

PROTOCOLO DE INVESTIGACIÓN

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y EPIDEMIOLOGICAS DE PACIENTES HOSPITALIZADOS EN CUIDADOS INTENSIVOS POR COVID-19 EN COLOMBIA- REGISTRO-156

PRESENTADO POR:

JOHN JAIME SPROCKEL DÍAZ

Especialista en Medicina Interna

Magister en Ingeniería de Sistemas y Computación

e-mail: jjsprockel@fucsalud.edu.co

Teléfono: 318 4009973

Bogotá D. C., 1 de julio de 2020

RESUMEN

Introducción:

Para el momento que se presenta este trabajo, Colombia se encuentra en fase de aceleración de los casos y se espera alcanzar el pico en el siguiente mes. Se espera que llegue a producir un número desbordado de casos de pacientes críticos, que puede llegar a sobrepasar los recursos locales de atención médica, tanto de personal capacitado como de ventiladores, terapia de reemplazo renal y camas de unidades de cuidados intensivos. Se hace necesaria la descripción clínica y epidemiológica de esta población para la toma de decisiones

Objetivo:

Caracterizar la población de los pacientes críticos hospitalizados por enfermedad por coronavirus (COVID) – 19 en un centro de referencia para el manejo de estos pacientes. Así como establecer los factores relacionados con los desenlaces adversos en esta población.

Metodología:

Estudio observacional analítico de cohorte retrospectivo en el que se incluyan pacientes hospitalizados en el área de cuidados intensivos del hospital el Tunal con diagnóstico confirmado de COVID-19 mediante la prueba RT-PCR para SARS-CoV-2 durante un periodo de seis meses (15 de abril al 30 de septiembre de 2020). Se excluyan a aquellos pacientes en los que se tuviera dificultades para el acceso a la información. Se revisarán los registros de la historia clínica electrónica de los pacientes hospitalizados en la unidad de cuidados intensivos reservados para la atención de pacientes sospechosos de cursar con COVID-19 seleccionando los casos positivos para la prueba de RT-PCR para SARS-CoV-2 procediendo al diligenciamiento del formato que reúne a las características demográficas, clínicas, antecedentes, imágenes y laboratorios así como los desenlaces durante su estancia en la unidad y la hospitalización hasta el egreso utilizando un formulario de registro de casos armonizado a nivel mundial y respaldado por la OMS.

El desenlace será la tasa de muertes hospitalarias. Los resultados secundarios incluirán la frecuencia y la duración de la ventilación mecánica invasiva, el uso de vasopresores y la terapia de reemplazo renal.

Las variables cualitativas se reportarán con frecuencias absolutas y porcentajes. Las variables cuantitativas se resumirán con medidas de tendencia central y dispersión según la distribución de las variables. Bajo una incidencia del desenlace primario del 50%, se requerirán 100 pacientes con el desenlace, el número de pacientes por incluir sería de doscientos a trescientos. Se realizará un análisis bivariado con las diferentes variables independientes y se reportan sus respectivos OR para el desenlace de muerte junto con el IC 95% y su correspondiente valor de p , el cual se define como significativo si se encuentra menor de 0,05. Luego se someterán estas variables a un análisis multivariado.

El estudio se considera como “sin riesgo”, por lo que no se requiere el diligenciamiento del consentimiento informado. Esta condición será evaluada por el respectivo comité de ética e investigaciones del hospital el Tunal – Subred Integrada de Servicios de Salud.

PALABRAS CLAVE:

Coronavirus, COVID-19, SARS-CoV-19, Neumonía severa, Factores de riesgo, Mortalidad, Pronóstico, Cuidados intensivos, Complicaciones, Epidemia.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Desde finales del año 2019, en la Provincia de Hubei de la República Popular de China, se comenzaron a identificar casos de una nueva enfermedad respiratoria severa (1) que mas adelante se determinaría que estaba causada por una nueva especie de coronavirus inicialmente llamado 2019-nCoV y luego se le nombraría como SARS-CoV-2. A la enfermedad causada por este virus se le llamó COVID (coronavirus disease)-19.

El 11 de marzo de 2020 la Organización Mundial de la Salud (OMS) la declaró oficialmente al coronavirus una pandemia al considerar que se había constatado que en varios países se presentaba transmisión comunitaria sostenida (2). En Colombia el primer caso se diagnosticó el 6 de marzo de 2020 y la primera muerte el 16 del mismo mes.

De acuerdo con el mapa del panel de COVID-19 generado por el Centro de Ciencia e Ingeniería de Sistemas de la Universidad Johns Hopkins (3), el 29 de junio de 2020 se habían confirmado 10.180.816 casos de infección por el SARS-CoV-2 entre 187 países de todo el mundo, con 502.634 muertes. En Colombia para este mismo momento se han documentado 91.769 personas infectadas con 3.106 muertes y 38.280 recuperados, ocupando el puesto 21 de casos a nivel mundial. Se considera que nos encontramos en fase de aceleración bajo la proyección de alcanzar el pico en las siguientes semanas.

El COVID-19 (la enfermedad causada por el SARS-CoV-2) tiene una variedad de manifestaciones clínicas, que incluyen tos, fiebre, malestar general, mialgias, síntomas gastrointestinales y anosmia. Su diagnóstico generalmente se basa en la detección de antígenos del SARS-CoV-2 mediante la prueba de reacción en cadena de la polimerasa (PCR) en tiempo real en un hisopo nasofaríngeo u otra muestra.

En algunas series de pacientes hospitalizados, la dificultad para respirar desarrolló una mediana de 5 a 8 días después del inicio de los síntomas iniciales; su aparición sugiere un empeoramiento de la enfermedad (4).

MARCO TEÓRICO

Categorías Clínicas de la Infección por SARS CoV-2 /COVID-19

El espectro clínico de COVID-19 varía ampliamente, desde una infección asintomática hasta neumonía grave y crítica con altas tasas de mortalidad. Los Centros para el Control de Enfermedades de China informaron que la mayoría de los casos confirmados se clasificaron como leves o moderados, el 13,8% como graves y solo el 4,7% como enfermos críticos (5).

Nivel de gravedad	Descripción
Enfermedad no complicada	Síntomas locales en vías respiratorias altas y puede cursar con síntomas inespecíficos como fiebre, dolor muscular o síntomas atípicos en ancianos
Neumonía leve	Confirmada con radiografía de tórax y sin signos de gravedad. SaO2 aire ambiente >93%. Tener en cuenta la escala CURB-65 para determinar hospitalización
Neumonía grave	Sospecha de infección respiratoria, falla de 1 órgano, SaO2 aire ambiente <90% o frecuencia respiratoria > 30 resp/min
Síndrome de Dificultad	Hallazgos clínicos, radiográficos infiltrados bilaterales
Respiratoria del Adulto SDRA	+ déficit de oxigenación: -Leve: 200 mmHg < PaO2/FiO2 < 300 mmHg. -Moderado: 100 mmHg < PaO2/FiO2 < 200 mmHg. -Grave: PaO2/FiO2 < 100 mmHg. Si PaO2 no disponible SaO2/FiO2
Sepsis	Definida como disfunción orgánica y que puede ser identificada como un cambio agudo en la escala SOFA >2 puntos. <i>Quick SOFA</i> (qSOFA) con 2 de las siguientes 3 variables clínicas puede identificar a pacientes graves: Glasgow 13 o inferior, presión sistólica de 100 mmHg o inferior y frecuencia respiratoria de 22/min o superior. La insuficiencia orgánica puede manifestarse con las siguientes alteraciones: Estado confusional agudo, Insuficiencia respiratoria, Reducción en el volumen de diuresis, Taquicardia, Coagulopatía, Acidosis metabólica, Elevación del lactato.
Shock séptico	Hipotensión arterial que persiste tras volumen de resucitación y que requiere vasopresores para mantener PAM >65 mmHg y lactato >2 mmol/L (18 mg/dL) en ausencia de hipovolemia.

Tabla 1. Categorías clínicas de las infección por SARS-COV-2/COVID-19

(Tomado del Consenso colombiano de atención, diagnóstico y manejo de la infección por SARS-COV-2/COVID-19 en establecimientos de atención de la salud (6))

Marcadores Clínicos de Severidad en Pacientes con SARS-COV-2/COVID-19

Un estudio en el que se evaluaron las características clínicas de 113 pacientes que fallecieron, documentó que el síndrome de dificultad respiratoria aguda junto con la insuficiencia respiratoria, la sepsis, la lesión cardíaca aguda e insuficiencia cardíaca fueron las complicaciones críticas más comunes durante la exacerbación de covid-19 (7). El sexo masculino, la hipertensión crónica y otras comorbilidades cardiovasculares fueron más frecuentes entre los pacientes fallecidos que entre los recuperados. De igual forma, los síntomas relacionados con la hipoxemia fueron más comunes en pacientes fallecidos los que también desarrollaron con mayor frecuencia inflamación sistemática y disfunción multiorgánica. Los indicadores de lesión cardíaca mostraron anomalías más frecuentes o prominentes en pacientes fallecidos que en pacientes recuperados.

El mismo trabajo indicó que la incidencia de síntomas como fiebre, tos, fatiga, anorexia, mialgia y diarrea no difirió significativamente entre los pacientes fallecidos y los pacientes recuperados, mientras que la disnea, opresión en el pecho y trastornos de la conciencia fueron más comunes en los fallecidos. La mayoría de los pacientes fallecidos y solo unos pocos pacientes recuperados desarrollaron leucocitosis. Además tenían linfopenia persistente y más grave, trastornos de coagulación (elevación del tiempo de protrombina y dímero D), insuficiencia hepática y renal (elevación leve o moderada de alanina aminotransferasa, aspartato aminotransferasa, bilirrubina total, fosfatasa alcalina, γ -glutamilo transpeptidasa, nitrógeno ureico en sangre y creatinina e hipoalbuminemia frecuente, hematuria y albuminuria), alteración electrolítica (hipercalcemia e hipernatremia), marcadores inflamatorios elevados (proteína reactiva C de alta sensibilidad, ferritina y elevación de sedimentación globular). En particular, se observaron concentraciones notablemente más altas de creatina quinasa, lactato deshidrogenasa, troponina I cardíaca y péptido natriurético pro-cerebro N-terminal en pacientes fallecidos que en pacientes recuperados (7).

Una cohorte de 416 pacientes hospitalizados con COVID-19 documentó que la lesión cardíaca es una afección común entre los pacientes hospitalizados con COVID-19 en Wuhan, China, siendo encontrada en el 19,7% de los casos (8). Se asocia con un mayor riesgo de mortalidad hospitalaria, tanto durante el tiempo desde el inicio de los síntomas (HR 4.26 [IC 95%, 1.92-9.49]) como desde el ingreso hasta el punto final (HR 3,41 [IC 95%, 1,62-7,16]).

Una revisión sistemática que evaluó la capacidad discriminativa de los biomarcadores hematológicos, bioquímicos e inmunológicos en pacientes con y sin las formas graves o fatales de COVID-19 encontró que las interleucinas 6 (IL-6) y 10 (IL-10) y la ferritina sérica fueron discriminadores fuertes para la enfermedad grave (9). Recomiendan que en pacientes hospitalizados con dificultad respiratoria, los médicos que vigilen de cerca el recuento de leucocitos, el recuento de linfocitos, el recuento de plaquetas, la IL-6 y la ferritina sérica como marcadores de posible progresión hacia una enfermedad crítica.

Una cohorte de 201 pacientes con neumonía COVID-19 confirmada ingresados en el Hospital Wuhan Jinyintan en China encontró en el análisis de regresión de Cox bivariado, los factores de riesgo asociados con el desarrollo de SDRA y la progresión a la muerte incluyeron edad avanzada (HR 3.26; IC 95% 2.08-5.11; y HR, 6.17; IC 95%, 3.26- 11.67, respectivamente), neutrofilia (HR, 1.14; IC del 95%, 1.09-1.19; y HR, 1.08; IC del 95%, 1.01-1.17, respectivamente) y disfunción orgánica y de la coagulación (p. Ej., Mayor cantidad de lactato deshidrogenasa [HR, 1.61 ; IC del 95%, 1,44-1,79; y HR, 1,30; IC del 95%, 1,11-1,52, respectivamente] y dímero D [HR, 1,03; IC del 95%, 1,01-1,04; y HR, 1,02; IC del 95%, 1.01-1.04, respectivamente]). La fiebre alta ($\geq 39^{\circ}\text{C}$) se asoció con una mayor probabilidad de desarrollo de SDRA (HR, 1.77; IC del 95%, 1.11-2.84) y una menor probabilidad de muerte (HR, 0.41; IC del 95%, 0.21-0.82) (10).

No está claro si otras afecciones como la enfermedad renal, inmunosupresión, cáncer y la infección no controlada por el virus de la inmunodeficiencia humana [VIH] confieren un mayor riesgo de complicaciones, pero debido a que estas condiciones pueden estar asociadas con peores resultados después de la infección con otros patógenos respiratorios, se justifica un monitoreo cercano de los pacientes con Covid-19 que tienen estas condiciones.

SERIES QUE DESCRIBEN DE LOS CASOS CRÍTICOS CON COVID-19

Quizá la primera serie de casos en que se describieron específicamente los pacientes hospitalizados en la unidad de cuidados intensivos fue el reporte de Yang en febrero 21 de 2000 (*), incluyó a 52 pacientes adultos en estado crítico. La edad media fue de 59.7 (SD 13.3) años, 35 (67%) eran hombres, 21 (40%) tenían enfermedades crónicas, 51 (98%) tenían fiebre. 32 (61,5%) pacientes habían fallecido a los 28 días, y la mediana de duración desde el ingreso a la unidad de cuidados intensivos (UCI) hasta la muerte fue de 7 (RIC 3-11) días para los no sobrevivientes. En comparación con los sobrevivientes, los no sobrevivientes eran mayores (64.6 años [11.2] frente a 51.9 años [12.9]), más propensos a desarrollar SDRA (26 [81%] frente a 9 [45%]) y más probabilidades de recibir ventilación mecánica (30 [94%] frente a 7 [35%]), ya sea de forma invasiva o no invasiva. La mayoría de los pacientes tenían daño en la función del órgano, incluidos 35 (67%) con SDRA, 15 (29%) con daño renal agudo, 12 (23%) con daño cardíaco, 15 (29%) con disfunción hepática y uno (2%) con neumotórax. 37 (71%) pacientes requirieron ventilación mecánica. La infección adquirida en el hospital ocurrió en siete (13,5%) pacientes (11).

En la tabla 2 Y 3 se describen varias series de casos de adultos hospitalizados en la unidad de cuidados intensivos encontrando alto rango de edades, con una alta frecuencia de comorbilidades. Alcanzan mortalidades muy altas que varían entre el 26 al 61%. En la inmensa mayoría de los casos la indicación para su ingreso fue falla respiratoria hipoxémica con indicación de ventilación mecánica entre el 38 al 88% de los casos, el choque se presentó entre el 15 al 71% de los casos y se requirió terapia de reemplazo renal entre el 11 al 31% de los casos. Estos resultados reflejan una amplia variabilidad en las indicaciones de ingreso a cuidados intensivos, siendo probablemente el factor más determinante la fase de evolución de la pandemia; de tal forma que las descripciones del área de Lombardía y Nueva York en pleno pico (13, 15) demostraron las mayores tasas de requerimiento de ventilación mecánica.

AUTOR (REFERENCIA)	FECHA PUBLICACIÓN EN LÍNEA	LUGAR DE REALIZACIÓN	FECHAS DE RECOLECCIÓN	NÚMERO DE PACIENTES	EDAD	MASCULINO	DURACIÓN DESDE EL INICIO DE LOS SX AL INGRESO A UCI	FIEBRE	TOS	DISNEA	ENFERMEDADES CRÓNICAS	HIPERTENSIÓN ARTERIAL	ENFERMEDAD CARDÍACA	DIABETES	ENFERMEDAD PULMONAR
Yang (11)	Febrero 21, 2020	Wuhan Yin-Yin-tan hospital (Wuhan, China)	Finales de diciembre de 2019 y 26 de enero de 2020	52	59.7 (SD 13.3) años	35 (67%)	9.5 (7.0–12.5) días	51 (98%)	40 (77%)	33 (63.5%)	21 (40%)		5 (10%)	9 (17%)	4 (8%)
Arentz (12)	Marzo 19, 2020	Hospital Evergreen (Washington State, US)	20 de febrero de 2020 y el 5 de marzo de 2020	21	70 años (rango 43-92 años)			11 (52.4%)	11 (47.6%)	17 (76.2%)	18 (85.7%)		9 (42.5%)	7 (33.3%)	7 (33.3%)
Grasselli (13)	Abril 6, 2020	Red de UCI Lombardía COVID-19 de 72 hospitales	20 de febrero al 18 de marzo de 2020	1591	63 (56-70) años	1304 (82%)					709 (68%)	509 (49%)	223 (21)	180 (17)	42 (4)
Yu (14)	Mayo 14, 2020	19 UCI de 16 hospitales en Wuhan, China	8 AM del 2 de febrero y las 8 AM del 27 de febrero de 2020	229	64 (57–70) años	139 (61.5%)	31 (24–36) días				155 (68.6%)	96 (42.5%)	26 (11.5%)	47 (20.8%)	15 (6.6%)
Cummings (15)	Mayo 19, 2020	2 hospitales NewYork-Presbyterian Centro Médico Irving de la Universidad de Columbia (NY, US)	2 de marzo al 1 de abril de 2020	257	62 (51–72) años	171 (67%)	5 (2–7) días	183 (71%)	169 (66%)	130 (74%)		162 (63%)	49 (19%)	92 (36%)	45 (17%)
Bhargava (16)	Mayo 21, 2020	9 UCI de hospitales del área de Seattle	hasta el 23 de marzo de 2020	26	64 ± 18 años (23–97)	15 (63%)	7 (44) días	12 (50%)	21 (88%)	21 (88%)				14 (58%)	1 (4%)

Tabla 2. Series de casos con la descripción de los pacientes hospitalizados en cuidados intensivos por COVID-19 severo: métodos y características clínicas.

AUTOR (REFERENCIA)	NÚMERO DE PACIENTES	SDRA	REQUERIMIENTO DE VM INVASIVA	PRONACIÓN	ECMO	CHOQUE	DAÑO RENAL AGUDA	TERAPIA DE REEMPLAZO RENAL	DAÑO HEPÁTICO	LESIÓN CARDÍACA	INFECCIÓN ADQUIRIDA EN EL HOSPITAL	DURACIÓN DE LA ESTANCIA EN CUIDADOS INTENSIVOS	PERMANENCIA EN LA UCIAL FINAL	MORTALIDAD
Yang (11)	53	35 (67%)	29 (56%)	6 (11.5%)	6 (11.5%)	18 (35%)	15 (29%)	9 (17%)	15 (29%)	12 (23%)	7 (13.5%)		3 (5.7%)	32 (61.5%) a los 28 días
Arentz (12)	21	15 (71%)	15 (71%)	8 (50.0%)		14 (67.0%)	4 (19.1%)		3 (14.3%)	7 (33.3%)	4 (19.1%)		8 (38%)	11 (52.4%)
Grasselli (13)	1591		1150 (88%)	240/875 (27%)	5/498 (1)								256 (16%)	405 (26%)
Yu (14)	229	161 (71.2%)	85 (37.6%)		14 (6.2%)	34 (15.0%)	57 (25.2%)	24 (10.6%)		61 (27.0%)	49 (21.7%)		15 (6.7%)	87 (38.5%)
Cummings (15)	257		203 (79%, 74-84)	35/203 (17%, 13-23)		170 (66%, 60-72)		79 (31%, 25-37)					94 (37%, 31-43)	101 (39%, 34-45)
Bhatralu (16)	24		18/24 (75%)	15/18 (28%)	0/17 (71%)							9 (RIG. 4-14) días	7 (29%)	12 (50%)

Tabla 3. Series de casos con la descripción de los pacientes hospitalizados en cuidados intensivos por COVID-19 severo: desenlaces.

JUSTIFICACIÓN

Una característica distintiva de la pandemia de Covid-19 es la aparición repentina de un número sin precedentes de pacientes críticos en un área geográfica pequeña (5, 13, 17). Esto puede sobrepasar los recursos locales de atención médica, lo que resulta en la escasez de personal capacitado, ventiladores, terapia de reemplazo renal y camas de unidades de cuidados intensivos (18).

Una idea compartida por diferentes los grupos de médicos que intervienen en el manejo de pacientes con COVID-19 es que la detección temprana de pacientes con alta probabilidad de desarrollar enfermedades críticas es de gran importancia y puede ayudar a brindar una atención adecuada y optimizar el uso de recursos limitados, es por esto que nos preguntamos:

¿Cuáles son las características y los factores relacionados con el desarrollo de desenlaces clínicos adversos en pacientes hospitalizados en la unidad de cuidados intensivos por COVID-19?

OBJETIVO GENERAL

Establecer los factores relacionados con los desenlaces adversos (muerte o indicación de ingreso a la unidad de cuidados intensivos) en pacientes hospitalizados en sala general por COVID-19.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Describir los datos demográficos, presentación clínica, antecedentes más frecuentes, hallazgos al examen físico, laboratorios e imágenes de pacientes hospitalizados en cuidados intensivos por COVID-19.
- Establecer la prevalencia de los desenlaces adversos (mortalidad, requerimiento de cuidados intensivos, SDRA, choque, disfunción multiorgánica y enfermedad tromboembólica) en pacientes hospitalizados en cuidados intensivos por COVID-19.

METODOLOGÍA

Tipo de estudio:

Estudio observacional analítico de cohorte retrospectivo multicéntrico.

Sitio de realización:

Se realizará el estudio con datos de los pacientes hospitalizados en el área de cuidados intensivos reservada para pacientes con COVID-19 procedentes de las cinco (5) unidades de cuidados intensivos de un hospital de cuarto nivel de atención clínica de carácter público: la Unidad de Servicios de Salud (USS) Hospital el Tunal, Bogotá (perteneciente a la Subred Integrada de Servicios de Salud Sur). Este hospital fue designado como el sitio de referencia de la zona sur de la ciudad de Bogotá para el manejo de los casos críticos de COVID-19 durante la duración de la pandemia.

Duración total del estudio:

Se espera llevar a cabo la inclusión de pacientes durante un periodo de tiempo de seis (6) meses, del 15 de abril al 30 de septiembre de 2020.

Criterios de Inclusión:

Pacientes adultos (mayores de 18 años) hospitalizados en alguna de las unidades de cuidado intensivo del la USS hospital El tunal que halla sido confirmado como COVID-19 severo por RT-PCR para SARS-CoV-2.

Criterios de exclusión:

- Condición que afecte gravemente la supervivencia del paciente, incluyendo cualquier cáncer activo u otra condición definida en la historia clínica
- Mujeres en estado de gestación
- Pacientes que hallan sido vinculados previamente en el estudio
- Pacientes de los que no se cuente con los datos de la historia clínica, laboratorios o imágenes

Procedimientos:

Se realizará la tamización de los pacientes a partir de los censos de hospitalización de las diferentes áreas de cuidados intensivos (cinco en total) reservados para casos respiratorios con sospecha de COVID-19. A partir de allí, se procederá a revisar las historias clínicas para revisar aquellos casos que hallan sido confirmados con enfermedad por Coronavirus (COVID)-19 a través de un reporte de RT-PCR en un hisopado nasal o una muestra de secreción traqueal. Tras la verificación de la ausencia de criterios de exclusión se procederá a la recolección diligenciando el formato reservado para tal fin.

La información será almacenada en una base datos ubicada en un disco duro virtual (formulario de google) que será alimentada a diario por los investigadores del proyecto. El

acceso a dicho espacio virtual sólo será posible por uno de los investigadores principales (JS), de esta manera se asegura la calidad y seguridad de los datos.

Posteriormente, los datos consignados en la base de datos se exportarán a la base de datos de STATA versión 16 que será la utilizada para el análisis estadístico. De esta base de datos también se realizarán dos copias.

Se realizará una verificación del 10% de los pacientes recolectados con el fin de evaluar la calidad del dato. Lo mismo se realizará sobre cada caso positivo para el desenlace primario, con el fin de determinar por duplicado la relación temporal de los factores de riesgo identificados.

Definiciones Operativas:

1. **Enfermedad no complicada:** Síntomas locales en vías respiratorias altas y puede cursar con síntomas inespecíficos como fiebre, dolor muscular o síntomas atípicos en ancianos.
2. **Neumonía leve:** Confirmada con radiografía de tórax y sin signos de gravedad. SaO₂ aire ambiente >93%. Tener en cuenta la escala CURB-65 para determinar hospitalización.
3. **Neumonía grave:** Sospecha de infección respiratoria, falla de 1 órgano, SaO₂ aire ambiente <90% o frecuencia respiratoria > 30 resp/min.
4. **Síndrome de Dificultad Respiratoria del Adulto (SDRA):** Hallazgos clínicos, radiográficos infiltrados bilaterales, más déficit de oxigenación:
 - a. Leve: 200 mmHg < PaO₂/FiO₂ < 300 mmHg.
 - b. Moderado: 100 mmHg < PaO₂/FiO₂ < 200 mmHg.
 - c. Grave: PaO₂/FiO₂ < 100 mmHg. Si PaO₂ no disponible SaO₂/FiO₂
5. **Sepsis:** Definida como disfunción orgánica y que puede ser identificada como un cambio agudo en la escala SOFA >2 puntos. Quick SOFA (qSOFA) con 2 de las siguientes 3 variables clínicas puede identificar a pacientes graves: Glasgow 13 o inferior, presión sistólica de 100 mmHg o inferior y frecuencia respiratoria de 22/min o superior. La insuficiencia orgánica puede manifestarse con las siguientes alteraciones: Estado confusional agudo, Insuficiencia respiratoria, Reducción en el volumen de diuresis, Taquicardia, Coagulopatía, Acidosis metabólica, Elevación del lactato.
6. **Shock séptico:** Hipotensión arterial que persiste tras volumen de resucitación y que requiere vasopresores para mantener PAM >65 mmHg y lactato >2 mmol/L (18 mg/dL) en ausencia de hipovolemia.

Desenlace Primario

- *Muerte* evaluada durante el seguimiento intrahospitalario.

Análisis estadístico:

1. Estadística descriptiva: Las variables cualitativas se reportarán con frecuencias absolutas y porcentajes. Las variables cuantitativas se resumirán con medidas de tendencia central y dispersión según la distribución de las variables.
2. Calculo del tamaño de la muestra: Se requiere contar con al menos de cinco a diez eventos (pacientes con muerte o ingreso a cuidados intensivos) por cada una de las variables que serán evaluadas en el análisis bivariado.
Bajo una incidencia mínima del desenlace primario del 25 al 40%, se espera alcanzar al menos 100 pacientes con este desenlace, con lo que el número mínimo de pacientes por incluir sería de trescientos a seiscientos (300 - 450).
3. Identificación de los factores de riesgo: Para establecer diferencias en el desarrollo del desenlace primario como variable dependiente se realizó un análisis bivariado con las diferentes variables independientes y se reportan sus respectivos OR junto con el IC 95% y el correspondiente valor de p, el cual se definió como significativo si era menor de 0,05. Luego se sometieron estas variables a un análisis multivariado.

El análisis estadístico de la información se realizará en el programa estadístico STATA versión 16.

Las variables que serán tenidas en cuenta para evaluar su relación como factores de riesgo a partir de la bibliografía consultada serán:

1. edad
2. sexo masculino
3. Número de comorbilidades: diabetes mellitus, enfermedad cardiovascular, hipertensión arterial crónica, enfermedad pulmonar crónica
4. recuento de los leucocitos
5. recuento de los linfocitos
6. niveles sericos de lactato deshidrogenasa
7. niveles sericos de bilirrubina directa
8. proteína C reactiva (PCR)
9. niveles de Dímero D
10. prolongación en tiempos de coagulación (PT y PTT)
11. niveles de ferritina
12. Puntuación del SOFA
13. Tratamientos: antibioticos, antivirales, antimalaricos, corticoides o ivermectina

Estas variables serán las primeras evaluadas dentro de las 72 horas iniciales de la hospitalización en cuidados intensivos.

Definición de las Variables

La siguiente tabla lista cada una de las variables que serán recolectadas con su respectiva definición y clasificación

Nombre de la Variable	Definición Operativa	Naturaleza y Nivel de Medición	Nivel Operativo
Sexo	Género registrado en la historia clínica al ingreso	Cualitativa nominal	1- Masculino 2- Femenino
Edad	Años registrado en la historia clínica al ingreso	Cuantitativa continua	Valor en años
Trabajador de la Salud	En caso de que su profesión está vinculado con la atención en salud	Cualitativa nominal	0- No 1- Médico 2- Enfermero 3- Terapia respiratoria 4- De laboratorio 5- Otro
Tiempo de duración de los síntomas	Duración de los síntomas presentados por el paciente al momento de la aleatorización	Cuantitativa continua	Valor en días
Temperatura	Valor de la medición de la temperatura al momento de la evaluación inicial del estudio	Cuantitativa continua	Valor en grados centígrados
Frecuencia cardíaca	Valor de la medición de la frecuencia cardíaca al momento de la evaluación inicial del estudio	Cuantitativa continua	Valor en latidos/minuto
Frecuencia respiratoria	Valor de la medición de la de la frecuencia respiratoria al momento de la evaluación inicial del estudio	Cuantitativa continua	Valor en respiraciones/minuto
Tensión arterial	Valor de la medición de la de la tensión arterial al momento de la evaluación inicial del estudio	Cuantitativa continua	Valor en latidos/minuto
Saturación de oxígeno	Porcentaje de la saturación de oxígeno periférica al momento de la evaluación inicial del estudio	Cuantitativa continua	Valor en porcentaje
Uso de oxígeno suplementario	Requerimiento de suplementación de oxígeno al momento de la evaluación inicial del estudio	Cualitativa nominal	1-SI 0-NO
Estado de conciencia	Determinación clínica del estado de conciencia mediante la escala AVUP al momento de la evaluación inicial del estudio	Cualitativa nominal	A- Alerta V- verbal P- al dolor U- sin respuesta
Escala de coma de Glasgow	Resultado de la puntuación de la escala de conciencia al momento de la evaluación inicial del estudio	Cuantitativa continua	Valor en puntos entre 3 y 15
Antecedente de enfermedad cardíaca crónica	Descrita por el paciente registrado en la historia clínica al ingreso	Cualitativa nominal	1-SI 0-NO
Antecedente de hipertensión arterial	Descrita por el paciente registrado en la historia clínica al ingreso	Cualitativa nominal	1-SI 0-NO
Antecedente de enfermedad pulmonar crónica	Descrita por el paciente registrado en la historia clínica al ingreso	Cualitativa nominal	1-SI 0-NO
Antecedente de Asma	Descrita por el paciente registrado en la historia clínica al ingreso	Cualitativa nominal	1-SI 0-NO
Antecedente de enfermedad renal crónica	Descrita por el paciente registrado en la historia clínica al ingreso	Cualitativa nominal	1-SI 0-NO
Antecedente de enfermedad hepática crónica	Descrita por el paciente registrado en la historia clínica al ingreso	Cualitativa nominal	1-SI 0-NO
Antecedente de trastorno neurológico crónica	Descrita por el paciente registrado en la historia clínica al ingreso	Cualitativa nominal	1-SI 0-NO
Antecedente de Infección por virus de inmunodeficiencia humana (VIH)	Descrita por el paciente registrado en la historia clínica al ingreso	Cualitativa nominal	1-SI 0-NO
Antecedente de diabetes mellitus	Descrita por el paciente registrado en la historia clínica al ingreso	Cualitativa nominal	1-SI 0-NO

Tabaquismo	Documentación en la Historia clínica de medicina interna y/o cardiología de consumo de cigarrillo (al menos un cigarrillo en el último mes)	Cualitativa nominal	0- No 1- Activo 2- Extabaquismo (más de un año)
Antecedente de Tuberculosis	Descrita por el paciente registrado en la historia clínica al ingreso	Cualitativa nominal	1-SI 0-NO
Antecedente de neoplasias malignas	Descrita por el paciente registrado en la historia clínica al ingreso	Cualitativa nominal	1-SI 0-NO
Antecedente de enfermedades autoinmunes	Descrita por el paciente registrado en la historia clínica al ingreso	Cualitativa nominal	1-SI 0-NO
Antecedente de uso de Inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (IECA)	Descrita por el paciente registrado en la historia clínica al ingreso	Cualitativa nominal	1-SI 0-NO
Antecedente de uso de Antagonistas de los receptores de la angiotensina II (ARA)	Descrita por el paciente registrado en la historia clínica al ingreso	Cualitativa nominal	1-SI 0-NO
Antecedente de uso de Antiinflamatorios no esteroideos (AINE)	Descrita por el paciente registrado en la historia clínica al ingreso	Cualitativa nominal	1-SI 0-NO
Antecedente de uso de Consumo de corticoides o inmunosupresores	Descrita por el paciente registrado en la historia clínica al ingreso	Cualitativa nominal	1-SI 0-NO
Fiebre	Descrita por el paciente registrado en la historia clínica al ingreso	Cualitativa nominal	1-SI 0-NO
Tos	Descrita por el paciente registrado en la historia clínica al ingreso	Cualitativa nominal	1-SI 0-NO
Dolor de garganta	Descrita por el paciente registrado en la historia clínica al ingreso	Cualitativa nominal	1-SI 0-NO
Goteo nasal	Descrita por el paciente registrado en la historia clínica al ingreso	Cualitativa nominal	1-SI 0-NO
Dolor torácico	Descrita por el paciente registrado en la historia clínica al ingreso	Cualitativa nominal	1-SI 0-NO
Dolor osteomuscular	Descrita por el paciente registrado en la historia clínica al ingreso	Cualitativa nominal	1-SI 0-NO
Fatiga o malestar	Descrita por el paciente registrado en la historia clínica al ingreso	Cualitativa nominal	1-SI 0-NO
Disnea	Descrita por el paciente registrado en la historia clínica al ingreso	Cualitativa nominal	1-SI 0-NO
Cefalea	Descrita por el paciente registrado en la historia clínica al ingreso	Cualitativa nominal	1-SI 0-NO
Diarrea	Descrita por el paciente registrado en la historia clínica al ingreso	Cualitativa nominal	1-SI 0-NO
Lesiones en la piel	Descrita por el paciente registrado en la historia clínica al ingreso	Cualitativa nominal	1-SI 0-NO
Uso de antivirales	Tratamiento hospitalario con algun antiviral: Lopinavit/ritornavir, Remdesivir u otro	Cualitativa nominal	1-SI 0-NO
Uso de corticoides	Tratamiento hospitalario con corticoides	Cualitativa nominal	1-SI 0-NO
Uso de antibioticos	Tratamiento hospitalario con uno o varios antibioticos	Cualitativa nominal	1-SI 0-NO
Uso de antimalaricos	Tratamiento hospitalario con Cloroquina o hidroxcloroquina	Cualitativa nominal	1-SI 0-NO
Uso de Antiinflamatorio no esteroideo (AINE)	Tratamiento hospitalario con AINE	Cualitativa nominal	1-SI 0-NO
Hemoglobina (g/l)	Reportado en los exámenes del ingreso del paciente al estudio	Cuantitativa continua	Valor en gr/l
Leucocitos (/l)	Reportado en los exámenes del ingreso del paciente al estudio	Cuantitativa continua	Valor en celulas/l
Plaquetas (/l)	Reportado en los exámenes del ingreso del paciente al estudio	Cuantitativa continua	Valor en celulas/l
Tiempo de protrombina (TP, segundos)	Reportado en los exámenes del ingreso del paciente al estudio	Cuantitativa continua	Valor en segundos

Tiempo parcial de tromboplastina (TTP, segundos)	Reportado en los exámenes del ingreso del paciente al estudio	Cuantitativa continua	Valor en segundos
Transaminasas	Reportado en los exámenes del ingreso del paciente al estudio	Cuantitativa continua	Valor en mg/dl
Bilirrubina total (µmol/l)	Reportado en los exámenes del ingreso del paciente al estudio	Cuantitativa continua	Valor en µmol/l
Urea (BUN) (mmol/l)	Reportado en los exámenes del ingreso del paciente al estudio	Cuantitativa continua	Valor en mmol/l
Creatinina (µmol/l)	Reportado en los exámenes del ingreso del paciente al estudio	Cuantitativa continua	Valor en µmol/l
Lactato (mmol/l)	Reportado en los exámenes del ingreso del paciente al estudio	Cuantitativa continua	Valor en mmol/l
Proteína C reactiva (mg/l)	Reportado en los exámenes del ingreso del paciente al estudio	Cuantitativa continua	Valor en mg/l)
Lactato deshidrogenasa (LDH, U/l)	Reportado en los exámenes del ingreso del paciente al estudio	Cuantitativa continua	Valor en U/l
Troponina (ng/ml)	Reportado en los exámenes del ingreso del paciente al estudio	Cuantitativa continua	Valor en ng/ml
Dímero-D (mg/l)	Reportado en los exámenes del ingreso del paciente al estudio	Cuantitativa continua	Valor en mg/ml
Ferritina (ng/ml)	Reportado en los exámenes del ingreso del paciente al estudio	Cuantitativa continua	Valor en ng/ml
Troponina I	Reportado en los exámenes del ingreso del paciente al estudio	Cuantitativa continua	Valor en ng/ml con la hora de su toma
Estancia hospitalaria	Número de días de hospitalización por la neumonía, evaluado al finalizar el estudio	Cuantitativa continua	Valor en número de días
Estancia en la unidad de cuidados intensivos	Número de días de hospitalización en la unidad de cuidados intensivos, evaluado al finalizar el estudio	Cuantitativa continua	Valor en número de días
Condición a la salida	Evaluado al finalizar el estudio	Cualitativa nominal	1- Alta o remisión 2- Muerte

La siguiente dirección contienen el vínculo al formato de recolección:

https://docs.google.com/forms/d/e/1FAIpQLSfpGJJHxC7jaO-LOo1HFh6C-UICx8EJuVU7PJ8w_MWc9vyTw/viewform?usp=sf_link

Las variables tenidas en cuenta para la elaboración del formato de recolección del presente ensayo fueron seleccionadas a partir la herramienta de obtención de datos para la caracterización clínica de infección respiratoria aguda de la OMS – ISARIC (International Severe Acute Respiratory and Emerging Infections Consortium), a la que se puede acceder a través de la página:

https://media.tghn.org/medialibrary/2020/05/ISARIC_WHO_COVID-19_CORE_CRF_V1.3_24Feb2020_ES.pdf

Control de sesgos

En términos de validez interna, resulta deseable el control de sesgos, y dado que este diseño de cohorte es susceptible de sesgos, el grupo investigador considera:

Sesgo de selección: durante la selección de la población del estudio se incluirá toda la población hospitalizada con sospecha o confirmación de que sea una neumonía por COVID-19, con lo cual se mitiga el riesgo, incluyendo toda la población disponible, para garantizar que los participantes tienen la misma probabilidad de ser incluidos y seguidos en el estudio.

El grupo investigador no conoce los eventos y tampoco se definieron incentivos a la población participante que pueda influir para afectar la población incluida asociada a su condición de exposición.

En cuanto a los sesgos de información, el grupo de investigación definió declarar previamente las variables y cómo van a ser medidas, además de una revisión de calidad del dato con un máxima tolerancia de error en el registro del 10% de los registros revisados; así mismo y dado que los registros provienen de historias clínicas electrónicas que cumplen los requisitos de inalterabilidad establecidos en el marco legal colombiano. Adicionalmente la recolección de los datos de la historia clínica se hace por un equipo con formación médica, lo cual permite obviar algunos errores en la medición.

Para mitigar error de medición aleatorio, el grupo de investigación consideró la medición de eventos agudos cuyo periodo de latencia es corto, con estas medidas en gran medida se mitiga el riesgo de sesgos de información.

Consideraciones Éticas

El trabajo de investigación se desarrollará en conformidad con los principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos que se encuentran inmersos en la declaración de Helsinki y el informe de Belmont. Brindado confidencialidad de los participante del estudio se trabajará sobre una base de datos que se obtendrá de manera retrospectiva.

La información obtenida se extraerá de la historia clínica de los pacientes hospitalizados, la cual tendrá un carácter confidencial, con fines investigativos, manteniendo en reserva la identidad de la población a estudio y garantizando el respeto a la confidencialidad de la información de carácter institucional, adicionalmente no se recolectará información sensible (conducta sexual, prácticas religiosas o políticas), y por lo tanto la información recolectada tampoco pondrá en riesgo al paciente, buen nombre de la institución y el acceso a los resultados finales del estudio.

Acogiéndonos a las declaración de Helsinki queremos con nuestro estudios evaluar escalas pronosticas del desarrollo de enfermedades prevenibles; y así promover en un futuro investigaciones seguras, eficaces, efectivas, accesibles y de calidad; pudiendo identificar la población en riesgo.

Todo el proceso de investigación será conducido por un grupo idóneo profesionales del área de la salud con competentes en el manejo del paciente, se contará con la autorización del Comité de investigaciones y Ética de cada una de las instituciones participantes.

De acuerdo a la resolución 8430 el estudio se puede catalogar como “Sin Riesgo” al tratarse de un estudio de cohorte retrospectivo para pronóstico clínico, en el que únicamente se hará revisión de material ya documentado en la historia clínica y no se realizará ningún tipo de intervención sobre el paciente. Se debe tener en cuenta que está consideración se encuentra sujeta a la disposición del comité de ética de cada institución. Por esta razón no se debe diligenciar ningún formato de consentimiento informado para los pacientes.

Resultados, Productos esperados y potenciales beneficiarios

Al establecer actividades de investigación concernientes a la evaluación de pacientes con COVID-19 dentro de la fase inicial de la pandemia se busca recolectar información de calidad con respecto al comportamiento en nuestro medio de esta enfermedad, con lo que se permita la planeación de actividades preventivas o intervenciones específicas para la gestión del brote.

Al evaluar los factores de riesgo, identificaremos las particularidades de nuestra población que puedan establecer el comportamiento de las poblaciones de riesgo que en última instancia sirvan para la correcta disposición de los casos individuales. En algún momento permitiría establecer la subpoblación de pacientes que requerirían intervenciones agresivas más tempranas, tanto de seguimiento como de manejo farmacológico.

Se espera poder generar al menos una publicación en una revista internacional en el cuartil 2 o 3 de Scopus, así como también divulgar el conocimiento en algún Congreso Nacional o Internacional de Cuidados Intensivos. No se excluye la posibilidad de usar la base de datos generada para lograr otros productos académicos posteriores.

Declaración de conflicto de interés

Los investigadores dejamos constancia que no tenemos ningún conflicto de intereses alrededor de la ejecución del presente trabajo de investigación.

Referencias:

1. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. 2020;395(10223):497-506.
2. World Health Organization. WHO Director-General's opening remarks at the media briefing on COVID-19 e 11 March 2020 [Internet]. Available from: <https://www.who.int/dg/speeches/detail/who-director-general-s-openingremarks-at-the-media-briefing-on-covid-19-11-march-2020>.
3. Coronavirus COVID-19 global cases by Johns Hopkins CSSE. 2020. [citado 17 de mayo de 2020]. Disponible en: <https://gisanddata.maps.arcgis.com/apps/opsdashboard/index.html#/bda7594740fd40299423467b48e9ecf6>.
4. Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X, Zhang J, et al. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus–Infected Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA*. 17 de marzo de 2020;323(11):1061-9.
5. Wu Z, McGoogan JM. 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*. 7 de abril de 2020;323(13):1239-42.
6. Trujillo CHS. Consenso colombiano de atención, diagnóstico y manejo de la infección por SARS-COV-2/COVID 19 en establecimientos de atención de la salud. Recomendaciones basadas en consenso de expertos e informadas en la evidencia. *Infectio*. 2020;24(3):1-153.
7. Chen T, Wu D, Chen H, Yan W, Yang D, Chen G, et al. Clinical characteristics of 113 deceased patients with coronavirus disease 2019: retrospective study. *BMJ*. 2020;368:m1091.
8. Shi S, Qin M, Shen B, Cai Y, Liu T, Yang F, et al. Association of Cardiac Injury With Mortality in Hospitalized Patients With COVID-19 in Wuhan, China. *JAMA Cardiol*. 25 de marzo de 2020;
9. Henry BM, de Oliveira MHS, Benoit S, Plebani M, Lippi G. Hematologic, biochemical and immune biomarker abnormalities associated with severe illness and mortality in coronavirus disease 2019 (COVID-19): a meta-analysis. *Clin Chem Lab Med*. 2020;
10. Wu C, Chen X, Cai Y, Xia J, Zhou X, Xu S, et al. Risk Factors Associated With Acute Respiratory Distress Syndrome and Death in Patients With Coronavirus Disease 2019 Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA Intern Med* [Internet]. 13 de marzo de 2020 [citado 17 de mayo de 2020]; Disponible en: <https://jamanetwork.com/journals/jamainternalmedicine/fullarticle/2763184>
11. Yang X, Yu Y, Xu J, Shu H, Xia J, Liu H, et al. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study. *The Lancet Respiratory Medicine*. 1 de mayo de 2020;8(5):475-81.

12. Arentz M, Yim E, Klaff L, Lokhandwala S, Riedo FX, Chong M, et al. Characteristics and Outcomes of 21 Critically Ill Patients With COVID-19 in Washington State. *JAMA*. 28 de abril de 2020;323(16):1612-4.
13. Grasselli G, Zangrillo A, Zanella A, Antonelli M, Cabrini L, Castelli A, et al. Baseline Characteristics and Outcomes of 1591 Patients Infected With SARS-CoV-2 Admitted to ICUs of the Lombardy Region, Italy. *JAMA*. 28 de abril de 2020;323(16):1574-81.
14. Yu Y, Xu D, Fu S, Zhang J, Yang X, Xu L, et al. Patients with COVID-19 in 19 ICUs in Wuhan, China: a cross-sectional study. *Critical Care*. 14 de mayo de 2020;24(1):219.
15. Cummings MJ, Baldwin MR, Abrams D, Jacobson SD, Meyer BJ, Balough EM, et al. Epidemiology, clinical course, and outcomes of critically ill adults with COVID-19 in New York City: a prospective cohort study. *The Lancet*. 6 de junio de 2020;395(10239):1763-70.
16. Bhatraju PK, Ghassemieh BJ, Nichols M, Kim R, Jerome KR, Nalla AK, et al. Covid-19 in Critically Ill Patients in the Seattle Region — Case Series. *New England Journal of Medicine*. 21 de mayo de 2020;382(21):2012-22.
17. Richardson S, Hirsch JS, Narasimhan M, Crawford JM, McGinn T, Davidson KW, et al. Presenting Characteristics, Comorbidities, and Outcomes Among 5700 Patients Hospitalized With COVID-19 in the New York City Area. *JAMA* [Internet]. 22 de abril de 2020 [citado 18 de mayo de 2020]; Disponible en: <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2765184>
18. Berlin DA, Gulick RM, Martinez FJ. Severe Covid-19. *N Engl J Med*. 15 de mayo de 2020;0(0):null.

CRONOGRAMA

CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES										
<i>MES</i>	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Estructuración y Planeación del Protocolo										
Aprobación por comité de investigaciones										
Prueba de recolección de pacientes										
Recolección de los pacientes										
Depuración y verificación de los casos										
Desarrollo y ensamble de las redes										
Consolidación y Análisis de los Resultados										
Escritura del Artículo Final										

PRESUPUESTO

No se solicitará ninguna financiación al Hospital el Tunal – Subred Integrada de Servicios de Salud del Sur para la conducción del presenta trabajo. Posteriormente se considerará la solicitud de apoyo para fines de traducción y publicación del estudio (en caso de considerarse que pueda presentarse en una revista de alto impacto)