

## ORIGINAL

## Validación del modelo de riesgo de mortalidad en una cohorte prospectiva de pacientes de la sexta ola epidémica de la COVID-19 en un servicio de urgencias hospitalario

Leticia Fresco, Gina Osorio, Daniel N. Marco, Lourdes Artajona, Dora Sempertegui, Daniela Piñango, Natalija Demidenoka, Julia García-Gozalbes, Míriam Carbó, Milagrosa Perea\*, M<sup>a</sup> del Mar Ortega Romero\* en representación del Grupo de Trabajo sobre la atención de la COVID-19 en Urgencias (COVID19-URG)

**Objetivo.** Validación de un indicador de mortalidad derivado durante los primeros meses de la pandemia de la COVID-19 en pacientes con COVID-19 atendidos durante la sexta ola epidémica en un servicio de urgencias hospitalario (SUH).

**Método.** Estudio observacional prospectivo no intervencionista. Se incluyeron pacientes > 18 años diagnosticados de casos confirmados de COVID-19 (1 diciembre 2021-28 febrero 2022). Se calculó el indicador para cada paciente: edad  $\geq$  50 años (2 puntos), índice de Barthel < 90 puntos (1 punto), alteración de consciencia (1 punto), índice de SaO<sub>2</sub>/FIO<sub>2</sub> < 400 (1 punto), auscultación respiratoria patológica (1 punto), plaquetas < 100 × 10<sup>9</sup>/L (1 punto), proteína C reactiva  $\geq$  5 mg/dL (1 punto) y filtrado glomerular < 45 mL/min (1 punto). El rendimiento del indicador se valoró con el análisis del área bajo la curva de la característica operativa del receptor (ABC-COR).

**Resultados.** De los 1.156 pacientes incluidos en el estudio, 790 (68%) habían recibido como mínimo una dosis de vacuna. La probabilidad de supervivencia a los 30 días de la serie fue del 96%. El indicador de riesgo se pudo calcular en 609 pacientes. Cuatrocientos diecisiete pacientes se clasificaron como de riesgo bajo, 182 de riesgo intermedio y 10 de riesgo alto. La probabilidad de mortalidad a los 30 días fue de 1%, 13% y 50%, respectivamente. La sensibilidad, especificidad y valores predictivos positivo y negativo para un punto de corte menor o igual a 3 puntos fue 88%, 72%, 19%, 99%, respectivamente. El ABC-COR para el indicador fue de 0,87.

**Conclusión.** Un valor del indicador de bajo riesgo permite dar de alta con seguridad a los pacientes con COVID-19 que se atienden en un SUH de un centro de tercer nivel.

**Palabras clave:** COVID-19. Mortalidad. Factores de riesgo. Medicina de urgencias. Análisis de supervivencia. Vacunación.

### *Mortality risk model validation in a prospective cohort of patients from the sixth wave of the COVID-19 pandemic in a hospital emergency department*

**Objective.** To validate risk factors for mortality in patients treated for COVID-19 in a hospital emergency department during the sixth wave of the pandemic.

**Method.** Prospective observational noninterventional study. We included patients over the age of 18 years with a confirmed diagnosis of COVID-19 between December 1, 2021, and February 28, 2022. For each patient we calculated a risk score based on age 50 years or older (2 points) plus 1 point each for the presence of the following predictors: Barthel index less than 90 points, altered level of consciousness, ratio of arterial oxygen saturation to fraction of inspired oxygen less than 400, abnormal breath sounds, platelet concentration less than 100 × 10<sup>9</sup>/L, C-reactive protein level of 5 mg/dL or more, and glomerular filtration rate less than 45 mL/min. The model was assessed with the area under the receiver operating characteristic curve (AUC).

**Results.** Of the 1156 patients included, 790 (68%) had received at least 2 vaccine doses. The probability of 30-day survival was 96%. A risk score was calculated for 609 patients. Four hundred seventeen patients were at low risk of death, 180 were at intermediate risk, and 10 were at high risk. The probability of death within 30 days was 1%, 13%, and 50% for patients in the 3 risk groups, respectively. The sensitivity, specificity, and positive and negative predictive values of a risk score of 3 points or less were 88%, 72%, 19%, 99%, respectively. The AUC for the model was 0.87.

**Conclusion.** The risk model identified low risk of mortality and allowed us to safely discharge patients treated for COVID-19 in our tertiary-care hospital emergency department.

**Keywords:** COVID-19. Mortality. Risk factors. Emergency medicine. Survival analysis. Vaccination.

### Introducción

La Organización Mundial de la Salud (OMS) declaró la pandemia por SARS-CoV-2 el día 11 de marzo de

2020. Desde entonces, el nuevo coronavirus se ha propagado de por todo el mundo y ha infectado a más de 440 millones de personas y ocasionado más de 6 millones de muertes (datos hasta marzo de 2022). La apari-

\*Ambas autoras han intervenido de forma igualitaria en el presente trabajo.

**Filiación de los autores:** Área de Urgencias, Hospital Clínic de Barcelona, España.

**Contribución de los autores:** Todos los autores han confirmado su autoría en el documento de responsabilidades del autor, acuerdo de publicación y cesión de derechos a EMERGENCIAS.

**Autor para correspondencia:** M<sup>a</sup> del Mar Ortega Romero  
Área de Urgencias  
Hospital Clínic de Barcelona.  
C/ Villarroel, 170  
08036 Barcelona, España

**Correo electrónico:** mortega@clinic.cat

**Información del artículo:**  
Recibido: 5-9-2022  
Aceptado: 20-10-2022  
Online: 24-11-2022

**Editor responsable:** Agustín Julián-Jiménez

ción de esta nueva enfermedad, así como su rápida expansión y el aumento exponencial de casos graves a los que se ha tenido que hacer frente en varias olas epidémicas ha sobrecargado los sistemas sanitarios hasta extremos impensables y ha puesto en jaque a los sistemas de salud a nivel global incluso en países con altos índices de desarrollo<sup>1-5</sup>. A pesar de la eficacia de las vacunas desarrolladas en tiempo récord, el avance desigual de la vacunación según los países y la aparición de nuevas variantes del virus hace que la COVID-19 siga planteando un desafío para los servicios sanitarios a escala mundial<sup>6,7</sup>.

El espectro clínico de la COVID-19 es muy variado y, por tanto, la estratificación precoz del riesgo es una de las prioridades del médico de urgencias<sup>8-10</sup>. Desde el inicio de la pandemia se publicaron estudios que describieron variables relacionadas con un incremento de la mortalidad y se desarrollaron modelos de estratificación del riesgo que fueron útiles pero que presentaban algunas limitaciones<sup>11-15</sup>. Con el objetivo de profundizar en este aspecto, nuestro grupo de trabajo describió un modelo de mortalidad por COVID-19 para urgencias en la fase inicial de la pandemia<sup>16</sup>. Aunque la cohorte de derivación fue retrospectiva, el hecho de que las variables incluidas fueran fácilmente identificables en la visita de urgencias junto con los resultados del análisis de validez interna permitió concluir que el modelo podría ser útil a la hora de estratificar el riesgo en los pacientes con COVID-19 en urgencias. Posteriormente, se realizó una validación temporal con la cohorte de pacientes con COVID-19 confirmado atendidos en urgencias desde el 1 de diciembre de 2020 al 28 de febrero de 2021. Este estudio, que demostró la utilidad del modelo para estratificar el riesgo de mortalidad de los pacientes atendidos en urgencias, permitió categorizar el indicador en tres categorías: riesgo bajo (0-3 puntos), riesgo intermedio (4-6 puntos) y riesgo alto (igual o superior a 7 puntos)<sup>17</sup>.

La pandemia por COVID-19 sigue avanzando y recientemente nos hemos enfrentado a la sexta ola epidémica<sup>18</sup>. Algunos aspectos han cambiado con respecto a marzo de 2020. En la actualidad la mayoría de la población adulta de España ha recibido como mínimo una dosis de la vacuna y se ha constatado un cambio en el curso de la enfermedad con una disminución de los casos graves. Los servicios sanitarios tienen ante sí el reto de adaptarse a esta nueva situación. Por tanto, el objetivo del presente estudio consiste en validar el indicador de mortalidad en la cohorte prospectiva de pacientes con infección por SARS-CoV-2 visitados durante la sexta ola epidémica en un servicio de urgencias hospitalario (SUH) de un centro de tercer nivel.

## Método

### *Ámbito del estudio*

El presente estudio se realizó en el Área de Urgencias del Hospital Clínic de Barcelona, hospital uni-

versitario de tercer nivel y centro de referencia para la atención de adultos del *Àrea Integral de Salut Barcelona Esquerra* que da cobertura sanitaria a una población de 523.725 personas, según los datos de 2020<sup>19</sup>. Durante el periodo de estudio, el hospital contaba con 482 camas de hospitalización convencional y 118 de críticos o semicríticos. Como promedio, 57 camas convencionales y 23 de críticos o semicríticos estuvieron destinadas a la atención a la COVID-19. Además, el hospital también disponía de 70 camas de atención integrada (hospitalización domiciliaria).

### *Tipo de estudio, criterios de inclusión y exclusión*

Estudio observacional prospectivo no intervencionista. Se incluyeron los pacientes  $\geq 18$  años que consultaron al SUH durante un periodo de 3 meses (del 1 de diciembre de 2021 al 28 de febrero de 2022) y que fueron diagnosticados de COVID-19 de acuerdo con los criterios de la OMS<sup>20</sup>.

Se consideraron candidatos al estudio los pacientes que acudieron a urgencias con manifestaciones clínicas compatibles con infección por SARS-CoV-2. A todos se les realizó una prueba microbiológica estandarizada para el diagnóstico. Finalmente, los pacientes que fueron diagnosticados de COVID-19 se incluyeron en el estudio. Las pacientes gestantes y los pacientes bajo custodia policial se consideraron no candidatos al estudio. El equipo investigador realizó un seguimiento prospectivo de los casos incluidos mediante la historia clínica electrónica sin intervenir en su asistencia sanitaria directa.

### *Variables independientes, variable resultado y seguimiento*

Se registraron las siguientes variables independientes: 1) demográficas: edad y sexo, situación sociofamiliar y funcional según el índice de Barthel; 2) antecedentes patológicos: factores de riesgo y enfermedades cardiovasculares, patología respiratoria, enfermedad renal crónica (tasa de filtrado glomerular  $< 30$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>), enfermedad tromboembólica venosa, hepatopatía crónica, enfermedad reumatológica, demencia, neoplasia (sólida o hematológica) e inmunosupresión, así como el grado de comorbilidad según el índice de Charlson abreviado<sup>21</sup>; 3) estado vacunal frente al SARS-CoV-2 (número de dosis y tipo de vacuna); 4) síntomas en el momento de la consulta a urgencias: fiebre, tos, odinofagia, disnea, dolor torácico, hemoptisis, síncope, dolor/aumento de volumen en extremidades inferiores, gastrointestinales, neurológicos; 5) exploración física en urgencias: signos vitales, índice de SaFI (índice de saturación de O<sub>2</sub>/fracción inspiratoria de O<sub>2</sub>, SaO<sub>2</sub>/FIO<sub>2</sub>), auscultación respiratoria (normal o alterada refiriéndose esta última a cualquier ruido sobreañadido al murmullo vesicular o la ausencia o disminución de este), exploración neurológica (nivel de consciencia normal o alterado); 6) parámetros de laboratorio: hemograma completo, bioquímica (creatinina y filtrado

glomerular, pruebas hepáticas, proteína C reactiva, lactato deshidrogenasa) y pruebas de coagulación; 7) hallazgos radiológicos (radiografía de tórax normal o patológica definida como presencia de infiltrado pulmonar, neumotórax o cualquier otra alteración del parénquima pulmonar y sus estructuras adyacentes); 8) pruebas microbiológicas: reacción en cadena de la polimerasa (PCR) o test rápido de antígenos (TRA) para la detección SARS-CoV-2; 9) tratamiento administrado en urgencias: antivirales, antimicrobianos, inhibidores de interleucinas, heparina, corticosteroides; 10) tipo de oxigenoterapia requerido; 11) otros tratamientos de soporte; y 12) destino final.

La variable resultado principal fue la mortalidad por cualquier causa a los 30 días.

Los pacientes se siguieron hasta completar 30 días desde la visita a urgencias.

### Cálculo del indicador de mortalidad

Se calculó el indicador de mortalidad en base al modelo de riesgo para urgencias previamente descrito<sup>16</sup>. Dicho indicador incluye las siguientes variables: edad  $\geq 50$  años (2 puntos), índice de Barthel  $< 90$  puntos (1 punto), alteración del nivel de consciencia (1 punto), índice de SaFI  $< 400$  (1 punto), auscultación respiratoria patológica (1 punto), cifra de plaquetas  $< 100 \times 10^9/L$  (1 punto), proteína C reactiva  $\geq 5$  mg/dL (1 punto) y filtrado glomerular  $< 45$  mL/min (1 punto). La suma de la puntuación asignada a cada una de estas variables fue el valor del indicador como variable continua.

### Cálculo retrospectivo del tamaño muestral

La estimación *post hoc* del tamaño muestral requerido para detectar un análisis del área bajo la curva de la característica operativa del receptor (ABC-COR) mínimo del 80% con una probabilidad de 0,8, un riesgo alfa de 0,05 y la relación entre fallecidos y supervivientes observada en el estudio mostró que se requerirían como mínimo 144 observaciones (8 fallecidos y 136 supervivientes). Para el cálculo retrospectivo del tamaño muestral se usó el programa Medcalc, versión 20 (www.medcalc.org).

### Análisis estadístico

El análisis estadístico se realizó en dos fases que se describen a continuación.

Análisis univariable: análisis de mortalidad de la cohorte de pacientes en los que se completó el seguimiento a 30 días; análisis de las características clínico-epidemiológicas de los pacientes que habían recibido al menos una dosis de vacuna frente a los pacientes que no habían recibido ninguna dosis de vacuna y análisis de los factores relacionados con mortalidad de los pacientes vacunados en los que se completó el seguimiento a 30 días. Para hacer el análisis entre grupos de pacientes se utilizó la prueba de Ji cuadrado

para comparar variables categóricas y la t de Student para las variables continuas. Para las variables que no cumplieron los criterios de normalidad se aplicaron test no paramétricos.

Análisis principal: el resultado más relevante del estudio fue la mortalidad observada a 30 días, su comparación con la esperada de la aplicación del modelo pronóstico a esta nueva cohorte de pacientes y la calibración del modelo. Las variables continuas se presentaron en forma de media y desviación estándar (DE) y las variables categóricas en forma de porcentajes. Las curvas de supervivencia se trazaron por el método de Kaplan y Meier y se compararon entre sí mediante los estadísticos *log-rank* y ji-cuadrado para tendencia. El rendimiento del indicador se valoró con el análisis del ABC-COR y su intervalo de confianza del 95% (IC 95%). Se compararon entre sí las ABC-COR correspondientes al indicador y a las tres categorías de riesgo derivadas del indicador. Se estimó la sensibilidad, la especificidad y los valores predictivos para diversos puntos de decisión, así como los cocientes de probabilidad positivo y negativo.

El análisis de resultados se realizó con los programas estadísticos SPSS (versión 21.0; SPSS, Inc., Chicago, EE. UU.) y Stata (versión 14, StataCorp. LLC, College Station, Texas, EE. UU.). La comparación entre las ABC-COR se realizó mediante el módulo *roccomp* integrado en Stata. En la calibración del modelo se empleó el módulo *pmcalplot* ejecutado en Stata<sup>22</sup>. Un valor p menor de 0,05 se consideró estadísticamente significativo.

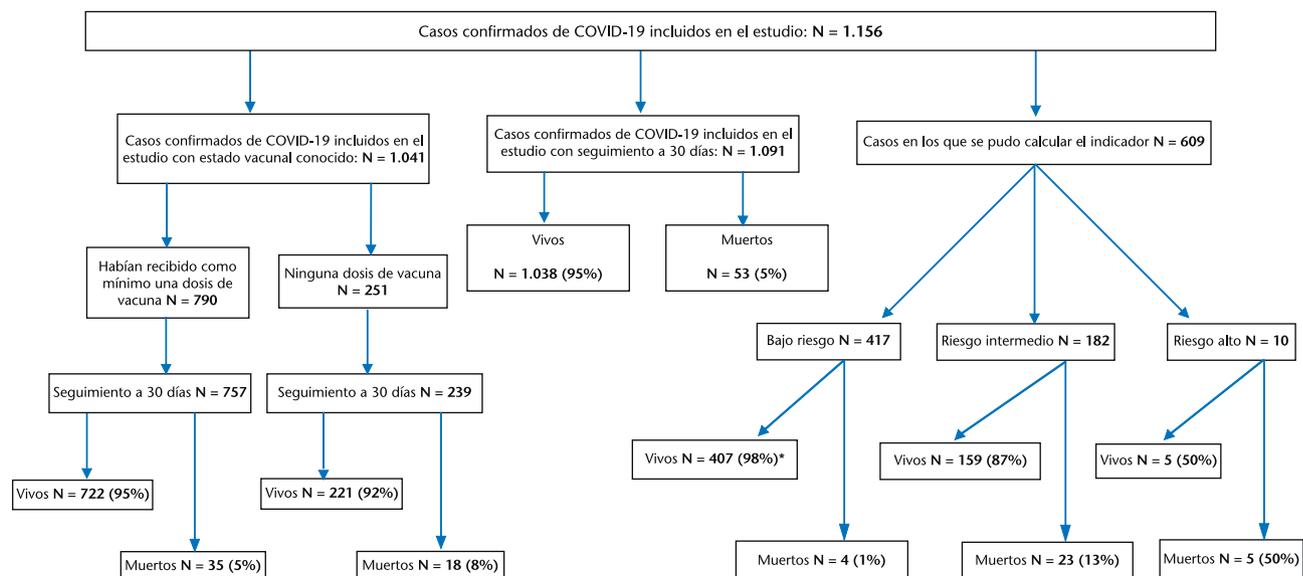
### Consideraciones éticas

El estudio fue aceptado por el Comité Ético de Investigación Clínica del Hospital Clínic de Barcelona (código número HCB/2022/0020) y cumple con la Declaración de Helsinki de investigación biomédica. Los pacientes dieron su consentimiento para incluir sus datos en una base de forma anonimizada.

### Resultados

Durante el periodo de estudio se incluyeron 1.156 pacientes diagnosticados de caso confirmado de COVID-19 (sexo femenino 53%, edad media 52 años, DE: 20). El 58% fueron diagnosticados por un TRA positivo. De los pacientes incluidos, 790 (68%) habían recibido como mínimo una dosis de cualquiera de las vacunas aceptadas por el Sistema Nacional de Salud. Tras la valoración inicial, 804 pacientes (70%) fueron dados de alta de urgencias. El seguimiento a los 30 días se completó en 1.091 pacientes de los cuales 53 (5%) fallecieron. En la Figura 1 se muestra el diagrama de flujo de pacientes del estudio y en la Tabla 1 se muestra el análisis univariable de los factores relacionados con mortalidad a los 30 días.

La Tabla 2 muestra las características clínico-epidemiológicas de los pacientes incluidos en el estudio con estado vacunal conocido: 790 recibieron como mínimo una dosis de vacuna frente a 251 que no recibieron



**Figura 1.** Diagrama de flujo de los pacientes incluidos en el estudio.  
\*6 pacientes de bajo riesgo se perdieron de control a los 30 días.

ninguna dosis. Aunque no hubo diferencias ni en el sexo ni en la edad, los pacientes no vacunados tenían una menor comorbilidad y menor grado de dependencia. Por otro lado, los pacientes no vacunados tuvieron una enfermedad más grave con mayor frecuencia de afectación respiratoria, requirieron mayor soporte de oxígeno y un mayor porcentaje ingresaron en la unidad de cuidados intensivos (UCI). La mortalidad a los 30 días se pudo establecer en un total de 757 pacientes que habían recibido al menos una dosis de vacuna y en 239 pacientes no vacunados, que fue del 4% frente al 8%, respectivamente ( $p = 0,06$ ).

El análisis univariable de los factores relacionados con mortalidad del grupo de pacientes que habían recibido como mínimo una dosis de vacuna se muestra en la Tabla 3. De los 757 pacientes en los que se completó el seguimiento, 35 fallecieron. La edad igual o superior a 50 años, un índice de Charlson igual o superior a 2 puntos, la escala de Barthel menor de 90 puntos, la alteración del nivel de consciencia, un índice de SaFI ( $\text{SaO}_2/\text{FIO}_2$ ) menor de 400, una auscultación respiratoria patológica, una cifra de linfocitos menor de  $1.000/\text{mm}^3$ , una cifra de plaquetas menor de  $100.000/\text{mm}^3$ , un valor de proteína C reactiva igual o superior a  $5 \text{ mg/dL}$ , un filtrado glomerular menor de  $45 \text{ mL/min}$ , el ingreso en UCI y la presencia de complicaciones respiratorias o tromboembólicas se asoció de forma significativa con mayor mortalidad.

La probabilidad de supervivencia a los 30 días de la serie total fue del 96% (96% de los pacientes vacunados frente 94% de los pacientes no vacunados,  $p = 0,2$ ). El indicador de riesgo de mortalidad se pudo calcular en 609 pacientes. Con respecto a las categorías del indicador, 417 pacientes se clasificaron como de riesgo bajo con una puntuación menor o igual a 3 puntos, 182 pacientes de riesgo intermedio con una puntuación de 4 a 6 puntos y 10 pacientes de riesgo alto con

una puntuación igual o mayor a 7 puntos. Todos los pacientes en los que se pudo calcular el indicador completaron el seguimiento como mínimo 30 días después de la visita de urgencias, excepto 6 pacientes del grupo de bajo riesgo que se perdieron de seguimiento. La probabilidad de fallecer a los 30 días en los grupos de riesgo establecidos, bajo, intermedio y alto fue del 1%, 13% y 50% respectivamente (Figura 2). La Tabla 4 resume los parámetros de validez del indicador para un punto de corte superior o igual a 3 puntos. Como puede verse, el valor predictivo negativo (VPN) o, lo que es lo mismo, la probabilidad de supervivencia estimada para los pacientes con un valor del indicador inferior o igual a 3 puntos es del 98,8% (IC 95%: 97,1-99,6). La Figura 3 muestra las curvas de la COR del indicador y de las categorías de riesgo derivadas del mismo, así como la comparación estadística entre ambas. Queda patente que la categorización del indicador en tres grupos de riesgo se acompaña de una disminución significativa del ABC. La Figura 4 muestra la calibración del indicador en esta nueva cohorte y la comparación de las frecuencias observadas con las esperadas de aplicar el modelo pronóstico evaluado. Se observa que la mortalidad observada es tanto menor que la estimada por el modelo cuanto mayor es el valor del indicador. La tabla incrustada en la Figura 4 confirma que la desviación entre los valores observados y los esperados es mínima para los grupos de riesgo bajo e intermedio mientras que en el grupo de alto riesgo la mortalidad observada es sustancialmente menor que la esperada (50% y 65%, respectivamente).

## Discusión

Desde que la OMS declaró la pandemia por SARS-CoV-2, esta ha progresado en forma de varias olas epi-

**Tabla 1.** Análisis univariable de los factores de riesgo relacionados con mortalidad a los 30 días de los pacientes incluidos en el estudio y con seguimiento a los 30 días

	Número de pacientes con dato disponible N = 1.091	Vivo N = 1.038 n (%)	Muerto N = 53 n (%)	p
<b>Sexo femenino</b>	1.091	546 (53)	23 (43)	0,1
<b>Edad en años [media (DE)]</b>	1.091	52 (19)	80 (13)	<b>0,001</b>
Menor de 50 años		502 (48)	2 (4)	
Igual o mayor de 50 años		536 (52)	51 (96)	
<b>Estado vacunal</b>	996			0,06
Ninguna dosis		221 (23)	18 (34)	
Al menos una dosis		722 (77)	35 (66)	
<b>Índice de Charlson abreviado</b>	1.091			<b>0,001</b>
0-1 punto		874 (84)	24 (45)	
2-5 puntos		164 (16)	29 (55)	
<b>Escala de Barthel</b>	1.064			<b>0,001</b>
91-100 puntos		968 (95)	25 (54)	
90 puntos o menor		50 (5)	21 (46)	
<b>Alteración del nivel de consciencia</b>	1.051			<b>0,001</b>
No		999 (99)	41 (87)	
Sí		5 (1)	6 (13)	
<b>SaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub></b>	994			<b>0,001</b>
Igual o mayor de 400		875 (93)	27 (52)	
Menor de 400		67 (7)	25 (48)	
<b>Auscultación respiratoria</b>	1.067			<b>0,001</b>
Normal		718 (71)	13 (25)	
Alterada		296 (29)	40 (75)	
<b>Patrón radiológico de tórax</b>	805			<b>0,001</b>
Normal		497 (66)	12 (25)	
Alterado		261 (34)	35 (75)	
<b>Plaquetas</b>	707			<b>0,001</b>
Igual o mayor 100.000/mm <sup>3</sup>		622 (95)	39 (78)	
Menor de 100.000/mm <sup>3</sup>		35 (5)	11 (22)	
<b>Proteína C reactiva</b>	684			<b>0,001</b>
Menor de 5 mg/dL		430 (68)	14 (28)	
Igual o mayor 5 mg/dL		204 (32)	36 (72)	
<b>Filtrado glomerular</b>	706			<b>0,001</b>
Igual o mayor de 45 mL/min		564 (86)	27 (54)	
Menor de 45 mL/min		92 (14)	23 (46)	
<b>Ingreso en UCI</b>	830			<b>0,001</b>
No		744 (95)	35 (70)	
Sí		36 (5)	15 (30)	
<b>Complicaciones durante ingreso</b>	832			<b>0,001</b>
No		696 (89)	9 (18)	
Progresión respiratoria/enfermedad tromboembólica		47 (6)	23 (43)	
<b>Categorías de riesgo del indicador</b>	609			<b>0,001</b>
Riesgo bajo		412 (72)	5 (12)	
Riesgo intermedio		151 (27)	31 (76)	
Riesgo alto		5 (1)	5 (12)	

DE: desviación estándar; SaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>: relación entre la saturación periférica de oxígeno y la fracción inspirada de oxígeno; UCI: unidad de cuidados intensivos.

Los valores en negrita denotan significación estadística (p < 0,05).

démicas y, a pesar de los esfuerzos por contener los contagios en forma de medidas restrictivas y el desarrollo de los programas de vacunación nacionales, el número de casos y la mortalidad de la infección ha ido en aumento de forma exponencial. Nuestro grupo de investigación describió una herramienta fácil de utilizar para decidir el recurso más apropiado para los pacientes en los momentos de mayor presión asistencial en los SUH. En el presente trabajo confirmamos mediante una cohorte prospectiva de pacientes en su mayoría vacunados que esta herramienta sigue siendo útil en la

actualidad a la hora decidir de forma rápida y segura el alta de los pacientes con COVID-19 tras la atención inicial en urgencias.

Es interesante comentar algunos aspectos generales de la serie actual. Con respecto a los estudios previos de nuestro grupo, la cohorte que presentamos cuenta con un 68% de pacientes que habían recibido como mínimo una dosis de vacuna. Comparados con estos, los pacientes no vacunados tuvieron mayor porcentaje de complicaciones respiratorias, requirieron con mayor frecuencia de ingreso en UCI y, finalmente, presentaron

**Tabla 2.** Características clínico-epidemiológicas de los pacientes que habían recibido al menos una dosis de vacuna (n = 790) frente a los no vacunados (n = 251) incluidos en el estudio

	Número de pacientes con dato disponible N = 1.041	No vacunados N = 251 n (%)	Vacunados* N = 790 n (%)	p
<b>Sexo femenino</b>	1.041	132 (53)	419 (53)	0,5
<b>Edad en años [media (DE)]</b>	1.041	52 (19)	54 (20)	0,2
Menor de 50 años		116 (46)	358 (45)	
Igual o mayor de 50 años		135 (54)	432 (55)	0,4
<b>Índice de Charlson abreviado</b>	1.041			<b>0,001</b>
0-1 punto		232 (92)	626 (79)	
2-5 puntos		19 (8)	164 (21)	
<b>Escala de Barthel</b>	1.007			<b>0,03</b>
Mayor o igual 90 puntos		238 (96)	701 (92)	
Menor de 90 puntos		10 (4)	58 (8)	
<b>Alteración del nivel de consciencia</b>	990			<b>0,5</b>
No		239 (99)	740 (99)	
Sí		2 (< 1)	9 (1)	
<b>SaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub></b>	970			<b>0,003</b>
Igual o mayor de 400		201 (85)	676 (92)	
Menor de 400		34 (15)	59 (8)	
<b>Auscultación respiratoria</b>	1.007			<b>0,03</b>
Normal		154 (63)	532 (70)	
Alterada		91 (36)	230 (30)	
<b>Patrón radiológico de tórax</b>	759			<b>0,001</b>
Normal		101 (50)	371 (66)	
Alterado		99 (50)	188 (34)	
<b>Plaquetas</b>	674			<b>0,2</b>
Igual o mayor 100.000/mm <sup>3</sup>		159 (92)	472 (94)	
Menor de 100.000/mm <sup>3</sup>		14 (8)	29 (6)	
<b>Proteína C reactiva</b>	652			<b>0,08</b>
Menor de 5 mg/dL		101 (59)	315 (65)	
Igual o mayor 5 mg/dL		70 (41)	166 (35)	
<b>Filtrado glomerular</b>	673			<b>0,003</b>
Igual o mayor de 45 mL/min		156 (90)	405 (81)	
Menor de 45 mL/min		17 (10)	95 (19)	
<b>Ingreso en UCI</b>	837			<b>0,001</b>
No		173 (89)	614 (96)	
Sí		22 (11)	28 (4)	
<b>Complicaciones durante ingreso</b>	839			<b>0,002</b>
No		153 (78)	559 (87)	
Progresión respiratoria/enfermedad tromboembólica		28 (14)	42 (7)	
<b>Categorías de riesgo del indicador</b>	579			0,4
Riesgo bajo		104 (67)	287 (68)	
Riesgo intermedio		50 (32)	128 (30)	
Riesgo alto		1 (1)	9 (2)	
<b>Estado vital a los 30 días</b>	996			0,06
Vivo		221 (92)	722 (96)	
Muerto		18 (8)	35 (4)	

DE: desviación estándar; SaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>: relación entre la saturación periférica de oxígeno y la fracción inspirada de oxígeno; UCI: unidad de cuidados intensivos; \*vacunados: pacientes que han recibido como mínimo una dosis de vacuna.

Los valores en negrita denotan significación estadística (p < 0,05).

mayor mortalidad. Esto se ha observado en las series de otros grupos coincidiendo con la vacunación de la población, aunque en nuestro caso las diferencias no fueron estadísticamente significativas probablemente por el tamaño de la cohorte<sup>23-25</sup>.

De acuerdo con nuestros resultados, el modelo descrito es útil para identificar a los pacientes con mayor riesgo de mala evolución y decidir así el recurso asistencial más adecuado en situaciones de plétora asistencial incluso cuando el porcentaje de pacientes vacunados es elevado. Como en los trabajos previos, el método de

inclusión de los pacientes fue consecutivo, el entorno fue el SUH de un hospital de tercer nivel y se recogieron las variables necesarias para describir con claridad las características de los pacientes y del curso de la enfermedad. Además, para mayor claridad, el análisis excluyó los pacientes en los que no se pudo calcular el indicador por algún valor perdido, casi siempre analítico, y aquellos en los que el seguimiento no fue de 30 días y por tanto se desconocía su estado en ese momento. Además, se usó la mortalidad a los 30 días como variable dependiente porque, aunque hay mu-

**Tabla 3.** Análisis univariable de los factores de riesgo relacionados con mortalidad a los 30 días de los pacientes que habían recibido al menos una dosis de vacuna

	Número de pacientes con dato disponible N = 757	Vivo N = 722 n (%)	Muerto N = 35 n (%)	p
<b>Sexo femenino</b>	757	380 (53)	16 (46)	0,3
<b>Edad en años [media (DE)]</b>	757	53 (20)	81 (13)	<b>0,001</b>
Menor de 50 años		333 (46)	2 (6)	
Igual o mayor de 50 años		389 (54)	33 (94)	
<b>Índice de Charlson abreviado</b>	757			<b>0,001</b>
0-1 punto		590 (82)	8 (23%)	
2-5 puntos		132 (18)	27 (77)	
<b>Escala de Barthel</b>	733			<b>0,001</b>
Mayor o igual 90 puntos		661 (94)	14 (47)	
Menor de 90 puntos		42 (6)	16 (53)	
<b>Alteración del nivel de consciencia</b>	728			<b>0,001</b>
No		693 (99)	26 (84)	
Sí		4 (1)	5 (16)	
<b>SaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub></b>	711			<b>0,001</b>
Igual o mayor de 400		633 (94)	20 (59)	
Menor de 400		44 (6)	14 (41)	
<b>Auscultación respiratoria</b>	740			<b>0,001</b>
Normal		502 (71)	11 (31)	
Alterada		203 (29)	24 (69)	
<b>Patrón radiológico de tórax</b>	542			<b>0,001</b>
Normal		344 (67)	10 (33)	
Alterado		168 (33)	20 (67)	
<b>Plaquetas</b>	491			<b>0,001</b>
Igual o mayor 100.000/mm <sup>3</sup>		437 (95)	25 (78)	
Menor de 100.000/mm <sup>3</sup>		22 (5)	7 (22)	
<b>Proteína C reactiva</b>	471			<b>0,001</b>
Menor de 5 mg/dL		297 (68)	10 (31)	
Igual o mayor 5 mg/dL		142 (32)	22 (69)	
<b>Filtrado glomerular</b>	490			<b>0,001</b>
Igual o mayor de 45 mL/min		381 (83)	16 (50)	
Menor de 45 mL/min		77 (17)	16 (50)	
<b>Ingreso en UCI</b>	621			<b>0,001</b>
No		569 (97)	24 (75)	
Sí		20 (3)	8 (25)	
<b>Complicaciones durante ingreso</b>	623			<b>0,001</b>
Progresión respiratoria/enfermedad tromboembólica		28 (5)	14 (42)	
<b>Categorías de riesgo del indicador</b>	417			<b>0,001</b>
Riesgo bajo		275 (70)	5 (19)	
Riesgo intermedio		111 (28)	17 (65)	
Riesgo alto		5 (1)	4 (15)	

Se incluyen los pacientes con seguimiento a los 30 días, n = 757.

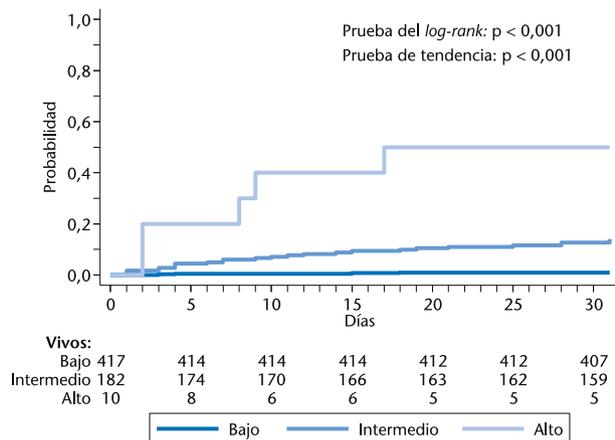
DE: desviación estándar; SaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>: relación entre la saturación periférica de oxígeno y la fracción inspirada de oxígeno; UCI: unidad de cuidados intensivos.

Los valores en negrita denotan significación estadística (p < 0,05).

chos factores que influyen en la supervivencia tardía del paciente con COVID-19, en el ámbito de urgencias interesa un indicador que identifique los casos con alto riesgo de mortalidad precoz. En esta ocasión, el número de pacientes en los que se pudo calcular el indicador fue menor porque, tras la valoración inicial, el equipo asistencial decidió dar de alta o ingresar al paciente de forma directa en función de su estado clínico sin necesidad de esperar los resultados de las exploraciones complementarias<sup>26</sup>.

Con respecto a la cohorte de 2021, el ABC-COR del indicador en la cohorte actual fue ligeramente superior (0,86 frente a 0,81)<sup>17</sup>. Los valores de sensibilidad, espe-

cificidad y VPN para un punto de corte de 3 puntos permiten afirmar que el indicador es una herramienta segura para dar de alta a los pacientes tras la valoración inicial en urgencias. El valor predictivo positivo (VPP) es bajo porque el evento (muerte ≤ 30 días) es muy infrecuente. Por tanto, la mayoría de los que puntúan > 3 puntos no fallecen y son falsos positivos. La sensibilidad no se ve afectada por la frecuencia del evento y por eso tiene un valor más alto. En esta ocasión la curva de calibración del indicador queda por debajo de la diagonal (pendiente < 1). Por ejemplo, un riesgo estimado por el modelo de 0,4 corresponde a un riesgo real, observado en la serie actual, un poco por encima de 0,3. Estas ci-



**Figura 2.** Mortalidad según el grupo de riesgo. El seguimiento de los supervivientes está censurado a 30 días excepto 6 pacientes del grupo de bajo riesgo que se perdieron de control.

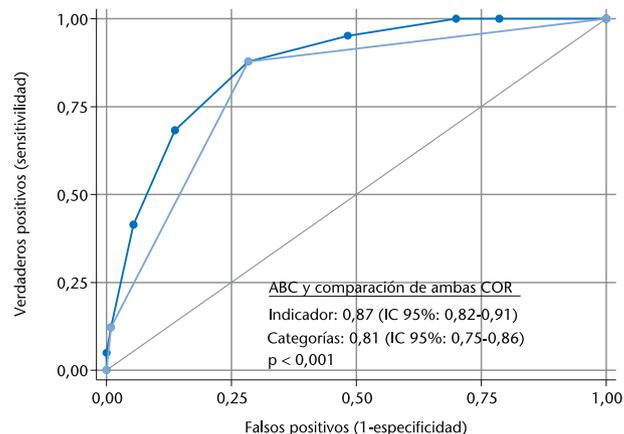
fras corresponden a la probabilidad de fallecer 30 días. Esto significa que el indicador tiende a sobrestimar el riesgo observado en la serie actual o, en otras palabras, que el indicador se construyó con pacientes más graves que los actuales. Estos enfermos con el mismo valor del indicador tenían más probabilidad de fallecer antes de 30 días. Esta explicación parece razonable pues el indicador se construyó con datos de pacientes de la primera fase de la pandemia en los que la mortalidad de las series publicadas, incluida la nuestra, fue del 10%<sup>16,27,28</sup>. Como era de esperar, la categorización del indicador en tres grupos de riesgo redujo significativamente el ABC-ROC, el cual pasó de 0,87 a 0,81. Consideramos que este es el precio de la mayor utilidad clínica del empleo de tres categorías de riesgo en lugar de un indicador numérico con 9 valores distintos.

Desde el principio de la pandemia, la identificación de los factores de riesgo de mala evolución fue un objetivo de interés prioritario para los diferentes grupos de investigación. El indicador más desarrollado es el '4C Mortality Score' que se revisa periódicamente y cuenta con estudios de validez externa<sup>29,30</sup>. Sin embargo, no ha sido validado para el ámbito de urgencias. El indicador que proponemos se compone de variables clínicas y analíticas que se obtienen en la valoración inicial del paciente. En el ámbito de urgencias interesa detectar a los pa-

**Tabla 4.** Sensibilidad, especificidad y valores predictivos de la mortalidad a 30 días correspondientes a las categorías de riesgo intermedio y alto (indicador > 3) en comparación con la categoría de riesgo bajo (indicador ≤ 3)

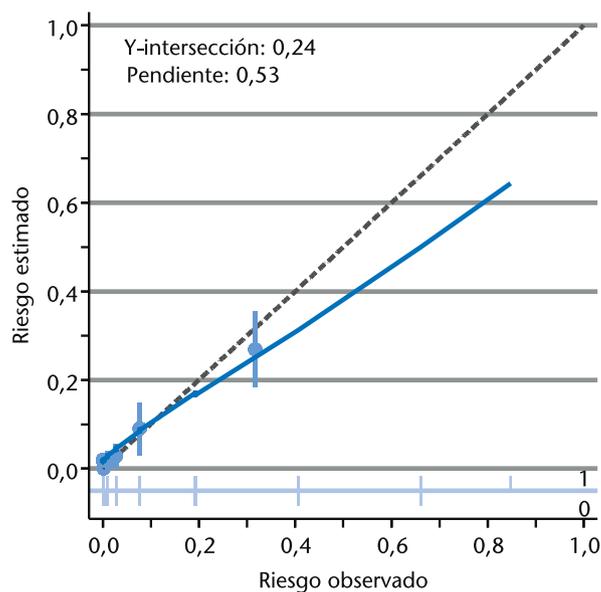
	Valor central (IC 95%)
Prevalencia	6,9% (5,0-9,2)
Sensibilidad	87,8% (73,8-95,9)
Especificidad	71,6% (67,7-73,3)
Cociente de probabilidad positivo	3,1 (2,6-3,7)
Cociente de probabilidad negativo	0,2 (0,1-0,4)
Valor predictivo positivo	18,7% (13,4-24,9)
Valor predictivo negativo	98,8% (97,1-99,6)

IC 95%: intervalo de confianza del 95%.



**Figura 3.** Curvas de las COR correspondientes al valor del indicador (azul) y de las tres categorías de riesgo (gris), y comparación del ABC correspondiente a ambas COR. ABC: área bajo la curva; COR: característica operativa del receptor; IC 95%: intervalo de confianza del 95%.

cientes con riesgo de mala evolución y también a los que pueden ser dados de alta de forma segura con menor riesgo de complicaciones. De acuerdo con nuestra serie, el grupo de bajo riesgo fue el más numeroso y el de menor mortalidad. Cuatro pacientes con indicador de bajo riesgo fallecieron durante el ingreso por complica-



Categoría de riesgo	Nº pacientes	Frecuencia observada		Frecuencia esperada	
		Eventos	Porcentaje	Eventos	Porcentaje
Bajo (0-3 puntos)	417	4	1%	3	0,6%
Intermedio (4-6 puntos)	182	23	13%	29	16%
Alto (≥ 7 puntos)	10	5	50%	7	65%

**Figura 4.** Curva de calibración del indicador y comparación entre frecuencias observadas y esperadas. La línea continua corresponde a la función logística suavizada que conecta las estimaciones de riesgo promedio (puntos grises, con su IC 95%). La línea diagonal discontinua representa la calibración ideal. IC 95%: intervalo de confianza del 95%; N°: número.

ciones relacionadas con comorbilidad previa. De los pacientes con un valor del indicador menor o igual a 3 puntos dados de alta, ninguno requirió ingreso posterior. La comorbilidad asociada siempre se ha considerado un factor de mal pronóstico en los estudios sobre la mortalidad de la COVID-19. En nuestro estudio también está relacionada con mal pronóstico. En la fase de la pandemia en la que nos encontramos, con una disminución de los casos graves fundamentalmente porque un porcentaje importante de la población está vacunado, hay que considerar en las decisiones clínicas la comorbilidad asociada. Es decir, el valor del indicador señala el riesgo de mortalidad por COVID-19. Si el paciente está vacunado y tiene un indicador de bajo riesgo, es seguro darlo de alta si no tiene comorbilidades que puedan complicarse en un periodo corto de tiempo.

El estudio que presentamos tiene una serie de limitaciones. La principal es que se trata de una cohorte de un único hospital, por lo que los resultados podrían no ser extrapolables a otros, aunque pensamos que podría ser de utilidad en centros similares al nuestro. En otras palabras, sería conveniente la validación externa del indicador. Por otra parte, aunque la serie es prospectiva, algunas variables siguen presentando valores perdidos. La mayoría son determinaciones analíticas lo cual se puede explicar en base a que la decisión de solicitarlas recaía en el criterio del profesional responsable de la asistencia directa del paciente. Por último, nuestros resultados reflejan un contexto determinado de la pandemia. De todas maneras, dada la facilidad con la que el virus presenta mutaciones no sería de extrañar que se sigan atendiendo casos de COVID-19 en los SUH y contar con un indicador de gravedad será de utilidad en el futuro próximo.

En conclusión, la pandemia por SARS-CoV-2 evoluciona y en la actualidad nos enfrentamos a otra fase epidemiológica: la vacunación masiva de la población ha modificado el curso de la enfermedad. Sin embargo, dada la facilidad con la que el virus muta, los casos de infección no dejan de aumentar. En este contexto, el indicador de riesgo de mortalidad sigue siendo de utilidad en los momentos de plétora asistencial para organizar circuitos específicos de atención al COVID-19 dentro del propio SUH en base a la categoría de riesgo. En concreto, si en la visita en urgencias un paciente con el diagnóstico de infección por SARS-CoV-2 se clasifica como de bajo riesgo y además no presenta comorbilidad susceptible de descompensación grave, puede ser dado de alta con seguridad directamente desde el SUH.

**Conflicto de intereses:** Los autores declaran la no existencia de conflicto de interés en relación con el presente estudio.

**Financiación:** Los autores declaran no tener financiación en relación con el presente artículo.

**Responsabilidades éticas:** Todos los autores han confirmado el mantenimiento de la confidencialidad y respeto de los derechos de los pacientes en el documento de responsabilidades del autor, acuerdo de publicación y cesión de derechos a EMERGENCIAS. El estudio fue aprobado por el Comité Ético en Investigación Clínica del Hospital Clínic de Barcelona (protocolo código nº HCB/2022/0020).

**Artículo no encargado por el Comité Editorial y con revisión externa por pares.**

**Agradecimientos:** A todos los profesionales que han participado en la atención de los pacientes con COVID-19. A los pacientes y sus familias, por su comprensión durante esta crisis sanitaria y por facilitar nuestro trabajo todos estos días. Finalmente, queremos agradecer al Dr. Arturo Pereira su inestimable y desinteresada ayuda sin la cual hubiera sido imposible concluir este trabajo.

## Adenda

**Colaboradores pertenecientes al grupo COVID19-URG:** Sira Aguiló, Francesc Xavier Alemany, José Ramón Alonso, Ane Altuna, Jesús Alfredo Álvarez, Francisco Aya, Ana Belén Azuaga, Giovanna Benedetti, Alex Batailler, Ernest Bragulat, Adriá Carpio, Daniel Armando Cazar, Alicia Capriñi, Pedro Cepas, María Blanca Coll-Vinent, Pierre Comice, Irina Ileana Cotirta, Sandra Cuerpo, David Curtelín, Filippo de Caneva, Adrián Díaz, Sara Isabel Dos Santos, María Rosa Escoda, Ona Escoda, José Alberto Evangelista, D. Fajardo, Álvaro José Fernández, Andrea Fernández, Andreu Fernández, Sandra Fernández, Vanesa Paola Flores, Beatriz Frade, Miguel Ángel Galicia, Ana García, Víctor Gil, Elisenda Gómez, María Isabel González, Elena Guillén, Evelyn Hermida, Thomas Hock, Sonia Jiménez, Beatriz López, Nuria López, Gemma Martínez, Liliana Martínez, Jaume Mestre, Natalia Miotá, Óscar Miró, Concepción Moll, Laia Montañola, Ilhame Msabri, Adriana Pané, Sandra Paredes, Silvia Pere, Verónica Pereira, Rodrigo Perli, Catalina Piqueras, Arrate Placer, Daniel Repullo, Martha Rivas, Andrea Rivero, Juan José Rodríguez, Emilio José Salgado, Miquel Sánchez, Carolina Sánchez, Marc Santos, Laia Sentis, Adrián Tomé, Juan B Valencia, Sara Vázquez, Carolina Xipell, Marc Xipell.

## Bibliografía

- World Health Organization: Coronavirus disease (COVID-19). (Consultado 15 Agosto 2022). Disponible en: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019>
- Zhou P, Yang XL, Wang XG, Hu B, Zhang L, Zhang W, et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature*. 2020;579:270-3.
- Boserup B, McKenney M, Elkbuli A. The impact of the COVID-19 pandemic on emergency department visits and patient safety in the United States. *Am J Emerg Med*. 2020;38:1732-6.
- Li R, Rivers C, Tan Q, Murray MB, Toner E, Lipsitch M. Estimated demand for US hospital inpatient and intensive care unit beds for patients with COVID-19 based on comparisons with Wuhan and Guangzhou, China. *JAMA Netw Open*. 2020;3:e208297.
- Vollmer MAC, Radhakrishnan S, Kont MD, Flaxman S, Bhatt S, Costelloe C, et al. The impact of the COVID-19 pandemic on patterns of attendance at emergency departments in two large London hospitals: an observational study. *BMC Health Serv Res*. 2021;21:1008.
- Baden LR, El Sahly HM, Essink B, Kotloff K, Frey S, Novak R, et al. Efficacy and safety of the mRNA-1273 SARS-CoV-2 vaccine. *N Engl J Med*. 2021;384:403-16.
- Polack FP, Thomas SJ, Kitchin N, Absalon J, Gurtman A, Lockhart S, et al. Safety and efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 vaccine. *N Engl J Med*. 2020;383:2603-15.
- 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*. 2020;323:1239-42.
- Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet*. 2020;395:1054-62.
- Petrilli CM, Jones SA, Yang J, Rajagopalan H, O'Donnell L, Chernyak Y, et al. Factors associated with hospital admission and critical illness among 5279 people with coronavirus disease 2019 in New York City: prospective cohort study. *BMJ*. 2020; 369:m1966.
- Knight SR, Ho A, Pius R, Buchan I, Carson G, Drake TM, et al. Risk stratification of patients admitted to hospital with covid-19 using the ISARIC WHO clinical characterisation protocol: development and validation of the 4C Mortality Score. *BMJ*. 2020;370:m3339.
- Wynants L, Van Calster B, Collins GS, Riley RD, Heinze G, Schuit E, et al. Prediction models for diagnosis and prognosis of covid-19: systematic review and critical appraisal. *BMJ*. 2020;369:m1328.
- Gupta RK, Harrison EM, Ho A, Docherty AB, Knight SR, van Smeden M, et al. Development and validation of the ISARIC 4C Deterioration model for adults hospitalized with COVID-19: a prospective cohort study. *Lancet Resp Med*. 2021;9:349-59.
- Update to living systematic review on prediction models for diagnosis and prognosis of covid-19. (Consultado 15 Agosto 2022). Disponible en: <https://www.covprecise.org/living-review/>

- 15 González del Castillo J. Claves en la interpretación de los modelos pronóstico en el paciente con COVID-19. *Emergencias*. 2021;33:251-3.
- 16 García-Martínez A, López-Barbeito B, Coll-Vinent B, Placer A, Font C, Rosa Vargas C, et al. Mortality in patients treated for COVID-19 in the emergency department of a tertiary care hospital during the first phase of the pandemic: Derivation of a risk model for emergency departments. *Emergencias*. 2021;33:273-81.
- 17 Fresco L, Osorio G, Carbó M, Marco DN, García-Gozalbes J, Artajona L, et al. Risk score for mortality due to COVID-19: a prospective temporal validation cohort study in the emergency department of a tertiary care hospital. *Emergencias*. 2022;34:196-203.
- 18 Ministerio de Sanidad y Consumo. (Consultado 15 Agosto 2022). Disponible en: [https://www.sanidad.gob.es/profesionales/saludPublica/ccayes/alertasActual/nCov/documentos/Actualizacion\\_621\\_COVID-19.pdf](https://www.sanidad.gob.es/profesionales/saludPublica/ccayes/alertasActual/nCov/documentos/Actualizacion_621_COVID-19.pdf)
- 19 Salut integral Barcelona. (Consultado 15 Agosto 2022). Disponible en: <http://salutintegralbcn.gencat.cat/ca/inici>
- 20 World Health Organization: Definiciones de casos de COVID-19 utilizadas en la OMS. Actualizadas en el documento titulado «Vigilancia de salud pública en relación con la COVID-19» publicado el 16 de diciembre de 2020. (Consultado 15 Septiembre 2021). Disponible en: <https://www.who.int/es/emergencias/diseases/novel-coronavirus-2019/technical-guidance>
- 21 Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis*. 1987;40:373-83.
- 22 Ensor J, Snell KI, Martin EC. PMCALPLOT: Stata Module to Produce Calibration Plot of Prediction Model Performance. *Statistical Software Components*. 2018. (Consultado 30 Junio 2022). Disponible en: <https://ideas.repec.org/c/boc/bocode/s458486.html>
- 23 Tenforde MW, Self WH, Adams K, Gaglani M, Ginde AA, McNeal T, et al. Association between mRNA vaccination and COVID-19 hospitalization and disease severity. *JAMA*. 2021;326:2043-54.
- 24 Haas EJ, Angulo FJ, McLaughlin JM, Anis E, Singer SR, Khan F, et al. Impact and effectiveness of mRNA BNT162b2 vaccine against SARS-CoV-2 infections and COVID-19 cases, hospitalisations, and deaths following a nationwide vaccination campaign in Israel: an observational study using national surveillance data. *Lancet*. 2021;397:1819-29.
- 25 Accorsi EK, Britton A, Fleming-Dutra KE, Smith ZR, Shang N, Derado G, et al. Association between 3 doses of mRNA COVID-19 vaccine and symptomatic infection caused by the SARS-CoV-2 Omicron and Delta variants. *JAMA*. 2022;327:639-51.
- 26 Albert A, Llorens P, Aguirre A, Martín-Sánchez FJ, Minguez S, Moreno O, et al. Revisit after discharge from the emergency department in a cohort of patients with COVID-19 pneumonia and analysis based on the healthcare resource used for follow-up. *RESALSEVID study*. *J Healthc Qual Res*. 2022 (en prensa). doi: 10.1016/j.jhqr.2022.05.007.
- 27 Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. 2020;395:497-506.
- 28 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. *Lancet Respir Med*. 2020;8:475-81.
- 29 de Jong VMT, Rousset RZ, Antonio-Villa EN, Buenen AG, Van Calster B, Bello-Chavolla OY, et al. Clinical prediction models for mortality in patients with covid-19: external validation and individual participant data meta-analysis. *BMJ*. 2022;378:e069881
- 30 Hassan S, Ramspek CL, Ferrari B, van Diepen M, Rossio R, Knevel R, et al. External validation of risk scores to predict in-hospital mortality in patients hospitalized due to coronavirus disease 2019. *Eur J Intern Med*. 2022;102:63-71.