

PUBLICACIÓN ANTICIPADA

Publicación anticipada

El Comité Editor de la Revista del Cuerpo Médico Hospital Nacional Almanzor Aguinaga Asenjo aprobó para publicación este manuscrito, teniendo en cuenta la revisión de pares que lo evaluaron y levantamiento de observaciones. Se publica anticipadamente en versión pdf en forma provisional con base en la última versión electrónica del manuscrito, pero sin que aún haya sido diagramado ni se le haya hecho la corrección de estilo. Siéntase libre de descargar, usar, distribuir y citar esta versión preliminar tal y como lo indicamos, pero recuerde que la versión electrónica final y en formato pdf pueden ser diferentes.

Advance publication

The Editorial Committee of the Journal Cuerpo Medico Hospital Nacional Almanzor Aguinaga Asenjo approved this manuscript for publication, taking into account the peer review that evaluated it and the collection of observations. It is published in advance in a provisional pdf version based on the latest electronic version of the manuscript, but without it having been diagrammed or style corrected yet. Feel free to download, use, distribute, and cite this preliminary version as directed, but remember that the final electronic and pdf versions may differ.

Citación provisional /Castañeda-Sabogal A, Rivera-Ramírez P, Espinoza-Rivera S, León-Figueroa DA, Moreno-Ramos E, Barboza JJ. Modelos predictivos de ingreso a la unidad de cuidados intensivos en pacientes con covid-19: revisión sistemática. Rev. Cuerpo Med. HNAAA [Internet]. 25 de septiembre de 2022 [citado 25 de septiembre de 2022];15(Supl. 1). DOI: [10.35434/rcmhnaaa.2022.15Supl.%201.1402](https://doi.org/10.35434/rcmhnaaa.2022.15Supl.%201.1402)

Recibido / 04/04/2022

Aceptado / 24/09/2022

Publicación en Línea / 25/09/2022



Modelos predictivos de ingreso a la unidad de cuidados intensivos en pacientes con covid-19: revisión sistemática.

Predictive models of intensive care unit admission in patients with covid-19: systematic review.

Alex Castañeda-Sabogal^{1,a}, Paola Rivera-Ramírez^{1,b}, Saúl Espinoza-Rivera^{1,c}, Darwin A. León-Figueroa^{2,d}, Emilly Moreno-Ramos^{3,e}, Joshuan J. Barboza^{4,f}

¹ Escuela de Postgrado, Facultad de Medicina, Universidad Privada Antenor Orrego, Trujillo, Perú.

² Facultad de Medicina, Universidad de San Martín de Porres, Chiclayo, Perú

³ Unidad de Revisiones Sistemáticas y Meta-análisis, Universidad San Ignacio de Loyola, Lima, Perú

⁴ Vicerrectorado de Investigación, Universidad Norbert Wiener, Lima, Perú

- a. Médico Cirujano Colegiado, Especialista en Enfermedades Infecciosas y Tropicales.
- b. Bióloga, Doctora en investigación clínica y traslacional.
- c. Médico General.
- d. Estudiante de Medicina Humana
- e. Licenciada en Enfermería
- f. Doctor en Investigación Clínica y Traslacional

ORCID

Alex Castañeda-Sabogal: <https://orcid.org/0000-0002-5182-2640>

Paola Rivera-Ramírez: <https://orcid.org/0000-0002-3517-4313>

Saúl Espinoza-Rivera: <https://orcid.org/0000-0002-3071-8588>

Darwin A. León-Figueroa: <https://orcid.org/0000-0001-7267-0204>

Joshuan J. Barboza: <https://orcid.org/0000-0002-2896-1407>

Financiamiento: Ninguno

Conflictos de interés: No existen conflictos de interés

Correspondencia:

Joshuan J. Barboza-Meca

E-mail : jbarbozameca@relaped.com

Dir: Juan del Corral 937. El Bosque, Trujillo, Perú Tel. +51 992108520

RESUMEN

Introducción: Es fundamental identificar las características epidemiológicas y clínicas de los pacientes infectados con COVID-19, asociadas a una progresión de la enfermedad que conlleva al ingreso a UCI. El objetivo fue revisar sistemáticamente los modelos o scores de predicción de ingreso a la unidad de cuidados intensivos (UCI) disponibles a la fecha para pacientes con COVID-19.

Métodos: El estudio es una revisión sistemática. Se hicieron búsquedas en PubMed, Scopus, Web of Science, Ovid-Medline, y Embase hasta el 13 de Julio del 2022. Se incluyeron estudios que hayan desarrollado y validado un modelo o sistema de puntuación para predecir el ingreso a la UCI en pacientes con COVID-19. El desenlace primario fue el ingreso a la UCI. La evaluación del riesgo de sesgo se realizó utilizando la herramienta PROBAST que se basa en cuatro dominios: participantes, predictores, desenlace y análisis.

Resultados: Se incluyeron dos estudios para la extracción de datos y la evaluación crítica. Se obtuvo como desenlaces primarios los modelos predictivos de ingreso a la UCI y su rendimiento. Los predictores comunes para ambos modelos se asociaron con el compromiso pulmonar (frecuencia respiratoria o ventilación pulmonar) y la inflamación sistémica (proteína C reactiva).

Conclusiones: Es factible determinar variables predictoras de ingreso a UCI en los pacientes hospitalizados por COVID-19. Sin embargo; los estudios no determinan un score claramente definido y presentan un alto riesgo de sesgo, por lo que no es factible recomendar la aplicación de alguno de estos modelos en la práctica clínica.

Palabras claves: Modelos predictivos, COVID-19, Unidad de cuidados intensivos, Predicción, Revisión sistemática.

ABSTRACT

Background: It is essential to identify the epidemiological and clinical characteristics of patients infected with COVID-19 associated with disease progression leading to ICU admission. The objective was to systematically review the models or scores for predicting admission to the intensive care unit (ICU) available to date for patients with COVID-19.

Methods: The study is a systematic review. PubMed, Scopus, Web of Science, Ovid-Medline, and Embase were searched until July 13, 2022. We included studies that have developed and validated a model or scoring system to predict ICU admission in patients with COVID-19. The primary outcome was ICU admission. Risk of bias assessment was performed using the PROBAST tool which is based on four domains: participants, predictors, outcome and analysis.

Results: Two studies were included for data extraction and critical appraisal. Predictive models of ICU admission and performance were obtained as primary outcomes. Common predictors for both models were associated with pulmonary compromise (respiratory rate or pulmonary ventilation) and systemic inflammation (C-reactive protein).

Conclusions: It is feasible to determine predictor variables for ICU admission in patients hospitalized for COVID-19. However, the studies do not determine a clearly defined score and present a high risk of bias, so it is not feasible to recommend the application of any of these models in clinical practice.

Key words: Forecasting, COVID-19, Intensive care unit, Prediction, Systematic review.

PUBLICACIÓN ANTICIPADA

INTRODUCCIÓN

La infección causada por el coronavirus 2 del síndrome respiratorio agudo severo (SARS-CoV-2), llamado también coronavirus 2019 (COVID-19) a raíz del primer brote presentado en diciembre del 2019 en Hubei-China (1), representa un serio problema de Salud Pública en el Mundo por las alarmantes cifras que presenta, contando al 24 de mayo de 2020 con 5'335,868 personas infectadas y 342,694 casos letales. Estos casos considerados confirmados se establecen bajo diferentes criterios diagnósticos, como son la prueba de reacción en cadena de polimerasas (PCR), los test rápidos de sangre, criterios tomográficos, entre otros (2). Si bien la mayoría de los casos con COVID-19 desarrollan una enfermedad leve o sin complicaciones, aproximadamente el 14% presenta un cuadro clínico asociado a hipoxemia que requiere hospitalización y terapia de apoyo con oxígeno (3), y de ellos un 5% progresan a un cuadro más severo que requiere del ingreso a una unidad de cuidados intensivos (UCI), por presentar una grave insuficiencia respiratoria que no responde al apoyo de oxígeno, shock y/o disfunción orgánica múltiple (4), asociándose a una alta mortalidad (5). Sin embargo, muchos países se han enfrentado a un serio problema al haber excedido la capacidad resolutive de sus UCI, ya que el número de ventiladores mecánicos, medicamentos y personal de salud en dichas áreas es limitado ante la progresión de los casos de COVID-19 (6). Por lo tanto, es fundamental identificar las características epidemiológicas y clínicas de los pacientes infectados con COVID-19, asociadas a una progresión de la enfermedad que conlleva al ingreso a UCI. Actualmente en el Mundo se están aplicando diferentes modelos o scores que buscan predecir la admisión a una UCI en pacientes con COVID-19, lo cual permitiría una atención más oportuna de los pacientes críticos para mejorar sus expectativas de recuperación de forma eficaz y segura (7), así como la generación de evidencia útil para la elaboración de protocolos de admisión a UCI que permitan un eficiente manejo de los recursos con los que se cuentan, sobre todo en países cuyos sistemas de salud son precarios (8). El objetivo del presente estudio fue revisar sistemáticamente los modelos o scores de predicción de ingreso a UCI disponibles a la fecha para pacientes con COVID-19.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó una revisión sistemática de la literatura siguiendo las recomendaciones de PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses, 2009).

Fuentes de datos

La búsqueda sistemática de literatura (hasta el 13 de Julio de 2022) se realizó en las siguientes bases de datos: PubMed, Scopus, Web of Science y Embase. No consideraremos las restricciones de idioma. Las estrategias de búsqueda se basaron en tesauros MeSH, Emtree y términos abiertos que incluyeron:

Criterios de elegibilidad

Se incluyeron estudios que hayan desarrollado y validado un modelo o sistema de puntuación para predecir el ingreso a la UCI en pacientes con COVID-19. Se excluyeron los estudios de búsqueda de predictores, donde el objetivo del modelado multivariante es identificar predictores asociados con el desenlace en lugar de desarrollar un modelo para predicciones individualizadas. También se excluyeron las revisiones sistemáticas, las revisiones narrativas, las actas de congresos, los editoriales y las cartas al editor sin datos originales.

Selección de los estudios

Después de la búsqueda, dos autores (PRR y ACS) realizaron de forma independiente la revisión por título y resumen según los criterios de inclusión y exclusión utilizando la aplicación web Rayyan. Se seleccionaron los estudios pertinentes y se realizaron búsquedas en el texto completo para la siguiente fase de evaluación. Las discrepancias se consultaron con otro autor (JBM) y se llegó a un consenso.

Extracción de los datos

Dos autores (SER y ACS) extrajeron los datos usando un formulario de extracción de datos en Excel. Una vez más, las discrepancias fueron consultadas con otro autor (JBM). Los datos extraídos de cada estudio fueron: información del estudio (primer autor, año de publicación, tipo de estudio y país), información de la población y entorno, número de participantes, información del desenlace, información del rendimiento predictivo en la validación, conclusiones. Se consideraron las definiciones individuales de cada estudio.

Evaluación del riesgo de sesgo

La evaluación del riesgo de sesgo se realizó utilizando la herramienta PROBAST (herramienta de evaluación del riesgo de sesgo del modelo de predicción) que se basa en cuatro dominios: participantes, predictores, desenlace y análisis (9).

RESULTADOS

Selección de los estudios

A través de nuestra búsqueda sistemática recuperamos un total de 7290 registros, excluyendo 2500 duplicados (Figura 1). De los 4790 estudios restantes, se evaluaron por título y resumen, excluyéndose 4750 registros. De estos, se retuvieron 20 estudios para el análisis a texto completo. Cinco estudios cumplieron con los criterios de inclusión y fueron seleccionados para la extracción de datos y la evaluación crítica.

Características de los estudios incluidos

Las características de los estudios incluidos se muestran en la tabla 1. Ambos estudios fueron cohortes retrospectivas en contextos hospitalarios. Un estudio se realizó en Alemania y otro en Estados Unidos, así como dos estudios en Italia y finalmente uno en Turquía. Los datos se recopilaron entre febrero y abril de 2021. La duración del seguimiento no estuvo clara para ambos estudios. En el estudio de Burian et al. los criterios de ingreso a la UCI fueron: frecuencia respiratoria ≥ 30 respiraciones por minuto, saturación de oxígeno en estado de reposo periférico $\leq 93\%$, tensión arterial de oxígeno (PaO₂) / fracción de oxígeno inspiratorio (FiO₂) medida de manera invasiva ≤ 300 mmHg (1 mmHg = 0.133 kPa), insuficiencia respiratoria que requiere ventilación mecánica, shock cardiovascular y/o insuficiencia orgánica variada. En el estudio de Cheng et al. no se describieron los criterios de ingreso a la UCI, sin embargo, el intervalo de tiempo entre la evaluación del predictor y la determinación del ingreso a UCI se delimitó a un máximo de 24 horas. Dos estudios evaluaron y validaron sus modelos predictivos mediante validación cruzada, uno mediante regresión logística y dos mediante curvas ROC.

Evaluación del riesgo de sesgo

Los cinco modelos predictivos tuvieron un alto riesgo de sesgo según la evaluación general con PROBAST (Tabla 2). El alto riesgo de sesgo fue consistente para cada uno de los dominios evaluados. Esto sugiere una baja confianza en la capacidad predictiva de ambos modelos. Para el dominio de participantes, el riesgo de sesgo se asoció con el uso de fuentes de información pre-existentes y la falta de información sobre la apropiada inclusión y exclusión de los participantes. Para el dominio de predictores y desenlaces, el riesgo de sesgo se asoció principalmente con el no cegamiento de la evaluación y la falta de información sobre si los predictores y el desenlace se definieron y evaluaron de manera similar para todos los participantes. Además, en el estudio de Cheng et al., hubo incertidumbre sobre si el intervalo de tiempo entre la evaluación del predictor y la determinación del desenlace fue demasiado corto para obtener un número representativo y una clasificación correcta de eventos de ingreso a la UCI. Para el dominio de análisis, el riesgo de sesgo se asoció principalmente a la realización de una validación interna que no consideró el sobreajuste del modelo y el optimismo en el rendimiento del modelo, y a la información poca clara sobre la evaluación adecuada del rendimiento predictivo del modelo, la inclusión de todos los participantes enrolados en el análisis y el manejo adecuado de los datos faltantes. Además, el estudio de Burian et al. tuvo un tamaño de muestra pequeño, lo que conduce a un mayor riesgo de sobreajuste.

Figura 1. Diagrama de flujo de selección de estudio

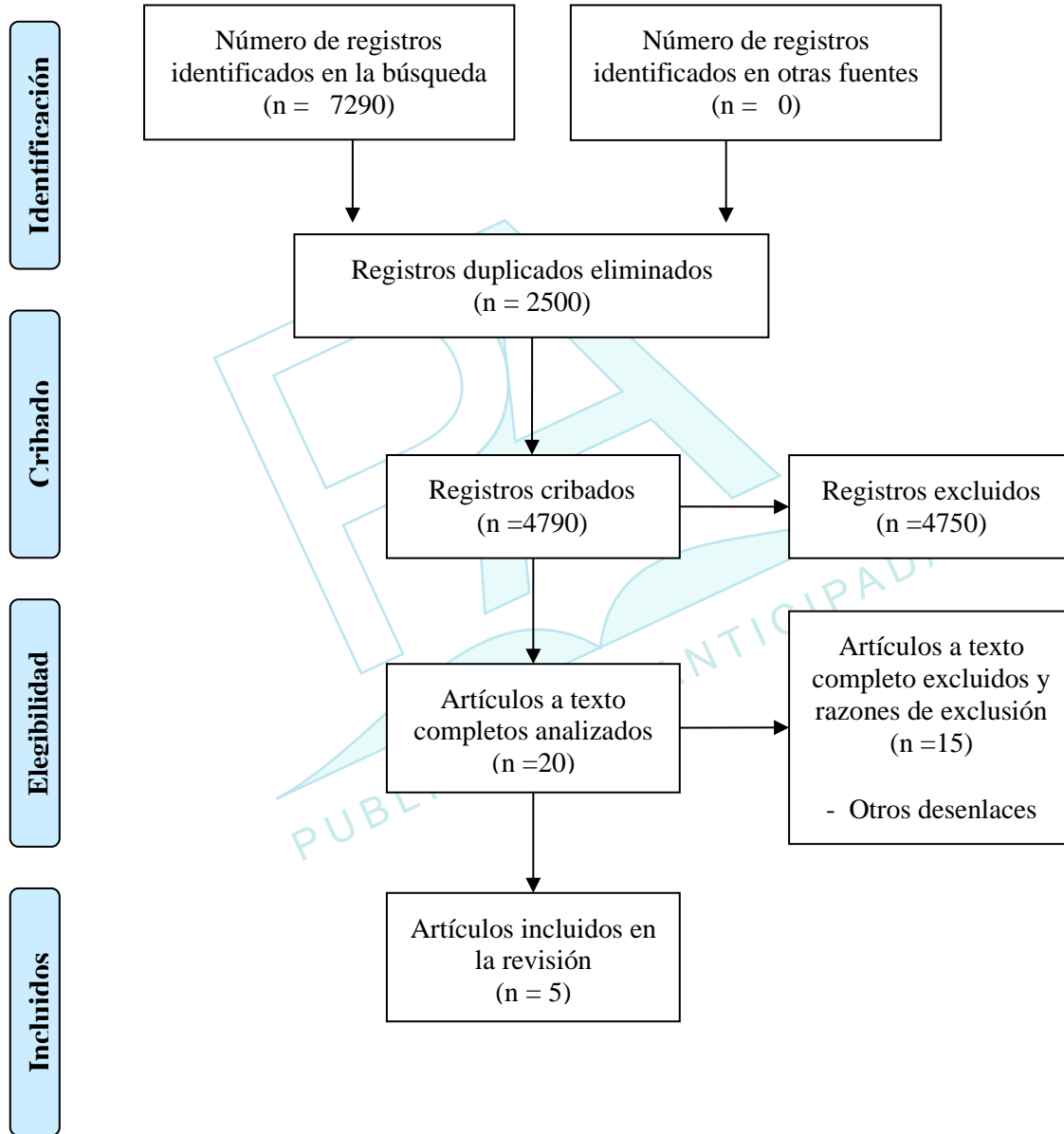


Tabla 1: Características y resultados de estudios comparativos incluidos

| Autor | Muestra (n) | Ingreso a UCI | País | Definición de caso | Desenlace | Predictores en Modelo final | Tipo de Validación | Rendimiento | Riesgo de Sesgo |
|----------------------|-------------|---------------|----------|---------------------------|--|---|----------------------------|---|-----------------|
| Burian et al. (2020) | 65 | 28 (43.1%) | Alemania | Confirmados | Ingreso a UCI | Ventilación superior del pulmón, Ventilación inferior del pulmón, PCR, Score de Severidad Radiológica, IL-6 (En orden de importancia) | Five-fold cross validation | La validación cruzada de cinco veces del modelo Random Forest arrojó una sensibilidad media \pm DE de 0.72 ± 0.1 , especificidad de 0.86 ± 0.16 , precisión de 0.80 ± 0.1 y ROC-AUC de 0.79 ± 0.1 . | **** |
| Cheng et al. (2020) | 1987 | 330 (16.8%) | USA | Sospechosos y Confirmados | Ingreso a UCI (dentro de las 24 horas) | Frecuencia Respiratoria, recuento de leucocitos, recuento de linfocitos, Presión Arterial Diastólica, Proteína C reactiva, Saturación de Oxígeno, Edad, Temperatura, Pulso, duración QRS, BUN, Sodio sérico, onda T, Anión gap, Presión | 10-fold cross validation | La validación cruzada de 10 veces del modelo Random Forest arrojó sensibilidad de 72.8% (IC 95% 63.2-81.1), especificidad de 76.3% (74.6 - 77.7), Precisión | *** |

arterial sistólica, Intervalo PR, Onda R, Recuento de eritrocitos, Calcio Sérico, albúmina sérica (En orden de importancia)

de 10.5% (8.3 - 12.9), Valor Predictivo negativo de 98.7% (98.1 - 99.1%) y AUC-ROC de 79% (75.2 - 84.6).

Surme et al, (2021)

336

51

Turquía

Confirmado

Ingreso a UCI

Temperatura corporal, saturación de oxígeno, nivel de creatinina, y grado de consolidación del tórax en TC.

Análisis de regresión logística

Temperatura corporal (OR 1.5; IC95% 1.02-2.7), SatO2 (OR 0.8; IC95% 0.8-0.9); grado de consolidación (OR 3.1; IC95% 1.2-8.3).

Giraud et al, (2021)

150

36

Italia

Confirmado

Ingreso a UCI

Masa muscular reducida, definida como valores de Hu <30

Curva ROC y el valor Hu con el mayor índice de Youden.

Los pacientes con pérdida de masa muscular eran significativamente mayores (73,4±10 frente a 56,4±14 años, p<0,001) y presentaban puntuaciones más bajas en el



Índice de Barthel (54,4±33 frente a 85,1±26, p<0,001), en los RBC (3,9±1 frente a 4,6±1 10¹²/L, p<0,001) y en los niveles de Hb (11,5±2 frente a 13,2±2 g/L, p<0,001). No se produjeron más diferencias estadísticamente significativas entre los pacientes con y sin masa muscular reducida para ninguna otra variable investigada (p>0,05, cada una). Las mediciones de Hu mostraron una excelente fiabilidad (CCI =

| | | | | | | | | | |
|--------------------|-----|----|--------|------------|---------------------------------------|---|--|---|------|
| | | | | | | | | 0,906, IC del 95%: 0,870 - 0,932). | |
| Covino et al, 2020 | 334 | 56 | Italia | Confirmado | Ingreso a UCI a las 48 horas y 7 días | TRIAGE, Modified Early Warning Score (MEWS), National Early Warning Score (NEWS), qSOFA | Curva de ROC ajustado. Sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo (VPP), valor predictivo negativo (VPN), ratio de probabilidad positiva (+LR) y ratio de probabilidad negativa (-LR). | NEWS fue el predictor más preciso del ingreso en la UCI en un plazo de 7 días (AUROC 0,783 [IC 95%, 0,735-0,826]; sensibilidad 71,4 [57,8-82,7]; VPN 93,1 [89,8-95,3]%), mientras que el REMS fue el predictor más preciso de la muerte en un plazo de 7 días (AUROC 0,823 [0,778 0,863]; sensibilidad 96,1 [80,4-99,9]%; | **** |

VPN 99,4 [96,299,9]%). Se observaron resultados similares para el ingreso en la UCI y la muerte a las 48 h. NEWS y REMS fueron tan precisos como el sistema de triaje utilizado en nuestro SU. MEWS y qSOFA tuvieron la menor precisión global para ambos resultados.

PAPA
PUBLICACIÓN ANTICIPADA

Tabla 2. Evaluación del riesgo de sesgo (usando PrObast)

| Riesgo de sesgo | | | | |
|-----------------|---------------|-------------|------------|----------|
| Autores | Participantes | Predictores | Desenlaces | Análisis |
| Burian et al. | Alto | Alto | Alto | Alto |
| Cheng et al. | Alto | Alto | Alto | Alto |
| Surme et al | Alto | Alto | Alto | Alto |
| Giraudó et al | Alto | Alto | Alto | Alto |
| Covino et al | Alto | Alto | Alto | Alto |

PPA
PUBLICACIÓN ANTICIPADA

DISCUSIÓN

En esta revisión sistemática se identificaron dos estudios que respondían al problema de investigación planteado, los cuales proponían un modelo de predicción diferente para el ingreso de pacientes diagnosticados con COVID-19 a una unidad de cuidados intensivos.

Estos estudios fueron críticamente evaluados por los autores de la presente revisión determinándose problemas en el diseño y un alto riesgo de sesgo.

Si bien ambos estudios utilizan el modelo Random Forest, y ambos se basan en el análisis de características clínicas respaldadas en sus respectivas búsquedas bibliográficas, sus resultados de predictores son muy diferentes. A diferencia de otros modelos estudiados y reportados, el modelo de Cheng utiliza solo 2 variables del paciente (edad y sexo) y seis funciones vitales mientras que para el resto de las 22 variables usadas en el modelo predictivo se requiere obligatoriamente contar con tecnología mínima de laboratorio y un equipo de electrocardiografía. Esto contrasta con el otro modelo de Burian *et al.*, quienes se basan en mayor tecnología para precisar su modelo de predicción al requerirse Tomografía Axial Computarizada y cuantificación del volumen parenquimal pulmonar. Los predictores de Burian fueron presentados en un top 5, teniendo un valor de importancia de 0.058 el último de ellos, que fue la Il-6; mientras que Cheng presenta un top 20 dentro de los cuales solo los 2 primeros predictores (frecuencia respiratoria y conteo de glóbulos blancos) superan el valor obtenido por la Il-6 en el estudio de Burian. Por lo tanto, los estudios seleccionados en la presente Revisión Sistemática distan mucho en el enfoque de la construcción de los scores de predicción de ingreso a UCI, quedando la pregunta respecto a si ambos pudieran complementarse y diseñar un nuevo modelo que pudiera proporcionar mayor sensibilidad y especificidad.

Muchos parecen ser los determinantes en las diferencias encontradas, ya que se encontró un alto riesgo de sesgo. Se apreció una importante diferencia de la población de estudio de ambos grupos, siendo muy inferior la del estudio de Burian (65 participantes) versus la de Cheng (1987 participantes); sin embargo, el primero utilizó sólo casos confirmados con el diagnóstico de COVID-19, mientras el último utilizó casos confirmados y sospechosos. Asimismo, los estudios no son consistentes en la información relacionada a los participantes incluidos en el análisis ni en el rendimiento de los predictores que encontraron. Los desenlaces también difieren, ya que el estudio de Burian evalúa ingreso a UCI, mientras que el de Cheng evalúa el ingreso a UCI sólo dentro de las 24 horas, no justificando claramente el uso de este desenlace primario.

Wynants *et al* publicó recientemente una revisión sistemática enfocada en modelos de predicción para diagnóstico y pronóstico, encontrando 51 estudios, pero con un alto grado de heterogeneidad entre ellos, por la gran variabilidad de tamaños muestrales de los estudios así como también los desenlaces muy diferentes (1). En la presente revisión sistemática ocurrió lo mismo ya que hay gran disparidad en los tamaños muestrales de los dos estudios. Además, el estudio de Wynants *et al* consideró modelos pronósticos basados en un nomograma (10) y en una ecuación (11) para pronosticar progresión a forma severa de Covid-19 con requerimiento de UCI, enfoque muy diferente al de la presente revisión. No se encontró en la revisión sistemática comentada otros modelos de predicción de ingreso a UCI, ya que el autor buscó outcomes como mortalidad, dentro del pronóstico.

Una gran dificultad encontrada en la presente Revisión Sistemática es la de no encontrar adecuada homogeneidad en las poblaciones lo que puede desviar la evidencia que alguno de

los dos modelos pronósticos plantee ya que no se podría aplicar en todas las situaciones sin error importante, teniendo en cuenta que el principal objetivo de un modelo de predicción es ayudar a tomar decisiones. En tal sentido, la presente revisión adolece de contar con una adecuada descripción de las poblaciones de los dos estudios seleccionados lo que hará poco aplicable cualquiera de los modelos referidos en esos estudios.

El resultado encontrado lleva a considerar que la calidad de los modelos pronósticos de ingreso a UCI por Covid-19 encontrados es baja con alto riesgo de sesgo y que es difícil recomendar el uso de las mismas para toma de decisiones, tal cual también encuentra Wynant en su revisión sistemática y llegamos a la misma conclusión que plantea Sperrin *et al*, que no existe el modelo predictivo ideal (12). Solo resta el desarrollo de estrategias para una mejor práctica clínica y el intercambio de experiencias entre clínicos para poder tomar la decisión de ingreso a UCI, por el momento.

Limitaciones

El estudio tiene fuertes limitaciones. Primero, la evidencia es confusa en cuanto a la definición de modelo predictivo, puesto que se ha propuesto diversos modelos, sin embargo el método de estudios no aplica para su consistencia. Otra gran limitación es la heterogeneidad entre los estudios. Finalmente, la población entre los estudios no es suficientemente grande.

Conclusiones

Se concluye que es factible determinar variables predictoras de ingreso a UCI en los pacientes hospitalizados por COVID-19. Sin embargo; los estudios no determinan un score claramente definido y presentan un alto riesgo de sesgo, por lo que no es factible recomendar la aplicación de alguno de estos modelos en la práctica clínica.

Referencias Bibliográficas

1. 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*. 7 de abril de 2020;369:m1328. doi: 10.1136/bmj.m1328
2. Dofferhoff ASM, Swinkels A, Sprong T, Berk Y, Spanbroek M, Nabuurs-Franssen MH, et al. [Diagnostic algorithm for COVID-19 at the ER]. *Ned Tijdschr Geneesk*. 14 de mayo de 2020;164:D5042. PMID: 32406638
3. Ihle-Hansen H, Berge T, Tveita A, Rønning EJ, Ernø PE, Andersen EL, et al. COVID-19: Symptoms, course of illness and use of clinical scoring systems for the first 42 patients admitted to a Norwegian local hospital. *Tidsskr Den Nor Laegeforening Tidsskr Prakt Med Ny Raekke*. 5 de mayo de 2020;140(7). doi: 10.4045/tidsskr.20.0301
4. Information on COVID-19 Treatment, Prevention and Research [Internet]. COVID-19 Treatment Guidelines. [citado 17 de marzo de 2022]. Disponible en: <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/>
5. Li K, Wu J, Wu F, Guo D, Chen L, Fang Z, et al. The Clinical and Chest CT Features Associated With Severe and Critical COVID-19 Pneumonia. *Invest Radiol*. junio de 2020;55(6):327-31. doi: 10.1097/rli.0000000000000672
6. Gilbert AW, Billany JCT, Adam R, Martin L, Tobin R, Bagdai S, et al. Rapid implementation of virtual clinics due to COVID-19: report and early evaluation of a quality improvement initiative. *BMJ Open Qual*. mayo de 2020;9(2):e000985. doi: 10.1136/bmj-oq-2020-000985
7. 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 Lond Engl*. 28 de marzo de 2020;395(10229):1054-62. doi: 10.1016/s0140-6736(20)30566-3
8. Sun Y, Koh V, Marimuthu K, Ng OT, Young B, Vasoo S, et al. Epidemiological and Clinical Predictors of COVID-19. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 28 de julio de 2020;71(15):786-92. doi: 10.1093/cid/ciaa322
9. Wolff RF, Moons KGM, Riley RD, Whiting PF, Westwood M, Collins GS, et al. PROBAST: A Tool to Assess the Risk of Bias and Applicability of Prediction Model Studies. *Ann Intern Med*. 1 de enero de 2019;170(1):51-8. doi: 10.7326/M18-1376
10. Gong J, Ou J, Qiu X, Jie Y, Chen Y, Yuan L, et al. A Tool for Early Prediction of Severe Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Multicenter Study Using the Risk Nomogram in Wuhan and Guangdong, China. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 28 de julio de 2020;71(15):833-40. doi: 10.1093/cid/ciaa443
11. Huang H, Cai S, Li Y, Li Y, Fan Y, Li L, et al. Prognostic Factors for COVID-19 Pneumonia Progression to Severe Symptoms Based on Earlier Clinical Features: A Retrospective Analysis. *Front Med*. 2020;7:557453. doi: 10.3389/fmed.2020.557453
12. Sperrin M, Grant SW, Peek N. Prediction models for diagnosis and prognosis in Covid-19. *BMJ*. 14 de abril de 2020;369:m1464. doi: 10.1136/bmj.m1464
13. Surme S, Buyukyazgan A, Bayramlar OF, et al. Predictors of Intensive Care Unit Admission or Mortality in Patients with Coronavirus Disease 2019 Pneumonia in Istanbul, Turkey. *Jpn J Infect Dis*. 2021;74(5):458-464. doi:10.7883/yoken.JJID.2020.1065

14. Covino M, Sandroni C, Santoro M, et al. Predicting intensive care unit admission and death for COVID-19 patients in the emergency department using early warning scores. *Resuscitation*. 2020;156:84-91. doi:10.1016/j.resuscitation.2020.08.124
15. Burian E, Jungmann F, Kaissis GA, et al. Intensive Care Risk Estimation in COVID-19 Pneumonia Based on Clinical and Imaging Parameters: Experiences from the Munich Cohort. *J Clin Med*. 2020;9(5):1514. Published 2020 May 18. doi:10.3390/jcm9051514
16. Cheng FY, Joshi H, Tandon P, et al. Using Machine Learning to Predict ICU Transfer in Hospitalized COVID-19 Patients. *J Clin Med*. 2020;9(6):1668. Published 2020 Jun 1. doi:10.3390/jcm9061668

