

**UNIVERSIDAD NACIONAL DE SAN ANTONIO ABAD  
DEL CUSCO**

FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD

ESCUELA PROFESIONAL DE MEDICINA HUMANA



**TESIS:**

**“EVALUACIÓN DEL ÍNDICE DE ROX COMO HERRAMIENTA  
PARA LA EVALUACIÓN PRIMARIA DE PACIENTES  
HOSPITALIZADOS CON COVID-19 EN UN HOSPITAL DE  
ALTURA”**

Para optar al Título Profesional de Médico  
Cirujano

Presentado por:  
Paulo Cesar Vizcardo Zuñiga.

Asesor: Dr. Hector Danilo Villavicencio Muñoz.

**CUSCO – PERÚ**

**2021**

## CONTENIDO

### CONTENIDO

CONTENIDO.....	i
RESUMEN.....	iv
ABSTRACT.....	vi
I. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	1
I.1. DESCRIPCIÓN DE LA REALIDAD PROBLEMÁTICA.....	1
I.2. FORMULACIÓN DEL PROBLEMA.....	2
I.3. JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO DEL PROBLEMA.....	3
I.4. LIMITACIONES Y VIABILIDAD DEL ESTUDIO.....	4
II. OBJETIVOS DE LA INVESTIGACIÓN.....	5
II.1. OBJETIVO GENERAL.....	5
II.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS:.....	5
III. MARCO TEÓRICO.....	6
III.1. BASE TEÓRICA.....	6
III.2. ANTECEDENTES DE LA INVESTIGACIÓN.....	37
IV. FORMULACIÓN DE LA HIPÓTESIS.....	40
V. METODOLOGÍA.....	41
V.1. TIPO DE ESTUDIO.....	41
V.2. DISEÑO DE ESTUDIO.....	41
V.3. POBLACIÓN Y MUESTRA.....	41
V.4. CRITERIOS DE SELECCIÓN.....	42
V.5. IDENTIFICACIÓN Y OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES.....	43
V.6. TÉCNICAS E INSTRUMENTOS DE RECOLECCIÓN DE DATOS.....	46
VI. RESULTADOS.....	48
VII. DISCUSIÓN.....	56
VIII. CONCLUSIONES.....	61
IX. SUGERENCIAS.....	62
X. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	63
XI. ANEXOS.....	73

## **AGRADECIMIENTOS**

A mis padres Victoria Zuñiga Singuna de Vizcardo y Ronal Vizcardo Rozas, quienes son mi mayor soporte, quienes con paciencia y confianza me han acompañado en cada paso y con mucho amor me guiaron. A mis hermanos Juan Pablo Vizcardo Zuñiga y Ronal Vizcardo Zuñiga, quienes son como mis padres, amigos y guía.

A todos aquellos que tengo el privilegio de llamar amigos, que me han demostrado que no importa cuán largo sea el camino sino con quien vayas acompañado.

A Sharon, Adrián, Rosario, Jean Carlos, Verónica, por su tiempo, amor y amistad incondicional.

A mis docentes, quienes supieron impartir sus conocimientos con mucho respeto y entrega, quienes son un ejemplo para seguir en mi formación profesional y académica.

A mi asesor, Hector Danilo Villavicencio Muñoz, por su tiempo y valioso asesoramiento en el presente trabajo de Investigación.

A mis pacientes, quienes me enseñaron día a día y son la razón de ser de mi vocación, para quienes espero ser un alivio en su enfermedad.

A la Universidad Nacional de San Antonio Abad del Cusco, mi alma máter, siendo un gran orgullo haberme formado en sus aulas.

## **DEDICATORIA**

Dedico la presente a: A mi colegio “Humberto Luna de Calca”, porque en sus aulas di mis primeros pasos de formación académica.

Al Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins y Hospital de Quillabamba, que me abrieron sus puertas para realizar el Internado Médico Hospitalario, donde conocí personas increíbles que me motivaron y demostraron lo maravilloso que puede ser el camino.

Al Centro Federado de la Escuela Profesional de Medicina Humana, a la Asociación Científica de Estudiantes de Medicina Humana del Cusco, a las Ayudantías de Fisiología y Anatomía, por enseñarme valores que me permitan ser mejor persona, e inculcarme el deseo de luchar por lo justo, la satisfacción de compartir el conocimiento y la curiosidad por investigar.

A las futuras generaciones, quienes con mucha ilusión inician este camino, dichosos nosotros por ser quienes acompañaremos a nuestros pacientes en su enfermedad y seremos instrumentos de Dios.

JURADO A.

DR. VICTOR AQUILINO BEJAR BRAVO

DR. GUSTAVO ADOLFO CHURA CORTEZ

DRA. MARIZABEL ROZAS LA TORRE

JURADO B.

DR. NICOLÁS EDGARDO MAURICIO AGURTO

DR. MANUEL ANDRÉS MONTOYA LIZÁRRAGA

DR. RUBÉN NIETO PORTOCARRERO

## RESUMEN

### “EVALUACIÓN DEL ÍNDICE DE ROX COMO HERRAMIENTA PARA LA EVALUACIÓN PRIMARIA DE PACIENTES HOSPITALIZADOS CON COVID-19 EN UN HOSPITAL DE ALTURA”

**Introducción:** La pandemia del nuevo coronavirus (COVID-19) es responsable saturar y colapsar los servicios de salud. Esta es la razón por la que existe la necesidad de validar una herramienta rápida y sencilla para apoyar las decisiones durante el entorno hospitalario.

**Objetivo:** Determinar el valor del índice de ROX en pacientes hospitalizados con COVID-19 en un hospital a 3399 metros sobre el nivel del mar.

**Materiales y métodos:** Se evaluaron las historias clínicas de pacientes atendidos en el servicio de emergencia y hospitalizados en el área COVID-19 del Hospital Regional del Cusco del 1 junio al 31 de diciembre del año 2020. El estudio es del tipo prueba diagnóstica. Se realizó el análisis estadístico de la curva ROC para evaluar el valor pronóstico del índice de ROX para predecir el desarrollo de SDRA e intubación orotraqueal dentro de las 72 horas de la hospitalización, y las asociaciones entre el índice ROX con los valores de PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> y el porcentaje de pulmón afectado mediante el coeficiente de correlación de Spearman.

**Resultados:** Se contó con 249 pacientes, la mediana de edad fue de 57 años y el sexo masculino representó el 59%. Dentro de los síntomas, la presencia de disnea y tos representaron los síntomas más frecuentes con un 74% y 68% respectivamente. La presencia de obesidad fue la comorbilidad más prevalente seguido por la diabetes y la hipertensión arterial. Dentro de las funciones vitales la saturación de oxígeno promedio fue del 81% con una fracción inspirada del oxígeno del 28%, los valores de los gases arteriales: la PaO<sub>2</sub> 74.7 mmHg, una PaCO<sub>2</sub> 28.4 mmHg, una concentración bicarbonato de 19.6 mg/dL y una relación PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> 245.9. Un 42% de los pacientes desarrolló SDRA a las 72 horas de la hospitalización con un valor medio del índice de ROX de 12.74. El índice de ROX tuvo una sensibilidad del 94% (89-99), una especificidad del 87% (82-92), un valor predictivo positivo del 81% y un valor predictivo negativo del 96% para predecir la aparición de SDRA y una sensibilidad del 97% (94-100), una especificidad del 76% (70-82), un valor predictivo positivo del 58% y un valor predictivo negativo del 99% para predecir la intubación oro traqueal dentro de las primeras 72 horas luego de la hospitalización. Los valores de correlación Spearman mostraron una asociación directamente proporcional con los valores de PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> e inversamente proporcional con el porcentaje de pulmón afectado por la infección por COVID-19.

**Conclusión:** el índice de ROX es una herramienta eficaz y debería usarse como parámetro de atención en los contextos de atención primaria.

**Palabras clave:** Índice ROX, evaluación primaria, síndrome de dificultad respiratoria aguda, intubación orotraqueal, gasometría arterial, tomografía, SDRA y PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>.

## ABSTRACT

### " VALUATION OF THE ROX INDEX AS A TOOL FOR THE PRIMARY EVALUATION OF PATIENTS HOSPITALIZED WITH COVID-19 IN AN ALTITUDE HOSPITAL "

**Introduction:** The new coronavirus pandemic (COVID-19) is responsible for saturating and collapsing health services. This is the reason why there is a need to validate a quick and easy tool to support decisions during the hospital environment.

**Objective:** To determine the value of the ROX index in hospitalized patients with COVID-19 in a hospital at 3399 meters above sea level.

**Materials and methods:** The medical records of patients treated in the emergency service and hospitalized in the COVID-19 area of the Regional Hospital of Cusco from June 1 to December 31, 2020, were evaluated. The study is of the diagnostic test type. Statistical analysis of the ROC curve was performed to evaluate the prognostic value of the ROX index to predict the development of ARDS and orotracheal intubation within 72 hours of hospitalization, and the associations between the ROX index and PaO<sub>2</sub> / FiO<sub>2</sub> values. and the percentage of lung affected by Spearman's correlation coefficient.

**Results:** There were 249 patients, the median age was 57 years, and the male sex represents 59%. Among the symptoms, the presence of dyspnea and cough represented the most frequent symptoms with 74% and 68% respectively. The presence of obesity was the most prevalent comorbidity followed by diabetes and high blood pressure. Within the vital functions, the average oxygen saturation was 81% with an inspired fraction of oxygen of 28%, the values of arterial gases: PaO<sub>2</sub> 74.7 mmHg, PaCO<sub>2</sub> 28.4 mmHg, a bicarbonate concentration of 19.6 mg / dL and a PaO<sub>2</sub> / FiO<sub>2</sub> ratio 245.9. 42% of the patients developed ARDS 72 hours after hospitalization with a mean value of the ROX index of 12.74. The ROX index had a sensitivity of 94% (89-99), a specificity of 87% (82-92), a positive predictive value of 81% and a negative predictive value of 96% to predict the appearance of ARDS and a sensitivity of 97% (94-100), a specificity of 76% (70-82), a positive predictive value of 58% and a negative predictive value of 99% to predict gold-tracheal intubation within the first 72 hours after surgery. hospitalization. The Spearman correlation values show a directly proportional association with the PaO<sub>2</sub> / FiO<sub>2</sub> values and inversely proportional with the percentage of lung affected by COVID-19 infection.

**Conclusion:** the ROX index is an effective tool and should be used as a parameter of care in primary care settings

**Keywords:** ROX index, primary evaluation, acute respiratory distress syndrome, orotracheal intubation, arterial blood gas, tomography, ARDS and PaO<sub>2</sub> / FiO<sub>2</sub>.

## **I. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

### **I.1. DESCRIPCIÓN DE LA REALIDAD PROBLEMÁTICA**

A finales de 2019 en Wuhan, China se informó de un brote causado por un nuevo virus, el virus del síndrome respiratorio agudo severo 2 (SRAS-Cov-2) (1). Desde entonces este virus se diseminó por todo el globo y fue así que la Organización Mundial de la Salud (OMS) la catalogó como pandemia el 11 de marzo de 2020 (2). La pandemia por el nuevo coronavirus (COVID-19) a mostrando un comportamiento diferente de acuerdo a la país y la región geográfica (3). La plataforma interactiva de la Universidad Johns Hopkins (4) confirma que uno de los países más golpeados es el Perú teniendo un comportamiento distinto en cada ámbito geográfico (5).

Esta enfermedad tiene un espectro amplio de presentaciones, siendo una de estas la neumonía intersticial, caracterizada principalmente por la presencia de fiebre, tos, disnea e infiltrados bilaterales en las imágenes de tórax (6), se ha reportado que la presencia de insuficiencia respiratoria hipóxica es de solo el 19% (7,8), pero existe una proporción significativa de pacientes que acuden a los servicios de emergencia con síntomas leves y que experimentan un empeoramiento clínico repentino, inesperado y aparentemente impredecible horas después del ingreso al servicio de urgencias, lo que a menudo requiere de intervenciones rápidas para salvar sus vidas (9–11), estos pacientes pueden experimentar una presentación atípica de sus síntomas, caracterizada por síntomas aparentemente leves como un leve aumento de la frecuencia respiratoria ante una hipoxia severa. Esto probablemente se deba a su mecánica respiratoria normal o parcialmente deteriorada; esta presentación en particular se ha definido como L (es decir, baja elastancia) frente a la forma más parecida al síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA), llamada H (es decir, alta elastancia). Siendo este último, el de peor pronóstico y, en la mayoría de los casos, representa la evolución natural de la presentación L (12), esto cobra especial importancia en el contexto de una pandemia mundial, como la del COVID-19, que tiene el potencial de generar una demanda hospitalaria abrumadora (13).

Esta es la razón por la cual existe la necesidad de validar herramientas rápidas y sencillas para que el personal de salud pueda respaldar decisiones clínicas, es así como surge la idea de usar el índice de ROX (frecuencia respiratoria - oxigenación). Este índice originalmente fue descrito en el año 2016 (14) y validado para su uso en pacientes con neumonía / SDRA ingresados en la unidad de cuidados intensivos (UCI) (15–18), pero en el contexto de la pandemia por COVID-19 han mostrado su validez en entornos ajenos al de cuidados intensivos (19,20) y esta es la razón por la cual el presente estudio tiene como objetivo valorar el índice de ROX como instrumento para el pronóstico de los pacientes hospitalizado por COVID-19.



## **I.2. FORMULACIÓN DEL PROBLEMA**

### **I.2.1. PROBLEMA GENERAL:**

¿Cuál es el valor del índice de ROX en pacientes hospitalizados con COVID-19 en un hospital a 3399 metros sobre el nivel del mar?

### **I.2.2. PROBLEMAS ESPECÍFICOS:**

1. ¿Cuáles son las características clínicas en base a la edad, el sexo, los síntomas de presentación y los antecedentes patológicos de los pacientes hospitalizados con COVID-19?
2. ¿Cuáles son los signos vitales iniciales (frecuencia cardíaca, saturación de oxígeno periférico, fracción inspirada de oxígeno, presión arterial, frecuencia respiratoria y temperatura) de los pacientes hospitalizados con COVID-19?
3. ¿Cuáles son los valores de los gases arteriales iniciales de los hospitalizados con COVID-19?
4. ¿Cuáles es el compromiso del parénquima pulmonar informado por la primera tomografía del paciente hospitalizado con COVID-19?
5. ¿Con que frecuencia los pacientes recibirán intubación orotraqueal las 72 horas luego del ingreso?
6. ¿Cuál es el valor del índice de ROX de los pacientes hospitalizados por COVID-19?
7. ¿Con que frecuencia los pacientes desarrollaran SDRA a las 72 horas luego del ingreso?
8. ¿Cuál es la sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo, valor predictivo negativo y área bajo de la curva del índice de ROX para predecir el desarrollo de SDRA dentro de las 72 horas del ingreso?
9. ¿Cuál es la sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo, valor predictivo negativo y área bajo de la curva del índice de ROX para predecir que pacientes fueron intubados a las 72 horas del ingreso?
10. ¿Cuál es la asociación entre el índice de ROX y la relación PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> al ingreso?
11. ¿Cuál es la asociación entre el índice de ROX y el porcentaje de parénquima pulmonar involucrado por tomografía al ingreso?

### **I.3. JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO DEL PROBLEMA**

#### **I.3.1. MAGNITUD**

La infección por COVID-19 tiende a saturar y colapsar cualquier servicio de salud, lo que cobra gran relevancia en el contexto del Perú y en especial el departamento de Cusco que carecen de un sistema de salud robusto, lo que resalta la necesidad de validar herramientas fáciles, confiables y accesibles para ayudar a definir que pacientes realmente requieren una intervención más especializada.

#### **I.3.2. TRASCENDENCIA:**

La infección por COVID-19 es responsable de un gran número de muertes y el uso de oxígeno junto a las medidas de soporte ventilatorio temprano son el pilar del tratamiento, no obstante, la gran mayoría de los pacientes no requieren de dicha intervención. El éxito de esta intervención viene dado por reconocer de manera oportuna a la población que cumple con las características laboratoriales y de tomográficas. El índice de ROX puede ayudar a distinguir que pacientes se beneficiaran de estas intervenciones.

#### **I.3.3. APORTE DE CONOCIMIENTO:**

El índice de ROX es una herramienta relativamente nueva, su uso estaba limitado el campo de la medicina intensiva y el uso de oxígeno por cánula de alto flujo. Explorar su uso en la medicina de urgencia y la atención primaria podría permitir obtener un herramienta útil y económica.

#### **I.3.4. COMUNIDAD**

Los resultados de esta investigación se darán a conocer en la comunidad, los que nos permitirán ayudar a los servicios de atención primaria a reconocer a los pacientes que se benefician de una terapia hospitalaria más especializada.

#### **I.4. LIMITACIONES Y VIABILIDAD DEL ESTUDIO**

##### **Limitaciones:**

1. Pérdida del seguimiento de los pacientes con diagnóstico de COVID-19.
2. Datos incompletos o erróneos consignados en las historias clínicas.

##### **Validez interna**

Los instrumentos usados para las mediciones de las variables de estudio se encuentran adecuadamente validados, por lo cual se podrá atribuir la variación observada en la variable dependiente a la presencia de las variables independientes.

##### **Validez externa**

Si bien la población de estudios será homogénea, y la interpretación de los resultados tendrá mayor validez, no podrá generalizarse los resultados de nuestro estudio a la totalidad de nuestra población por la presencia de factores intervinientes que lo imposibilitan.

##### **Viabilidad:**

El Hospital Regional del Cusco es una institución que permite la realización de la investigación previa autorización de la Dirección del Hospital y Oficina de Capacitación.

Se contó con los recursos necesarios para la investigación.

## **II. OBJETIVOS DE LA INVESTIGACIÓN**

### **II.1. OBJETIVO GENERAL**

Evaluar el valor del índice de ROX en pacientes hospitalizados con COVID-19 en un hospital a 339 metros sobre el nivel del mar.

### **II.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS:**

1. Describir las características clínicas en base a la edad, el sexo, los síntomas de presentación y los antecedentes patológicos de los pacientes hospitalizados con COVID-19.
2. Describir los valores de los signos vitales iniciales (frecuencia cardíaca, saturación de oxígeno periférico, fracción inspirada de oxígeno, presión arterial, frecuencia respiratoria y temperatura) de los pacientes hospitalizados con COVID-19.
3. Describir los valores de los gases arteriales iniciales de los hospitalizados con COVID-19.
4. Describir el compromiso del parénquima pulmonar informado por la primera tomografía del paciente hospitalizado con COVID-19.
5. Describir la frecuencia con la que pacientes recibieron en intubación orotraqueal a las 72 horas luego del ingreso.
6. Determinar el valor del índice de ROX de los pacientes hospitalizados por COVID-19.
7. Determinar el porcentaje de pacientes desarrollaron SDRA a las 72 horas luego del ingreso.
8. Determinar la sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo, valor predictivo negativo y área bajo de la curva del índice de ROX para predecir el desarrollo de SDRA dentro de las 72 horas del ingreso.
9. Determinar la sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo, valor predictivo negativo y área bajo de la curva del índice de ROX para predecir que pacientes fueron intubados a las 72 horas del ingreso.
10. Determinar si existe la asociación entre el índice de ROX y la relación PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> al ingreso.
11. Determinar si existe la asociación entre el índice de ROX y el porcentaje de parénquima pulmonar involucrado por tomografía al ingreso.

### **III. MARCO TEÓRICO**

#### **III.1. BASE TEÓRICA**

##### **III.1.1. DEFINICIÓN**

Enfermedad causada por un nuevo coronavirus, el virus del síndrome respiratorio agudo severo coronavirus 2 (SARS-CoV-2), informado en Wuhan, China a finales de diciembre de 2019 (1) y definido por la organización mundial de la salud (OMS) como pandemia el 11 de marzo de 2020 (2).

##### **III.1.2. EL COVID-19 COMO PANDEMIA**

La pandemia por COVID-19 está distribuida en todo el mundo, su tasa de infección varía según la ubicación geográfica y la etapa en la que está la pandemia (3) en la mayoría de los casos ocurre en adultos (21,22). El brote se reportó por primera vez en diciembre de 2019, provincia de Hubei en Wuhan, China y fue declarada como pandemia mundial el 11 de marzo de 2020 (1) desde entonces se han reportado casos en todas las zonas habitables (2,3):

Su estado actual se puede consultar en el Centro de recursos sobre coronavirus de la Universidad Johns Hopkins (<https://coronavirus.jhu.edu/map.html>) para obtener las estadísticas actualizadas (4). Estudios serológicos en EE. UU. y Europa sugieren que se subestima la incidencia de la enfermedad, ya que no se diagnostican todos los casos de infección (23,24).

El número de reproducción básico (RO) es un valor epidemiológico para evaluar la infectividad que varía según la capacidad de transmisión por ejemplo un valor de R1 significaría que una persona infectada solo transmite el virus a otra persona, un valor R2 indica una duplicación de los individuos infectados con cada nueva transmisión. Se han descrito formas para prevenir la propagación de la infección (p. Ej., el distanciamiento social o la cuarentena) disminuyen el RO, es decir, “aplanar la curva” del número de nuevos casos. Esta pandemia tiene aproximadamente un RO de 2 a 4 (25–27).

##### **III.1.3. FACTORES DE RIESGO**

###### **Factores de riesgo reconocidos para el contagio:**

1. Toda persona en contacto cercano (menos de 2 metros) y prolongado (mayor a los 15 minutos) con un caso, definido por (28):
  - Paciente COVID-19 sintomático dentro de las 48 horas previas al inicio de los síntomas y hasta que cumplan con los criterios para el alta epidemiológica o

- Paciente con una prueba positiva para COVID-19 sin síntomas dentro de las 48 horas posteriores a la recolección de la muestra y hasta que se cumplan los criterios para el alta epidemiológica.
2. Viajar o residir en áreas con transmisión comunitaria en curso (28).

### III.1.4. ETIOLOGÍA Y PATOGENIA

#### Patógeno.

El SARS-CoV-2 es un tipo de coronavirus letal, pertenece a la familia de los virus de ARN de sentido positivo no segmentados y con envoltura que generalmente se asocia a infecciones leves del tracto respiratorio (29). Este virus es pertinente definirlo como una beta ( $\beta$ ) coronavirus. Los otros dos  $\beta$  coronavirus descritos son el SARS-CoV y el MERS-CoV, que también causaron brotes de infecciones respiratorias con potencial mortal los años 2003 y 2012, respectivamente (30). Los informes microbiológicos recientes han demostrado que el SARS-CoV-2 tiene un casi el 80% similitud con el código genético del SARS-CoV (31).

La secuenciación de su genoma muestra una identidad del 96,2% con un coronavirus de murciélago RaTG13, lo que nos hace creer que los murciélagos fueron el huésped natural más probable que dio origen al SARS-CoV-2 (31).

- La transmisión inicio entre un animal y un humano (salto de huésped) que probablemente se produjo en el mercado de productos del mar de Huanan en Wuhan, China, un mercado lugar donde se comercia animales vivos y productos del mar ("mercado húmedo") que se identificó como el punto de origen (32).
- Un estudio propone que el SARS-CoV-2 es un virus recombinante que se dio entre un coronavirus propio del murciélago y una cepa aún desconocida. Esta combinación homóloga puede haberle la capacidad al virus para infectar diferentes especies (como humanos y ciertos animales) (33).

Conforme fue avanzado la enfermedad se han descrito distintos tipos de variantes, estas se pueden agrupar como (28):

1. Variantes de interés

- Estas variantes estas asociadas con cambios en la unión del receptor, la actividad de neutralización reducida, la eficacia reducida de los tratamientos, un potencial impacto sobre el diagnóstico o un aumento previsto de la transmisibilidad o de la gravedad
- Las variantes reconocidas en este grupo son: B.1.427 (20C, Epsilon), B.1.429 (20C, Epsilon), B.1.525 (20A, Eta), B.1.526 (20C, Iota), B.1.617.1 (20A, Kappa), B.1.617.3 (20A) y P.2 (20J, Zeta)

2. Variantes de preocupación

- Estas variantes evidencian impacto en los procesos diagnósticos, tratamientos o vacunas así como un potencial aumento de la transmisibilidad o gravedad de la enfermedad
  - Las variantes pertenecientes a este grupo son:
    - i. B.1.1.7 la variante Alfa descrita por primera vez en el Reino Unido con aproximadamente un 50% más de transmisibilidad un posible aumento en la gravedad de las hospitalizaciones y las tasas de letalidad.
    - ii. P.1 la variante Gama descrita por primera vez en Japón y Brasil mostrando una disminución significativa de la susceptibilidad a la terapia con anticuerpos monoclonales combinados con bamlanivimab y etesevimab así como neutralización reducida por sueros convalecientes y post-vacunación.
    - iii. B.1.351 la variante Beta descrita por primera vez en Sudáfrica con aproximadamente un 50% más de transmisibilidad así como una disminución significativa de la susceptibilidad a la terapia con anticuerpos monoclonales combinados con bamlanivimab y etesevimab.
    - iv. B.1.429 la variante Épsilon descrita por primera vez en California, Estados Unidos con aproximadamente un 20% más de transmisibilidad y disminución moderada de la susceptibilidad a las terapias con anticuerpos monoclonales combinados con bamlanivimab y etesevimab
    - v. B.1.617.2 la variante Delta descrita por primera en India con una mayor transmisibilidad, una educación potencial de la neutralización por algunas terapias con anticuerpos monoclonal y una potencial reducción de la neutralización por sueros post vacunación.
3. Variantes de alta consecuencia
- Variantes con evidencia clara de que las medidas de prevención o contramedidas médicas han reducido significativamente su eficacia.
  - Hasta el momento de la realización del manuscrito no se describieron ninguna sepa en esta clasificación.

### **Transmisión.**

La secuenciación genética sugiere que los murciélagos son el reservorio natural del SARS-CoV-2, y se ha planteado la hipótesis de que el contagio a los humanos involucra a un huésped intermedio siendo el pangolín el animal atribuido (4), otras características de su transmisión tenemos que:

- SARS-CoV-2 se transmite de entre personas.
- Se cree que la mayor parte de la transmisión ocurre entre contactos cercanos (menor a los 2 metros) y esto se da por las gotitas respiratorias producidas cuando una persona con la infección habla, tose o estornuda.
- El contacto con fómites parecería ser una posible vía de transmisión, pero no se cree que sea la ruta principal.
- La transmisión puede ocurrir a través de aerosoles, pero no parece ser una fuente una significativa de infección.

El tiempo de vida que tiene el SARS-CoV-2 fuera del cuerpo sugiere una posible transmisión por aerosoles y fómites. La semivida estimada del SARS-CoV-2 (34):

- 6,8 horas en plástico.
- 5,6 horas en acero inoxidable.
- 3,5 horas en cartón.
- 1,1 horas en aerosol.
- 0.8 horas en cobre.

El SARS-CoV-2 se transmite entre personas que no desarrollan síntomas (4):

- La proliferación viral en el tracto respiratorio superior comienza alrededor del día 2 o 3 antes de la aparición de los primeros síntomas con una carga viral en su pico máximo alrededor del momento en que aparecen los síntomas.
- Los pacientes que son presintomáticos tienen la capacidad de transmitir el virus 1-3 días antes de desarrollar síntomas.
- Tasa de transmisión de personas con infección verdaderamente asintomática es desconocida.

### **Patogénesis.**

El SARS-CoV-2 afecta a las células de manera similar a otros coronavirus virulentos (4,35):

- La proteína de pico viral tiene una afinidad al receptor de la enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE2).
- Para poder a la célula es necesario la presencia de la serina proteasa transmembrana tipo 2 (TMPRSS2) para escindir el receptor ACE2 y activar la proteína de pico viral.
- La entrada celular ocurre por endocitosis.
- Muchos otros tipos de células co-expresan ACE2 y TMPRSS2 estas incluyen a células epiteliales alveolares pulmonares, células caliciformes nasales, células del tubo digestivo y glándulas anexas, túbulos renales proximales y podocitos.
- El mecanismo de diseminación extrapulmonar no está claro.



Al inicio de la infección, el SARS-CoV-2 infecta las células epiteliales nasales y bronquiales y los neumocitos (4,35):

- Se inicia la respuesta inflamatoria, que recluta células T, monocitos y neutrófilos.
- Las células infectadas producen factor de necrosis tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ), interleucina-1 (IL-1) e IL-6.
- La citotoxicidad directa, la apoptosis y la proliferación reducida provocan linfopenia de células T y respuesta inmune desregulada.

En etapas posteriores, la reproducción viral se acelera y la integridad de la barrera epitelial-endotelial se ve afectada (4,35):

- El SARS-CoV-2 puede causar daño directo e indirecto a las células endoteliales y trombo inflamación.
- La producción excesiva de trombina, la inhibición de la fibrinólisis y el complemento activado conducen al depósito de micro trombos y disfunción microvascular.
- Los neutrófilos dañan aún más el endotelio y tienen la capacidad de activar las vías de coagulación.

La respuesta inflamatoria desregulada ("tormenta de citocinas") (4,35):

- Los monocitos y neutrófilos reclutados se infiltran en los espacios aéreos, causando
  - engrosamiento intersticial alveolar
  - aumento de la permeabilidad vascular
  - edema pulmonar (que aparece como opacidades en vidrio esmerilado en la tomografía computarizada) y conduce a un SDRA.
- La activación del sistema quinina-caliceína que contribuye aún más a la fuga vascular local y al angioedema.
- La activación de la cascada de la coagulación que conduce a la formación de micro trombos.
- Se inicia el ciclo de endotelialitis que promueve la tromboinflamación

La desregulación del sistema renina-angiotensina-aldosterona (RAAS) también puede contribuir al daño tisular relacionado con la infección (35).

### **III.1.5. HISTORIA Y EXPLORACIÓN FÍSICA**

#### **Historia.**

Los síntomas leves-severos pueden surgir 2-14 días después de la exposición (36):

- El período medio de incubación informado es de 5 días, y casi todos los pacientes desarrollan síntomas a los 12 días.

- Los síntomas comunes incluyen:
  - Fiebre o escalofríos.
  - Tos.
  - Falta de aire o dificultad para respirar.
  - Fatiga.
  - Dolores musculares o corporales.
  - Dolor de cabeza.
  - Nueva pérdida del olfato o del gusto.
  - Dolor de garganta.
  - Congestión o secreción nasal.
  - Náuseas o vómitos.
  - Diarrea.

Estudios en china reportan que la tos, fiebre y fatiga son las características más comunes (37), aproximadamente el mas de las dos terceras partes de los casos pueden ser leves (21) siendo el síndrome del dolor torácico y la disnea los síntomas más comunes en pacientes mayores (38).

Otros síntomas reportados incluyen las manifestaciones gastrointestinales (GI) entre el 10 al 18% en pacientes con COVID-19 confirmado, que incluyen perdida del apatito, náuseas, vómitos, diarrea y dolor abdominal (39,40). Las manifestaciones neurológicas están afectan a la tercera parte de los pacientes con COVID-19, estas se dividen en las del sistema nerviosos central (mareos, cefalea, alteración en el estado de conciencia y hasta accidentes cerebro vasculares) y del sistema nervioso periférico (deterioro del gusto, olfato y visuales) (41), la disfunción olfativa tiene bastante relevancia porque está presente hasta en el 87% de los pacientes con COVID-19 (42,43) siendo altamente específica para COVID-19 en adultos que acude a emergencia (44) con una especificad del 98% y un valor predictivo positivo del 91%.

Dentro de las principales comorbilidades de los pacientes hospitalizados encontramos a la hipertensión arterial (57%), la obesidad (42%) y a la diabetes (34%), además de la suplementación de oxígeno al momento de la admisión a triaje(28%) (45).

### **Exploración física.**

Dentro de las manifestaciones que se deben buscar es la presencia de fiebre (4), luego explorar por manifestaciones cutáneas (35), dentro de los patrones de clínicos de presentación cutánea por COVID-19 informados, tenemos (46):

- Erupciones inflamatorias exantemáticas vitas en las infecciones virales y/o lesiones vasculopáticas vasculíticas.

- Las lesiones y erupciones pueden ser:
  - Erupciones de urticaria.
  - Erupciones eritematosas, maculopapulares y morbiliformes confluentes.
  - Exantemas papulo vesiculares.
- Las lesiones vasculopático/vasculíticas pueden ser:
  - Lesiones en las zonas acrales similares a los sabañones.
  - Livedo reticularis.
  - Patrón vasculítico purpúrico.

Un estudio en pacientes hospitalizados en Italia informo que las manifestaciones cutáneas fueron lesiones eritematosa, urticaria o vesículas que se informaron aproximadamente el 20% de los pacientes (47). En España se informó que las lesiones maculopapulares fueron las manifestaciones cutáneas más frecuente en los pacientes (48) y un estudio de cohorte también informo la presencia de lesiones como la varicela, caracterizada por lesiones papulo vesiculares en el tronco (49).

La presentación clínica se puede resumir en:

#### **Síntomas:**

1. A menudo asintomáticos, sobre todo en niños (8).
2. Casos sintomáticos (37,50–52):
  - Síntomas más frecuentes son: Fiebre, fatiga y tos seca.
  - Síntomas comunes son: disnea (considerado indicador temprano de deterioro), pérdida de olfato y del gusto, pérdida del apetito y mialgia.
  - Síntomas menos comunes son: diarrea y dolor abdominal, esputo, rinitis , dolor de garganta , cefalea, conjuntivitis, eventos tromboembólicos, síndrome inflamatorio multisistémico en niños (que se manifiesta con características clínicas como se ve en la “enfermedad de Kawasaki” o en el “síndrome de shock tóxico”) (53,54)

#### **Curso clínico**

La enfermedad tiene un amplio espectro de gravedad, que va de leve a crítica. Por lo general, comienza un cuadro clínico leve que tiene que progresar síntomas más graves después de aproximadamente 5 a 7 días (8,52,55).

1. Leve (80%).
  - Curso sin complicaciones sin disnea.
  - Dura de 1 a 2 semanas.
2. Moderada (15%).
  - Se desarrolla aproximadamente a los 5-7 días después del primer síntoma.
  - La enfermedad ha progreso a una neumonía.

- Los signos son: la disnea e hipoxia.
  - Dura de 3 a 6 semanas.
3. Severa o crítica (5%) (56)
- Neumonía grave (insuficiencia respiratoria), síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA), coagulopatía, shock y posiblemente síndrome de disfunción orgánica múltiple.
  - Dura de 3 a 6 semanas.

### III.1.6. DIAGNOSTICO

#### Definiciones de casos de COVID-19 de la Organización Mundial de la Salud (OMS) (57):

1. Sospecha de COVID-19 en pacientes:
  - Con un cuadro clínico compatible con enfermedad respiratoria aguda (fiebre, tos, aparición dentro de los 10 días y que requiera hospitalización) O
  - Cumplir con los criterios clínicos y epidemiológicos.
2. Los criterios clínicos incluyen
  - a. la aparición aguda de fiebre y tos o
  - b. “3 o más de los siguientes”:
    - Fiebre
    - Tos
    - Debilidad general o fatiga
    - Dolor de cabeza
    - Mialgia
    - Dolor de garganta
    - Rinitis
    - Disnea
    - Anorexia, náuseas o vómitos
    - Diarrea
    - Estado mental alterado
3. Los criterios epidemiológicos incluyen:
  - Vivir o laborar en un área con “alto riesgo de transmisión” dentro de los 14 días posteriores a la aparición de los síntomas, como entornos residenciales cerrados o entornos humanitarios, como entornos cercanos a campamentos para personas desplazadas.
  - Residir o viajar a un área con transmisión comunitaria dentro de los 14 días posteriores al inicio de los síntomas.
  - Trabajar en cualquier entorno de atención médica dentro de los 14 días previos al inicio de los síntomas.
4. COVID-19 probable en pacientes:

- que cumplen con los criterios clínicos y son un contacto de un caso probable o confirmado o epidemiológicamente vinculado a un grupo con más de un caso confirmado.
  - que cumplen con los criterios de caso sospechoso y tienen hallazgos de imagen que sugieren COVID-19.
  - con anosmia (pérdida del olfato) o ageusia (pérdida del gusto) de aparición reciente en ausencia de otra causa.
  - con muerte de otro modo inexplicable en un adulto con dificultad respiratoria anterior a la muerte y contacto con un caso probable o confirmado o vinculado epidemiológicamente a un grupo con más de un caso confirmado.
5. COVID-19 confirmado si hay evidencia pruebas de laboratorio positivo independientemente de la presentación clínica.

### **Pruebas para el diagnóstico de COVID-19**

1. Reacción en cadena de la polimerasa en tiempo real (RT-PCR) (58,59):
  - Confirma la infección activa.
  - Método: detección de las partes de la secuencia genética viral.
    - El ARN viral se transcribe en un ADN complementario y luego es amplifica con el PCR.
    - Resultado positivo de la prueba: la amplificación positiva indica la presencia del virus en la muestra del paciente.
    - Resultado negativo de la prueba: la amplificación negativa indica que no está el virus en la muestra del paciente
  - Muestra: p. Ej., Hisopos o aspirados nasales o faríngeos, esputo, lavado bronco alveolar.
  - Ventajas:
    - Los resultados disponibles en de forma prácticamente inmediata.
    - Tiene un alta sensibilidad y especificidad (60,61):
      - 1) Las tasas estimadas de falsos negativos asociados con el RT-PCR informadas fueron del 100% el día 1, y baja hasta que llega a un 20% el día 8 después de la exposición en pacientes con SARS-CoV-2 infección (62).
  - Limitaciones (63):
    - No se puede determinar si un paciente tiene inmunidad.
    - No se puede proporcionar información sobre infecciones previas.
2. Estudios serológicos (64,65):
  - Los anticuerpos contra el SARS-CoV-2 pueden revelar la exposición previa de una persona al virus durante una infección sintomática o asintomática.
  - Actualmente hay muchos esfuerzos para desarrollar pruebas de anticuerpos efectivas y garantizar un interpretación que sea correcta (66):

- Se necesitan más investigaciones, por ejemplo, para garantizar la especificidad de la prueba para el SARS-CoV-2
- El resultado de la prueba depende de las propiedades de esta y de igual forma de la prevalencia de la enfermedad en la en la población donde ser realizo la prueba.
- Una población con baja prevalencia de casos puede causar un número elevado de resultados falsos positivos.
- Los falsos positivos pueden ser peligrosos en el sentido de que las personas pueden abandonar las medidas protección (p. Ej., distanciamiento social) basándose en sensación de seguridad falsa por haber estado previamente expuestas al SARS-CoV-2.

Hasta la fecha de la redacción del manuscrito, hay pruebas que en humanos los anticuerpos contra el SARS-CoV-2 puedan proporcionar inmunidad pasiva (67).

#### **Entre los estudios serológicos disponibles para el diagnóstico tenemos:**

1. Pruebas rápidas IgM – IgG y ELISA (“Enzyme-Linked Immunosorbent Assay”) (68,69):
  - Método: Presencia de inmunoglobulinas específicas en contra el SARS-CoV-2 (anticuerpos IgM e IgG).
  - Muestra: se puede usar el suero, el plasma o la sangre total.
  - Ventajas:
    - Los resultados suelen estar disponibles en minutos
    - Ayudar a determinar la respuesta inmune y si las personas ya no son susceptibles a la infección.
    - Identidad quién puede donar plasma de convalecencia para ayudar como inmunoterapia en casos graves.
    - Uso para determinación de la prevalencia de la enfermedad para estudios epidemiológicos.
  - Limitaciones
    - No es tan sensible o específico como RT-PCR
    - No debe usar como la única prueba para el diagnóstico o exclusión COVID-19.
    - Hay un perdido de ventana, eso quiere decir que los anticuerpos aparecen hasta después de unos días luego de la infección (seroconversión). Puede dar lugar a resultados negativos durante la infección temprana.
    - Existe la posibilidad que los resultados que sean positivos pueden deberse a infecciones pasada o por otros coronavirus.
2. Pruebas de detección de antígenos (70):
  - Método: revela la presencia de antígeno específicos para el SARS-CoV-2.
  - Muestra: secreción tomada por hisopos nasales

- Ventajas:
  - Muy rápido.
  - Muy específico.
  - Menor costo en comparación con RT-PCR
- Limitaciones:
  - Menor sensibilidad en comparación a la prueba del RT-PCR.

### Otros estudios.

1. La linfopenia en pacientes con neumonía COVID-19:
  - Reportada en una cohorte de 138 adultos con una edad media de 56 años con un 54% de hombres ingresados consecutivamente en el Hospital Zhongnan en Wuhan, China. Reportaron linfopenia en el 70% de los pacientes (52).
  - Otra cohorte de 41 paciente con una media de edad 49 años con un 73% de hombres ingresados en el Hospital Jinyintan en Wuhan, China. Reporto linfopenia en el 63% de los pacientes (71).
  - También, cohorte contó con 99 pacientes con una edad media de 55 y 68% de hombres ingresados en el Hospital Jinyintan en Wuhan, China. Encontró linfopenia en el 35% de los pacientes (6).
  - Por finalizar, una cohorte de 140 adultos con una edad media de 57 años ingresados en el Hospital No. 7 de Wuhan. Informo que 75% de los pacientes tenía linfopenia (72).
2. La presencia de patrón en reloj de arena en el diafragma de dispersión diferencial de glóbulos blancos (WDF) por inmuno fluorescencia (73).
  - Basado en un estudio de cohorte de diagnóstico retrospectivo sin validación independiente.
  - Conto con la participación de 381 adultos (edad media 61 años) hospitalizados en Francia entre el 16 de marzo y el 5 de abril de 2020 con sospecha de COVID-19 y síntomas durante  $\geq 3$  días tenían hemograma completo con diagrama de dispersión WDF en el momento de la admisión.
  - El estándar de referencia fue el diagnóstico por RT-PCR y tomografía computarizada (TC) de tórax.
  - Los diagramas de dispersión WDF se evaluaron mediante microscopía óptica con un punto de corte óptimo derivado para el diagnóstico de COVID-19 fue el patrón de linfocitos en reloj de arena con  $\geq 4$  puntos en la graduación superior del diagrama de dispersión.
  - Se informó que para la detección de COVID-19, el hemograma completo con diagrama de dispersión WDF había
    - sensibilidad 85,9%.
    - especificidad 83,5%.

- valor predictivo positivo 94,3%.
- valor predictivo negativo 65%.

## Estudios de imagen.

### Tomografía

Dos estudios de cohorte diagnóstico retrospectivo llegan a la conclusión que la tomografía computarizada (TC) de tórax podría ayudar a detectar COVID-19 en áreas epidémicas, pero una alta tasa de falsos positivos puede limitar su utilidad.

1. El primero contó con la participación de 1014 pacientes entre niños y adultos de 2 a 95 años de edad (con una edad media de 51 años, siendo casi la totalidad mayores de 20 años) con sospecha de COVID-19 en Wuhan, China, del 6 de enero al 6 de febrero de 2020, que tenían tanto TC de tórax como polimerasa con transcriptasa inversa (74).
  - El intervalo de tiempo entre PCR y TC de tórax  $\leq$  7 días (intervalo medio 1 día)
  - La prevalencia de COVID-19 fue del 59%.
  - Los principales hallazgos positivos en la TC de tórax fueron la opacidad en vidrio deslustrado en el 46% y consolidaciones en el 50%; otros hallazgos incluyeron reticulación / septos interlobulillares engrosados y lesiones nodulares.
  - El resultado del rendimiento diagnóstico de la TC de tórax para la detección de COVID-19 fue:
    - Sensibilidad 97% (95% CI 95% -98%).
    - Especificidad 25% (95% CI 22% -30%).
    - Valor predictivo positivo 65% (IC 95% 62% -68%).
    - Valor predictivo negativo 83% (95% CI 76% -89%).
2. El segundo incluyó 211 adultos (mediana de edad de 51 años) con sospecha de COVID-19 en Wuhan, China, del 29 de enero al 4 de febrero de 2020, a quienes se les realizó una TC de tórax y una prueba RT-PCR para el SARS-CoV-2 de hisopos nasoroofaríngeos.
  - El intervalo de tiempo entre la RT-PCR y la TC de tórax fue  $\leq$  3 días.
  - la prevalencia de COVID-19 fue 52,6%.
  - Diagnóstico por TC de neumonía viral basado en imágenes notificadas en pacientes con COVID-19: los hallazgos compatibles con neumonía viral fueron opacidades en vidrio esmerilado múltiples, bilaterales, mal definidas o consolidación mixta con distribución periférica difusa (la consolidación pulmonar bilateral puede estar presente en pacientes con enfermedad severa).
  - El rendimiento de la TC para COVID-19 se informó de 3 maneras:
    - 1) En general:
      - Sensibilidad 97,3%.
      - Especificidad 45%.



- Valor predictivo positivo 66,2%.
- Valor predictivo negativo 93,7%.
- 2) Pacientes con fiebre (141 pacientes):
  - Sensibilidad 100%.
  - Especificidad 16,7%.
  - Valor predictivo positivo 69,9%.
  - Valor predictivo negativo 100%.
- 3) Pacientes sin fiebre (70 pacientes):
  - Sensibilidad 83,3%.
  - Especificidad 71,2%.
  - Valor predictivo positivo 50%.
  - valor predictivo negativo 92,5%.

Dos revisiones sistemáticas concluyen que dentro de los hallazgos tomográficos las opacidades bilaterales en vidrio deslustrado, parecen ser un hallazgo común en la TC de tórax en pacientes con neumonía COVID-19.

1. La primera incluyó 34 estudios retrospectivos que evaluaron 4,121 pacientes con COVID-19 en China (75), informando los hallazgos de la siguiente manera.
  - Distribución de las lesiones:
    - Lesiones bilaterales en el 73,8% (IC del 95%: 65,9% -81,1%) en el análisis de 28 estudios con 2628 pacientes.
    - Lesiones multilobares en el 67,3% (IC del 95%: 54,8% -78,8%) en el análisis de 10 estudios con 846 pacientes.
    - Lesión única en el 18,7% (IC del 95%: 14,7% -23,1%) en el análisis de 22 estudios con 1.977 pacientes.
    - Lesiones de un lóbulo en el 14,9% (IC del 95% 9,2% -21,7%) en el análisis de 9 estudios con 629 pacientes.
    - Hallazgos normales en el 8,4% (IC del 95%: 4,2% -13,9%) en el análisis de 13 estudios con 2195 pacientes.
  - Características de las lesiones:
    - Opacidades en vidrio esmerilado en el 68,1% (IC del 95%: 56,9% -78,2%) en el análisis de 26 estudios con 3574 pacientes.
    - Signo de broncograma aéreo en 44,7% (IC 95% 32,9% -56,8%) en el análisis de 15 estudios con 1.075 pacientes.
    - Patrón de pavimentación en el 35,6% (IC del 95%: 11,3% -64,8%) en el análisis de 4 estudios con 264 pacientes.
    - Consolidación en el 32% (IC del 95%: 21,5% -43,4%) en el análisis de 14 estudios con 1637 pacientes.
  - Forma de la lesión:

- Irregular en el 40,3% (IC del 95%: 29,8% -51,4%) en el análisis de 8 estudios con 2.009 pacientes.
- Signo de tela de araña en el 39,5% (IC del 95%: 27,2% -52,6%) en el análisis de 11 estudios con 806 pacientes.
- Similar a un cordón en el 36,8% (IC del 95%: 21,7% -53,4%) en el análisis de 6 estudios con 267 pacientes.
- Nodular en el 20,5% (IC del 95%: 6,8% -39,1%) en el análisis de 8 estudios con 739 pacientes.
- Signos acompañantes
  - Engrosamiento pleural en 27,1% (IC del 95%: 15,6% -40,5%) en el análisis de 9 estudios con 1077 pacientes.
  - Linfadenopatía en el 5,4% (IC del 95%: 2,2% -9,8%) en el análisis de 8 estudios con 622 pacientes.
  - Derrame pleural en 5,3% (IC 95% 3,7% -7,3%) en el análisis de 17 estudios con 1627 pacientes.

Todos los resultados están limitados por una heterogeneidad significativa.

2. El segundo evaluó 30 estudios (19 estudios de cohortes y 11 informes de casos) que incluían a 919 pacientes con COVID-19 (76), con las siguientes conclusiones:
  - Patrones comunes y distribución en la TC inicial:
    - Opacidades en vidrio esmerilado en el 88% en el análisis de 22 estudios con 393 pacientes.
    - Afectación bilateral en el 87,5% en el análisis de 12 estudios con 497 pacientes.
    - Afectación en los lóbulos posteriores en 80,4% en 1 estudio con 51 pacientes.
    - Afectación multilobar en 78,8% en el análisis de 5 estudios con 137 pacientes.
    - Distribución periférica en el 76% en el análisis de 12 estudios con 121 pacientes.
    - Consolidación en 31,8% en el análisis de 10 estudios con 204 pacientes.
3. Un estudio de cohorte mostro que las características TC pueden variar según la gravedad de la enfermedad en pacientes con neumonía por COVID-19 (77).
  - Se evaluaron 120 pacientes (edad media 45 años, 64% mujeres) con neumonía COVID-19 ingresados en un solo hospital en Wuhan, China, entre el 10 de enero y el 10 de febrero de 2020:
    - 16 pacientes estaban asintomáticos.
    - 74 pacientes tenían enfermedad leve-moderada.
    - 30 pacientes tenían enfermedad grave.
  - Se comparó las características de la TC en pacientes con enfermedad leve-moderada versus enfermedad grave:
    - Compromiso bilateral en 44% vs 93% ( $p < 0,001$ ).
    - Opacidades en vidrio esmerilado en 87% frente a 97% (no significativo).
    - Nódulos en 59% vs 40% ( $p = 0.072$ ).

- Densidades lineales en 56% vs.83% (p = 0.007).
  - Consolidación en 41% vs.83% (p <0.001).
  - Patrón de pavimentación en 10% vs 70% (p <0.001).
  - Bronquiectasias en el 7% frente al 27% (p = 0,007).
  - Derrame en 0% vs 30% (p <0,001).
  - Broncograma aérea en el 6% frente al 63% (p <0,001).
  - Pulmón blanco en 0% vs 67% (p <0,001).
  - Compromiso de 5 segmentos pulmonares en el 7% frente al 80% (p <0,001).
  - Signo de árbol en yema en 4% vs 17% (p = 0.042).
4. Un estudio de cohorte mostro que las características de la TC pueden variar entre las fases temprana y avanzada de la neumonía COVID-19 (78).
- Conto con la evaluación de 62 adultos de 30 a 77 años con neumonía COVID-19 confirmada por laboratorio en Wuhan, China, que tenían TC.
    - 40 pacientes tuvieron TC  $\leq$  7 días después del inicio de los síntomas (fase temprana).
    - 22 pacientes tuvieron TC 8-14 días después del inicio de los síntomas (fase avanzada).
  - El 83,9% tenía múltiples lesiones en la TC en general; distribución periférica de las lesiones en 77%, distribución periférica y central en 23%.
  - Las características de la TC que comparan la fase temprana con la avanzada:
    - opacidades en vidrio esmerilado en 47,5% vs.27,3% (p = 0,012).
    - opacidades en vidrio esmerilado más patrón reticular en 50% vs 86,4% (p = 0,005).
    - signo vacuolar en 40% vs 81,8% (p = 0,002).
    - estrías fibróticas en 42,5% vs 81,8% (p = 0,003).
    - broncograma aérea en 62,5% vs 90,9% (p = 0,016).
5. La Sociedad Radiológica Holandesa (NVvR) desarrolló la escala CO-RADS en un esfuerzo conjunto con Lung-RADS o BI-RADS. La escala CO-RADS discrimina el compromiso pulmonar en una escala del 1 (muy bajo) a 5 (muy alto) (79):
- Categorías de CO-RADS:
    - CO-RAS 0: "si no se puede asignar ninguna de las cinco categorías".
    - CO-RAS 1: "nivel muy bajo de sospecha de afectación pulmonar por COVID-19". Otras características incluidas son el enfisema, los nódulos perifisurales, los tumores pulmonares o la fibrosis, categorías equivalentes "negativo para neumonía".
    - CO-RAS 2: "un bajo nivel de sospecha de afectación pulmonar por COVID-19 basado en hallazgos de TC en los pulmones que son típicos de etiología infecciosa que se consideran no compatibles con COVID-19".

- CO-RAS 3: “implica hallazgos sospechosos para la afectación pulmonar de COVID-19 según las características de la TC que se pueden encontrar en otras neumonías virales o etiologías no infecciosas”. Los hallazgos son: la presencia de vidrio esmerilado perihiliar, vidrio esmerilado extenso homogéneo con o sin preservación de algunos lóbulos pulmonares secundarios, o la presencia de vidrio esmerilado junto con aumento del volumen del tabique interlobulillar con o sin derrame pleural en ausencia de otros hallazgos típicos de la TC.
- CO-RAS 4: “implica un alto nivel de sospecha de afectación pulmonar por COVID-19 según los hallazgos de la TC que son típicos de COVID-19 pero que muestran cierta superposición con otras neumonías (virales)”.
- CO-RAS 5: “implica un nivel muy alto de sospecha de afectación pulmonar por COVID-19 según los hallazgos típicos de la TC. implica un nivel muy alto de sospecha de afectación pulmonar por COVID-19 según los hallazgos típicos de la TC”.
- CO-RAS 6: “similar a BI-RADS 6, se introdujo para indicar COVID-19 comprobado como lo indica una prueba de RT-PCR positiva para ácido nucleico específico del virus”.
- Se realizó un estudio de observación en un conjunto de 105 tomografías computarizadas de tórax seleccionadas aleatoriamente obtenidas en un grupo de pacientes consecutivos que acudieron a la sala de emergencias entre el 14 de marzo de 2020 y el 25 de marzo de 2020 con sospecha de infección por SARS-CoV-2, en quienes se realizó RT-PCR realizado.
- En el estudio participaron ocho observadores de siete hospitales de los Países Bajos. Todos los observadores estaban familiarizados con la puntuación CO-RADS gracias a la experiencia clínica en la interpretación de al menos 30 tomografías computarizadas. Los observadores puntuaron CO-RADS utilizando un software de puntuación con listas desplegadas, cegados para los resultados de RT-PCR y la información del paciente, excepto la edad y el sexo. Además, fueron cegados para la prevalencia de COVID-19 en la cohorte seleccionada, el historial médico y el seguimiento clínico.
- Se calculó la kappa de Fleiss y se compararon las puntuaciones de los observadores individuales con la mediana de los siete observadores restantes.
- Los resultados fueron:
  - Hubo un acuerdo absoluto entre los observadores en 573 (68,2%) de 840 observaciones.
  - La kappa de Fleiss fue de 0,47 (intervalo de confianza (IC) del 95%: 0,45-0,47), con la kappa más alto para las categorías CO-RADS 1 (0,58, IC del 95%: 0,54 a 0,62) y 5 (0,68, IC del 95%: 0,65 a 0,72).

- El área bajo la curva (AUC) promedio “fue 0,91 (IC del 95%: 0,85-0,97) para predecir el resultado de la RT-PCR y 0,95 (IC del 95%: 0,91-0,99) para el diagnóstico clínico”.
- La tasa de falsos negativos para CO-RADS 1 “fue 9/161 (5,6%, IC del 95%: 1,0 a 10%) y la tasa de falsos positivos para CO-RADS 5 fue 1/286 (0,3%, IC del 95%: 0-1,0 %)”.

## **Ecografía pulmonar**

1. La conclusión de una revisión sistemática revelo la presencia del patrón B en la ecografía pulmonar está presente en el 97% de los adultos sintomáticos con COVID-19 confirmado (80).
  - La revisión sistemática incluye 7 estudios observacionales retrospectivos que evalúan la detección de anomalías pulmonares mediante ecografía pulmonar en el lugar de atención en 122 adultos sintomáticos con COVID-19 confirmado.
  - El patrón B definido como  $\geq 3$  líneas B en la región pulmonar, líneas B confluentes o apariencia de pulmón blanco.
  - Los hallazgos de la ecografía pulmonar fueron:
    - Patrón B en el 97% (IC del 95%: 94% -100%) en el análisis de todos los estudios.
    - Anomalías de la línea pleural en el 70% (IC del 95%: 13% -100%) en el análisis de 5 estudios.
    - Engrosamiento pleural en 54% (IC 95% 11% -95%) en el análisis de 5 estudios.
    - Consolidación subpleural o pulmonar en 39% (IC del 95% 21% -58%) en el análisis de 6 estudios.
    - Derrame pleural en el 14% (IC del 95%: 0% -37%) en el análisis de 5 estudios.
2. Un estudio de cohorte diagnostico plantea la posibilidad que la presencia de líneas B bilaterales en la ecografía pueden ayudar a diagnosticar COVID-19 en adultos que se presentan al departamento de emergencias (44).
  - El estudio evaluó 391 adultos (edad media de 62 años) que acudieron al servicio de urgencias con sospecha de COVID-19 en un centro de Francia del 9 de marzo al 4 de abril de 2020.
    - Los médicos calificaron la probabilidad clínica de COVID-19 como baja, media o alta según la historia y el examen físico.
    - 84 pacientes (22,3%) se sometieron a ecografía pulmonar.
    - 129 pacientes (33%) se sometieron a una radiografía de tórax.
  - El estándar de referencia para COVID-19 fue RT-PCR.
  - COVID-19 fue diagnosticado en el 57.6% en general y en el 56% de los pacientes que se sometieron a ultrasonido por RT-PCR.
  - Rendimiento diagnóstico de líneas B bilaterales en ultrasonido para el diagnóstico de COVID-19:

- Sensibilidad 77% (95% CI 62% -88%).
  - Especificidad 89% (95% CI 75% -97%).
  - Valor predictivo positivo 90% (95% CI 76% -97%).
  - Valor predictivo negativo 75% (95% CI 60% -87%).
3. La ecografía pulmonar tiene una sensibilidad, especificidad además de ser fácilmente reproducible para diagnosticar las principales patológicas pulmonares en pacientes con SDRA y parece ser una alternativa a la radiografía de tórax y la tomografía computarizada (81).
- Estudio prospectivo que incluyó a 32 pacientes con SDRA y 10 voluntarios donde se la comparo frente a la auscultación, la radiografía de tórax y la ecografía pulmonar con la de la tomografía computarizada.
  - Se evaluado tres patologías en 384 regiones pulmonares (12 por paciente):
    - Derrame pleural
    - Consolidación alveolar
    - Síndrome alveolar-intersticial.
  - Todos los pacientes fueron monitorizados con Swan-Ganz y catéteres arteriales. Los parámetros cardiorrespiratorios, incluidas las curvas de presión respiratoria estática-volumen, se determinaron como se describió anteriormente.
  - La auscultación: fue realizada por el mismo investigador; se examinaron sistemáticamente doce regiones pulmonares: las partes superior e inferior de las regiones anterior, lateral y posterior de las paredes torácicas izquierda y derecha con el paciente en decúbito supino. Cada auscultación se clasificó en categorías correspondientes a las definiciones propuestas por Loudon y Murphy y utilizando la terminología recomendada por la American Thoracic Society:
    - La auscultación normal se definió como la presencia de sonidos vesiculares normales en cada región examinada.
    - La auscultación sugestiva de derrame pleural se definió como la abolición de los sonidos vesiculares normales en una o varias regiones.
    - La auscultación sugestiva de consolidación alveolar se definió como la presencia en una o varias regiones de ruidos respiratorios bronquiales predominantes durante la fase inspiratoria y caracterizados por un timbre hueco o tubular.
    - La auscultación sugestiva de síndrome alveolo-intersticial se definió como la presencia en una o varias regiones de finos crepitantes durante la fase inspiratoria.
  - La radiografía: se obtuvieron radiografías portátiles anteriores antes de la TC utilizando un AMX4 (General Electric, Kawasaki, Japón) con alto voltaje (120-130 kV) que fue leído por un radiólogo independiente que no lo sabía. El parénquima pulmonar se dividió en 12 regiones por una línea axilar media cefalocaudal y una línea hiliar transversal. Las regiones pulmonares superiores se definieron como regiones pulmonares delimitadas por el ápice, la línea axilar media, la línea

mediastínica y la línea hiliar. Las regiones pulmonares laterales superior e inferior se definieron como regiones pulmonares delimitadas por el límite externo de la pared torácica, la línea axilar media y el ápice (superior) o el diafragma (inferior). El derrame pleural, la consolidación alveolar y el síndrome alveolar-intersticial se definieron según los criterios establecidos para pacientes con SDRA y utilizando la terminología recomendada por el Comité de Nomenclatura de la Sociedad Fleischner:

- El derrame pleural: se definió como la presencia en las regiones pulmonares inferiores de una opacidad homogénea en la que eran visibles marcas broncovasculares con un despuntado de la cúpula diafragmática y/o un engrosamiento de la superficie pleural lateralmente. Una opacidad grisácea en todo el hemitórax con marcas pulmonares todavía visibles también se consideró como indicativo de derrame pleural.
- La consolidación alveolar: se definió como la presencia en las regiones pulmonares inferiores de una opacidad homogénea caracterizada por el borrado de las sombras de los vasos sanguíneos y la presencia de broncograma aéreo.
- El síndrome alveolar-intersticial: se definió como la presencia en una o varias regiones pulmonares de una o más de las siguientes entidades radiológicas: líneas septales que representan tabiques interlobulillares engrosados, patrón reticulonodular.
- La ecografía: La ecografía pulmonar se realizó inmediatamente antes de la TC, con los mismos parámetros ventilatorios, por un solo operador (DL) con un Hitachi-405 (Hitachi Medical Corporation, Tokio, Japón) y una sonda microconvexa de 5 MHz y 9 cm de longitud. Las 12 regiones pulmonares de la pared torácica que se exploraron mediante auscultación también se exploraron mediante ecografía pulmonar. Para una región de interés determinada, se analizaron varios sitios. También se realizaron exámenes de ultrasonido pulmonar para un grupo de control de 10 sujetos sanos para determinar un patrón pulmonar de ultrasonido normal.
  - Patrones ecográficos pulmonares: La línea pleural se definió como una línea horizontal hiperecónica visible 0,5 cm por debajo de la línea de las costillas. Las líneas horizontales, que surgen de la línea pleural y son paralelas a ella, se denominan líneas A; las líneas verticales, que surgen de y perpendiculares a la línea pleural, se denominan líneas B o colas de cometa si alcanzaban el borde de la pantalla; y tres o más colas de cometas visibles en una imagen congelada se denominaron cohetes pulmonares.
  - Se determinó un patrón normal con los voluntarios sanos y se definió como la presencia en cada región pulmonar de deslizamiento pulmonar con líneas A.
  - El derrame pleural se definió como una colección dependiente limitada por el diafragma y la pleura, con un movimiento inspiratorio de la pleura visceral desde



la profundidad a la superficie. En el caso de derrame abundante, el pulmón consolidado y atelectásico era visible flotando en el derrame pleural.

- La consolidación alveolar se definió como la presencia en una o varias regiones pulmonares de patrón tisular cuyas dimensiones se mantuvieron sin cambios a lo largo del ciclo respiratorio. Contenía imágenes puntiformes frecuentemente hiperecoicas representativas de broncograma aéreo.
  - El síndrome alveolar-intersticial se definió como la presencia de más de dos líneas B en una región pulmonar determinada. Las líneas B separadas 7 mm correspondían a tabiques interlobulillares engrosados, y las líneas B separadas 3 mm o menos correspondían a áreas de vidrio esmerilado.
- TC torácico: cada paciente fue trasladado al departamento de radiología por dos médicos utilizando una monitorización cardiorrespiratoria adecuada. Con el paciente en decúbito supino, se realizó una exploración pulmonar desde el ápex hasta el diafragma utilizando un Tomoscan SR 7000 (Philips, Eindhoven, Países Bajos). Todas las imágenes fueron observadas y fotografiadas con un ancho de ventana de 1.600 HU y un nivel de -600 unidades Hounsfield. Las exposiciones se tomaron a 120 kV y 250 mA. El valor del tono fue 1. En cada paciente se inyectaron 80 ml de material de contraste para diferenciar los derrames pleurales de la consolidación alveolar. Las 12 regiones pulmonares exploradas mediante auscultación, radiografía de tórax y ecografía pulmonar se analizaron mediante TC: se determinaron las regiones pulmonares superior derecha e izquierda anterior, lateral y posterior y las regiones pulmonar anterior, lateral y posterior inferior derecha e izquierda. utilizando los mismos puntos de referencia anatómicos (ápice, línea axilar media, límite externo de la caja torácica, borde del mediastino y diafragma). El derrame pleural, la consolidación alveolar y el síndrome alveolar-intersticial se definieron de acuerdo con las recomendaciones de la Sociedad Fleischner.
- Derrame pleural se definió como una homogénea y periférica opacificación libre de cualquier broncograma aéreo y se caracteriza por una atenuación más baja que la atenuación de consolidación alveolar adyacente.
  - La consolidación alveolar se definió como una atenuación que oscurecía los márgenes de los vasos y las vías respiratorias asociado con la presencia de broncograma aérea.
  - El síndrome alveolar-intersticial se definió como la presencia de una o varias de las siguientes características: opacidades en vidrio deslustrado que aparecen como áreas de atenuación pulmonar aumentada nebulosa no asociada con el oscurecimiento de los vasos subyacentes, reticulación formada por innumerables sombras de líneas entrelazadas que sugieren una malla y engrosamiento del tabique que aparece como un ensanchamiento anormal de los tabiques interlobulillares colindantes con la superficie pleural visceral.



- Los resultados
  - La auscultación:
    - 61% para el derrame pleural, 36% para la consolidación alveolar y 55% para el síndrome alveolar-intersticial.
  - La radiografía de tórax:
    - 47% para el derrame pleural
    - 75% para la consolidación alveolar
    - 72% para el síndrome alveolar-intersticial.
  - La ecografía pulmonar
    - 93% para el derrame pleural
    - 97% para la consolidación alveolar
    - 95% para el síndrome alveolar-intersticial.

La ecografía pulmonar, a diferencia de la auscultación y la radiografía de tórax, podría cuantificar la extensión de la lesión pulmonar.

- La concordancia interobservador para los hallazgos ecográficos evaluados por la estadística kappa fue satisfactoria: 0,74, 0,77 y 0,73 para la detección de síndrome alveolar-intersticial, consolidación alveolar y derrame pleural, respectivamente.
4. Los pacientes hospitalizados con COVID-19, en todos los grados clínicos, presentan hallazgos patológicos de la ecografía pulmonar (LUS). La puntuación LUS inicial se correlaciona fuertemente con la eventual necesidad de ventilación mecánica invasiva y es un fuerte predictor de mortalidad. Tanto la mortalidad como la necesidad de ventilación mecánica invasiva aumentaron con la puntuación LUS inicial > 18 en comparación con la puntuación LUS menor (82).
- Se realizó un estudio retrospectivo que contó con el análisis de 120 pacientes adultos con diagnóstico de COVID-19 ingresados en la sala médica o unidad de cuidados intensivos (UCI) del Centro Médico de Tel Aviv.
  - Todos los pacientes fueron sometidos a LUS integral combinado con ecocardiografía de cabecera dentro de las 24 h del ingreso. Los pacientes que luego experimentaron un deterioro clínico se sometieron a un examen repetido. El deterioro clínico se definió como respiratorio (hipoxemia aguda de inicio reciente que requirió ventilación mecánica, oxigenación por membrana extracorpórea o ambas) o hemodinámico (hipotensión persistente que requirió vasopresores para mantener la presión arterial media  $\geq 65$  mmHg o con un nivel de lactato sérico > 2 mmol). / L a pesar de la reanimación con volumen adecuado).
  - Se realizó LUS en todos los pacientes con COVID-19 utilizando un método de seis zonas para cada pulmón que incluía una exploración de las caras anterior, anterolateral y posterolateral del tórax. Los exámenes fueron realizados por tres

cardiólogos con experiencia en grabación e interpretación de LUS utilizando el mismo equipo (CX 50, Philips Medical Systems, Bothell, WA), con la misma sonda de matriz en fase utilizada para ecocardiografía. Cada LUS dura entre 2 y 3 min, con el paciente en decúbito supino o semi-supino, omitiendo la necesidad de cambio de posición durante la exploración.

- Se empleó un sistema de puntuación para cada región y patrón de ultrasonido:
  - Líneas A (artefactos de reverberación normal de la línea pleural que cuando se acompañan de deslizamiento pulmonar corresponden a aireación normal del pulmón) eran iguales a 0 puntos.
  - Líneas B (líneas hiperecoicas verticales a la línea de la pleura, surgiendo de él y llegando al borde de la pantalla borrando las líneas A, que representan el artefacto de reverberación a través de septos interlobulillares o alvéolos edematosos) se dividieron en B1 (líneas B separadas que corresponden a una pérdida moderada de aireación pulmonar) que era igual a 1 punto, y B2 (líneas B coalescentes que corresponden a pérdida de aireación pulmonar severa) que fue igual a 2 puntos
  - Consolidación pulmonar que fue igual a 3 puntos.
  - Por lo tanto, una puntuación LUS de 0 era normal y 36 era la peor [ Consolidación pulmonar que fue igual a 3 puntos. Por lo tanto, una puntuación LUS de 0 era normal y 36 era la peor.
- Los resultados fueron:
  - La mediana de la puntuación LUS total basal fue de 15, intervalo de confianza (IQR) (7-20). La puntuación LUS basal fue de 0-18 en 80 (67%) pacientes y de 19-36 en 40 (33%) pacientes. La mayoría tenía engrosamiento pleural irregular (n=100; 83%) o consolidaciones subpleurales irregulares (n=93; 78%) en al menos una zona. La prevalencia de engrosamiento pleural, consolidaciones subpleurales y la puntuación total de LUS se correlacionaron con la gravedad de la enfermedad al ingreso.
  - El punto de corte óptimo para la puntuación LUS fue 18, utilizando el índice de Youden más alto en el análisis ROC para la mortalidad a 30 días (AUC 0,76; sensibilidad = 62%, especificidad = 74%).
  - La supervivencia se redujo con una puntuación LUS total > 18 frente a una puntuación LUS ≤ 18 (66 ± 20% frente a 88 ± 11% para la supervivencia a 30 días; p = 0,01). Tanto la mortalidad como la necesidad de ventilación mecánica invasiva aumentaron con la puntuación LUS inicial > 18 en comparación con la puntuación LUS inicial 0-18.
  - La razón de riesgo no ajustada de muerte para la puntuación LUS de alto riesgo (> 18) fue 2,65 (1,14-6,3) p= 0,02, lo que sugiere un aumento de 2,6 veces en la mortalidad con la puntuación LUS de alto riesgo, en comparación con la puntuación LUS de bajo riesgo.

### III.1.7. MANEJO DE LA ENFERMEDAD

#### Severidad de la enfermedad en adultos.

Las directrices australianas para la atención clínica de personas con COVID-19 (83), propone una forma una forma de diferenciar a los pacientes:

##### 1. Enfermedad leve.

Adultos que no presenten características clínicas que sugieran una enfermedad moderada o grave o un curso complicado de la enfermedad. Características:

- Paciente sin síntomas.
- Síntomas leves del tracto respiratorio superior.
- Tos, nueva mialgia o astenia sin nueva dificultad para respirar o una reducción en la saturación de oxígeno.

##### 2. Enfermedad moderada.

Paciente adulto estable que presenta síntomas o signos respiratorios y / o sistémicos. Capaz de mantener la saturación de oxígeno por encima del 92% (o por encima del 90% para pacientes con enfermedad pulmonar crónica) con hasta 4 L / min de oxígeno a través de cánulas nasales. Características:

- Postración, astenia grave, fiebre > 38 °C o tos persistente.
- Sinus clínicos o radiológicos de afectación pulmonar.
- Sin indicadores clínicos o de laboratorio de gravedad clínica o insuficiencia respiratoria.

##### 3. Enfermedad severa.

Pacientes adultos que cumplan cualquiera de los siguientes criterios:

- Frecuencia respiratoria  $\geq 30$  respiraciones/min.
- Saturación de oxígeno  $\leq 92\%$  en estado de reposo.
- Presión arterial parcial de oxígeno (PaO<sub>2</sub>) / fracción inspirada de oxígeno (FiO<sub>2</sub>)  $\leq 300$ .

##### 4. Enfermedad crítica.

Paciente adulto que cumple alguno de los siguientes criterios:

- Insuficiencia respiratoria:  
Aparición de insuficiencia respiratoria grave (PaO<sub>2</sub> / FiO<sub>2</sub> <200), dificultad respiratoria o síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA). Esto incluye pacientes que se deterioran a pesar de las formas avanzadas de soporte respiratorio O pacientes que requieren ventilación mecánica.
- U otros signos de deterioro significativo.
  - Hipotensión o shock.
  - Deterioro de la conciencia.
  - Otra falla orgánica.

También recomienda que las personas con COVID-19, controle los marcadores de progresión clínica, como insuficiencia respiratoria rápidamente progresiva y sepsis, especialmente en los días 5 a 10 después de la aparición de los síntomas.

National Institutes of Health (NIH) en sus pautas para el manejo de pacientes con COVID-19 (84):

1. Infección asintomática o presintomática: individuos que dan positivo en la prueba de SARS-CoV-2 mediante pruebas virológicas mediante la reacción en cadena de la polimerasa o por una prueba antigénica, pero no presentan síntomas.
2. Enfermedad leve: individuos con fiebre, tos, dolor de garganta, malestar, dolor de cabeza o dolor muscular, pero sin dificultad para respirar o imágenes anormales del tórax.
3. Enfermedad moderada: evidencia de enfermedad de las vías respiratorias inferiores por evaluación clínica o imágenes y una saturación de oxígeno  $\geq 94\%$  en el aire ambiente al nivel del mar.
4. Enfermedad grave: individuos que tienen una frecuencia respiratoria mayor a 30 respiraciones por minuto, SpO<sub>2</sub>  $< 94\%$  en el aire ambiente al nivel del mar, relación entre la presión parcial arterial de oxígeno y PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>  $< 300$  mmHg, o infiltrados pulmonares  $> 50\%$ .
5. Enfermedad crítica: individuos con insuficiencia respiratoria, shock séptico y / o disfunción multiorgánica.

### **Manejo de COVID-19 según la gravedad de la enfermedad**

#### **Para pacientes que no están hospitalizados (85,86):**

1. Brindar atención de apoyo, manejo sintomático y asesoramiento sobre cuándo buscar una evaluación en persona y cómo reducir el riesgo de transmisión.
2. Basar los planes de manejo en los signos vitales del paciente, el examen físico, los factores de riesgo para la progresión de la enfermedad y la disponibilidad de recursos de atención médica
3. Medicamentos recomendados contra:
  - No se recomiendan cloroquina o hidroxicloroquina con o sin azitromicina.
  - No se recomienda la dexametasona u otro corticosteroide sistémico en ausencia de otra indicación.
  - No se recomienda la terapia con antibióticos en ausencia de otra indicación
4. Educar a los pacientes sobre los ensayos clínicos en los que pueden ser elegibles para participar

#### **Para los pacientes que están hospitalizados pero que no requieren oxígeno suplementario (95,96):**

1. No se recomienda ningún tratamiento antivírico u otro inmunomodulador específico.
2. No se recomienda la dexametasona ni otros corticosteroides a menos que los pacientes ya estén recibiendo corticosteroides para otras indicaciones y deban continuar el tratamiento según las indicaciones de su profesional de la salud.

**Para pacientes hospitalizados que reciben oxígeno suplementario y no requieren suministro de oxígeno a través de un dispositivo de alto flujo, ventilación no invasiva, ventilación mecánica invasiva u oxigenación por membrana extracorpórea (ECMO) (95,96):**

1. Considere las siguientes opciones aceptables:
  - Remdesivir 200 mg IV durante 1 día seguido de remdesivir 100 mg IV una vez al día durante 4 días o hasta el alta para pacientes que requieren un mínimo de oxígeno suplementario.
  - Remdesivir (a la dosis y duración anteriores) más dexametasona 6 mg IV o por vía oral una vez al día durante 10 días o hasta el alta para pacientes que requieren cantidades crecientes de oxígeno suplementario.
  - Dexametasona sola si no se puede usar remdesivir.
2. consideraciones de tratamiento adicionales
  - Se pueden usar corticosteroides alternativos que incluyen prednisona, metilprednisolona o hidrocortisona si no se dispone de dexametasona.

**Para pacientes hospitalizados con necesidad de oxígeno a través de un dispositivo de alto flujo o ventilación no invasiva, pero no ventilación mecánica invasiva o ECMO (95,96):**

1. Considere las siguientes opciones aceptables:
  - Dexametasona 6 mg IV o por vía oral una vez al día durante 10 días o hasta el alta.
  - Remdesivir más dexametasona:
    - Remdesivir 200 mg IV durante 1 día seguido de remdesivir 100 mg IV una vez al día durante 4 días o hasta el alta
    - Dexametasona 6 mg IV o por vía oral una vez al día durante 10 días o hasta el alta

**Para pacientes hospitalizados que requieran ventilación invasiva o ECMO (95,96):**

1. Dexametasona 6 mg IV o por vía oral una vez al día durante 10 días o hasta el alta
2. Se puede considerar dexametasona más tocilizumab para pacientes dentro de las 24 horas posteriores a la admisión a cuidados intensivos que requieren ventilación mecánica.

3. Se pueden usar corticosteroides alternativos que incluyen prednisona, metilprednisolona o hidrocortisona si no se dispone de dexametasona.
4. El tocilizumab solo debe administrarse en combinación con dexametasona o un corticosteroide alternativo.
5. Se puede considerar remdesivir más dexametasona para pacientes intubados recientemente.
6. No se recomienda remdesivir solo.

**Manejo de la hipoxemia para pacientes que no requieran técnicas de ventilación invasiva (85–87):**

1. considerar oxígeno suplementario en pacientes con saturación periférica de oxígeno (SPO<sub>2</sub>) <92%; iniciar oxígeno suplementario en pacientes con SPO<sub>2</sub> <90%.
2. La SPO<sub>2</sub> no debe mantenerse por encima del 96% en adultos con insuficiencia respiratoria hipoxémica aguda con oxígeno.
3. considerar la cánula nasal de alto flujo (HFNC) en pacientes con insuficiencia respiratoria hipoxémica aguda a pesar de la oxigenoterapia convencional.
4. pruebas insuficientes recomiendan a favor o en contra de la posición decúbito prono despierto en adultos no intubados con COVID-19 grave.

### III.1.8. ÍNDICE DE ROX

El índice ROX (frecuencia respiratoria - oxigenación) se define como la relación entre la saturación de oxígeno periférico ( $SpO_2$ ) y una fracción de oxígeno inspirado ( $FiO_2$ ) a la frecuencia respiratoria (RR), fue descrito por primera vez por Roca et al. en 2016 (14) un estudio de cohorte observacional prospectivo bi-céntrico que incluyó a 157 pacientes con neumonía/SDRA ingresados en la unidad de cuidados intensivos (UCI) y tratados con una cánula nasal de alto flujo (HFNC). Se demostró que un índice ROX  $<4,88$ , medido 12 h después del inicio de la HFNC, se relacionó con un mayor riesgo de intubación (sensibilidad 70,1%, especificidad 72,4%). Estos mismos resultados se encontraron en un estudio observacional prospectivo multicéntrico posterior, diseñado para validar la precisión diagnóstica del índice, que incluyó a 191 pacientes con neumonía ingresados en la UCI y tratados con HFNC (15) y se llevó a cabo una segunda validación externa utilizando el estudio de cohorte FLORALI (17). El índice ROX también se aplicó como un predictor del destete exitoso de la HFNC (valor de corte  $> 9.2$ ) (16) y como un indicador para titular la  $FiO_2$  y establecer las tasas de flujo óptimas en pacientes con insuficiencia respiratoria aguda. fracaso (IRA) tratado con HFNC (18).

### III.1.9. EVALUACIÓN DE PRUEBAS DIAGNÓSTICAS

La validez de una prueba diagnóstica está definida por su capacidad para detectar correctamente si un paciente tiene o no una enfermedad y esta se expresa por los siguientes siete índices: “sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo, valor predictivo negativo, valor global de la prueba, razón de verosimilitud positiva y negativa”.

Los resultados obtenidos se expresan en una tabla de 2x2; las columnas expresan la presencia o ausencia de enfermedad y en las filas el resultado de la prueba diagnóstica evaluada (positiva o negativa). Hay que definir que cada paciente tiene una probabilidad de estar enfermo antes de la prueba (probabilidad preprueba); luego de aplicar la prueba, si su resultado es positivo la probabilidad de enfermedad aumentará, mientras que si no la probabilidad disminuirá, esta probabilidad nueva se conoce como probabilidad post-prueba (88).

RELACIÓN ENTRE RESULTADO DE UNA PRUEBA DIAGNÓSTICA Y LA PRESENCIA O AUSENCIA DE UNA ENFERMEDAD.		
RESULTADO DE LA PRUEBA	VERDADERO DIAGNÓSTICO	
	ENFERMO	SANO
POSITIVO	VP Verdadero positivo	FP Falso positivo
NEGATIVO	FN Falso negativo	VN Verdadero negativo

Fuente: Burgos ME. Cómo interpretar un artículo sobre pruebas diagnósticas.

**A) Sensibilidad:** “Es la probabilidad de clasificar correctamente a un individuo enfermo, es decir, la probabilidad de que para un sujeto enfermo se obtenga en la prueba un resultado positivo. La sensibilidad es, por lo tanto, la capacidad de la prueba para detectar la enfermedad”. Otros nombres también son la tasa o proporción de verdaderos positivos.

**B) Especificidad:** “Es la proporción de sanos que tienen una prueba negativa. Indica la proporción de individuos sanos confirmados como tales por el resultado negativo de la prueba”.

**C) Valor Predictivo Positivo (PV+):** “Probabilidad de tener la enfermedad si el resultado de la prueba diagnóstica es positivo”.

**D) Valor Predictivo Negativo (PV-):** “Probabilidad de no tener la enfermedad si el resultado de la prueba diagnóstica es negativo”.



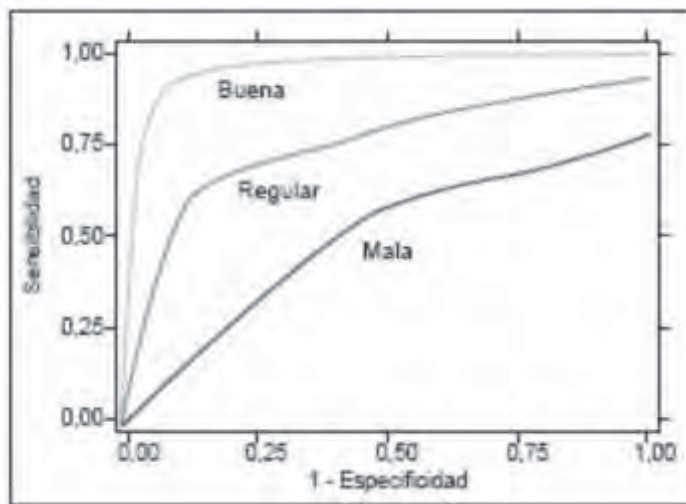
## Curva COR (Característica Operativa del Receptor)

Es una representación gráfica de la sensibilidad frente a (1- especificidad) para un sistema clasificador binario según se varía el umbral de discriminación. Otra interpretación de este gráfico es la representación de verdaderos positivos (88).

La curva COR es creciente, esto refleja que existe una relación entre la sensibilidad y especificidad. Si la prueba no es capaz de distinguir entre los grupos, la curva COR será una línea diagonal que une los vértices inferior izquierdo y superior derecho.

Las curvas COR son: “índices de la exactitud diagnóstica y proporcionan un criterio unificador en el proceso de evaluación de una prueba, debido a sus diversas aplicaciones”. El uso de las curvas COR en la evaluación de pruebas diagnósticas presenta las siguientes ventajas (88).:

1. “Son una representación fácilmente comprensible de la capacidad de discriminación de la prueba en todo el rango de puntos de corte”.
2. “Son simples, gráficas y fáciles de interpretar visualmente”.
3. No requieren un nivel de decisión particular porque está incluido todo el espectro de puntos de corte”.
4. “Son independientes de la prevalencia, ya que la sensibilidad y la especificidad se obtienen en distintos subgrupos”.



Fuente: Burgos ME. Cómo interpretar un artículo sobre pruebas diagnósticas.

## **Métodos de cálculo de la curva COR**

Métodos no paramétricos: “Se caracterizan por no hacer ninguna suposición sobre la distribución de los resultados de la prueba diagnóstica. El más simple y suele conocerse como empírico, que consiste simplemente en representar todos los pares (1- especificidad, sensibilidad) para todos los posibles valores de corte que se puedan considerar con la muestra particular de que dispongamos” (98).

## **Análisis estadístico de la curva COR**

### **Área bajo la curva:**

“El área bajo la curva COR se puede emplear como un índice conveniente de la exactitud global de la prueba: la exactitud máxima correspondería a un valor de ABC” (área bajo la curva) de 1 y “la mínima a uno de 0.5 (si fuera menor de 0.5 debería invertirse el criterio de positividad de la prueba)”.

### **Comparación de dos pruebas:**

“Cuando se dispone de dos o más pruebas para abordar el diagnóstico de un mismo problema clínico, el cálculo del ABC brinda un método conveniente para comparar globalmente su exactitud diagnóstica relativa”. En principio, al comparar dos pruebas preferiremos la que tenga mayor ABC, por ser la de mayor exactitud diagnóstica de las dos.

### **Elección del valor de corte:**

“Es imprescindible un conocimiento detallado de los riesgos y beneficios de las decisiones médicas derivadas del resultado de la prueba”.

### **Validez aceptable de un método diagnóstico:**

“No existe un parámetro guía útil para evaluar la validez aceptable de un método diagnóstico en todas las situaciones”. La aceptabilidad de la validez de una prueba depende de la enfermedad estudiada y de las condiciones reales en el medio y en la colectividad. Si lo que interesa es detectar el mayor número posible de enfermos, se debe usar una prueba con alta sensibilidad. Así se escaparán pocos, aunque se presente el sesgo de bastantes falsos positivos.

Elegiremos una prueba sensible cuando:

1. La enfermedad sea grave y no pueda pasar desapercibida.
2. La enfermedad sea tratable.

3. Los resultados falsamente positivos no supongan un problema psicológico en los individuos examinados.

Si lo que se quiere es asegurar el diagnóstico, se debe usar una prueba cuya especificidad sea máxima. Utilizaremos una prueba lo más específico posible cuando:

1. La enfermedad sea importante, pero difícil de curar o incurable.
2. Los resultados falsamente positivos puedan suponer un problema psicológico para el individuo examinado y el tratamiento traer consecuencias graves.

## III.2. ANTECEDENTES DE LA INVESTIGACIÓN

### III.2.1. INTERNACIONALES

**Gianstefani A. y cols. “Papel del índice ROX en la primera evaluación de pacientes con COVID-19 en el servicio de urgencias” (Italia-2021)**, un estudio observacional prospectivo monocéntrico, realizado en el servicio de urgencia del Hospital Sant’Orsola-Malpighi en Bolonia, Italia, del 13 de marzo al 3 de abril de 2020 cuyo objetivo del estudio fue evaluar la precisión del índice ROX para predecir la hospitalización y la mortalidad en pacientes con diagnóstico de COVID-19 en el servicio de urgencias. Se inscribieron quinientos cincuenta y cuatro pacientes consecutivos con COVID-19 y se calculó el índice ROX. Los pacientes fueron seguidos hasta el alta hospitalaria o la muerte. Un valor del índice ROX  $<25,7$  se asoció con la hospitalización (área bajo la curva [AUC] = 0,737, IC del 95%: 0,696–0,779,  $p < 0,001$ ). El índice ROX  $<22,3$  se relacionó estadísticamente con una mayor mortalidad a los 30 días (AUC = 0,764, IC del 95%: 0,708–0,820,  $p < 0,001$ ). Ocho pacientes fueron dados de alta y regresaron al servicio de urgencias en los 7 días siguientes, su índice ROX medio fue 30,3 (6,2; rango 21,9-39,4) en la primera evaluación y 24,6 (5,5; 14,5-29,5) en la segunda evaluación ( $p = 0,012$ ). En conclusión el índice ROX, junto con los hallazgos de laboratorio, imagenológicos y clínicos, se correlacionó con la necesidad de ingreso hospitalario, ventilación mecánica y riesgo de mortalidad en pacientes con COVID-19 (19).

**Zaboli A. y cols. “El índice ROX puede ser una herramienta útil para la evaluación de triaje de pacientes con COVID - 19 con disnea” (Italia-2021)**, un estudio retrospectivo, observacional y multicéntrico, conto con la participación de los pacientes que fueron diagnosticados por SARS-CoV-2 y síntomas respiratorios agudos en tres servicios de urgencias en el norte de Italia entre el 20 de marzo de 2020 y el 31 de mayo de 2020, cuyo objetivo fue evaluar si la aplicación de una herramienta no invasiva, como el índice de proporción de saturación de oxígeno (ROX), durante la clasificación, puede identificar a los pacientes con COVID - 19 con alto riesgo de desarrollar síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA). Se inscribieron un total de 273 pacientes con infección confirmada por SARS-CoV-2. La capacidad predictiva de ROX para el riesgo de desarrollar SDRA en 72 h después de la evaluación de triaje se asoció con un área bajo la característica operativa del receptor (AUROC) de 0,845 (0,797-0,892,  $p < 0,001$ ). En conclusión el índice ROX mostró ser una buena capacidad para identificar a los pacientes de triaje con alto riesgo evolutivo (89).

**Suliman L. y cols. “Validez del índice ROX en la predicción del riesgo de intubación en pacientes con neumonía COVID-19” (Egipto-2021)**, un estudio diagnóstico, que evaluó 69 pacientes COVID-19 positivos para RT-PCR con evidencia radiológica de neumonía que asistieron a diferentes lugares de cuarentena en Egipto desde abril de 2020 hasta junio de 2020, cuyo objetivo fue validar la precisión diagnóstica del índice ROX para la predicción del resultado de la neumonía COVID-19 (la necesidad de intubación) y, además, para subrayar la asociación significativa del índice ROX con datos clínicos, radiológicos y demográficos. Se analizaron 69 pacientes, el 78,3% es hombre. Se analizaron AUROC para ROX 1, 2, 3 como predictores de intubación han mostrado (AUC, valor p): (0.897,  $\leq 0.001$ ), (0.896,  $\leq 0.001$ ), (0.967,  $\leq 0.001$ ), respectivamente. Los puntos de corte de ROX.1, ROX.2 y ROX.3 fueron  $\leq 25,26$  (90,2% de sensibilidad y 75% de especificidad),  $\leq 21,34$  (90% de sensibilidad y 75% de especificidad). y  $\leq 11,71$  (90% de sensibilidad y 100% de especificidad). En conclusión el índice de ROX es una herramienta prometedora no invasiva simple para predecir la interrupción de la terapia de oxígeno de alto flujo y podría usarse en la evaluación del progreso y el riesgo de intubación en pacientes con COVID-19 con neumonía (20).

**Vega ML. y cols. “Neumonía COVID-19 e índice ROX: es hora de establecer un nuevo umbral para los pacientes ingresados fuera de la UCI” (Italia 2021)**, un estudio de análisis observacional retrospectivo de datos recopilados prospectivamente, que evaluó a 120 de los pacientes confirmados con COVID-19 sometidos a HFNC de marzo a agosto de 2020, cuyo objetivo fue verificar si el índice ROX es un predictor preciso del fracaso de la HFNC para los pacientes con COVID-19 tratados fuera de la unidad de cuidados intensivos (UCI). Se realizó el análisis ROC y se identificó el índice ROX de 12 horas como el mejor predictor de intubación con un AUC de 0,7916 [IC 95% 0,6905-0,8927] y un umbral de 5,99 con una especificidad 96% y una sensibilidad 62%. En conclusión el índice ROX puede ser útil para orientar a los médicos en su decisión de intubar pacientes, especialmente en pacientes con IRA moderada, por lo tanto tratados fuera de la UCI (90).

**Power E. y cols. “El índice ROX tiene mayor validez predictiva que NEWS2 para el deterioro en Covid-19” (UK 2021)**, un estudio de cohorte retrospectivo, siendo 708 pacientes los que se incluyeron en el análisis, cuyo objetivo fue describir los antecedentes fisiológicos del deterioro, probar la validez predictiva de NEWS2 y compararlo con el índice ROX. El resultado primario fue una combinación de paro cardíaco, admisión a cuidados intensivos no planificada o muerte dentro de las 24 horas. Se determinó el área bajo la curva de 0,815 (95% CI 0,804-0,826) para NEWS2 y 0,848 (95% CI 0,837-0,858) para ROX. NEWS2 puede tener un rendimiento deficiente en Covid-19 debido a las limitaciones intrínsecas del diseño y la fisiopatología única de la enfermedad. Un índice simple que utiliza parámetros respiratorios puede superar a NEWS2 en la predicción de eventos adversos.

### III.2.2. NACIONALES

**Porras M. y cols. “Índice de Rox como predictor de mortalidad en pacientes de altura diagnosticados con COVID 19 en el Hospital Regional Docente Clínico Quirúrgico Daniel Alcides Carrión – 2020” (Perú 2021)**, una tesis publicada en el repositorio de la Universidad Nacional del Centro Del Perú, el estudio fue diagnóstico. Conto con la participación de 213 pacientes diagnosticados con COVID-19, durante los meses de junio a setiembre del 2020 que acudieron al Hospital Daniel Alcides Carrión de Huancayo. Cuyo objetivo fue determinar la validez del índice de Rox como predictor de mortalidad en pacientes procedentes de altura diagnosticados con COVID-19. Teniendo como resultados que para un valor menor a 11.02 el índice de ROX tenía una sensibilidad 80.2%; una especificidad 67.2%, VPP 64.6%, VPN 82%, AUC =0.793, IC 95%:0.73-0.85. Llegándose a la conclusión que el índice de ROX en pacientes diagnosticados de covid-19 es un predictor de mortalidad a los 30 días en pacientes de altura y puede contribuir a brindar atención oportuna a pacientes con alto riesgo de fallecimiento (91).

#### **IV. FORMULACIÓN DE LA HIPÓTESIS**

**H0:** El índice de ROX no se correlaciona con la predicción del desarrollo del síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA), intubación orotraqueal en las 72 horas de evaluación del triaje, los valores de gasometría arterial (especialmente el valor de  $PaO_2/FiO_2$ ) y el porcentaje de parénquima pulmonar implicado en el proceso inflamatorio relacionado con COVID - 19 en pacientes atendidos en el servicio de emergencia del hospital Regional del Cusco, 2020.

**Hi:** El índice de ROX se correlaciona con la predicción del desarrollo del síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA), intubación orotraqueal en las 72 h de evaluación del triaje, los valores de gasometría arterial (especialmente el valor de  $PaO_2/FiO_2$ ) y el porcentaje de parénquima pulmonar implicado en el proceso inflamatorio relacionado con COVID - 19 en pacientes atendidos en el servicio de emergencia del hospital Regional del Cusco, 2020.

## V. METODOLOGÍA

### V.1. TIPO DE ESTUDIO

El presente estudio es del tipo observacional, analítico, retrospectivo, de pruebas diagnósticas.

### V.2. DISEÑO DE ESTUDIO

Este estudio es observacional retrospectivo y evaluara a todos los pacientes que fueron atendidos por la infección del SARS-CoV-2 en el servicio de emergencia y hospitalizados en el área COVID-19 del hospital Regional del Cusco 1 de junio de 2020 y el 31 de diciembre de 2020.

### V.3. POBLACIÓN Y MUESTRA

#### **Población:**

Pacientes hospitalizados con el diagnostico por COVID-19 en el hospital Regional del Cusco 1 de junio de 2020 y el 31 de diciembre de 2020.

#### **Muestra:**

Pacientes hospitalizados con el diagnostico por COVID-19 en el hospital Regional del Cusco 1 de junio de 2020 y el 31 de diciembre de 2020 que cumplan con los criterios de selección.

#### **Tamaño muestral:**

El tamaño de muestra se calculó usando el programa Epidat 4 (Figura 1) De acuerdo a la literatura revisada, el Área Bajo la Curva (AUC) para el índice de ROX oscila entre 0,845 (0,797-0,892) para la predicción para el riesgo de desarrollar SDRA dentro de las 72 horas con una sensibilidad esperada del 80% y una especificidad esperada 94%, con una prevalencia del 36.5% (89).

---

**Figura 1: Tamaño mínimo de la muestra**

**Tamaños de muestra. Pruebas diagnósticas:**

**Datos:**

Sensibilidad esperada:	80,000%
Especificidad esperada:	94,000%
Prevalencia de la enfermedad:	36,500%
Nivel de confianza:	95,0%

**Resultados:**

Precisión (%)	Tamaño de la muestra
9,000	208

---

**Fuente: Epidat 4**

---



Considerando el valor absoluto del intervalo de confianza, se consideró una precisión del 9% por lo que se requerirá evaluar 208 pacientes hospitalizados, se considerando la posibilidad de errores en los datos de las historias clínicas y pérdida de datos de hasta un 20% y se estimó que el número mínimo de pacientes a evaluar es de 250.

**Unidad de Muestreo:** área COVID-19 del Hospital Regional del Cusco.

**Unidad de Observación:** área COVID-19 del Hospital Regional del Cusco.

**Unidad de Análisis:** área COVID-19 del Hospital Regional del Cusco.

**Unidad de Información:** paciente hospitalizado con COVID-19 en el área COVID-19 del Hospital Regional del Cusco.

**Técnica de muestro:** Probabilístico, aleatorizado.

**Ubicación de estudio:** Hospital Regional del Cusco.

**Periodo del estudio:** 1 de junio a 31 de diciembre 2020.

#### **V.4. CRITERIOS DE SELECCIÓN**

##### **Criterios de Inclusión:**

- Pacientes mayores de 18 años hospitalizados con diagnóstico de COVID-por prueba antigénica o PCR-RT.

##### **Criterios de exclusión:**

- Pacientes embarazadas
- Pacientes trasladados de otros hospitales.
- Pacientes ingresados con diagnósticos que requieran intervención quirúrgica de emergencia.
- Pacientes que llegaron al servicio de emergencia ya intubados.
- Datos de alta o fallecidos antes de las 72 horas.

## V.5. IDENTIFICACIÓN Y OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES

### Variable Independiente:

1. Puntaje del índice de ROX.

### Variable Dependiente:

1. Desarrollo de síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA) dentro de las 72 horas de la hospitalización.
2. Intubación orotraqueal dentro de las 72 horas de la hospitalización.
3. Gases arteriales (PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>)
4. El porcentaje de parénquima pulmonar implicado en el proceso inflamatorio relacionado con COVID-19.

### Variables Intervinientes:

1. Características clínicas
  - a. Edad
  - b. Sexo
  - c. Síntomas:
    - i. Fiebre
    - ii. Tos
    - iii. Disnea
    - iv. Gastroenterológico
    - v. Deterioro cognitivo
2. Signos vitales
  - a. Frecuencia cardíaca (FC)
  - b. Saturación de oxígeno periférico (StO<sub>2</sub>)
  - c. Fracción inspirada de oxígeno (FiO<sub>2</sub>)
  - d. Presión arterial sistólica (PAS)
  - e. Presión arterial diastólica (PAD)
  - f. Frecuencia respiratoria (FR)
  - g. Temperatura (T°)
3. Antecedentes patológicos: definido por el Índice de comorbilidad de Elixhauser (92)
  - a. Enfermedad pulmonar
  - b. Enfermedad isquémica del corazón (SCA)
  - c. Nefropatía
  - d. Insuficiencia cardíaca crónica (IC)
  - e. Enfermedad cerebro vascular (Stroke)
  - f. Hipertensión
  - g. Obesidad
  - h. Diabetes
  - i. Cáncer
4. Gases arteriales
  - a. pH
  - b. PaCO<sub>2</sub>
  - c. PaO<sub>2</sub>
  - d. HCO<sub>3</sub>

VARIABLE	DEFINICIÓN CONCEPTUAL	NATURALEZA DE LA VARIABLE	FORMA DE MEDICIÓN	INDICADOR	ESCALA DE MEDICIÓN	INSTRUMENTO Y PROCEDIMIENTO DE MEDICIÓN	EXPRESIÓN FINAL DE LA VARIABLE	DEFINICIÓN OPERACIONAL DE LA VARIABLE
Índice de ROX	Relación entre la saturación de oxígeno periférico (SpO <sub>2</sub> ) y una fracción de oxígeno inspirado (FIO <sub>2</sub> ) a la frecuencia respiratoria (RR)	Cuantitativo	Indirecto	$ROX = \frac{(SpO_2/FIO_2)}{RR}$	Continua	Ficha de recolección de datos	Valor numérico	Calculado a partir datos registrados en la ficha de atención en emergencia en la historia clínica
Síndrome de dificultad respiratoria aguda	Criterios de Berlín: infiltración pulmonar bilateral en el examen radiológico pulmonar (tomografía computarizada [TC] o radiografía de tórax), la ausencia de insuficiencia cardíaca y la presencia de la presión parcial de O <sub>2</sub> (PaO <sub>2</sub> ) / Índice de FIO <sub>2</sub> ≤300	Cualitativo	Indirecto	2 de 3 criterios de Berlín dentro de las 72 horas del triaje	Nominal	Ficha de recolección de datos	Síndrome de dificultad respiratoria aguda: 1. Si 2. No	Se obtiene de los datos registrados en la historia clínica hasta el tercer día (72h) luego de la hospitalización
Intubación orotraqueal	Colocación de un tubo de plástico flexible en la tráquea para mantener una vía aérea abierta	Cualitativo	Indirecto	Paciente intubado dentro de las 72 horas del triaje	Nominal	Ficha de recolección de datos	Intubación orotraqueal: 1. Si 2. No	Se obtiene de los datos registrados en la historia clínica.

VARIABLE	DEFINICIÓN CONCEPTUAL	NATURALEZA DE LA VARIABLE	FORMA DE MEDICIÓN	INDICADOR	ESCALA DE MEDICIÓN	INSTRUMENTO Y PROCEDIMIENTO DE MEDICIÓN	EXPRESIÓN FINAL DE LA VARIABLE	DEFINICIÓN OPERACIONAL DE LA VARIABLE						
Gases arteriales	<table border="1"> <tr> <td rowspan="5">Pruebas que se realizan analizando sangre arterial</td> <td>Relación entre presión arterial oxígeno y fracción inspirada de oxígeno (PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>)</td> </tr> <tr> <td>pH</td> </tr> <tr> <td>Presión arterial de oxígeno (PaO<sub>2</sub>)</td> </tr> <tr> <td>Presión arterial de dióxido de carbono (PaCO<sub>2</sub>)</td> </tr> <tr> <td>Concentración de bicarbonato (HCO<sub>3</sub>)</td> </tr> </table>	Pruebas que se realizan analizando sangre arterial	Relación entre presión arterial oxígeno y fracción inspirada de oxígeno (PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> )	pH	Presión arterial de oxígeno (PaO <sub>2</sub> )	Presión arterial de dióxido de carbono (PaCO <sub>2</sub> )	Concentración de bicarbonato (HCO <sub>3</sub> )	Cuantitativo	Indirecto	Valores en los exámenes de AGA en el servicio de emergencia	Continua	Ficha de Recolección de datos	<p>Gases arteriales</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub></li> <li>2. pH</li> <li>3. PaO<sub>2</sub> (mmHg)</li> <li>4. PaCO<sub>2</sub> (mmHg)</li> <li>5. HCO<sub>3</sub> (mEq/L)</li> </ol>	Valores consignados a partir de la primera prueba de gases arteriales dentro del primer día de la hospitalización consignadas en la historia clínica
Pruebas que se realizan analizando sangre arterial	Relación entre presión arterial oxígeno y fracción inspirada de oxígeno (PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> )													
	pH													
	Presión arterial de oxígeno (PaO <sub>2</sub> )													
	Presión arterial de dióxido de carbono (PaCO <sub>2</sub> )													
	Concentración de bicarbonato (HCO <sub>3</sub> )													
Porcentaje de parénquima pulmonar implicado	Porcentaje de afectación del parénquima pulmonar con densidades en vidrio en la tomografía computarizada	Cuantitativo	Indirecto	Porcentaje parénquima pulmonar afectado informado de la primera tomografía	Discreta	Ficha de recolección de datos	Valor numérico expresado en porcentaje (%)	Afectación del parénquima pulmonar con densidades en vidrio registradas en la historia clínica						

## V.6. TÉCNICAS E INSTRUMENTOS DE RECOLECCIÓN DE DATOS

### V.6.1. PROCEDIMIENTO DE RECOLECCIÓN DE DATOS

1. Se solicitó la autorización correspondiente al director del Hospital Regional del Cusco.
2. Se solicitó al área de estadística, datos de los pacientes atendidos en el área COVID-19.
3. La base de datos de los pacientes atendidos en durante todo el año 2020 en el área COVID-19 es de 1583 pacientes, se realizó un filtrado usando los criterios de inclusión y exclusión contándose con un marco muestral de 762 pacientes.
4. Se aplico el programa estadístico Epidat 4 para seleccionar a los pacientes por muestreo aleatorio simple, agregando 10 pacientes extras al cálculo muestral hallados para poder eliminar historias con posibles errores como se muestra en la Figura 2.

---

#### Figura 2: Muestreo aleatorio simple

---

##### Muestreo simple aleatorio:

##### Entrada automática:

Archivo de trabajo: C:\Users\Paulo Cesar\Documents\documentos tesis\aplicacion tesis\poblacion criterios de inclusion y exclusion.xlsx  
Tabla: Hoja1

##### Datos:

Tamaño de la población: 762  
Tamaño de la muestra: 260

##### Número de los sujetos seleccionados:

\*Resultados guardados en: C:\Users\Paulo Cesar\Documents\documentos tesis\aplicacion tesis\muestra 1.1.xls

Probabilidad de selección: 34,1207%

---

#### Fuente Epidat 4

---

5. Se acudió al área de archivo de historias clínicas para acceder a las mismas y así verificar el cumplimiento de los criterios de selección, y recolectar la información necesaria para la identificación de datos de interés del estudio, en cada uno de los pacientes.
6. Se recogieron los datos correspondientes de las variables a estudiar las cuales se recolectaron en la hoja de recolección de datos respetando los principios universales de ética en la investigación médica.
7. Los datos se pasaron a una ficha de Excel para realizar el análisis correspondiente.

## V.6.2. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Los datos obtenidos se pasaron a una ficha de recolección de datos, luego se incluyeron a una base de datos en Excel para Windows versión 2016 y se realizó el procesado de los datos en el paquete estadístico SPSS para Windows versión 25 en su versión de prueba, obteniendo gráficos y cuadros en función a los objetivos.

Las variables continuas se expresaron como media e intervalo de confianza al 95% para las medias, mientras que la edad se expresó como mediana y rango intercuartílico 25% y 75%, mientras que las variables categóricas se expresan como media e intervalo de confianza al 95% para la proporción.

Se uso el análisis ROC (Receiver Operating Characteristic) para evaluar la precisión diagnóstica del índice de ROX para predecir el desarrollo de SDRA e intubación orotraqueal dentro de las 72 horas de la hospitalización y para poder establecer el mejor punto de corte para ello se usó el índice de Youden (93), así como los respectivos valores de sensibilidad, especificidad para dicho punto. Se halló la sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo valor predictivo y negativo para el punto de corte.

Las asociaciones entre el índice ROX con los valores de PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> y el porcentaje de pulmón afectado por la infección por COVID-19, se evaluó mediante el coeficiente de correlación de Spearman al ser variable con distribución no normal.

## **V.7. ASPECTOS ÉTICOS**

Las consideraciones éticas que se tuvieron en cuenta para este estudio:

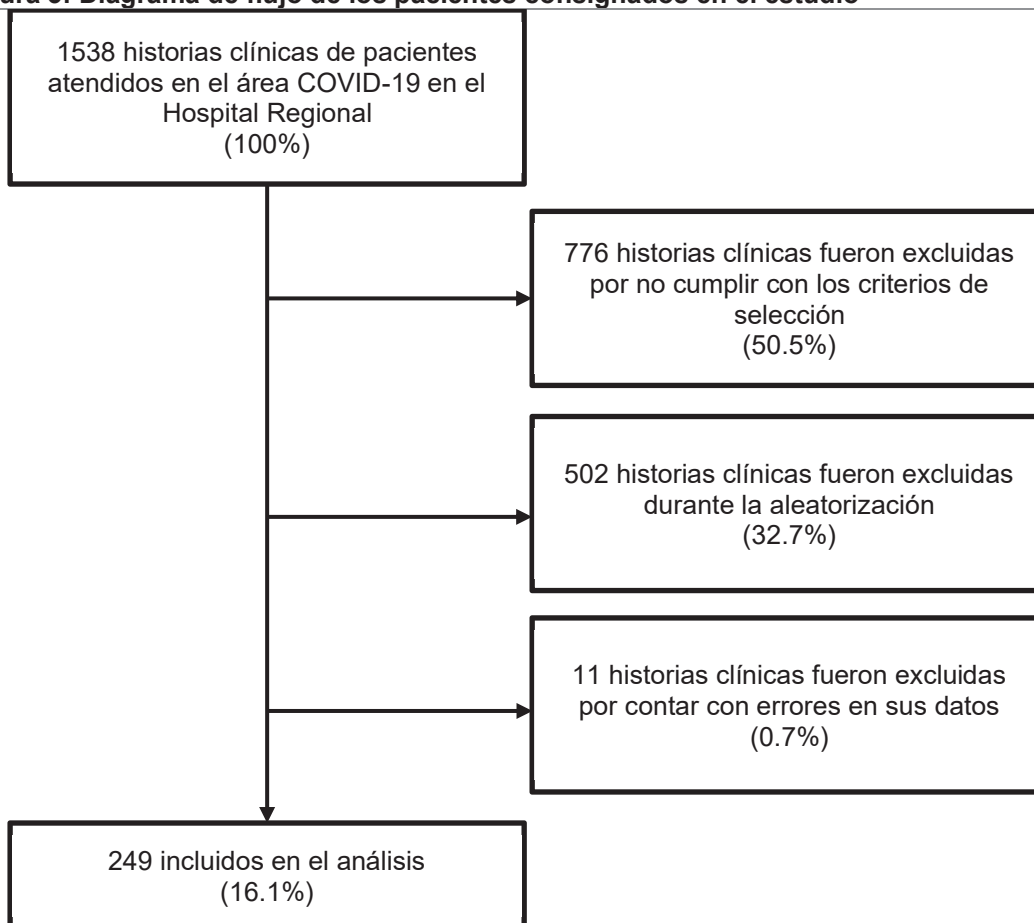
1. Se tomó en cuenta las consideraciones que en materia de investigación impone la declaración de Helsinki y su modificación en Tokio.
2. Se mantuvo la confidencialidad de los datos recolectados durante el transcurso del estudio, así como al final de éste; así como a no inventar datos o falsificarlos, considerando así el Art. 64 y 86 del código de ética y deontología del Colegio Médico del Perú.
3. Al ser un estudio que se realizó en base a los datos consignados en las historias clínicas el presente trabajo conto con la autorización del Hospital Regional del Cusco para su presente ejecución.

## VI. RESULTADOS

### VI.1. CARACTERÍSTICAS DE LOS PACIENTES ESTUDIADOS

En la Figura 3 se informa el proceso por el cual se seleccionó a los pacientes que ingresaron al análisis,

**Figura 3: Diagrama de flujo de los pacientes consignados en el estudio**



**Fuente: ficha de recolección de datos**

De los 249 pacientes seleccionados (Tabla 1) la mediana de la edad fue de 57 años siendo la edad mínima de 19 años y la edad máxima de 93. El sexo masculino fue el que representó la mayor cantidad con un 59%. Dentro de los síntomas la presencia de disnea y tos representaron los síntomas más frecuentes con un 74% y 68% respectivamente, seguidos por la presencia de fiebre con un 42% y con menor frecuencia los síntomas gastrointestinales un 23% representados por la presencia de deposiciones líquidas, náuseas o vómitos, un 22% la presencia de síntomas neurológicos representados por la presencia de cefalea, trastornos en el nivel de conciencia, disgeusia, anosmia o síntomas de focalización y otros síntomas un 20% representados por la presencia de dolor de garganta, hemoptisis, dolor torácico, dolor abdominal o dolor muscular esquelético.



**Tabla 1: Descripción general de las variables y comparación de estas en pacientes con y sin SDRA**

<b>Variable</b>	<b>Total (100%) 249/249</b>	<b>SDRA (37%) 93/249</b>	<b>No SDRA (63%) 147/249</b>
<b>Edad <sup>a</sup></b>	57 (43-67)	61 (50-70)	53 (41-65)
<b>Sexo masculino <sup>b</sup></b>	59% (53-65)	65% (55-75)	55% (47-63)
<b>Síntomas al ingreso</b>			
Fiebre <sup>b</sup>	42% (35-48)	38% (28-48)	44% (36-52)
Tos <sup>b</sup>	68% (62-74)	73% (64-82)	65% (57-72)
Disnea <sup>b</sup>	74% (69-80)	78% (70-87)	72% (64-79)
Gastrointestinales <sup>b</sup>	23% (18-29)	20% (11-28)	26% (19-33)
Neurológicos <sup>b</sup>	22% (17-27)	24% (15-33)	21% (15-28)
Otros síntomas <sup>b</sup>	20% (15-25)	17% (9-25)	22% (15-29)
<b>Antecedentes patológicos</b>			
Enfermedades pulmonares <sup>b</sup>	4% (2-7)	5% (1-10)	4% (1-7)
Síndrome coronario agudo <sup>b</sup>	3% (1-5)	3% (0-7)	3% (0-5)
Nefropatía <sup>b</sup>	7% (4-10)	7% (1-12)	7% (3-11)
Insuficiencia cardiaca <sup>b</sup>	4% (2-7)	4% (0-9)	5% (1-8)
Enfermedad cerebro vascular <sup>b</sup>	2% (0-4)	3% (0-7)	2% (0-4)
Hipertensión arterial <sup>b</sup>	21% (15-26)	25% (16-34)	18% (12-24)
Obesidad <sup>b</sup>	38 (32-44)	42% (32-53)	35% (28-43)
Diabetes <sup>b</sup>	22% (17-27)	24% (15-33)	21% (15-28)
Neoplasia activa <sup>b</sup>	6% (3-10)	8% (2-13)	6% (2-10)
<b>Funciones vitales al ingreso</b>			
Frecuencia cardiaca(lpm) <sup>cd</sup>	90 (88-91)	93 (90-96)	88 (86-90)
StO2 (%) <sup>cd</sup>	81 (79-82)	72 (70-75)	86 (85-87)
FiO2 (%) <sup>cd</sup>	28 (26-29)	32 (29-35)	25 (24-26)
Presión arterial sistólica (mmHg) <sup>cd</sup>	114 (112-117)	112 (108-116)	116 (112-119)
Presión arterial diastólica (mmHg) <sup>cd</sup>	68 (66-70)	67 (64-70)	69 (66-71)
Frecuencia respiratoria(rpm) <sup>cd</sup>	27 (26-27)	31 (30-32)	24 (24-25)
Temperatura (°C) <sup>c</sup>	36.8 (36.7-36.9)	36.8 (36.7-36.9)	36.8 (36.7-36.9)
<b>Valores de gases arteriales en el primer día de hospitalización</b>			
pH arterial <sup>c</sup>	7.36 (7.35-7.37)	7.35 (7.33-7.37)	7.38 (7.36-7.39)
PaO2 (mmHg) <sup>c</sup>	74.7 (73.0-76.4)	65.0 (62.3-67.7)	80.5 (18.9-82.2)
PaCO2 (mmHg) <sup>c</sup>	28.4 (27.8-29.1)	29.0(27.6-30.5)	28.1 (27.5-28.7)
Bicarbonato (mg/dL) <sup>c</sup>	19.6 (19.2-20.1)	19.1 (18.3-19.9)	20.0 (19.4-20.5)
PaO2/FiO2 <sup>cd</sup>	245.9 (230.8-260.9)	128.7 (112.8-144.7)	316.6 (304.1-329.1)
<b>Intubación dentro de las 72 de la hospitalización <sup>b</sup></b>	25% (19-30)	61% (51-71)	4% (1-7)
<b>Porcentaje de pulmón comprometido informado por tomografía al ingreso <sup>c</sup></b>	44% (40-48)	74% (71-78)	25% (22-29)
<b>Índice de ROX <sup>c</sup></b>	12.75 (12.10-13.39)	8.11 (7.53-8.69)	15.52 (14.85-16.19)

*a: bisagras de Tukey*

*b: valores expresados en media e intervalo de confianza 95% para una proporción*

*c: valores expresados en media e intervalo de confianza 95% para la media*

*d: valores redondeados*

SDRA: síndrome de distrés respiratorio del adulto

StO2: saturación de oxígeno

FiO2: fracción inspirada de oxígeno

PaO2: presión arterial de oxígeno

PaCO2: presión arterial de CO2

PaO2/FiO2: relación entre la presión arterial de oxígeno y la fracción inspirada de oxígeno

**Fuente: ficha de recolección de datos**

La presencia de obesidad fue la comorbilidad más prevalente, un 38%, seguido por la diabetes y la hipertensión arterial con un 21% y un 20% respectivamente. En menor frecuencia se la presencia de nefropatía un 7% respetado por cualquier grado de enfermedad renal crónica, neoplasia activa 6%, insuficiencia cardíaca 4%, enfermedades pulmonares 4%, síndrome coronario agudo un 3% y enfermedad cerebro vascular un 2%.

La frecuencia cardíaca promedio fue de 90 latidos por minutos, la saturación de oxígeno promedio fue del 81% con una fracción inspirada de oxígeno del 28% que equivale a 2 litros por oxígeno por cánula binasal. La media de las presiones sanguíneas sistólicas y diastólicas fueron 114 y 68 respectivamente, una media de la frecuencia respiratoria de 27 por minutos y una temperatura de 36.8 grados centígrados.

El pH arterial fue de 7.36, la presión arterial de oxígeno 74.7 mmHg, una presión arterial de dióxido de carbono 28.4 mmHg, una concentración 19.6 mg/dL de bicarbonato y una relación de la presión arterial de oxígeno y fracción inspirada de oxígeno de 245.9.

El 25% de los pacientes fue intubado antes del tercer día de la hospitalización con un porcentaje del 44% del parénquima pulmonar involucrado y un índice de ROX medio de 12.75.

De los 249 pacientes 93 de ellos desarrollo síndrome de distrés respiratorio agudo (Figura 1) definido por los criterios de Berlín, hubo diferencia entre las edades de los dos grupos 61 frente a 53 a los pacientes que no desarrollo síndrome de distrés respiratorio agudo, no hubo diferencia entre la cantidad de hombres entre los dos grupos 65% frente a 55%, no hubo diferencias estadísticamente significativas entre los síntomas. Hubo diferencias entre la saturación de oxígeno 72% frente a 86%, fracción inspirada de oxígeno 32% frente a 25% y la frecuencia respiratoria de 31 frente a 24. No hubo diferencia entre la frecuencia cardíaca, las presiones arteriales y la temperatura corporal. Respecto a los valores de gases arteriales no hubo diferencias respecto al pH, concentración de bicarbonato y la presión arterial de dióxido de carbono, si hubo diferencias para la presión arterial de oxígeno 65 mmHg frente 80.5 mmHg y la relación de la PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> 128.7 frente 316. Si hubo diferencia entre el porcentaje de pacientes intubados dentro de las 72 horas 61% frente 4%. Si hubo diferencias entre el porcentaje del pulmón implicado 74% y 25% respectivamente y también hubo diferencias entre valor el índice de ROX 8.11 frente a 15.52.

## VI.2. ÍNDICE DE ROX

### VI.2.1 CAPACIDAD PARA PREDECIR EL DESARROLLO DEL SÍNDROME DE DISTRÉS RESPIRATORIO AGUDO DENTRO DE LAS 72 HORAS DE HOSPITALIZACIÓN DEL ÍNDICE DE ROX

En base a los datos de la ficha de recolección de datos y usando el paquete estadístico SPSS se determinó el mejor punto de corte en 10.9 (Tabla 2).

**Tabla 2: Determinación del mejor punto de corte del índice de ROX para predecir SDRA dentro de las 72 horas de la hospitalización**

Puntos de corte del índice ROX	Sensibilidad	Especificidad	Valores del índice de Youden
9.67	87%	89%	0.762
9.70	89%	89%	0.773
9.73	88%	88%	0.766
9.78	89%	89%	0.777
9.89	90%	88%	0.788
10.04	91%	88%	0.799
10.45	91%	88%	0.792
10.80	92%	88%	0.803
10.85	92%	87%	0.797
<b>10.90</b>	<b>94%</b>	<b>87%</b>	<b>0.807</b>
11.06	94%	87%	0.801
11.32	94%	86%	0.794
11.48	94%	85%	0.788
11.61	94%	84%	0.782
11.74	94%	83%	0.775
11.86	94%	83%	0.769
11.95	95%	83%	0.780
11.99	95%	83%	0.773
12.02	95%	82%	0.767

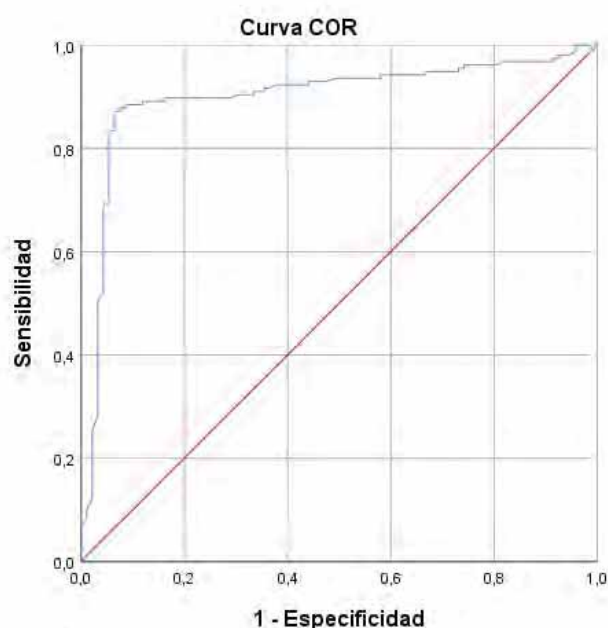
*SDRA: síndrome de distrés respiratorio agudo*

**Fuente: ficha de recolección de datos**

Se determinó el valor del área bajo la curva (Tabla 3) 0.9 (0.856-0.945) con un nivel de significancia muy elevado (menor a 0.001).

Con el punto de corte definido en 10.9 se determinó (Tabla 4) una sensibilidad del 99% (97-100), una especificidad del 94% (90-99), un valor predictivo positivo del 81% y un valor predictivo negativo del 98%.

Tabla 3: Área bajo la curva para predecir SDRA dentro de las 72 horas de la hospitalización



**Variables de resultado de prueba:**

Área	Significación asintótica	95% de intervalo de confianza asintótico	
		Límite inferior	Límite superior
0.9	0.000 <sup>a</sup>	0.856	0.945

*a: valor menor 0.001*

*SDRA: síndrome de distrés respiratorio agudo*

Fuente: ficha de recolección de datos

Tabla 4: sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y valor predictivo negativo del índice de ROX para predecir SDRA dentro de las 72 horas de lo hospitalización

		SDRA		Total
		Si	No	
Índice de ROX (< 10.9)	Si	A 87	B 20	107
	No	C 6	D 136	139
Total		93	156	249

*Sensibilidad: 94% (89-99)*

*Especificad: 87% (82-92)*

*VPP: 81%*

*VPN: 96%*

*LR+: 7.23*

*LR-: 0.07*

*SDRA: síndrome de distrés respiratorio agudo*

*VPP: valor predictivo positivo*

*VPN: valor predictivo negativo*

*LR+: Cociente de Probabilidad para una prueba positivo*

*LR-: Cociente de Probabilidad para una prueba negativo*

Fuente: ficha de recolección de datos

## VI.2.2 CAPACIDAD PARA PREDECIR QUE PACIENTES SERÁN INTUBADOS DENTRO DE LAS 72 HORAS DEL ÍNDICE DE ROX

En base a los datos de la ficha de recolección de datos y usando el paquete estadístico SPSS se determinó el mejor punto de corte en 10.8 (Tabla 5).

**Tabla 5: Determinación del mejor punto de corte del índice de ROX para predecir intubación orotraqueal dentro de las 72 horas de la hospitalización**

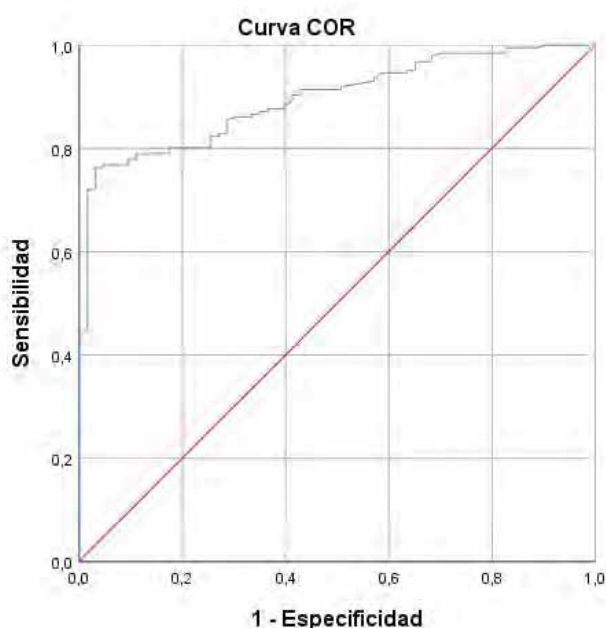
Puntos de corte del índice ROX	Sensibilidad	Especificada	Valores del índice de Youden
9.45	89%	78%	0.674
9.59	89%	78%	0.668
9.67	90%	78%	0.684
9.70	90%	77%	0.679
9.73	90%	77%	0.674
9.78	92%	77%	0.689
9.89	93%	77%	0.705
10.04	95%	77%	0.721
10.45	95%	76%	0.716
<b>10.80</b>	<b>97%</b>	<b>76%</b>	<b>0.732</b>
10.85	97%	76%	0.726
10.90	97%	75%	0.721
11.06	97%	75%	0.716
11.32	97%	74%	0.710
11.48	97%	74%	0.705
11.61	97%	73%	0.699
11.74	97%	73%	0.694
11.86	97%	72%	0.689
11.95	98%	72%	0.705

Fuente: ficha de recolección de datos

Se determinó el valor del área bajo la curva (Tabla 6) en 0.896 (0.858-0.934) con un nivel de significancia muy elevado (menor a 0.001).

Con el punto de corte definido en 10.8 se determinó (Tabla 7) una sensibilidad del 97% (94-100), una especificidad del 76% (70-82), un valor predictivo positivo del 58% y un valor predictivo negativo del 99%.

**Tabla 6: Área bajo la curva para predecir la intubación orotraqueal dentro de las 72 horas de la hospitalización**



**Variables de resultado de prueba:**

Área	Significación asintótica	95% de intervalo de confianza asintótico	
		Límite inferior	Límite superior
<b>0.896</b>	0.000 <sup>a</sup>	0.858	0.934

*a: valor menor 0.001*

Fuente: ficha de recolección de datos

**Tabla 7: sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y valor predictivo negativo del índice de ROX para predecir la intubación dentro de las 72 horas de la hospitalización**

		SDRA		Total
		Si	No	
Índice de ROX (< 10.80)	Si	A 61	B 44	105
	No	C 2	D 142	143
Total		63	186	249

**Sensibilidad: 97% (94-100)**

**Especificidad: 76% (70-82)**

**VPP: 58%**

**VPN: 99%**

**LR+: 4.04**

**LR-: 0.04**

*VPP: valor predictivo positivo*

*VPN: valor predictivo negativo*

*LR+: Cociente de Probabilidad para una prueba positivo*

*LR-: Cociente de Probabilidad para una prueba negativo*

Fuente: ficha de recolección de datos

### VI.2.3 ASOCIACIÓN ENTRE EL ÍNDICE DE ROX Y EL PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> DURANTE EL PRIMER DÍA DE LA HOSPITALIZACIÓN

Tanto el índice de ROX como en la relación entre PaO<sub>2</sub> y FiO<sub>2</sub> son variables con comportamiento no normal, por lo tanto, se le aplicó una prueba no paramétrica como es el coeficiente de correlación Spearman (Tabla 8) cuyo valor es de 0,789.

**Tabla 8: Índice de ROX y PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>**

			Índice de ROX	PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub>
Rho de Spearman	Índice de ROX	Coefficiente de correlación	1.000	,789**
		Sig. (bilateral)		0.000
		N	249	249
	PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub>	Coefficiente de correlación	,789**	1.000
		Sig. (bilateral)	0.000	
		N	249	249

\*\* La correlación es significativa en el nivel 0,01 (bilateral).

Fuente: ficha de recolección de datos

### VI.2.4 ASOCIACIÓN ENTRE EL ÍNDICE DE ROX Y EL PORCENTAJE DE COMPROMISO PULMONAR AL INGRESO

Tanto el índice de ROX como en la relación entre el compromiso pulmonar por la neumonía viral informada por tomografía son variables con comportamiento no normal, por lo tanto, se le aplicó una prueba no paramétrica como es el coeficiente de correlación Spearman (Tabla 9) cuyo valor es de -0,729.

**Tabla 9: Índice de ROX y compromiso pulmonar informado por tomografía**

			Índice de ROX	tomografía
Rho de Spearman	Índice de ROX	Coefficiente de correlación	1.000	-,729**
		Sig. (bilateral)		0.000
		N	249	249
	tomografía	Coefficiente de correlación	-,729**	1.000
		Sig. (bilateral)	0.000	
		N	249	249

\*\* La correlación es significativa en el nivel 0,01 (bilateral).

Fuente: ficha de recolección de datos

## VII. DISCUSIÓN

La enfermedad del COVID-19 es un problema de salud pública que, como era de esperarse, saturó la capacidad operativa de los hospitales (94). En la práctica clínica existe la necesidad por reconocer de manera oportuna que pacientes van a requerir una atención médica más especializada para poder salvar su vida (86), pero al ser una enfermedad nueva aún no existe una única manera de afrontar de la manera a un paciente recientemente diagnosticado con COVID-19.

Razón por la cual, se han ido reconociendo criterios o indicadores, que ayuden a reconocer que pacientes tendrán una peor evolución clínica y se beneficien de una intervención hospitalaria más invasiva (95–97) y se han ido validando distintos tipos de herramientas constituidas por puntuaciones de riesgo que intentan predecir los desenlaces clínicos adversos de aquellos pacientes recientemente diagnosticados como: el algoritmo de predicción del riesgo de vida (QCOVID) (98) que predice la mortalidad específica de COVID-19 y el ingreso hospitalario relacionado con COVID-19 en adultos de la población general, el 4C Mortality Score (99) que predice la mortalidad hospitalaria en adultos ingresados a hospitalización con el diagnóstico de COVID-19, la puntuación COVID-19 SEIMC (100) que ayuda a estratificar el riesgo de muerte por cualquier causa a 30 días en pacientes ingresados en el hospital con COVID-19, la puntuación SOARS (101) que estratifica el riesgo de muerte intrahospitalaria en adultos con COVID-19 o la puntuación del Predictor de riesgo adaptativo (SCARP) (102) de COVID-19 severo que ayuda a predecir el riesgo de progresión a enfermedad grave o muerte en 7 días en adultos hospitalizados con COVID-19 moderado. Lamentablemente la mayoría de publicaciones recomienda el uso de parámetros laboratoriales o en su defecto parámetro de signos vitales que se podrían considerar normales en los pobladores que viven en zonas de altura (103). Esta es la razón por la cual existe la necesidad de validar una herramienta acorde a nuestro contexto.

Existe la duda si los modelos convencionales de predicción de utilizados en las unidades de cuidados intensivos son aplicables a los pacientes con COVID-19. Se han publicado varios estudios que utilizaron la “Evaluación de fisiología aguda y salud crónica” (APACHE) y la “Puntuación de fisiología aguda simplificada” SAPS para proporcionar información sobre la gravedad clínica de COVID-19 (104–106) sin embargo ninguno de estos estudios evaluó la validez de estas puntuaciones en paciente con COVID-19. De los pocos estudios publicados encontramos una carta al editor que informó que la puntuación APACHE II subestimó el riesgo de muerte y concluyó que los sistemas de puntuación de riesgo que se usaban ampliamente antes de la pandemia eran inadecuados para evaluar la gravedad clínica del COVID-19 (107). En Japón, se desarrolló una nueva puntuación de Riesgo de Muerte en Japón (JROD), un modelo de predicción que recalibró el modelo APACHE III-j (108) pero dicho modelo muestra una validez limitada en pacientes con COVID-19 porque se desarrolló utilizando los datos recopilados antes



de la pandemia y fue diseñado para uso general en UCI. Al comparar la utilidad clínica puntuación de la Evaluación Sequential Organ Failure Assessment (SOFA) y Quick Sequential Organ Failure Assessment (qSOFA) (109) se encontró que existe un menor rendimiento de la puntuación qSOFA en comparación con la puntuación SOFA, pero ambos subestimaron el riesgo de muerte en pacientes por COVID-19. Al compara la utilidad de la puntuación Modified Early Warning Score (MEWS) frente a la puntuación APACHE II, la puntuación SOFA, la puntuación qSOFA, el índice de gravedad de la neumonía (PSI), la combinación de confusión, urea, frecuencia respiratoria, presión arterial y edad = 65 (CURB-65), y el Criterios del síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SIRS) (110), se llegó a la conclusión que la puntuación NEWS tiene un mejor rendimiento pronóstico ligeramente mayor para predecir la mortalidad hospitalaria en adultos mayores con COVID-19, por lo que parece ser que la mejor puntuación para determinar el pronóstico sería la puntuación NEWS, pero al compararlo por lo descrito por Power E. y cols. (111) parece ser que el índice de ROX tiene un mayor rendimiento para deterioros clínicos tempranos como puede ser el ingreso a unidad de cuidados intensivos, parada cardiorrespiratoria, deterioro más marcado de los parámetros respiratorios y necesidad de oxígeno dentro de las 24 horas de la admisión, lo que nos lleva a pensar que talvez las puntuaciones tradicionales de UCI pueden sub estimar el pronóstico de aquellos pacientes hospitalizados por COVID-19. Esta es la misma conclusión a la que se llegó en la carta al editor publicada en la Journal of Intensive Care (112).

El presente estudio tuvo como objetivo el evaluar al índice de ROX en el contexto de la atención primaria en emergencia. Esto sustentado en estudios publicados que originalmente habían validado el índice de ROX en el contexto de la de una atención en la unidad de cuidados intensivo para predecir el éxito o el fracaso de la terapia de oxigenación con cánulas de alto flujo (14,15) o aspectos relacionados (16,18). La pandemia causada por el COVID-19 mostro puede ser una herramienta, que no requiere de exámenes de ayuda diagnostica, y es útil en contextos de emergencia y para predecir que pacientes tendrán una mala evolución clínica como esta descrito por Gianstefani A. y cols. (19), Suliman L. y cols.(20), Prower E. y cols. (111) y el de Zaboli y cols. (89), lamentablemente ninguno de estos estudios han sido aplicados en pacientes que residían en una ciudad como la del Cusco ubicada a más de 3300 metros sobre el nivel del mar.

En la Tabla 1 se describe que la mayoría de pacientes estaban entre las edades 43 a 67 años como esta descrito en los primeros brotes en China (21), o como se ha descrito en las distintas partes del mundo (38,113,114). El sexo masculino represento casi las dos terceras partes de la población afectada entre los hospitalizados lo cual coincide con los descrito hasta el momento (37,52,72,114,115).

Los síntomas al momento del ingreso están descritos en la Tabla1, siendo la presencia de disnea el principal síntoma de presentación de aquellos pacientes hospitalizados y esto se

mantiene independiente del desarrollo de síndrome de distrés respiratorio agudo, seguidos por la tos y la fiebre, lo cual coincide con lo descrito por Zhu J. y cols. (37), Chen T. y cols. (38) y Eythorsson E. y cols. (116). En relación a los síntomas no respiratorios la prevalencia de síntomas gastrointestinales fue del 20% como lo descrito por Cheung K. y cols. (39) y la presencia de síntomas neurológicos en un 20% esta descrito por Favas T. y cols. (117) y Liotta E. y cols. (118), cabe resaltar que a diferencia por lo descrito Tong J. y cols. (42) y Peyrony O. y cols. (44) no se describió con mucha frecuencia la presencia de alteraciones olfativas y gustativas.

En relación a los antecedentes patológicos (Tabla 1) la mayoría de los pacientes presentaron al menos una, siendo la obesidad, la hipertensión arterial y la diabetes las que se presentan con mayor frecuencia al igual a lo descrito Wang D. y cols. (52), Huang C. y cols. (71) y Chen N. y cols. (6), pero a diferencia por lo descrito hay una menor frecuencia de pacientes afectados por enfermedades cerebrovasculares, nefropatías o neoplasias.

Dentro de las funciones vitales (Tabla 1) la frecuencia cardiaca fue de 90 latidos por minuto y la temperatura a unos 36.8° centígrados como esta descrito por Zaboli A. y cols. (89) y Gianstefani A. y cols. (19), paradójicamente tanto la presión sistólica y diastólica parece ser mucho menor a lo descrito por estos autores. Existen diferencias relacionados con las variables asociadas a la función respiratoria, como la saturación arterial de oxígeno y la frecuencia respiratoria, cuyos valores serian consecuentes a los descrito tradicionalmente en aquellos pacientes que residen en poblaciones de altura (119–124).

Dentro de los valores de los gases arteriales (Tabla 1) hubo una menor presión arterial del oxígeno en general y los pacientes que desarrollaron SDRA tuvieron un valor incluso menor en comparación con pacientes que no desarrollaron SDRA dentro de las 72 horas de la hospitalización de la misma forma que esta descrito por Zaboli A. y cols. (89) pero resaltando que la presión arterial de oxígeno era mucho mayor que la descrita en la literatura en el grupo que no desarrollo SDRA, esto se puede explicar debido que la mayoría de pacientes recibieron oxígeno al momento de su hospitalización y como esta descrito en las adaptaciones fisiológicas de las poblaciones de altura (119–124). La presión arterial de dióxido de carbono mostro ser notablemente menor de lo que se considera como normal tradicionalmente al igual de la presencia de una menor concentración de bicarbonato, esto es consecuente con lo descrito por Zaboli A. y cols. (89), esto es causado por el aumento de la frecuencia respiratoria (119–126). Respecto a la relación PaO<sub>2</sub> y FiO<sub>2</sub> hubo una gran diferencia entre los pacientes que desarrollaron SDRA y los que no al igual por lo descrito en la literatura (14,18–20,89,111).

La frecuencia de pacientes que desarrollaron SDRA por los criterios de Berlín y aquellos que fueron intubados dentro de las 72 de la hospitalización fueron mayores a los descritos por Chen N. y cols. (6), Wang D. y cols. (52) y Huang C. y cols. (71).

En las Tabla 2, Tabla 3 y Tabla 4 se muestra el análisis del índice de ROX llegando a determinar el punto de corte en 10.8 con un área bajo la curva de 0.9 para predecir el desarrollo del SDRA y en las Tabla 5, Tabla 6 y Tabla 7 con un punto de corte en 10.9 con un área bajo la curva de 0.896 para predecir la intubación orotraqueal, ambos valores son elevados en comparación a valores teóricos va desde 0.5 a 1 (88), al compararlo con lo descrito por: Maria-Laura V. y cols. (90) que exploró el uso del índice de ROX para determinar que pacientes se beneficiaran de una intubación orotraqueal fuera del contexto de los cuidados intensivos, con un punto de corte en 5.99 a las 24 horas del ingreso hospitalario con un área bajo la curva de 0.826, Gianstefani A. y cols. (19) que exploró el uso del índice de ROX para predecir la necesidad de hospitalización y el riesgo de mortalidad en pacientes con diagnóstico sospechoso de COVID-19 se determinó varios puntos de corte como son los de predecir hospitalización de 25.7 con un área bajo la curva 0.737 y para predecir mortalidad a los 30 días en 22.3 con un área bajo la curva 0.764, Zaboli A. y cols. (89) que validó el uso del índice de ROX en la atención primaria para predecir que pacientes desarrollaran SDRA o serán intubados 72 horas luego de atención en el tópico de emergencia con un área bajo la curva de 0.845 y 0.727 respectivamente, Prower E. y cols. (111) que comparó el rendimiento del índice ROX frente a la Puntuación Nacional de Alerta Temprana (NEWS2) para predecir los deterioros clínicos tempranos como puede ser el ingreso a unidad de cuidados intensivos, parada cardiorrespiratoria, deterioro más marcado de los parámetros respiratorios y necesidad de oxígeno dentro de las 24 horas luego de la admisión con áreas bajo la curva para NEWS2 0.815 y para el índice de ROX 0.848 y para para finalizar Suliman L. y cols.(20) que validó el uso del índice de ROX para predecir que pacientes desarrollaran neumonía por COVID-19 definida por la necesidad de intubación orotraqueal dentro de los 3 días luego de la primera atención definiendo un punto de corte en 11.71 definiendo un área bajo la curva 0.967. Así parece ser que el rendimiento del índice de ROX mostrado en nuestro estudio parece ser dado por la metodología, como fue solo considerar a aquellos pacientes que estuvieron internados como mínimo 3 días causando que no se incluya a aquellos pacientes que por definición podrían ser COVID-19 leve o fueron hospitalizados por error, otra razón podría ser que hubo una mayor cantidad de paciente que desarrollaron SDRA, esto asociado a que la población estudiada que llegó a su atención emergencia ya entre el 5 y 10 día desde el inicio de los síntomas, lo que ya se definió como el tiempo en el cual es más probable que un paciente desarrolle un peor espectro clínico de manifestaciones (4). Por todo lo expuesto se puede considerar que el índice de ROX tiene la capacidad predecir que paciente desarrollará SDRA o serán intubado dentro de los 3 primeros días de la hospitalización.

Al evaluar las asociaciones entre el índice de ROX y la relación entre PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> y el índice de ROX y el compromiso pulmonar resultaron con valores muy cercanos a 1 y -1 respectivamente lo cual representa una fuerte asociación que también fue descrito en Zaboli A. y cols. (89) y Suliman L. y cols.(20). Lo que parece demostrar que un valor bajo del índice de ROX estaría

asociado a un menor valor de la relación  $PaO_2/FiO_2$  y a un mayor compromiso del parénquima pulmonar en la tomografía.

## VIII. CONCLUSIONES

1. La mayoría de los pacientes hospitalizados con el diagnóstico de COVID-19 son de sexo masculino, entre los 40 y 70 años, con tos, fiebre y disnea como los síntomas más frecuentes y siendo la obesidad, diabetes e hipertensión los principales antecedentes patológicos.
2. En los pacientes hospitalizados con COVID-19 existe una disminución de la saturación de oxígeno y un aumento de la frecuencia respiratoria.
3. Existe una menor presión arterial de oxígeno, dióxido de carbono y concentración de bicarbonato en pacientes hospitalizados con COVID-19.
4. Existe un compromiso del parénquima pulmonar en aquellos pacientes hospitalizados por COVID-19, siendo el compromiso mayor en aquellos que desarrollaron SDRA.
5. La cuarta parte de los pacientes hospitalizados con COVID-19 fueron intubados dentro de las 72 horas de la hospitalización.
6. La media del valor índice de ROX de la población estudiada fue de 12.75, siendo de 8.11 en el grupo que desarrolló SDRA.
7. El 37% de los pacientes desarrolló SDRA a las 72 horas luego del ingreso.
8. Un valor para el índice de ROX menor a 10.9 tiene una sensibilidad del 94%, especificidad: 87%, VPP del 81% y VPN del 96% para predecir que pacientes desarrollaron SDRA durante los primeros 3 días de la hospitalización.
9. Un valor para el índice de ROX menor a 10.8 tiene una sensibilidad del 97%, especificidad del 76%, VPP del 58% y VPN del 99% para predecir que pacientes serán intubados dentro de los primeros 3 días de la hospitalización.
10. Existe una asociación directamente proporcional entre el índice de ROX y la relación  $PaO_2/FiO_2$  al ingreso.
11. Existe una asociación inversamente proporcional entre el índice de ROX y el porcentaje de parénquima pulmonar involucrado por tomografía al ingreso.

## **IX. SUGERENCIAS**

1. El índice de ROX podría ser usado en los centros de triaje de pacientes con COVID-19 con el fin de categorizar a los pacientes en niveles de prioridad.
2. El índice de ROX puede ser usado para detectar precozmente que pacientes con COVID-19 tienen alto riesgo de desarrollar complicaciones respiratorias o ser intubados.
3. Se requieren de estudios prospectivos que evalúen el índice de ROX pacientes con COVID-19 y así poder ser implementado en la atención primaria.
4. Se requiere fortalecer y capacitar al personal de salud en la atención de pacientes con COVID-19.
5. Se requiere una desconcentración de los pacientes de los hospitales de mayor complejidad con el fin de disminuir la carga laboral y aumentar la supervivencia de aquellos pacientes hospitalizados que requieran un tratamiento médico más especializado.
6. Se requieren una mayor cantidad de estudios que ayuden a determinar los valores normales de las funciones vitales y gasometría arterial en pacientes de altura.
7. Existe la necesidad de protocolizar la atención, el diagnóstico y el tratamiento de pacientes con el diagnóstico de COVID-19.
8. Existe la necesidad validar más herramientas que no requieran el uso de pruebas no invasivas para su aplicación en el primer nivel de atención.
9. La Escuela Profesional de Medicina Humana de la Universidad Nacional de San Antonio Abad del Cusco debería liderar la investigación de la patología respiratoria.

## X. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Rio C del, Malani PN. COVID-19—New Insights on a Rapidly Changing Epidemic. *JAMA*. 14 de abril de 2020;323(14):1339-40.
2. COVID-19 Map [Internet]. Johns Hopkins Coronavirus Resource Center. [citado 3 de septiembre de 2020]. Disponible en: <https://coronavirus.jhu.edu/map.html>
3. Coronavirus disease (COVID-19) – World Health Organization [Internet]. [citado 3 de septiembre de 2020]. Disponible en: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019>
4. Wiersinga WJ, Rhodes A, Cheng AC, Peacock SJ, Prescott HC. Pathophysiology, Transmission, Diagnosis, and Treatment of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Review. *JAMA*. 10 de julio de 2020;
5. Ministerio de Salud - MINSA | Gobierno del Perú [Internet]. [citado 27 de septiembre de 2020]. Disponible en: <https://www.gob.pe/minsa/>
6. Chen N, Zhou M, Dong X, Qu J, Gong F, Han Y, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet*. 15 de 2020;395(10223):507-13.
7. Pascarella G, Strumia A, Piliago C, Bruno F, Del Buono R, Costa F, et al. COVID-19 diagnosis and management: a comprehensive review. *J Intern Med*. agosto de 2020;288(2):192-206.
8. Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and Important Lessons From the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary of a Report of 72 314 Cases From the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA*. 7 de abril de 2020;323(13):1239-42.
9. Chavez S, Long B, Koyfman A, Liang SY. Coronavirus Disease (COVID-19): A primer for emergency physicians. *The American Journal of Emergency Medicine* [Internet]. 24 de marzo de 2020 [citado 5 de mayo de 2021]; Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0735675720301789>
10. Ausserhofer D, Zaboli A, Pfeifer N, Siller M, Turcato G. Performance of the Manchester Triage System in patients with dyspnoea: A retrospective observational study. *International Emergency Nursing*. 1 de noviembre de 2020;53:100931.
11. Paules CI, Marston HD, Fauci AS. Coronavirus Infections—More Than Just the Common Cold. *JAMA*. 25 de febrero de 2020;323(8):707-8.
12. Gattinoni L, Chiumello D, Rossi S. COVID-19 pneumonia: ARDS or not? *Critical Care*. 16 de abril de 2020;24(1):154.
13. Faggioli S, Lorini FL, Remuzzi G. Adaptations and Lessons in the Province of Bergamo. *New England Journal of Medicine* [Internet]. 5 de mayo de 2020 [citado 5 de mayo de 2021]; Disponible en: <https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMc2011599>
14. Roca O, Messika J, Caralt B, García-de-Acilu M, Sztrymf B, Ricard J-D, et al. Predicting success of high-flow nasal cannula in pneumonia patients with hypoxemic respiratory failure: The utility of the ROX index. *J Crit Care*. octubre de 2016;35:200-5.

15. Roca O, Caralt B, Messika J, Samper M, Sztrymf B, Hernández G, et al. An Index Combining Respiratory Rate and Oxygenation to Predict Outcome of Nasal High-Flow Therapy. *Am J Respir Crit Care Med*. 1 de junio de 2019;199(11):1368-76.
16. Rodriguez M, Thille AW, Boissier F, Veinstein A, Chatellier D, Robert R, et al. Predictors of successful separation from high-flow nasal oxygen therapy in patients with acute respiratory failure: a retrospective monocenter study. *Ann Intensive Care*. 11 de septiembre de 2019;9(1):101.
17. Frat J-P, Thille AW, Mercat A, Girault C, Ragot S, Perbet S, et al. High-flow oxygen through nasal cannula in acute hypoxemic respiratory failure. *N Engl J Med*. 4 de junio de 2015;372(23):2185-96.
18. Mauri T, Carlesso E, Spinelli E, Turrini C, Corte FD, Russo R, et al. Increasing support by nasal high flow acutely modifies the ROX index in hypoxemic patients: A physiologic study. *J Crit Care*. octubre de 2019;53:183-5.
19. Gianstefani A, Farina G, Salvatore V, Alvau F, Artesiani ML, Bonfatti S, et al. Role of ROX index in the first assessment of COVID-19 patients in the emergency department. *Intern Emerg Med* [Internet]. 1 de marzo de 2021 [citado 5 de mayo de 2021]; Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s11739-021-02675-2>
20. Suliman LA, Abdelgawad TT, Farrag NS, Abdelwahab HW. Validity of ROX index in prediction of risk of intubation in patients with COVID-19 pneumonia. *Advances in Respiratory Medicine*. 2021;89(1):1-7.
21. Epidemiology Working Group for NCIP Epidemic Response, Chinese Center for Disease Control and Prevention. [The epidemiological characteristics of an outbreak of 2019 novel coronavirus diseases (COVID-19) in China]. *Zhonghua Liu Xing Bing Xue Za Zhi*. 10 de febrero de 2020;41(2):145-51.
22. McMichael TM, Currie DW, Clark S, Pogosjans S, Kay M, Schwartz NG, et al. Epidemiology of Covid-19 in a Long-Term Care Facility in King County, Washington. *N Engl J Med*. 21 de 2020;382(21):2005-11.
23. Havers FP, Reed C, Lim T, Montgomery JM, Klena JD, Hall AJ, et al. Seroprevalence of Antibodies to SARS-CoV-2 in 10 Sites in the United States, March 23-May 12, 2020. *JAMA Intern Med* [Internet]. 21 de julio de 2020 [citado 3 de septiembre de 2020]; Disponible en: <https://jamanetwork.com/journals/jamainternalmedicine/fullarticle/2768834>
24. Stringhini S, Wisniak A, Piumatti G, Azman AS, Lauer SA, Baysson H, et al. Seroprevalence of anti-SARS-CoV-2 IgG antibodies in Geneva, Switzerland (SEROCoV-POP): a population-based study. *The Lancet*. 1 de agosto de 2020;396(10247):313-9.
25. Zu ZY, Jiang MD, Xu PP, Chen W, Ni QQ, Lu GM, et al. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Perspective from China. *Radiology*. 21 de febrero de 2020;296(2):E15-25.
26. Updated rapid risk assessment from ECDC on the novel coronavirus disease 2019 (COVID-19) pandemic: increased transmission in the EU/EEA and the UK. *Euro Surveill* [Internet]. 12 de marzo de 2020 [citado 3 de septiembre de 2020];25(10). Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7078827/>



27. Viceconte G, Petrosillo N. COVID-19 R0: Magic number or conundrum? *Infect Dis Rep* [Internet]. 24 de febrero de 2020 [citado 3 de septiembre de 2020];12(1). Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7073717/>
28. CDC. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) [Internet]. Centers for Disease Control and Prevention. 2020 [citado 3 de septiembre de 2020]. Disponible en: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/php/public-health-recommendations.html>
29. Gorbalenya AE, Baker SC, Baric RS, de Groot RJ, Drosten C, Gulyaeva AA, et al. The species Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus : classifying 2019-nCoV and naming it SARS-CoV-2. *Nature Microbiology*. abril de 2020;5(4):536-44.
30. Zhu N, Zhang D, Wang W, Li X, Yang B, Song J, et al. A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019. *New England Journal of Medicine*. 20 de febrero de 2020;382(8):727-33.
31. Tang X, Wu C, Li X, Song Y, Yao X, Wu X, et al. On the origin and continuing evolution of SARS-CoV-2. *Natl Sci Rev*. 1 de junio de 2020;7(6):1012-23.
32. Features, Evaluation and Treatment Coronavirus (COVID-19) | | Sannhet - tviler - blogg - klima - usikker - science - covid-19 - forsker dubietas - senter - 2020 [Internet]. [citado 3 de septiembre de 2020]. Disponible en: <https://www.skypat.no/tviler/features-evaluation-and-treatment-coronavirus-covid-19/>
33. Ji W, Wang W, Zhao X, Zai J, Li X. Cross-species transmission of the newly identified coronavirus 2019-nCoV. *Journal of Medical Virology*. 2020;92(4):433-40.
34. van Doremalen N, Bushmaker T, Morris DH, Holbrook MG, Gamble A, Williamson BN, et al. Aerosol and Surface Stability of SARS-CoV-2 as Compared with SARS-CoV-1. *N Engl J Med*. 16 de 2020;382(16):1564-7.
35. Gupta A, Madhavan MV, Sehgal K, Nair N, Mahajan S, Sehrawat TS, et al. Extrapulmonary manifestations of COVID-19. *Nat Med*. 2020;26(7):1017-32.
36. Symptoms of Coronavirus | CDC [Internet]. [citado 6 de septiembre de 2020]. Disponible en: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/symptoms-testing/symptoms.html>
37. J Z, P J, J P, Z Z, H L, C H, et al. Clinical characteristics of 3062 COVID-19 patients: A meta-analysis [Internet]. *Journal of medical virology*. 2020 [citado 6 de septiembre de 2020]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32293716/>
38. Chen T, Dai Z, Mo P, Li X, Ma Z, Song S, et al. Clinical characteristics and outcomes of older patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19) in Wuhan, China (2019): a single-centered, retrospective study. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* [Internet]. 11 de abril de 2020 [citado 6 de septiembre de 2020]; Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7184388/>
39. Cheung KS, Hung IFN, Chan PPY, Lung KC, Tso E, Liu R, et al. Gastrointestinal Manifestations of SARS-CoV-2 Infection and Virus Load in Fecal Samples From a Hong Kong Cohort: Systematic Review and Meta-analysis. *Gastroenterology*. 1 de julio de 2020;159(1):81-95.
40. Sultan S, Altayar O, Siddique SM, Davitkov P, Feuerstein JD, Lim JK, et al. AGA Institute Rapid Review of the Gastrointestinal and Liver Manifestations of COVID-19, Meta-Analysis

- of International Data, and Recommendations for the Consultative Management of Patients with COVID-19. *Gastroenterology*. julio de 2020;159(1):320-334.e27.
41. Mao L, Jin H, Wang M, Hu Y, Chen S, He Q, et al. Neurologic Manifestations of Hospitalized Patients With Coronavirus Disease 2019 in Wuhan, China. *JAMA Neurol*. 10 de abril de 2020;
  42. Tong JY, Wong A, Zhu D, Fastenberg JH, Tham T. The Prevalence of Olfactory and Gustatory Dysfunction in COVID-19 Patients: A Systematic Review and Meta-analysis. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2020;163(1):3-11.
  43. Martin-Sanz E, Riestra J, Yebra L, Larran A, Mancino F, Yanes-Diaz J, et al. Prospective study in 355 patients with suspected COVID-19 infection. Value of cough, subjective hyposmia, and hypogeusia. *Laryngoscope*. 20 de julio de 2020;
  44. Peyrony O, Marbeuf-Gueye C, Truong V, Giroud M, Rivière C, Khenissi K, et al. Accuracy of Emergency Department Clinical Findings for Diagnosis of Coronavirus Disease 2019. *Ann Emerg Med*. 21 de mayo de 2020;
  45. Richardson S, Hirsch JS, Narasimhan M, Crawford JM, McGinn T, Davidson KW, et al. Presenting Characteristics, Comorbidities, and Outcomes Among 5700 Patients Hospitalized With COVID-19 in the New York City Area. *JAMA*. 26 de mayo de 2020;323(20):2052-9.
  46. Marzano AV, Cassano N, Genovese G, Moltrasio C, Vena GA. Cutaneous manifestations in patients with COVID-19: a preliminary review of an emerging issue. *Br J Dermatol*. septiembre de 2020;183(3):431-42.
  47. Recalcati S. Cutaneous manifestations in COVID-19: a first perspective. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2020;34(5):e212-3.
  48. Galván Casas C, Català A, Carretero Hernández G, Rodríguez-Jiménez P, Fernández-Nieto D, Rodríguez-Villa Lario A, et al. Classification of the cutaneous manifestations of COVID-19: a rapid prospective nationwide consensus study in Spain with 375 cases. *Br J Dermatol*. julio de 2020;183(1):71-7.
  49. Marzano AV, Genovese G, Fabbrocini G, Pigatto P, Monfrecola G, Piraccini BM, et al. Varicella-like exanthem as a specific COVID-19-associated skin manifestation: Multicenter case series of 22 patients. *J Am Acad Dermatol*. 2020;83(1):280-5.
  50. Rodríguez-Morales AJ, Cardona-Ospina JA, Gutiérrez-Ocampo E, Villamizar-Peña R, Holguin-Rivera Y, Escalera-Antezana JP, et al. Clinical, laboratory and imaging features of COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *Travel Med Infect Dis*. abril de 2020;34:101623.
  51. Xu X-W, Wu X-X, Jiang X-G, Xu K-J, Ying L-J, Ma C-L, et al. Clinical findings in a group of patients infected with the 2019 novel coronavirus (SARS-Cov-2) outside of Wuhan, China: retrospective case series. *BMJ [Internet]*. 19 de febrero de 2020 [citado 6 de septiembre de 2020];368. Disponible en: <https://www.bmj.com/content/368/bmj.m606>
  52. Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X, Zhang J, et al. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus–Infected Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA*. 17 de marzo de 2020;323(11):1061-9.
  53. Exclusive: National alert as ‘coronavirus-related condition may be emerging in children’ | News | Health Service Journal [Internet]. [citado 6 de septiembre de 2020]. Disponible en:

<https://www.hsj.co.uk/acute-care/exclusive-national-alert-as-coronavirus-related-condition-may-be-emerging-in-children/7027496.article>

54. Archivo HAN - 00432 | Red de alerta de salud (HAN) [Internet]. 2020 [citado 6 de septiembre de 2020]. Disponible en: <https://emergency.cdc.gov/han/2020/han00432.asp>
55. Myers LC, Parodi SM, Escobar GJ, Liu VX. Characteristics of Hospitalized Adults With COVID-19 in an Integrated Health Care System in California. *JAMA*. 2 de junio de 2020;323(21):2195-8.
56. Arentz M, Yim E, Klaff L, Lokhandwala S, Riedo FX, Chong M, et al. Characteristics and Outcomes of 21 Critically Ill Patients With COVID-19 in Washington State. *JAMA*. 28 de abril de 2020;323(16):1612-4.
57. WHO COVID-19 Case definition [Internet]. [citado 10 de septiembre de 2020]. Disponible en: [https://www.who.int/publications-detail-redirect/WHO-2019-nCoV-Surveillance\\_Case\\_Definition-2020.1](https://www.who.int/publications-detail-redirect/WHO-2019-nCoV-Surveillance_Case_Definition-2020.1)
58. Commissioner O of the. Coronavirus (COVID-19) Update: FDA Informs Public About Possible Accuracy Concerns with Abbott ID NOW Point-of-Care Test [Internet]. FDA. FDA; 2020 [citado 10 de septiembre de 2020]. Disponible en: <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/coronavirus-covid-19-update-fda-informs-public-about-possible-accuracy-concerns-abbott-id-now-point>
59. Torretta S, Zuccotti G, Cristofaro V, Etori J, Solimeno L, Battilocchi L, et al. Nonserologic test for COVID-19: How to manage? *Head Neck*. julio de 2020;42(7):1552-4.
60. Sethuraman N, Jeremiah SS, Ryo A. Interpreting Diagnostic Tests for SARS-CoV-2. *JAMA*. 9 de junio de 2020;323(22):2249-51.
61. Udugama B, Kadhiresan P, Kozlowski HN, Malekjahani A, Osborne M, Li VYC, et al. Diagnosing COVID-19: The Disease and Tools for Detection. *ACS Nano*. 28 de abril de 2020;14(4):3822-35.
62. Kucirka LM, Lauer SA, Laeyendecker O, Boon D, Lessler J. Variation in False-Negative Rate of Reverse Transcriptase Polymerase Chain Reaction-Based SARS-CoV-2 Tests by Time Since Exposure. *Ann Intern Med*. 18 de 2020;173(4):262-7.
63. COVID-19 Test (At-Home Kit) [Internet]. Pixel by LabCorp. 2020 [citado 11 de septiembre de 2020]. Disponible en: <https://www.pixel.labcorp.com/at-home-test-kits/covid-19-test>
64. JHCHS website. Global Progress on COVID-19 Serology-Based Testing [Internet]. Johns Hopkins Center for Health Security. [citado 11 de septiembre de 2020]. Disponible en: <https://www.centerforhealthsecurity.org/resources/COVID-19/serology/Serology-based-tests-for-COVID-19.html>
65. Guo L, Ren L, Yang S, Xiao M, Chang D, Yang F, et al. Profiling Early Humoral Response to Diagnose Novel Coronavirus Disease (COVID-19). *Clin Infect Dis*. 28 de julio de 2020;71(15):778-85.
66. Zhao J, Yuan Q, Wang H, Liu W, Liao X, Su Y, et al. Antibody responses to SARS-CoV-2 in patients of novel coronavirus disease 2019. *Clin Infect Dis*. 28 de marzo de 2020;

67. «Immunity passports» in the context of COVID-19 [Internet]. [citado 11 de septiembre de 2020]. Disponible en: <https://www.who.int/news-room/commentaries/detail/immunity-passports-in-the-context-of-covid-19>
68. Commissioner O of the. Coronavirus (COVID-19) Update: Serological Tests [Internet]. FDA. FDA; 2020 [citado 11 de septiembre de 2020]. Disponible en: <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/coronavirus-covid-19-update-serological-tests>
69. Li Z, Yi Y, Luo X, Xiong N, Liu Y, Li S, et al. Development and clinical application of a rapid IgM-IgG combined antibody test for SARS-CoV-2 infection diagnosis. *Journal of Medical Virology*. 2020;92(9):1518-24.
70. Commissioner O of the. Coronavirus (COVID-19) Update: FDA Authorizes First Antigen Test to Help in the Rapid Detection of the Virus that Causes COVID-19 in Patients [Internet]. FDA. FDA; 2020 [citado 11 de septiembre de 2020]. Disponible en: <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/coronavirus-covid-19-update-fda-authorizes-first-antigen-test-help-rapid-detection-virus-causes>
71. 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*. 15 de 2020;395(10223):497-506.
72. Zhang J-J, Dong X, Cao Y-Y, Yuan Y-D, Yang Y-B, Yan Y-Q, et al. Clinical characteristics of 140 patients infected with SARS-CoV-2 in Wuhan, China. *Allergy*. 2020;75(7):1730-41.
73. Osman J, Lambert J, Templé M, Devaux F, Favre R, Flaujac C, et al. Rapid screening of COVID-19 patients using white blood cell scattergrams, a study on 381 patients. *Br J Haematol*. septiembre de 2020;190(5):718-22.
74. Ai T, Yang Z, Hou H, Zhan C, Chen C, Lv W, et al. Correlation of Chest CT and RT-PCR Testing for Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in China: A Report of 1014 Cases. *Radiology*. 2020;296(2):E32-40.
75. Zhu J, Zhong Z, Li H, Ji P, Pang J, Li B, et al. CT imaging features of 4121 patients with COVID-19: A meta-analysis. *J Med Virol*. 2020;92(7):891-902.
76. Salehi S, Abedi A, Balakrishnan S, Gholamrezanezhad A. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Systematic Review of Imaging Findings in 919 Patients. *AJR Am J Roentgenol*. 2020;215(1):87-93.
77. Zhang R, Ouyang H, Fu L, Wang S, Han J, Huang K, et al. CT features of SARS-CoV-2 pneumonia according to clinical presentation: a retrospective analysis of 120 consecutive patients from Wuhan city. *Eur Radiol*. agosto de 2020;30(8):4417-26.
78. Zhou S, Wang Y, Zhu T, Xia L. CT Features of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Pneumonia in 62 Patients in Wuhan, China. *AJR Am J Roentgenol*. 2020;214(6):1287-94.
79. Prokop M, van Everdingen W, van Rees Vellinga T, Quarles van Ufford J, Stöger L, Beenen L, et al. CO-RADS – A categorical CT assessment scheme for patients with suspected COVID-19: definition and evaluation. *Radiology* [Internet]. 27 de abril de 2020 [citado 16 de septiembre de 2020]; Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7233402/>
80. Mohamed MFH, Al-Shokri S, Yousaf Z, Danjuma M, Parambil J, Mohamed S, et al. Frequency of Abnormalities Detected by Point-of-Care Lung Ultrasound in Symptomatic

- COVID-19 Patients: Systematic Review and Meta-Analysis. *Am J Trop Med Hyg.* 2020;103(2):815-21.
81. Lichtenstein D, Goldstein I, Mourgeon E, Cluzel P, Grenier P, Rouby J-J. Comparative Diagnostic Performances of Auscultation, Chest Radiography, and Lung Ultrasonography in Acute Respiratory Distress Syndrome. *Anesthesiology.* 1 de enero de 2004;100(1):9-15.
  82. Lichter Y, Topilsky Y, Taieb P, Banai A, Hochstadt A, Merdler I, et al. Lung ultrasound predicts clinical course and outcomes in COVID-19 patients. *Intensive Care Med.* 28 de agosto de 2020;1-11.
  83. Australian guidelines for the clinical care of people with COVID-19 [Internet]. [citado 13 de septiembre de 2020]. Disponible en: <https://app.magicapp.org/#/guideline/4439>
  84. Management of COVID-19 | Coronavirus Disease COVID-19 [Internet]. COVID-19 Treatment Guidelines. [citado 13 de septiembre de 2020]. Disponible en: <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/overview/management-of-covid-19/>
  85. What's new [Internet]. COVID-19 Treatment Guidelines. [citado 7 de mayo de 2021]. Disponible en: <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/whats-new/>
  86. COVID-19 Clinical management: living guidance [Internet]. [citado 7 de mayo de 2021]. Disponible en: <https://www.who.int/publications-detail-redirect/WHO-2019-nCoV-clinical-2021-1>
  87. Alhazzani W, Møller MH, Arabi YM, Loeb M, Gong MN, Fan E, et al. Surviving Sepsis Campaign: Guidelines on the Management of Critically Ill Adults with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *Crit Care Med* [Internet]. 21 de abril de 2020 [citado 16 de septiembre de 2020]; Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7176264/>
  88. Burgos D ME, Manterola D C. Cómo interpretar un artículo sobre pruebas diagnósticas. *Revista chilena de cirugía.* junio de 2010;62(3):301-8.
  89. Zaboli A, Ausserhofer D, Pfeifer N, Sibilio S, Tezza G, Ciccariello L, et al. The ROX index can be a useful tool for the triage evaluation of COVID-19 patients with dyspnoea. *Journal of Advanced Nursing* [Internet]. [citado 5 de mayo de 2021];n/a(n/a). Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/jan.14848>
  90. Vega ML, Dongilli R, Olaizola G, Colaianni N, Sayat MC, Pisani L, et al. COVID-19 Pneumonia and ROX index: Time to set a new threshold for patients admitted outside the ICU. *Pulmonology* [Internet]. 7 de mayo de 2021 [citado 30 de mayo de 2021]; Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2531043721000921>
  91. Méndez Porras R, Sánchez Ríos SL. Índice de Rox como predictor de mortalidad en pacientes de altura diagnosticados con COVID 19 en el Hospital Regional Docente Clínico Quirúrgico Daniel Alcides Carrión – 2020. 2021 [citado 16 de julio de 2021]; Disponible en: <http://repositorio.uncp.edu.pe/handle/20.500.12894/6638>
  92. Elixhauser A, Steiner C, Harris DR, Coffey RM. Comorbidity measures for use with administrative data. *Med Care.* enero de 1998;36(1):8-27.
  93. Fluss R, Faraggi D, Reiser B. Estimation of the Youden Index and its Associated Cutoff Point. *Biometrical Journal.* 2005;47(4):458-72.



94. Weekly epidemiological update on COVID-19 - 1 June 2021 [Internet]. [citado 4 de junio de 2021]. Disponible en: <https://www.who.int/publications/m/item/weekly-epidemiological-update-on-covid-19---1-june-2021>
95. CDC. COVID-19 and Your Health [Internet]. Centers for Disease Control and Prevention. 2020 [citado 4 de junio de 2021]. Disponible en: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/need-extra-precautions/index.html>
96. Mackey K, Ayers CK, Kondo KK, Saha S, Advani SM, Young S, et al. Racial and Ethnic Disparities in COVID-19-Related Infections, Hospitalizations, and Deaths: A Systematic Review. *Ann Intern Med.* marzo de 2021;174(3):362-73.
97. Cosco TD, Best J, Davis D, Bryden D, Arkill S, van Oppen J, et al. What is the relationship between validated frailty scores and mortality for adults with COVID-19 in acute hospital care? A systematic review. *Age Ageing.* 5 de mayo de 2021;50(3):608-16.
98. Clift AK, Coupland CAC, Keogh RH, Diaz-Ordaz K, Williamson E, Harrison EM, et al. Living risk prediction algorithm (QCOVID) for risk of hospital admission and mortality from coronavirus 19 in adults: national derivation and validation cohort study. *BMJ.* 20 de octubre de 2020;371:m3731.
99. 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.* 9 de septiembre de 2020;370:m3339.
100. Berenguer J, Borobia AM, Ryan P, Rodríguez-Baño J, Bellón JM, Jarrín I, et al. Development and validation of a prediction model for 30-day mortality in hospitalised patients with COVID-19: the COVID-19 SEIMC score. *Thorax.* 25 de febrero de 2021;
101. Chua F, Vancheeswaran R, Draper A, Vaghela T, Knight M, Mogal R, et al. Early prognostication of COVID-19 to guide hospitalisation versus outpatient monitoring using a point-of-test risk prediction score. *Thorax.* 10 de marzo de 2021;
102. Wongvibulsin S, Garibaldi BT, Antar AAR, Wen J, Wang M-C, Gupta A, et al. Development of Severe COVID-19 Adaptive Risk Predictor (SCARP), a Calculator to Predict Severe Disease or Death in Hospitalized Patients With COVID-19. *Ann Intern Med.* 2 de marzo de 2021;
103. Cho JI, Basnyat B, Jeong C, Di Rienzo A, Childs G, Craig SR, et al. Ethnically Tibetan women in Nepal with low hemoglobin concentration have better reproductive outcomes. *Evol Med Public Health.* 2017;2017(1):82-96.
104. Xie J, Wu W, Li S, Hu Y, Hu M, Li J, et al. Clinical characteristics and outcomes of critically ill patients with novel coronavirus infectious disease (COVID-19) in China: a retrospective multicenter study. *Intensive Care Med.* octubre de 2020;46(10):1863-72.
105. Ferrando C, Mellado-Artigas R, Gea A, Arruti E, Aldecoa C, Bordell A, et al. Características, evolución clínica y factores asociados a la mortalidad en UCI de los pacientes críticos infectados por SARS-CoV-2 en España: estudio prospectivo, de cohorte y multicéntrico. *Revista Española de Anestesiología y Reanimación.* 1 de octubre de 2020;67(8):425-37.

106. Schmidt M, Hajage D, Demoule A, Pham T, Combes A, Dres M, et al. Clinical characteristics and day-90 outcomes of 4244 critically ill adults with COVID-19: a prospective cohort study. *Intensive Care Med.* 1 de enero de 2021;47(1):60-73.
107. Stephens JR, Stümpfle R, Patel P, Brett S, Broomhead R, Baharlo B, et al. Analysis of Critical Care Severity of Illness Scoring Systems in Patients With Coronavirus Disease 2019: A Retrospective Analysis of Three U.K. ICUs. *Critical Care Medicine.* enero de 2021;49(1):e105.
108. Endo H, Uchino S, Hashimoto S, Aoki Y, Hashiba E, Hatakeyama J, et al. Development and validation of the predictive risk of death model for adult patients admitted to intensive care units in Japan: an approach to improve the accuracy of healthcare quality measures. *Journal of Intensive Care.* 15 de febrero de 2021;9(1):18.
109. Liu S, Yao N, Qiu Y, He C. Predictive performance of SOFA and qSOFA for in-hospital mortality in severe novel coronavirus disease. *Am J Emerg Med.* octubre de 2020;38(10):2074-80.
110. Wang L, Lv Q, Zhang X, Jiang B, Liu E, Xiao C, et al. The utility of MEWS for predicting the mortality in the elderly adults with COVID-19: a retrospective cohort study with comparison to other predictive clinical scores. *PeerJ.* 2020;8:e10018.
111. Prower E, Grant D, Bisquera A, Breen CP, Camporota L, Gavrilovski M, et al. The ROX index has greater predictive validity than NEWS2 for deterioration in Covid-19. *EClinicalMedicine.* 1 de mayo de 2021;35:100828.
112. Endo H, Ohbe H, Kumasawa J, Uchino S, Hashimoto S, Aoki Y, et al. Conventional risk prediction models fail to accurately predict mortality risk among patients with coronavirus disease 2019 in intensive care units: a difficult time to assess clinical severity and quality of care. *Journal of Intensive Care.* 1 de junio de 2021;9(1):42.
113. Goel S, Jain T, Hooda A, Malhotra R, Johal G, Masoomi R, et al. Clinical Characteristics and In-Hospital Mortality for COVID-19 Across The Globe. *Cardiol Ther.* 18 de julio de 2020;1-7.
114. Suleyman G, Fadel RA, Malette KM, Hammond C, Abdulla H, Entz A, et al. Clinical Characteristics and Morbidity Associated With Coronavirus Disease 2019 in a Series of Patients in Metropolitan Detroit. *JAMA Netw Open [Internet].* 16 de junio de 2020 [citado 2 de septiembre de 2020];3(6). Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7298606/>
115. Chen T, Wu D, Chen H, Yan W, Yang D, Chen G, et al. Clinical characteristics of 113 deceased patients with coronavirus disease 2019: retrospective study. *BMJ.* 26 de 2020;368:m1091.
116. Eythorsson E, Helgason D, Ingvarsson RF, Bjornsson HK, Olafsdottir LB, Bjarnadottir V, et al. Clinical spectrum of coronavirus disease 2019 in Iceland: population based cohort study. *BMJ.* 2 de diciembre de 2020;371:m4529.
117. Favas TT, Dev P, Chaurasia RN, Chakravarty K, Mishra R, Joshi D, et al. Neurological manifestations of COVID-19: a systematic review and meta-analysis of proportions. *Neurol Sci.* diciembre de 2020;41(12):3437-70.

118. Liotta EM, Batra A, Clark JR, Shlobin NA, Hoffman SC, Orban ZS, et al. Frequent neurologic manifestations and encephalopathy-associated morbidity in Covid-19 patients. *Ann Clin Transl Neurol.* noviembre de 2020;7(11):2221-30.
119. M CM. La enfermedad de los Andes (Síndromes eritrémicos). *Anales de la Facultad de Medicina.* 16 de julio de 1928;14:1-314.
120. Lenfant C, Sullivan K. Adaptation to high altitude. *N Engl J Med.* 10 de junio de 1971;284(23):1298-309.
121. Beall CM. Andean, Tibetan, and Ethiopian patterns of adaptation to high-altitude hypoxia. *Integr Comp Biol.* 1 de febrero de 2006;46(1):18-24.
122. Beall CM. Andean, Tibetan, and Ethiopian patterns of adaptation to high-altitude hypoxia. *Integr Comp Biol.* 1 de febrero de 2006;46(1):18-24.
123. Lenfant C, Sullivan K. Adaptation to High Altitude [Internet]. <https://doi.org/10.1056/NEJM197106102842305>. Massachusetts Medical Society; 2010 [citado 5 de junio de 2021]. Disponible en: <https://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJM197106102842305>
124. Gonzales GF, Alarcón-Yaquette DE, Zevallos-Concha A. Human Adaptation to Life at High Altitude. En: Gelpi RJ, Boveris A, Poderoso JJ, editores. *Biochemistry of Oxidative Stress: Physiopathology and Clinical Aspects* [Internet]. Cham: Springer International Publishing; 2016 [citado 5 de junio de 2021]. p. 109-26. (Advances in Biochemistry in Health and Disease). Disponible en: [https://doi.org/10.1007/978-3-319-45865-6\\_8](https://doi.org/10.1007/978-3-319-45865-6_8)
125. Davies DG, McGrath JJ. Arterial blood gas status in rats exposed to chronic CO at low and high altitude. *Respiration Physiology.* 1 de febrero de 1989;75(2):193-8.
126. Villacorta-Cordova F, Carrillo-Coba E, Zubia-Olaskoaga F, Tinoco-Solórzano A. COMPARACIÓN DE LOS VALORES NORMALES DE GASES ARTERIALES ENTRE LA ALTITUD Y EL NIVEL DEL MAR DEL ECUADOR. *INTENSIVOS.* 5 de agosto de 2020;13(2):88-91.



# XI. ANEXOS

## ANEXO I

FICHA DE RECOLECCIÓN DE DATOS		Código de ficha: .....
<b>“EVALUACIÓN DEL ÍNDICE DE ROX COMO HERRAMIENTA PARA LA EVALUACIÓN PRIMARIA DE PACIENTES HOSPITALIZADOS CON COVID-19 EN UN HOSPITAL DE ALTURA”</b>		
		Hcl: .....
<b>Características clínicas</b>		
Edad		.....
Sexo	Masculino	.....
	Femenino	.....
<b>Síntomas</b>		
	Fiebre	.....
	Tos	.....
	Disnea	.....
	Gastro intestinal	.....
	S. neurológicos	.....
	Otro: .....	.....
<b>Antecedentes patológicos</b>		
Enfermedad pulmonar		.....
SCA		.....
Nefropatía		.....
IC		.....
Stroke		.....
Hipertensión		.....
Obesidad		.....
Diabetes		.....
Cáncer		.....
<b>Signos vitales</b>		
FC	(lpm)	.....
StO2	(%)	.....
FiO2	(%)	.....
PAS	mmHg	.....
PAD	mmHg	.....
FR	(rpm)	.....
T°	(°C)	.....
<b>Índice de ROX</b>		
<b>Intubación dentro de las 72 horas</b>		
<b>SDRA dentro 72 horas</b>		
Infiltración pulmonar bilateral en el examen radiológico pulmonar	.....	
Ausencia de insuficiencia cardíaca	.....	
PaO2/FiO2 ≤300	.....	
<b>Gases arteriales</b>		
pH		.....
PaO2	mmHg	.....
PaCO2	mmHg	.....
HCO3	mg/dL	.....
PaO2/FiO2		.....
<b>Porcentaje de parénquima pulmonar implicado</b>		
		.....%