

Derivación y validación de un nuevo puntaje predictivo de mortalidad por covid-19 en la altura

Derivation and Validation of a New COVID-19 Predictive Score for Mortality at High Altitude

Derivação e validação de um novo escore preditivo de mortalidade por COVID-19 em altitude

Walter Calderón-Gerstein, MD^{1, 5*}

Jorge López-Peña, MD²

Gabriela Torres-Samaniego, MD³

Jorge Espinoza-Zavaleta, MD^{1, 5}

Yalila Núñez-Martínez, MD¹

Aníbal Urriola-Gonzales, MD^{1, 5}

Mirella Calderón-Anyosa, MD⁴

Raúl Macha-Ramírez, MD²

Lizet Huayllani-Flores, MD⁵

Roy Cabrera-Osorio, MD⁵

Lizeth Vergara-Rodríguez, RN⁶

Recibido: 26 de julio de 2023 • **Aprobado:** 22 de agosto de 2023

Doi: <https://doi.org/10.12804/revistas.urosario.edu.co/revsalud/a.12229>

Para citar este artículo: Calderón-Gerstein W, López-Peña J, Torres-Samaniego G, Espinoza-Zavaleta J, Núñez-Martínez Y, Urriola-Gonzales A, Calderón-Anyosa M, Macha-Ramírez R, Huayllani-Flores L, Cabrera-Osorio R, Vergara-Rodríguez L. Derivación y validación de un nuevo puntaje predictivo de mortalidad por covid-19 en la altura. Rev Cienc Salud. 2024;22(1):1-24. <https://doi.org/10.12804/revistas.urosario.edu.co/revsalud/a.12229>

- 1 Servicio de Medicina, Hospital Nacional Ramiro Prialé Prialé, EsSalud (Huancayo, Perú).
- 2 Servicio de Radiología, Hospital Nacional Ramiro Prialé Prialé, EsSalud (Huancayo, Perú).
- 3 Puesto de Salud San Pedro de Cajas, EsSalud (Tarma, Perú).
- 4 Hospital Nacional Arzobispo Loayza (Lima, Perú).
- 5 Escuela de Medicina, Universidad Continental (Huancayo, Perú).
- 6 Fundación Universitaria del Área Andina (Bogotá, Colombia).

Resumen

Objetivo: desarrollar un puntaje predictivo de mortalidad para pacientes con covid-19. **Materiales y métodos:** estudio retrospectivo, analítico, observacional y transversal, realizado en dos fases. Se revisaron 620 historias clínicas con una cohorte de derivación de 320 pacientes y una de validación de 300 pacientes. Las variables se analizaron con test de Anova, chi cuadrado de Pearson y análisis multivariante con regresión binaria, que determinaron sensibilidad, especificidad y valor predictivo negativo y positivo. Los puntajes se compararon mediante curvas COR con los *scores* NEWS y HEWS. **Resultados:** los dos puntajes obtenidos incluyeron valores de edad, conteo de linfocitos, $\text{SatO}_2/\text{FiO}_2$, leucocitos, plaquetas, ausencia de síntomas, hipertensión arterial, EPID y DHL. El área bajo la curva (ABC) fue de 0.838 para el puntaje con DHL, con una mortalidad del 100% para 7.75 puntos o más, y un ABC de 0.826 para el primer puntaje. En la cohorte de validación, el ABC para el primer puntaje fue de 0.831 y para el score con DHL fue 0.855. El puntaje HEWS obtuvo un ABC de 0.451, y el NEWS, un ABC de 0.396. **Conclusiones:** se desarrollaron dos herramientas para predecir mortalidad en pacientes con covid-19, con alto poder de discriminación, superior a los puntajes británicos HEWS y NEWS.

Palabras clave: covid-19; neumonía adquirida en la comunidad; puntaje de alerta temprana; NEWS.

Abstract

Objective: To develop a mortality predictive score for COVID-19 patients. **Materials and Methods:** A two-phase retrospective, analytical, observational, and cross-sectional study was conducted. Six hundred twenty medical records were reviewed, with 320 patients in the derivation cohort and 300 patients in the validation cohort. Analysis of variance, Pearson's chi-square test, and multivariate analysis with binary regression were used to determine sensitivity, specificity, and negative and positive predictive values. Receiver operating characteristic curves were used to compare the scores with the NEWS and HEWS scores. **Results:** The two scores included age, lymphocyte count, $\text{SatO}_2/\text{FiO}_2$, leukocytes, platelets, absence of symptoms, arterial hypertension, DILD, and DHL. The DHL score had an area under the curve (AUC) of 0.838, with 100% mortality for 7.75 points or above, whereas the first score had an AUC of 0.826. The AUC for the first score in the validation cohort was 0.831, whereas the AUC for the DHL score was 0.855. The AUC for the HEWS score was 0.451, whereas the AUC for the NEWS score was 0.396. **Conclusions:** Two clinical measures with high discrimination power, superior to the British HEWS and NEWS scores, were developed to predict mortality in COVID-19 patients.

Keywords: COVID-19; community-acquired pneumonia; early warning score; NEWS.

Walter Calderón-Gerstein, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5187-7705>
 Jorge López-Peña, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0454-0162>
 Gabriela Torres-Samaniego, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1292-7068>
 Jorge Espinoza-Zavaleta, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1857-7719>
 Yalila Núñez-Martínez, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7931-164X>
 Aníbal Urriola-Gonzales, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3050-6534>
 Mirella Calderón-Anyosa, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4695-434X>
 Raúl Macha-Ramírez, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1061-2062>
 Lizet Huayllani-Flores, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3152-3747>
 Roy Cabrera-Osori, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2922-1398>
 Lizeth Vergara-Rodríguez, ORCID: <https://orcid.org/0009-0006-5678-9882>

* Autor para la correspondencia: wcalderon@continental.edu.pe

Resumo

Objetivo: desenvolver um escore preditivo de mortalidade para pacientes com COVID-19. **Materiais e Métodos:** estudo retrospectivo, analítico, observacional e transversal, realizado em duas fases. Foram revisados 620 prontuários, com uma coorte de derivação de 320 pacientes e uma coorte de validação de 300 pacientes. As variáveis foram analisadas com teste ANOVA, qui-quadrado de Pearson e análise multivariada com regressão binária, determinando sensibilidade, especificidade, valor preditivo negativo e positivo. As pontuações foram comparadas por meio de curvas COR com as pontuações NEWS e HEWS. **Resultados:** os dois escores obtidos incluíram valores de: idade, contagem de linfócitos, $\text{SatO}_2/\text{FiO}_2$, leucócitos, plaquetas, ausência de sintomas, hipertensão arterial, EPID e DHL. A área sob a curva (ABC) foi de 0,838 para o escore DHL, com 100% de mortalidade para 7,75 pontos ou mais, e uma ABC de 0,826 para o primeiro escore. Na coorte de validação, a ABC para o primeiro escore foi de 0,831 e para o escore com DHL foi de 0,855. A pontuação HEWS obteve ABC de 0,451 e o NEWS uma ABC de 0,396. **Conclusões:** foram desenvolvidas duas ferramentas para prever mortalidade em pacientes com COVID-19, com alto poder de discriminação, superior aos escores britânicos HEWS e NEWS.

Palavras-chave: COVID-19; pneumonia adquirida na comunidade; pontuação de alerta precoce; NEWS.

Introducción

La cepa de coronavirus, el covid-19 (SARS-CoV-2) inició un “brote de neumonía de causa desconocida” el 31 de diciembre de 2019, en Wuhan, provincia de Hubei en China (1). Para el 11 de marzo de 2020, el virus se había extendido a más de 50 países, con más de 114 243 casos confirmados y más de 4000 muertes. Ello llevó a que la Organización Mundial de la Salud caracterizara la enfermedad causada por SARS-CoV-2 como una pandemia (2).

El covid-19 se transmite de persona a persona mediante contacto cercano a través de gotitas de Flügge o, en menor proporción, a través de fómites. Los síntomas varían, por lo que podían encontrarse desde pacientes completamente asintomáticos hasta síntomas graves que conducían a hospitalización; pero, en general la lista, era encabezada por fiebre, tos seca y disnea (3). La enfermedad por covid-19 lleva a su vez a un síndrome de dificultad respiratorio agudo y a diversas complicaciones como insuficiencia orgánica, *shock*, insuficiencia cardíaca e insuficiencia renal, con gran incidencia en pacientes que poseían factores de riesgo (4). Se estima que aproximadamente entre un 15% y un 20% de los pacientes hospitalizados evolucionarían a una enfermedad grave que conllevaría la necesidad de un tratamiento en unidades de cuidado intensivo o a un desenlace fatal (5).

En el mundo, los casos que derivaron en la muerte del paciente oscilaron entre el 1% y el 2% (dependiendo del país), y se estimó una tasa de mortalidad acumulada por exceso de 91.7 por cada 100 000 habitantes (6,7). Pero la tasa de mortalidad se vio considerablemente aumentada en pacientes con covid-19 grave que se hallaban en ventilación mecánica, esto es, un 28% (8). El Perú, no ajeno a la pandemia, a pesar de ser uno de los primeros en cerrar sus fronteras, fue uno de los más afectados por el covid-19, al contar una tasa de mortalidad

en el país de 101 por cada 100 000 habitantes. Las carencias del sistema de salud nacional y las medidas de control insuficientes llegaron a colocar al Perú como uno de los países con mayor mortalidad por covid-19 en el ámbito mundial (9).

Las herramientas de estratificación de riesgo son ampliamente utilizadas en pacientes con enfermedades infecciosas, porque ayudan a clasificar y evaluar pacientes. Actualmente, pocos estudios han buscado implementar la estratificación en la infección por SARS-CoV-2 (5). Para predecir la mortalidad se han empezado a implementar puntuaciones pronósticas de mortalidad para covid-19 que varían dependiendo del entorno y los parámetros clínicos utilizados. El objetivo principal de estas puntuaciones es apoyar la toma de decisiones clínicas, y de ahí la necesidad de su actualización y adecuación a los diversos sistemas de salud, así como las diferentes realidades demográficas y geográficas (10). La mayoría de los sistemas de puntuación se han desarrollado en China, país con características epidemiológicas, sanitarias y étnicas muy diferentes a la nuestra, donde, incluso, a pesar de ser el foco inicial de la pandemia, la mortalidad y el número de infectados han sido reducidos en comparación con lo ocurrido en el Perú, por lo que sus resultados son difícilmente aplicables a nuestra realidad. Más aún, no se reportan sistemas de puntuación de severidad para poblaciones de altura.

Es cierto que ninguna predicción de mortalidad es absoluta; pero poseer una puntuación capaz de generar una predicción acerca de la gravedad de esta enfermedad, así como de su curso hospitalario, proporcionaría una ayuda al médico con el pronóstico de los pacientes con covid-19 (11,12).

Materiales y métodos

Diseño del estudio

El presente fue un estudio retrospectivo, analítico, observacional y transversal, llevado a cabo mediante la revisión de historias clínicas electrónicas y tomografías de tórax en el Hospital Nacional Ramiro Prialé Prialé (HNRPP) de la ciudad de Huancayo, ubicada a 3250 metros sobre el nivel del mar, en el departamento de Junín, en el Perú.

Consideraciones éticas

El estudio recibió tres autorizaciones del Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación para su realización. La primera de ellas, para describir las características clínicas y epidemiológicas de la enfermedad; la segunda, para evaluar las causas de mortalidad, y la tercera, para evaluar el rendimiento de los puntajes pronósticos existentes y poder derivar un nuevo puntaje pronóstico. Los datos de los pacientes se trataron mediante

una codificación de estos para garantizar el anonimato y la confidencialidad, respetando las normas de la Declaración de Helsinki.

Población y muestra

Se evaluaron dos grupos de pacientes. El primer grupo se denominó *cohorte de derivación*, a partir de la cual se analizaron los factores de riesgo y se elaboró el puntaje predictivo de mortalidad. La segunda población fue la *cohorte de validación*, en la cual se aplicó el puntaje derivado para comprobar si su rendimiento era adecuado.

La cohorte de derivación incluía una población al azar de 500 pacientes hospitalizados en el HNRPP entre abril y diciembre de 2020, periodo que correspondía a la primera ola del covid-19. Tras eliminar a los pacientes con datos incompletos, se obtuvo una base de datos de 320 pacientes, a partir de la cual se derivó el porcentaje pronóstico.

Durante los meses transcurridos desde abril hasta diciembre de 2020, hubo —según datos de la Oficina de Inteligencia Sanitaria— 2038 pacientes que ingresaron al HNRPP con el diagnóstico de covid-19. Un total de 1468 se recuperaron de la enfermedad y 570 pacientes fallecieron. Se calculó el tamaño de la muestra utilizando los datos obtenidos por Xiang et al. (13), quienes hallaron una razón de probabilidades (OR) de 2.26 para la correspondencia entre la presencia de hipertensión como antecedente patológico y el riesgo de muerte por covid-19. Con un poder estadístico del 80%, un grado de confianza del 95% y una proporción mínima de uno a uno, se obtuvo un tamaño muestral mínimo de 130, que correspondía 65 a pacientes fallecidos y 65 a pacientes que superaron la enfermedad. Para permitir una mejor discriminación de otros factores de riesgo menos prevalentes, se decidió evaluar 500 pacientes, de los cuales se eliminaron 180 casos, por datos incompletos o por diagnóstico de covid-19 sin confirmar. Finalmente, en esta etapa se evaluaron las historias clínicas de 199 pacientes sobrevivientes y 121 fallecidos por la enfermedad.

Metodología

Todos los pacientes de ambas cohortes tuvieron confirmación tomográfica de la enfermedad, mediante el puntaje CO-RADS 4, el cual fue verificado por dos médicos radiólogos con experiencia diagnóstica en la lectura de más de mil casos de covid-19. El 50% de los casos de la cohorte de validación y el 60% de los casos de la cohorte de derivación fueron revisados por una junta médica, integrada por un radiólogo, un internista y un especialista en medicina de urgencias, quienes evaluaron la presentación clínica, los antecedentes y los exámenes auxiliares de cada caso que se iba a hospitalizar. En la cohorte de derivación, el 40% de los pacientes contaba con prueba de anticuerpos o molecular positiva; en la cohorte de validación, el 50%. Fueron retirados 19 casos que, a pesar de su presentación clínica y evolución

compatible con covid-19, sus síntomas incluían simultáneamente neumonía bacteriana o insuficiencia cardíaca al ingreso, así como dos casos confirmados de influenza A H1N1.

Derivación del puntaje

En la fase de derivación se identificaron como factores de riesgo de mortalidad por covid-19 los siguientes: edad, grupo etario, valores elevados de deshidrogenasa láctica (DHL), valores disminuidos de plaquetas, reducción de la capacidad de los linfocitos por debajo del 8%, disminución del número de total de linfocitos o incremento excesivo de estos, aminoración de la saturación de oxígeno, disminución de la relación entre la saturación oxígeno y la fracción espirada de oxígeno ($\text{SatO}_2/\text{FiO}_2$), conteo de linfocitos superior a 18000, valores elevados de proteína C reactiva, antecedentes de hipertensión arterial, antecedentes de enfermedad pulmonar intersticial difusa, ausencia de sintomatología diferente a la disnea o negatividad de la prueba rápida de anticuerpos.

A todos los factores de riesgo se les calculó el correspondiente *odds ratio*. Se observó que este era superior para algunos de ellos, como la edad mayor a 70 años, la DHL mayor de 880 unidades, las plaquetas menores de $135\,000/\text{mm}^3$ o la linfocitosis excesiva por encima de 2440 células por milímetro cúbico. Al no hallarse una asociación estadística para la presencia de diabetes mellitus tipo 2, enfermedad pulmonar obstructiva crónica y el sexo masculino con la mortalidad, se excluyeron del modelo.

Con un análisis multivariado se precisaron las variables más asociadas con el riesgo de mortalidad. A raíz del análisis multivariado se eliminaron las siguientes variables: antecedente de no haberse realizado pruebas rápidas y valores de proteína C reactiva, así como cada síntoma ausente o presente de forma individual. Se eliminó la fracción inspirada de oxígeno y la saturación de oxígeno, pero se conservó la relación $\text{SatO}_2/\text{FiO}_2$.

Para determinar el valor de la puntuación de cada variable como factor de riesgo, se hizo un procedimiento de ensayo y error para cambiar el peso de cada una de las variables. Así, se llegaron a probar hasta 30 combinaciones diferentes. Se elaboraron 8 modelos finales, cuatro de ellos con DHL y cuatro de ellos sin DHL.

Con respecto a la forma como se evaluaron los linfocitos, utilizando solamente linfocitos en proporción del 7% o menos, se hallaron las siguientes áreas bajo la curva: 0.802 sin DHL y 0.822 con DHL. Empleando los números enteros de linfocitos se encontró 0.816 sin DHL y 0.835 con DHL. Con ambos valores se obtuvo un área bajo la curva de 0.838 para el puntaje con DHL y de 0.826 para el puntaje de nueve variables. Por esta razón, el porcentaje incorpora tanto los valores absolutos de linfocitos como los valores porcentuales.

Se incorporó el valor de la proteína C reactiva menor de 13 como valor protector, el cual restaría un punto a todo el sistema. Los valores obtenidos en la curva receptor operador (COR) fueron inferiores al del modelo final, al obtenerse un área bajo la curva de 0.803 sin DHL y de

0.819 con DHL. Lo mismo ocurrió al intentar utilizar valores de pruebas rápidas positivos como factores protectores que restaban puntaje al *score* final. El intento de utilizar la presencia de sintomatología como factor protector, restándole un punto a la puntuación total mostró tener un área bajo la curva menor que cuando se utilizaba la ausencia de sintomatología como factor contribuyente. Para este caso el área bajo la curva fue 0.815 sin DHL y 0.826 con DHL. Finalmente, se seleccionaron dos modelos: el modelo 5, el cual incluye todas las variables que se muestran en la tabla 1, pero sin agregar DHL, y el modelo 6, el cual es el modelo 5, pero con valores de DHL.

Tabla 1. Componentes de los puntajes 5 y 6 para predicción de mortalidad por covid-19 en altura

Parámetros	Puntuación				
	0	1	1.5	2	3
Edad (años)	<51	51-64		65-69	70 o más
SatO ₂ /FiO ₂	>263	201-263	183-200	<183	
Linfocitos totales	601-2439	501-600	<501		
DHL*	<520	520-879			≥880
Leucocitos	<18 200	≥18 200			
Plaquetas	>135 000	≤135 000			
5 síntomas	1 presente	Todos ausentes			
Porcentaje de linfocitos	>7	≤7			
Antecedente de hipertensión arterial	Ausente	Presente			
Antecedente de EPID	Ausente	Presente			

*El puntaje 5 no incluye DHL.

DHL: deshidrogenasa láctica; EPID: enfermedad pulmonar intersticial difusa.

Al revisar las curvas COR de los puntajes con mayor área bajo la curva se encontró que el puntaje de severidad 5 tenía un área bajo la curva de 0.826, y cuando se le agregaban los valores de DHL, el área bajo la curva se incrementaba a 0.835.

Validación del puntaje

La cohorte de validación consistió en 300 pacientes del HNRPP, provenientes exclusivamente de zonas de altura, como la ciudad de Huancayo, el valle del Mantaro y Huancavelica. Se excluyeron pacientes de zonas menores a 3000 o superiores a 4000 metros sobre el nivel del mar. El 80 % de los pacientes correspondieron a las semanas epidemiológicas 26 al 30 (junio y julio de 2021) en el periodo con máximo número de casos de la primera ola de la pandemia en nuestra región. Se determinaron las curvas COR para el puntaje 5 y el puntaje 6 (con DHL), así como para las variables individuales.

Con los datos de esta población, la cual incluía también valores de funciones vitales, se construyó el puntaje HEWS (18) y el puntaje NEWS (18), cuyos valores fueron comparados con los puntajes 5 y 6.

Análisis estadístico

Las variables continuas se analizaron con análisis de varianza (Anova), y las variables categóricas, con la prueba de chi cuadrado de Pearson (χ^2). Se calcularon los *odds ratio* para las variables categóricas y se determinaron los puntos de corte para las variables continuas, además de que se obtuvieron nuevas variables categóricas a las cuales se les determinó el *odds ratio*. Se realizó un análisis multivariante con las variables seleccionadas, utilizando regresión binaria. Los puntajes obtenidos se evaluaron mediante curvas COR y se ajustaron retirando o agregando otras variables hasta obtener los puntajes definitivos. Se determinaron en la tabla de curvas COR los puntos máximos de cada *score*, así como para los puntajes se determinaron máxima sensibilidad y especificidad para predecir mortalidad. Cada puntaje fue dividido en 5 grados de severidad, según el nivel de mortalidad hallada. Para cada grado se determinó sensibilidad, especificidad, valor predictivo negativo, valor predictivo positivo y rango de *odds ratio* con un intervalo de confianza al 95 %. Para la cohorte de validación se volvieron a calcular los puntajes derivados, así como el puntaje NEWS y HEWS, los cuales se compararon mediante elaboración de curvas COR.

Resultados

Cohorte de derivación

Se obtuvieron datos de 320 historias clínicas. Un 72.8 % eran varones y un 27.2 % fueron mujeres.

El 70 % de los pacientes vivían en Huancayo; el 6.3 %, en la región de la selva central; un 5.3 %, en Yauli y la ciudad de La Oroya, y un 4.4 %, en distintas localidades del valle del Mantaro.

Las comorbilidades más frecuentes fueron la hipertensión arterial (16.3 %), la diabetes mellitus tipo 2 (12.5 %) y la obesidad (8.4 %). El 4.4 % tenía enfermedad pulmonar intersticial difusa. La disnea (83.8 %), la tos (55 %) y el malestar general (49 %) fueron los síntomas más frecuentes.

La edad promedio fue de 60.58 años. La saturación de oxígeno fue en promedio del 81.8 %. El valor promedio de leucocitos por milímetro cúbico fue de 12.456, el cociente de $\text{SatO}_2/\text{FiO}_2$ fue de 279.12 en promedio.

Mortalidad y factores de riesgo

Al evaluar los factores de riesgo de mortalidad, no se encontró asociación alguna con el género, a pesar de que la mortalidad entre el sexo femenino fue del 31 % y entre el sexo masculino fue del 40 % (valor de $p = 0.08$). No hubo asociación con el lugar de procedencia, historia de viajes o contactos con covid-19, presencia de disnea, diabetes, enfermedad cardiovascular u obesidad.

Variabes como la edad, el antecedente de hipertensión arterial y de enfermedad pulmonar intersticial difusa, tener prueba de anticuerpos positiva, no haber tenido tos, sensación de alza térmica ni dolor torácico, se asociaron con riesgo de muerte por covid-19 ($p < 0.05$). El 46.2 % de los pacientes hipertensos se recuperaron, a diferencia del 53.8 % de los hipertensos, quienes fallecieron ($p = 0.008$), y entre los pacientes con enfermedad pulmonar intersticial difusa el 35.7 % se recuperó y el 64.3 % falleció ($p = 0.037$). La presencia de tos, malestar general, fiebre y dolor torácico se asoció con mayor sobrevivencia. Especialmente significativo en el caso del dolor torácico: aquellos que tuvieron dolor torácico sobrevivieron en el 70.1 % de los casos, a diferencia de aquellos que no tuvieron este síntoma (29.9 %).

Con respecto a las variables cuantitativas, no hubo diferencia estadísticamente significativa entre el valor de la proteína C reactiva, o la saturación inicial de oxígeno, con el riesgo de muerte.

La edad avanzada, la linfopenia, la leucocitosis, la elevada relación entre saturación de oxígeno y fracción inspirada de este, la elevación excesiva de DHL, las plaquetas menores a $135\,000/\text{mm}^3$ se asociaron con el riesgo de mortalidad de forma significativa.

La edad promedio de los pacientes fallecidos fue de 66.19 años, a diferencia de los sobrevivientes, en los cuales fue de 57.18 años. Los sobrevivientes tuvieron un promedio de $\text{SatO}_2/\text{FiO}_2$ de 295.23, a diferencia de los fallecidos, quienes presentaron un promedio de 252.217. La DHL fue en promedio de 712 U/L en los fallecidos y de 592.6 U/L en los sobrevivientes. El conteo de leucocitos fue de 11 800 por campo en los sobrevivientes y en los fallecidos fue en promedio de 13 530; mientras que el promedio de linfocitos en los fallecidos fue de 9790 y en los sobrevivientes fue de 11 620.

Se determinaron los puntos de corte para las variables cuantitativas, que fueron convertidas en variables categóricas dicotómicas. Se identificaron 16 variables, de las cuales 13 se asociaron con mayor riesgo de mortalidad, y 3, con menor riesgo de fallecimiento. Estas 3 últimas variables tenían un *odds ratio* menor a 1. La edad dio origen a 3 subvariables diferentes, cada una con distintos grados de riesgo para el paciente. Un valor de proteína C reactiva por debajo de 13 mg/L se encontró como protector (tabla 2).

Tabla 2. Análisis univariante de factores de riesgo para mortalidad por covid-19

Factor de riesgo	OR	IC al 95%
DHL > 880 UI	8.90	2.85-27.73
Plaquetas < 135 000	4.57	1.83-11.38
Edad > 65 años	3.59	2.23-5.78
Antecedente de EPID	3.11	1.02-9.53
Edad > 70 años	3.09	1.82-5.24
Leucocitos > 18 200	2.88	1.53-5.43
Dolor torácico ausente	2.36	1.66-3.35
Linfocitos al 7% o menos	2.34	1.47-3.73
SatO ₂ /FiO ₂ ≤ 182	2.18	1.27-3.74
Edad 51-60 años	2.14	1.61-2.84
Dolor faríngeo ausente	2.0	1.34-2.97
Ausencia de fiebre	1.69	1.28-2.23
Antecedente de hipertensión arterial	1.41	1.04-1.92
Proteína C reactiva < 13 mg/L	0.80	0.68-0.93
Malestar general	0.47	0.36-0.73
Anosmia	0.40	0.24-0.68

DHL: deshidrogenasa láctica; EPID: enfermedad pulmonar intersticial difusa.

El análisis multivariado hecho mediante regresión logística binaria confirmó la asociación de la mayoría de las variables con riesgo de mortalidad, a excepción de las siguientes: antecedente de enfermedad pulmonar intersticial difusa, leucocitosis, conteo de linfocitos, fracción inspirada de oxígeno y presencia de síntomas. Con las diez variables restantes se configuraron los puntajes 5 y 6 (tabla 1).

Al evaluar las variables de riesgo de forma individual, se encontró que la edad tenía un área bajo la curva de 0.768, y la DHL, 0.802. Estas variables fueron seguidas por la proteína C reactiva con 0.645, la saturación de oxígeno con 0.530, el antecedente de hipertensión arterial con 0.536, la relación SatO₂/FiO₂ con 0.468 y los linfocitos totales con 0.385. A excepción de la edad y la DHL, las variables individuales no ofrecieron una adecuada capacidad predictiva. Se evaluaron las curvas COR en un modelo con y sin linfocitos (figura 1), así como con o sin consideración de síntomas (figura 2).

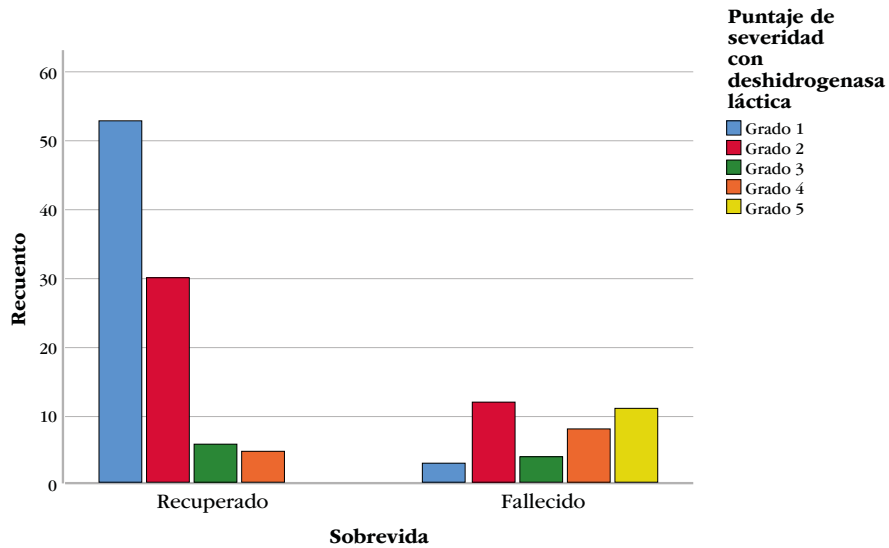


Figura 1. Puntaje 6 y mortalidad por covid-19

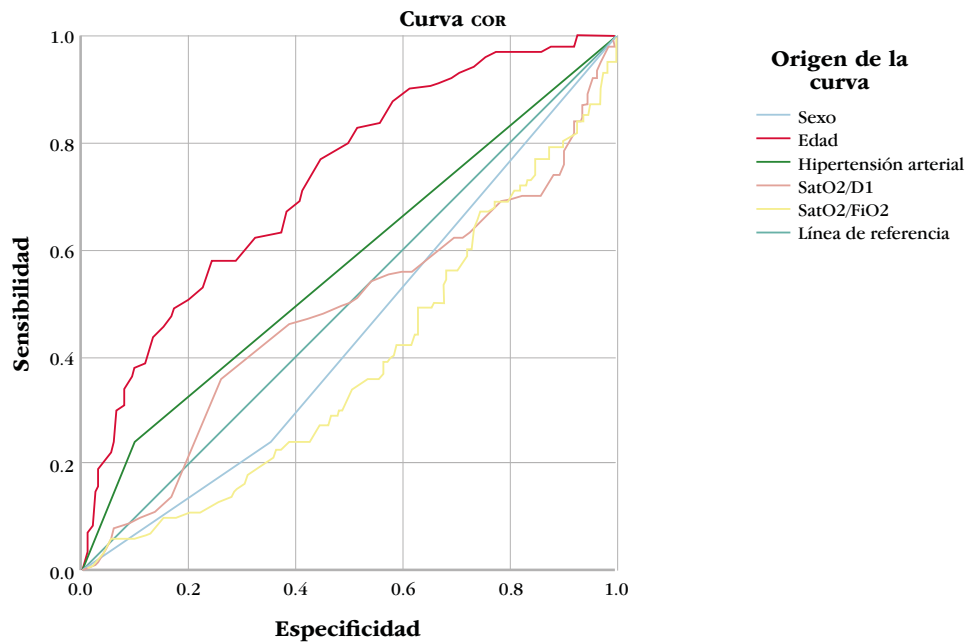


Figura 2. Curvas cor para variables individuales: cohorte de validación

Nota: los segmentos de diagonal se generan mediante empates.

Agregando la variable linfocitos en proporción del 7% o menos (*scores* 1 y 2), se encontraron las siguientes áreas bajo la curva: 0.802 sin DHL y 0.822 con DHL. Utilizando los números enteros de linfocitos (*scores* 3 y 4), 0.816 sin DHL y 0.835 con DHL. Empleando ambos valores, se obtuvo un área bajo la curva de 0.838 para el puntaje con DHL y de 0.826 para el puntaje de nueve variables (figura 1) (*scores* 5 y 6). Al retirar del puntaje a la sintomatología (*scores* 7 y 8), el área bajo la curva fue 0.815 sin DHL y 0.826 con DHL (figura 2). Al agregar el valor de una proteína C reactiva menor de 13 como valor protector (*scores* 9 y 10), los valores obtenidos

en la curva *COR* fueron de 0.803 sin *DHL* y 0.819 con *DHL*, resultados inferiores a los *scores* 5 y 6. Lo mismo ocurrió al intentar utilizar valores de pruebas rápidas positivos como factores protectores (*scores* 11 y 12), al retirar la enfermedad pulmonar intersticial difusa (*scores* 13 y 14), al retirar leucocitos (*scores* 15 y 16) y al retirar plaquetas (*scores* 17 y 18).

El *score* o puntaje 5 reveló una relación lineal respecto a la mortalidad:

Grado I: 12.9 %

Grado II: 30.4 %

Grado III: 51 %

Grado IV: 68.4 %

Grado V: 83.3 %

La asociación fue estadísticamente significativa ($p = 0.000$) (figura 3).

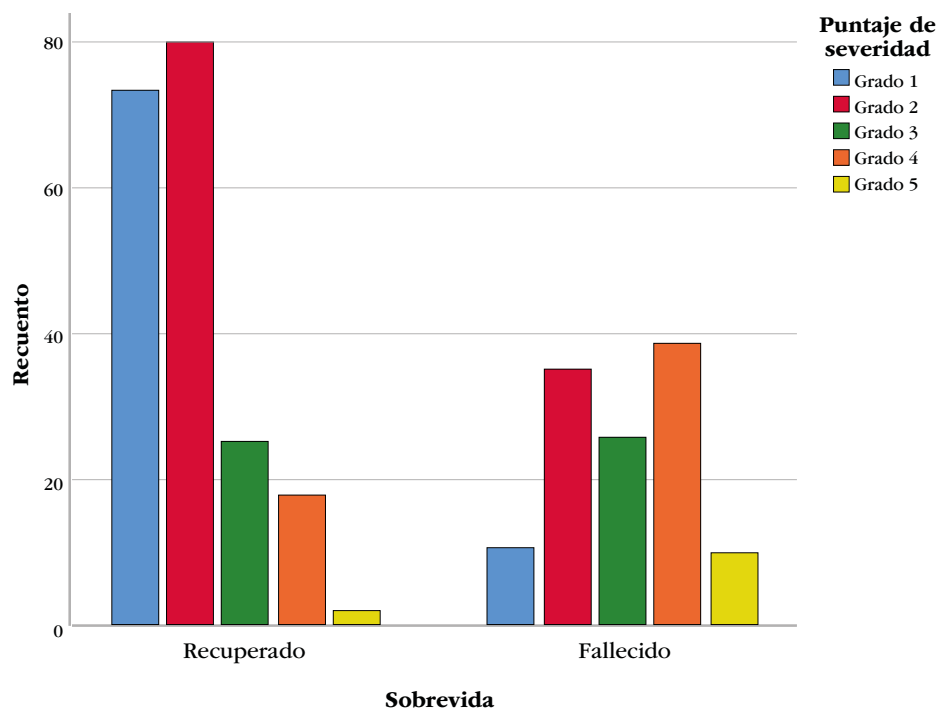


Figura 3. Puntaje 5 y mortalidad por covid-19

El *score* o puntaje 6 también reveló una relación lineal respecto a la mortalidad:

Grado I: 5.4 %

Grado II: 28.6 %

Grado III: 40 %

Grado IV: 61.5 %

Grado V: 100 %

La asociación fue estadísticamente significativa ($p = 0.000$) (figura 1).

Los grados del puntaje 5 fueron distribuidos de la siguiente manera:

Grado I: 0-2.5 puntos

Grado II: 3-4.5 puntos

Grado III: 5 puntos

Grado IV: 5.5-6.5 puntos

Grado V: 6.75 o más puntos

La especificidad fue máxima para mortalidad con un puntaje de 6.75 o más. El valor máximo observado fue de 8 puntos.

Los grados del puntaje 6 fueron distribuidos de la siguiente manera:

Grado I: 0-2.5 puntos

Grado II: 3-4 puntos

Grado III: 4.5-5.5 puntos

Grado IV: 6-7.5 puntos

Grado V: 8 o más puntos

La especificidad fue máxima para mortalidad con un puntaje de 7.75. El valor máximo observado fue de 12 puntos.

El grado V en el *score* 5 predijo mortalidad con un 97 % de especificidad y 60.5 % de sensibilidad. Un puntaje de 2.25 o más tuvo un 89.5 % de sensibilidad y un 63.8 % de especificidad para predecir mortalidad por covid-19. El máximo valor predictivo positivo para descartar la posibilidad de muerte fue del grado 5, con un 79.3 %, teniendo del mismo modo el máximo valor predictivo negativo con un 92.8 %.

El grado V en el *score* 6 predijo mortalidad con un 100 % de especificidad y un 26.3 % de sensibilidad. El grado IV se asoció con riesgo de mortalidad, con un 91.4 % de especificidad y un 72.7 % de sensibilidad. Un puntaje de 3.75 o más tuvo un 81.6 % de sensibilidad y un 67 % de especificidad para predecir mortalidad por covid-19. Utilizando el *score* 6 se encontró un valor predictivo positivo del 100 % para mortalidad en aquellos que alcanzaban el grado 5, pero con un valor predictivo negativo de solo el 77 %.

Cohorte de validación

La cohorte de validación consistió en 300 pacientes del HNRPP, provenientes exclusivamente de zonas de altura, como la ciudad de Huancayo, el valle del Mantaro y Huancavelica. Se excluyeron pacientes de zonas menores a 3000 o superiores a 4000 metros sobre el nivel del mar. El 80 % de los pacientes correspondieron a las semanas epidemiológicas 26 al 30 (junio y julio de 2021) en el periodo con máximo número de casos de la primera ola de la pandemia en nuestra región. El 20 % correspondió a las semanas epidemiológicas 31 a 33.

De las historias clínicas evaluadas, el 68.83 % (n = 205) fueron de sexo masculino y el 31.7 % (n = 95), de sexo femenino; el 39.7 % (n = 119) fueron adultos mayores.

El antecedente patológico más frecuente fue la hipertensión arterial, con 16.0%; seguido por la diabetes mellitus tipo 2, con 12.3%. En tercer lugar, la enfermedad cardiovascular, con 3.7%, seguida con la enfermedad pulmonar intersticial difusa, con 3.3%.

Con respecto a los pacientes que sobrevivieron a la enfermedad, estos representaron el 59.7%, y el 40.3% correspondió a pacientes fallecidos. Entre los síntomas y signos más frecuentes se hallaba la disnea, con 81.3%; seguido de tos, con 52.7%. La mortalidad en esta población fue de 40.3 % (n = 121).

La edad promedio fue de 61.08 años, con un máximo de 93 y un mínimo de 26 años. El tiempo máximo de enfermedad fue de 40 días, con un mínimo de un día y un promedio de 8.17 días. La semana epidemiológica en promedio fue de 29.5, con un máximo de 33 y con un mínimo de 26.

El promedio de saturación de oxígeno fue del 81.50%, con un mínimo del 36% y un máximo del 97%. El FiO_2 , en promedio, fue del 36.76, con un máximo de 100 y un mínimo de 21. La frecuencia respiratoria promedio fue de 24.83. La frecuencia cardíaca fue de 97.57, y el promedio de la presión arterial sistólica y diastólica fueron de 111.66 mmHg y 66.84 mmHg, respectivamente. La temperatura un promedio fue de 37.05 °C, con un máximo de 40 °C y un mínimo de 35 °C.

En promedio, los linfocitos fueron de 11.07%. Las plaquetas, en promedio, fueron de 382 860 por mm^3 . La relación entre saturación de oxígeno y el FiO_2 fue, en promedio, de 282.21, con un valor máximo de 457.14. Los linfocitos totales fueron de 1.12 %, con un máximo del 3.73 % y un mínimo del 0.1 %.

Evaluación de variables independientes

Al evaluar las áreas bajo la curva, se encontró un área para la edad de 0.729; para el género, de 0.443; para el antecedente de hipertensión arterial, de 0.570, y para la saturación de oxígeno, de 0.481 (figura 2).

Evaluación de los puntajes 5 y 6

Al realizar las curvas COR , se encontró que el rendimiento de los puntajes predictivos fue superior al de la cohorte de derivación, con un área bajo la curva para el puntaje 5 de 0.831 y para el puntaje 6 (con DHL) de 0.855.

Con los datos de la población de validación, la cual incluía también valores de funciones vitales, se pudo construir el puntaje HEWS y el puntaje NEWS , los cuales fueron comparados contra los puntajes 5 y 6. Al comparar estos puntajes, se encontró que los puntajes mencionados fueron superiores al puntaje HEWS , el cual tuvo un área bajo la curva de 0.451, y al puntaje

NEWS, cuya área fue de tan solo 0.396. Ello mostró un rendimiento superior de los puntajes estudiados con respecto a estos sistemas predictivos (figura 4 y tabla 3).

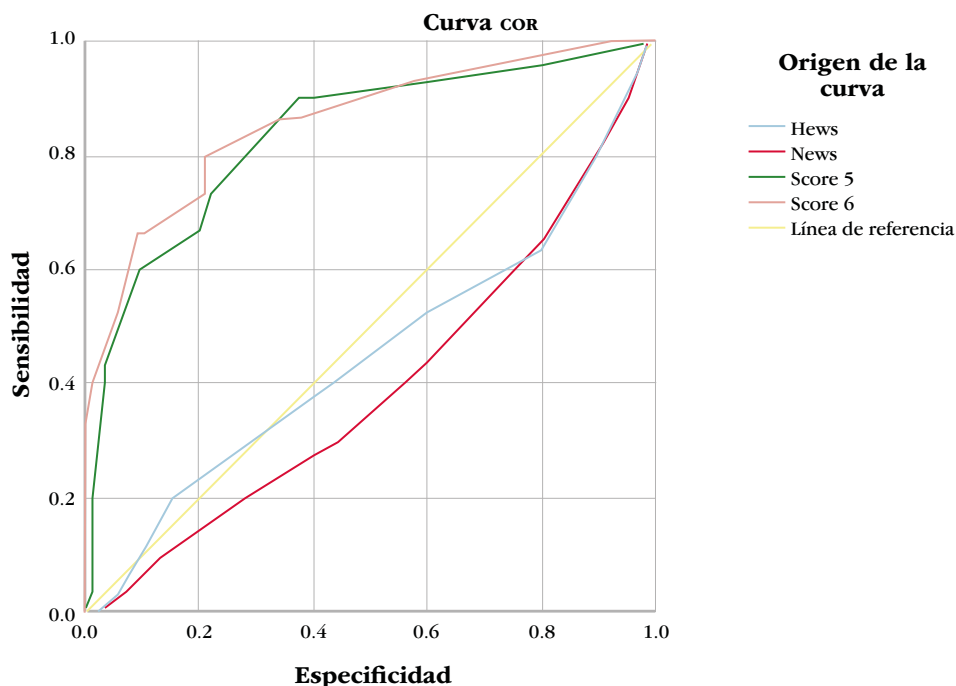


Figura 4. Curvas COR para los puntajes 5 y 6, HEWS y MEWS. Cohorte de validación
 Nota: los segmentos de diagonal se generan mediante empates.

Tabla 3. Curvas COR para los puntajes 5 y 6, HEWS y MEWS. Cohorte de validación

Variables de resultado de prueba	Área bajo la curva				
	Área	Desv. error	Significación asintótica	95% de intervalo de confianza asintótico	
				Límite inferior	Límite superior
Hews	0.451	0.065	0.430	0.323	0.580
News	0.396	0.061	0.090	0.276	0.515
Score 5	0.835	0.045	0.000	0.746	0.924
Score 6	0.859	0.042	0.000	0.776	0.942

Discusión

El estudio propuso un puntaje pronóstico basado en la evaluación de una serie de factores de riesgo de mortalidad para infección por covid-19. Estos factores de riesgo los han reconocido múltiples estudios desarrollados en diferentes países (14,15); pero por sí solos no predicen de forma precisa el riesgo de mortalidad por la enfermedad. Por esta razón, se

planteó un puntaje predictivo utilizando una serie de variables tanto clínicas como fisiológicas, así como valores de exámenes auxiliares para determinar una puntuación que identificara tanto aquellos pacientes cuyo riesgo de muerte es mínimo como a aquellos en quienes este riesgo es elevado. Los parámetros seleccionados fueron 10 e incluyen la edad, el número total y porcentual de linfocitos, los valores elevados de DHL, la relación incrementada $\text{SatO}_2/\text{FiO}_2$, el conteo alto de leucocitos, la disminución de las plaquetas, la edad avanzada, la ausencia de síntomas aparte de la disnea y la presencia de antecedente de hipertensión arterial o de enfermedad pulmonar intersticial difusa.

Un paciente que cumpliera con todas las alteraciones mencionadas llegaría a un valor máximo de 19 puntos, y aquella persona sin ninguna de ellas tendría una puntuación de cero para el *score* 6 y un valor máximo de 16 puntos para el *score* 5. Entre ambos extremos se encuentran una serie de niveles de severidad que es necesario identificar. Con base en una lista de 24 factores de riesgo reconocidos, se procedió a una depuración mediante análisis multivariado y, así, tan solo se obtuvieron 12 parámetros. Tras eliminar dos de los parámetros debido a bajo rendimiento en la simulación, se procedió a desarrollar el puntaje final.

Los valores de las áreas bajo la curva *COR* fueron aceptables: 0.828 para el puntaje simple y 0.835 para el puntaje con DHL incluida. Este puntaje se obtuvo de una población mixta que incluía a pobladores provenientes de las tres grandes regiones naturales y fue validado con otra población de 300 personas provenientes de zonas exclusivamente de altura, ubicadas entre los 3000 y los 3800 metros sobre el nivel del mar, incluyendo el valle del Mantaro y las ciudades de Huancayo, Huancavelica y Tarma, sin considerar a las poblaciones de la selva central, la costa o de las regiones ubicadas por encima de los 4000 metros.

Este grupo poblacional fue evaluado en el pico más alto de la enfermedad, ubicado entre las semanas 26 y 33, durante junio y agosto de 2020. El puntaje no perdió capacidad discriminativa; por el contrario, mejoró el área bajo la curva, que se incrementó en el caso del puntaje con DHL hasta 0.855, y para el puntaje simple, a 0.828.

Los nuevos puntajes se compararon con dos puntajes que se utilizan para evaluar la severidad del covid-19: el HEWS y el NEWS. La contrastación de los puntajes obtenidos con puntajes extranjeros (el NEWS y el HEWS) mostró la mejor capacidad de discriminación de los puntajes derivados, tanto en la sensibilidad como en la especificidad, ya que los mencionados puntajes tuvieron un área bajo la curva inferior a 0.50. Estos puntajes son muy usados en Europa, particularmente en el Reino Unido, país en el cual el sistema de salud los preconiza para identificar a pacientes hospitalizados con alto riesgo de mortalidad o complicaciones, y que lo adoptó en pacientes afectados por el nuevo coronavirus (16,17).

El puntaje HEWS es el puntaje de alerta temprana de Hamilton (18), el cual fue creado en el Reino Unido originalmente para detectar sepsis precozmente y que se está utilizando en los pacientes severos con covid-19 (19). Este puntaje emplea variables fisiológicas como la frecuencia cardíaca, la presión arterial sistólica, la temperatura, la frecuencia respiratoria, la saturación de

oxígeno y la necesidad de oxígeno suplementario. Otorga suma importancia a las variaciones de la frecuencia cardíaca, presión arterial, y considera un alto puntaje para aquellas personas con una frecuencia respiratoria superior a 30.

El puntaje *NEWS* maneja los mismos parámetros que el puntaje *HEWS* pero le asigna diferente valor a cada variable. *NEWS* es la abreviatura para “puntaje de alerta temprana nacional”, el cual es utilizado por el Servicio de Salud Nacional Británico. Considera, por ejemplo, como puntaje máximo una frecuencia respiratoria de 25 o más, y no de 30 como el de *HEWS*. En cuanto a la presión arterial sistólica, da un máximo puntaje si está por debajo de 90, a diferencia del *HEWS*, que considera que tiene que estar por debajo de 71. A diferencia del *HEWS*, no considera un porcentaje determinado de oxígeno suplementario, sino tan solo el hecho de recibir o no recibir oxígeno, por lo que evalúa de forma menos exigente la insuficiencia respiratoria (20).

Estos puntajes los han estudiado ampliamente en los servicios de emergencia, y en el caso de sepsis, tienen un área bajo la curva de 0.82, en el caso de *HEWS*, para identificar complicaciones o muerte en pacientes sépticos (19).

Un estudio prospectivo de cohortes realizado en Oslo (Noruega) por Myrstad et al. (5), con 66 pacientes con diagnóstico confirmado por infección por SARS-CoV-2 entre marzo y abril de 2020, encontró una capacidad discriminativa del puntaje *NEWS 2* superior a la del *CRB-65*, el puntaje *SIRS* y el puntaje *q-SOFA*. Obtuvo un área bajo la curva de 0.822, con una sensibilidad del 80% y una especificidad del 84.3% para un puntaje de 6 o más puntos para identificar los pacientes con enfermedad severa o mortalidad hospitalaria.

Hu et al. (19) evaluaron 5 puntajes tempranos para identificar a los pacientes graves con covid-19. Utilizaron el puntaje *HEWS*, *NEWS*, *NEWS 2* y los puntajes *SEWS* y *MEWS*. El puntaje *SEWS* se refiere al “puntaje de alerta temprana estandarizada”, y el *MEWS*, el “puntaje de alerta temprana modificado”. Al evaluar estos dos puntajes, los investigadores encontraron que el puntaje *SEWS* fue el que predijo mejor la mortalidad, con un área bajo la curva de 0.841; mientras que el puntaje *NEWS* lo hizo con un área bajo la curva de 0.89, el *NEWS 2* con 0.89, el *HEWS* con 0.821, siendo el de peor rendimiento el *MEWS*, con 0.670.

Shang et al. (21) evaluaron una serie de sistemas de puntuación para predecir complicaciones y muertes en pacientes con covid-19. En una población de 2529 pacientes con covid-19, de forma retrospectiva, encontraron que el 60.2% de ellos tuvieron complicaciones. Como factores de riesgo asociados con mortalidad hallaron edad, diabetes, enfermedad coronaria, disminución del porcentaje de linfocitos, valores de procalcitonina, elevación de la proteína C reactiva, urea y dímero-D. Desarrollaron un sistema de puntuación al que denominaron *CSS*, el cual tendría una alta capacidad discriminativa con un área bajo la curva de 0.919. Evaluaron la terapéutica determinando que el uso de corticoides aumentaba la estancia hospitalaria en 4 a 5 días y evolución de la enfermedad por 7.5 días.

El puntaje *CSS* consistió en lo siguiente: si el paciente tenía entre 60 y 75 años, se le otorgaba 1 punto y 2 puntos para aquellos mayores de 75 años. Por cardiopatía crónica se le otorgaba

1 punto, por linfocitos menores de 8% se le otorgaba 1 punto, si se hallaba procalcitonina mayor de 0.15 ng/mL 2 puntos y dímero-D mayor de 0.5 mg/mL 1 punto. Aquellos que tenían más de 2 puntos eran considerados de alto riesgo. El puntaje no perdió capacidad predictiva en la cohorte de validación.

Otro puntaje con alta capacidad predictiva es el $HNC-LL$, creado por Xiao et al. (22), en China, tras evaluar a 690 pacientes entre enero y marzo de 2020, llevando a su validación con otras 442 historias clínicas. Utilizaron la presencia de hipertensión arterial, el conteo de neutrófilos, la proteína C reactiva, el conteo de linfocitos y la DHL. El área bajo la curva obtenida fue de 0.861 en la cohorte de derivación en la ciudad de Honghu. En el mismo hospital se hizo la validación con un área bajo la curva de 0.871; mientras que la validación en Nanchang obtuvo un área bajo la curva de 0.826. Según los autores, este puntaje superó el rendimiento del CURB-65, la relación neutrófilos-linfocitos y el MuLBSTA (infiltración multilobar, hipolinfocitosis, coinfección bacteriana, tabaquismo, hipertensión y edad).

La determinación del puntaje $HNC-LL$ es complicada, ya que utiliza una factorización. Tal así es que al número de neutrófilos lo multiplica por 1.035; posteriormente, lo resta del número de linfocitos, el cual se multiplica por 1.237, sumándole el valor de la proteína C reactiva, al cual multiplica por 1.419, agregándole la DHL multiplicada por 1.066, y si el paciente tiene hipertensión arterial, se le agrega 0.969, y a toda esta suma se le resta una constante que es 2.425.

En un estudio realizado en Buenos Aires (23) se encontró que cuando este índice es de 3 o más, existe una mayor severidad de la enfermedad. La serie desarrollada en Buenos Aires fue de solo 131 pacientes, en forma de cohorte retrospectiva, y de los 09 pacientes fallecidos, 7 tuvieron un índice neutrófilo/linfocito mayor igual de 3. Este puntaje del índice neutrófilo/linfocito suele tener menor capacidad predictiva que los puntajes de NEWS, HEWS y $HNC-LL$.

En un hospital de Buenos Aires, Huespe et al. (24) desarrollaron un puntaje de severidad de covid-19 que sería más preciso que los puntajes chinos. Evaluaron a un grupo de 220 pacientes a los cuales les aplicaron los puntajes de NEWS, NEWS 2 y un nuevo *score*, que denominaron *Índice de Severidad de covid-19*. Este utiliza un total de 16 parámetros, entre los que se incluyen plaquetas menores de 100 000, linfocitos menores de 500, presencia de disnea, temperatura menor o igual a 35 °C o mayor de 39 °C, presión sistólica menor de 90 o mayor 200, infiltrados bilaterales en la radiografía, edad mayor de 65 años, sexo masculino, presencia de insuficiencia cardíaca, de enfermedad pulmonar obstructiva crónica o diabetes con daño de órgano blanco, entre otros. El área bajo la curva reportada fue de 0.94, aunque no se contó con cohorte de validación. Este puntaje superó al puntaje NEWS 2, el cual tuvo un área bajo la curva de 0.80 y el NEWS modificado (0.88) para predecir ingreso a una unidad de cuidado intensivo.

En el mundo existen muchas posibilidades de usar diversos puntajes de severidad; sin embargo, es necesario que tomemos en cuenta la situación sanitaria del Perú y las reales posibilidades de implementar ciertas escalas de severidad en nuestro medio utilizando las

pruebas de laboratorio y estudios clínicos disponibles. El primer puntaje puede calcularse tan solo con un hemograma completo. El segundo puntaje, siendo más complejo, requiere también el dosaje de la DHL. Si bien es cierto, este último elemento es más difícil de conseguir que la mayoría de pruebas de rutina, no es un análisis de alto costo y nos indica de forma fiable el grado de destrucción pulmonar de las enfermedades del intersticio, como neumonitis, neumonía viral e inclusive fibrosis pulmonar idiopática. A concentraciones más elevadas de DHL, mayor actividad de la lesión y mayor daño pulmonar (25).

Por desgracia, no se cuenta con esta prueba en aproximadamente la mitad de los pacientes, hecho que limita en cierta medida su aplicabilidad. Factores de riesgo reconocidos como la proteína C reactiva, la procalcitonina o la albúmina no pudieron ser evaluados de modo adecuado, debido a que en muchos casos había falta de reactivos para su procesamiento o no habían sido solicitados por el clínico. Un pequeño grupo de pacientes contaba con resultados de gases arteriales, en particular aquellos quienes se encontraban en la unidad de cuidados intensivos. Por esta razón, dada la baja disponibilidad de la prueba, no fueron incluidos entre los parámetros para evaluar en el presente estudio.

Los puntajes hallados no utilizaron variables obtenidas de las funciones vitales, como los puntajes británicos, debido a que estos datos no estaban disponibles en la cohorte de derivación, pero sí estaban presentes en la corte de validación. Sería interesante modificar los criterios de los puntajes de alerta evaluados en este estudio (NEWS y HEWS), así como los no evaluados (MEWS, NEWS2, SEWS, MuLBSTA, Índice de Severidad de Buenos Aires) para incrementar su rendimiento en poblaciones de altura. Los puntajes existentes pierden de forma significativa su capacidad de discriminación, porque las variables fisiológicas en la altura son diferentes a las de nivel del mar, razón por la cual si se aplican sin modificar su precisión diagnóstica, es pobre. Otros puntajes que no dependen de estas variables, como el SOFA-q, INL o el HNC-LL, podrían aplicarse sin modificaciones.

Es reconocida la mayor resistencia pulmonar y cardiovascular del poblador de la altura. Una serie de trabajos de investigación, particularmente en Bolivia, han revelado una aparente protección de la altura respecto al covid-19 (26). Un estudio peruano reciente mostró que la mortalidad sería menor en las poblaciones de altura, no porque el virus sea menos agresivo, sino porque la capacidad de resistencia cardiopulmonar de las personas aclimatadas por encima de los 2000 metros sobre el nivel del mar les permitiría tolerar niveles más severos de hipoxia que los que pueden afectar a personas de su misma edad y sexo, pero a nivel del mar (27). Por esta razón, se requieren mayores estudios utilizando estos puntajes en poblaciones de la costa y de la selva, en las cuales se presentan parámetros de oxigenación diferentes.

En los estudios realizados en China se encontró, por ejemplo, que valores por encima de las 320 unidades de DHL se asociaron de forma significativa con mayor mortalidad (22). En la población evaluada, esto ocurrió por encima de las 880 unidades, con un leve incremento si

el paciente tenía valores entre 520 y 879 unidades. Este dato es una muestra de la tolerancia de las personas que viven en altura.

Huancayo se encuentra a 3250 metros sobre el nivel del mar y las variables fisiológicas son diferentes que en ciudades localizadas a nivel del mar. El valor normal del pCO_2 no es 40 mmHg, sino de 29.7 a 31 mmHg. El valor normal de HCO_3 no es 24 mEq/L, sino un promedio de 21.7 a 31 mEq/L. El PO_2 normal no varía de 98 a 100 mmHg, sino de 62 a 64 mmHg; incluso en adultos mayores es de 59 a 60 mmHg. La $SatO_2$ normal está alrededor del 94 % al 95 % para menores de 40 años, y en promedio es del 89 % para aquellos mayores de 70 años (28). Los valores de sodio son más elevados, debido a la deshidratación y al clima seco, y los valores de potasio son menores. Los valores disminuidos de pCO_2 son compensados por una disminución en los valores de bicarbonato sérico, tal como se puede apreciar en estudios realizados en otras poblaciones de altura (29-31).

Las concentraciones de hemoglobina son superiores y la frecuencia cardíaca es menor, ya que existe un incremento del tono parasimpático para compensar el estímulo simpático producido por la hipoxia (32). Con respecto a los valores de hemoglobina, se ha observado que aquellos pacientes con anemia desarrollan mayor severidad del covid-19, lo cual no solo se asocia con una oxigenación más deficiente, sino también con una mayor actividad del sistema de coagulación y sería un marcador de inflamación aguda severa (33,34). Paralelamente a los menores niveles de hemoglobina, valores más bajos de eritropoyetina se asocian con mayor mortalidad por covid-19, lo cual estaría relacionado no solo con la menor producción de glóbulos rojos, sino con una pérdida de la protección endotelial que brindaría la eritropoyetina (35,36).

Debido a las bajas temperaturas, la temperatura corporal también es en promedio 1 °C a 0.5 °C menor que a nivel del mar. La presión sistólica es menor debido a que la hipoxia en el endotelio sano produce vasodilatación; en tanto que la presión arterial diastólica mantiene valores similares a los del nivel del mar (37).

Otra de las particularidades de las regiones por encima de los 3000 metros sobre el nivel del mar es el gran desarrollo del ventrículo derecho de sus pobladores y la presencia uniforme de hipertensión pulmonar, cuyo objetivo es incrementar el flujo sanguíneo a mayor cantidad de regiones del pulmón y así facilitar la oxigenación. La caja torácica del poblador de altura es un 20 % superior a la del poblador de la costa y de la selva, pues aquellos que nacieron en la altura tienen un 20 % más de alvéolos y zonas de intercambio gaseoso que aquellos que no estuvieron expuestos a la hipoxia de temprana edad. La función renal y la función gastrointestinal suelen verse afectadas por la hipoxia, ya que la aclimatación favorece el flujo sanguíneo a los órganos críticos como al corazón y el cerebro (30).

En estas circunstancias es comprensible que el sistema de puntuación que utilizan variables fisiológicas, como el APACHE II, el NEWS, NEWS 2, el HEWS o el MEWS operen con menor sensibilidad y especificidad por encima de los 2000 metros sobre el nivel del mar.

Las limitaciones del estudio fueron las siguientes: no haber podido desarrollarlo de forma multicéntrica; la inexistencia de perfiles completos de laboratorio con gases arteriales, dímero-D, ferritina, procalcitonina, proteína C reactiva, DHL para todos los pacientes; la realización retrospectiva del estudio, y la falta de pruebas moleculares, siendo este último hecho una constante nacional durante 2020.

Se requieren más estudios en diferentes poblaciones y ciudades del Perú para evaluar la precisión de los puntajes desarrollados. Del mismo modo, la utilización de otros exámenes auxiliares y la comparación con otros puntajes existentes debería realizarse para determinar con mayor precisión su utilidad global.

Conclusiones

Se derivaron dos puntajes pronósticos: uno de nueve y el otro de diez variables, los cuales predijeron con un área bajo la curva de 0.826 y de 0.838 de precisión global, respectivamente, el riesgo de muerte por covid-19. Al ser validados, el área bajo la curva del primero de ellos se elevó a 0.831, y la del segundo, a 0.855. Al compararlos con los puntajes NEWS y HEWS en la cohorte de validación, el rendimiento de los nuevos puntajes fue muy superior. Se concluye que los dos nuevos puntajes predictivos tienen una alta precisión para identificar pacientes en riesgo de fallecer por covid-19 y podrían ser utilizados como herramientas para estratificar el riesgo en este tipo de pacientes.

Contribución de los autores

Todos los autores contribuyeron en las diferentes fases de estudio.

Conflicto de intereses

Ninguno declarado.

Referencias

1. Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet*. 2020 Mar 28;395(10229):1054-62. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30566-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30566-3)
2. Covid-19: cronología de la actuación de la OMS [internet]. [Citado 6 de julio de 2021]. Disponible en: <https://www.who.int/es/news/item/27-04-2020-who-timeline---covid-19>
3. Parasher A. COVID-19: current understanding of its pathophysiology, clinical presentation and treatment. *Postgrad Med J*. 2021 May;97(1147):312-20. <https://doi.org/10.1136/postgradmedj-2020-138577>
4. Ejaz H, Alsrhani A, Zafar A, Javed H, Junaid K, Abdalla AE, et al. COVID-19 and comorbidities: Deleterious impact on infected patients. *J Infect Public Health*. 2020;13(12):1833-9. <https://doi.org/10.1016/j.jiph.2020.07.014>
5. Myrstad M, Ihle-Hansen H, Tveita AA, Andersen EL, Nygård S, Tveit A, et al. National Early Warning Score 2 (NEWS2) on admission predicts severe disease and in-hospital mortality from COVID-19 - a prospective cohort study. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med*. 2020 Jul 13;28(1):66. <https://doi.org/10.1186/s13049-020-00764-3>
6. Estimation of excess mortality due to COVID-19 [internet]. Institute for Health Metrics and Evaluation. 2021 [citado 6 de julio de 2021]. Disponible en: <https://www.healthdata.org/special-analysis/estimation-excess-mortality-due-covid-19-and-scalars-reported-covid-19-deaths>
7. Tasa de mortalidad y de readmisión entre pacientes con covid-19 después del alta de un entorno de cuidados agudos con oxígeno suplementario. *SAPUE* [internet]. [Citado 6 de julio de 2021]. Disponible en: <https://sapue.com.ar/tasa-de-mortalidad-y-de-readmision-entre-pacientes-con-covid-19-despues-del-alta-de-un-entorno-de-cuidados-agudos-con-oxigeno-suplementario/>
8. Sirvent JM, Baro A, Morales M, Sebastian P, Saiz X. Biomarcadores predictivos de mortalidad en pacientes críticos con covid-19. *Med Intensiva* [internet]. [Citado 6 de julio de 2021]; Disponible en: <http://www.medintensiva.org/es-biomarcadores-predictivos-mortalidad-pacientes-criticos-avance-S021056912030334X>
9. López MGF, Tarazona AS, Cruz-Vargas JADL, López MGF, Tarazona AS, Cruz-Vargas JADL. Distribución regional de mortalidad por covid-19 en Perú. *Rev Fac Med Humana*. 2021 abr;21(2):326-34.
10. 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;m3339.
11. Wynants L, Van Calster B, Collins GS, Riley RD, Heinze G, Schuit E, et al. Prediction models for diagnosis and prognosis of COVID-19: systematic review and critical appraisal. *BMJ*. 2020 abr 7;369:m1328. <https://doi.org/10.1136/bmj.m1328>
12. Altschul DJ, Unda SR, Benton J, de la Garza Ramos R, Cezayirli P, Mehler M, et al. A novel severity score to predict inpatient mortality in COVID-19 patients. *Sci Rep*. 2020 Oct 7;10(1):16726. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-73962-9>

13. Xiang G, Xie L, Chen Z, Hao S, Fu C, Wu Q, et al. Clinical risk factors for mortality of hospitalized patients with COVID-19: systematic review and meta-analysis. *Ann Palliat Med*. 2021 Mar;10(3):2723-2735. <https://doi.org/10.21037/apm-20-1278>
14. Chen Y, Zhou X, Yan H, et al. CANPT Score: a tool to predict severe COVID-19 on admission. *Front Med (Lausanne)*. 2021;8:608107. <https://doi.org/10.3389/fmed.2021.608107>
15. Su Y, Ju MJ, Xie RC, et al. Prognostic accuracy of early warning scores for clinical deterioration in patients with COVID-19. *Front Med (Lausanne)*. 2021;7:624255. <https://doi.org/10.3389/fmed.2020.624255>
16. De Socio GV, Gidari A, Sicari F, Palumbo M, Francisci D. National Early Warning Score 2 (NEWS2) better predicts critical Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) illness than COVID-GRAM, a multi-centre study. *Infection*. 2021;1-6. <https://doi.org/10.1007/s15010-021-01620-x>
17. Carr E, Bendayan R, Bean D, Stammers M, Wang W, Zhang H, et al. Evaluation and improvement of the National Early Warning Score (NEWS2) for COVID-19: a multi-hospital study. *BMC Med*. 2021 Jan 21;19(1):23. <https://doi.org/10.1186/s12916-020-01893-3>
18. Skitch S, Tam B, Xu M, McInnis L, Vu A, Fox-Robichaud A. Examining the utility of the Hamilton early warning scores (HEWS) at triage: Retrospective pilot study in a Canadian emergency department. *CJEM*. 2018 Mar;20(2):266-74. <https://doi.org/10.1017/cem.2017.21>
19. Hu H, Yao N, Qiu Y. Predictive value of 5 early warning scores for critical COVID-19 patients. *Disaster Med Public Health Prep*. 2022;16(1):232-9. <https://doi.org/10.1017/dmp.2020.324>
20. Elguea EPA, Prado BOA, Barradas AJ. Implementación de una escala de gravedad para la activación del equipo de respuesta rápida: NEWS 2. *Med Crít*. 2019 abr;33(2):98-103.
21. Shang Y, Liu T, Wei Y, Li J, Shao L, Liu M, et al. Scoring systems for predicting mortality for severe patients with COVID-19. *EClinicalMedicine*. 2020 Jul 3;24:100426. <https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2020.100426>
22. Xiao LS, Zhang WF, Gong MC, Zhang YP, Chen LY, Zhu HB, et al. Development and validation of the HNC-LL score for predicting the severity of coronavirus disease 2019. *EBioMedicine*. 2020 Jul;57:102880. <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2020.102880>
23. Basbus L, Lapidus MI, Martingano I, Puga MC, Pollán J. Índice neutrófilo-linfocito como factor pronóstico de COVID-19 [Neutrophil to lymphocyte ratio as a prognostic marker in COVID-19]. *Medicina (B Aires)*. 2020;80 Suppl 3:31-6.
24. Huespe I, Carboni Bisso I, Di Stefano S, Terrasa S, Gemelli NA, Las Heras M. COVID-19 Severity Index: a predictive score for hospitalized patients. *Med Intensiva (Engl Ed)*. 2020;S0210-5691(20)30396-X. <https://doi.org/10.1016/j.medin.2020.12.001>
25. Drent M, Cobben NA, Henderson RF, Wouters EF, van Diejen-Visser M. Usefulness of lactate dehydrogenase and its isoenzymes as indicators of lung damage or inflammation. *Eur Respir J*. 1996 Aug;9(8):1736-42. <https://doi.org/10.1183/09031936.96.09081736>
26. Arias-Reyes C, Carvajal-Rodríguez F, Poma-Machicao L, Aliaga-Raduán F, Marques DA, Zubieta-DeUrioste N, et al. Decreased incidence, virus transmission capacity, and severity of COVID-19 at altitude on the American continent. *PLoS One*. 2021 Mar 29;16(3):e0237294. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0237294>

27. Seclén SN, Nunez-Robles E, Yovera-Aldana M, Arias-Chumpitaz A. Incidence of COVID-19 infection and prevalence of diabetes, obesity and hypertension according to altitude in Peruvian population. *Diabetes Res Clin Pract.* 2020 Nov;169:108463. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2020.108463>
28. Calderón Gerstein W, López Martínez O. Valores gasométricos en población adulta y adulta mayor residente de gran altitud. *An Fac Med.* 2020 abr;81(2):154-60.
29. Paulev PE, Zubieta-Calleja GR. Essentials in the diagnosis of acid-base disorders and their high altitude application. *J Physiol Pharmacol.* 2005 Sep;56 Suppl 4:155-70.
30. Zubieta-Calleja G, Zubieta-Castillo G, Zubieta-Calleja L, Ardaya-Zubieta G, Paulev PE. Do over 200 million healthy altitude residents really suffer from chronic Acid-base disorders? *Indian J Clin Biochem.* 2011 Jan;26(1):62-5. <https://doi.org/10.1007/s12291-010-0088-9>
31. Tymko MM, Willie CK, Howe CA, et al. Acid-base balance at high altitude in lowlanders and indigenous highlanders. *J Appl Physiol.* 1985. 2022;132(2):575-80.
32. Monge CC, León VF, Lerner BD. El reto fisiológico de vivir en los Andes [internet]. Lima: Instituto Francés de Estudios Andinos; 2003. Disponible en: <https://www.ifea.org.pe/libreria/travaux/177/>
33. Helin TA, Lemponen M, Lahtiharju T, Koskinen M, Lassila R, Joutsu-Korhonen L. Anaemia and enhancement of coagulation are associated with severe COVID-19 infection. *Scand J Clin Lab Invest.* 2021;81(8):653-60.
34. Crooks CJ, West J, Morling JR, et al. Anaemia of acute inflammation: a higher acute systemic inflammatory response is associated with a larger decrease in blood haemoglobin levels in patients with COVID-19 infection. *Clin Med (Lond).* 2023;23(3):201-5.
35. Viruez-Soto A, López-Dávalos MM, Rada-Barrera G, Merino-Luna A, Molano-Franco D, Tinoco-Solorozano A, Zubieta-DeUrioste N, Zubieta-Calleja G, Arias-Reyes C, Soliz J. Low serum erythropoietin levels are associated with fatal COVID-19 cases at 4,150 meters above sea level. *Respir Physiol Neurobiol.* 2021 Oct;292:103709. <https://doi.org/10.1016/j.resp.2021.103709>
36. Soliz J, Schneider-Gasser EM, Arias-Reyes C, Aliaga-Raduan F, Poma-Machicao L, Zubieta-Calleja G, Furuya WI, Trevizan-Baú P, Dhingra RR, Dutschmann M. Coping with hypoxemia: could erythropoietin (EPO) be an adjuvant treatment of COVID-19? *Respir Physiol Neurobiol.* 2020 Aug;279:103476. <https://doi.org/10.1016/j.resp.2020.103476>
37. Calderón-Gerstein WS, López-Peña A, Macha-Ramírez R, Bruno-Huamán A, Espejo-Ramos R, Vilchez-Bravo S, et al. Endothelial dysfunction assessment by flow-mediated dilation in a high-altitude population. *Vasc Health Risk Manag.* 2017 Nov 21;13:421-6. <https://doi.org/10.2147/VHRM.S151886>