



UNIVERSIDAD PERUANA
CAYETANO HEREDIA

CRITERIO COVID-19 CS COMO
PREDICTOR DE MUERTE EN
POBLACIÓN PERUANA

TESIS PARA OPTAR EL GRADO DE
MAESTRA EN INMUNOLOGÍA

GABRIELA LILIANA CERVANTES SILES

LIMA – PERÚ

2026

ASESOR

Dr. José Luis Rojas Vilca

CO ASESOR

Dr. Bryan Valcarcel Valdivia

JURADO DE TESIS

DR. IVAN KARLOS BEST CUBA
PRESIDENTE

MG. LEANDRO HUAYANAY FALCONI
VOCAL

MG. WILLY MANUEL CERON TELLO
SECRETARIO

DEDICATORIA

A mis seres queridos por su apoyo incondicional.

AGRADECIMIENTOS

A mi esposo, mis padres y hermanos a quienes valoro profundamente.
Al Dr. José Luis Rojas, mi asesor y al Dr. Bryan Valcarcel, mi coasesor, por su valiosa orientación, dedicación y aportes fundamentales brindados a lo largo de este trabajo.

FINANCIAMIENTO

Tesis Autofinanciada.

ÍNDICE

1	INTRODUCCIÓN	1
1.1	Antecedentes	1
1.2	Marco Teórico	5
1.3	Planteamiento del problema	15
1.4	Justificación del estudio	16
2	HIPÓTESIS O PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	17
3	OBJETIVOS.....	18
4	METODOLOGÍA	19
4.1	Tipo y diseño de estudio.....	19
4.2	Población, muestra u objeto de estudio.....	19
4.3	Criterios de inclusión y exclusión	22
4.4	Procedimientos y técnicas	22
4.5	Consideraciones éticas	23
4.6	Plan de análisis	24
5	RESULTADOS.....	26
5.1	Características generales de la cohorte.....	26
5.2	Mortalidad	28
5.3	Supervivencia global	¡Error! Marcador no definido.
5.4	Análisis univariado y multivariado de factores asociados a mortalidad	30
5.5	Evaluación de la capacidad predictiva del criterio COVID-19 CS.....	30
6	DISCUSIÓN.....	32
7	CONCLUSIONES	35
8	RECOMENDACIONES	36
9	REFERENCIAS	37

RESUMEN

Introducción: La pandemia de COVID-19 ha generado altas tasas de hospitalización y mortalidad, siendo la tormenta de citoquinas un mecanismo inmunopatológico clave asociado a desenlaces clínicos desfavorables. El criterio COVID-19 CS fue desarrollado para identificar de forma temprana este fenómeno, pero su validez en poblaciones diversas aún no ha sido establecida. **Objetivo:** Evaluar la validez del criterio COVID-19 CS como predictor de mortalidad temprana en pacientes hospitalizados por COVID-19 en el Hospital Nacional Dos de Mayo durante el período comprendido entre el 1 de abril del 2020 y el 30 de junio de 2021. **Métodos:** Se emplearon análisis de Kaplan-Meier, modelos de regresión de Cox y métricas de desempeño (C-index y curva ROC). **Resultados:** De 336 pacientes, 44 (13,1%) cumplieron el criterio. Presentaron menor supervivencia a 30 días (65% vs. 82%, $p < 0.0001$) y un mayor riesgo ajustado de muerte (aHR = 4,34, IC95 %: 2.29–8.25, $p < 0.001$). El C-index fue 0,655 y el AUC, 0,63. **Conclusión:** El criterio COVID-19 CS mostró una capacidad moderada para predecir mortalidad temprana y podría complementar la evaluación clínica integral para la estratificación del riesgo en pacientes hospitalizados, así como servir como herramienta predictiva de muerte en enfermedades con fenotipos de tormenta de citoquinas similares.

Palabras clave: COVID-19, Tormenta de citoquinas, Biomarcadores, Pronóstico, Mortalidad.

ABSTRACT

Background: The COVID-19 pandemic led to high rates of hospitalization and mortality, with cytokine storm identified as a key immunopathological mechanism associated with poor clinical outcomes. The COVID-19 CS criterion was developed as an early predictive tool to detect cytokine storm in patients with COVID-19, but its validity across diverse populations remains uncertain. **Objective:** To assess the validity of the COVID-19 CS criterion as a predictor of early mortality in patients hospitalized with COVID-19 at the Dos de Mayo National Hospital during the period from April 1, 2020 and June 30, 2021. **Methods:** Kaplan-Meier analysis, Cox proportional hazards models, and performance metrics (C-index and ROC curve) were used. **Results:** Among 336 patients, 44 (13.1%) met the COVID-19 CS criterion. These patients had lower 30-day survival (65% vs. 82%, $p < 0.0001$) and higher adjusted risk of death (aHR = 4.34; 95% CI: 2.29–8.25; $p < 0.001$). The C-index was 0.655 and the AUC was 0.63. **Conclusion:** The COVID-19 CS criterion demonstrated moderate ability to predict early mortality and could complement comprehensive clinical assessment for risk stratification in hospitalized patients, as well as serve as a predictive tool for mortality in diseases with similar cytokine storm phenotypes.

Keywords: COVID-19, Cytokine Storm, Biomarkers, Prognosis, Mortality.

1 INTRODUCCIÓN

1.1 Antecedentes

Desde su identificación en diciembre de 2019 en Wuhan, China, el virus del Síndrome Respiratorio Agudo Severo por Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) ha provocado consecuencias sanitarias de gran magnitud a nivel global. En el Perú, se han registrado más de 4.5 millones de casos confirmados y más de 221 000 muertes por COVID-19. De estas, 188 708 ocurrieron entre las semanas epidemiológicas 10 del 2020 y 23 del 2021, período que concentró el mayor exceso de mortalidad. (1,2) A pesar del desarrollo de vacunas y tratamientos, dichas cifras siguen incrementándose hasta la actualidad, por lo que la enfermedad sigue representando un desafío clínico debido a la evolución del virus, la aparición de variantes con mayor transmisibilidad y resistencia inmunológica. (3)

La severidad de la enfermedad por COVID-19 varía ampliamente entre individuos. Mientras que la mayoría presenta síntomas leves o moderados, un porcentaje significativo desarrolla síndrome de distrés respiratorio agudo (SDRA), insuficiencia multiorgánica y muerte. (4) La evolución clínica del COVID-19 está influenciada por diversos factores, incluyendo la presencia de comorbilidades, la respuesta inmunitaria del huésped y la disponibilidad de recursos médicos, los cuales pueden determinar la gravedad de la enfermedad y los desenlaces clínicos. (5,6) El SARS-CoV-2 penetra principalmente las células epiteliales del tracto respiratorio al reconocer y unirse, mediante su proteína S o también llamada Spike, al receptor de la Enzima Convertidora de Angiotensina 2 (ACE2) expresado en la membrana celular. Este proceso de entrada requiere la activación proteolítica a cargo de la proteasa serina transmembrana 2 (TMPRSS2), permitiendo la fusión de la envoltura viral con

la membrana de la célula huésped, dando inicio al ciclo replicativo intracelular. (7,8)

La infección por SARS-CoV-2 induce una respuesta inmunitaria compleja que involucra tanto mecanismos innatos como adaptativos. En estadios iniciales, los macrófagos, monocitos y células epiteliales activadas producen citoquinas proinflamatorias como IL-6, IL-1 β y TNF- α , esenciales para contener la replicación viral. Sin embargo, en un subgrupo de pacientes, esta respuesta pierde regulación y se convierte en un proceso hiperinflamatorio sistémico conocido como tormenta de citoquinas. Esta condición se caracteriza por la liberación excesiva de mediadores inflamatorios, activación de inflamasomas, estrés oxidativo y alteración de la integridad endotelial, lo que puede desencadenar disfunción multiorgánica y muerte. La identificación oportuna de este fenotipo inmunopatológico ha sido objeto de creciente interés clínico y científico, debido a su asociación con un mayor riesgo de mortalidad hospitalaria. (9–12) Debido a esto, la identificación temprana de pacientes en riesgo es fundamental para guiar el manejo clínico oportuno y mejorar el pronóstico. (13)

Si bien este fenómeno hiperinflamatorio ha sido comparado con síndromes como el de activación macrofágica (MAS) y la linfocitosis hemofagocítica (HLH), se ha evidenciado que los criterios diagnósticos clásicos utilizados en estas entidades, como los criterios de clasificación de MAS de 2016 y los criterios HLH de 2004 así como las herramientas predictivas como el HScore, no logran identificar adecuadamente la tormenta de citoquinas observada en el contexto de la infección por SARS-CoV-2. Las características de la respuesta inflamatoria en COVID-19 difieren considerablemente de las descritas en enfermedades autoinmunes o inmunodeficiencias. Esta limitación motivó a diversos investigadores a desarrollar herramientas diagnósticas alternativas capaces de reconocer de

manera más precisa este perfil inmunopatológico específico asociado a COVID-19.(14–19)

En respuesta a la necesidad de identificar con mayor precisión el perfil hiperinflamatorio asociado a COVID-19, Caricchio et al. desarrollaron criterios con el objetivo de predecir un desenlace desfavorable en pacientes hospitalizados con COVID-19 y una respuesta hiperinflamatoria que definieron como tormenta de citoquinas. Estos criterios preliminares fueron denominados como “COVID-19 Cytokine Storm” (COVID-19 CS). Este modelo fue construido a partir de una cohorte retrospectiva de 513 pacientes hospitalizados entre marzo y abril de 2020 en el Hospital Universitario de Temple, en Filadelfia (EE. UU.), donde todos recibieron tratamiento estándar con prednisona a dosis baja (0.5 mg/kg) y azitromicina durante los primeros siete días de hospitalización. Dado que al aplicar a esta cohorte los criterios de HLH-2004 y MAS-2016 resultaron poco sensibles, decidieron realizar un consenso clínico para identificar tormenta de citoquinas en pacientes con COVID-19. Este consenso, el cual fue realizado entre especialistas en neumología y reumatología, se basó en: (1) Empeoramiento respiratorio definido como necesidad creciente de oxígeno para mantener saturación $>93\%$ y (2) Elevación ≥ 3 veces del valor normal en al menos dos de los siguientes marcadores: proteína C reactiva (PCR), ferritina, dímero D, lactato deshidrogenasa (LDH) y troponina cardiaca. Al aplicarlo en la cohorte de 513 pacientes, 64 fueron identificados como casos de tormenta de citoquinas, este grupo fue útil como el “estándar de oro” para el desarrollo del criterio COVID-19 CS. Posteriormente, los autores analizaron 62 variables de laboratorio recolectadas diariamente durante los primeros 7 días de hospitalización para la cohorte de 513 pacientes y mediante análisis de regresión logística, análisis de componentes principales y un algoritmo genético, se establecieron puntos de corte para cada variable para la generación del criterio COVID-19 CS. El criterio fue aplicado a la cohorte inicial, identificando como casos de COVID-

19 CS a 173 pacientes (34%), quienes presentaron mayor mortalidad (28.8% vs. 6.6%) y estancias hospitalarias más largas (15.1 ± 13 días vs. 5.7 ± 6.7 días). Posteriormente, el criterio fue validado en una segunda cohorte independiente de 258 pacientes, donde el 69% cumplió los criterios de COVID-19 CS. Estos pacientes presentaron una estancia hospitalaria más prolongada (15.5 ± 10.1 días vs. 4.7 ± 3.7 días; $p < 0.001$) y una mortalidad significativamente mayor (33.7% vs. 4.2%; $p < 0.0001$). La sensibilidad y especificidad del modelo en esta cohorte fueron del 69% (IC95%: 58–81%) y 73% (IC95%: 69–78%), respectivamente, lo que evidenció su potencial como herramienta para identificar tempranamente a pacientes con un perfil inmunológico de alto riesgo y peor pronóstico clínico. (19)

Finalmente, una validación adicional del criterio COVID-19 CS fue realizada por Tampe et al. en una cohorte independiente de 20 pacientes críticamente enfermos ingresados en la unidad de cuidados intensivos (UCI) de un Hospital Universitario en Alemania. En este contexto clínico de mayor gravedad, evaluaron la capacidad del criterio COVID-19 CS para ver el riesgo de morir y el riesgo de permanecer más tiempo en UCI. Al aplicar el criterio, se identificó a 7 (35%) que lo cumplieron, de los 20 pacientes, quienes presentaron una estancia significativamente más prolongada en UCI (HR: 3.3; IC95%: 1.0–10.4; $p = 0.0428$). También se observó una mayor proporción de muertes (42.9% vs. 15.4%) en este grupo, aunque esta diferencia no fue estadísticamente significativa (HR: 2.3; IC95%: 0.38–13.7; $p = 0.3698$). No obstante, cuando analizaron el desempeño del criterio excluyendo como requisitos de entrada los niveles de ferritina y PCR, los resultados fueron más sólidos, con asociaciones estadísticamente significativas tanto con la mortalidad (HR: 9.1; IC95%: 1.6–53.2; $p = 0.0141$) como con la duración de la estancia en UCI (HR: 4.0; IC95%: 1.3–12.2; $p = 0.0163$). Estos hallazgos refuerzan la aplicabilidad del criterio COVID-19 CS en contextos clínicos distintos a su población original de desarrollo, y sugieren que los tres clústeres

fisiopatológicos incluidos en el modelo tienen un poder predictivo para identificar pacientes con un fenotipo hiperinflamatorio de mal pronóstico. (20)

1.2 Marco Teórico

1.2.1 Aspectos generales del COVID-19

El Síndrome Respiratorio Agudo Severo por Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) es un betacoronavirus perteneciente a la familia Coronaviridae, identificado en diciembre de 2019 en Wuhan, China. Su alta transmisibilidad y capacidad de mutación han permitido la emergencia de múltiples variantes con diferentes niveles de virulencia e inmunoevasión. El genoma del SARS-CoV-2 es un ARN monocatenario de sentido positivo que facilita su rápida replicación dentro de las células del huésped. Su entrada ocurre a través de la proteína Spike, que se une al receptor enzima ACE2, presente en células epiteliales de las vías respiratorias, células epiteliales alveolares, células endoteliales vasculares y macrófagos en el pulmón. Esta interacción promueve la internalización del virus y el inicio del proceso infeccioso. (21–25)

El período de incubación del SARS-CoV-2, según una revisión sistemática realizada por Dhouib et al., es entre 2 y 12 días con un rango máximo descrito de hasta 26 días, y una media general estimada de 6.2 días. (26)

El COVID-19 se presenta con un espectro clínico variable, desde cuadros clínicos asintomáticos hasta críticos. Los síntomas más frecuentes incluyen fiebre, tos, mialgia y fatiga. (27) En casos moderados, los pacientes pueden desarrollar neumonía sin requerimiento de oxígeno suplementario, mientras que en los cuadros graves se observa la necesidad de ventilación mecánica invasiva en UCI. (28) Además, pueden presentarse complicaciones sistémicas como trombosis, encefalopatía y disfunción multiorgánica. (29)

La fisiopatología del COVID-19 se basa en la activación del sistema inmunológico, donde el virus desencadena una respuesta inflamatoria desregulada, favoreciendo la disfunción endotelial, el daño alveolar y la hiperinflamación sistémica. (30,31). Este deterioro clínico multisistémico se encuentra estrechamente ligado al desarrollo de una liberación excesiva de citoquinas proinflamatorias, fenómeno que constituye un eje fisiopatológico clave en la progresión hacia las formas graves de la enfermedad. (31,32)

Este estado hiperinflamatorio, conocido como tormenta de citoquinas, se caracteriza por una activación sostenida y desregulada de células inmunes, que liberan grandes cantidades de citoquinas proinflamatorias como IL-6, TNF- α e IL-1 β . (33) Esta cascada inflamatoria provoca daño tisular severo, alteración de la integridad endotelial, y favorece la aparición de complicaciones como edema pulmonar y trombosis, incrementando el riesgo de evolución hacia el síndrome de distrés respiratorio agudo (SDRA). La magnitud de esta respuesta inmunitaria exacerbada se ha asociado a un peor pronóstico, mayor necesidad de soporte ventilatorio y elevada mortalidad. (32,34)

1.2.2 Tormenta de citoquinas en COVID-19

a. Definición y características

La tormenta de citoquinas es un proceso hiperinflamatorio en el cual distintos estímulos, ya sean infecciosos o derivados de condiciones subyacentes, inducen una liberación desproporcionada de mediadores inflamatorios hacia la circulación sistémica. (11) Esta respuesta inmune descontrolada puede generar daño tisular severo, comprometiendo de forma progresiva la función respiratoria, cardiovascular y de otros órganos vitales, lo que incrementa sustancialmente el riesgo de desenlaces fatales. (10)

En un esfuerzo por sistematizar los múltiples escenarios en los que puede desencadenarse este síndrome, Koga et al. (2024) propusieron una clasificación etiológica que agrupa las tormentas de citoquinas en cinco grandes categorías, según el mecanismo fisiopatológico predominante. Esta tipología incluye formas primarias, de origen genético e inmunológico como la HLH o MAS; formas secundarias, asociadas a estímulos inmunológicos externos como infecciones virales o enfermedades autoinmunes; formas inducidas por medicamentos, particularmente inmunoterapias celulares; formas inflamatorias, observadas en cuadros críticos como el SDRA; y formas hereditarias, relacionadas con síndromes autoinflamatorios monogénicos. Esta clasificación, presentada en la Tabla 1, constituye un marco conceptual útil para reconocer los distintos contextos clínicos en los que puede emerger una tormenta de citoquinas, y orienta tanto su diagnóstico como su abordaje terapéutico. (35)

Tabla 1. Clasificación de las enfermedades asociadas a tormenta de citoquinas

Categoría	Ejemplos
Síndromes primarios de tormenta de citoquinas	Linfohistiocitosis hemofagocítica (HLH), Síndrome de activación de macrófagos (MAS)
Síndromes secundarios de tormenta de citoquinas	Sepsis, infecciones virales (incluido COVID-19), enfermedades autoinmunes
Síndromes de tormenta de citoquinas inducidos por fármacos	Inhibidores de puntos de control inmunitario, terapia con células CAR-T
Trastornos inflamatorios con tormenta de citoquinas	Síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA), insuficiencia hepática aguda
Síndromes hereditarios de tormenta de citoquinas	Fiebre mediterránea familiar (FMF), síndrome periódico asociado al receptor del TNF (TRAPS)

Fuente: Tomado de Koga et al. (2024). Eur J Rheumatol. 2024;11(4):410–417.

En ese mismo estudio, los autores profundizan en las particularidades que distinguen la tormenta de citoquinas desencadenada por COVID-19 respecto de la observada en enfermedades autoinmunes. A través de una comparación estructurada, identifican diferencias sustanciales en los mecanismos inmunológicos involucrados, el tipo de citoquinas predominantes, los órganos más afectados, la naturaleza del estímulo inicial y la respuesta al tratamiento inmunomodulador. Esta comparación (ver tabla 2), no solo resalta la especificidad del perfil hiperinflamatorio inducido por SARS-CoV-2, sino que también subraya la necesidad de abordajes terapéuticos diferenciados, fundamentados en una comprensión precisa de la fisiopatología subyacente.

(35)

Tabla 2. Diferencias entre la tormenta de citoquinas en enfermedades autoinmunes y en COVID-19.

Categoría	Tormenta de citoquinas en enfermedades autoinmunes	Tormenta de citoquinas en COVID-19
Desencadenante	Activación de células T y B autorreactivas en respuesta a autoantígenos	Activación de receptores de reconocimiento de patrones por ARN y otros componentes virales
Citoquinas inflamatorias	Producidas por células T y B autorreactivas	Producidas por la activación de receptores de reconocimiento de patrones
Ejemplos de citoquinas	IL-17, IL-6, TNF- α , IFN- γ	IL-6, TNF- α , IL-1 β
Órganos afectados	Articulaciones, piel, riñones (según la enfermedad específica)	Pulmones (principalmente), corazón, hígado, riñones
Enfermedades comunes	Artritis reumatoide, lupus, psoriasis, esclerosis múltiple	COVID-19
Eficacia del tratamiento	Fármacos inmunomoduladores como corticosteroides, inmunosupresores y biológicos	Corticosteroides, inmunomoduladores y antivirales han mostrado eficacia variable según la progresión de la enfermedad y el estado inmunológico del paciente

Fuente: Tomado de Koga et al. (2024). *Eur J Rheumatol.* 2024;11(4):410–417.

b. Mecanismos celulares y moleculares de la tormenta de citoquinas por COVID-19

La tormenta de citoquinas asociada a COVID-19 es producto de una activación inmunitaria excesiva frente a la infección por SARS-CoV-2. El virus ingresa a las células epiteliales alveolares mediante la unión de la proteína Spike al receptor ACE2, con la participación de la proteasa transmembrana de serina tipo 2 (TMPRSS2). Esta interacción desencadena la activación desregulada del eje ACE/AngII/AT1R, lo cual favorece un entorno inflamatorio y protrombótico. (36)

La fagocitosis de células infectadas por las células presentadoras de antígenos (APC) activa las respuestas innata y adaptativa, cuya desregulación genera un evento hiperinflamatorio en pacientes graves y críticos. (37) Este evento se caracteriza por la sobreproducción de citoquinas y quimiocinas como IL-6, TNF- α , IL-1 β , IFN- γ , IL-8, IL-17, CXCL10 y CCL2, entre otras, que se asocian con evolución desfavorable. A nivel celular, participan macrófagos, linfocitos T, neutrófilos y monocitos, con activación inflamatoria sostenida. (9)

El microambiente inflamatorio se ve agravado por el aumento de especies reactivas de oxígeno (ROS), que inducen daño tisular por estrés oxidativo. (38,39) La señalización proinflamatoria mediada por citoquinas y quimiocinas genera un circuito de activación inmunitaria continua, lo que favorece una escalada inflamatoria descontrolada propia de la tormenta de citoquinas. (40)

Durante la fase hiperinflamatoria del COVID-19, la disrupción del sistema renina-angiotensina favorece un entorno protrombótico que se manifiesta con elevación de biomarcadores como dímero D, ALT, AST, ferritina, PCR y procalcitonina. Paralelamente, se incrementan mediadores inmunológicos y vasculares como EGF, VEGF, MIG, granzimas, CXCL1 y factor de

crecimiento derivado de las plaquetas tipo BB (dPDGF-BB), asociados a mayor severidad clínica. (41,42)

Proteínas virales y del huésped, incluidas las caspasas 6 y 8, el miembro 14 de la superfamilia del factor de necrosis tumoral (TNFSF14/LIGHT), AKR1B10, autotaxina (ATX) y Activina A, potencian la inflamación, que también es amplificada mediante el aumento del cociente neutrófilo-linfocito, formación de trampas extracelulares de neutrófilos (NETs) (promovida también por la proteína HMGB1 (High-Mobility Box 1)), activación del complemento (C3 y C5) y disminución del ácido araquidónico (AA), con participación activa de inflamasomas en monocitos y neutrófilos. (43,44)

Estos procesos generan una retroalimentación inflamatoria positiva, favoreciendo el daño epitelial, la activación inmunitaria descontrolada, que puede progresar hacia el síndrome de disfunción multiorgánica. (33)

1.2.3 Componentes del criterio COVID-19 CS

El criterio COVID-19 CS incluye una serie de biomarcadores inflamatorios y parámetros clínicos que deben cumplirse para su aplicación. De acuerdo con Caricchio et al., se establecen los siguientes criterios de entrada, que deben cumplirse en su totalidad:

Criterios de entrada:

- Signos o síntomas clínicos de COVID-19.
- Prueba RT-PCR positiva para COVID-19.
- Presencia de opacidades en vidrio esmerilado en tomografía computarizada de alta resolución o radiografía de tórax.
- Ferritina >250 ng/mL.
- Proteína C reactiva (PCR) >4.6 mg/dL.

Tras confirmar el cumplimiento completo de los criterios de entrada, se debe verificar que el paciente cumpla al menos un criterio en cada uno de los siguientes grupos. Si se cumple esta condición, el paciente es clasificado como positivo o que cumple con el criterio COVID-19 CS.

Cluster I:

- Albúmina <2.8 g/dL.
- Linfocitos (%) <10.2.
- Recuento absoluto de neutrófilos >11.4K/mm³.

Cluster II:

- ALT (alanina aminotransferasa) >60 U/L.
- AST (aspartato aminotransferasa) >87 U/L.
- Dímero D >4,930 ng/mL.
- LDH (lactato deshidrogenasa) >416 U/L.
- Troponina I >1.09 ng/mL.

Cluster III:

- Anión GAP <6.8 mmol/L.
- Cloro >106 mmol/L.
- Potasio >4.9 mmol/L.
- Relación BUN/creatinina >29 ratio.

1.2.4 Bases inmunológicas que justifican el uso de biomarcadores en el criterio COVID-19 CS

Durante los primeros meses de la pandemia, se observó que un subgrupo de pacientes con COVID-19 grave presentaba una respuesta inflamatoria desproporcionada, acompañada de deterioro clínico acelerado y desenlaces adversos. Inicialmente, se intentó interpretar este fenómeno hiperinflamatorio bajo marcos diagnósticos preexistentes, como los criterios de clasificación de MAS 2016, los criterios HLH del 2004, herramientas como el HScore, entre otros. Sin embargo, dichas aproximaciones resultaron inadecuadas para detectar de forma temprana y específica el perfil inmunopatológico emergente en el contexto del SARS-CoV-2. (14–19)

El criterio COVID-19 CS se fundamenta en la caracterización inmunopatológica del síndrome de tormenta de citoquinas asociado a COVID-19. Los biomarcadores incluidos permiten identificar patrones biológicos clave que reflejan procesos fisiopatológicos en este tipo de estado hiperinflamatorio.

En primer lugar, se incorporan indicadores de inflamación sistémica, como ferritina y proteína C reactiva (PCR), cuya elevación sostenida ha sido asociada a mal pronóstico. A nivel celular, el incremento de neutrófilos y monocitos, junto con la linfopenia, refleja una activación predominante de la inmunidad innata y una disfunción de la respuesta adaptativa, en particular de las células T. (19)

En segundo lugar, se incluyen biomarcadores de daño tisular y muerte celular, como ALT, AST, LDH, dímero D y troponina I. Estos marcadores evidencian necroinflamación hepática, daño endotelial, citólisis y compromiso miocárdico, todos eventos mediados por citoquinas proinflamatorias y vías de

muerte celular inmunológicamente activas, como la necroptosis y la piroptosis. (45,46)

Finalmente, el criterio considera alteraciones metabólicas y de función renal, como el aumento de la relación BUN/creatinina y cambios en electrolitos, que reflejan hipoperfusión prerrenal y afectación tubular, frecuentemente observadas en estadios avanzados del COVID-19 severo. (47,48)

En conjunto, estos biomarcadores permiten captar, de manera indirecta pero robusta, la presencia de una respuesta inmunitaria disfuncional grave, lo que justifica su uso como componentes del criterio COVID-19 CS orientado a identificar pacientes con riesgo elevado de mortalidad por tormenta de citoquinas.

1.3 Planteamiento del problema

Desde el inicio de la pandemia por COVID-19, una de las principales dificultades clínicas ha sido la identificación oportuna de pacientes con riesgo elevado de progresar hacia formas graves de la enfermedad, caracterizadas por hiperinflamación sistémica, disfunción multiorgánica y muerte. Dentro de este espectro clínico, se ha descrito un subgrupo de pacientes que desarrollan una respuesta inmunitaria exacerbada conocida como tormenta de citoquinas, la cual se asocia a un incremento significativo en la necesidad de soporte ventilatorio, estancia hospitalaria prolongada y alta mortalidad.

Sin embargo, los sistemas diagnósticos tradicionales para HLH y MAS no han mostrado un desempeño adecuado para detectar este fenotipo inflamatorio en el contexto de la infección por SARS-CoV-2, debido a diferencias inmunopatológicas sustanciales. En respuesta a esta limitación, se desarrollaron nuevas herramientas específicas, entre ellas el criterio COVID-

19 CS, propuesto por Caricchio et al., que incorpora biomarcadores inflamatorios, metabólicos y de daño tisular para identificar pacientes con tormenta de citoquinas asociada a COVID-19.

A pesar de que el criterio COVID-19 CS demostró su utilidad para identificar pacientes con hospitalización prolongada y alta mortalidad en la población donde fue desarrollado y validado originalmente, no ha sido evaluado en su capacidad como predictor de mortalidad temprana, siendo este un dato importante dentro del marco hospitalario.

Tampoco se cuenta con estudios que validen el uso del criterio en el contexto peruano, el cual presenta particularidades epidemiológicas y estructurales distintas a las poblaciones donde fue originalmente desarrollado. La ausencia de validación local del criterio limita su aplicabilidad clínica y genera un vacío de conocimiento tanto sobre su capacidad para predecir mortalidad en nuestra población como sobre su utilidad para identificar un perfil hiperinflamatorio comparable al observado en las cohortes donde fue originalmente aplicado. Contar con esta evidencia es fundamental para respaldar decisiones médicas oportunas orientadas a reducir la mortalidad. Además, esta brecha constituye una limitación importante en la preparación y respuesta frente a futuros brotes de enfermedades virales con patrones de hiperinflamación similares.

1.4 Justificación del estudio

Aunque la mortalidad asociada al COVID-19 ha disminuido con el tiempo, los cuadros de hiperinflamación aún representan un reto clínico en pacientes con comorbilidades o respuesta inmunitaria desregulada. En ese contexto, el criterio COVID-19 CS conserva su relevancia como herramienta capaz de identificar un fenotipo inflamatorio específico, útil para orientar decisiones terapéuticas durante hospitalizaciones por COVID-19. Su enfoque basado en

biomarcadores accesibles permite anticipar el deterioro clínico antes de que se manifiesten signos clínicos severos, lo cual es especialmente valioso en entornos hospitalarios con recursos limitados. Validar el criterio COVID-19 CS como predictor de mortalidad temprana en nuestra población no solo generará evidencia sobre su aplicabilidad en el contexto local, sino que también permitirá evaluar si el perfil hiperinflamatorio identificado en la población donde fue originalmente desarrollado se asemeja al observado en pacientes peruanos. Además, esta validación podría constituir un punto de partida para su eventual adaptación en escenarios futuros de epidemias o pandemias causadas por patógenos respiratorios emergentes que cursen con respuestas hiperinflamatorias comparables.

2 HIPÓTESIS O PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

2.1. Hipótesis nula

El criterio COVID 19 CS no es un predictor de mortalidad temprana en pacientes hospitalizados por COVID-19 en el Hospital Nacional Dos de Mayo durante el período comprendido entre el 1 de abril del 2020 y el 30 de junio de 2021.

2.2. Hipótesis alterna

El criterio COVID 19 CS es un predictor de mortalidad temprana en pacientes hospitalizados por COVID-19 en el Hospital Nacional Dos de Mayo durante el período comprendido entre el 1 de abril del 2020 y el 30 de junio de 2021.

3 OBJETIVOS

a. Objetivo principal

Evaluar la validez del criterio COVID-19 CS como predictor de mortalidad temprana en pacientes hospitalizados por COVID-19 en el Hospital Nacional Dos de Mayo durante el período comprendido entre el 1 de abril del 2020 y el 30 de junio de 2021.

b. Objetivos secundarios

- Describir la distribución de las características clínicas entre los subgrupos de riesgo definidos por el cumplimiento del criterio COVID-19 CS en pacientes hospitalizados por COVID-19 en el Hospital Nacional Dos de Mayo durante el período comprendido entre el 1 de abril del 2020 y el 30 de junio de 2021.
- Evaluar la capacidad predictiva del criterio COVID-19 CS sobre la mortalidad temprana ajustando las variables como edad, sexo, índice de comorbilidad de Charlson e ingreso a la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) en pacientes hospitalizados por COVID-19 en el Hospital Nacional Dos de Mayo durante el período comprendido entre el 1 de abril del 2020 y el 30 de junio de 2021.
- Estimar la capacidad discriminativa del criterio COVID-19 CS para predecir mortalidad temprana, mediante análisis de C-index y área bajo la curva (AUC) en pacientes hospitalizados por COVID-19 en el Hospital Nacional Dos de Mayo durante el período comprendido entre el 1 de abril del 2020 y el 30 de junio de 2021.

4 METODOLOGÍA

4.1 Tipo y diseño de estudio

Se realizó un estudio observacional, analítico, de cohorte retrospectiva. La investigación incluyó pacientes hospitalizados con diagnóstico confirmado de COVID-19 en el Hospital Nacional Dos de Mayo, Lima, Perú, durante el período comprendido entre el 1 de abril de 2020 y el 30 de junio de 2021. El criterio COVID-19 CS fue aplicado retrospectivamente a todos los pacientes con diagnóstico confirmado. Este diseño permitió analizar la capacidad predictiva del criterio COVID-19 CS a través de métodos de supervivencia y métricas de desempeño diagnósticas.

4.2 Población, muestra u objeto de estudio

- Universo:

Historias clínicas de pacientes atendidos en el área COVID-19 del Hospital Nacional Dos de mayo durante el período durante el período comprendido entre el 1 de abril del 2020 al 30 de junio del 2021.

- Población:

Historias clínicas de pacientes mayores de 18 años hospitalizados por COVID-19 en el Hospital Nacional Dos de Mayo, con diagnóstico confirmado mediante la prueba NAAT o RT-PCR durante el período comprendido entre el 1 de abril del 2020 al 30 de junio del 2021.

- Muestra:

La muestra estuvo conformada finalmente por 336 pacientes hospitalizados por COVID-19 en el Hospital Nacional Dos de Mayo entre abril de 2020 y

junio de 2021. De ellos, 44 pacientes (13.1 %) cumplieron con el criterio COVID-19 CS y fueron considerados como grupo de expuestos, mientras que 292 pacientes (86.9 %) no cumplieron con el criterio, conformando el grupo de no expuestos.

- Tamaño muestral:

El cálculo del tamaño de la muestra se realizó utilizando los antecedentes del estudio de Caricchio et al., quienes reportaron una proporción de mortalidad del 28.8% en los pacientes que cumplían el criterio COVID-19 CS y del 6.6% en los que no lo cumplían. Con base en estas proporciones, se estimó que se requería una muestra mínima de 333 pacientes para detectar un Hazard ratio (HR) de 2.5, con un nivel de significancia del 5% ($\alpha = 0.05$) y un poder estadístico del 80%. Este cálculo se realizó mediante el método propuesto por Schoenfeld et al. (1983), implementado en el paquete *powerSurvEpi* del software R.

Tabla 3. Estimación del tamaño muestral total necesario para detectar hazard ratios significativos en la comparación del riesgo de mortalidad entre pacientes con y sin cumplimiento

HR	Número de muertes	Grupo de Expuestos	Grupo de No Expuestos	Total
1.50	213	576	1117	1693
2.00	73	197	383	580
2.50	42	113	220	333
3.00	29	79	153	232
3.50	23	61	118	179
4.00	19	50	96	146
4.50	16	42	82	124
5.00	14	37	72	109

Fuente: Elaboración propia.

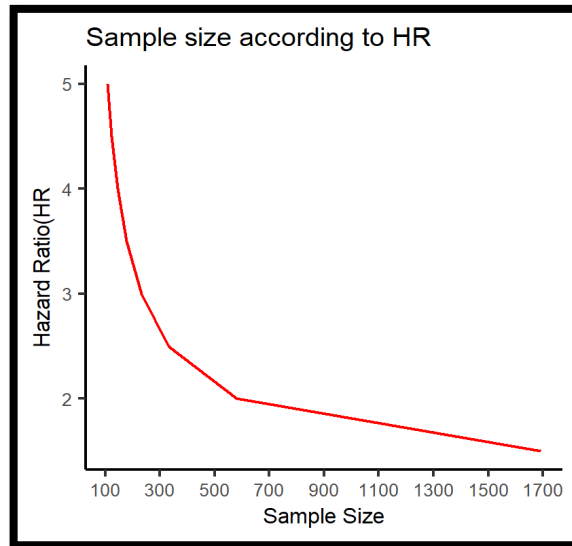


Figura 1. Relación entre el tamaño muestral requerido y el Hazard ratio esperado para detectar diferencias significativas en el riesgo de mortalidad.

En la ejecución del estudio, se incluyó un total de 336 pacientes, superando ligeramente el tamaño mínimo estimado. Esto aseguró una potencia estadística adecuada para el análisis de supervivencia y validación del criterio COVID-19 CS como predictor de mortalidad temprana.

- Método de muestreo:

Se empleó un muestreo no probabilístico de tipo consecutivo. Se incluyeron todos los pacientes hospitalizados por COVID-19 que cumplieran con los criterios de inclusión y exclusión, de forma secuencial desde el 1 de abril de 2020 hasta el 30 de junio de 2021, hasta completar el tamaño muestral necesario para el análisis principal.

4.3 Criterios de inclusión y exclusión

a. Criterios de inclusión

- Pacientes hospitalizados en el Hospital Nacional Dos de Mayo durante el período comprendido entre el 1 de abril de 2020 y el 30 de junio de 2021, con diagnóstico confirmado de COVID-19 mediante prueba NAAT o RT-PCR.

b. Criterios de exclusión

- Historia clínica incompleta o inmovilizada por estar sujeta a problemas legales.
- Pacientes que estén recibiendo corticoides a dosis inmunosupresoras
- Pacientes que hayan recibido tocilizumab.
- Pacientes menores de 18 años.

4.4 Procedimientos y técnicas

a. Recolección de datos

La información fue recolectada de manera retrospectiva a partir de las historias clínicas físicas de los pacientes hospitalizados por COVID-19 en el Hospital Nacional Dos de Mayo, durante el período comprendido entre el 1 de abril de 2020 y el 30 de junio de 2021. La revisión se limitó a los primeros siete días desde el ingreso hospitalario para capturar los valores iniciales.

Se utilizó una ficha estructurada de recolección (ver Anexo 01), diseñada específicamente para consignar variables clínicas, de laboratorio e imagenológicas requeridas por el criterio COVID-19 CS. Las historias clínicas fueron revisadas una por una para garantizar exhaustividad y consistencia en los datos.

b. Aplicación del criterio COVID-19 CS

De las historias clínicas revisadas, se encontraron 336 casos con diagnóstico de COVID-19 confirmado; posteriormente, se aplicó el criterio COVID-19 CS resultando que 44 pacientes cumplían con el criterio y 292 pacientes que no lo cumplían.

c. Procesamiento de datos

La información recolectada fue codificada y digitada en una base de datos en Microsoft Excel 365. Posteriormente, se realizó una depuración para corregir errores de digitación y valores atípicos antes del análisis estadístico.

4.5 Consideraciones éticas

El presente proyecto fue registrado en el Sistema Descentralizado de Información y seguimiento a la Investigación (SIDISI) - Dirección Universitaria de Investigación, Ciencia y Tecnología (DUICT).

El presente proyecto fue evaluado por el Comité de Ética del Hospital Nacional Dos de Mayo y de la Universidad Peruana Cayetano Heredia (CIE-UPCH) previo a su ejecución y se siguió estrictamente las recomendaciones realizadas por las dos entidades.

Se aseguró la confidencialidad de la información recolectada de las historias clínicas mediante el uso de códigos para las historias clínicas determinadas como casos o controles. No se tomó identificadores como Número de historia clínica, DNI, nombres, apellidos o algún dato similar que pueda afectar la confidencialidad del paciente.

Para el registro de la información recolectada la historia clínica perteneciente al grupo de casos fué registrada con el código “C01” para el primer caso, “C02” para el segundo caso y así sucesivamente hasta completar la muestra y para la historia clínica perteneciente al grupo de controles fue registrada como “S01” para el primer control, “S02” para el segundo control y así sucesivamente hasta completar la muestra.

Debido a la naturaleza del estudio, no se necesitaron consentimientos ni asentimientos por parte de los pacientes.

4.6 Plan de análisis

El análisis estadístico se realizó utilizando el software R (versión 4.1.1). Para la caracterización de la población, se aplicaron técnicas de estadística descriptiva. Las variables categóricas se resumieron mediante frecuencias absolutas y relativas, mientras que las variables cuantitativas se describieron utilizando la mediana y el rango, dado que no se asumió normalidad en su distribución.

Para la comparación de características clínicas, demográficas y de manejo hospitalario entre los grupos con y sin cumplimiento del criterio COVID-19 CS, se emplearon pruebas de Chi-cuadrado o prueba exacta de Fisher, según correspondiera, para variables categóricas. En el caso de variables

cuantitativas no paramétricas (como edad, índice de masa corporal y tiempo de hospitalización), se utilizó la prueba U de Mann-Whitney.

La supervivencia global se analizó mediante el método de Kaplan-Meier, y las curvas de supervivencia entre grupos se compararon mediante la prueba de log-rank. Para evaluar la asociación entre las variables independientes y la mortalidad por cualquier causa, se construyeron modelos de regresión de Cox. Inicialmente se realizaron análisis univariados para estimar los hazard ratios (HR) crudos. Posteriormente, se desarrolló un modelo multivariado. Los resultados se expresaron como hazard ratios ajustados (aHR), con sus respectivos intervalos de confianza al 95 % y valores de p.

La capacidad predictiva del criterio COVID-19 CS se evaluó mediante el índice de concordancia (C-index), así como mediante el análisis de la curva característica operativa del receptor (ROC) para estimar el área bajo la curva (AUC) y su intervalo de confianza al 95 %. Ambos indicadores permitieron valorar la capacidad de discriminación del criterio para predecir el desenlace de mortalidad. Un valor de $p < 0.05$ fue considerado estadísticamente significativo en todos los análisis.

5 RESULTADOS

5.1 Características generales de la cohorte

Se incluyeron 336 pacientes hospitalizados que tuvieron diagnóstico confirmado de COVID-19, de los cuales 44 (13.1%) cumplieron con el criterio COVID-19 CS, mientras que 292 (86.9%) no lo cumplieron. La mediana de edad al diagnóstico fue de 55 años (rango: 22–92). El 24.4% (n=82) fueron mujeres y el 75.6% (n=254) hombres. La mediana de hospitalización fue de 11 días en el grupo de bajo riesgo y 10.5 días en el grupo de alto riesgo.

El 76.2% (n=256) presentó formas severas de COVID-19, y el 18.5% (n=62) fueron clasificados como casos críticos. El 18.8% (n=63) requirió cánula de alto flujo, el 17.6% (n=59) fue admitido a UCI, y el 14.0% (n=47) recibió ventilación mecánica invasiva.

Tabla 4A. Comparación de variables continuas entre grupos definidos por el cumplimiento del criterio COVID-19 CS.

Variable	Sin criterio CS N=292 (86.9%) Me (min-max)	Con criterio CS (N=44) (13.1%) Me (min-max)	Total (N=336) Me (min-max)	Valor p
Edad	54.5 (24–92)	57.5 (22–87)	55 (22–92)	0.189
IMC	28.7 (16.8–52.4)	27.7 (20.8–37.8)	28.4 (16.8–52.4)	0.391
Tiempo de hospitalización	11 (1–57)	10.5 (1–68)	11 (1–68)	0.092

Fuente: Elaboración propia

Se presentan las variables cuantitativas descritas mediante mediana y rango, comparadas entre los pacientes que cumplieron y no cumplieron con el criterio COVID-19 CS al ingreso hospitalario. Para la comparación entre grupos se empleó la prueba de U de Mann-Whitney. Se incluye la columna total para referencia general de la cohorte completa.

Tabla 4B. Comparación de frecuencias de variables epidemiológicas y clínicas categóricas entre grupos definidos por el criterio COVID-19 CS. Elaboración propia.

Variable	Sin criterio CS (N=292) N (%)	Con criterio CS (N=44) N (%)	Total (N=336) N (%)	Valor p
Sexo femenino	69 (23.6)	13 (29.5)	82 (24.4)	0.394
Sexo masculino	223 (76.4)	31 (70.5)	254 (75.6)	0.394
Procedencia: Lima Metropolitana	274 (93.8)	44 (100.0)	318 (94.6)	0.239
Procedencia: Regiones distintas a Lima Metropolitana	16 (5.5)	0 (0.0)	16 (4.8)	0.239
CCI = 0	85 (29.1)	9 (20.5)	94 (28.0)	0.326
CCI = 1	81 (27.7)	11 (25.0)	92 (27.4)	0.326
CCI > 1	126 (43.2)	24 (54.5)	150 (44.6)	0.326
COVID-19 severo	234 (80.1)	22 (50.0)	256 (76.2)	<0.001
COVID-19 crítico	42 (14.4)	20 (45.5)	62 (18.5)	<0.001
Uso de cánula de alto flujo	56 (19.2)	7 (15.9)	63 (18.8)	0.605
Ingreso a UCI	49 (16.8)	10 (22.7)	59 (17.6)	0.334
Ventilación mecánica	36 (12.3)	11 (25.0)	47 (14.0)	0.024
Mortalidad global	28 (9.6)	15 (34.1)	43 (12.8)	<0.001
Mortalidad a 30 días	27 (9.2)	15 (34.1)	42 (12.5)	<0.001

Fuente: Elaboración propia

Se presentan variables categóricas expresadas en frecuencias absolutas y porcentajes, comparadas entre pacientes con y sin cumplimiento del criterio COVID-19 CS. Las diferencias entre proporciones se evaluaron mediante la prueba de chi-cuadrado o la prueba exacta de Fisher, según correspondiera. Se incluye una columna total como referencia descriptiva de la cohorte completa.

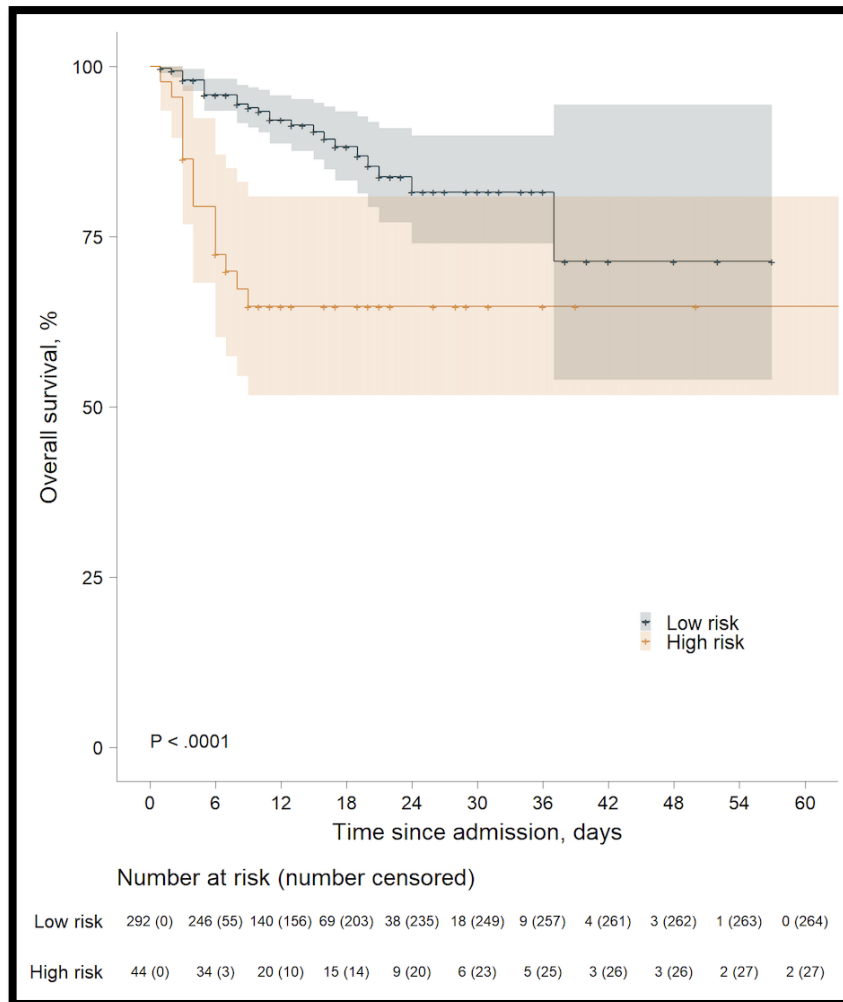
5.2 Mortalidad

El porcentaje de pacientes fallecidos durante el periodo de nuestro estudio fue de 12.8% (n=43/336). Al comparar los grupos según el cumplimiento del criterio COVID-19 CS, se observó una diferencia significativa en la mortalidad: 34.1% (15/44) en el grupo con CS versus 9.6% (28/292) en el grupo sin CS ($p < 0.001$). A los 30 días, el porcentaje de pacientes fallecidos fue del 12.5%, y nuevamente fue mayor en el grupo CS (34.1%) en comparación con el grupo sin CS (9.2%) ($p < 0.001$).

5.3 Análisis de supervivencia

La mediana de supervivencia fue de 12 días. Al evaluar la supervivencia a los 30 días posteriores a la admisión fue significativamente mayor en el grupo que no cumplía con el criterio COVID-19 CS (grupo de bajo riesgo), en comparación con el grupo que sí cumplía (grupo de alto riesgo): 82% (IC95%: 74%–90%) y 65% (IC95%: 52%–81%), respectivamente, diferencia que fue estadísticamente significativa ($p < 0.0001$) (Figura 2).

Figura 2. Curvas de Kaplan-Meier para la supervivencia global según presencia de criterio COVID-19 CS.



Fuente: Elaboración propia.

5.4 Análisis univariado y multivariado de factores asociados a mortalidad

En el análisis univariado, el cumplimiento del criterio COVID-19 CS se asoció significativamente con un mayor riesgo de mortalidad (HR: 3.76, IC95%: 1.997-7.094, $p < 0.001$). La edad también mostró una asociación significativa (HR: 1.04, IC95%: 1.017-1.066, $p = 0.001$), así como el CCIG > 1 (Índice de Comorbilidad de Charlson) (HR: 4.48, IC95%: 1.57-12.75, $p = 0.005$).

En el modelo de regresión de Cox multivariado, tras ajustar por edad, sexo, ICC e ingreso a UCI, mantuvo una asociación independiente con la mortalidad (aHR = 4.34; IC 95 %: 2.29-8.25; $p < 0.001$). En contraste, ni la edad (aHR = 1.02; IC 95 %: 0.98–1.05; $p = 0.307$), ni el sexo masculino (aHR = 0.83; IC 95 %: 0.42–1.65; $p = 0.600$), ni los niveles del CCI (CCI 1: aHR = 1.28; IC 95 %: 0.36–4.49; $p = 0.701$; CCI >1 : aHR = 1.79; IC 95 %: 0.45–7.12; $p = 0.411$) mostraron asociación estadísticamente significativa con mortalidad tras el ajuste.

5.5 Evaluación de la capacidad predictiva del criterio COVID-19 CS

Se evaluó la capacidad discriminativa del criterio COVID-19 CS para predecir la mortalidad hospitalaria mediante dos herramientas estadísticas: el C-index y el análisis de la curva característica operativa del receptor (ROC).

El C-index para el modelo que incluía exclusivamente el criterio COVID-19 CS fue de 0.655, lo que indica una capacidad de discriminación moderada. La curva ROC arrojó un área bajo la curva (AUC) de 0.63 (IC 95%: 0.55-0.71), lo que indica también una capacidad discriminativa moderada del criterio COVID-19CS. (Figura 2).

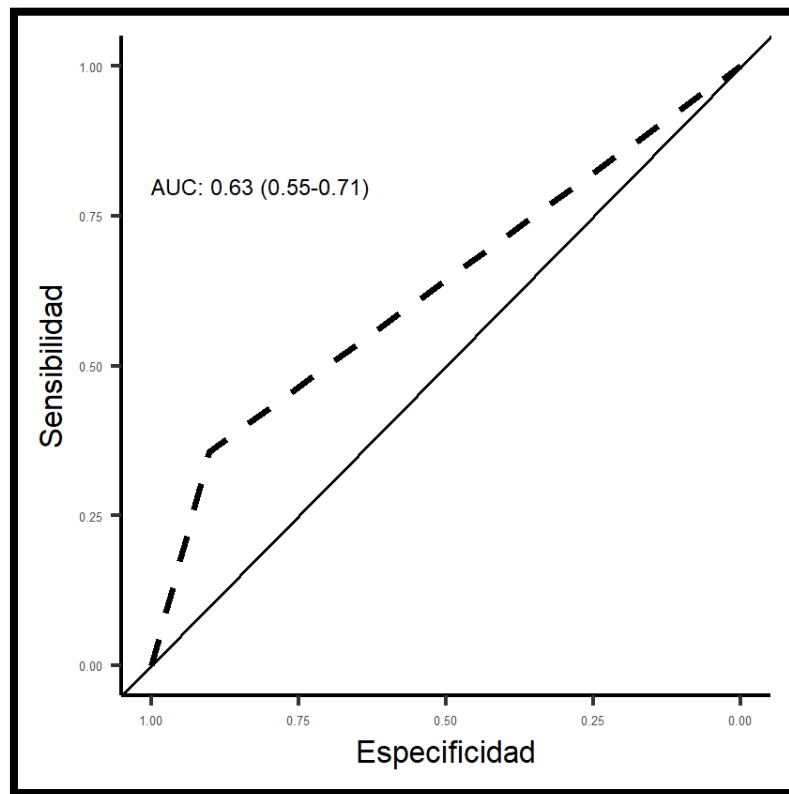


Figura 2. Curva ROC del criterio COVID-19 CS para la predicción de mortalidad hospitalaria.

6 DISCUSIÓN

El presente estudio evaluó la validez del criterio COVID-19 CS como predictor de mortalidad temprana en pacientes hospitalizados por COVID-19 en el Hospital Nacional Dos de Mayo, Lima, Perú. Se incluyó una cohorte de 336 pacientes, de los cuales 44 (13.1 %) cumplieron con los criterios establecidos y 292 (86.9%) no los cumplieron. En el análisis de regresión de Cox, el cumplimiento del criterio se asoció significativamente con un mayor riesgo de muerte a los 30 días (HR = 3.76; IC95 %: 1.997-7.09; $p < 0.001$), asociación que se mantuvo tras ajustar por edad, sexo, comorbilidad (CCIG) e ingreso a UCI, con un aHR de 4.34 (IC95 %: 2.29-8.25; $p < 0.001$). El análisis de Kaplan-Meier mostró que la supervivencia acumulada a los 30 días fue considerablemente menor en el grupo que cumplía con el criterio (65 %; IC95 %: 52–81) en comparación con el grupo que no lo cumplía (82 %; IC95 %: 74–90), diferencia estadísticamente significativa ($p < 0.0001$). Las curvas evidenciaron una separación temprana, lo que sugiere un deterioro clínico acelerado en los pacientes con fenotipo hiperinflamatorio. Respecto al desempeño predictivo del criterio, el C-index obtenido fue de 0.655, valor que indica una capacidad de discriminación moderada. Este hallazgo fue coherente con el área bajo la curva ROC (AUC= 0.63; IC95 %: 0.55–0.71), lo que refleja una capacidad de discriminación moderada, lo cual limita su aplicación como herramienta predictiva individual, sugiriendo que podría ser más útil como complemento en la evaluación clínica integral, más que como herramienta aislada de decisión.

En el estudio original, Caricchio et al. desarrollaron y validaron el criterio COVID-19 CS sobre una cohorte de 513 pacientes hospitalizados por COVID-19, encontrando que el 34 % cumplía con los criterios definidos. Estos pacientes presentaron una mortalidad significativamente mayor (28.8 %) y una estancia hospitalaria más prolongada (15.1 ± 13 días) en comparación con

quienes no cumplían el criterio (6.6 % y 5.7 ± 6.7 días, respectivamente). Al aplicar el modelo en una subcohorta que excluyó a pacientes enrolados en ensayos clínicos (n=431), se mantuvo una prevalencia similar (28.5 %) y se observaron diferencias comparables en la mortalidad (28.1 % vs. 6.4 %) y duración de hospitalización (15.3 ± 13.7 vs. 5.3 ± 6.7 días). En contraste, en nuestro estudio el 13.1 % de los pacientes hospitalizados cumplió con el criterio COVID-19 CS, grupo que presentó una mortalidad más elevada (34.1 %) en comparación con quienes no lo cumplían (9.2 %), así como una menor supervivencia acumulada a 30 días (65 % vs. 82 %; $p < 0.0001$). Esta diferencia se sostuvo tras el ajuste por edad, sexo, comorbilidades e ingreso a UCI, con aHR de 4.34 (IC95 %: 2.29–8.25). Al igual que lo observado por Caricchio et al., nuestros hallazgos refuerzan la capacidad del criterio COVID-19 CS para identificar un fenotipo clínico de alto riesgo, caracterizado por mayor mortalidad.

Nuestros resultados son consistentes con los hallazgos de Tampe et al., quienes también evaluaron la validez del criterio COVID-19 CS en una cohorte independiente, aunque en un contexto clínico más crítico. Mientras que en nuestro estudio el 13.1 % de los pacientes hospitalizados cumplió con el criterio, en su cohorte de pacientes en UCI la proporción fue de 35 %. Ambos estudios coincidieron en demostrar que los pacientes COVID-19 CS presentaron una evolución más desfavorable. En nuestra cohorte, el cumplimiento del criterio se asoció con un aumento significativo en el riesgo de mortalidad a 30 días (aHR: 4.34; IC95 %: 2.29–8.25; $p < 0.001$), mientras que Tampe et al. observaron una mayor tasa de mortalidad (42.9 % vs. 15.4 %), aunque sin alcanzar significancia estadística inicial ($p = 0.3698$). Sin embargo, al excluir del modelo los niveles de ferritina y PCR, su análisis mostró una asociación robusta con mortalidad (HR: 9.1; IC95 %: 1.6–53.2; $p = 0.0141$), resultado que resalta la solidez de los otros componentes fisiopatológicos del criterio. En ambos estudios, el cumplimiento del criterio

COVID-19 CS también se asoció con desenlaces clínicos adversos adicionales, como menor supervivencia.

Desde una perspectiva inmunopatológica, estos hallazgos sugieren que el criterio COVID-19 CS no solo tiene utilidad pronóstica, sino que también podría estar captando indirectamente un estado de hiperinflamación sistémica clínicamente relevante. Estudios como el de Silva et al., han descrito que la tormenta de citoquinas en COVID-19 se asocia con una sobreexpresión de citoquinas proinflamatorias como IL-6, TNF- α e IL-1 β , activación del inflammasoma NLRP3, disfunción endotelial y pérdida de mecanismos inmunorreguladores. (9) Aunque en el presente estudio no se realizó la cuantificación directa de citoquinas, los biomarcadores integrados en el criterio COVID-19 CS, como la ferritina, la proteína C reactiva (PCR) y el dímero D, han sido ampliamente relacionados en la literatura con procesos inflamatorios y daño tisular. Por tanto, este criterio resalta la presencia de estos procesos en la tormenta de citoquinas asociada a COVID-19.

La validación de este enfoque en una cohorte peruana, como la del presente estudio, respalda que estos biomarcadores indirectos reflejan efectivamente un estado inmunológico hiperinflamatorio clínicamente relevante, reforzando así la base inmunológica del criterio incluso en ausencia de medición directa de citoquinas.

Este estudio presenta algunas limitaciones que deben ser reconocidas ya que, como todo estudio retrospectivo, este trabajo está expuesto a posibles sesgos de selección y de clasificación. Se intentó minimizar el sesgo de selección aplicando criterios de inclusión claros y definidos. Para mitigar el sesgo de clasificación, se utilizaron solo registros clínicos con datos completos y verificados de laboratorio, aplicando de manera uniforme los componentes del criterio COVID-19 CS. Por otro lado, los resultados provienen de un único

centro hospitalario, lo que limita su generalización a otros entornos o poblaciones.

A pesar de estas limitaciones, los hallazgos respaldan el valor clínico y operativo del criterio COVID-19 CS como herramienta complementaria para predecir mortalidad. Su facilidad de aplicación, basada en biomarcadores accesibles y clínicamente relevantes, lo convierte en un modelo potencialmente útil para optimizar decisiones terapéuticas y recursos hospitalarios. Además, su implementación podría constituir un punto de partida para el desarrollo de herramientas análogas aplicables en futuras epidemias o pandemias causadas por patógenos respiratorios emergentes que cursen con tormentas de citoquinas comparables.

7 CONCLUSIONES

En conclusión, respecto al objetivo principal del presente estudio, el criterio COVID-19 CS tiene una capacidad predictiva moderada para predecir mortalidad temprana en pacientes hospitalizados por COVID-19 en el Hospital Nacional Dos de Mayo durante el período comprendido entre el 1 de abril del 2020 y 30 de junio del 2021.

Asimismo, el cumplimiento del criterio definió un subgrupo clínicamente más grave, con mayor frecuencia de COVID-19 severo y crítico, mayor uso de ventilación mecánica y mayor mortalidad, confirmando su utilidad para diferenciar perfiles de riesgo.

Además, el criterio COVID-19 CS conservó su capacidad predictiva de mortalidad aun después de ajustar por factores clínicos relevantes como edad, sexo, comorbilidades e ingreso a UCI, lo cual refuerza su utilidad como

predictor de mortalidad. Aunque su desempeño discriminativo fue moderado, sus características operativas y su aplicabilidad como herramienta complementaria en entornos hospitalarios con recursos limitados le otorgan valor al momento de la estratificación del riesgo de mortalidad y podría constituir una herramienta útil para la predicción de riesgo de muerte en enfermedades con perfiles inflamatorios similares.

8 RECOMENDACIONES

A partir de los hallazgos obtenidos, se recomienda que el criterio COVID-19 CS sea utilizado como herramienta complementaria, y no como sustituto del juicio médico, para la predicción de mortalidad de pacientes con COVID-19 en contextos hospitalarios. Asimismo, se sugiere que futuros estudios evalúen su validez en poblaciones y entornos clínicos distintos al original, con el fin de ampliar la base de evidencia sobre este tipo específico de tormenta de citoquinas. Finalmente, dada su solidez en su desempeño, el criterio COVID-19 CS podría emplearse como herramienta de estratificación en estudios de investigación.

9 REFERENCIAS

1. [Internet]. [cited 2025 Aug 8]. COVID-19 cases | WHO COVID-19 dashboard. Available from: <https://data.who.int/dashboards/covid19/cases>
2. Valdez Huarcaya W, Miranda Monzón JA, Napanga Saldaña EO, Driver CR. Impacto de la COVID-19 en la mortalidad en Perú mediante la triangulación de múltiples fuentes de datos. *Rev Panam Salud Publica*. 2022 June 3;46:e53.
3. Alhamlan FS, Al-Qahtani AA. SARS-CoV-2 Variants: Genetic Insights, Epidemiological Tracking, and Implications for Vaccine Strategies. *Int J Mol Sci*. 2025 Jan 31;26(3):1263.
4. CDC Weekly C, The Novel Coronavirus Pneumonia Emergency Response Epidemiology Team. The Epidemiological Characteristics of an Outbreak of 2019 Novel Coronavirus Diseases (COVID-19) — China, 2020. *China CDC Weekly*. 2020;2(8):113–22.
5. Lei S, Jiang F, Su W, Chen C, Chen J, Mei W, et al. Clinical characteristics and outcomes of patients undergoing surgeries during the incubation period of COVID-19 infection. *EClinicalMedicine*. 2020 Apr;21:100331.
6. Epané JP, Zengul F, Ramamonjiarivelo Z, McRoy L, Weech-Maldonado R. Resources availability and COVID-19 mortality among US counties. *Front Public Health*. 2023 Mar 1;11:1098571.
7. Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, Krüger N, Herrler T, Erichsen S, et al. SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor. *Cell*. 2020 Apr;181(2):271-280.e8.
8. Hussman JP. Cellular and Molecular Pathways of COVID-19 and Potential Points of Therapeutic Intervention. *Front Pharmacol*. 2020 July 29;11:1169.
9. Silva MJA, Ribeiro LR, Gouveia MIM, Marcelino B dos R, dos Santos CS, Lima KVB, et al. Hyperinflammatory Response in COVID-19: A Systematic Review. *Viruses*. 2023 Feb 16;15(2):553.
10. Fajgenbaum DC, June CH. Cytokine Storm. *New England Journal of Medicine*. 2020 Dec 2;383(23):2255–73.
11. Silberberg E, Filep JG, Ariel A. Weathering the Storm: Harnessing the Resolution of Inflammation to Limit COVID-19 Pathogenesis. *Front Immunol*. 2022 May 9;13:863449.
12. Mangalmurti N, Hunter CA. Cytokine Storms: Understanding COVID-19. *Immunity*. 2020 July;53(1):19–25.

13. Yang L, Xie X, Tu Z, Fu J, Xu D, Zhou Y. The signal pathways and treatment of cytokine storm in COVID-19. *Sig Transduct Target Ther*. 2021 July 7;6(1):255.
14. Clark KEN, Nevin WD, Mahungu T, Lachmann H, Singh A. Assessment of the Hemophagocytic Lymphohistiocytosis HScore in Patients With Coronavirus Disease 2019. *Clinical Infectious Diseases*. 2021 Nov 2;73(9):e3110–2.
15. Bordbar M, Sanaei Dashti A, Amanati A, Shorafa E, Mansoori Y, Dehghani SJ, et al. Assessment of the HScore as a predictor of disease outcome in patients with COVID-19. *BMC Pulm Med*. 2021 Dec;21(1):338.
16. Leverenz DL, Tarrant TK. Is the HScore useful in COVID-19? *The Lancet*. 2020 May;395(10236):e83.
17. Wood H, Jones JR, Hui K, Mare T, Pirani T, Galloway J, et al. Secondary HLH is uncommon in severe COVID-19. *Br J Haematol* [Internet]. 2020 Sept [cited 2025 May 10];190(5). Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/bjh.16934>
18. Lorenz G, Moog P, Bachmann Q, La Rosée P, Schneider H, Schlegl M, et al. Cytokine release syndrome is not usually caused by secondary hemophagocytic lymphohistiocytosis in a cohort of 19 critically ill COVID-19 patients. *Sci Rep*. 2020 Oct 26;10(1):18277.
19. Caricchio R, Gallucci M, Dass C, Zhang X, Gallucci S, Fleece D, et al. Preliminary predictive criteria for COVID-19 cytokine storm. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2021 Jan;80(1):88–95.
20. Desiree Tampe, Winkler, Martin S., Korsten, Peter, Hakroush, Samy, Moerer, Onnen, Tampe, Björn. Validation of the COVID-19 cytokine storm criteria in critically ill patients. *Ann Theum Dis*. 2023 Mar;82(3):e71.
21. Tay MZ, Poh CM, Rénia L, MacAry PA, Ng LFP. The trinity of COVID-19: immunity, inflammation and intervention. *Nat Rev Immunol*. 2020 June;20(6):363–74.
22. Coronaviridae Study Group of the International Committee on Taxonomy of Viruses, Gorbalenya AE, Baker SC, Baric RS, De Groot RJ, Drosten C, et al. The species Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus: classifying 2019-nCoV and naming it SARS-CoV-2. *Nat Microbiol*. 2020 Mar 2;5(4):536–44.
23. Yuki K, Fujiogi M, Koutsogiannaki S. COVID-19 pathophysiology: A review. *Clinical Immunology*. 2020 June;215:108427.

24. Zhai P, Ding Y, Wu X, Long J, Zhong Y, Li Y. The epidemiology, diagnosis and treatment of COVID-19. *International Journal of Antimicrobial Agents*. 2020 May;55(5):105955.
25. Yan R, Zhang Y, Li Y, Xia L, Guo Y, Zhou Q. Structural basis for the recognition of SARS-CoV-2 by full-length human ACE2. *Science*. 2020 Mar 27;367(6485):1444–8.
26. Dhoub W, Maatoug J, Ayouni I, Zammit N, Ghammem R, Fredj SB, et al. The incubation period during the pandemic of COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Syst Rev*. 2021 Apr 8;10:101.
27. Luo X, Lv M, Zhang X, Estill J, Yang B, Lei R, et al. Clinical manifestations of COVID-19: An overview of 102 systematic reviews with evidence mapping. *J Evid Based Med*. 2022 July 31;10.1111/jebm.12483.
28. Liu X qing, Xue S, Xu J bo, Ge H, Mao Q, Xu X hui, et al. Clinical characteristics and related risk factors of disease severity in 101 COVID-19 patients hospitalized in Wuhan, China. *Acta Pharmacol Sin*. 2022 Jan;43(1):64–75.
29. Ragab D, Salah Eldin H, Taeimah M, Khattab R, Salem R. The COVID-19 Cytokine Storm; What We Know So Far. *Front Immunol*. 2020 June 16;11:1446.
30. Chen N, Zhou M, Dong X, Qu J, Gong F, Han Y, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *The Lancet*. 2020 Feb;395(10223):507–13.
31. Mehta P, McAuley DF, Brown M, Sanchez E, Tattersall RS, Manson JJ. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *The Lancet*. 2020 Mar;395(10229):1033–4.
32. 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. *The Lancet*. 2020 Feb;395(10223):497–506.
33. Jamilloux Y, Henry T, Belot A, Viel S, Fauter M, El Jammal T, et al. Should we stimulate or suppress immune responses in COVID-19? Cytokine and anti-cytokine interventions. *Autoimmunity Reviews*. 2020 July;19(7):102567.
34. Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X, Zhang J, et al. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus–Infected Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA*. 2020 Mar 17;323(11):1061.
35. Koga T, Nonaka F, Tsuji Y, Tamai M, Kawakami A. The COVID-19 Pandemic Heightens Interest in Cytokine Storm Disease and Advances in Machine Learning

- Diagnosis, Telemedicine, and Primordial Prevention of Rheumatic Diseases. *European Journal of Rheumatology*. 2024 Nov 28;11(4):410–7.
36. Mustafa MI, Abdelmoneim AH, Mahmoud EM, Makhawi AM. Cytokine Storm in COVID-19 Patients, Its Impact on Organs and Potential Treatment by QTY Code-Designed Detergent-Free Chemokine Receptors. *Mediators of Inflammation*. 2020;2020(1):8198963.
 37. Bouadma L, Wiedemann A, Patrier J, Surénaud M, Wicky PH, Foucat E, et al. Immune Alterations in a Patient with SARS-CoV-2-Related Acute Respiratory Distress Syndrome. *J Clin Immunol*. 2020 Nov;40(8):1082–92.
 38. Mandel M, Harari G, Gurevich M, Achiron A. Cytokine prediction of mortality in COVID19 patients. *Cytokine*. 2020 Oct;134:155190.
 39. Ventura-Santana E, Ninan JR, Snyder CM, Okeke EB. Neutrophil Extracellular Traps, Sepsis and COVID-19 – A Tripod Stand. *Front Immunol*. 2022 June 10;13:902206.
 40. Gómez-Escobar LG, Hoffman KL, Choi JJ, Borczuk A, Salvatore S, Alvarez-Mulett SL, et al. Cytokine signatures of end organ injury in COVID-19. *Sci Rep*. 2021 June 15;11(1):12606.
 41. Popadic V, Klasnja S, Milic N, Rajovic N, Aleksic A, Milenkovic M, et al. Predictors of Mortality in Critically Ill COVID-19 Patients Demanding High Oxygen Flow: A Thin Line between Inflammation, Cytokine Storm, and Coagulopathy. *Oxid Med Cell Longev*. 2021 Apr 20;2021:6648199.
 42. Perlin DS, Zafir-Lavie I, Roadcap L, Raines S, Ware CF, Neil GA. Levels of the TNF-Related Cytokine LIGHT Increase in Hospitalized COVID-19 Patients with Cytokine Release Syndrome and ARDS. *mSphere*. 2020 Aug 12;5(4):e00699-20.
 43. Panigrahy D, Gilligan MM, Huang S, Gartung A, Cortés-Puch I, Sime PJ, et al. Inflammation resolution: a dual-pronged approach to averting cytokine storms in COVID-19? *Cancer Metastasis Rev*. 2020;39(2):337–40.
 44. Hoxha M. What about COVID-19 and arachidonic acid pathway? *Eur J Clin Pharmacol*. 2020;76(11):1501–4.
 45. Azkur AK, Akdis M, Azkur D, Sokolowska M, van de Veen W, Brügggen MC, et al. Immune response to SARS-CoV-2 and mechanisms of immunopathological changes in COVID-19. *Allergy*. 2020;75(7):1564–81.
 46. Ferreira AC, Soares VC, de Azevedo-Quintanilha IG, Dias S da SG, Fintelman-Rodrigues N, Sacramento CQ, et al. SARS-CoV-2 engages inflammasome and pyroptosis in human primary monocytes. *Cell Death Discov*. 2021 Mar 1;7(1):43.

47. Casas Aparicio G, Fernández Plata R, Higuera Iglesias A, Martínez Briseño D, Claure-Del Granado R, Castillejos Lopez M, et al. Clinical implications of persistently increased blood urea nitrogen/serum creatinine ratio (PI-BUN/Cr) in severe COVID-19 patients. *Pneumonia*. 2024 Oct 25;16(1):20.
48. Su H, Yang M, Wan C, Yi LX, Tang F, Zhu HY, et al. Renal histopathological analysis of 26 postmortem findings of patients with COVID-19 in China. *Kidney Int*. 2020 July;98(1):219–27.

10. ANEXOS

Anexo 1. Ficha de recolección de datos.

Título: Criterio COVID-19 CS como predictor de muerte en población peruana del “Hospital Nacional Dos de Mayo”			
Fecha			
Código			
Sexo			
Femenino	Si	No	
Masculino	Si	No	
Ubigeo			
Tiempo de enfermedad			
Fecha de ingreso al hospital			
Fecha de alta hospitalaria			
Fecha de muerte			
Paciente no murió			
Vacuna contra la enfermedad COVID-19			
Synopharm	Si	No	
Pfizer	Si	No	
No recibió	Si	No	
Criterio de entrada (CE-19CS)			
Si			
No			
CE-19CS signos y síntomas	Fiebre, malestar general, tos y taquipnea	Si	No
CE-19CS: RT-PCR positivo	Positivo	Negativo	

para COVID-19			
CE-19CS: presencia de radioopacidad en vidrio esmerilado en tomografía con contraste de alta resolución ó en rayos X de tórax	Si	No	
CE-19CS: Ferritina	Si	No	
CE-19CS: Proteína C Reactiva	Si	No	
Comorbilidad	EPOC	Si	No
	Hipertensión	Si	No
	Diabetes mellitus tipo 1	Si	No
	Diabetes mellitus tipo 2	Si	No
	Diabetes mellitus no complicada	Si	No
	Diabetes mellitus con daño de órgano	Si	No
	Asma	Si	No
	Tuberculosis pulmonar	Si	No
	Enfermedad renal crónica moderada a severa*	Si	No
	Sobrepeso**	Si	No
	Obesidad tipo 1**	Si	No

	Obesidad tipo 2**	Si	No
	Obesidad tipo 3**	Si	No
	Superobesidad**	Si	No
	Tumor sólido	Si	No
	Leucemia	Si	No
	Linfoma	Si	No
	SIDA	Si	No
	Hemiplejia	Si	No
	Enfermedad hepática leve*	Si	No
	Enfermedad hepática moderada a severa*	Si	No
	EUP*	Si	No
	Enfermedad del tejido conectivo	Si	No
	Demencia*	Si	No
	DCV ó TIA*	Si	No
	Enfermedad vascular periférica*	Si	No
	Falla cardíaca*	Si	No
	Infarto al miocardio*	Si	No
	Fibrosis pulmonar	Si	No
	Edad < 50 años	Si	No
	Edad 50 - 59	Si	No
	Edad 60 a 69 años	Si	No
	Edad 70 a 80 años	Si	No
	Edad > 80 años	Si	No
Criterio COVID-19 CS	Si	No	

Criterio COVID-19 CS: CLUSTER I (19CS-I)	Si	No	
	Albumina <2.8 g/dl	Si	No
	Linfocitos (%) <10.2	Si	No
	Neutrófilos (abs) >11.4 k/mm ³	Si	No
19CS-II	Si	No	
	ALT>60 u/l	Si	No
	AST>87 u/l	Si	No
	Dímero D >4,930 ng/ml	Si	No
	LDH>416 u/l	Si	No
	Troponina I >1.09 ng/ml	Si	No
19CS-III	Si	No	
	Anion gap <6.8 mmol/l	Si	No
	Cloro >106 mmol/l	Si	No
	Potasio >4.9 mmol/l	Si	No
	BUN >29 ratio	Si	No
Uso de corticoides			
Recibió dosis de 4mg de dexametasona	Si	No	
Recibió dosis menos a 4mg de dexametason	Si	No	
Recibió dosis mayor a 4mg de dexametasona	Si	No	
Espectro clínico de la enfermedad COVID-19			

Infección asintomática o presintomática,	Si	No
Enfermedad leve	Si	No
Enfermedad moderada	Si	No
Enfermedad severa	Si	No
Enfermedad crítica	Si	No
Uso de cánula de alto flujo	Si	No
Ingreso a la unidad de cuidados intensivos (UCI)	Si	No

*: Infarto al miocardio: historia de infarto al miocardio probable o definitivo (con cambios en EKG y/o enzimas cardíacas). Falla cardíaca: disnea nocturna paroxística o de esfuerzo que ha respondido a digitálicos, diuréticos o agentes reductores de la poscarga. Enfermedad vascular periférica: Claudicación intermitente o derivación anterior por insuficiencia arterial crónica, antecedentes de gangrena o insuficiencia arterial aguda o aneurisma torácico o abdominal no tratado (> 6 cm). DCV ó TIA: Historia de accidente cerebrovascular con accidentes isquémicos transitorios y leves o sin secuela, demencia: déficit cognitivo crónico, EUP: enfermedad úlcero péptica, cualquier historia de tratamiento por esta enfermedad o historia de ulcera sangrante, enfermedad hepática: Grave = cirrosis e hipertensión portal con antecedentes de hemorragia por várices, moderada = cirrosis e hipertensión portal pero sin antecedentes de hemorragia por várices, leve = hepatitis crónica (o cirrosis sin hipertensión portal). Enfermedad renal crónica: Grave = en diálisis, estado postrasplante de riñón, uremia, moderada = creatinina > 3 mg / dL (0,27 mmol / L). Fuente: Charlson Comorbidity Index (CCI).

** : Sobrepeso (25-29.9 Kg/m²), obesidad tipo 1 (30-34.9 Kg/m²), obesidad tipo 2 (35-39.9 Kg/m²), obesidad tipo 3 (≥ 40 Kg/m²), superobesidad (>50 Kg/m²). Fuente: 2013 AHA/AAC/TOS Guideline for the Management of Overweight and obesity in adults.

Anexo 2. Espectro clínico de la enfermedad COVID-19

Infección asintomática o presintomática	Personas que dan positivo en la prueba de SARS-CoV-2 mediante una prueba virológica (es decir, una prueba de amplificación de ácido nucleico [NAAT] o una prueba de antígeno) pero que no presentan síntomas compatibles con COVID-19
Enfermedad leve	Personas que tienen cualquiera de los diversos signos y síntomas de COVID-19 (p. Ej., Fiebre, tos, dolor de garganta, malestar general, dolor de cabeza, dolor muscular, náuseas, vómitos, diarrea, pérdida del gusto y el olfato) pero que no tiene dificultad para respirar, disnea o imágenes anormales del tórax.
Enfermedad moderada	Individuos que muestran evidencia de enfermedad de las vías respiratorias

	<p>inferiores durante la evaluación clínica o las imágenes y que tienen una saturación de oxígeno (SpO2) $\geq 94\%$ en el aire ambiente al nivel del mar.</p>
<p>Enfermedad grave</p>	<p>Individuos que tienen una SpO2 $< 94\%$ en el aire ambiente al nivel del mar, una relación entre la presión parcial arterial de oxígeno y la fracción de oxígeno inspirado (PaO2 / FiO2) < 300 mm Hg, frecuencia respiratoria > 30 respiraciones / min o pulmón infiltra $> 50\%$.</p>
<p>Enfermedad crítica</p>	<p>Personas que tienen insuficiencia respiratoria, shock séptico y / o disfunción multiorgánica.</p>

Fuente: Infectious Diseases Society of America. COVID-19 guideline: treatment and management.