



Artículo de investigación

## Aplicación de la calculadora de probabilidad fenotípica FEN-COVID en pacientes hospitalizados por COVID-19 en una población latinoamericana

Application of the FENCOVID phenotype-probability calculator in COVID-19 in-patients in a latin american population

John Jaime Sprockel MD<sup>a</sup>  
Lilian Andrea Torres<sup>b</sup>  
Marilyn Johanna Rodríguez MD<sup>c</sup>

<sup>a</sup> Médico Internista, Hospital de San José, Instituto de Investigaciones Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud. Bogotá DC, Colombia.  
<sup>b</sup> Instituto de Ciencias Básicas Hospital Infantil Universitario de San José, Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud. Bogotá DC, Colombia.  
<sup>c</sup> Medicina Interna, Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud. Bogotá DC, Colombia

### RESUMEN

**Introducción:** la variabilidad del comportamiento clínico del COVID-19 puede ser uno de los determinantes que limitan la toma de decisiones terapéuticas. Se busca clasificar a pacientes latinoamericanos hospitalizados mediante la herramienta FEN-COVID para la identificación de fenotipos clínicos y determinar su asociación con mortalidad e ingreso a la unidad de cuidado intensivo (UCI). **Métodos:** estudio observacional de cohorte retrospectivo, que incluyó adultos hospitalizados en dos centros de tercer nivel de atención con COVID-19 confirmado entre septiembre 2020 y marzo 2021. A cada paciente seleccionado se asignó un fenotipo aplicando la calculadora FEN-COVID. Se llevó a cabo un análisis multivariado para documentar las asociaciones entre el fenotipo, las complicaciones hospitalarias y los desenlaces clínicos. **Resultados:** se identificaron 126 pacientes hospitalizados por COVID-19, edad promedio de 58 años, 45 mujeres (35.7%), 23% diabéticos, 45% hipertensos

### INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

*Historia del artículo:*  
Fecha recibido: mayo 11 de 2022  
Fecha aceptado: julio 7 de 2022

*Autor para correspondencia.*  
Dr. John Jaime Sprockel  
jjsprockel@fucsalud.edu.co

*DOI*  
10.31260/RepertMedCir.01217372.1363

y 20% obesos. 108 (85.7%) fueron del fenotipo B y 18 (14.2%) fenotipo C. Aunque en este último los desenlaces fueron peores (requerimiento de UCI 77.8% vs 45.4% y mortalidad 66% vs 22%, OR 1.408, IC95% 3.191-5.243,  $p < 0.007$ ), esta asociación no se mantuvo en el análisis multivariado con OR 1.110 (IC95% 0.780 - 1.581,  $p$  de 0.555) *Conclusión:* los fenotipos identificados a partir de FEN-COVID parecen discriminar un subgrupo de pacientes que ostenta el peor comportamiento clínico, aunque no tuvo representación del fenotipo más leve. El análisis bivariado documentó asociación con la muerte o ingreso a UCI que no se mantuvo en el modelo multivariado.

*Palabras clave:* fenotipo, COVID-19, pronosis, hospitalización, SARS-CoV-2.

© 2022 Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud - FUCS.

Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

## ABSTRACT

*Introduction:* the clinical variability of COVID-19 may be one of the determinants limiting therapeutic decisions. This study aims to classify a cohort of Latin American in-patients using the FENCOVID tool to identify clinical phenotypes and predict likelihood of mortality and need of intensive care unit (ICU) admission. *Methods:* a retrospective cohort observational study, in hospitalized adults with COVID-19 confirmed between September 2020 and March 2021, at two tertiary health care centers. Phenotype assignment in selected patients was performed by applying the FENCOVID calculator. A multivariate analysis was conducted to document the associations between phenotype, in-hospital complications, and clinical outcomes. *Results:* a total of 126 COVID-19 in-patients were identified. The median age was 58 years, 45 were females (35.7%), 23% were diabetic, 45% had hypertension and 20% were obese. One-hundred-eight (85.7%) patients were phenotype B and 18 (14.2%) phenotype C. Although the latter had worse outcomes (ICU admission in 77.8% vs 45.4% and death in 66% vs 22%, OR 1.408, IC95% 3.191-5.243,  $p < 0.007$ ), this association was not maintained in the multivariate analysis OR 1.110 (IC95% 0.780 - 1.581,  $p$  de 0.555) *Conclusion:* FENCOVID phenotypes appear to discriminate a subset showing poor clinical behavior, although a milder phenotype was not described. The bivariate analysis documented an association with death or ICU admission which was not maintained in the multivariate model.

*Keywords:* Phenotype, COVID-19, Prognosis, Hospitalization, SARS-CoV-2

© 2022 Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud - FUCS.

This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

## INTRODUCCIÓN

La enfermedad por COVID 19 ocasionada por el beta coronavirus SARS-COV2 es responsable hasta la fecha de más de 246 mil millones de contagios y ha dejado a su paso alrededor de cinco millones de muertes de acuerdo con lo reportado por el Centro de Ciencia e Ingeniería de Sistemas de la Universidad Johns Hopkins.<sup>1</sup> El comportamiento de la enfermedad es variable, reportándose un amplio espectro clínico relacionado con la presentación de síntomas y el desarrollo de complicaciones<sup>2</sup>, esto sumado a la ausencia de estrategias terapéuticas efectivas, ha conducido a una fractura en la estructura de los sistemas de salud a nivel global<sup>3</sup>, incitando a las autoridades en salud pública a reorientar la distribución de recursos y maximizar esfuerzos para el desarrollo de sistemas de estratificación de la atención en salud.<sup>4</sup> La fenotipificación ha demostrado ser de utilidad para comprender la heterogeneidad de la presentación de las enfermedades y clasificar a los pacientes de acuerdo

con variables demográficas, clínicas y paraclínicas, cuya asociación con desenlaces clínicos permita tomar decisiones terapéuticas tempranas oportunas.<sup>5</sup>

Desde muy temprano y durante el curso de la pandemia se ha pretendido desarrollar sistemas de clasificación fenotípica para aquellos pacientes críticamente enfermos con o sin complicaciones<sup>6</sup>, y determinar la asociación de estos con diferentes desenlaces clínicos<sup>7</sup>, basados en parámetros objetivos de fácil obtención en centros de atención en salud. El grupo colaborativo REIPI-SEIMC COVID-19 propuso un modelo de clasificación a partir de características demográficas, signos, síntomas, hallazgos radiológicos y de laboratorio, que fue desarrollado a partir de dos cohortes españolas, con 4.035 pacientes hospitalizados en 127 centros españoles, con el cual buscaban desarrollar una herramienta probabilística simplificada de asignación fenotípica que fue denominado FEN-COVID.<sup>8</sup>

El estudio identificó tres fenotipos en los cuales las tasas de mortalidad a 30 días fueron 2.5% (IC 95% 1.4-4.3%) para el fenotipo A, 30.5% (IC 95% 28.5 – 32.6%) para el B y 60.7% (IC 95% 53.7-67.2%) para el C. El objetivo del presente estudio es llevar a cabo la aplicación de la clasificación por fenotipos de FEN-COVID en una población de pacientes hospitalizados por COVID-19 en dos hospitales latinoamericanos de tercer nivel de atención y determinar su asociación con desenlaces clínicos como complicaciones, mortalidad e ingreso a unidades de cuidado intensivo.

## MÉTODOS

Se llevó a cabo un estudio observacional de cohorte retrospectivo en el que se incluyeron pacientes hospitalizados en sala general o urgencias de dos hospitales de tercer nivel de atención con diagnóstico de COVID-19, confirmado por reacción en cadena de la polimerasa en tiempo real (RT-PCR) durante septiembre 2020 y marzo 2021. Se tomó información de aquellos pacientes cuya historia clínica se recuperó de estos dos hospitales y contó con la autorización del comité de ética e investigaciones de cada institución. Los criterios de exclusión fueron pacientes menores de 18 años, aquellos que no contaran con todas las variables predeterminadas para el uso de la calculadora de probabilidad fenotípica FEN-COVID y pacientes a quienes no se logró realizar seguimiento clínico a los 30 días de la consulta a los centros de atención en salud.

Los pacientes fueron seleccionados a partir de los censos diarios del servicio de medicina interna, que se encontraban hospitalizados en las áreas de aislamiento respiratorio bajo la sospecha o confirmación de la infección por SARS-COV2 de los hospitales de San José e Infantil Universitario de San José, Bogotá DC, Colombia, durante el tiempo de recolección. Se llevó a cabo la entrevista de los pacientes tamizados y se solicitó la firma del consentimiento informado para la vinculación al trabajo. Luego se procedió a diligenciar los datos en un formato virtual dentro de la plataforma RED CAP®, herramienta de acceso institucional. Ante la actual situación de la pandemia por COVID-19 se siguieron los protocolos de aislamiento y protección personal derivados de los consensos locales e institucionales. Se incluyeron datos de la historia clínica electrónica, como información demográfica, de presentación clínica, antecedentes y el examen físico; después se consignaron los peores resultados de laboratorio durante la hospitalización y las imágenes diagnósticas realizadas durante el mismo periodo. Cada caso recolectado se asignó a uno de tres fenotipos, según la mayor probabilidad de pertenencia al aplicar la fórmula derivada del modelo calculado por la aplicación virtual de FEN-COVID (*Phenotype-probability Calculation v 1.1.i*, accedido en <http://fen-covid.com/index.html>). Por último se consignaron los desenlaces relacionados con el ingreso a la unidad de cuidados intensivos y la muerte intrahospitalaria, así como la duración de la estancia hospitalaria.

## ANÁLISIS ESTADÍSTICO

El tamaño de la muestra fue establecido por conveniencia. La descripción de las variables cuantitativas fue presentada mediante medias y desviación estándar, para las medidas de tendencia central se utilizaron medianas y rangos intercuartílicos para las de dispersión según su distribución y las variables cualitativas se presentan con frecuencias absolutas y relativas. Se llevó a cabo un análisis bivariado mediante *T de Student* para las variables cuantitativas y *Chi* cuadrado para las cualitativas, definiendo diferencia estadística significativa con una probabilidad menor de 0.05. Se llevaron a cabo análisis bivariables tomando como variable dependiente el ingreso a unidades de cuidados intensivos o la muerte intrahospitalaria y como variables independientes la pertenencia al fenotipo C, así como edad, género, índice de masa corporal, tabaquismo, hipertensión arterial, diabetes, falla cardíaca, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, relación neutrófilos/linfocitos, creatinina, deshidrogenasa láctica, troponina C reactiva, ferritina y dímero D. En caso de que la asociación fuera significativa al obtener un valor de *p* menor de 0.5, la variable se incluyó en el análisis multivariado mediante una regresión logística múltiple.

El análisis de los datos se realizó en el programa R versión 4.0.2 (*R Foundation, Vienna, Austria*), las visualizaciones de comorbilidades, complicaciones y resultados por fenotipo clínico utilizando el paquete *circlize* para R.<sup>9</sup>

## RESULTADOS

Durante el periodo del estudio se recolectaron 143 pacientes que estuvieron hospitalizados en las dos instituciones (45 en el Hospital de San José y 98 en el Hospital Infantil Universitario de San José), de ellos se contó con la información completa para el cálculo de la probabilidad de pertenecer a los fenotipos estudiados en 126 casos entre los cuales se encontraron representados dos fenotipos clínicos: fenotipo B con 108 (85,7%) y fenotipo C con 18 (14,2%). Las características demográficas, clínicas y paraclínicas de la población incluida en este estudio están descritas en detalle en la **tabla 1**. El promedio de edad fue 58 años, sexo femenino 45 pacientes (35.7%) y el promedio de duración de síntomas se situó en 15.9 días. Los síntomas más frecuentes manifestados fueron tos (81%), disnea (81%) y anosmia y disgeusia (42,9%); las comorbilidades más frecuentes fueron hipertensión arterial (45.2%), diabetes (23%), obesidad (21%) y enfermedad pulmonar obstructiva crónica (19.0%). Los laboratorios mostraron predominio de leucocitosis y neutrofilia, así como bajos parámetros de oxigenación (PaO<sub>2</sub> 55.9 mm Hg y PaFiO<sub>2</sub> 142.6 mm Hg/%).

**Tabla 1.** Características demográficas de la población

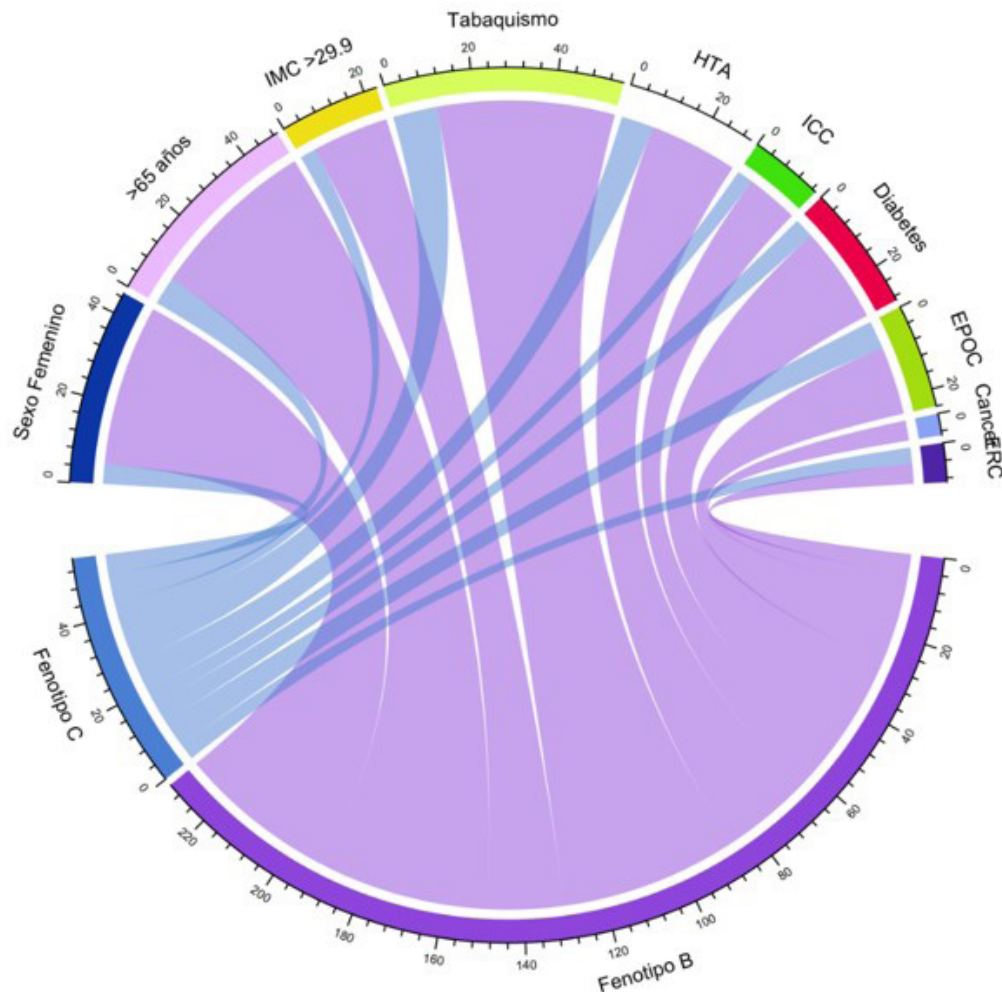
Característica	Todos los pacientes n = 126	Fenotipo B n = 108	Fenotipo C n = 18	Valor de p
Edad en años, promedio (DE)	59.3 (14.9)	58.9 (14.9)	62.1 (14.2)	0.398
Sexo femenino, n (%)	45 (35.7%)	40 (37%)	5 (27.8%)	0.555
Duración de los síntomas, días promedio (DE)	15.9 (9.9)	15.9 (10.2)	16 (8.5)	.984
Edad en años, promedio (DE)	59.3 (14.9)	58.9 (14.9)	62.1 (14.2)	0.398
Síntomas, n (%)				
Tos	102 (81%)	90 (83.3%)	12 (66.7%)	0.228
Disnea	102 (81%)	87 (80.6%)	15 (83.3%)	0.850
Anosmia y/o disgeusia	54 (42.9%)	43 (39.8%)	11 (61.1%)	0.173
Dolor abdominal	15 (11.9%)	11 (10.2%)	4 (22.2%)	0.328
Comorbilidades, n (%)				
Falla cardíaca	15 (11.9%)	11 (10.2%)	4 (22.2%)	0.473
Enfermedad pulmonar obstructiva crónica	24 (19.0%)	17 (15.7%)	7 (38.9%)	0.063
Diabetes	29 (23.0%)	24 (22.2%)	5 (27.8%)	0.156
Hipertensión arterial	57 (45.2%)	43 (39.8%)	14 (77.8%)	0.005
Hipercolesterolemia	21 (16.7%)	18 (16.7%)	3 (16.7%)	0.904
Cáncer	5 (3.9%)	5 (3.7%)	0 (0%)	0.630
Enfermedad cerebrovascular	4 (3.2%)	4 (0.9%)	0 (0%)	<0.001
Enfermedad renal crónica	9 (7.1%)	5 (4.6%)	4 (22.2%)	0.027
Obesidad	27 (21.4%)	21 (19.4%)	6 (33.3%)	0.059
Factores de riesgo, n (%)				
Índice de Charlson, promedio (DE)	2.4 (1.9)	2.3 (1.9)	3 (1.9)	0.211
Tabaquismo, n (%)	19 (15.1%)	16 (14.8%)	3 (16.7%)	0.194
Trabajador socio sanitario, n (%)	12 (9.5%)	11 (10.2%)	1 (5.6%)	0.777
Examen Físico				
Índice de masa corporal, promedio (DE)	26.4 (4.5)	25.4 (4.6)	26.3 (3.8)	0.845
Temperatura, promedio (DE)	38.1 (1.1)	38 (1.1)	38.7 (0.6)	0.002
Saturación O <sub>2</sub> , promedio (DE)	82.2 (8.4)	83.6 (6.93)	73.62 (11.46)	0.002
Laboratorios, promedio (DE)				
Leucocitos	13006.1 (6121.5)	12144.3 (5694.3)	18176.1 (6199.0)	0.001
Neutrófilos	11075.4 (5748.2)	10201.3 (5260.1)	16319.8 (5901.2)	<0.001
Neutrófilos/linfocitos	28.64 (174.4)	30.1 (187.8)	19.6 (24.0)	0.192
Presión arterial de oxígeno	55.9 (14.3)	57.3 (14.4)	48 (11.2)	0.006
Relación Pa/FiO <sub>2</sub>	142.6 (82.8)	154.4 (82.4)	73.9 (41.7)	<0.001
Creatinina	1.6 (1.8)	1.0 (0.6)	4.9 (2.7)	<0.001
Lactato deshidrogenasa	470.3 (365.5)	455.3 (382.8)	561 (228.4)	0.126
Proteína C reactiva	91.7 (88.6)	90.8 (92.1)	97.2 (65.3)	0.716
Dímero D	1017.8 (1639.4)	1041.5 (1671.4)	11532 (1422.5)	0.202
Ferritina	1250 (1148)	1173 (1193.3)	1674.8 (747.6)	0.024
Troponina	65.4 (516.9)	19.8 (97.7)	136.1 (1278.5)	0.356
GOT	94.3 (189.8)	80.6 (127.0)	167.6 (381.1)	0.413
GPT	87.72 (150.9)	78.1 (119.7)	139.2 (262.9)	0.408
Potasio	4.5 (3.4)	4.3 (3.6)	5.4 (0.7)	0.007

DE: desviación estándar. Fuente: los autores.

Como se observa en la **tabla 1**, al comparar el fenotipo C con el B, en el primero hubo mayor frecuencia de comorbilidades en especial enfermedad pulmonar obstructiva crónica (38.9% vs 15.7%, p: 0.063). Además, mostraron una tendencia a presentar mayor índice de masa corporal (26.3 k/m<sup>2</sup> vs 25.4 k/m<sup>2</sup>, p: 0.845) y temperatura (38.7° vs 38°, p: 0.002), oximetrías más bajas (73.6% vs 83.6%, p: 0.002), así mismo mayor frecuencia de síntomas extrapulmonares como anosmia, disgeusia (61.1% vs 39.8%, p: 0.173) y dolor abdominal (22.2% vs 10.2%, p: 0.328); también tuvo mayor recuento de leucocitos (18.2 10<sup>3</sup>/mm<sup>3</sup> vs 12.1 10<sup>3</sup>/mm<sup>3</sup>, p: 0.001), niveles de ferritina (1674.8 ng/mL vs 1173 ng/mL, p: 0.024), proteína C reactiva (90.8 mg/dL vs 97.2 mg/dL p: 0.716), troponina (136.1 ng/L vs 19.8 ng/L, p: 0.356), deshidrogenasa láctica (561 U/L vs 455.3 U/L, p: 0.126) y transaminasas; al mismo tiempo

peores parámetros de oxigenación como PaO<sub>2</sub> (48 mm Hg vs 57.3 mm Hg, p: 0.006), Pa/FiO<sub>2</sub> bajas (73.9 mm Hg/% vs 154.4 mm Hg/%, p: <0.001) y marcadores de lesión renal como creatinina (4.9 vs 1, p: <0.001). La distribución de características demográficas y comorbilidades se puede observar en la **figura 1**.

También se observa peor resultado en las escalas de predicción clínica de sepsis, mayor disfunción orgánica y desenlaces para el fenotipo C. predominando más casos de choque séptico (50% vs 12%, p: <0.001), lesión miocárdica (61.1% vs 21.3%, p: 0.002), sobreinfección bacteriana (72.2% vs 31.5%, p: 0.003), lesión renal aguda (77.8% vs 18.5%, p:<0.001) y coagulopatía (11.1% vs 0%, p: 0.002), de igual manera, mayor cantidad de casos con ingreso a UCI (77.8% vs 45.4%, p: 0.013) y muertes (66.7% vs 28.6%, p: <0.001) (**tabla 2 y figura 2**).

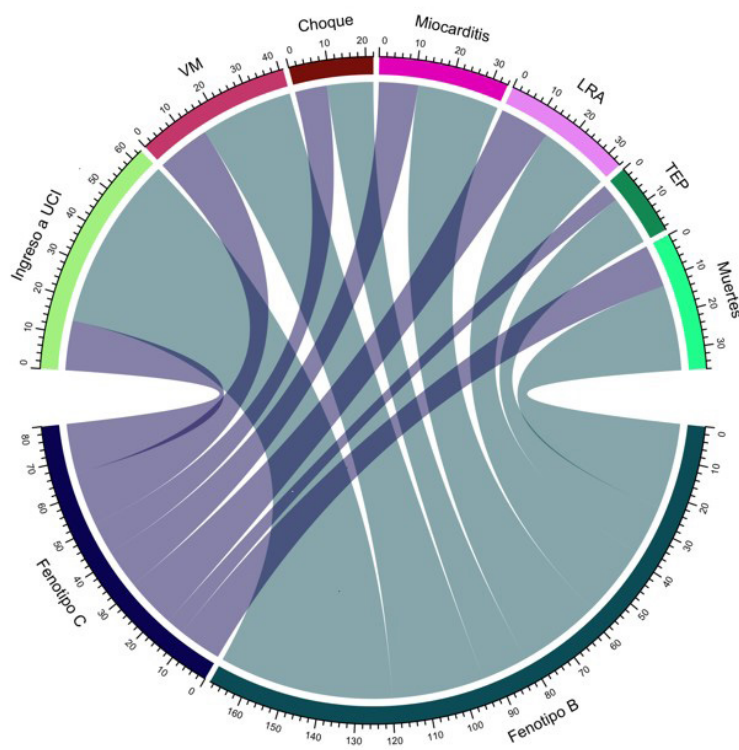


**Figura 1.** Diagrama de cuerdas con la distribución de las características demográficas y factores de riesgo dependiendo de los diferentes fenotipos. IMC: índice de masa corporal; HTA: hipertensión arterial; ICC: insuficiencia cardíaca congestiva; EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; ERC: enfermedad renal crónica. Fuente: los autores.

**Tabla 2.** Distribución de los marcadores de severidad y complicaciones durante la estancia hospitalaria

Característica	Todos los pacientes n = 126	Fenotipo B n = 108	Fenotipo C n = 18	Valor de p
Reglas de predicción clínica, promedio (DE)				
qSOFA	1.9 (0.7)	1.9 (0.7)	2.4 (0.6)	0.004
SOFA	3.9 (4.4)	3.0 (3.8)	8.3 (4.6)	<0.001
BCRSS	3.1 (1.6)	3.0 (1.7)	3.53 (1.5)	0.182
APACHE II	14.9 (8.6)	12.6 (7.9)	23.2 (5.2)	<0.001
Complicaciones, n (%)				
Choque séptico	22 (17.5%)	13 (12%)	9 (50%)	<0.001
Lesión miocárdica aguda	34 (27%)	23 (21.3%)	11 (61.1%)	0.002
Sobreinfección bacteriana	47 (37.3%)	34 (31.5%)	13 (72.2%)	0.003
Lesión renal aguda	34 (27%)	20 (18.5%)	14 (77.8%)	<0.001
Coagulopatía	2 (1.6%)	0 (0%)	2 (11.1%)	0.002
TEP	19 (15.1%)	14 (13%)	5 (27.8%)	0.250
TVP	5 (4%)	3 (2.8%)	2 (11.1%)	0.243
Compromiso del SNC	11 (8.7%)	8 (7.4%)	3 (16.7%)	0.421
Hepatopatía	6 (4.8%)	4 (3.7%)	2 (11.1%)	0.387
Desenlaces, n (%)				
Ingreso a cuidados intensivos, n (%)	63 (50%)	49 (45.4%)	14 (77.8%)	0.013
Muerte, n (%)	36 (28.6%)	24 (22.2%)	12 (66.7%)	<0.001

Fuente: los autores.



**Figura 2.** Diagrama de cuerdas con la distribución de las complicaciones dependiendo de los diferentes fenotipos. UCI: Unidad de cuidados intensivos; VM: ventilación mecánica; LRA: lesión renal aguda; TEP: tromboembolismo pulmonar. Fuente: los autores.

**Tabla 3.** Resultado de los análisis bi y multivariado con respecto a la asociación con el desenlace combinado de ingreso a cuidados intensivos o muerte intrahospitalaria

Variable	Análisis bivariado			Análisis multivariado		
	OR	IC 95%	Valor de p	OR	IC 95%	Valor de p
Edad	1.014	1.008 - 1.019	<0.001	1.010	1.003 - 1.017	0.003
Sexo	0.924	0.767 - 1.113	0.398	-	-	-
Índice de masa corporal	0.991	0.971 - 1.011	0.360	-	-	-
Tabaquismo	1.226	1.027 - 1.463	0.023	1.046	0.878 - 1.245	0.611
Hipertensión arterial	1.183	0.990 - 1.412	0.061	-	-	-
Diabetes	0.929	0.751 - 1.148	0.487	-	-	-
Falla cardíaca	1.058	0.814 - 1.374	0.669	-	-	-
Enfermedad pulmonar obstructiva crónica	1.297	1.037 - 1.621	0.022	1.146	0.912 - 1.439	0.236
Relación neutrófilos/linfocitos	1.008	1.001 - 1.013	0.014	1.002	0.996 - 1.008	0.458
Creatinina	1.057	1.005 - 1.110	0.028	1.029	0.956 - 1.108	0.433
Deshidrogenasa láctica	1.000	0.999 - 1.000	0.092	-	-	-
Troponina	1.000	0.999 - 1.000	0.293	-	-	-
Proteína C reactiva	1.001	1.000 - 1.003	0.001	1.001	1.000 - 1.002	0.028
Ferritina	1.000	0.999 - 1.000	0.053	1.000	0.999 - 1.000	0.249
Dímero D	1.000	1.000 - 1.000	0.016	1.000	0.999 - 1.000	0.263
Fenotipo C	1.408	3.191 - 5.243	0.007	1.110	0.780 - 1.581	0.555

Fuente: los autores.

Los análisis bivariados para el desenlace combinado de ingreso a UCI y muerte intrahospitalaria estuvieron asociados con edad (OR 1.014, IC 95% 1.008-1.019,  $p < 0.001$ ), tabaquismo (OR 1.226, IC 95% 1.027-1.463,  $p < 0.023$ ), enfermedad pulmonar obstructiva crónica (OR 1.297, IC 95% 1.037-1.621,  $p < 0.022$ ) y parámetros de la química sanguínea como la relación neutrófilos/linfocitos (OR 1.008, IC 95% 1.001-1.013,  $p < 0.014$ ), creatinina (OR 1.057, IC 95% 1.005-1.110,  $p < 0.028$ ), proteína C reactiva (OR 1.001, IC95% 1.000-1.1003,  $p < 0.001$ ), y ferritina (OR 1.000, IC95% 1.000-1.1000,  $p < 0.016$ ); lo mismo que la pertenencia al fenotipo C (OR 1.408, IC95% 3.191-5.243,  $p < 0.007$ ). En el análisis multivariado solo la edad (OR 1.010 IC95% 1.003-1.017  $p < 0.003$ ) y la proteína C reactiva (OR 1.001 IC95% 1.000-1.1002  $p < 0.028$ ) mostraron asociación con el desenlace, perdiéndose la significancia para el fenotipo C (OR 1.110, IC95% 0.780 - 1.581,  $p$  de 0.555) (tabla 3).

## DISCUSIÓN

Un foco de investigación activa de la actual pandemia por COVID-19 ha sido el desarrollo de estrategias para la determinación del pronóstico de los pacientes. Desde la línea tradicional de modelos basados en análisis de regresión, se

pueden identificar 232 modelos de predicción clínica en una actualización a febrero 2021 de la revisión sistemática llevada a cabo por el grupo de Wynants<sup>10</sup>; otra revisión sistemática identificó 50 modelos pronósticos basados en inteligencia artificial.<sup>11</sup>

Un enfoque alternativo lo ha constituido la búsqueda de fenotipos de presentación clínica que por lo general son basados en modelos de agrupación o clustering (por ejemplo, el método de los K vecinos, hierarchical clustering u otras técnicas de aprendizaje no supervisado) o modelos de clases latentes. Mediante este tipo de enfoque se han delimitado varios esquemas que orientan a los pacientes con COVID-19 en el entorno ambulatorio<sup>12</sup>, de hospitalización en sala general<sup>8,13-16</sup> o el de cuidados intensivos<sup>6,17</sup> así como en condiciones específicas por ejemplo, SDRA<sup>18,19</sup> o la disfunción multiorgánica.<sup>20</sup> Así mismo se han identificado diferentes procesos fisiopatológicos que conducen a COVID-19 de moderado a grave que puedan ser útiles para precisar objetivos de tratamiento y seleccionar pacientes con enfermedad COVID-19 grave para ensayos clínicos futuros.<sup>15</sup> El trabajo de Gutiérrez y col. se posiciona como uno de los más importantes en el contexto de fenotipificación de pacientes hospitalizados, que además cuenta con una validación externa sobre la cohorte COVID-19@HULP incluyendo 2.226 pacientes y aportando una herramienta virtual para el cálculo probabilístico del fenotipo denominada FEN-

COVID.<sup>8</sup> En el presente trabajo presentamos la aplicación de esta herramienta en 126 pacientes hospitalizados procedentes de dos instituciones latinoamericanas, se logró documentar la representación de dos de los tres fenotipos descritos con una preponderancia del fenotipo B (83% de los casos), algo similar a la cohorte de validación del trabajo original con 80%. Proponemos como posible causa para la falta de representación del fenotipo A en nuestra población el momento de recolección de la cohorte de pacientes situado durante el segundo pico de repunte de contagios, en el que gracias a la experiencia ya adquirida se pudo realizar la rápida derivación de los casos más leves para manejo en casa; por otro lado, los laboratorios que se introdujeron a la base de datos fueron los peores obtenidos durante la hospitalización.

De la misma forma que en el estudio original, se pudo determinar que el subgrupo perteneciente al fenotipo C ostentaba características de severidad, con tasas de complicaciones y mortalidad más altas, aunque en el análisis multivariado no se mantuviera esta asociación. La mortalidad intrahospitalaria en la cohorte de validación externa para el fenotipo B fue 23.7% y 51.4% para el fenotipo C<sup>8</sup>, en un resultado aproximado al obtenido en la presente aplicación con 22.2% y 66.7% respectivamente.

Dentro de la revisión bibliográfica realizada pudimos localizar cuatro trabajos similares que abordaron la clasificación de fenotipos en población de pacientes hospitalizados, resaltamos entre ellos el de Legrand y col. al interior del *Data Science Collaborative Group*, quienes encontraron 3 subfenotipos mediante análisis por cluster a partir de 22 variables, en una población de 608 pacientes pertenecientes a ocho hospitales de París, Francia. Para cada fenotipo determinaron la asociación del desenlace compuesto de admisión a UCI y/o muerte, con reportes de 8%, 18% y 43% para los fenotipos 1, 2 y 3 respectivamente.<sup>16</sup> Como punto para subrayar, este ensayo cuenta con una validación externa en una cohorte de 2.019 pacientes holandeses hospitalizados que mostró una distribución muy similar a la cohorte de desarrollo.<sup>7</sup>

El grupo de Luszczek<sup>14</sup> a través de un estudio retrospectivo en 1.022 pacientes provenientes de 14 hospitales de Estados Unidos identificó también 3 fenotipos clínicos denominados I, II y III, con una distribución de 236 (23%), 613 (60%) y 173 (167%) pacientes en cada fenotipo. Las complicaciones fueron mayores para el fenotipo I y los fenotipos I y II tuvieron mayor riesgo de muerte 7.30 veces (HR: 7.30, IC 95%: (3.11-17.17),  $p < 0.001$ ) y 2.57 veces (HR: 2.57, IC 95%: (1.10-6.00),  $p = 0,03$  respectivamente, comparados con el fenotipo III. El estudio con la población más extensa analizada fue el grupo de Wang<sup>13</sup>, a partir de una muestra de 2.655 pacientes para la derivación y 893 para pruebas; identificó mediante un análisis de clases latentes los siguientes cinco subfenotipos en pacientes hospitalizados: a) jóvenes, recuentos elevados de leucocitos y plaquetas; b) linfopénico de mediana edad con proteína C reactiva elevada; c) hiperinflamatorio de

mediana edad; d) anciano, leucopénico con comorbilidades; y e) ancianos, hiperinflamatorios con disfunción renal.

El tamaño de la muestra podría llegar a limitar la validez de los resultados. Los datos de laboratorios incluidos fueron los más bajos encontrados durante la hospitalización, hecho que pudo haber sido el determinante para que no se obtuviera ningún caso del fenotipo A, como se explicó antes. Como fortalezas encontramos que nuestros resultados son concordantes con otros estudios realizados en diferentes poblaciones.

En conclusión, los fenotipos identificados a partir de FEN-COVID parecen discriminar un subgrupo de pacientes que ostenta el peor comportamiento clínico, aunque no tuvo representación del fenotipo A, más leve. El análisis bivariado documentó asociación del fenotipo C con la muerte o ingreso a UCI, aunque esta asociación no se mantuvo en el modelo multivariado.

## FINANCIAMIENTO

Los autores no recibieron financiación durante la fase preanalítica (recolección de pacientes y de datos) ni para la preparación y/o publicación de este artículo.

## CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declaran no tener ningún conflicto de interés.

## AGRADECIMIENTOS

Expresamos nuestro agradecimiento a nuestras familias por la comprensión y apoyo en estos tiempos tan difíciles. Queremos, además, hacer un reconocimiento a la encomiable labor llevada a cabo por el personal sanitario y no sanitario implicado en la atención de los pacientes con COVID-19.

## REFERENCIAS

1. Dong E, Du H, Gardner L. An interactive web-based dashboard to track COVID-19 in real time. *Lancet Infect Dis.* 2020;20(5):533-534. doi: 10.1016/S1473-3099(20)30120-1
2. Chams N, Chams S, Badran R, Shams A, Araji A, Raad M, et al. COVID-19: A Multidisciplinary Review. *Front Public Health.* 2020;8:383. doi: 10.3389/fpubh.2020.00383
3. Truog RD, Mitchell C, Daley GQ. The Toughest Triage — Allocating Ventilators in a Pandemic. *N Engl J Med.* 2020;382(21):1973-1975. doi: 10.1056/NEJMp2005689
4. Firth P, Eyal N. Allocating Medical Resources in the Time of Covid-19. *N Engl J Med.* 2020;382(22):e79. doi: 10.1056/NEJMc2009666



5. Robinson PN. Deep phenotyping for precision medicine. *Hum Mutat.* 2012;33(5):777-780. doi: 10.1002/humu.22080
6. Azoulay E, Zafrani L, Mirouse A, Lengliné E, Darmon M, Chevret S. Clinical phenotypes of critically ill COVID-19 patients. *Intensive Care Med.* 2020;46(8):1651-1652. doi: 10.1007/s00134-020-06120-4
7. Schinkel M, Appelman B, Butler J, Schuurman A, Wiersinga WJ, Douma RA, et al. Association of clinical sub-phenotypes and clinical deterioration in COVID-19: further cluster analyses. *Intensive Care Med.* 2021;47(4):482-484. doi: 10.1007/s00134-021-06363-9
8. Gutiérrez-Gutiérrez B, del Toro MD, Borobia AM, Carcas A, Jarrín I, Yllescas M, et al. Identification and validation of clinical phenotypes with prognostic implications in patients admitted to hospital with COVID-19: a multicentre cohort study. *Lancet Infect Dis.* 2021;21(6):783-792. doi: 10.1016/S1473-3099(21)00019-0
9. Gu Z, Gu L, Eils R, Schlesner M, Brors B. Circlize implements and enhances circular visualization in R. *Bioinformatics.* 2014;30(19):2811-2. doi: 10.1093/bioinformatics/btu393
10. Update to living systematic review on prediction models for diagnosis and prognosis of covid-19. *BMJ.* 2021;372:n236. doi: 10.1136/bmj.n236
11. Adamidi ES, Mitsis K, Nikita KS. Artificial intelligence in clinical care amidst COVID-19 pandemic: A systematic review. *Comput Struct Biotechnol J.* 2021;19:2833-2850. doi: 10.1016/j.csbj.2021.05.010
12. Sudre CH, Lee KA, Lochlainn MN, Varsavsky T, Murray B, Graham MS, et al. Symptom clusters in Covid19: A potential clinical prediction tool from the COVID Symptom study app. *Sci Adv.* 2021;7(12):eabd4177. doi: 10.1126/sciadv.abd4177
13. Wang X, Jehi L, Ji X, Mazzone PJ. Phenotypes and Subphenotypes of Patients With COVID-19: A Latent Class Modeling Analysis. *Chest.* 2021;159(6):2191-2204. doi: 10.1016/j.chest.2021.01.057
14. Luszczyk ER, Ingraham NE, Karam BS, Proper J, Siegel L, Helgeson ES, et al. Characterizing COVID-19 clinical phenotypes and associated comorbidities and complication profiles. *PLoS One.* 2021;16(3):e0248956. doi: 10.1371/journal.pone.0248956
15. Teng C, Thampy U, Bae JY, Cai P, Dixon RAE, Liu Q, et al. Identification of phenotypes among covid-19 patients in the united states using latent class analysis. *Infect Drug Resist.* 2021;14:3865-3871. doi: 10.2147/IDR.S331907
16. Data Science Collaborative Group. Differences in clinical deterioration among three sub-phenotypes of COVID-19 patients at the time of first positive test: results from a clustering analysis. *Intensive Care Med.* 2021;47(1):113-115. doi: 10.1007/s00134-020-06236-7
17. Vasquez CR, Gupta S, Miano TA, Roche M, Hsu J, Yang W, et al. Identification of Distinct Clinical Subphenotypes in Critically Ill Patients With COVID-19. *Chest.* 2021;160(3):929-943. doi: 10.1016/j.chest.2021.04.062
18. Bos LDJ, Sjøding M, Sinha P, Bhavani S v, Lyons PG, Bewley AE, et al. Longitudinal respiratory subphenotypes in patients with COVID-19-related acute respiratory distress syndrome: results from three observational cohorts. *Lancet Respir Med.* 2021;S2213-2600(21) 00365-9. doi: 10.1016/S2213-2600(21)00365-9
19. Zhang J, Whebell SE, Sanderson B, Retter A, Daly K, Paul R, et al. Phenotypes of severe COVID-19 ARDS receiving extracorporeal membrane oxygenation. *Br J Anaesth.* 2021;126(3):e130-e132. doi: 10.1016/j.bja.2020.12.023
20. Su C, Xu Z, Hoffman K, Goyal P, Safford MM, Lee J, et al. Identifying organ dysfunction trajectory-based subphenotypes in critically ill patients with COVID-19. *Sci Rep.* 2021;11(1):15872. doi: 10.1038/s41598-021-95431-7

