances y limitaciones**

### **7.1. Alcances**

Se espera que con el proyecto se pueda diseñar y desarrollar un modelo matemático que permita predecir de manera exacta y precisa la probabilidad de complicaciones y mortalidad en los pacientes confirmados para COVID-19, y de esta manera evitar el deterioro de los mismos en casa y optimizar el recurso humano, logístico y económico de los centros de atención y de los sistemas de salud colapsados por la pandemia.

### **7.2. Limitaciones**

Dado que es un estudio con recolección retrospectiva de los datos, la calidad de estos puede no ser la mejor y existe siempre un riesgo latente y elevado de sesgo de información; lo que claramente limita en cierta medida la inclusión de algunas variables importantes en el desarrollo del modelo.

Además, al tratarse de un trabajo monocéntrico, desarrollado en un hospital de segundo nivel, pese a que la cantidad de pacientes es significativa, puede no ser la necesaria para desarrollar un modelo con el suficiente poder estadístico en temas de discriminación y calibración que cuente con una precisión y exactitud óptimas que permitan su implementación clínica.

Por lo anterior, este es un estudio piloto que proyecta la inclusión de pacientes de múltiples centros a nivel nacional y de ser posible internacional, basados en la cooperación médica y facilitado por todas las herramientas informáticas en los sistemas de gestión en salud, que permita finalmente el desarrollo de un modelo capaz de cumplir con todas las exigencias técnico-científicas.

## **8. Diseño metodológico**

### **8.1. Enfoque y diseño de investigación**

El presente trabajo de investigación puede ubicarse dentro de la taxonomía del método científico como un estudio de enfoque cuantitativo, primario, observacional y analítico, con un diseño estadístico descriptivo, comparativo y correlacional. Tratándose de un estudio de casos y controles no pareado anidado en una cohorte única, con una direccionalidad retrógrada y un temporalidad retrospectiva.

### **8.2. Lugar y tiempo**

El estudio se lleva a cabo en el Hospital Departamental San Vicente de Paul (HDSVP) del municipio de Garzón en el departamento del Huila, institución de mediana complejidad y centro referencia de la región. La inclusión de pacientes y recolección de la información se llevó a cabo durante los meses de marzo de 2020 a abril de 2021.

La institución hospitalaria es responsable de facilitar el acceso a la información adelante descrita y velar por su adecuado manejo en términos de confidencialidad, salvaguardando siempre la identidad de los pacientes; así mismo, el investigador se compromete a hacer buen uso de dicha información y será utilizada solo con fines académicos y científicos y no dará lugar a situaciones que puedan comprometer la integridad personal de los participantes.

Tanto la universidad como el hospital se beneficia de manera amplia al colaborar con el desarrollo de estos programas y proyectos investigativos, contribuyendo significativamente al desarrollo académico y científico del país, y mas aun, en trabajos ambiciosos que pretenden alcances nacionales e incluso internacionales. Además, se fortalecerá aun mas su reconocimiento a nivel regional y nacional como unas instituciones comprometida con el desarrollo de políticas y programas en pro del bienestar social e individual de sus pacientes.

Las instituciones serán posicionadas como uno entes líderes en la ejecución de procesos investigativos en la región del centro del departamento, incentivando a la participación de los mismos y a la ampliación y propagación del desarrollo investigativo de la región.

### **8.3. Población de estudio**

La población sobre la cual se desarrolla el estudio son todos los pacientes ingresados al Hospital Departamental San Vicente de Paul (HDSVP) del municipio de Garzón en el departamento del Huila, con diagnóstico confirmado de COVID-19, en el periodo de tiempo establecido; logrando la inclusión de 257 individuos en total.

### **8.4. Muestra**

El muestreo se constituye como un muestreo no probabilístico, intencional, consecutivo, que incluirá la totalidad de sujetos confirmados como positivos para SARS-CoV2; es decir, la muestra corresponderá al cien por ciento de la población de interés.

#### ***Criterios de selección***

- Criterios de inclusión
  - Pacientes mayores de 18 años.
  - Pacientes ingresados al Hospital Departamental San Vicente de Paul.
  - Pacientes con diagnóstico confirmado de COVID 19.
- Criterios de exclusión
  - Pacientes en los que por cualquier motivo no se pueda acceder a la información completa que requiere la base de datos del instrumento de recolección de la información.
  - Pacientes en quienes no se pueda completar el seguimiento y por ende se desconozca con certeza el desenlace.

## **8.5. Instrumentos y materiales**

El instrumento para la recolección de información se desarrollo en Excel y está compuesto en su primera parte por datos relacionados con la identificación del paciente, en la segunda parte se consigna la información de antecedentes y comorbilidades, luego las características clínicas relevantes, seguido por los hallazgos paraclínicos relacionados y finalmente se consigna la ocurrencia o no de los desenlaces de interés (Anexo 1).

Considerando que es un estudio sin riesgo, que no realiza ningún tipo de intervención y se limita solamente a la obtención retrospectiva de la información mediante la revisión de historias clínicas, no se requiere de un consentimiento informado anticipado por parte de los pacientes cuya información sea incluida en el estudio. Así mismo, prima siempre el derecho a salvaguardar dicha información y se garantiza siempre la confidencialidad de los datos obtenidos para el estudio. Para la ejecución del análisis, la base de datos carecerá de todos los datos de identificación del paciente, asignándole a cada uno sencillamente un numero consecutivo como elemento de identificación interna. Por tal razón, ningún otro sujeto diferente al investigador que recopila la información tendrá acceso a estos datos.

## **8.6. Proceso de recolección de datos**

Para la recolección de los datos se accede a fuentes secundarias como lo son el sistema institucional de historias clínicas y de gestión de laboratorios e imágenes diagnosticas; con acceso limitado a los folios de atención de urgencias, valoración por medicina interna e ingreso a UCI; el tacar inicial y los exámenes de laboratorios; además de la nota de egreso.

### *Estrategias para controlar sesgos*

Tratándose de un estudio observacional, el principal sesgo a considerar es el sesgo de la información; sin embargo, como estrategia para controlarlo, se ha implementado un instrumento estandarizado para la recolección de la información, y esta misma, es recolectada en todos los casos por un médico epidemiólogo completamente entrenado en el manejo de este tipo de pacientes y de esta clase de información; de esta manera se limita la heterogeneidad en la obtención de los datos.

Al no tener que realizar un muestreo probabilístico, ya que se incluyen todos los pacientes que cumplan con los criterios de selección; y ya que no se realiza ninguna intervención experimental; no se expone el estudio a sesgos de selección ni de ejecución.

### *Estrategias para manejar variables de confusión*

Por otro lado, se encuentran las características que puedan comportarse como potenciales variables de confusión o interacción; para esto, se realiza un análisis bivariado para la identificación de estas potenciales variables y luego, mediante un análisis multivariado y modelamiento estadístico se efectúa el control de las mismas.

## **8.7. Análisis estadístico**

Inicialmente se llevó a cabo el análisis univariado de la totalidad de las variables: para las variables cualitativas se determinaron la frecuencia de ocurrencia de los eventos y la magnitud de los mismos a través de la distribución de frecuencias absolutas y relativas; y para las variables cuantitativas primero se evaluó su distribución de normalidad, por medio de métodos gráficos y el test de Shapiro Wilks; obteniendo en la totalidad de las mismas una distribución no normal. Enseguida se calcularon las medidas de tendencia central, dispersión y posición (mediana, rango intercuartílico, percentiles) de acuerdo para el caso según la necesidad. Una interpretación conjunta de los resultados antes descritos consolida el análisis descriptivo.

Seguidamente, se realizó un análisis bivariado entre los grupos de interés, con el objetivo de establecer diferencias entre ellos e identificar potenciales variables de asociación, interacción o confusión. Se realizaron contrastes de hipótesis o comparaciones de proporciones para las variables cualitativas mediante los test de Chi cuadrado o exacto de Fisher, según el caso. Para las variables cuantitativas, tratándose de distribución no normal, se calcularon medianas con sus respectivos rangos intercuartílicos. Se realizaron pruebas de contraste de hipótesis mediante el test de mann-wilcoxon para diferencias de rangos y medianas, con el fin de buscar diferencias estadísticamente significativas. Así mismo se calcularon los odds ratio (OR) como la respectiva medida de asociación, con sus respectivos intervalos de confianza.

Se ejecuta finalmente un análisis multivariado mediante el empleo y desarrollo de modelos de regresión; siendo las variables desenlace de interés dicotómicas, se hizo uso de los modelos de regresión logísticos (logit) para el cálculo de los coeficientes y sus respectivos ORs. Se incluyeron en el modelamiento todas las variables estadística y clínicamente significativas y se ejecutaron diferentes modelos bajo los principios del método stepwise, realizando una revisión manualmente mediante la combinación del análisis en forward y backward; buscando siempre el mejor modelo bajo el principio de parsimonia y a través de índices como el AIC (akaike information criterion), BIC (bayesian information criterion), LR (likelihood ratio)  $\chi^2$  y el pseudo  $R^2$ , la evaluación de la sensibilidad, especificidad y correcta clasificación del modelo, y el área bajo la curva ROC; además de los test de Pearson  $\chi^2$  y Hosmer-Lemeshow  $\chi^2$  ( $p$ ). Seleccionando el modelo con mejor bondad de ajuste, discriminación y calibración respectivamente; para lograr una predicción precisa y exacta de los desenlaces de interés. Para todas las pruebas estadísticas calculadas se asumió un valor de significancia estadística inferior a 0,05 (valor de  $p$ ).

### ***Presentación de resultados***

Los resultados se presentaron agrupados en tablas, destacando las frecuencias absolutas y relativas para las variables cualitativas y las medidas de tendencia central y de dispersión para las

variables cuantitativas. Se mostraron también los datos resumidos en figuras, según el tipo, distribución y comportamiento de las variables; destacando siempre los hallazgos más relevantes.

## **8.8. Consideraciones éticas**

La presente investigación se realiza basada en los principios de beneficencia, no maleficencia, justicia y autonomía; teniendo en cuenta el código de Núremberg (1947), la declaración de Helsinki (1964), el informe Belmont (1969) y especialmente la resolución 8430 de 1993, la cual presenta las “normas científicas, técnicas y administrativas para la investigación en salud” en Colombia, y se seguirán las pautas para el correcto curso de la investigación.

Prevalece el criterio del respeto a la dignidad y la protección de los derechos y el bienestar de los seres humanos, como dicta el artículo 5 de la resolución colombiana en mención. Se protege la privacidad de los pacientes, las historias clínicas y los registros de procedimientos no serán divulgados y la identidad de cada paciente será salvaguardada.

Según el artículo 11 de la resolución mencionada, este estudio se clasifica como “Investigación sin riesgo” ya que se trata de un estudio observacional, que no aplica ninguna intervención sobre los pacientes y que obtiene la información a partir de la revisión de registros como las historias clínicas.

El presente trabajo de investigación cuenta con el respectivo aval del comité de ética y bioética institucional del Hospital Departamental San Vicente de Paul, del municipio de Garzón – Huila (Anexo 2).

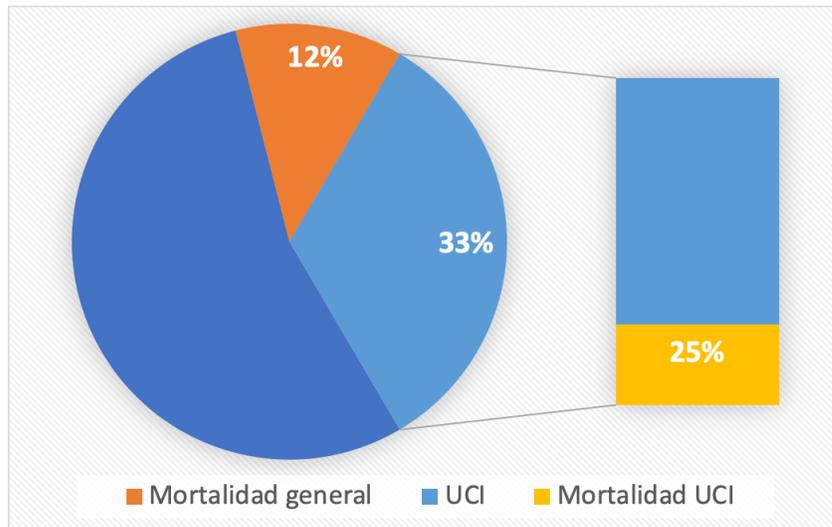
## 9. Resultados

Durante los meses de marzo de 2020 hasta abril de 2021 inclusive, se atendieron un total de 2510 pacientes adultos con sospecha de infección por SARS-CoV-2, de los cuales fueron confirmados por medio de antígeno o RT-PCR un total de 259 pacientes; arrojando una tasa de positividad del 10.31%; muy por debajo del promedio nacional que ronda el 25% (Instituto Nacional de Salud, 2021). De estos 259 se excluyeron 2 pacientes por pérdida del seguimiento, ya que fueron remitidos y se desconoce el desenlace evaluado.

### 9.1. Análisis descriptivo o univariado (Anexo 3).

Del total de los 257 pacientes incluidos en el estudio, 85 requirió ingreso a la unidad de cuidados intensivos (UCI) secundario a la presencia de una o más complicaciones; para una tasa de ingreso a uci del 33.07%. Así mismo, 32 del total general y 21 de los ingresados a UCI, presentaron un desenlace fatal; encontrado entonces una tasa de mortalidad general del 12.45% y una tasa de mortalidad en UCI del 24.71% (figura 1).

Figura 1. Frecuencia de los desenlaces: Ingreso a UCI y Mortalidad.



La mediana de edad fue de 57 años con un rango intercuartílico (RIC) de 40 a 69 años; es decir que una cuarta parte de la población fue menor de 40 años y otro tanto de 70 o más años. El 50.19% fueron hombres. La mediana del peso y la edad fueron de 75 kg y 11.63 m

respectivamente, para una mediana de 28 kg/m<sup>2</sup> de índice de masa corporal (IMC); es decir, que mas de la mitad de la población padecía algún problema de sobrepeso u obesidad (figura 2). La mayoría de los pacientes provino del área urbana (80%) y una buena proporción pertenece al régimen subsidiado (65%).

Figura 2. Distribución de las variables sociodemográficas cuantitativas

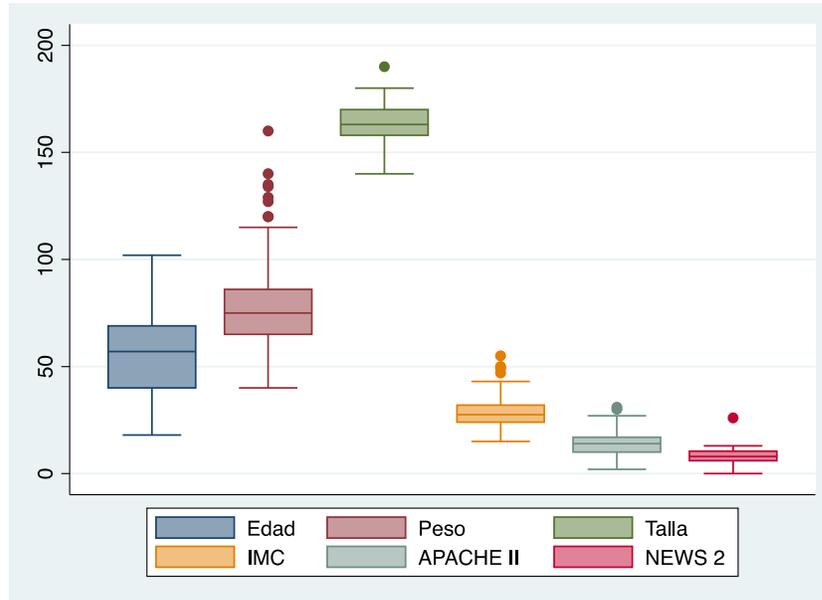
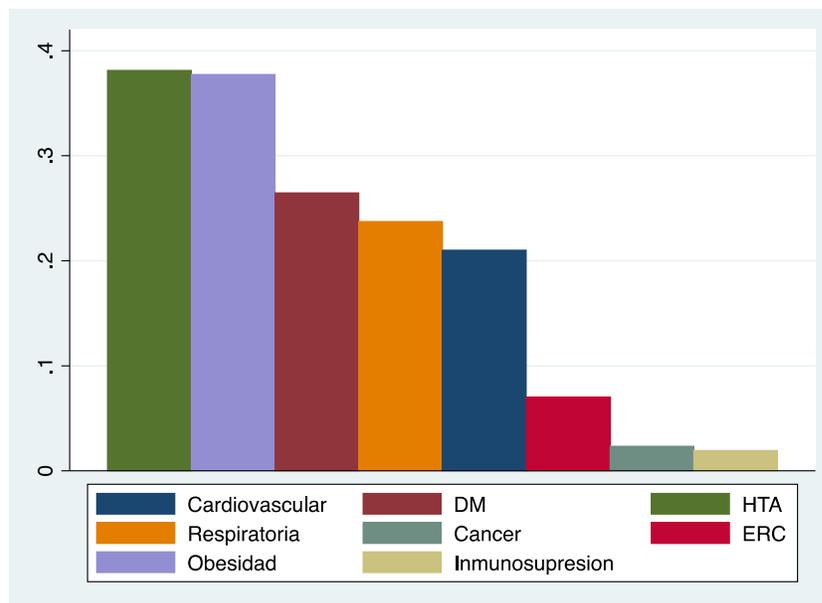
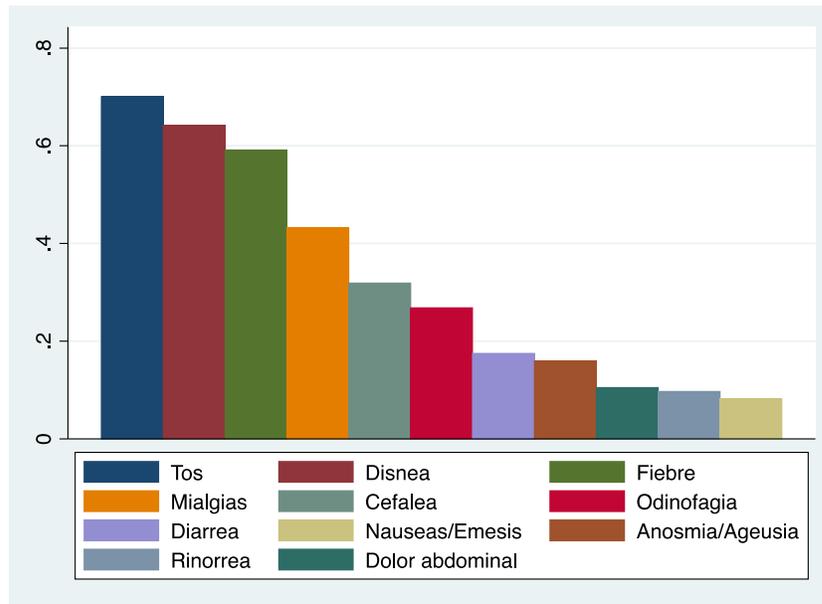


Figura 3. Frecuencia de antecedentes o comorbilidades



Al ingreso al servicio de urgencias, la mediana del NEWS 2 fue de 8 con un RIC de 6 a 11 puntos, es decir, que al menos la mitad de los sujetos tenían alto riesgo de complicarse según este score. Con relación a los antecedentes y comorbilidades, la hipertensión arterial, la obesidad y la diabetes mellitus fueron las tres mas frecuentes con un 38% para las 2 primeras y un 26% para la siguiente (figura 3). Los síntomas mas frecuentes fueron tos (70%), disnea (64%), fiebre (59%), mialgias/artralgias (43%) y cefalea (32%) (figura 4).

*Figura 4. Frecuencia de los síntomas referidos por los pacientes al ingreso*



Para los ingresados a UCI, la mediana del APACHE II fue de 14 con un RIC de 10 a 17 puntos (figura 1), lo que quiere decir que al menos una cuarta parte de ellos tendría una probabilidad de muerte cercana al 30% o mayor. Las complicaciones respiratorias, cardiovasculares, infecciosas y renales fueron las mas frecuentes en UCI con un 29%, 24%, 22% y 16% respectivamente (figura 5). Solo el 9% de los sujetos recibió oxigenoterapia por cánula nasal de alto flujo, mientras que algo mas del 20% requirieron ventilación mecánica invasiva (VMNI). Dentro del tratamiento de estos pacientes, las terapias mas frecuentemente administradas fueron la antibioticoterapia (77%), tromboprolifaxis (68%), terapia inmunomoduladora (60%) y corticoterapia (51%) (figura 6).

Figura 5. Frecuencia de complicaciones durante la estancia hospitalaria.

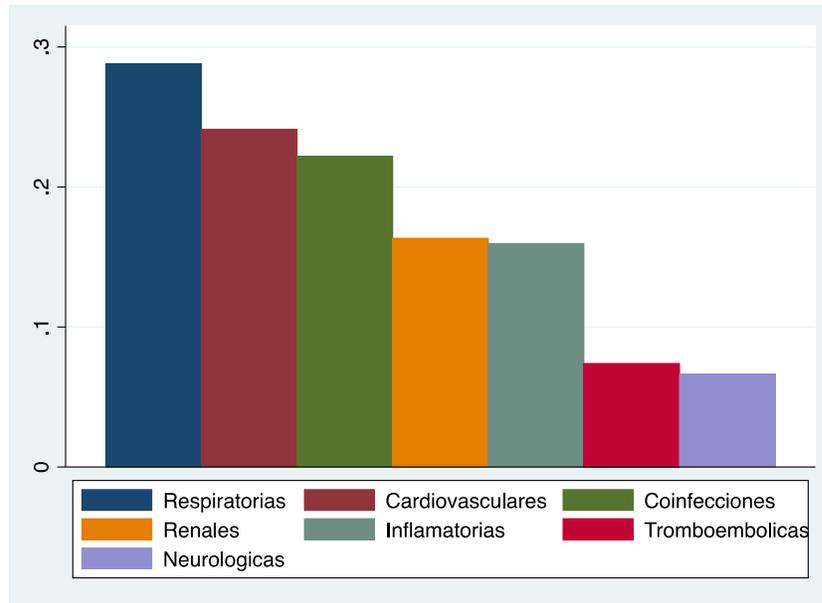
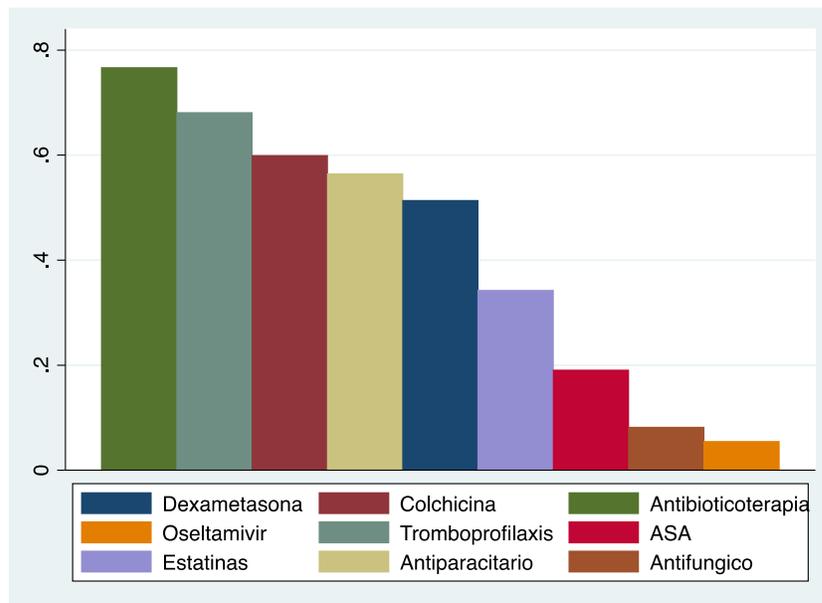


Figura 6. Frecuencia de los tratamientos instaurados en los pacientes.

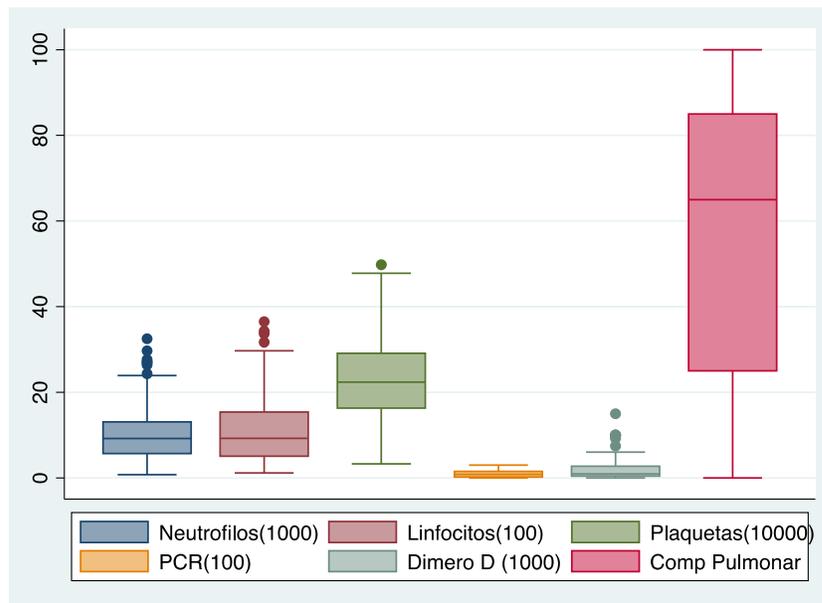


Con respecto a los paraclínicos, se encontró leucopenia en algo menos de la cuarta parte de los pacientes (mediana 7100, RIC 5270 a 9740 cel/mcL) y algo mas de la mitad de los mismos, presentaron leucocitosis (mediana 11035, RIC 8180 a 15040 cel/mcL), neutrofilia (mediana 9230, RIC 5708 a 113090 cel/mcL) y linfopenia (mediana 930, RIC 510 a 1550 cel/mcL). Las

alteraciones del recuento plaquetario fueron menos frecuentes, documentándose en menos de la cuarta parte de los individuos, obteniendo conteos mínimos con mediana 224000 y RIC 163000 a 291000 cel/mcL) y conteos máximos con mediana 302000 y RIC 233000 a 388000 cel/mcL).

La elevación de las enzimas hepáticas fue común en al menos la mitad de los pacientes (TGO: 49 (28-113) y TGP 50 (29-127)) y los marcadores de mal pronostico como LDH, PCR, Ferritina y Dinero D estuvieron significativamente elevados en mas de la mitad de los sujetos: LDH: 612 (437-914), PCR: 86.15 (22.50-153.85), Ferritina: 683 (308-1200) y Dímero D: 965 (441-2770).

*Figura 7. Distribución de los exámenes paraclínicos destacados*



La hemoglobina glicosilada (HbA1c) se halló alterada en más de la mitad de los pacientes, dejando ver un pobre control metabólico además de la alta prevalencia de alteraciones en el metabolismo de los carbohidratos en estos individuos. Otros paraclínicos como los tiempos de coagulación, troponina, CPK, función renal, y TSH se vieron alterados en menos de la cuarta parte de los pacientes. Finalmente, desde el punto de vista radiológico, se comprobó que más de la mitad de los pacientes tuvieron una afectación pulmonar de más del 50% evidenciada en el TACAR (tomografía axial computarizada de alta resolución) de tórax.

## 9.2. Análisis bivariado para el desenlace de ingreso a UCI

Tabla 1. Análisis bivariado para el desenlace de ingreso a UCI

Variables	Ingreso UCI		p*
	NO (n=172)	SI (n=85)	
Edad <sup>‡</sup>	53 (35-66)	64 (54-72)	0.000
Peso <sup>‡</sup>	72 (64-85)	80 (67-90)	0.046
IMC <sup>‡</sup>	27 (24-31)	29 (25-34)	0.019
NEWS 2 <sup>‡</sup>	3 (0-6)	8 (6-11)	0.006
Diabetes mellitus <sup>†</sup>	32 (18.60)	36 (42.35)	0.000
Hipertensión arterial <sup>†</sup>	51 (29.65)	47 (55.29)	0.000
Enfermedad renal crónica <sup>†</sup>	6 (3.49)	12 (14.12)	0.002
Obesidad <sup>†</sup>	52 (30.239)	45 (52.94)	0.000
Fiebre <sup>†</sup>	92 (53.49)	60 (70.59)	0.009
Disnea <sup>†</sup>	99 (57.56)	66 (77.65)	0.002
Odinofagia <sup>†</sup>	54 (31.40)	15 (17.65)	0.019
Rinorrea <sup>†</sup>	22 (12.79)	3 (3.53)	0.018
Leucocitos (max) <sup>‡</sup>	9290 (7190-11720)	16160 (12256-19790)	0.000
Neutrófilos (max) <sup>‡</sup>	7030 (4750-9841)	14040 (10810-17950)	0.000
Linfocitos (min) <sup>‡</sup>	1242 (820-1860)	530 (310-900)	0.000
Plaquetas (min) <sup>‡</sup>	247000 (183000-308000)	180000 (130000-241000)	0.000
Plaquetas (max) <sup>‡</sup>	289000 (222000-369000)	330000 (255000-404000)	0.036
TGO (max) <sup>‡</sup>	34 (24-56)	87 (38-161)	0.000
TGP (max) <sup>‡</sup>	38 (25-59)	98 (36-190)	0.000
LDH (max) <sup>‡</sup>	473 (383-658)	828 (634-1164)	0.000
PCR (max) <sup>‡</sup>	45 (14-106)	156 (99-182)	0.000
Ferritina (max) <sup>‡</sup>	500 (186-1025)	807 (496-1464)	0.000
Dímero D (max) <sup>‡</sup>	547 (302-1500)	2113 (1050-4316)	0.000
PT (max) <sup>‡</sup>	13.4 (13.0-15.0)	14.7 (13.5-16.2)	0.012
INR (max) <sup>‡</sup>	1.1 (1.1-1.3)	1.2 (1.1-1.4)	0.025
BUN(max) <sup>‡</sup>	17 (13-22)	31 (22-50)	0.000
Creatinina sérica (max) <sup>‡</sup>	0.87 (0.73-1.09)	1.11 (0.87-1.90)	0.000
Compromiso pulmonar (%) <sup>‡</sup>	50 (20-80)	75 (50-90)	0.001

† Variable cualitativa: frecuencia absoluta (n), frecuencia relativa (%); ‡ Variable cuantitativa: mediana (m), rango intercuartílico (RIC); \* Significancia estadística (p<0.05). IMC: índice de masa corporal, NEWS 2: National Early Warning Score 2, TGO: transaminasa glutámico oxalacética, TGP: transaminasa glutámico pirúvica, LDH: lactato deshidrogenasa, PCR: proteína C reactiva, PT: tiempo de protrombina, INR: razón normalizada internacional, BUN: nitrógeno ureico.

En el análisis bivariado para la evaluación de las complicaciones, tomando como desenlace la necesidad de ingreso a UCI (Tabla no 1), se documentaron varios factores que presentaron diferencias estadísticamente significativas entre los dos subgrupos. Los casos, representados por los pacientes que por alguna complicación ingresaron a la unidad de cuidados intensivos (UCI), con respecto a los controles, definidos como los pacientes positivos que no requirieron manejo en dicha unidad, presentaron: mayor edad, mayor peso e índice de masa corporal (IMC), lo que representa una mayor proporción de pacientes obesos; puntaje en el NEWS2 significativamente más alto, mayor proporción de diabetes, hipertensión arterial y enfermedad renal crónica; así como mayor frecuencia de fiebre y disnea y menor proporción de odinofagia y la rinorrea. Con respecto a los exámenes paraclínicos, fue significativamente más frecuente la leucocitosis, neutrofilia, linfopenia, trombocitopenia, trombocitosis, hipertransaminemia, prolongación de los tiempos de coagulación e hiperazoemia; destacando la elevación patente de los marcadores de mal pronóstico; LDH, PCR, Ferritina y Dímero D, así como la mayor proporción de afectación pulmonar; en este grupo de pacientes críticos.

### **9.3. Análisis multivariado y modelamiento para el desenlace de ingreso a UCI**

Luego de realizar el respectivo modelamiento matemático con todas las variables clínicas y estadísticamente significativas, bajo el principio de parsimonia y según los criterios de evaluación para la elección del mejor modelo desde diferentes puntos de vista, se obtuvo un modelo de cinco variables; una cualitativa y cuatro cuantitativas, con una muy buena bondad de ajuste, obteniendo los mejores criterios de información de Akaike (177.55) y Bayesiano (197.85) con un pseudo R<sup>2</sup> y LR adecuados, un muy buen poder de discriminación, logrando la correcta clasificación del 83.49% de los individuos, con una sensibilidad y especificidad adecuadas y un óptimo área bajo la curva ROC mayor al 90% (figura 1), y una excelente calibración; sin una pérdida significativa de observaciones (218); esto último dado a que no todos los pacientes contaban con la totalidad de exámenes paraclínicos evaluados. Se calcularon entonces a partir de sus coeficientes los respectivos ORs para facilitar su interpretación y análisis (tabla 2).

Tabla 2. Análisis de regresión y modelamiento para el desenlace de ingreso a UCI

Variable	OR	Coef.	Error Estándar	Valor Z	p*	Intervalo Confianza 95%	
Obesidad	2.65	0.98	0.408	2.39	0.017	0.18	1.78
Neutrofilos (1000)	1.19	0.18	0.044	4.00	0.000	0.09	0.26
Linfocitos (100)	0.85	-0.16	0.044	-3.62	0.000	-0.25	-0.07
Plaquetas (10000)	0.95	-0.05	0.023	-2.12	0.034	-0.09	0.00
PCR (100)	2.24	0.81	0.318	2.53	0.011	0.18	1.43
Constante	0.31	-1.16	0.762	-1.52	0.128	-2.65	0.33
<b>Evaluacion de la Bondad de Ajuste del Modelo</b>							
Numero observaciones	218	Correcta clasificaicon (%)		83.49			
Pseudo R2 (%)	42.66	Sensibilidad (%)		75.61			
AIC	177.55	Especificidad (%)		88.24			
BIC	197.85	Area bajo la curva ROC (%)		90.18			
LR	123.15	Pearson chi2 (p)		0.2349			
valor de p	0.0000	Hosmer-Lemeshow chi2 (p)		0.4830			

OR: Odds ratio, Coef.: coeficiente, \* Significancia estadística (p<0.05). PCR: proteína C reactiva.

La variable cualitativa fue la presencia de obesidad como factor de riesgo independiente, aumentando el riesgo de ingreso a UCI en un 165%. Las variables cuantitativas fueron Neutrofilia, Linfopenia, Trombocitopenia y PCR elevada, (figura 2); de manera que por cada 1000 células/ml que aumente el conteo de neutrófilos sobre su valor normal aumentara el riesgo en 19% de ingreso a UCI, de la misma forma, por cada 100 células/ml que disminuya el conteo de linfocitos aumenta el riesgo 18% y por cada 10000 células/ml que disminuya el recuento plaquetario elevara el riesgo un 5%; además, dicho riesgo aumentara 124% por el aumento de cada 100 unidades de la PCR. Con los coeficientes del modelo se construirá una calculadora como herramienta de predicción y calculo del riesgo de ingreso a uci que podrá ser empleada en la evaluación sistemática de los pacientes en la practica clínica.

Figura 8. Evaluación gráfica del modelo para el desenlace de ingreso a UCI

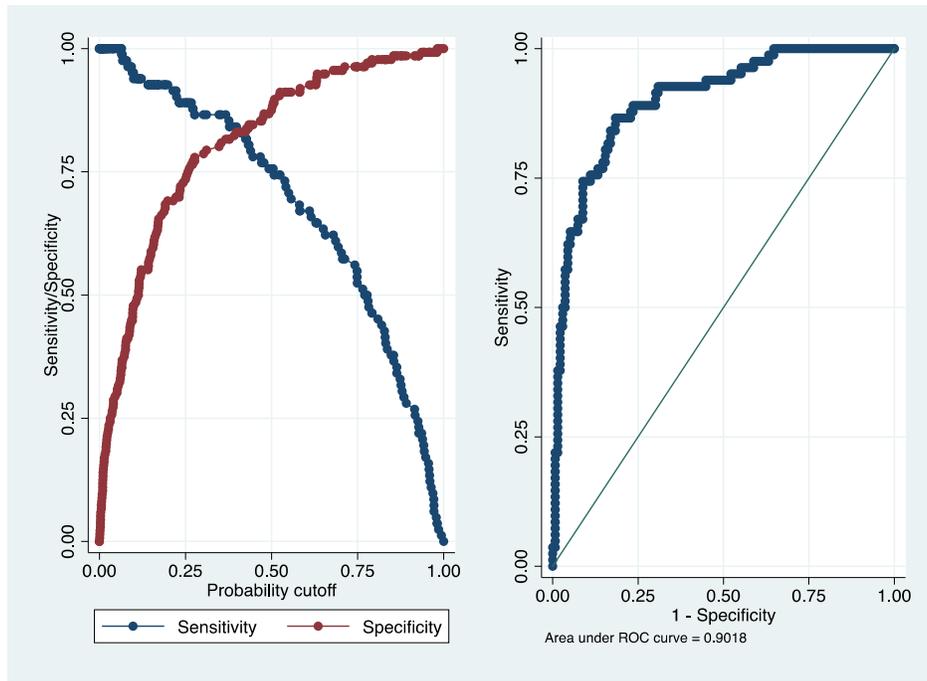
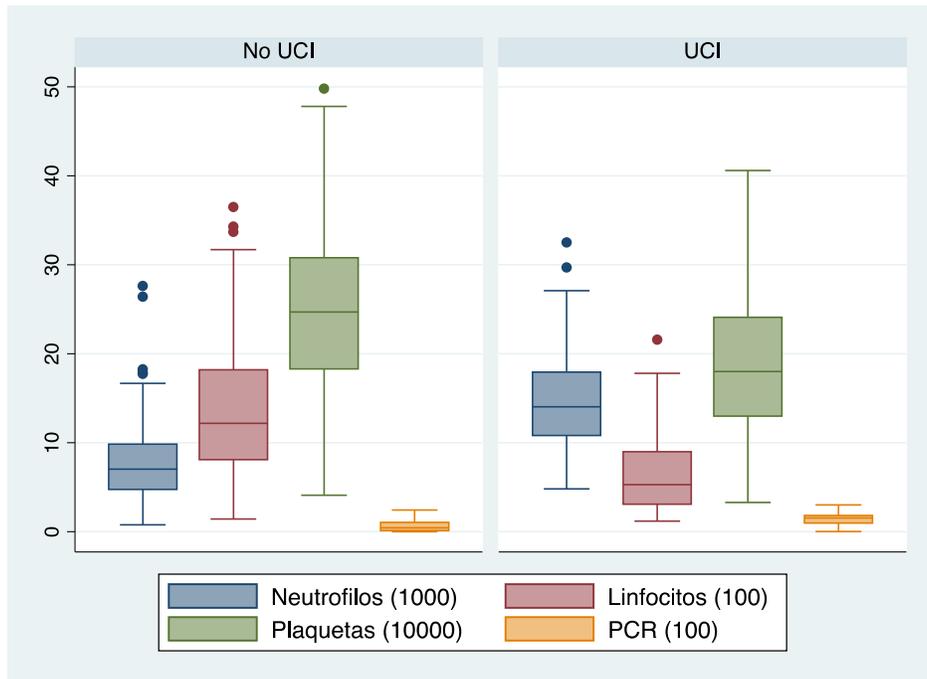


Figura 9. Contraste de las variables cuantitativas del modelo para el desenlace de ingreso a UCI



#### 9.4. Análisis bivariado para el desenlace de mortalidad

En el análisis bivariado para el desenlace de mortalidad (Tabla no 3), se documentaron varios factores que presentaron diferencias estadísticamente significativas entre los dos subgrupos. Los casos, representados por todos los pacientes con desenlace fatal; con respecto a los controles, definidos como los pacientes que egresaron vivos de la hospitalización; presentaron significativamente: mayor edad, mayor proporción de afiliados al régimen subsidiado, puntaje elevado en el APACHE II de ingreso, mayor frecuencia de antecedentes o comorbilidades (cardiovascular, diabetes, hipertensión, EPOC y enfermedad renal crónica); así como mayor proporción de disnea y menos frecuencia de odinofagia y dolor abdominal. Con respecto a los exámenes paraclínicos, fue significativamente mas frecuente la leucocitosis, neutrofilia, linfopenia, trombocitopenia, hipertransaminemia, prolongación del PTT e hiperazoemia; destacando la elevación patente de los marcadores de mal pronostico; LDH, PCR, Ferritina y Dímero D, así como la mayor proporción de afectación pulmonar; en este grupo de pacientes críticos.

Tabla 3. Análisis bivariado para el desenlace de mortalidad

Variables	Mortalidad		p*
	NO (n=225)	SI (n=32)	
Edad <sup>‡</sup>	55 (37-66)	74 (66-82)	0.000
Seguridad social <sup>†</sup>	Subsidiado	29 (90.62)	0.003
	Contributivo	3 (9.38)	
	Especial	0 (0.00)	
APACHE II <sup>‡</sup>	12 (10-16)	15 (13-22)	0.015
Patología Cardiovascular <sup>†</sup>	41 (18.22)	13 (40.62)	0.004
Diabetes mellitus <sup>†</sup>	54 (24.00)	14 (43.75)	0.018
Hipertensión arterial <sup>†</sup>	79 (35.11)	19 (59.38)	0.008
Patología Respiratoria <sup>†</sup>	48 (21.33)	13 (40.62)	0.016
EPOC <sup>†</sup>	18 (8.00)	11 (34.38)	0.000
Enfermedad renal crónica <sup>†</sup>	12 (5.33)	6 (18.75)	0.005
Disnea <sup>†</sup>	138 (61.33)	27 (84.38)	0.011
Odinofagia <sup>†</sup>	65 (28.89)	4 (12.50)	0.050
Dolor abdominal <sup>†</sup>	27 (12.00)	0 (0.00)	0.032
Ingreso a UCI <sup>†</sup>	64 (28.44)	21 (65.62)	0.000
Comp. Respiratorias <sup>†</sup>	56 (24.89)	18 (56.25)	0.000
Comp. Cardiovasculares <sup>†</sup>	43 (19.11)	19 (59.38)	0.000

Coinfecciones <sup>†</sup>	42 (18.67)	15 (46.88)	0.000
Comp. Renales <sup>†</sup>	26 (11.56)	16 (50.00)	0.000
Comp. Inflammatorias <sup>†</sup>	27 (12.00)	14 (43.75)	0.000
VMI <sup>†</sup>	39 (17.33)	14 (43.75)	0.001
Leucocitos (max) <sup>‡</sup>	10680 (7770-14130)	15400 (10710-18350)	0.002
Neutrofilos (max) <sup>‡</sup>	8260 (5240-12450)	13213 (9780-16710)	0.000
Linfocitos (min) <sup>‡</sup>	1005 (612-1660)	450 (297-640)	0.000
Plaquetas (min) <sup>‡</sup>	228500 (170500-299000)	189000 (108000-241000)	0.011
TGO (max) <sup>‡</sup>	44 (27-103)	94 (45-149)	0.015
LDH (max) <sup>‡</sup>	580 (423-890)	799 (617-1289)	0.001
PCR (max) <sup>‡</sup>	72 (20-145)	154 (98-170)	0.000
Ferritina (max) <sup>‡</sup>	628 (257-1118)	987 (778-1492)	0.006
Dimero D (max) <sup>‡</sup>	817 (418-2268)	2333 (1379-4952)	0.000
PTT (max) <sup>‡</sup>	26.8 (24.0-30.7)	30.7 (28.8-36.6)	0.011
BUN (max) <sup>‡</sup>	20 814-31)	37 (29-66)	0.000
Creatinina sérica (max) <sup>‡</sup>	0.91 (0.75-1.13)	1.69 (1.14-3.21)	0.000
Compromiso pulmonar (%) <sup>‡</sup>	60 (25-80)	83 (50-95)	0.003

<sup>†</sup> Variable cualitativa: frecuencia absoluta (n), frecuencia relativa (%); <sup>‡</sup> Variable cuantitativa: mediana (m), rango intercuartílico (RIC); \* Significancia estadística (p<0.05). APACHE II: Acute Physiology and Chronic Health Disease Classification System II, EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica, UCI: unidad de cuidados intensivos, Comp.: complicaciones, VMI: ventilación mecánica invasiva, TGO: transaminasa glutámico oxalacética, LDH: lactato deshidrogenasa, PCR: proteína C reactiva, PTT: tiempo parcial de tromboplastina, BUN: nitrógeno ureico.

## 9.5. Análisis multivariado y modelamiento para el desenlace de mortalidad

Luego de realizar el respectivo modelamiento matemático con todas las variables clínica y estadísticamente significativas, bajo el principio de parsimonia y según los criterios de evaluación para la elección del mejor modelo desde diferentes puntos de vista, se obtuvo un modelo de seis variables; cuatro cualitativas y dos cuantitativas, con una muy buena bondad de ajuste, obteniendo los mejores criterios de información de Akaike (104.02) y Bayesiano (127.35) con un pseudo R<sup>2</sup> y LR adecuados; un excelente poder de discriminación, logrando la correcta clasificación del 91.30% de los individuos, con una sensibilidad aceptable y especificidad adecuada y un óptimo área bajo la curva ROC del 93.72% (figura 3); y una excelente calibración; sin una pérdida significativa de observaciones (207); esto último dado a que no todos los pacientes contaban con la totalidad de exámenes paraclínicos evaluados. Se calcularon entonces a partir de sus coeficientes los respectivos ORs para facilitar su interpretación y análisis (tabla 4).

Tabla 4. Análisis de regresión y modelamiento para el desenlace de mortalidad

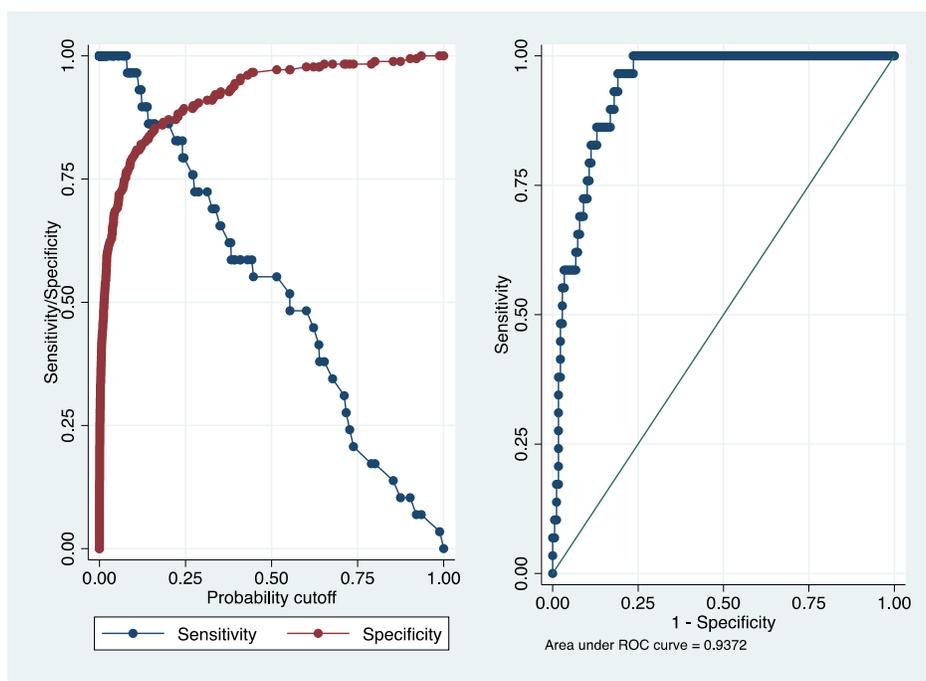
Variable	OR	Coef.	Error Estándar	Valor Z	p*	Intervalo Confianza 95%	
Edad	1.13	0.12	0.027	4.34	0.000	0.06	0.17
Subsidiado	9.96	2.30	0.812	2.83	0.005	0.71	3.89
Tromboprofilaxis	0.11	-2.21	0.961	-2.30	0.021	-4.09	-0.33
Comp Cardiovascular	7.98	2.08	0.672	3.09	0.002	0.76	3.39
Comp Renal	5.80	1.76	0.590	2.98	0.003	0.60	2.92
Dimero D (1000)	1.31	0.27	0.123	2.19	0.028	0.03	0.51
Constante	0.00	-12.02	2.263	-5.31	0.000	-16.45	-7.58

Evaluacion de la Bondad de Ajuste del Modelo			
Numero de observaciones	207	Correcta clasificaicon (%)	91.30
Pseudo R2 (%)	52.02	Sensibilidad (%)	55.17
AIC	104.02	Especificidad (%)	97.19
BIC	127.35	Area bajo la curva ROC (%)	93.72
LR	77.71	Pearson chi2 (p)	1.0000
valor de p	0.0000	Hosmer-Lemeshow chi2 (p)	0.8946

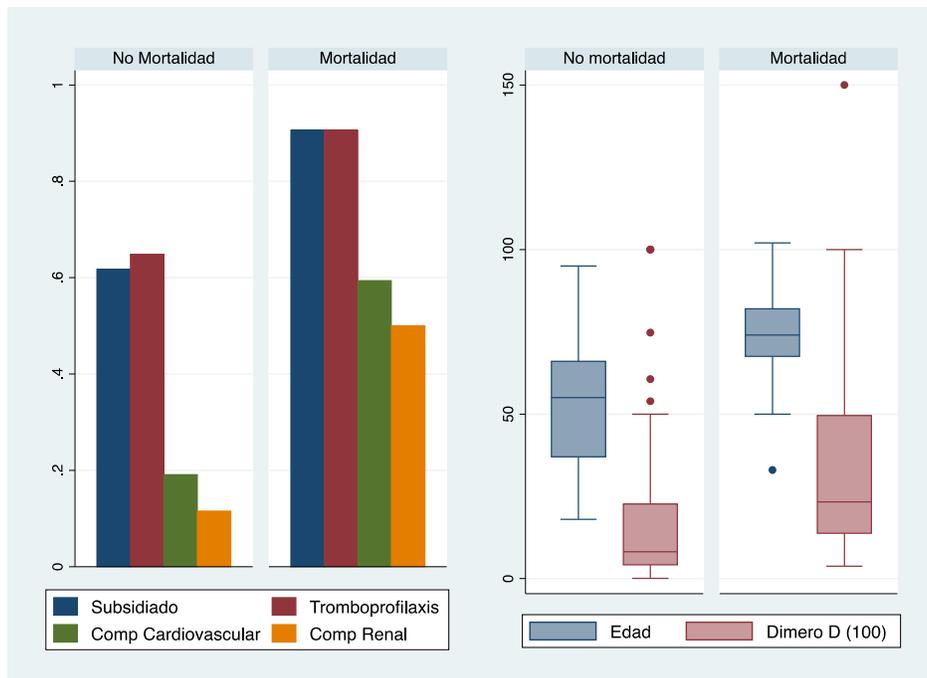
OR: Odds ratio, Coef.: coeficiente, \* Significancia estadística (p<0.05). Comp: complicación.

Figura 10. Evaluación grafica del modelo para el desenlace de mortalidad



Las variables cualitativas fueron afiliación al régimen subsidiado y complicaciones cardiovasculares y renales como factores de riesgo y la tromboprofilaxis como factor protector (figura 4); encontrando que el ser afiliado al régimen subsidiado aumenta el riesgo de mortalidad 9 veces, tener complicaciones cardiovasculares incrementa el riesgo de morir 7 veces y las complicaciones renales lo hacen 5 veces; sin embargo, la tromboprofilaxis disminuye el riesgo de morir 8 veces. Por otro lado, las variables cuantitativas fueron la edad y el Dímero D; de manera que por cada 1000 unidades que aumente Dímero D, incrementa el riesgo de muerte en un 31% y 13% por el aumento de cada año en la diferencia de edad. Con los coeficientes del modelo se construirá una calculadora como herramienta de predicción y calculo del riesgo de mortalidad que podrá ser empleada en la evaluación sistemática de los pacientes en la practica clínica.

*Figura 11. Contraste de las variables del modelo para el desenlace de mortalidad*



## **10. Conclusiones y Recomendaciones**

### **10.1. Conclusiones**

Los pacientes atendidos en el hospital departamental San Vicente de Paul del municipio de Garzón, con patología por SARS-CoV-2 (COVID-19) confirmada, presentaron una tasa de ingreso a UCI del 33%, una tasa de mortalidad general del 12.5% y una tasa de mortalidad en UCI del 25%.

La obesidad, neutrofilia, linfopenia, trombocitopenia, y elevación de la PCR fueron factores predictores de riesgo independientes para el desarrollo de complicaciones e ingreso a UCI de los pacientes confirmados para COVID-19, en la mencionada institución de referencia.

La edad, la afiliación al régimen subsidiado, las complicaciones cardiovasculares y renales y la elevación del Dímero D, fueron variables asociadas como factores de riesgo independientes para mortalidad en pacientes confirmados para COVID-19; mientras que la tromboprotaxis se presentó como factor protector independiente.

Se desarrollaron dos modelos predictivos, uno para la predicción del riesgo de ingreso a UCI y el otro para la predicción del riesgo de morir; en pacientes confirmados para COVID-19; ambos con un muy buen desempeño estadístico y un excelente poder de discriminación. Con estos modelos, se desarrollará una calculadora de riesgo para ser aplicada sistemáticamente en la evaluación de pacientes en la práctica clínica y así determinar objetivamente el riesgo de estos potenciales desenlaces de manera individualizada.

## **10.2. Recomendaciones**

Se recomienda continuar el estudio con la recolección de mas pacientes, ampliando el proyecto para la inclusión de múltiples centros a nivel nacional y de ser posible internacional, para lograr una inclusión mas ampliada y numerosa de individuos y desarrollar nuevamente estos modelos con un tamaño de muestra muy superior y así incrementar su potencia estadística, poder de discriminación y optimizar su calibración.

Posteriormente, se deberá realizar el proceso de validación interna y luego de validación externa de estos modelos, con el fin de lograr una implementación segura y eficiente en la practica diaria del escenario clínico.

## 11. Referencias Bibliográficas

- Aravena, M., Caamaño, C., & Giménez Rodríguez, J. (2008). Modelos matemáticos a través de proyectos. *Revista Latinoamericana de Investigación En Matemática Educativa*, 11(1), 49–92.
- Arentz, M., Yim, E., Klaff, L., Lokhandwala, S., Riedo, F. X., Chong, M., & Lee, M. (2020). Characteristics and Outcomes of 21 Critically Ill Patients With COVID-19 in Washington State. *JAMA*, 323(16), 1612–1614. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.4326>
- Cauchemez, S., Fraser, C., Van Kerkhove, M. D., Donnelly, C. A., Riley, S., Rambaut, A., Enouf, V., van der Werf, S., & Ferguson, N. M. (2014). Middle East respiratory syndrome coronavirus: quantification of the extent of the epidemic, surveillance biases, and transmissibility. *The Lancet. Infectious Diseases*, 14(1), 50–56. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(13\)70304-9](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(13)70304-9)
- Centers for Disease Control and Prevention. (2003). Outbreak of severe acute respiratory syndrome - worldwide, 2003. *MMWR. Morbidity and Mortality Weekly Report*, 52(11), 226–228.
- Centers for Disease Control and Prevention. (2020). 2019 Novel Coronavirus, Wuhan, China. Information for Healthcare Professionals. <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-nCoV/hcp/index.html>
- Danzi, G. B., Loffi, M., Galeazzi, G., & Gherbesi, E. (2020). Acute pulmonary embolism and COVID-19 pneumonia: a random association? *European Heart Journal*, 41(19), 1858. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa254>
- de Groot, R. J., Baker, S. C., Baric, R. S., Brown, C. S., Drosten, C., Enjuanes, L., Fouchier, R. A. M., Galiano, M., Gorbalenya, A. E., Memish, Z. A., Perlman, S., Poon, L. L. M., Snijder, E. J., Stephens, G. M., Woo, P. C. Y., Zaki, A. M., Zambon, M., & Ziebuhr, J. (2013). Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV): announcement of the Coronavirus Study Group. *Journal of Virology*, 87(14), 7790–7792. <https://doi.org/10.1128/JVI.01244-13>
- Economipedia. (2019). *Modelo matemático*.
- Gorbalenya, A., Baker, S., Baric, R., de Groot, R., Drosten, C., Gulyaeva, A., Haagmans, B., Lauber, C., Leontovich, A., Neuman, B., Penzar, D., Perlman, S., Poon, L., Samborskiy, D., Sidorov, I., Sola, I., & Ziebuhr, J. (2020). Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus : The species and its viruses – a statement of the Coronavirus Study Group. *Nature Microbiology*. <https://doi.org/10.1101/2020.02.07.937862>
- Haimovich, A. D., Ravindra, N. G., Stoytchev, S., Young, H. P., Wilson, F. P., van Dijk, D., Schulz, W. L., & Taylor, R. A. (2020). Development and Validation of the Quick COVID-19 Severity Index: A Prognostic Tool for Early Clinical Decompensation. *Annals of Emergency Medicine*, 76(4), 442–453. <https://doi.org/10.1016/j.annemergmed.2020.07.022>
- He, X., Lau, E. H. Y., Wu, P., Deng, X., Wang, J., Hao, X., Lau, Y. C., Wong, J. Y., Guan, Y., Tan, X., Mo, X., Chen, Y., Liao, B., Chen, W., Hu, F., Zhang, Q., Zhong, M., Wu, Y., Zhao, L., & Leung, G. M. (2020). Temporal dynamics in viral shedding and transmissibility of COVID-19. *Nature Medicine*, 26(5). <https://doi.org/https://doi.org/10.1038/s41591-020-0869-5>
- Hu, Z., Song, C., Xu, C., Jin, G., Chen, Y., Xu, X., Ma, H., Chen, W., Lin, Y., Zheng, Y., Wang, J., Hu, Z., Yi, Y., & Shen, H. (2020). Clinical characteristics of 24 asymptomatic infections with COVID-19 screened among close contacts in Nanjing, China. *Science China. Life*

- Sciences*, 63(5), 706–711. <https://doi.org/10.1007/s11427-020-1661-4>
- International Society for Infectious Diseases. (2012). *Novel coronavirus - Saudi Arabia: human isolate*.
- Johns Hopkins. (2020). *Coronavirus Resource Center*. COVID-19 Dashboard by the Center for Systems Science and Engineering (CSSE) at Johns Hopkins University (JHU). <https://coronavirus.jhu.edu/map.html>
- Knaus, W. A., Draper, E. A., Wagner, D. P., & Zimmerman, J. E. (1985). APACHE II: a severity of disease classification system. *Critical Care Medicine*, 13(10), 818–829.
- Leeuwenberg, A. M., & Schuit, E. (2020). Prediction models for COVID-19 clinical decision making. *The Lancet Digital Health*, 2(10), e496–e497. [https://doi.org/10.1016/S2589-7500\(20\)30226-0](https://doi.org/10.1016/S2589-7500(20)30226-0)
- Leisman, D. E., Ronner, L., Pinotti, R., Taylor, M. D., Sinha, P., Calfee, C. S., Hirayama, A. V., Mastroiani, F., Turtle, C. J., Harhay, M. O., Legrand, M., & Deutschman, C. S. (2020). Cytokine elevation in severe and critical COVID-19: a rapid systematic review, meta-analysis, and comparison with other inflammatory syndromes. *The Lancet. Respiratory Medicine*. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30404-5](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30404-5)
- Manrique-Abril, F. G., Pacheco-López, M. J., Téllez-Piñerez, C. F., Ortíz-Rico, F., & Sarmiento-Páramo, J. D. (2020). Lethality model for COVID-19 based on social determinants of health: an approximation in 67 countries. *F1000Research*, 9, 1285. <https://doi.org/10.12688/f1000research.26055.1>
- Meyerowitz, E. A., Richterman, A., Gandhi, R. T., & Sax, P. E. (2020). Transmission of SARS-CoV-2: A Review of Viral, Host, and Environmental Factors. *Annals of Internal Medicine*. <https://doi.org/10.7326/M20-5008>
- National Institutes of Health (NIH). (2021). *DICCIONARIO*. SARS-CoV-2.
- Oran, D. P., & Topol, E. J. (2020). Prevalence of Asymptomatic SARS-CoV-2 Infection : A Narrative Review. *Annals of Internal Medicine*, 173(5), 362–367. <https://doi.org/10.7326/M20-3012>
- Perlman, S. (2020). Another Decade, Another Coronavirus. In *The New England journal of medicine* (Vol. 382, Issue 8, pp. 760–762). <https://doi.org/10.1056/NEJMe2001126>
- Petrilli, C. M., Jones, S. A., Yang, J., Rajagopalan, H., O'Donnell, L., Chernyak, Y., Tobin, K. A., Cerfolio, R. J., Francois, F., & Horwitz, L. I. (2020). Factors associated with hospital admission and critical illness among 5279 people with coronavirus disease 2019 in New York City: prospective cohort study. *BMJ (Clinical Research Ed.)*, 369, m1966. <https://doi.org/10.1136/bmj.m1966>
- Rawson, T. M., Moore, L. S. P., Zhu, N., Ranganathan, N., Skolimowska, K., Gilchrist, M., Satta, G., Cooke, G., & Holmes, A. (2020). Bacterial and fungal co-infection in individuals with coronavirus: A rapid review to support COVID-19 antimicrobial prescribing. *Clinical Infectious Diseases : An Official Publication of the Infectious Diseases Society of America*. <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa530>
- Ríos, S. (1995). *Modelización*. ALIANZA.
- Rota, P. A., Oberste, M. S., Monroe, S. S., Nix, W. A., Campagnoli, R., Icenogle, J. P., Peñaranda, S., Bankamp, B., Maher, K., Chen, M.-H., Tong, S., Tamin, A., Lowe, L., Frace, M., DeRisi, J. L., Chen, Q., Wang, D., Erdman, D. D., Peret, T. C. T., ... Bellini, W. J. (2003). Characterization of a novel coronavirus associated with severe acute respiratory syndrome. *Science (New York, N.Y.)*, 300(5624), 1394–1399. <https://doi.org/10.1126/science.1085952>

- Shamsoddin, E. (2020). Can medical practitioners rely on prediction models for COVID-19? A systematic review. *Evidence-Based Dentistry*, 21(3), 84–86. <https://doi.org/10.1038/s41432-020-0115-5>
- Sperrin, M., Grant, S. W., & Peek, N. (2020). Prediction models for diagnosis and prognosis in Covid-19. *The BMJ*, 369(April), 1–2. <https://doi.org/10.1136/bmj.m1464>
- Steyerberg, E. W., Vickers, A. J., Cook, N. R., Gerds, T., Gonen, M., Obuchowski, N., Pencina, M. J., & Kattan, M. W. (2010). Assessing the performance of prediction models: A framework for traditional and novel measures. *Epidemiology*, 21(1), 128–138. <https://doi.org/10.1097/EDE.0b013e3181c30fb2>
- Stokes, E. K., Zambrano, L. D., Anderson, K. N., Marder, E. P., Raz, K. M., El Burai Felix, S., Tie, Y., & Fullerton, K. E. (2020). Coronavirus Disease 2019 Case Surveillance - United States, January 22-May 30, 2020. *MMWR. Morbidity and Mortality Weekly Report*, 69(24), 759–765. <https://doi.org/10.15585/mmwr.mm6924e2>
- Sun, Y., Koh, V., Marimuthu, K., Ng, O. T., Young, B., Vasoo, S., Chan, M., Lee, V. J. M., De, P. P., Barkham, T., Lin, R. T. P., Cook, A. R., & Leo, Y. S. (2020). Epidemiological and clinical predictors of COVID-19. *Clinical Infectious Diseases*, 71(15), 786–792. <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa322>
- Verity, R., Okell, L. C., Dorigatti, I., Winskill, P., Whittaker, C., Imai, N., Cuomo-Dannenburg, G., Thompson, H., Walker, P. G. T., Fu, H., Dighe, A., Griffin, J. T., Baguelin, M., Bhatia, S., Boonyasiri, A., Cori, A., Cucunubá, Z., FitzJohn, R., Gaythorpe, K., ... Ferguson, N. M. (2020). Estimates of the severity of coronavirus disease 2019: a model-based analysis. *The Lancet. Infectious Diseases*, 20(6), 669–677. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30243-7](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30243-7)
- Wang, D., Hu, B., Hu, C., Zhu, F., Liu, X., Zhang, J., Wang, B., Xiang, H., Cheng, Z., Xiong, Y., Zhao, Y., Li, Y., Wang, X., & Peng, Z. (2020). Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA*, 323(11), 1061–1069. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.1585>
- Williamson, E. J., Walker, A. J., Bhaskaran, K., Bacon, S., Bates, C., Morton, C. E., Curtis, H. J., Mehrkar, A., Evans, D., Inglesby, P., Cockburn, J., McDonald, H. I., MacKenna, B., Tomlinson, L., Douglas, I. J., Rentsch, C. T., Mathur, R., Wong, A. Y. S., Grieve, R., ... Goldacre, B. (2020). Factors associated with COVID-19-related death using OpenSAFELY. *Nature*, 584(7821), 430–436. <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2521-4>
- Wise, J. (2012). Patient with new strain of coronavirus is treated in intensive care at London hospital. In *BMJ (Clinical research ed.)* (Vol. 345, p. e6455). <https://doi.org/10.1136/bmj.e6455>
- World Health Organization. (2020). Novel Coronavirus Situation Report -2. January 22, 2020.
- World Health Organization. (2003). *Summary of probable SARS cases with onset of illness from 1 November 2002 to 31 July 2003*. Website. [http://www.who.int/csr/sars/country/table2004\\_04\\_21/en/index.html](http://www.who.int/csr/sars/country/table2004_04_21/en/index.html)
- World Health Organization. (2020). Director-General’s Remarks at the Media Briefing on 2019-NCoV on 11 February 2020. <http://www.who.int/dg/speeches/detail/who-director-general-s-remarks-at-the-media-briefing-on-2019-ncov-on-11-february-2020>
- Wu, Z., & McGoogan, J. M. (2020). Characteristics of and Important Lessons From the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary of a Report of 72 314 Cases From the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA*, 323(13), 1239–1242. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.2648>

- Wynants, L., Van Calster, B., Collins, G. S., Riley, R. D., Heinze, G., Schuit, E., Bonten, M. M. J., Damen, J. A. A., Debray, T. P. A., De Vos, M., Dhiman, P., Haller, M. C., Harhay, M. O., Henckaerts, L., Kreuzberger, N., Lohman, A., Luijken, K., Ma, J., Andaur, C. L., ... van Smeden, M. (2020). Prediction models for diagnosis and prognosis of covid-19 infection: systematic review and critical appraisal. *BMJ (Clinical Research Ed.)*, *369*, m1328. <https://doi.org/10.1136/bmj.m1328>
- Yadaw, A. S., Li, Y. chak, Bose, S., Iyengar, R., Bunyavanich, S., & Pandey, G. (2020). Clinical features of COVID-19 mortality: development and validation of a clinical prediction model. *The Lancet Digital Health*, *2*(10), e516–e525. [https://doi.org/10.1016/S2589-7500\(20\)30217-X](https://doi.org/10.1016/S2589-7500(20)30217-X)
- Zhou, F., Yu, T., Du, R., Fan, G., Liu, Y., Liu, Z., Xiang, J., Wang, Y., Song, B., Gu, X., Guan, L., Wei, Y., Li, H., Wu, X., Xu, J., Tu, S., Zhang, Y., Chen, H., & Cao, B. (2020). Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet (London, England)*, *395*(10229), 1054–1062. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30566-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30566-3)



## Anexo 2. Aval del Hospital Departamental San Vicente de Paul



EMPRESA SOCIAL DEL ESTADO HOSPITAL DEPARTAMENTAL SAN VICENTE DE  
PAÚL GARZÓN - HUILA  
NIT: 891.180.026-5

Garzón – Huila, 23 de junio de 2021

Doctor.  
**MIGUEL ANGEL PINZON PINZON**  
Especialización En Estadística  
Universidad Surcolombiana  
Neiva-Huila

Cordial Saludo.

Me permito informarle que se ha dado viabilidad al proyecto denominado; modelo matemático para la predicción de la severidad clínica y mortalidad en pacientes con enfermedad SARS-CoV (COVID-19) basado en sus características sociodemográficas, clínicas y paraclínicas, en el Hospital San Vicente de Paúl Garzón-Huila; dado que se encuentra ajustados a los lineamientos y normatividad vigente.

Lo anterior para los fines pertinentes.

Atentamente,



**PABLO LEÓN PUENTES QUESADA, MD.**  
Subdirector Científico

### Anexo 3. Análisis descriptivo o univariado

Variables		n=257
Confirmado		257 (100)
UCI		85 (33.07)
Mortalidad		32 (12.45)
Edad		57 (40-69)
Sexo	Masculino	129 (50.19)
	Femenino	128 (49.81)
Peso		75 (65-86)
Talla		163 (158-170)
IMC		28 (24-32)
Procedencia	Urbano	205 (79.77)
	Rural	52 (20.23)
Seguridad social	Subsidiado	168 (65.37)
	Contributivo	66 (25.68)
	Especial	23 (8.95)
Apache II		14 (10-17)
News 2		8 (6-11)
Cardiovascular		54 (21.02)
Diabetes mellitus		68 (26.46)
Hipertensión arterial		98 (38.13)
Enfermedad respiratoria		61 (23.74)
EPOC		29 (11.28)
Asma		8 (3.11)
Tabaquismo		33 (12.84)
Cáncer		6 (2.33)
Enfermedad renal crónica		18 (7.00)
Obesidad		97 (37.74)
Inmunosupresión		5 (1.95)
Trasplante		0 (0.0)
HIV		0 (0.0)
Tos		180 (70.04)
Fiebre		152 (59.14)
Mialgias		111 (43.19)
Cefalea		82 (31.91)
Disnea		165 (64.20)
Odinofagia		69 (26.85)

Diarrea	45 (17.51)
Nauseas-emesis	21(8.17)
Anosmia-ageusia	41 (15.95)
Rinorrea	25 (9.73)
Dolor abdominal	27 (10.51)
<hr/>	
Respiratorias	74 (28.79)
Cardiovasculares	62 (24.12)
Coinfecciones	57 (22.18)
Bacterias	40 (15.56)
Hongos	17 (6.61)
Tromboembólicas	19 (7.39)
Neurológicas	17 (6.61)
Renales	42 (16.34)
Inflamatorias	41 (15.95)
CNAF	23 (8.95)
VMNI	0 (0.0)
VMI	53 (20.62)
<hr/>	
Dexametasona	132 (51.36)
Colchicina	154 (59.92)
Antibioticoterapia	197 (76.65)
Tocilizumab	0 (0.0)
Oseltamivir	14 (5.45)
Tromboprofilaxis	175 (68.09)
ASA	49 (19.07)
Estatinas	88 (34.24)
Antiparasitario	145 (56.42)
Ivermectina	140 (54.47)
Antifúngico	21 (8.17)
Remdesivir	0 (0.0)
Plasma convalescente	0 (0.0)
<hr/>	
Leucocitos (min)	7100 (5270-9740)
Leucocitos (max)	11035 (8180-15040)
Neutrófilos (max)	9230 (5708-13090)
Linfocitos (min)	930 (510-1550)
Plaquetas (min)	224000 (163000-291000)
Plaquetas (max)	302000 (233000-388000)
TGO (max)	49 (28-113)
TGP (max)	50 (29-127)
LDH (max)	612 (437-914)
PCR (max)	86.15 (22.50-153.85)

Ferritina (max)	683 (308-1200)
Procalcitonina (max)	NA
Il6 (max)	NA
FNT-alfa (max)	NA
Dímero d (max)	965 (441-2770)
PT (max)	14.3 (13.1-16.0)
INR (max)	1.2 (1.1-1.4)
PTT (max)	27.4 (24.0-31.0)
Troponina (max)	0.03 (0.03-0.03)
CPK (max)	194 (111-334)
BUN (max)	22 (16-35)
Creatinina sérica (max)	0.94 (0.76-1.30)
Hba1c (MAX)	7.1 (6.0-8.8)
TSH (max)	1.50 (0.59-3.17)
Vitamina d (min)	NA
Compromiso pulmonar (%)	65 (25-85)

---