



Universidad de Valladolid



PROGRAMA DE DOCTORADO EN INVESTIGACIÓN EN CIENCIAS DE LA
SALUD

TESIS DOCTORAL

**EL PAPEL DEL FENOTIPADO COMO HERRAMIENTA DE ALERTA
PRECOZ EN EL MANEJO PREHOSPITALARIO DEL PACIENTE COVID-
19 CON ALTO RIESGO DE DETERIORO**

Presentada por:
Ana Alberdi Iglesias
para optar al grado de Doctora
por la Universidad de Valladolid

Directores:
Raúl López Izquierdo
Francisco Martín Rodríguez
Carlos Del Pozo Vegas





“Investigar es ver lo que todo el mundo ha visto, pensar lo que nadie más ha pensado”

Albert Szent-Györgyi



Declaración







Universidad de Valladolid

Declaración:

Doctor RAÚL LÓPEZ IZQUIERDO. Profesor asociado de la Facultad de Medicina en la Universidad de Valladolid.

Doctor FRANCISCO MARTÍN RODRÍGUEZ. Profesor Contratado Doctor Vinculado Fijo de la Facultad de Medicina en la Universidad de Valladolid.

Doctor CARLOS DEL POZO VEGAS. Profesor asociado de la Facultad de Medicina en la Universidad de Valladolid.

CERTIFICAN:

Que D^a Ana Alberdi Iglesias ha realizado bajo su co-dirección el trabajo de proyecto de tesis titulado *“El papel del fenotipado como herramienta de alerta precoz del paciente COVID-19 con alto riesgo de deterioro clínico”* para optar al Grado de Doctor/a en Medicina y Cirugía. Quienes suscriben consideran que dicho trabajo reúne todas y cada una de las condiciones para su presentación, lectura y defensa como Tesis Doctoral, y se muestran conformes con la presentación de este a tal fin. Y para que así conste donde convenga, firman el presente documento para que el doctorando presente al Departamento de Medicina de la Facultad de Medicina de la Universidad de Valladolid su trabajo para su lectura y defensa ante la Comisión que se nombre, para aspirar al título de Doctor en Medicina y Cirugía.

En Valladolid, a 11 de agosto de 2022.



Secretaría Administrativa. Escuela de Doctorado. Casa del Estudiante. C/ Real de Burgos s/n. 47011-Valladolid. ESPAÑA
Tfno.: + 34 983 184343; + 34 983 423908; + 34 983 186471 - Fax 983 186397 - E-mail: seccion.tercer.ciclo@uva.es

Código Seguro De Verificación	dYQcf4Kv53G8sNejAy39uA==	Estado	Fecha y hora
Firmado Por	Carlos del Pozo Vegas	Firmado	19/08/2022 18:42:59
	Raul Lopez Izquierdo	Firmado	12/08/2022 15:45:07
	Francisco Martin Rodriguez	Firmado	11/08/2022 22:36:05
Observaciones		Página	1/1
Url De Verificación	https://sede.uva.es/Validacion_Documentos?code=dYQcf4Kv53G8sNejAy39uA==		
Normativa	Este informe tiene carácter de copia electrónica auténtica con validez y eficacia administrativa de ORIGINAL (art. 27 Ley 39/2015).		



Presentación

Presentación

TESIS DOCTORAL EN FORMATO COMPENDIO DE PUBLICACIONES.

A continuación, se enumeran los artículos originales de investigación que integran la Tesis Doctoral “PAPEL DEL FENOTIPADO COMO HERRAMIENTA DE ALERTA PRECOZ PARA PACIENTES COVID-19 CON ALTO RIESGO DE DETERIORO CLÍNICO”:

1. Martín-Rodríguez F, Sanz-García A, **Alberdi-Iglesias A**, Ortega Rabbione G, Del Pozo Vegas C, De la Torre Diez I, Fernández Bayón G, Delgado Benito JF, Gómez-Escolar Pérez M, García Cortés JJ, López Izquierdo R. Modelo de riesgo de mortalidad en pacientes con sospecha de enfermedad por COVID-19 basado en información del Centro Coordinador de Urgencias (CCU). *Emergencias*. 2021; 33(4):265–72.
2. **Alberdi-Iglesias A**, Martín-Rodríguez F, Ortega Rabbione G, Rubio-Babiano AI, Núñez-Toste MG, Sanz-García A, Del Pozo Vegas C, Castro Villamor MA, Martín-Conty JL, Jorge-Soto C, López-Izquierdo R. Role of SpO₂/FiO₂ ratio and ROX index in predicting early invasive mechanical ventilation in COVID-19. A pragmatic, retrospective, multi-center study. *Biomedicines*. 2021;9(8):1036.
3. **Alberdi-Iglesias A**, López-Izquierdo R, Ortega Rabbione GJ, Sanz-García A, Del Pozo Vegas C, Delgado Benito JF, Martín-Rodríguez F. Derivación y validación de nuevos fenotipos prehospitalarios en pacientes adultos con enfermedad por COVID-19. *Emergencias*. 2022;34:361-368.

Agradecimientos

Agradecimientos:

Quisiera agradecer a todos aquellos que de forma directa o indirecta han hecho posible la realización de esta tesis doctoral.

Mi principal agradecimiento es, indudablemente, para mis directores de tesis por su motivación y apoyo en este proyecto. Sin ellos no habría podido desarrollar esta tesis. A Raúl y Paco por sus enseñanzas, su ilusión, su entrega, su dedicación plena y generosa, por su paciencia a la hora de corregir mis errores y por la confianza depositada en mí. A Carlos, por estar siempre dispuesto a ayudarme a pesar de sus obligaciones. Y, por supuesto, a Ancor y Guille, por su gran aportación. Mis mejores deseos para ellos.

A Ana Rubio y Gabriela, que con su granito han contribuido a sacar adelante el trabajo de campo. A Álvaro Sierra, por ofrecerme siempre su punto de vista como investigador. A mi tutora de residencia, Agustina, por cuidarme. A Cristina Laserna, mi tutora auxiliar, por brindarme siempre su ayuda como buena amiga y compañera.

Finalmente, agradecer a toda mi familia y amigos, su comprensión y paciencia, en particular:

A mis padres, por sacrificar tiempo y recursos para dar siempre lo mejor, y por ser mi apoyo continuo, a pesar de la distancia.

A Francisco Arceiz, quien logró contagiarme su interés por la medicina, por las dudas resueltas y las horas que ha echado conmigo a lo largo de mi trayectoria.

A mi hermano David, por estar siempre ahí.

A mi abuela Carmen y a mi abuelo Paco, quienes estarían más que orgullosos de su "anduriña".

Y, sin duda, no podemos olvidar y les doy mi más sincero agradecimiento a todos los pacientes que han hecho posible este trabajo.

Índice de siglas y abreviaturas

Índice de siglas y abreviaturas

- **ABC:** Área bajo la curva
- **AP:** Atención primaria
- **CC:** Central de Coordinación
- **CCE:** Centro de Coordinación de Emergencias
- **CCU:** Centros Coordinadores de Urgencias
- **CDC:** Centro para el Control de Enfermedades
- **CI:** Cardiopatía isquémica
- **CNE:** Centro Nacional de Epidemiología
- **CNM:** Centro Nacional de Microbiología
- **COVID-19:** Enfermedad por Coronavirus-2019
- **CPN:** Cociente de probabilidad negativo
- **CPP:** Cociente de probabilidad positivo
- **DCP:** Descomposición en componentes principales
- **DM:** Diabetes Mellitus
- **EPOC:** Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica
- **EV:** Efectividad vacunal
- **EVP:** Enfermedad Vascul ar Periférica
- **FiO₂:** Fracción inspirada de oxígeno
- **HCE:** Historia Clínica Electrónica
- **HTA:** Hipertensión arterial
- **IC:** Intervalo de confianza
- **ICC:** Índice de comorbilidad de Charlson
- **ISCI:** Instituto de Salud Carlos III
- **ECA:** Enzima Convertidora de Angiotensina
- **Es:** Especificidad
- **MERS-CoV:** Coronavirus del Síndrome de Oriente Medio
- **MoMo:** Sistema de Monitorización de la Mortalidad Diaria
- **NC:** Nivel de conciencia
- **OMS:** Organización Mundial de la Salud
- **OR:** Odds ratio
- **PAS :** Presión arterial sistólica
- **PAD:** Presion arterial diastólica
- **PCR:** Parada Cardio-respiratoria/ Reacción en cadena de polimerasa
- **RENAVE:** Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica
- **RIC:** Rango intercuartílico
- **ROC:** Característica Operativa del Receptor
- **SARS:** Síndrome Respiratorio Agudo Grave
- **SARS-CoV2:** Coronavirus de tipo 2 causante del Síndrome respiratorio agudo severo
- **SEMP:** Servicios de Emergencias Médicos Prehospitalarios
- **SIDA:** Síndrome de inmunodeficiencia humana adquirido
- **SiViEs:** Sistema de Vigilancia en España
- **SNS:** Sistema Nacional de Salud
- **STROBE:** Fortalecimiento de la publicación de los estudios observacionales en epidemiología
- **Se:** Sensibilidad
- **SUH:** Servicios de Urgencias Hospitalario

- **SpO2:** Saturación de oxígeno
- **UCI:** Unidades de cuidados intensivos
- **USVA:** Unidades de soporte vital avanzado
- **USVB:** Unidades de soporte vital básico
- **VMI:** Ventilación mecánica invasiva
- **VMNI:** Ventilación mecánica no invasiva
- **VPN:** Valor predictivo negativo
- **VPP:** Valor predictivo positivo

Resumen

Resumen:

EL PAPEL DEL FENOTIPADO COMO HERRAMIENTA DE ALERTA PRECOZ PARA EL PACIENTE COVID-19 CON ALTO RIESGO DE DETERIORO CLINICO

Objetivos:

1. Analizar si existen factores potencialmente útiles a nivel prehospitalario que se asocien con la mortalidad en el paciente con COVID-19.
2. Mejorar la comprensión de los contextos epidemiológicos en los pacientes con COVID-19.
3. Diseñar y validar una escala a nivel prehospitalario basada en variables recogidas durante la llamada a un CCU que permita estratificar el riesgo de mortalidad en pacientes con sospecha de enfermedad por COVID-19.
4. Valorar emplear una herramienta prehospitalaria para predecir qué pacientes se van a beneficiar de ventilación mecánica invasiva (VMI).
5. Analizar la capacidad pronóstica de la relación saturación/fracción de oxígeno inspirado y la relación SpO₂/FiO₂ a la frecuencia respiratoria –índice ROX– de la pulsioximetría como predictores de VMI para los pacientes con COVID-19 que llegan a los servicios de urgencias.
6. Desarrollar un fenotipado prehospitalario de pacientes infectados por el COVID-19 a través de la información disponible en la atención prehospitalaria.
7. Identificar si existen características diferenciadoras y determinantes de los fenotipos de la enfermedad.

8. Analizar si es posible predecir el pronóstico y desenlace del paciente en función de la clasificación fenotípica a la que pertenece.

Material y métodos:

Para poder cumplir con los objetivos propuestos se diseñaron tres estudios (E):

- **E1:** Estudio multicéntrico retrospectivo que incluyó a los pacientes consecutivos ≥ 18 años durante 3 meses, catalogados como caso sospechoso de COVID-19 después de la entrevista telefónica del CCU y que precisaron evacuación. Se analizaron variables clínico-epidemiológicas, comorbilidades y resultado de muerte a los 2 días. Se derivó una escala con variables categóricas asociadas de forma independiente con la mortalidad a 2 días mediante regresión logística, en la cohorte de derivación. La escala se validó mediante una cohorte de validación y otra de revalidación obtenida en una provincia distinta.
- **E2:** Estudio de cohortes retrospectivo multicéntrico en cuatro provincias de España entre marzo y noviembre de 2020. El poder discriminativo de la variable predictora se evaluó a través de un modelo de predicción entrenado mediante una subcohorte de derivación y evaluado por el área bajo la curva de la característica operativa del receptor en la subcohorte de validación.
- **E3:** Estudio observacional de cohorte retrospectivo multicéntrico, sin intervención con 3789 pacientes y 52 variables prehospitalarias. Las variables de resultado principal fueron los cuatro clústeres prehospitalarios obtenidos, #1, #2, #3 y #4. Los resultados secundarios fueron: ingreso hospitalario, ventilación mecánica, ingreso en unidad de cuidados intensivos y mortalidad acumulada a los 1, 2, 3, 7, 14, 21 y 28 días desde el ingreso hospitalario (hospitalaria y extrahospitalaria).

Resultados:

- **E1:** Se incluyeron 2.320 pacientes (edad mediana 79 años, 49,8% mujeres). La mortalidad global fue del 22,6% (376 casos en pacientes con SARS-CoV-2). El modelo incluyó edad, localización (zona rural como variable protectora), institucionalización, desaturación, roncus, taquipnea y alteración del nivel de conciencia. El área bajo la curva (ABC) para mortalidad a 2 días fue de 0,763 (IC 95%: 0,725-0,802; $p < 0,001$). La mortalidad en los pacientes de alto riesgo ($> 2,4$ puntos) fue del 60%.
- **E2:** Se incluyeron en el estudio un total de 2040 pacientes. La tasa de VMI fue del 10,1%, con una tasa de mortalidad hospitalaria del 35,3%. El rendimiento del cociente SpO_2/FiO_2 fue mejor que el índice $ROX-ABC = 0,801$ (IC 95 % 0,746–0,855) y $ABC = 0,725$ (IC 95 % 0,652–0,798), respectivamente. De hecho, una comparación directa entre las ABC resultó en diferencias significativas ($p = 0,001$).
- **E3:** Por medio de una descomposición en componentes principales/correspondencia múltiple de datos mixtos (continuos y categóricos), seguido de una descomposición en clústeres, se obtuvo cuatro clústeres/fenotipos #1, #2, #3 y #4 de 1090 (28.7%), 1420 (37,4%), 250 (27,1%) y 1029 (27,1%) pacientes, respectivamente. El clúster #4, compuesto por los pacientes de mayor edad, baja saturación de oxígeno e institucionalización es el que presenta la mayor mortalidad (44.8% de mortalidad a 28 días). El clúster #1, compuesto de pacientes de menor edad, con mayor porcentaje de tabaquismo, fiebre y necesidades de ventilación mecánica, es el de pronóstico más favorable con la menor tasa de mortalidad.

Conclusiones:

1. Existen factores tanto clínicos como epidemiológicos que se asocian con la mortalidad por COVID-19.
2. Es posible establecer una asociación entre el lugar de residencia y el desenlace del paciente: hay relación directa entre los pacientes institucionalizados y la mortalidad. Por el contrario, el vivir en zonas rurales supone un factor protector.
3. A través de una escala a pie de cama derivada a través de variables obtenidas por teléfono, los profesionales pueden discernir de forma muy rápida y efectiva el riesgo real a corto plazo de los pacientes.
4. La relación entre la saturación de oxígeno y la fracción inspirada de oxígeno (SpO_2/FiO_2) es una herramienta simple, no invasiva, rápida y prometedora para predecir el riesgo de ventilación mecánica invasiva en pacientes infectados por SARS-CoV2.
5. El uso del cociente SpO_2/FiO_2 puede ayudar a realizar una estimación temprana del grado de hipoxemia en pacientes infectados por COVID-19, incluso en pacientes con alto riesgo de deterioro clínico pero con baja sospecha inicial de infección. Se ha observado que SpO_2/FiO_2 tiene una mejor precisión que el índice ROX para predecir la VMI.
6. Los pacientes valorados a pie de cama se pueden clasificar en cuatro claros fenotipos diferentes.
7. Estos fenotipos tienen características comunes diferenciadoras en cuanto a sintomatología y comorbilidades.
8. Estos cuatro fenotipos tienen implicaciones pronósticas comunes al grupo al que pertenecen. Mediante esta herramienta los profesionales sanitarios

pueden discriminar el riesgo y las implicaciones futuras, ayudando en el proceso de toma de decisiones con el adecuado uso de recursos.

Palabras clave:

COVID-19, escalas de alerta precoz, pronóstico, servicios médicos de emergencias, toma de decisiones clínicas, hipoxemia, ventilación mecánica, fenotipo.

ÍNDICE

ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN.....	1
1.1. Preámbulo	1
1.2. Microbiología	5
1.3. Información sobre COVID-19.....	11
1.3.1. Epidemiología	11
1.3.2. Mecanismo de transmisión	18
1.4. Diagnóstico	23
1.5. Curso clínico COVID-19	24
1.5.1. Periodo de incubación	25
1.5.2. Presentación inicial.....	26
1.5.3. Curso agudo y complicaciones	29
1.5.4. Recuperación y secuelas a largo plazo	31
1.6. COVID-19 grave	31
1.6.1. Comorbilidades.....	32
1.6.2. Evolución de la pandemia con las vacunas.....	35
1.7. Estratificación del riesgo	36
1.7.1. Escalas pronósticas de gravedad	37
1.7.2. Predictores tempranos de ventilación mecánica	41
1.7.3. Fenotipado como herramienta de alerta precoz.....	43
2. HIPÓTESIS.....	52
3. OBJETIVOS.....	56
4. MATERIAL, MÉTODOS Y RESULTADOS	60
4.1. Artículo 1: Modelo de riesgo de mortalidad en pacientes con sospecha de enfermedad por COVID-19 basado en información del CCU	61
4.2. Artículo 2: Papel de la relación SpO2/FiO2 y el índice ROX en la predicción de la ventilación mecánica invasiva temprana en COVID-19. Un estudio pragmático, retrospectivo, multicéntrico.....	88
4.3. Artículo 3: Derivación y validación de nuevos fenotipos prehospitalarios en pacientes adultos con enfermedad por COVID-19.....	115
5. DISCUSIÓN.....	144
5.1. Limitaciones y perspectivas de futuro	155
6. CONCLUSIONES.....	162
7. BIBLIOGRAFÍA	167

INTRODUCCIÓN

1. INTRODUCCIÓN

1.1. Preámbulo

El 31 de diciembre de 2019, la Comisión Municipal de Salud y Sanidad de Wuhan (Hubei, China) informó a la Organización Mundial de la Salud (OMS) sobre un grupo de 27 casos de neumonía de etiología desconocida, con una exposición común a un mercado mayorista de pescado, marisco y animales vivos en la ciudad de Wuhan. El agente causante de esta neumonía fue identificado como un nuevo virus de la familia *Coronaviridae* que posteriormente se denominó SARS-CoV-2 (1). El virus se identificó el 7 de enero de 2020, su secuencia se difundió el 10 de enero y el 13 del mismo mes ya se elaboraron las primeras pruebas diagnósticas capaces de identificar el material genético del virus en la vía respiratoria alta de los pacientes (2).

El 30 de enero de 2020 se celebró la segunda reunión del Comité de Emergencias del Reglamento Sanitario Internacional RSI (2005) convocada por el Director General de la OMS sobre el brote del nuevo coronavirus 2019 (n-CoV) en la República Popular de China, con casos exportados a otros países. El RSI (2005), consiste en un acuerdo internacional jurídicamente vinculante suscrito por 196 países, entre los que se encuentran todos los Estados Miembros de la OMS. Su objetivo es ayudar a la comunidad internacional a prevenir y dar respuesta a los riesgos graves para la salud pública que puedan cruzar fronteras y amenazar a la población mundial (2) (3).

Tras dicha reunión, el Director General de la OMS declaró la 6ª Emergencia de Salud Pública de Importancia Internacional (ESPII) el brote del n-CoV en la República Popular de China. La 6ª ESPII se definió en el RSI (2005) como "un evento extraordinario

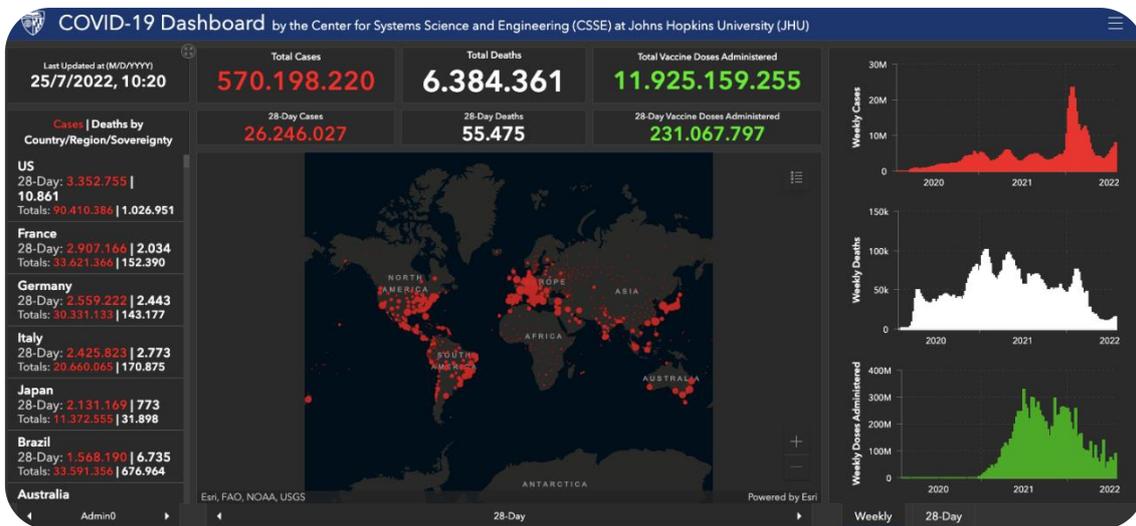
que constituye un riesgo para la salud pública de otros Estados a causa de la propagación internacional de una enfermedad, y podría exigir una respuesta internacional coordinada” (2). Esto implicaba una situación grave, inusual e inesperada: Con la declaración de la ESPII se buscaba garantizar la seguridad sanitaria mediante la aplicación del RSI, lo que conllevaba que todo el sistema mundial de alerta y respuesta de la OMS garantizaba a partir de ese momento la vigilancia del evento y la evaluación rápida del riesgo, la comunicación necesaria para la toma de decisiones y la coordinación eficaz de la respuesta (3).

El 11 de marzo de 2020 el Director General de la OMS declaró el brote de COVID-19 como pandemia debido a los niveles alcanzados de propagación, gravedad e inacción. La OMS alertaba que fijarse únicamente en el número de casos y en el número de países afectados no permitía ver el cuadro completo y proponía: prepararse y estar a punto; detectar, proteger y tratar; reducir la transmisión; innovar y aprender; encontrar, aislar, someter a pruebas y poner en tratamiento a todos los casos y rastrear los contactos; preparar los hospitales; y proteger y formar a sus trabajadores sanitarios. En conclusión: prevención, preparación, salud pública, liderazgo político y por encima de todo cuidar a la población (2) (4).

La infección por SARS-CoV-2 se ha considerado desde su aparición como una zoonosis (transmisión de animales a personas), cuyo reservorio principal es el murciélago. En la actualidad hay evidencia de transmisión de persona a persona entre contactos cercanos desde mediados del mes de diciembre de 2019.

El cuadro clínico asociado al SARS-CoV-2 denominado COVID-19 incluye procesos respiratorios que varían desde el resfriado común hasta expresiones más graves como el desarrollo de una insuficiencia respiratoria aguda en el contexto de un síndrome neumónico que conlleva un síndrome de distrés respiratorio, y la aparición de un fallo multiorgánico (5).

La pandemia provocada por la COVID-19 ha supuesto grandes retos para hacer frente a una crisis sanitaria, laboral, económica y social (6) (7) (8) . Desde el inicio de la pandemia a la fecha de redactar el texto (25 de Julio de 2022), se han descrito 570.198.220 casos de contagios en el mundo donde 239.531.996 son europeos, con 6.384.361 muertes en el mundo y 2.046.544 a nivel europeo (Figuras 1 y 2) (9) (10). En España, hay notificados 13.204.863 casos confirmados, siendo 2.850.000 de los notificados >60 años con 110.187 personas fallecidas en España (11).



Figuras 1. Mapa mundial actual (Julio 2022) del coronavirus realizado por la Universidad John Hopkins (9).

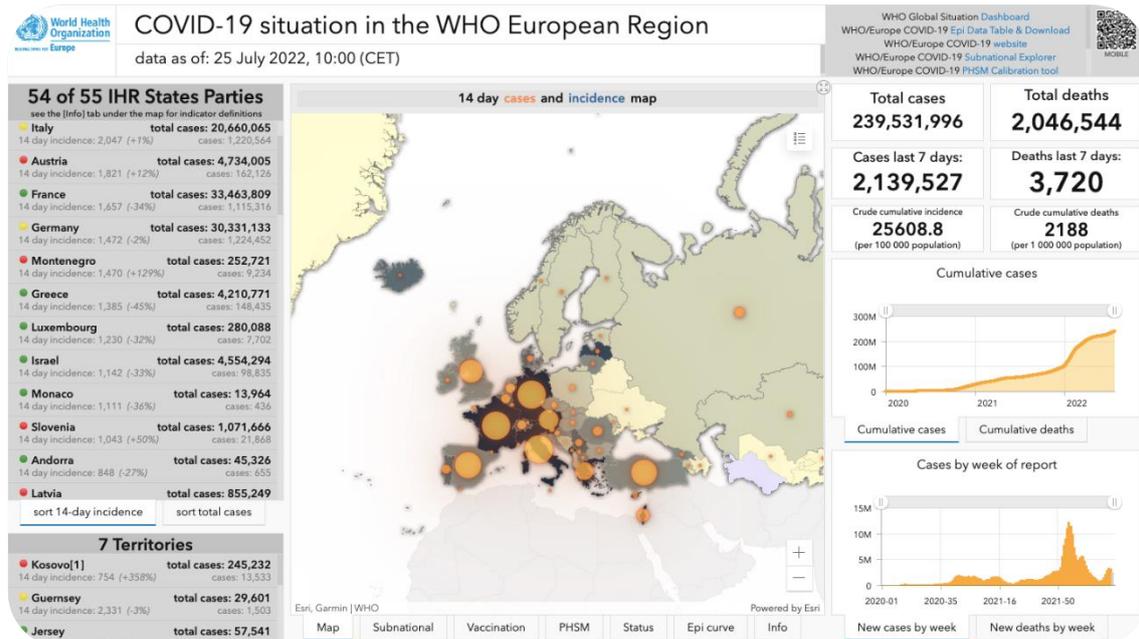


Figura 2. Mapa actual (Julio 2022) del coronavirus a nivel europeo realizado por la OMS (10).

La investigación científica ha conseguido el desarrollo de técnicas para el diagnóstico muy potentes utilizando herramientas de edición genética, con la ventaja de obtener resultados ultrarrápidos. Así mismo, otro de los avances más rentables e importantes para el control de la pandemia ha sido el desarrollo de vacunas (12).

El objetivo de la vacunación frente al COVID-19 a nivel nacional, en línea con la estrategia europea, es prevenir la enfermedad y disminuir la gravedad y mortalidad de esta, además de disminuir el impacto de la pandemia sobre el sistema asistencial y socioeconómico, protegiendo especialmente a aquellos grupos con mayor vulnerabilidad (13). La vacuna constituye actualmente la mejor herramienta frente a la COVID-19, ya que reduce el riesgo de infectarse por SARS-CoV-2, y en caso de enfermar reduce la probabilidad de desarrollar enfermedad grave y de morir. Con fecha de 1 de Julio de 2022, el 92,7% de la población española mayor de 12 años ha recibido la pauta completa de vacunación (13). En el momento actual, a nivel nacional, la variante

Ómicron y sus diferentes subvariantes, es la dominante después de haber desplazado a la variante Delta. Presenta mayor capacidad de escape inmune que variantes previas, un incremento en transmisibilidad y una rápida expansión a nivel global, con menor gravedad de los casos (14).

Debido a la circulación de diferentes variantes del virus SARS-CoV-2 con distintas mutaciones, pueden aumentar su capacidad de infección y transmisión, así como disminuir la efectividad de las vacunas actualmente disponibles, amenazando así el impacto global de las campañas de vacunación masivas (15). Actualmente se dispone de evidencia de una respuesta inmune deficiente en personas inmunocomprometidas (16), y de una pérdida de la efectividad de las vacunas con el paso del tiempo tras la vacunación, lo que hace necesarias las dosis de refuerzo (17).

Las vacunas contra la COVID-19 son eficaces para prevenir la enfermedad grave, las hospitalizaciones y las muertes (18). Sin embargo, como las vacunas no son 100 % eficaces para prevenir la infección, algunas personas que están al día con las vacunas se pueden infectar igualmente (11).

Esto resalta la necesidad de valorar de forma individual a cada persona contagiada en función de su grupo de edad, sus patologías previas y su estado vacunal (19).

1.2. Microbiología

Los Coronavirus pertenecen a la subfamilia *Orthocoronaviridae*, dentro de la familia *Coronaviridae* (orden *Nidovirales*), que producen infecciones en humanos, y, sobre todo, en animales (20) (21).

Los coronavirus son virus ARN con envoltura, su nombre se debe a una proteína spike (S) amplia, que en microscopía electrónica le da un aspecto de "corona" (22).

La subfamilia de CoV se clasifica en 4 géneros según sus relaciones filogenéticas y estructuras genómicas (Figura 3) (22):

1. *Alfatoronavirus* (α).
2. *Betatoronavirus* (β) con 5 subgéneros:
 - *Embecovirus*
 - *Hibercovirus*
 - *Merbecovirus*
 - *Nobecovirus*
 - *Sarbecovirus*
3. *Gammatoronavirus* (γ)
4. *Deltatoronavirus* (δ)

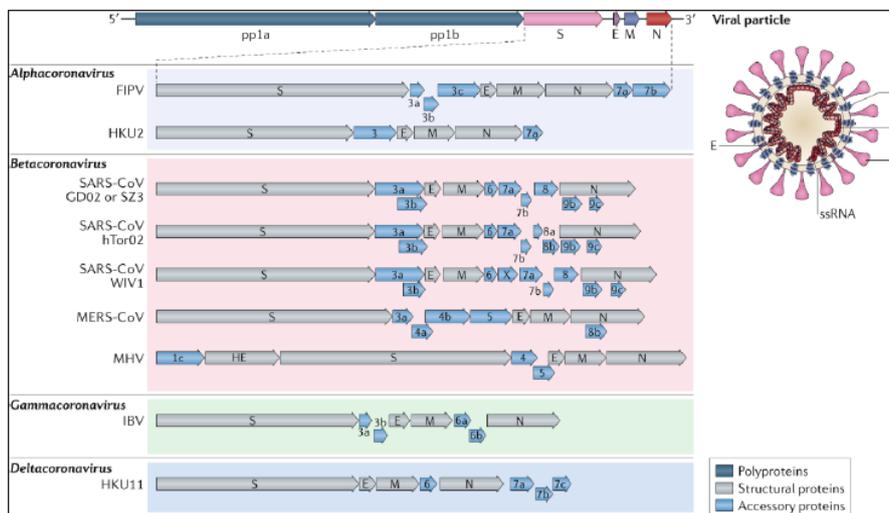


Figura 3. El genoma, genes y proteínas de los diferentes coronavirus.
Fuente: Cui J et al (22).

Desde mediados de la década de los años 60 del siglo XX se han identificado 7 CoV que podrían afectar al ser humano (HCoV). La letalidad global de todos ellos

se sitúa alrededor del 35%. Cuatro de ellos originan cuadros leves (22) entre los que se distinguen:

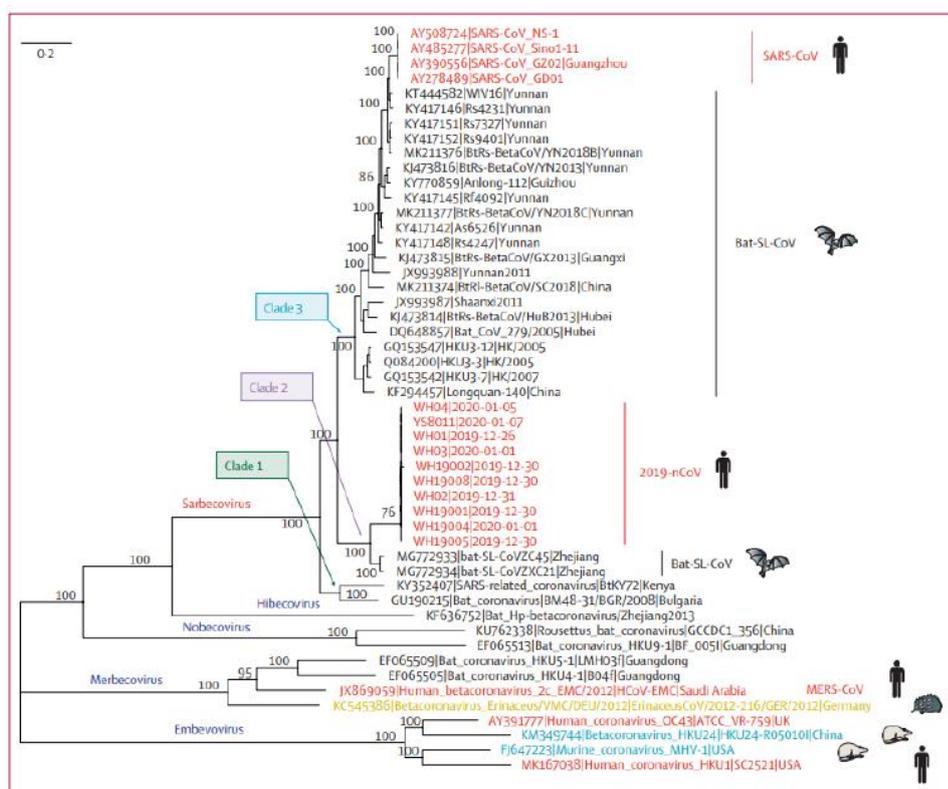
- β HCoV- HCoV- OC-43
- β HCoV- HKU1
- α HCoV-229E
- α HCoV-NL63

En 2002 surgió un brote, una zoonosis denominada SARS-1, un β -sarbecovirus, que tuvo su origen en los murciélagos de herradura, muy populares en China, y con un huésped intermedio, la civeta, donde el virus adquirió las características que le permitieron dar el salto al hombre. Este brote tuvo una duración aproximada de un año y supuso un total de 8.096 infecciones respiratorias graves, con una mortalidad alrededor del 10% del total de infectados (23). El SARS-CoV-1 en 2003 ocasionó más de 8.000 casos en 27 países y una letalidad del 10% y desde entonces no se ha vuelto a detectar en humanos (24).

En 2012, se describió otra infección respiratoria grave causada por otro CoV, en este caso el β -merbecovirus y denominados MERS-CoV. Al igual que el brote del 2002, se consideró una zoonosis. Nuevamente el murciélago fue el origen de la infección mientras que en este caso el huésped intermedio que generó el salto a la especie humana fue el camello. Este brote, que aún no ha finalizado, se circunscribe a la zona de Oriente Medio, sin que haya constancia de transmisión persona-persona. Esta infección además de producir clínica respiratoria también produce alteraciones gastrointestinales y renales. Esto se debe a que el receptor del virus es la glicoproteína

DPP4 (glicoprotein dipeptidil-peptidasa 4) que se encuentra en células alveolares, enterocitos y células renales. Desde 2012 se han notificado más de 2.500 casos de MERS-CoV en 27 países (la mayoría de los casos en Arabia Saudí) (2) (24).

El análisis filogenético de 2019-nCoV y sus genomas de referencia estrechamente relacionados, así como los representativos *coronavirus beta*, reveló que los cinco subgéneros formaban cinco ramas bien sustentadas (Figura 4).



2019-nCoV = 2019 nuevo coronavirus. **MERS-CoV** = coronavirus del síndrome respiratorio de Oriente Medio. **SARS-CoV**= Coronavirus del síndrome respiratorio agudo severo.

Figura 4. Análisis filogenético de genomas de longitud completa de 2019-nCoV y virus representativos del género Betacoronavirus.

Fuente: Lu R et al. (25)

El SARS-CoV-2, responsable del COVID-19, ha supuesto un hito en la microbiología (20). Está constituido por una cadena simple de ARN, con una envoltura

esférica glicoproteica. Codifica 4 proteínas estructurales como se puede visualizar en la Figura 5: la proteína S (spike protein), la proteína E (envelope), la proteína M (membrane) y la proteína N (nucleocapsid). La parte más relevante es la proteína S (spike protein) de la envoltura, que media la unión al receptor de la membrana celular, y es crucial para determinar su tropismo en el huésped y su capacidad de transmisión (20). Se divide en el dominio S1, responsable de la unión al receptor, y el dominio S2, responsable de la fusión de las membranas celulares y del virus (25) (26).

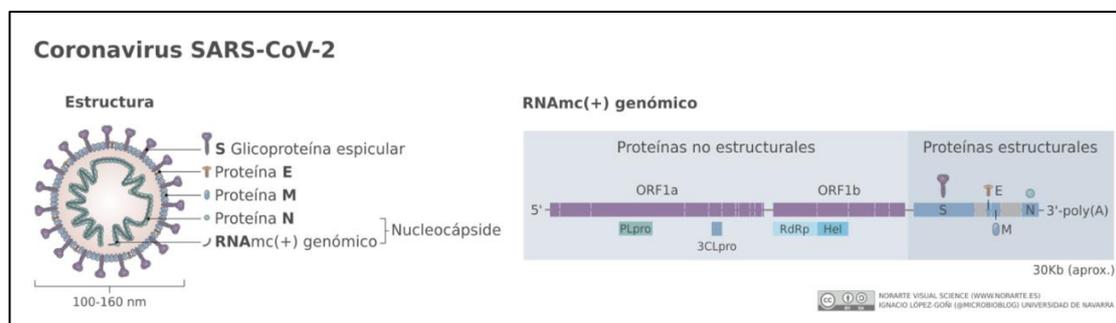


Figura 5. Estructura genómica de SARS CoV2.

Fuente: Portafolio [Internet]. Estudio NorArte - Ciencias Visuales | Estudio de Ilustración Científica (27).

La secuenciación del SARS-CoV-2 demuestra que tiene una homología que no llega al 80% con el SARS-CoV-1, pero es casi del 90% con el de algunos coronavirus cuyo reservorio natural son los murciélagos. Sin embargo, desde un punto de vista filogenético está muy lejano al MERS-CoV (28).

El receptor de la proteína S es el ECA2 (Enzima Convertidora de la Angiotensina 2), al igual que ocurre con el SARS-CoV-1. Como se observa en la Figura 6, estos receptores se encuentran en las células alveolares tipo I y en mayor medida en las tipo II (hasta en el 83% de estas células), pero también en células glandulares gástricas y en enterocitos ileales y colónicos. La unión a los receptores de las células alveolares tipo II

parece que incrementa la expresión de más receptores y ocasionan las lesiones a nivel celular que desarrollarían la reacción sistémica de los casos graves. Estos receptores son poco frecuentes en las células del tracto respiratorio superior, pero sabemos que la afinidad del SARS-CoV-2 es entre 10-20 veces superior por estos receptores que el SARS-CoV-1, lo que, por una parte, nos permite realizar el diagnóstico con la toma de muestras oro-nasofaríngeas, pero, a su vez facilita la transmisión persona-persona (28).

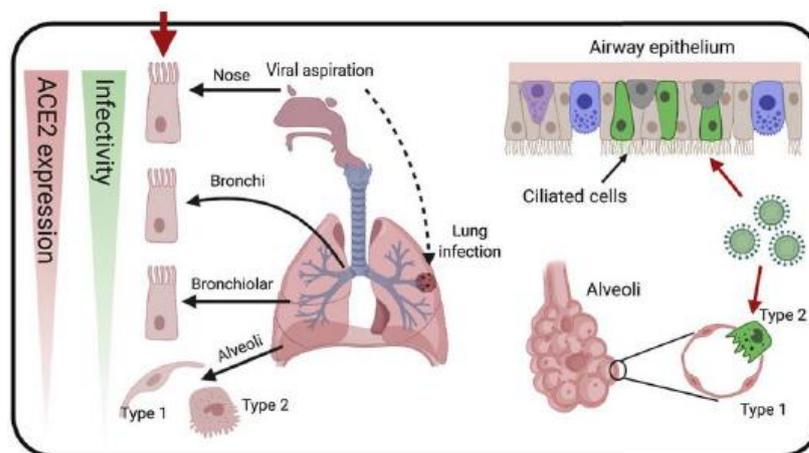


Figura 6. Gradiente de distribución en la expresión de los receptores ACE 2 en el tracto respiratorio.
Fuente: Hou YJ et al (28).

La expresión de los receptores es mayor en varones que en mujeres, y también mayor en la raza asiática que en la raza blanca o afroamericana (29).

Cuando el dominio S2 fusiona las membranas, el ARN viral penetra en la célula, y en los ribosomas celulares se traduce esa información con la formación de las diferentes proteínas víricas, que una vez ensambladas producen miles de nuevas partículas víricas que salen de la célula humana destruyéndola. Posteriormente, este ciclo vuelve a comenzar (25) (26) (30).

Lo que caracteriza a los virus ARN es su elevado índice de variabilidad y lo que condiciona su mayor nivel de diversidad, originando una elevada posibilidad de adaptación a otras especies (30).

1.3. Información sobre COVID-19

1.3.1. Epidemiología

El nuevo coronavirus SARS-CoV-2, cuyos efectos se detectaron por primera vez a finales de 2019 y cuya identificación se produjo en enero de 2020, lleva más de dos años haciendo de la enfermedad COVID-19 la mayor crisis sanitaria en lo que va de siglo.

El inicio de la infección y su posterior expansión tuvo lugar en China y más concretamente en la ciudad de Wuhan, situada en la región de Hubei. Wuhan (Figura 7) es considerada como el centro político, económico, financiero, comercial, cultural y educativo en la zona central de la República de China, y en su entorno viven más de 11 millones de personas. Por otra parte, es un auténtico nodo de comunicaciones, concentrando a un millón de personas que entran y salen de la misma cada día (2).



Figura 7. Situación geográfica de Wuhan.

La secuencia cronológica de las fechas más representativas del inicio de la pandemia se refleja en la Figura 8 (5).

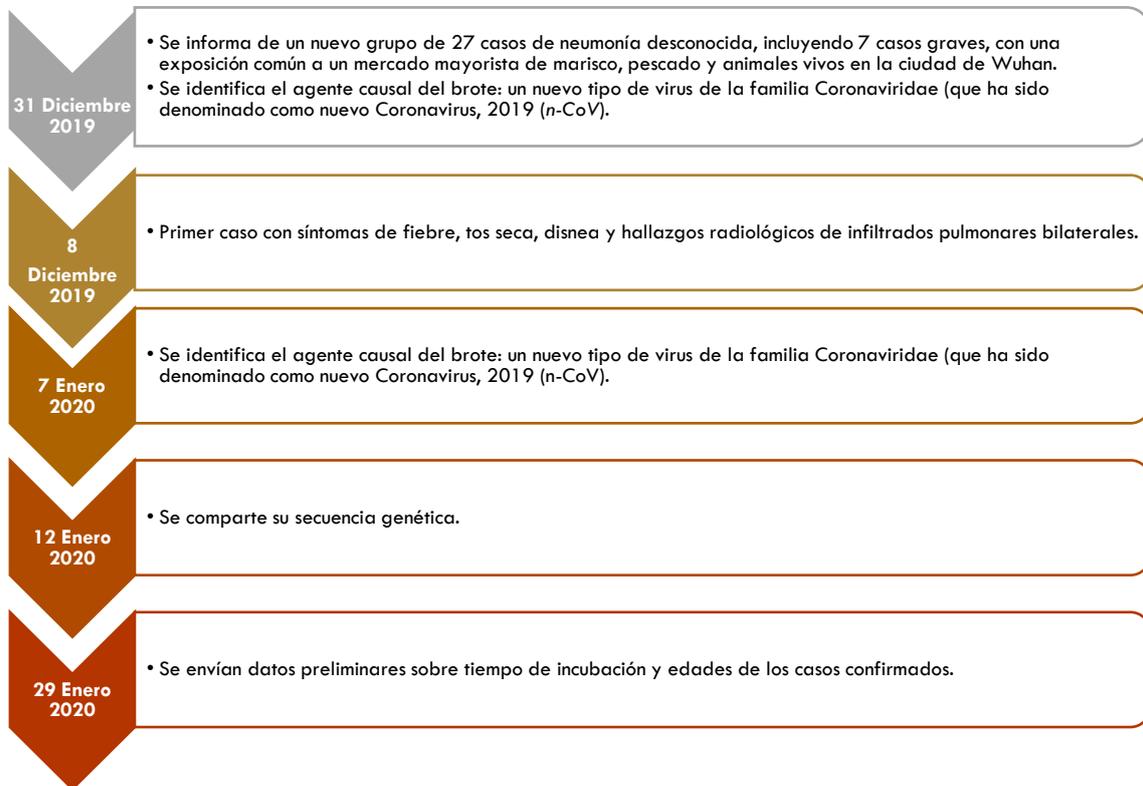
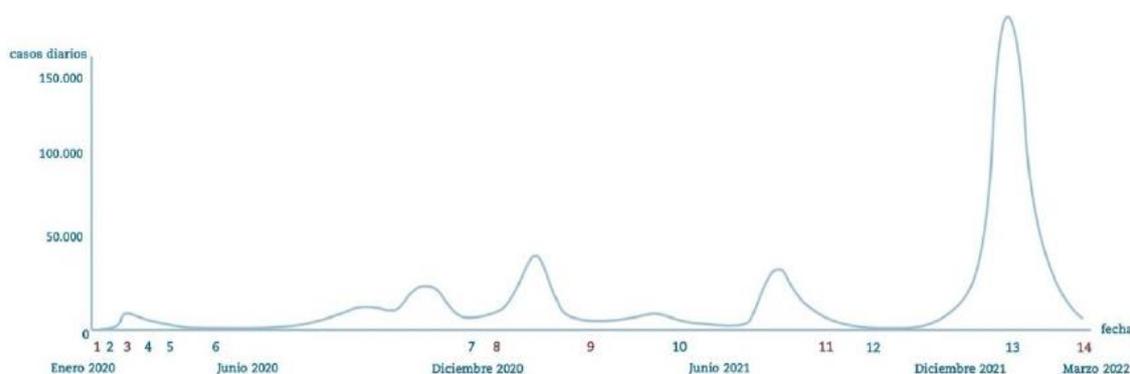


Figura 8. Evolución temporal de los inicios de la pandemia en China

El primer caso importado de COVID-19 se identificó en el estado de Washington el 21 de enero de 2020, en los Estados Unidos. Unos días después, el 25 de enero, Canadá informó de su primer caso confirmado en Toronto, provincia de Ontario (31). En Europa, oficialmente, el primer positivo se detectó el 25 de enero en Francia: un hombre procedente de la provincia de Hubei. Posteriormente el hospital francés de Bondy (Seine-Saint-Denis) analizó muestras antiguas de pacientes con neumonía y descubrió que había tratado a un hombre con COVID-19 el 27 de diciembre del 2019 (32). El 31 de enero, el Centro Nacional de Microbiología (CNM) confirmó el primer positivo en España, un paciente alemán en la isla de La Gomera. No es hasta el 24 de

febrero cuando el virus apareció en la península, detectando los primeros casos en las comunidades autónomas de Madrid, Cataluña y Valencia (33).

La Figura 9 refleja los casos diarios en orden cronológico. Hasta el momento, la epidemia ha dejado en España siete oleadas que se han ido sucediendo a lo largo de los meses desde los meses de febrero y marzo del 2021 hasta la actualidad (35).



¹ Enero 2020. Identificación de SARS-CoV2

⁹ Marzo 2021. Un año de pandemia.

³ 11 Marzo 2020. Declaración de pandemia.

¹¹ Agosto 2021. 70% de población vacunada.

⁸ 27 Diciembre 2020. Comienza la vacunación.

¹⁴ 11 Marzo 2022. Dos años de pandemia.

Figura 9: La imagen muestra las fechas principales del avance de la pandemia en orden cronológico.
Fuente: ISCIII (34).

1.3.1.1. Primer año de la pandemia

Durante el primer trimestre de 2020 el Instituto de Salud Carlos III (ISCIII) llevó a cabo desde el CNM diversas acciones que permitieron facilitar e impulsar el manejo de la pandemia (34).

En los momentos en los que los sistemas científico y sanitario españoles necesitaban apoyo para responder adecuadamente a la pandemia, el CNM estableció una técnica de PCR específica (RT-q PCR) para el nuevo virus que permitió descartar o confirmar casos sospechosos en pocas horas, analizó y confirmó miles de muestras de SARS-CoV-2. A finales de Marzo, científicos realizaron la secuenciación completa del

SARS-CoV-2 de muestras respiratorias de pacientes procedentes de diferentes comunidades de España (34).

La labor del Centro Nacional de Epidemiología (CNE) también fue determinante en el control de la epidemia. Desde las primeras semanas, junto con la Unidad de Tecnologías de la Información y Comunicaciones del Instituto, se adaptó la plataforma del Sistema de Vigilancia en España (SiViEs) a los requerimientos de carga de grandes bases de datos de forma simultánea por parte de todas las comunidades autónomas. Esto permitió que la Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica (RENAVE) dispusiera de la información diaria de los casos de coronavirus y los datos relevantes para caracterizar y vigilar la evolución de la epidemia y sus sucesivas olas, así como manejar información que permitió el análisis de la gravedad y evolución de los casos (34).

Desde los primeros meses de 2020, se estableció un panel público de información sobre la pandemia, en el que a lo largo de estos dos años se ha podido consultar, con actualizaciones diarias (34). En el análisis a través del Sistema de Monitorización de la Mortalidad Diaria (MoMo) también permitió, desde las primeras semanas de la pandemia, ofrecer una información muy relevante sobre el impacto de la COVID-19 en la mortalidad.

Según avanzaba la pandemia, la necesidad de facilitar la toma de decisiones de salud pública hizo necesario saber la incidencia real de la infección por SARS-CoV-2 entre la población española. En el mes de abril se lanzó el estudio ENE-COVID, liderado por el ISCIII para conocer el porcentaje de la población española que había desarrollado anticuerpos frente al nuevo coronavirus, una información clave para facilitar la

comprensión del efecto de la pandemia sobre la población (34). En su día fue el primer estudio del mundo que permitió calcular con tasas muy altas de precisión datos sobre el porcentaje de infecciones a escala poblacional. Así mismo, permitió estimar la letalidad del virus y, caracterizar la población de asintomáticos, la presentación de COVID-19 en población general y proponer un índice de probabilidad diagnóstica en personas sintomáticas.

Los primeros análisis del estudio ENE-COVID realizados durante el primer semestre de 2020 arrojaron una prevalencia nacional inicial de en torno al 5% durante la primera ola. La cuarta ronda del estudio, cuyos resultados se desvelaron en diciembre de 2020, elevó esa prevalencia estimada: el 10% de la población en España había sido infectada por el coronavirus desde el inicio de la pandemia.

Los datos obtenidos del estudio ENE-COVID, la RENAVE y el Sistema MoMo permitieron estimar, en noviembre de 2020, que la letalidad de la infección por SARS-CoV-2 en población no institucionalizada en España se situó en los primeros meses de pandemia entre un 0.8% y un 1.1% (34).

1.3.1.2. Segundo año de pandemia

En enero de 2021, el Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud aprobó la Estrategia para la integración de la secuenciación genómica en la vigilancia del SARS-CoV-2 para la confirmación de la presencia de variantes. Previo a esta fecha, el resto se denominan “primeras variantes del COVID”, puesto que no se secuenciaba la muestra. Desde entonces, el CNM ha coordinado una red de laboratorios que

desarrolló a nivel nacional las capacidades de secuenciación, actuando como nodo central en lo referente a aspectos científico-técnicos relacionados con la uniformidad de procedimientos (34) (35).

A finales del 2020 se aprobaron las primeras vacunas y comenzaron a utilizarse progresivamente: el 27 de diciembre es la fecha en la que una paciente recibió la primera dosis contra la COVID-19 administrada en España. En menos de 12 meses las vacunas permitieron salvar casi 90.000 vidas entre personas mayores de 60 años en España y cerca de 470.000 en Europa (34) (35).

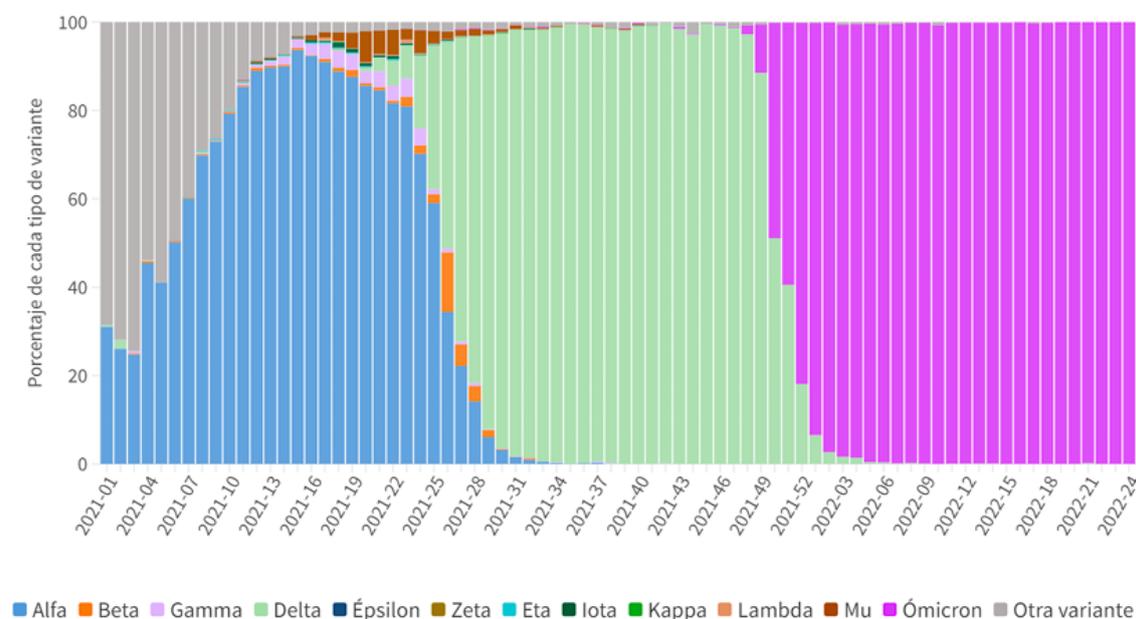
Las vacunas, con España entre los países que mejores tasas de vacunación ha logrado, han cambiado totalmente el panorama de la pandemia. En el momento actual se está estudiando la eficacia y duración de la inmunidad frente a SARS-CoV-2 a lo largo del tiempo, analizando la influencia de la tercera dosis, la capacidad de neutralización frente a nuevas variantes y la evolución de la inmunidad celular (34) (35).

A principios de 2022 se han presentado resultados preliminares de estudios enfocados: los títulos de anticuerpos totales se incrementan tras la tercera dosis de la vacuna, fortaleciendo la inmunidad, y los anticuerpos neutralizantes también aumentan, tanto frente a la variante Ómicron como a la variante Delta. Además, la inmunidad celular se mantiene. Asimismo, otras investigaciones complementarias, han confirmado en los últimos meses que la respuesta celular inmunitaria generada por las vacunas es efectiva contra Ómicron y otras variantes del SARS-CoV-2 (34) (35).

1.3.1.3. Tercer año de pandemia

Dos años después de la declaración de pandemia, la situación en España ha cambiado en términos epidemiológicos, principalmente por el acceso que se ha tenido en tiempo récord a las vacunas.

En una crisis global, la colaboración y participación internacional es fundamental. Continuamente se han ido describiendo nuevas variantes de SARS-CoV-2 (Figura 10). La información sobre la prevalencia de las distintas variantes se ha obtenido a través de la secuenciación del genoma que ha permitido el análisis completo de todas las posibles mutaciones y su asignación a un determinado linaje; y por otro lado, a través de pruebas de cribado mediante PCR capaces de detectar una o varias mutaciones específicas que han posibilitado hacer una identificación presuntiva de las variantes que comparten una o varias mutaciones (14).



A fecha del 18 de Julio, la variante Ómicron es la variante dominante en España. Comprende cinco linajes (BA.1, BA.2, BA.3, BA.4 y BA.5) y los sublinajes derivados de éstos. BA.1 fue el linaje mayoritario durante la primera fase de expansión. BA.2, que presenta numerosas diferencias respecto a BA.1, fue aumentando hasta convertirse en el linaje predominante a nivel global desde marzo hasta junio de 2022. A lo largo de los últimos dos meses, los linajes BA.2.12.1, BA.4 y BA.5, que han mostrado una ventaja de crecimiento sobre BA.2, han ido aumentando progresivamente su prevalencia a nivel global. Las mutaciones presentes en estos linajes suponen un importante cambio antigénico (particularmente frente a BA.1), lo cual les otorga un mayor escape inmune. Hasta el momento no se han observado diferencias en la gravedad de los casos para ninguno de ellos (14).

1.3.2. Mecanismo de transmisión

Los coronavirus que afectan a la especie humana en el pasado se han considerado patógenos sin consecuencias, causando cuadros clínicos banales como el resfriado común, con patrón estacional en épocas invernales (24). Sin embargo, en el siglo XXI, surgen 2 coronavirus altamente patógenos: el coronavirus SARS-CoV y el coronavirus MERS-CoV. Ambos aparecieron de los reservorios animales, causando epidemias globales con morbilidad y mortalidad alarmantes (36) (37).

De la misma forma que otros brotes causados por coronavirus, la fuente primaria probable de enfermedad producida por el SARS-CoV-2 es de origen animal (38) (39).

En lo que respecta a su posible origen ancestral, el virus más cercano descrito es el BaT CoV RATG13, el cual fue aislado en un murciélago de herradura (*Rhinolophus affinis*) en Yunnan (40).

En estudios previos realizados en modelos animales con otros coronavirus se ha observado tropismo por las células de diversos órganos y sistemas produciendo cuadros respiratorios y gastrointestinales principalmente, lo que podría indicar que la transmisión del animal a humanos pudiera ser a través de secreciones respiratorias y/o material procedente del aparato digestivo (41).

La vía de transmisión entre humanos se ha considerado similar al descrito para otros coronavirus, esto es, a través de las secreciones de personas infectadas, principalmente por contacto directo con gotas respiratorias de más de 5 micras y las manos o los fómites contaminados con estas secreciones seguido del contacto con la mucosa de ojos, nariz, o boca (4) (20). Aunque se ha detectado el genoma y el virus infectivo en heces de personas enfermas, la transmisión a través de las heces es una hipótesis para la cual no existe evidencia hasta la fecha en esta pandemia.

Por otra parte, distintos estudios han demostrado que el comportamiento de los aerosoles que emiten las personas es diferente en función de su tamaño (Tabla 1) (42) (43).

Tabla 1: Características de los aerosoles.

Tamaño (micras)	Alcance	Distancia máxima (metros)	Tiempo
>100	Descienden al suelo	2	Segundos
<100	Suspendidos en el aire		
○ 15-100	Vías respiratorias superiores	>2	Segundos
○ 0-15	Tráquea y bronquios principales		-
○ <5	Alveolos		horas

Los aerosoles que se producen al respirar o hablar entre el 80-90% son de tamaño muy pequeño (<2,5 micras), con alrededor de 500 partículas por litro de aire espirado; al toser alrededor de 3.000 partículas y al estornudar 40.000 partículas (de tamaño: 1-10 micras) (44) (45). Se han realizado estudios de la viabilidad del SARS-CoV-2 en aerosoles, donde se demostró en un primer estudio en condiciones experimentales una semivida de este durante 3 horas con una media de 1,1 horas (46); en otro estudio la semivida se estimó hasta 16 horas (47). Se pudo detectar el SARS-Cov-2 en condiciones reales en muestras de aire en 2 Hospitales de Wuhan en concentraciones muy bajas no demostrando su viabilidad (48); en otra investigación en un Hospital de Nebraska la cantidad de ARN detectada fue muy pequeña y el virus no se logró cultivar (49).

Así mismo, se han realizado diversos estudios de contagio tanto experimentales como en condiciones reales demostrando que los virus contenidos en aerosoles resultantes de procedimientos como la intubación o el uso de nebulizadores tienen capacidad de generar infección en determinadas circunstancias como lo son la proximidad durante un tiempo prolongado en espacios cerrados y mal ventilados (50) (51) (52). En estas situaciones, puede ocurrir transmisión a distancias más largas. Estas conclusiones sobre la transmisión respiratoria condicionaron el uso de mascarillas, así como el distanciamiento físico (53).

El SARS-CoV-2 puede persistir en cartón, plástico y acero inoxidable durante días en condiciones de laboratorio. Se ha propuesto que la contaminación de superficies inanimadas desempeña un papel en la transmisión, pero su contribución es incierta (54). Sin embargo, tienen el potencial de servir de fuente de transmisión a las manos, la boca, la nariz o los ojos (55).

La protección de este riesgo depende no solo del distanciamiento personal, sino también del uso de mascarillas faciales de protección. El uso de mascarillas quirúrgicas potencialmente no puede evitar la inhalación de pequeñas partículas en el aire. Sin embargo, pueden proteger a los usuarios de gotas y aerosoles grandes (Figura 11) (43).

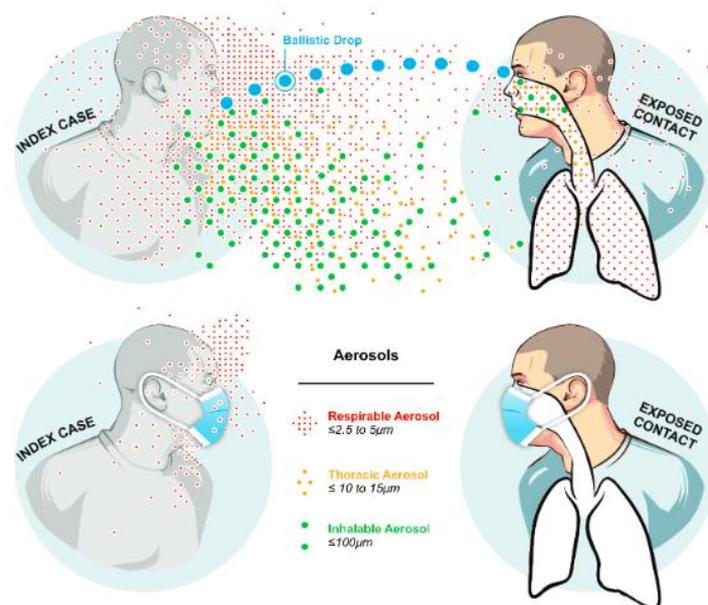


Figura 11.: Emisión de secreciones respiratorias de diferentes tamaños por parte del caso índice a un contacto expuesto a una distancia inferior a dos metros, con y sin mascarilla. Fuente: Donald K. Milton (43).

Puntos azules: gotas balísticas ($\geq 100 \mu\text{m}$); puntos verdes: aerosoles grandes ($>15 \mu\text{m}$ hasta $100 \mu\text{m}$); puntos naranjas: aerosoles intermedios ($>5 \mu\text{m}$ hasta $15 \mu\text{m}$); puntos rojos: aerosoles de pequeño tamaño ($\leq 5 \mu\text{m}$).

Siendo el contagio por aerosoles una vía más de transmisión, estos pueden depositarse en conjuntivas y mucosa del tracto respiratorio superior o ser inhalados (28).

El SARS-CoV-2 se ha detectado en secreciones nasofaríngeas, incluyendo la saliva y en algunos casos en las heces. Aunque se ha detectado el genoma y el virus infeccioso en sangre y heces de personas infectadas, sobre la transmisión a través de estas no existe evidencia convincente hasta la fecha (2) (56) (57).

Existen evidencias de que la infección puede ocurrir de la madre al hijo de forma vertical. Una teoría posiblemente válida que es la infección generada por el estrecho contacto entre ambos al momento del nacimiento a través de secreciones respiratorias maternas. Sin embargo, se ha comprobado una expresión importante de las proteínas

S y N del virus en la placenta y en células fetales mononucleares, lo que demuestra la transmisión vertical del virus. Por otra parte, algunos autores han observado en la placenta, una mínima expresión de los receptores ACE-2, así como la enzima TMPRSS, necesarios para la entrada y replicación del virus (55) (58).

1.4. Diagnóstico

La manifestación clínica del nuevo SARS-CoV-2 (o COVID-19) es muy variable de un individuo a otro. El diagnóstico clínico de rutina de COVID-19 se basa principalmente en la historia epidemiológica, las manifestaciones clínicas y se confirma mediante una variedad de métodos de detección de laboratorio, la prueba de amplificación de ácido nucleico (NAAT) como la transcriptasa inversa en tiempo real, PCR (RT-qPCR), técnica muy sensible y específica; y técnicas serológicas (59) (60). Para la detección temprana o el diagnóstico de la infección por SARS-CoV-2, generalmente se recomiendan muestras como hisopos nasofaríngeos y/u orofaríngeos, líquido de lavado broncoalveolar, esputo, aspirado bronquial o sangre (61) (62) (63).

La pandemia de COVID-19 se ha acompañado de incertidumbre. La necesidad de test en tiempo real para su diagnóstico ha propiciado el desarrollo de pruebas en tiempo récord sin la validación que se hubiera exigido en otras circunstancias. A principios de abril 2021 dispusimos de la determinación de antígeno (Ag) para SARS-CoV-2 que detecta proteínas de los virus que se están replicando en las secreciones respiratorias. Si el antígeno objetivo está presente en concentraciones suficientes, se unirá a anticuerpos específicos fijados a una tira de papel dentro de un cubículo de

plástico generando una señal visualmente detectable a los 30 minutos. Los antígenos detectados se expresan solo cuando el virus se replica activamente; por lo tanto, tales pruebas están diseñadas para identificar infecciones agudas o tempranas. Son pruebas diagnósticas fiables pero menos sensibles que la PCR, menos costosas y más rápidas, realizables en el lugar de consulta, también llamadas pruebas diagnósticas rápidas (PDR) (64) (65).

1.5. Curso clínico COVID-19

El curso clínico se ve afectado por la capacidad diagnóstica y de vigilancia en función del momento de la pandemia. Según la experiencia del primer brote de China, el 80% de los casos confirmados tuvieron sintomatología entre leve y moderada al comienzo (incluyendo casos de neumonía leve), 13,8% tuvieron un curso clínico grave (disnea, taquipnea ≥ 30 rpm, saturación $O_2 \leq 93\%$, $PaO_2/FiO_2 \leq 300$, y/o infiltrados pulmonares de $\geq 50\%$ de los campos radiológicos en 24-48%) y 6,1% presentaron un curso crítico (insuficiencia respiratoria, shock séptico y/o fallo multiorgánico) (2).

En España, entre los primeros 18.609 casos notificados, 43% requirieron ingreso hospitalario y 3,9% ingreso en UCI (66). En la medida en que se aumentó la capacidad diagnóstica y se comenzaron a contabilizar los leves, aparentemente aumentaron los casos y disminuyó la gravedad y la letalidad. En el momento actual, se observa un curso aparentemente más benigno, con un mayor porcentaje de personas asintomáticas y con curso leve, no detectadas en el primer pico.

En la Tabla 2 se exponen datos sobre las características clínicas de la COVID-19 recopiladas por diferentes estudios.

Tabla 2: Características clínicas y radiológicas de los casos de COVID-19 hospitalizados de series de casos.

	Guan (n= 1.099) %	Casas (n= 6.422) %	Berenguer (n= 4.035) %	Gil-Rodrigo (n=1000) %
	China	España	España	España
CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS				
Fiebre al ingreso	43,1	86,2	40,9	64,2
Tos	67,8	76,5	71,8	58,1
Astenia	38,1	47,5	64	ND
Anorexia	ND	22,4	ND	ND
Mialgias	14,9	ND	24,9	ND
Disnea	18,7	57,6	49,1	55,9
Expectoración	33,7	ND	24,1	15,9
Dolor de garganta	13,9	ND	30,8	ND
Diarrea	3,8	22,5	12	18,6
Náuseas/vómito	5,0	ND	12,4	7,5
Mareo	ND	ND	ND	ND
Cefalea	13,6	ND	11,4	11,6
Escalofríos	11,5	ND	ND	ND
Hipotensión	ND	ND	18,8	ND
Taquipnea marcada	ND	ND	10,9	ND
Anosmia	ND	6,3	1,8	6,6
Infiltrados alveolares unilaterales	ND	23,1	22,28	20,4
Infiltrados alveolares bilaterales	51,8	63,5	55,32	43,2
Infiltrados intersticiales	14,7	ND	ND	ND

ND= Sin datos. Fuente: Elaboración basada en los estudios de Guan, Casas y Berenguer y Gil Rodrigo (67,68,69,70).

1.5.1. Periodo de incubación

El período de incubación de COVID-19 generalmente es dentro de los 14 días posteriores a la exposición y la mayoría de los casos ocurren aproximadamente de 4 a 5 días después de la exposición (71). El período medio de incubación de la variante Ómicron del SARS-CoV-2 (B.1.1.159) parece ser un poco más corto, y los primeros síntomas aparecen alrededor de los 3 días (72).

En un estudio de 1099 pacientes con COVID-19 sintomático confirmado, la mediana del período de incubación fue de 4 días (67).

1.5.2. Presentación inicial

Entre los pacientes con COVID-19 sintomático, la tos, las mialgias y el dolor de cabeza son los síntomas más comunes. También se describen otras características como diarrea, dolor de garganta y anomalías en el olfato o el gusto. Los síntomas leves de las vías respiratorias superiores (congestión nasal, estornudos) parecen ser más frecuentes con las variantes Delta y Ómicron (73).

La neumonía es la manifestación grave más frecuente de la infección y se caracteriza principalmente por fiebre, tos, disnea e infiltrados bilaterales en las imágenes radiológicas del tórax (74). Aunque algunas características clínicas (en particular, los trastornos del olfato o del gusto) son más comunes con la COVID-19 que con otras infecciones respiratorias virales (75), no existen síntomas o signos específicos que puedan distinguir de manera confiable la COVID-19 (76).

En un informe de más de 370.000 casos confirmados de COVID-19 de enero a mayo de 2020 notificados a los CDC en los Estados Unidos, la tos (50 %), la fiebre (43 %), las mialgias (36%) y el dolor de cabeza (34 %) fueron los síntomas de presentación más comunes (77). En un estudio observacional más reciente que evaluó los síntomas clínicos informados de 63.000 casos confirmados de COVID-19 en dos periodos de tiempo (junio a noviembre de 2021 cuando predominó la variante Delta y de diciembre de 2021 a enero de 2022 cuando predominó Ómicron), la congestión nasal (77% de los casos en Delta a 82% en Ómicron), el dolor de cabeza (75% en Delta a 78 % en

Ómicron), los estornudos (63% en Delta a 71% en Ómicron) y el dolor de garganta (61% en Delta a 71% en Ómicron) fueron los síntomas de presentación más comunes (73).

- **Fiebre:** la fiebre no es un hallazgo universal en la presentación, incluso entre cohortes hospitalizadas. En un estudio, se notificó fiebre en casi todos los pacientes, pero aproximadamente el 20 % tenía fiebre muy baja $< 38\text{ }^{\circ}\text{C}$ (74) (78). En otro estudio de 1099 pacientes de Wuhan y otras áreas de China, la fiebre (considerada como temperatura axilar superior a $37,5\text{ }^{\circ}\text{C}$) estaba presente en solo el 44% al momento del ingreso, pero finalmente se notó en el 89 % durante la hospitalización (67). En un estudio de más de 5000 pacientes que fueron hospitalizados con COVID-19 en Nueva York, solo el 31% tenía una temperatura $>38\text{ }^{\circ}\text{C}$ en el momento de la presentación (79).
- **Anomalías del olfato y el gusto:** en algunos estudios, se informaron con frecuencia trastornos del olfato y el gusto (anosmia y disgeusia), aunque estas anomalías parecen ser menos comunes con la variante Ómicron (80). En un metanálisis de estudios observacionales, las estimaciones de prevalencia agrupadas de anomalías del olfato o el gusto fueron del 52 % y el 44 %, respectivamente (81). En una encuesta de 202 pacientes ambulatorios con COVID-19 leve en Italia, el 64% informó alteraciones en el olfato o el gusto, y el 24% informó alteraciones muy graves; los cambios en el olfato o el gusto se informaron como el único síntoma en un 3% en general y precedieron a los síntomas en otro 12% (82). En otro estudio, el 38% de los 86 pacientes que informaron una falta total de olfato en el momento de la evaluación tenían una función olfativa normal en las pruebas objetivas (83). La mayoría de los trastornos

subjetivos del olfato y el gusto asociados con la COVID-19 no parecen ser permanentes; en una encuesta de seguimiento de 202 pacientes en Italia con COVID-19, el 89% de los que notaron alteraciones del olfato o del gusto informaron resolución o mejoría en cuatro semanas (84).

- Hallazgos gastrointestinales: los síntomas gastrointestinales (náuseas y diarrea) pueden ser la presentación inicial en algunos pacientes (74) (78) (85). En una revisión sistemática de estudios que informaron síntomas gastrointestinales en pacientes con COVID-19 confirmado, la prevalencia combinada fue del 18 % en general, con diarrea, náuseas/vómitos o dolor abdominal informados en el 13, 10 y 9 %, respectivamente (86).
- Lesiones dermatológicas: puede ocurrir una variedad de hallazgos dermatológicos en pacientes con COVID-19. Ha habido informes de erupciones maculopapulares/morbiliformes, urticariales y vesiculares y livedo reticularis transitoria (87). También se han descrito nódulos de color púrpura rojizo en los dedos distales de apariencia similar a perniosis (sabañones), principalmente en adultos jóvenes con infección leve o asintomática; en algunos casos, estos se desarrollaron hasta varias semanas después de los síntomas iniciales de COVID-19 (88).
- Otros hallazgos: Puede ocurrir conjuntivitis (87). Se han informado otras manifestaciones clínicas, como caídas, deterioro del estado general y delirium, en adultos mayores, en particular en los mayores de 80 años y en aquellos con deterioro neurocognitivo subyacente (89).

1.5.3. Curso agudo y complicaciones

La infección sintomática puede variar de leve a crítica. Algunos pacientes con síntomas inicialmente no graves pueden progresar en el transcurso de una semana (90). En un estudio de 138 pacientes hospitalizados en Wuhan por neumonía debida al SARS-CoV-2, la disnea se desarrolló después de una mediana de 5 días desde el inicio de los síntomas, y el ingreso hospitalario ocurrió después de una mediana de 7 días de síntomas (78). En otro estudio, la mediana de tiempo hasta la disnea fue de 8 días (74).

Se han descrito varias complicaciones de la COVID-19:

- **Insuficiencia respiratoria:** el síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA) es la principal complicación en pacientes con enfermedad grave y puede manifestarse poco después del inicio de la disnea. En el estudio de 138 pacientes descrito anteriormente, el SDRA se desarrolló en el 20% una mediana de 8 días después del inicio de los síntomas; la ventilación mecánica se usó en el 12,3 % (78). En grandes estudios de los Estados Unidos, del 12 al 24 % de los pacientes hospitalizados requirieron ventilación mecánica (79) (91) (92).
- **Complicaciones cardíacas y cardiovasculares:** son comunes las arritmias, lesiones miocárdicas e insuficiencia cardíaca (78) (93) (94).
- **Complicaciones tromboembólicas:** la tromboembolia venosa, incluida la trombosis venosa profunda extensa y la embolia pulmonar, es común en pacientes gravemente enfermos con COVID-19, particularmente entre los pacientes en la unidad de cuidados intensivos (UCI), entre quienes las tasas informadas oscilan entre el 10 y el 40% (95) (96) (97). También se han informado eventos trombóticos

arteriales, incluido el accidente cerebrovascular agudo (incluso en pacientes menores de 50 años sin factores de riesgo) e isquemia de las extremidades (98) (99) (100).

- Complicaciones neurológicas: la encefalopatía es una complicación común de COVID-19, particularmente entre pacientes en estado crítico; como ejemplo, en una serie de pacientes hospitalizados, se notificó encefalopatía en un tercio. Los accidentes cerebrovasculares, los trastornos del movimiento, los déficits motores y sensoriales, la ataxia y las convulsiones ocurren con menos frecuencia (101).
- Complicaciones inflamatorias: algunos pacientes con COVID-19 grave tienen evidencia de laboratorio de una respuesta inflamatoria exagerada, con fiebre persistente, marcadores inflamatorios elevados (dímero D, ferritina) y citoquinas proinflamatorias elevadas; estas anormalidades de laboratorio se han asociado con enfermedades críticas y fatales (74) (102) (103).
- Infecciones secundarias: las infecciones secundarias ocurren en una minoría de pacientes con COVID-19 (104) (105) (106). En una revisión sistemática de 118 estudios, la tasa de coinfecciones bacterianas (identificadas en el momento del diagnóstico de COVID-19) fue del 8 % y la tasa de sobreinfecciones bacterianas (identificadas durante la atención de la COVID-19) fue del 20 % (107).

Las sobreinfecciones fúngicas también son un riesgo en ciertas poblaciones. Varios informes han descrito aspergilosis invasiva entre pacientes inmunocompetentes críticamente enfermos con SDRA por COVID-19 (108) (109). También se han informado casos de mucormicosis en pacientes con COVID-19 agudo y reciente, particularmente en India; la región rinoorbitaria es el sitio más común de infección,

y los factores de riesgo incluyen diabetes mellitus y toma de glucocorticoides (110) (111).

1.5.4. Recuperación y secuelas a largo plazo

El tiempo de recuperación de COVID-19 es muy variable y depende de la edad y las comorbilidades preexistentes, además de la gravedad de la enfermedad. Se espera que las personas con infección leve se recuperen con relativa rapidez (dos semanas), mientras que muchas personas con enfermedad grave tardan más en recuperarse (de 2 a 3 meses). Los síntomas persistentes más comunes incluyen fatiga, disnea, dolor torácico, tos y déficits cognitivos. Los datos también sugieren la posibilidad de deterioro respiratorio en curso (112) (113) y secuelas cardíacas (114) (115) (116).

1.6. COVID-19 grave

La gravedad de la infección por el SARS-CoV-2 viene determinada por distintos factores: por una parte, depende de factores intrínsecos de la persona (susceptibilidad) y del agente causal (virulencia) y por otra parte de factores extrínsecos que podrían modificar la historia natural de la enfermedad. La medición de la gravedad varía en función de los criterios que se establezcan, de los sistemas de vigilancia epidemiológica y de su capacidad para detectar casos.

Uno de los problemas más importantes a los que la comunidad científica ha tenido que enfrentarse es que al tratarse de una enfermedad desconocida se ignoraban

los criterios de gravedad, estos no se han establecido ni homogeneizado hasta que se ha conocido de forma más profunda el curso natural de la enfermedad. Un criterio comúnmente utilizado es la necesidad de ingreso hospitalario y/o en UCI. En enfermedades emergentes, los primeros casos detectados son, generalmente, aquellos que contactan con el sistema sanitario por su curso grave, y por tanto, el primer conocimiento de esta da una visión de mayor gravedad (117).

A medida que aumentan los casos, en un contexto de alta transmisión y se produce una saturación del sistema asistencial hospitalario, se tiende a favorecer otro tipo de atención, como la asistencia extra-hospitalaria, y por tanto se hace necesario clasificar los casos como graves o no graves en función de los criterios adoptados.

1.6.1. Comorbilidades

Existe una alta prevalencia de enfermedad cardiovascular y diabetes mellitus (DM) en los casos notificados de enfermedad por Coronavirus a la Red Nacional de Vigilancia, siendo mayor a medida que aumenta la gravedad de los casos. Respecto a la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), la prevalencia es similar en la población general que, en los casos notificados. Sin embargo, aumenta exponencialmente en aquellos casos más graves. De la misma forma, pero menos evidente, los casos de éxitus por COVID-19 objetivan una mayor prevalencia de cáncer o enfermedades neurológicas. En la Tabla 6 se realiza una recopilación de estudios a nivel mundial sobre las patologías de los pacientes positivos tanto de series hospitalarias como generales.

Tabla 6. Comorbilidades de los casos confirmados de COVID-19, en series de casos hospitalizados y generales.

Comorbilidades	Series hospitalarias					Series generales	
	China (n= 1.099) %	Alemania (n= 10.021) %	España (n= 6.422) %	España (n=1000) %	España (n= 4.035) %	China- CDC (n= 44.672) %	España- CNE (n= 250.273) %
Cualquiera	23,7	ND	ND	ND	ND	26	65
EPOC	1,1	13,6	15,5	10,1	17,9	2,4	11
Diabetes	7,4	27,9	18,7	18,8	21,8	5,3	16,2
Enfermedad Cardiovascular	2,5	26,9	20,7	15	23,3	4,2	29
HTA	15	55,6	50,2	44,6	51,2	12,8	21,3
Enfermedad cerebrovascular	1,4	ND	ND	6,4	9,3**	ND	ND
Cáncer	0,9	ND	10,7	9,7	6,7***	0,5	ND
IRC	0,7	22,8	6,1	7,3	5	ND	ND
Inmunosupresión	0,2	ND	ND	4,9	ND	ND	ND
Enfermedad digestiva	ND	ND	ND	3,7*	1,3****	ND	ND
Obesidad	ND	5,9	ND	14,3	13,8	ND	ND

EPOC: enfermedad pulmonar crónica; HTA: hipertensión arterial; IRC: insuficiencia renal crónica; ND: sin datos; *hepatopatía; **enfermedad neurológica crónica; ***cánceres sólidos (hematológicos: 2,3%); ****cirrosis. Fuente: Estudios de Guan, Casas, Berenguer, Gil Rodrigo, Karagiannidis CDC-China, CNE España (67) (68) (69) (70) (118) (119) (120).

La enfermedad grave puede ocurrir en personas sanas de cualquier edad, pero la mayor parte de los casos hospitalizados y las defunciones se concentran en las personas ancianas (121) (122) (123), sobre todo en mayores de 75 años, donde la mortalidad asociada se incrementa de forma exponencial (124). Hay otros factores que pueden contribuir a aumentar este riesgo, de los cuales los más importantes son la presencia de comorbilidades y la vida en residencias cerradas (125) (126) (118).

Múltiples comorbilidades y condiciones subyacentes se han asociado con enfermedades graves (es decir, infección que resulta en hospitalización, ingreso a la UCI, intubación o ventilación mecánica, o muerte) (8) (92) (127) (128). Estos factores de riesgo se describen en la Tabla 7.

Tabla 7. Comorbilidades que los CDC clasifican como factores de riesgo de COVID-19* grave.

Factores de riesgo establecidos, probables y posibles (comorbilidades que se han asociado con COVID-19 grave en al menos 1 metanálisis o revisión sistemática, en estudios observacionales o en series de casos):
<ul style="list-style-type: none"> • Edad \geq 65 años • Asma • Cáncer • Enfermedad cerebrovascular • Niños con ciertas condiciones subyacentes ** • Enfermedad renal crónica • Enfermedad pulmonar crónica (enfermedad pulmonar intersticial, embolia pulmonar, hipertensión pulmonar, bronquiectasias, EPOC). • Enfermedad hepática crónica (cirrosis, enfermedad del hígado graso no alcohólico, enfermedad del hígado alcohólico, hepatitis autoinmune) • Fibrosis quística • Diabetes mellitus, tipo 1 y tipo 2 • Discapacidades (TDAH, parálisis cerebral, malformaciones congénitas, limitaciones con el cuidado personal o las actividades de la vida diaria, discapacidades intelectuales y del desarrollo, discapacidades de aprendizaje, lesiones de la médula espinal) • Afecciones cardíacas (insuficiencia cardíaca, enfermedades de las arterias coronarias o cardiomiopatías). • VIH • Trastornos de la salud mental (trastornos del estado de ánimo, incluida la depresión, trastornos del espectro de la esquizofrenia) • Condiciones neurológicas (demencia) • Obesidad ($\text{IMC} \geq 30 \text{ kg/m}^2$) y sobrepeso ($\text{IMC} 25\text{-}29 \text{ kg/m}^2$), o \geq percentil 95 en niños • La inactividad física • Embarazo o embarazo reciente • Inmunodeficiencias primarias • Tabaquismo actual y anterior • Enfermedades de células falciformes o talasemia • Trasplantes de órganos sólidos o células madre sanguíneas • Trasplante de órganos sólidos o células madre sanguíneas • Trastorno por uso de sustancias • Tuberculosis • Uso de corticosteroides u otros medicamentos inmunosupresores
Posibles factores de riesgo, pero la evidencia es mixta (las comorbilidades se han asociado con COVID-19 grave en al menos 1 metanálisis o revisión sistemática, pero otros estudios llegaron a conclusiones diferentes):
<ul style="list-style-type: none"> • Deficiencia de alfa 1 antitripsina • Displasia broncopulmonar • Hepatitis B • Hepatitis C • Hipertensión

Fuente: CDC (129) (130) (131).

CDC: Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades; **COVID-19:** enfermedad por coronavirus 2019; **EPOC:** enfermedad pulmonar obstructiva crónica; **TDAH** Trastorno por Déficit de Atención e Hiperactividad; **VIH:** virus de la inmunodeficiencia humana; **IMC:** índice de masa corporal.

*. Las personas afroamericanas también tienen un mayor riesgo de enfermedad grave y muerte, a menudo a una edad más temprana, debido a las desigualdades sociales y de salud sistémicas.** Los niños con las siguientes condiciones pueden tener un mayor riesgo de sufrir una enfermedad grave: complejidad médica; condiciones genéticas, neurológicas o metabólicas; cardiopatía congénita; obesidad; diabetes; asma u otra enfermedad pulmonar crónica; anemia drepanocítica; inmunosupresión.

Respecto a los antecedentes socioeconómicos y el sexo, ciertas características demográficas también se han asociado con enfermedades más graves. Los hombres han representado un número desproporcionadamente alto de casos críticos y muertes en múltiples cohortes en todo el mundo (79) (91) (93) (132) (133). Las personas afroamericanas, hispanas y del sur de Asia comprenden una cantidad desproporcionadamente alta de infecciones y muertes por COVID-19 en los Estados Unidos y el Reino Unido, probablemente relacionadas con las desigualdades subyacentes en los determinantes sociales de la salud (134) (135) (136). Algunos análisis que controlaron las comorbilidades y el nivel socioeconómico no encontraron una asociación entre el origen afroamericano o el origen étnico hispano y los resultados adversos de COVID-19 en pacientes hospitalizados (137) (138).

También se ha informado una mayor mortalidad asociada con COVID-19 entre otros grupos socioeconómicamente vulnerables como la población carcelaria (139).

1.6.2. Evolución de la pandemia con las vacunas

En España, la vacunación sistemática de la población se inicia el 27 de diciembre de 2020. Los resultados de los ensayos clínicos demostraron que las vacunas contra el COVID-19 son efectivas, especialmente para evitar enfermarse gravemente y prevenir hospitalizaciones y muertes en personas totalmente vacunadas. Las personas vacunadas pueden contraer el COVID-19 igualmente, pero es mucho menos probable que presente síntomas graves en comparación con las personas que no están vacunadas. La efectividad de las vacunas para prevenir hospitalizaciones ha permanecido

relativamente alta con el paso del tiempo, aunque tiende a ser levemente menor en adultos mayores con el sistema inmunitario debilitado (140).

1.7. Estratificación del riesgo

La COVID-19 ha sido el acontecimiento sanitario más importante de los últimos tiempos y ha acaparado la atención de los sistemas de salud pública a nivel mundial (8) (74). Los sistemas sanitarios han volcado su esfuerzo tanto en el control de la transmisión de la enfermedad como en la disminución de la mortalidad.

La predicción del riesgo y los modelos predictivos son reconocidos a nivel mundial por su utilidad para orientarnos con criterio en la toma de decisiones (141) (142).

En la infección por SARS-CoV2 el control de determinados aspectos de la enfermedad basados en el comportamiento de los parámetros clínicos, permite determinar momentos críticos en la evolución de la enfermedad y, de esta manera, anticipar tratamientos que interrumpan la progresión hacia formas severas.

La enfermedad crítica por COVID-19 tiene un comportamiento muy severo. Por tanto, el éxito radica en impedir la progresión de la enfermedad. Se hace necesario implementar acciones para la toma oportuna de decisiones que eviten el ingreso en las UCI, la necesidad de ventilación mecánica y disminuyan la mortalidad.

La implementación de modelos predictivos garantiza:

- Anticiparse en la toma de decisiones terapéuticas para evitar el deterioro del paciente
- Optimizar ingresos
- Priorizar recursos humanos y materiales de forma eficiente
- Disminuir la mortalidad

1.7.1. Escalas pronósticas de gravedad

La eclosión de la pandemia produjo una elevada demanda sanitaria por parte de la población, lo que derivó en una alta presión asistencial, y una escasez de recursos (119) (120) (143).

Para evitar el colapso del sistema sanitario, eran necesarios estudios que generaran evidencia científica sobre el diagnóstico y el pronóstico de la enfermedad, con el fin de manejar la situación de la forma más eficiente.

Los servicios de emergencias médicos prehospitalarios (SEMP) han sufrido un aumento de las llamadas entrantes en los centros coordinadores de urgencias (CCU) por casos sospechosos de COVID-19 de forma precoz, ya que la puerta de entrada de los pacientes al sistema de salud ante enfermedades agudas es el teléfono de emergencias 1-1-2, sumado a distintos teléfonos específicos que fueron implementados en las diferentes comunidades autónomas.

Desde el inicio de la pandemia se comenzaron a generar modelos y escalas para predecir la mortalidad y/o progresión a enfermedad grave centradas en la población hospitalaria o que visitaba los servicios de urgencias (144) (Tabla 9). Sin embargo, en el contexto prehospitalario no existía ninguna escala validada para ese entorno hasta el

momento de la realización del presente trabajo. Se habían diseñado diferentes modelos mediante el desarrollo de aplicaciones móvil (6) con la autodeclaración de síntomas, métodos de triaje telefónico (145) (146) (147), incluso con algún intento de elaborar escalas de gravedad específicas para la valoración telefónica desde los servicios de atención primaria mediante el uso de paneles de expertos (148) (149).

Tabla 9: Escala final -4C Mortality Score- para mortalidad hospitalaria en pacientes con COVID-19.

Variable	4C Mortality Score
Age (years)	
< 50	-
50-59	+2
60-69	+4
70-79	+6
≥80	+7
Sex at birth	
Female	-
Male	+1
Number of comorbidities*	
0	-
1	+1
≥2	+2
Respiratory rate (breaths/min)	
<20	-
20-29	+1
≥30	+2
Peripheral oxygen saturation on room air (%)	
≥92	-
<92	+2
Glasgow coma scale score	
15	-
<15	+2
Urea (mmol/L)	
<7	-
7-14	+1
>14	+3
C reactive protein (mg/L)	
<50	-
50-99	+1
≥100	+2

Covid-19= coronavirus disease 2019.
 *Comorbidities were defined by using Charlson comorbidity index, with the addition of clinician defined obesity.

Fuente: Knight et al (144).

Así mismo, una revisión sistemática evaluó 51 estudios que describían 66 modelos, 3 de ellos para identificar sujetos de riesgo entre la población, 47 modelos diagnósticos y 16 modelos pronósticos (150). Utilizando una herramienta específica, los autores evaluaron el riesgo de sesgos en cada uno de los modelos incluidos. Todos los modelos pronósticos eran muy heterogéneos, con un elevado riesgo de sesgos, por tamaño muestral, pocas variables predictoras o validación incierta. La evaluación de los modelos pronósticos objetiva que su poder predictor en la práctica es probablemente menor que el reportado en los estudios (151).

El Ministerio de Sanidad, en su protocolo de manejo clínico de COVID-19, actualizado en junio 2021, indicó que las escalas validadas para la neumonía adquirida en la comunidad podrían resultar de utilidad para ayudar en la toma de decisiones de los profesionales sanitarios (152). Entre las escalas más usadas para predecir la mortalidad por NAC destacan la escala CURB-65 (Confusion, Urea, Respiratory Rate, Blood Pressure and Age Above or Below 65 Years) y la escala Fine o Pneumonia Severity Index (153) (154). Estas escalas predicen la mortalidad, y se correlacionan significativamente con la duración del ingreso hospitalario, la decisión de ingreso, de reingreso y la derivación a UCI y/o necesidad de ventilación mecánica (155).

Diferentes investigaciones han tratado de identificar los factores pronósticos de mortalidad y deterioro a enfermedad grave para pacientes diagnosticados de COVID-19, con el objetivo de desarrollar y validar una herramienta específica. Otra revisión sistemática, que incluyó 207 estudios, identificó 49 variables que pueden estar relacionadas con el pronóstico en pacientes infectados. Los factores se dividieron en:

sociodemográficos, antecedentes personales, signos y síntomas, determinaciones analíticas, factores relacionados con imágenes radiológicas y escala SOFA. Los factores que predijeron la mortalidad por COVID-19 con un alto nivel de evidencia fueron: la disnea, la edad, la enfermedad cerebrovascular, la EPOC, las arritmias cardíacas, la hipertensión arterial, la enfermedad renal crónica, la diabetes, la demencia, un IMC>25-30, el cáncer, el tabaco y un recuento bajo de plaquetas. En cuanto a la evolución a enfermedad grave: la edad, el sexo, las comorbilidades, la EPOC, la DM, un IMC>25-30, el aumento de troponinas, un recuento de leucocitos alto y una proteína C reactiva (PCR) alta (156).

Como se puede observar en la Tabla 10, ninguna de estas escalas contempla la mayoría de las variables que se han identificado como predictoras de mortalidad por COVID-19, como el EPOC o el hábito tabáquico, y por tanto podrían no ser fiables. A esto se suman los resultados de otro estudio que concluyó que la escala CURB-65 no debería ser usada en caso de neumonía causada por COVID-19, ya que una puntuación baja en la escala (que significa baja mortalidad en el caso de NAC), se asoció con alta mortalidad en pacientes COVID-19 (157). Por otro lado, a pesar de que la escala Fine cuenta entre sus ítems con más factores pronósticos de mortalidad por COVID-19, hasta el momento actual ningún estudio ha comprobado su fiabilidad en pacientes COVID-19.

Tabla 10. Factores pronósticos de mortalidad por COVID-19 reflejados en las escalas CURB-65 y Fine.

Factores pronósticos de mortalidad por COVID-19 (nivel de evidencia alto)	Escala CURB-65	Escala Fine
Edad	X	X
Tabaco		
Enfermedad cerebrovascular		X
EPOC		
Enfermedad renal crónica		X
Arritmias cardíacas		
DM		
Demencia	X	X
Obesidad (IMC > 25-30)		
Cáncer		X
Disnea		
Recuento bajo de plaquetas		

La necesidad de una escala pronóstica fiable para COVID-19 era tema urgente. Por estas razones, la comunidad científica debía avanzar y desarrollar escalas específicas para COVID-19, con una buena capacidad pronóstica de la enfermedad. Es importante que se tenga en cuenta que la utilidad de una escala puede variar en función del escenario clínico. Era extrema utilidad incluso tener una escala específica para prehospitalaria (realizable en atención primaria o Emergencias), pues las condiciones del paciente son diferentes que cuando llega a Urgencias, dado que la infección por COVID-19 es rápidamente cambiante. Las escalas deben usar variables adaptadas al contexto para el que se hayan desarrollado y validado, ser fáciles de usar y emplear variables fácilmente obtenibles para ser aplicadas con rapidez en un contexto como este, de elevada presión asistencial.

1.7.2. Predictores tempranos de ventilación mecánica

La afectación del sistema respiratorio causada por la COVID-19 ha generado un porcentaje importante de pacientes en estado crítico que desarrollan el nuevo síndrome

respiratorio agudo severo y que requieren ventilación mecánica invasiva (VMI), o ingreso en la unidad de cuidados intensivos (122).

La identificación de la llamada hipoxemia silenciosa, caracterizada por una disociación entre la saturación de oxígeno (SpO₂) y la frecuencia respiratoria (158) (159), ha sido destacada desde los inicios. Además, algunas investigaciones han demostrado que la intubación retrasada puede incluso empeorar el pronóstico (160). Estas observaciones resaltan la necesidad de identificar mediciones objetivas de predictores tempranos de ventilación mecánica (161) (162).

En condiciones normales, los gases en sangre arterial pueden determinar el verdadero estado de oxigenación, pero, en la situación pandémica actual, se necesitan soluciones no invasivas para guiar las acciones ya durante la primera toma de contacto, con recursos limitados (163) (164). Por lo general, la proporción de SpO₂/FiO₂ (saturación de oxígeno medido por oximetría de pulso/fracción de oxígeno inspirado) a la frecuencia respiratoria, el índice ROX, se ha utilizado como predictor de falla de la cánula nasal de alto flujo/necesidad de intubación (165). Sin embargo, su uso se ha extendido a otros contextos clínicos, como es el caso de la COVID-19 (166) (167). Como opción se ha planteado la relación SpO₂/FiO₂. Ambos se pueden realizar en cualquier momento y bajo cualquier condición clínica, tanto de forma continua como no invasiva (168) (169). Un estudio ha sugerido que la relación SpO₂/FiO₂ podría usarse como marcador pronóstico en el manejo de pacientes con COVID-19, como herramienta para valoración temprana en el ajuste de los tratamientos en la unidad de cuidados intensivos (UCI) (170). También se ha valorado como un posible índice para el triaje al

ingreso de pacientes remitidos por síntomas respiratorios agudos, particularmente en el caso de sospecha de COVID-19 (171). Asimismo, si se dispone de la frecuencia respiratoria, también se puede obtener el índice ROX ($\text{SpO}_2/\text{FiO}_2$ /frecuencia respiratoria) (166) (172); su implementación es una herramienta adicional para ayudar a los profesionales de primera línea (como son los servicios de emergencia o urgencias hospitalarios) a evaluar la gravedad clínica de los pacientes, y también sirve como medida de seguridad durante las altas hospitalarias (161). Incluso se ha demostrado que es potencialmente útil para guiar la decisión de intubar a pacientes con COVID-19 (173).

La urgencia con la que se necesitaba generar evidencia en estas escalas y predictores podía llevar a los profesionales sanitarios a utilizar escalas pronósticas validadas para otras enfermedades, o poner en práctica modelos predictivos no validados o poco documentados, pudiendo dar lugar a consecuencias negativas para los pacientes (151).

1.7.3. Fenotipado como herramienta de alerta precoz

Los SEMP se enfrentan diariamente a escenarios complejos en los que las decisiones deben tomarse con información clínica limitada. La asistencia a pacientes con patología aguda en el contexto prehospitalario ha evolucionado exponencialmente en los últimos años, haciendo posible un diagnóstico y tratamiento en el punto de atención en muchas ocasiones, ya que uno de los desafíos a los que se enfrentan es la capacidad de detectar riesgo de mortalidad en patologías fundamentalmente tiempo

dependientes, donde un retraso diagnóstico o terapéutico puede influir negativamente en el desenlace (174).

Como ya se ha expuesto el uso de escalas de alerta precoz es una realidad y un procedimiento estándar en muchos contextos de la práctica clínica actual. Su uso representa una herramienta que permite la evaluación sistematizada de los pacientes y puede predecir posibles eventos adversos graves, proporcionando una ayuda considerable sobre todo cuando los desenlaces no son sospechados o detectados inicialmente (142). Sin embargo, estas pueden tener algunas limitaciones ya que los pacientes críticamente enfermos tienen a menudo condiciones comórbidas y superpuestas además los síndromes en estos pacientes críticos son dinámicos y cambiantes por lo que las escalas pueden tener variabilidad temporal. Así mismo, en determinadas ocasiones una escala que cubra todo el espectro poblacional es irrealizable. Los esfuerzos en este campo deberían ir encaminados al desarrollo de escalas adaptadas a distintas circunstancias y pacientes, y una forma de acercarnos es mediante el estudio del fenotipado.

La palabra fenotipo procede del griego: *phainein* ("mostrar, observar"), y *typhos*, ("huella"). En biología, la definición más ampliamente aceptada de fenotipo es "los rasgos observables de un organismo" producidas por la interacción del genotipo y el medio ambiente. Las variables que conforman las características fenotípicas pueden ser categóricas o cualitativas, como la presencia o ausencia de una enfermedad, el color de ojos o de piel, el grupo sanguíneo; o cuantitativo, como la estatura o la presión arterial sistólica.

El estudio del fenotipo en medicina también comprende la comprensión completa y detallada del espectro de anomalías fenotípicas asociadas con cada entidad de enfermedad (175). Con este conocimiento en la mano, el personal médico puede decidir si cualquier signo o síntoma dado que presenta un paciente está relacionado con alguna enfermedad subyacente o es una característica aislada, una decisión que puede ayudar a seleccionar los tratamientos oportunos y realizar un pronóstico acertado.

Los estudios de investigación deberían ir más allá, por ejemplo, del análisis de la repercusión de la edad cronológica de forma aislada, pues a veces ofrece una información limitada y engañosa; ya que el proceso de enfermar, como el proceso de envejecimiento, está determinado por las características sociales, físicas, y culturales del individuo, así como por el entorno económico (176). Todas estas características pueden ser útiles para explicar la susceptibilidad individual de enfermar.

El conocimiento sobre el espectro completo de anomalías fenotípicas asociadas con una determinada enfermedad puede ayudar a prevenir complicaciones o al menos reconocerlas en una etapa lo suficientemente temprana como para que haya tratamientos efectivos disponibles (175). Por otro lado, en la era de la medicina de precisión es importante identificar los fenotipos clínicos principales de gravedad y de este modo personalizar la atención de cada paciente (177) (178).

El desarrollo de sistemas modernos de clasificación fenotípica ha sido un avance durante la última década. Revisando la literatura más reciente se observa un creciente

interés por el fenotipado y subfenotipado de diferentes entidades patológicas (Tabla 11).

Tabla 11: Literatura reciente e ítems estudiados

Área	Contenido relevante del artículo	Autores	Origen	Año
CARDIO Y/O CEREBROVASCULAR	El papel del médico de Urgencias en la distinción entre el Síndrome de Brugada del fenotipo Brugada	Ondrejka J et al (179)	EEUU	2016
	Fenotipos clínicos en la ICA (diferenciando un perfil congestivo/hipoperfusión, perfil clínico y en función de PAS)	Chioncel O et al (180)	Rumanía	2017
	Fenotipos de presentación de la ICA en el SUH y el tratamiento orientado	Hunter BR et al (181)	EEUU	2017
	Clasificaciones fenotípicas del ACV versus causales	Radu RA et al (182)	Rumanía	2017
	El fenotipo de la ICA. La repercusión de la FA sobre el pronóstico del paciente con ICA tras un ingreso hospitalario	Anderson SG et al (183)	UK	2019
	El fenotipo de disfunción cardíaca temprana en la DM2	Athithan L et al (184)	UK	2019
	Fenotipo de la ICA según el empeoramiento de la función renal	Palazzuoli A et al (185)	Italia	2019
	El fenotipo de la enfermedad de Danon	Mulder BA et al (186)	Países Bajos	2019
	Fenotipo de IC con mejoría de la FE (HFief) como fenotipo distinto con mejores resultados clínicos	Park CS et al (187)	Corea del Sur	2019
RESPIRATORIO	Superposición de los fenotipos de la EPOC integrando fragilidad física y emocional	Mirza S et al (188)	EEUU	2017
	Fenotipos clínicos del asma, sus asociaciones con endotipos y biomarcadores potenciales	Fitzpatrick AM et al (189)	EEUU	2017
	Fenotipo de exacerbación aguda del EPOC	Zhou et al (190)	China	2017
	El fenotipo computable para identificar pacientes con asma	Afshar M et al (191)	EEUU	2018
	Fenotipo de exacerbación aguda del asma	Zhang L et al (21)	China	2019
	Fenotipo y subfenotipos del SDRA	Reilly JP et al (192)	EEUU	2019
	Fenotipo de neutrófilos específico de SDRA	Wang D et al (193)	China	2019
INFECCIOSAS	Fenotipo proinflamatorio inducido por TSLP como predictor pronóstico en sepsis	Yu Q et al (194)	China	2019
	Fenotipos de pacientes que contribuyen a la variabilidad en los resultados de pacientes sépticos a través del modelo informático BioGears	McDaniel M et al (195)	EEUU	2019

	Fenotipos clínicos y nuevos biomarcadores en sepsis	Seymour CW et al (196)	EEUU	2020
	Biomarcadores como ayuda para la identificación de fenotipos moleculares clínicamente distintos en poblaciones heterogéneas de pacientes críticamente enfermos	Sarma A et al (176)	EEUU	2020
	Fenotipado individual específico de los pacientes que presentan enfermedad infecciosa causada por el Coronavirus 2019	Rello J et al (197)	España	2020
COAGULACIÓN	El fenotipo de coagulopatía inducida por trauma	Chang R et al (198)	EEUU	2018
	Fenotipo fibrinolítico en pacientes enfermos con cirrosis aguda	Blasi A et al (199)	España	2019
PSIQUIATRÍA	La utilidad de fenotipos conductuales en el contexto del envejecimiento y la enfermedad por VIH.	Stoff DM et al (200)	EEUU	2017
	Fenotipo conductual premórbido en el curso de una enfermedad infecciosa	Giménez-Llort et al (201)	España	2019
	Fenotipo de trastorno por abuso de opioides en el SUH	Chartash D (202)	EEUU	2019
FRAGILIDAD	Validez predictiva de un enfoque basado en cuestionarios para identificar un fenotipo de fragilidad en la UCI	Hope AA et al (203)	EEUU	2017
	Fenotipo de fragilidad en el SUH	Theou O et al (204)	Canadá	2018
DOLOR	Fenotipos del dolor en la osteoartritis	Pan F et al (205)	Australia	2018
PEDIATRÍA	Escalas y fenotipo de mal pronóstico en niños oncológicos ingresados en UCI por complicaciones pulmonares	Kim K et al (206)	Corea del Sur	2019
	Fenotipo de disfunción multiorgánica a nivel pediátrico	Sanchez-Pinto LN et al (207)	EEUU	2020

ICA Insuficiencia cardíaca aguda, ACV Accidente Cerebrovascular, SUH Servicio de Urgencias Hospitalario, UCI Unidad de Cuidados Intensivos, FA Fibrilación Auricular, DM2 Diabetes Mellitus tipo 2, FE Fracción de Eyección, EPOC Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica, PAS Presión Arterial Sistólica, SDRA Síndrome de Distress Respiratorio Agudo, TSLP Linfopoyetina Estromal Tímica.

En el marco de la actual pandemia, se comenzaba a estudiar sobre el fenotipado clínico de los pacientes infectados por el COVID-19 sobre todo a nivel hospitalario por parte de diferentes autores: Rello *et al*, Azoulay *et al*, Gutiérrez-Gutiérrez *et al* y Luszczyk *et al* (197) (208) (209) (210) en función de constantes vitales, datos analíticos y

radiológicos. No obstante, hasta el momento de la realización del presente trabajo no existían estudios acerca del fenotipado prehospitalario y los escasos estudios en este contexto se centraban en la presentación clínica de la enfermedad por COVID-19, en el reconocimiento de los casos (211) (212) o bien en el impacto sobre el sistema sanitario (213) (214).

HIPÓTESIS

2. HIPÓTESIS

La observación clínica y la literatura revisada nos lleva a intuir que existe la posibilidad de identificar los factores determinantes de pacientes COVID-19 con alto riesgo de deterioro clínico. Estos factores podrían caracterizar diferentes grupos fenotípicos con desenlaces diferentes, lo cual nos ayudaría en el proceso de toma de decisiones con el adecuado uso de recursos.

OBJETIVOS

3. OBJETIVOS

Este trabajo busca desarrollar un sistema de herramientas para la estratificación del riesgo en el proceso de atención prehospitalaria de los pacientes con enfermedad por COVID-19.

En función de la hipótesis de trabajo expuesta y la línea común de investigación de las tres publicaciones originales que integran este trabajo se propusieron los siguientes objetivos principales:

1. Analizar si existen factores potencialmente útiles a nivel prehospitalario que se asocien con la mortalidad en el paciente con COVID-19.
2. Mejorar la comprensión de los contextos epidemiológicos en los pacientes con COVID-19.
3. Diseñar y validar una escala a nivel prehospitalario basada en variables recogidas durante la llamada a un CCU (datos sociodemográficos, comorbilidades, y signos y síntomas en la presentación) que permita estratificar el riesgo de mortalidad a 2 días en pacientes con sospecha de enfermedad por COVID-19.
4. Valorar si es posible emplear una herramienta sin muestra sanguínea para predecir qué pacientes se van a beneficiar de ventilación mecánica invasiva (VMI).
5. Analizar la capacidad pronóstica de la relación saturación/fracción de oxígeno inspirado (SpO_2/FiO_2) y la relación entre la SpO_2/FiO_2 a la frecuencia respiratoria –índice ROX– como predictores de VMI para los pacientes con COVID-19 que llegan a los servicios de urgencias.

6. Desarrollar un fenotipado prehospitalario de pacientes infectados por el COVID-19 a través de la información disponible en la atención prehospitalaria (datos sociodemográficos, comorbilidades, y signos y síntomas en la presentación).
7. Identificar las características diferenciadoras y determinantes de los fenotipos de la enfermedad.
8. Analizar si es posible predecir el pronóstico y desenlace del paciente en función de la clasificación fenotípica a la que pertenece, ayudando al equipo sanitario en la toma de decisiones identificando los grupos de riesgo y mejore la comprensión fisiopatológica del problema.

MATERIAL, MÉTODOS Y RESULTADOS

4. MATERIAL, MÉTODOS Y RESULTADOS

Este apartado incluye las reproducciones idénticas de los contenidos de los artículos originales de investigación que integran la siguiente Tesis Doctoral:

1. Martín-Rodríguez F, Sanz-García A, **Alberdi-Iglesias A**, Ortega Rabbione G, Del Pozo Vegas C, De la Torre Diez I, Fernández Bayón G, Delgado Benito JF, Gómez-Escolar Pérez M, García Cortés JJ, López Izquierdo R. Modelo de riesgo de mortalidad en pacientes con sospecha de enfermedad por COVID-19 basado en información del centro coordinador de urgencias. *Emergencias*. 2021; 33(4):265–72.
2. **Alberdi-Iglesias A**, Martín-Rodríguez F, Ortega Rabbione G, Rubio-Babiano AI, Núñez-Toste MG, Sanz-García A, Del Pozo Vegas C, Castro Villamor MA, Martín-Conty JL, Jorge-Soto C, López-Izquierdo R. Role of SpO₂/FiO₂ ratio and ROX index in predicting early invasive mechanical ventilation in COVID-19. A pragmatic, retrospective, multi-center study. *Biomedicines*. 2021;9(8):1036.
3. **Alberdi-Iglesias A**, López-Izquierdo R, Ortega Rabbione GJ, Sanz-García A, Del Pozo Vegas C, Delgado Benito JF, Martín-Rodríguez F. Derivación y validación de nuevos fenotipos prehospitalarios en pacientes adultos con enfermedad por COVID-19. *Emergencias*. 2022;34:361-368.

4.1. Artículo 1: Modelo de riesgo de mortalidad en pacientes con sospecha de enfermedad por COVID-19 basado en información del CCU

Emergencias.2021;33(4):265–72

Francisco Martín-Rodríguez^{1,2}; Ancor Sanz-García³; Ana Alberdi Iglesias⁴; Guillermo Ortega Rabbione³; Carlos del Pozo Vegas⁴; Isabel de la Torre-Díez⁵; Germán Fernández Bayón⁶; Juan F. Delgado Benito⁷; Marta Gómez-Escolar Pérez⁸; José J. García Cortés⁹; Raúl López-Izquierdo¹⁰

¹ Unidad Móvil de Emergencias Valladolid I, Gerencia de Emergencias Sanitarias, Gerencia Regional de Salud de Castilla y León (SACYL).

² Centro de Simulación Clínica Avanzada, Facultad de Medicina, Universidad de Valladolid.

³ Unidad de Análisis de Datos (UAD) del Instituto de Investigación Sanitaria del Hospital de la Princesa (IIS-IP). Madrid.

⁴ Servicio de Urgencias, Hospital Clínico Universitario de Valladolid, Gerencia Regional de Salud de Castilla y León (SACYL).

⁵ Departamento de Teoría de la Señal y Comunicaciones, Escuela Técnica Superior de Ingenieros de Telecomunicación, Universidad de Valladolid.

⁶ Servicio de Urgencias, Hospital de Medina del Campo, Gerencia Regional de Salud de Castilla y León (SACYL).

⁷ Unidad Móvil de Emergencias de Salamanca, Gerencia de Emergencias Sanitarias de Castilla y León, Gerencia Regional de Salud de Castilla y León (SACYL).

⁸ Centro Coordinador de Urgencias, Gerencia de Emergencias Sanitarias de Castilla y León, Gerencia Regional de Salud de Castilla y León (SACYL).

⁹ Departamento de Informática, Gerencia de Emergencias Sanitarias de Castilla y León, Gerencia Regional de Salud de Castilla y León (SACYL).

¹⁰ Servicio de Urgencias, Hospital Universitario Río Hortega de Valladolid, Gerencia Regional de Salud de Castilla y León (SACYL).

Título

MODELO DE RIESGO DE MORTALIDAD EN PACIENTES CON ENFERMEDAD POR COVID-19 BASADO EN INFORMACIÓN DEL CENTRO COORDINADOR DE URGENCIAS

MORTALITY RISK MODEL IN PATIENTS WITH SUSPECTED COVID-19 DISEASE BASED ON EMERGENCY MEDICAL DISPATCH INFORMATION

Resumen

Objetivo. Diseñar y validar una escala basada en variables recogidas durante la llamada a un centro coordinador de urgencias (CCU), que permita estratificar el riesgo de mortalidad a dos días en pacientes con sospecha de enfermedad por COVID-19.

Método. Estudio multicéntrico retrospectivo, que incluyó pacientes consecutivos ≥ 18 años durante tres meses, que fueron catalogados como caso sospechoso de COVID-19

después de la entrevista telefónica del CCU, y que precisaron evacuación. Se analizaron variables clínico-epidemiológicas, comorbilidades y resultado de muerte a los dos días. Se construyó una escala mediante variables categóricas seleccionadas a través de una regresión logística en función de la mortalidad a dos días, en una cohorte de derivación. La escala se validó mediante una cohorte de validación y otra de revalidación obtenida en una provincia distinta.

Resultados. Se incluyeron 2.320 pacientes (edad mediana 79 años, 49,8% mujeres). La mortalidad global fue del 22,6% (376 casos en pacientes con SARS-CoV-2). El modelo incluyó edad, localización (zona rural como variable protectora), institucionalización, desaturación, roncus, taquipnea y alteración del nivel de conciencia. El ABC para la mortalidad en menos de dos días fue de 0,763 (IC 95 %:0,725-0,802;p<0,001). La mortalidad en los pacientes de alto riesgo (>2,4 puntos) fue del 60%.

Conclusiones. La escala, construida con información obtenida en el CCU de pacientes con sospecha de infección por COVID-19, podría ser de utilidad para estratificar el riesgo de muerte en menos de dos días, caracterizado a los pacientes de alto riesgo y ayudando de esta forma en la toma de decisiones referidas a su evacuación, destino y/o vector de transporte.

Palabras clave

COVID-19; escalas de alerta temprana; pronóstico; servicios de emergencias médicos, regulación médica.

ABSTRACT

Objective. To develop and validate a risk score based on the variables obtained from an emergency coordinator center that allows discriminating the cumulative two-day mortality risk in patients suspected of COVID-19 infection.

Method. Retrospective, multicenter study in consecutive patients ≥ 18 years, for three months, tagged as suspected of COVID-19 infection after an emergency medical dispatcher phone interview, requiring evacuation. Clinical-epidemiological variables together with comorbidities and two-day mortality were analyzed. Using the derivation cohort, the risk score was built by selecting those categorical variables obtained from a logistic regression against the outcome two-day mortality. The validity of the score was assessed on a validation cohort and also on a revalidation cohort of patients, this last one from a different province.

Results. A total of 2.320 patients were included in our study. The median age was 79 years and 49.8% were women. The model included the following variables: age, location (rural as protective factor), be institutionalized, rhonchi, tachypnea, and altered level of consciousness. The area under the curve of the score reached a 0.763 (95% CI: 0.725-0.802; $p < 0.001$). The mortality of high-risk patients ($>2,4$ points) reached a 60%.

Conclusions. The present scale could potentially become an effective tool for mortality risk stratification of patients suspected of COVID-19 infection by solely using the information obtained from the emergency medical center phone interview. Identifying

high-risk patients with this scale could also help in the decision-making process on the patients' evacuation, destination and type of transportation.

Keywords

COVID-19; early warning scores; prognostic; emergency medical services; medical dispatch.

Introducción

La enfermedad por Coronavirus SARS-CoV2 (COVID-19), causante de la actual pandemia por el síndrome respiratorio agudo severo (SARS-CoV-2), ha supuesto desde su inicio un reto, no sólo para los sistemas sanitarios, sino para toda la sociedad a nivel global (213) (215). En este contexto, los servicios de emergencias prehospitalarios (SEMP) han sufrido un aumento de las llamadas entrantes en los centros coordinadores de urgencias (CCU) por casos sospechosos de COVID-19 de forma precoz. Dado que en muchas ocasiones el teléfono de emergencias 1-1-2 es la puerta de entrada al sistema sanitario junto con el teléfono específico para información sobre coronavirus facilitado a la población (900 222 000), podrían utilizarse como indicadores adelantados que permitan cuantificar la severidad de la epidemia, en lugar de la saturación de los servicios de urgencias hospitalarios (SUH) o de los ingresos en plantas de hospitalización y/o unidades de cuidados intensivos (UCI)] (216) (217). En ese sentido, los CCU han sido claves para establecer los casos más graves, permitiendo asignar los recursos sanitarios más adecuados (218) (219).

La infección por COVID-19 está suponiendo un desafío desde todos los puntos de vista, siendo uno de ellos la valoración inicial sanitaria de la mayoría de los pacientes tanto afectados como con sospecha de infección. Dicha valoración se realiza sin un contacto físico con el paciente lo que supone añadir a la ya de por sí dificultad para detectar situaciones críticas en el contexto telemático (220), las características únicas de esta nueva enfermedad (121), algo que se ha revelado por el hecho que las herramientas de predicción habituales en la valoración pronóstica de los pacientes infecciosos no se han podido validar de forma efectiva (221) (76).

Desde el inicio de la pandemia los CCU han establecido diferentes modelos mediante el desarrollo de métodos de triaje telefónico para ayudar en la toma de decisiones (145,146,147), incluso con algún intento por elaborar escalas de gravedad específicas para la valoración telefónica desde los servicios de atención primaria de los pacientes mediante el uso de paneles de expertos (148) (149). Sin embargo, no hemos encontrado ningún modelo de predicción pronóstica que se haya desarrollado de forma específica con la información recibida en los CCU.

Por tanto, el objetivo principal de este estudio ha sido diseñar y validar una escala basada en variables recogidas durante la llamada de asistencia a un CCU que permita estratificar el riesgo de mortalidad a dos días en pacientes con sospecha de enfermedad por COVID-19.

Material y métodos

Ámbito de estudio y pacientes

Estudio observacional de cohorte retrospectivo, multicéntrico realizado en las provincias de Salamanca y Valladolid. En el estudio participó el CCU de la Gerencia de Emergencias Sanitarias de Castilla y León, 7 unidades de soporte vital avanzado (USVA) y 38 unidades de soporte vital básico (USVB), que realizaron evacuaciones al Complejo Asistencial Universitario de Salamanca (integrado por los siguientes hospitales: Clínico, Virgen de la Vega, Los Montalvos y Virgen del Castañar), Hospital de Medina del Campo, Hospital Clínico Universitario y Hospital Río Hortega de Valladolid.

Entre el 15 de marzo y el 15 de junio de 2020, se incluyeron aquellos pacientes ≥ 18 años atendidos consecutivamente que realizaron una llamada de asistencia urgente al CCU, y que tras la entrevista y evaluación por parte de un médico o enfermero regulador se clasificó como paciente con sospecha de COVID-19 y fueron evacuados al SUH de referencia. Se excluyeron pacientes que no aceptaron el traslado, casos de exitus a la llegada de la ambulancia al lugar del incidente, y aquellos pacientes en los que no fue posible realizar el seguimiento.

Selección y recogida de las variables

La variable de resultado principal fue la muerte por cualquier causa en los primeros dos días desde la primera atención por parte del SEMP, tanto dentro como fuera del hospital. Esta información se obtuvo mediante revisión de la historia clínica electrónica. Para el enlace de los datos debía existir una coincidencia exacta de al menos cinco de los siguientes extractores: fecha, hora de llegada, código del incidente, filiación, sexo, edad, documento nacional de identidad y/o número de identificación personal en el sistema de salud.

Las covariables incluyeron información extraída de la aplicación de gestión de incidentes en el CCU. Las demandas de asistencia se realizaron a través del teléfono 1-1-2, a través de un número específico cuando la llamada provenía de Atención Primaria y en última instancia cuando el alertante contactaba con el sistema a través de la línea específica de atención para coronavirus de Castilla y León. Los operadores o gestores recogieron en primera instancia geolocalización, filiación, edad y sexo. A continuación, la llamada fue transferida a un médico o enfermero regulador, que mediante una entrevista clínica interrogó acerca de los signos y síntomas guía y determinó si se trataba de un caso sospechoso de COVID-19 (en el sistema informático se registró mediante la etiqueta "@CORONAVIRUS"). Durante esta entrevista se recogieron las siguientes variables: anosmia y/o ageusia, disnea, desaturación (saturación de oxígeno menor del 90%), tos, hemoptisis, auscultación patológica (crepitantes, roncus y/o sibilantes), taquipnea (frecuencia respiratoria mayor de 22 respiraciones por minuto), dolor costal, fiebre, cefalea, astenia, taquicardia (frecuencia cardiaca mayor de 100 latidos por minuto), dolor precordial, síncope, abdominalgia, diarrea, náuseas y/o vómitos, alteración del nivel de conciencia e infección del tracto urinario (ITU). Finalmente, cuando el caso precisó evacuación se envió el recurso más adecuado (USVB o USVA).

Mediante la revisión clínica electrónica a los tres días del evento índice, un investigador asociado de cada hospital registró: positivos por SARS-CoV-2 (reacción en cadena de la polimerasa positiva), ingreso o alta desde el SUH, necesidad de UCI y mortalidad (tanto intrahospitalaria como extrahospitalaria). De esta revisión también se extrajeron las variables de localización rural o urbana, pacientes institucionalizados y antecedentes patológicos para calcular el índice de comorbilidad de Charlson (ICC).

Análisis estadístico

Las variables categóricas se representaron mediante valor absoluto y porcentaje, las variables continuas se representaron mediante la mediana y el rango intercuartil (RIC) dado que no seguían una distribución normal. Para el cálculo de la escala se utilizaron las siguientes variables: sexo, zona (rural o urbana), institucionalización, los signos y síntomas guía extraídos de la entrevista telefónica, el ICC y por último la edad, la cual se categorizó siguiendo los siguientes rangos etarios: <49, 50-59, 60-69, 70-79, >80 años. Para la caracterización de la muestra total y para demostrar la asociación entre cada variable independiente y la mortalidad, se realizó la prueba U de Mann-Whitney o la prueba de ji cuadrado cuando fue necesario.

Previo al cálculo de la escala y para poder realizar un análisis más robusto utilizando 3 cohortes (derivación, validación y revalidación, ésta última de un centro distinto), se dividió la cohorte perteneciente a la provincia de Valladolid de manera aleatoria en una cohorte de derivación (dos tercios) y una de validación (un tercio), manteniendo la proporción de la variable resultado en ambas cohortes. En el caso de la cohorte de revalidación, se utilizó la cohorte de la provincia de Salamanca en su totalidad.

El modelo de puntuación se obtuvo a partir de la selección de los coeficientes de ajuste obtenidos en el modelo multivariante de la regresión logística para la variable de resultado de mortalidad en ≤ 48 horas tras una selección de variables empleando el algoritmo de selección de pasos hacia delante, seguido de una eliminación hacia atrás. Para ello se utilizó la función step de R, que utiliza el criterio de información de Akaike

para la selección del modelo, el valor p de entrada y salida equivale a 0,15. En particular, se procedió de la siguiente forma: los coeficientes redondeados a enteros de la regresión logística correspondientes a los niveles de las variables categóricas significativa (valor de $p < 0,05$) tras la selección de pasos, se seleccionaron para formar el sistema de puntuación. El valor final de la escala se obtuvo a partir de la suma de la puntuación de cada paciente para cada variable.

La capacidad de discriminación de la escala se valoró mediante el área bajo la curva (ABC) de la característica operativa del receptor (COR), calculando en cada caso el valor p del contraste de hipótesis. En los gráficos de las curvas COR se indica el intervalo de confianza (IC 95 %) obtenido mediante el remuestreo (o bootstrapping) de 2000 realizaciones (sombreado). Finalmente, se calculó la especificidad, la sensibilidad, el valor predictivo positivo, el valor predictivo negativo, el coeficiente de probabilidad positiva y el coeficiente de probabilidad negativa de la escala obtenida.

Aspectos éticos

El estudio fue aprobado por el Comité de Ética de la Investigación con medicamentos (CEIm) del Área de Salud Valladolid Oeste (código PI 38-20). El comité otorgó una exención del requisito de obtener el consentimiento informado de los participantes del estudio debido al uso de datos no identificados. En todo momento se han seguido los más altos estándares de seguridad, protegiendo la confidencialidad de los participantes, cumpliendo con la normativa nacional e internacional para el estudio en sujetos humanos incluidos en la Declaración de Helsinki de Investigación Biomédica.

Resultados

Durante el periodo del estudio se identificaron 2540 pacientes con sospecha de infección por SARS-CoV-2 en el CCU que precisaron evacuación al SUH. Se excluyeron 23 casos por ser menores de edad, 16 casos de exitus a la llegada de la ambulancia al incidente y 181 pacientes en los que no fue posible realizar un enlace exacto de los datos, resultando una muestra final de 2320 pacientes. La edad mediana fue de 79 años (66-87), 1156 mujeres (49,8%), con una mortalidad a dos días del 22,6% (524 casos) y con una tasa de positivos por SARS-CoV-2 del 52,6% (1221 casos). Las características clínico-epidemiológicas de los pacientes y las diferencias entre supervivientes y no supervivientes se muestran en la Tabla 5.1-1.

El modelo predictivo final incluyó: edad, localización (rural o urbana), institucionalización, desaturación, roncus, taquipnea y alteración del nivel de conciencia como variables predictoras independientes de mortalidad en ≤ 48 horas en el análisis (Tabla 5.1-2). La Figura 5.1-1 muestra la relación entre la puntuación de la escala y la probabilidad de fallecer en ≤ 48 horas para la cohorte de validación (Figura 5.1-1a) y para la cohorte de revalidación (Figura 5.1-1b). Cabe destacar que la categorización de los pacientes en riesgo bajo (<1 puntos), intermedio (1,1-2,3 puntos) y alto ($>2,4$ puntos) se asocia en promedio para las dos cohortes a una mortalidad a 2 días de $<4\%$, 28% y $>60\%$, respectivamente. La validez predictiva del modelo para la mortalidad en ≤ 48 horas de las tres cohortes utilizadas se presenta en la Figura 5.1-2, con los siguientes valores $0,716$ (IC 95 %: $0,679-0,752$), $0,743$ (IC 95 %: $0,696-0,790$) y $0,763$ (IC 95 %: $0,725-0,802$), respectivamente para la cohorte de derivación (Figura 5.1-2a), validación (Figura 5.1-2b) y revalidación (Figura 5.1-2c) ($p < 0,001$ para todas ellas). En la Tabla 5.1-

3 se muestra la especificidad, la sensibilidad, el valor predictivo positivo, el valor predictivo negativo, el coeficiente de probabilidad positiva y el coeficiente de probabilidad negativa de la escala obtenida.

Dado que el diagnóstico de SARS-CoV-2 puede condicionar la mortalidad, adicionalmente, y con el fin de establecer la validez de la escala en pacientes positivos y negativos para SARS-CoV-2, se determinó mediante el mismo procedimiento el ABC COR para la mortalidad en ≤ 48 h de la escala para pacientes positivos: derivación 0,739 (IC 95 %: 0,692-0,786), validación 0,742 (IC 95 %: 0,677-0,806) y revalidación 0,771 (IC 95 %: 0,729-0,813) ($p < 0,001$ para todos los casos); y para pacientes negativos: derivación 0,731 (IC 95 %: 0,675-0,787), validación 0,687 (IC 95 %: 0,606-0,768) y revalidación 0,705 (IC 95 %: 0,590-0,819) ($p < 0,001$ para todos los casos). Las características clínico-epidemiológicas de los pacientes positivos y negativos por SARS-CoV-2 y las diferencias entre supervivientes y no supervivientes se muestran en la Tabla 5.1-4.

Discusión

En el presente estudio se ha desarrollado y validado una escala capaz de identificar aquellos pacientes con sospecha de infección por COVID-19 con mayor riesgo de muerte en menos de 48 horas, empleando solamente variables obtenidas de una consulta telefónica de un CCU.

Según nuestros datos, aquellos pacientes con más de 70 años reciben una mayor puntuación en la escala, confirmando la asociación de la mortalidad por COVID-

19 con los grupos de edad más avanzados (16), aunque sin estar asociado a un mayor grado de comorbilidad, como podría esperarse. Si bien la edad por si sola se confirma como uno de los factores de riesgo independiente de mortalidad, es evidente que los pacientes de estos grupos de población tienen una mayor discapacidad y dependencia (17). Desde el inicio de la pandemia se ha asociado la mortalidad al vivir en instituciones cerradas, que es otro de los factores de riesgo presente en los pacientes de mayor edad. Este hecho hace que las personas que viven en este tipo de centros, en comparación con los ancianos que viven en sus domicilios, tienen una probabilidad 5 veces mayor de morir por COVID-19 (18,19), debido en gran medida a la concentración de personas en espacios cerrados, la exposición de los convivientes con los trabajadores potencialmente infectados y la dificultad en muchos casos de mantener el distanciamiento social (20).

En cuanto a los signos y síntomas analizados se observa que las alteraciones respiratorias, como la desaturación de oxígeno y presentar roncus en la auscultación pulmonar, se asociaron de forma independiente con un mal pronóstico a corto plazo. En relación con estos hallazgos, se ha observado que la alteración en la auscultación pulmonar como la presencia de crepitantes se ha asociado con la mortalidad hospitalaria (21), lo que hace pensar que la aparición de roncus puede asociarse con una mortalidad a corto plazo y la presencia de crepitantes con la mortalidad a largo plazo. Lo que sí es evidente que las alteraciones en la auscultación pulmonar pueden significar un peor pronóstico en este tipo de pacientes (10,22).

Los otros 2 parámetros que se asocian con una mayor mortalidad son la taquipnea y el bajo nivel de consciencia, los cuales clásicamente forman parte de diferentes escalas de valoración del riesgo de los pacientes, como por ejemplo en las escalas de riesgo temprano, en las que tanto las alteraciones de la frecuencia respiratoria, la alteración del nivel de consciencia y la mencionada desaturación de oxígeno puntúan en la mayoría de ellas (23-25). El único factor protector obtenido en el desarrollo de la escala es el de vivir en zonas rurales, lo cual ha sido descrito (26,27), lo que apoyaría la teoría, propuesta en los inicios de la pandemia por COVID-19, que vivir en una zona rural ha podido generar una protección frente a la infección, que se podría atribuir tanto al distanciamiento social existente en estas áreas geográficas, como a su baja densidad de población. La escala de riesgo obtenida mostró una capacidad de discriminación muy aceptable en el grupo de derivación, que incluso mejoró ligeramente en los 2 grupos de validación en los que ha sido probada. Es destacable que el grupo de revalidación se ha realizado sobre una población de una provincia diferente y el ABC obtenido es incluso algo mejor. Este poder discriminativo es similar a lo obtenido por otras escalas de valoración telefónica en enfermedades más conocidas como el síndrome coronario agudo (28), lo que indica que este tipo de herramientas puede ser muy útil para disminuir la incertidumbre que genera la consulta telefónica (29). Además, esta es la única escala que se ha obtenido de forma específica para la valoración a distancia de los pacientes con sospecha de infección por COVID-19 de forma telefónica y creemos que puede tener mucha utilidad en el uso diario de este tipo de pacientes.

Esta escala se ha demostrado útil no solo en pacientes con sospecha de infección por COVID-19, sino también entre los pacientes en los que se confirmó la infección por el SARS-CoV-2 en el hospital. Por ello, que el modelo derivado y la subsiguiente escala son una buena herramienta no solo para los pacientes con sospechas de infección por COVID-19, sino también para los pacientes que realmente padecen la infección por COVID-19. Con el desarrollo de la pandemia, el acceso cada vez más frecuente a las pruebas de detección molecular o el uso masivo de pruebas de antígenos han propiciado que desde AP e incluso por parte de los SEMP (30) muchos pacientes ya son trasladados con el diagnóstico confirmado, lo que puede conferir mayor utilidad a la escala.

El hecho de tener una herramienta capaz de caracterizar el riesgo de muerte precoz en las categorías bajo, intermedio y alto para los pacientes valorados por los CCU, tanto con sospecha de infección como con infección confirmada por SARS CoV-2, sería de gran utilidad para mantener el rendimiento y la calidad del servicio (3).

El riesgo bajo mantiene una excelente sensibilidad tanto en el global de los pacientes como en los pacientes con infección por SARS-CoV-2, lo que permite discriminar a los pacientes más leves de forma muy segura, algo que siempre persiguen este tipo de escalas en el ámbito de las urgencias (31,32).

Nuestro estudio presenta varias limitaciones. En primer lugar, se trata de un estudio retrospectivo, lo que ha podido significar la pérdida de algunos signos y síntomas que se han demostrado importantes con el curso de la enfermedad y el conocimiento adquirido a nivel clínico día a día, lo que justifica la baja prevalencia de

alguno de ellos. De igual modo, algunas manifestaciones clínicas (taquicardia, saturación de oxígeno basal menor del 90% y auscultación pulmonar anormal) solo fue posible evaluarlas cuando en la escena había un médico, lo que consideramos puede ser un sesgo de información. Segundo, si bien el estudio se ha realizado en 2 provincias diferentes, ambas poseen poblaciones muy homogéneas y equiparables, por lo que sería necesario hacer una validación con datos provenientes de entornos más diferentes. Sin embargo, creemos que en general la población española no puede diferir mucho desde un punto de vista epidemiológico a los grupos analizados, por lo que para minimizar el posible sesgo se ha realizado una validación y revalidación en cohortes diferentes. Por otro lado, no se dispone de información en cuanto a la situación de la limitación de esfuerzo terapéutico o situación paliativa o terminal de los pacientes, lo que también ha podido interferir en la valoración telefónica de los pacientes. Por último, el uso de valores no enteros tanto para los rangos como para la puntuación de la escala puede, en cierto modo, dificultar su uso. En este sentido, se está diseñando una aplicación web para poder automatizar su uso y facilitar su exportación a la práctica clínica una vez validada.

En conclusión, el aumento de las llamadas y el colapso del sistema que ha supuesto la pandemia por el SARS-CoV-2 hacen que sea fundamental optimizar los recursos disponibles. Mediante esta herramienta los profesionales del CCU podrían discernir de forma muy rápida y efectiva el riesgo real a corto plazo de los pacientes, y de esta manera los casos con riesgo bajo podrían ser manejados de forma ambulatoria o bien mediante recursos más limitados y, en los casos de riesgo medio y sobre todo riesgo alto, valorar el traslado de forma inmediata con recursos más avanzados.

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

Financiación: Esta investigación ha recibido el apoyo de la Gerencia Regional de Salud de Castilla y León (SACYL) para proyectos de investigación en enfermedad COVID-19, con número de registro GRS COVID 7/A/20. IP: Francisco Martín-Rodríguez.

Responsabilidades éticas: Todos los autores han confirmado el mantenimiento de la confidencialidad y respeto de los derechos de los pacientes en el documento de responsabilidades del autor, acuerdo de publicación y cesión de derechos a EMERGENCIAS. El estudio fue aprobado por el Comité de Ética de la Investigación con medicamentos (CEIm) del Área de Salud Valladolid Oeste (código PI 38-20).

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

Referencias

1. Maves RC, Downar J, Dichter JR, Hick JL, Devereaux A, Geiling JA, et al. Triage of Scarce Critical Care Resources in COVID-19 An Implementation Guide for Regional Allocation: An Expert Panel Report of the Task Force for Mass Critical Care and the American College of Chest Physicians. *Chest*. 2020; 158(1): 212-225.
2. Jaffe E, Sonkin R, Strugo R, Zerath E. Evolution of emergency medical calls during a pandemic - An emergency medical service during the COVID-19 outbreak. *Am J Emerg Med*. 2020 (en prensa) [https:// doi.org/10.1016/j.ajem.2020.06.039](https://doi.org/10.1016/j.ajem.2020.06.039)
3. Penverne Y, Leclere B, Labady J, Berthier F, Jenvrin J, Javaudin F, et al. Impact of two-level filtering on emergency medical communication center triage during the

- COVID-19 pandemic: an uncontrolled before-after study. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med.* 2020; 28(1): 80.
4. Marrazzo F, Spina S, Pepe PE, D'Ambrosio A, Bernasconi F, Manzoni F, et al. Rapid reorganization of the Milan metropolitan public safety answering point operations during the initial phase of the COVID-19 outbreak in Italy. *J Am Coll Emerg Physicians Open.* 2020. <https://doi.org/10.1002/emp2.12245>.
 5. Perlini S, Canevari F, Cortesi S, Sgromo V, Brancaglione A, Contri E, et al. Emergency Department and Out-of-Hospital Emergency System (112-AREU 118) integrated response to Coronavirus Disease 2019 in a Northern Italy centre. *Intern Emerg Med.* 2020; 15(5): 825-833.
 6. Saberian P, Conovaloff JL, Vahidi E, Hasani-Sharamin P, Kolivand PH. How the COVID-19 Epidemic Affected Prehospital Emergency Medical Services in Tehran, Iran. *West J Emerg Med.* 2020; 21(6): 110-116.
 7. Møller TP, Kjærulff TM, Viereck S, Østergaard D, Folke F, Ersbøll AK, et al. The difficult medical emergency call: A register-based study of predictors and outcomes. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med.* 2017; 25(1): 22.
 8. Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet.* 2020; 395(10229): 1054-1062.
 9. Greenhalgh T, Thompson P, Weiringa S, Neves AL, Husain L, Dunlop M, et al. What items should be included in an early warning score for remote assessment of suspected COVID-19? qualitative and Delphi study. *BMJ Open.* 2020; 10(11): e042626.

10. Struyf T, Deeks JJ, Dinnes J, Takwoingi Y, Davenport C, Leeflang MM, et al. Signs and symptoms to determine if a patient presenting in primary care or hospital outpatient settings has COVID-19 disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2020; 7: CD013665.
11. Jaffe E, Sonkin R, Alpert EA, Magid A, Knobler HY. Flattening the COVID-19 Curve: The Unique Role of Emergency Medical Services in Containing a Global Pandemic. *Isr Med Assoc J.* 2020; 8(22): 410-416.
12. Lin CH, Tseng WP, Wu JL, Tay J, Cheng MT, Ong HN, et al. A Double Triage and Telemedicine Protocol to Optimize Infection Control in an Emergency Department in Taiwan During the COVID-19 Pandemic: Retrospective Feasibility Study. *J Med Internet Res.* 2020; 22(6): e20586.
13. Reiss AB, De Leon J, Dapkins IP, Shahin G, Peltier MR, Goldberg ER. A Telemedicine Approach to Covid-19 Assessment and Triage. *Medicina (Kaunas).* 2020; 56(9): 461.
14. Pulia MS, O'Brien TP, Hou PC, Schuman A, Sambursky R. Multi-tiered screening and diagnosis strategy for COVID-19: a model for sustainable testing capacity in response to pandemic. *Ann Med.* 2020; 52(5): 207-214.
15. Semeraro F, Scquizzato T, Scapigliati A, Ristagno G, Gamberini L, Tartaglione M, et al. New Early Warning Score: off-label approach for Covid-19 outbreak patient deterioration in the community. *Resuscitation.* 2020; 151: 24-25.
16. Martín-Sánchez FJ, Del Toro E, Cardassay E, Valls Carbó A, Cuesta F, Vígara M, et al. Clinical presentation and outcome across age categories among patients with COVID-19 admitted to a Spanish Emergency Department. *Eur Geriatr Med.* 2020; 11(5): 829-841.

17. Martín-Sánchez FJ, González Del Castillo J, Valls Carbó A, López Picado A, Martínez-Valero C, D Miranda J, et al. Diagnostic groups and short-term outcomes in suspected COVID-19 cases treated in an emergency department. *Emergencias*. 2020; 32(4): 242-252.
18. Fisman DN, Bogoch I, Lapointe-Shaw L, McCreedy J, Tuite AR. Risk Factors Associated With Mortality Among Residents With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in Long-term Care Facilities in Ontario, Canada. *JAMA Netw Open*. 2020; 3(7): e2015957.
19. 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*. 2020; 382(21): 2005-2011.
20. Brown KA, Jones A, Daneman N, Chan AK, Schwartz KL, Garber GE, Costa AP, Stall NM I. Association Between Nursing Home Crowding and COVID-19 Infection and Mortality in Ontario, Canada. *JAMA Intern Med*. 2020. <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2020.6466>.
21. Gil-Rodrigo A, Miró Ò, Piñera P, Burillo-Putze G, Jiménez S, Martín A, et al. Analysis of clinical characteristics and outcomes in patients with COVID-19 based on a series of 1000 patients treated in Spanish emergency departments. *Emergencias*. 2020; 32(4): 233-241.
22. Wang B, Liu Y, Wang Y, Yin W, Liu T, Liu D, et al. Characteristics of Pulmonary Auscultation in Patients with 2019 Novel Coronavirus in China. *Respiration*. 2020; 99(9): 755-763.

23. Covino M, Sandroni C, Santoro M, Sabia L, Simeoni B, Bocci MG, et al. Predicting intensive care unit admission and death for COVID-19 patients in the emergency department using early warning scores. *Resuscitation*. 2020; 156: 84-91.
24. Gidari A, De Socio GV, Sabbatini S, Francisci D. Predictive value of National Early Warning Score 2 (NEWS2) for intensive care unit admission in patients with SARS-CoV-2 infection. *Infect Dis (Lond)*. 2020; 52(10): 698-704.
25. 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; 28(1): 66.
26. Karim SA, Chen HF. Deaths From COVID-19 in Rural, Micropolitan, and Metropolitan Areas: A County-Level Comparison. *J Rural Health*. 2020. <https://doi.org/10.1111/jrh.12533>.
27. Bajema KL, Wiegand RE, Cuffe K, Patel SV, Iachan R, Lim T, et al. Estimated SARS-CoV-2 Seroprevalence in the US as of September 2020. *JAMA Intern Med*. 2020. <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2020.7976>.
28. Guerineau A, Rozelle C, Sevestre E, Narcisse S, Laribi S, Giovannetti O. Predicting a diagnosis of acute coronary syndrome during telephone evaluation by an emergency dispatcher: the SCARE predictive scale. *Emergencias*. 2020;32:19-25..
29. Malekzadeh J, Shafae H, Behnam H, Mirhaghi A. The effect of Cincinnati Prehospital Stroke Scale on telephone triage of stroke patients: evidence-based practice in emergency medical services. *Int J Evid Based Healthc*. 2015;13:87-92.

30. Fenollar F, Bouam A, Ballouche M, Fuster L, Prudent E, Colson P, et al. Evaluation of the Panbio COVID-19 Rapid Antigen Detection Test Device for the Screening of Patients with COVID-19. *J Clin Microbiol.* 2021;59:e02589-20.
31. Galloway JB, Norton S, Barker RD, Brookes A, Carey I, Clarke BD, et al. A clinical risk score to identify patients with COVID-19 at high risk of critical care admission or death: An observational cohort study. *J Infect.* 2020;81:282-8.
32. Singer AJ, Morley EJ, Meyers K, Fernandes R, Rowe AL, Viccellio P, et al. Cohort of Four Thousand Four Hundred Four Persons Under Investigation for COVID-19 in a New York Hospital and Predictors of ICU Care and Ventilation. *Ann Emerg Med.* 2020;76:394-404.

TABLAS Y FIGURAS

Tabla 5-1.1. Características clínico-epidemiológicas de los pacientes con sospecha de COVID-19.

	Total (N=2320)	Supervivencia a las 48h		
		Si (N=1796)	No (N=524)	
Epidemiología				
Sexo: mujer	1156 (49,8)	913 (50,8)	243 (46,4)	0,721
Edad (años)	79 (66-87)	77 (64-86)	85 (78-90)	<0,001
Zona				0,430
Urbana	1360 (58,6)	1045 (58,2)	315 (60,1)	
Rural	960 (41,4)	751 (41,8)	209 (39,9)	
Institucionalización: si	771 (33,2)	500 (27,8)	271 (51,7)	<0,001
Tipo de ambulancia				0,847
USVB	2226 (95,9)	1724 (96,1)	502 (95,8)	
USVA	94 (4,1)	72 (3,9)	22 (4,2)	
Manifestaciones clínicas				
Anosmia y/o ageusia	222 (9,6)	178 (9,9)	44 (8,4)	0,300
Disnea	989 (42,6)	718 (40)	271 (51,7)	<0,001
Desaturación	565 (24,4)	342 (19)	223 (42,6)	<0,001
Tos	345 (14,9)	261 (14,5)	84 (16)	0,397
Hemoptisis	57 (2,5)	41 (2,3)	16 (3,1)	0,316
Crepitantes	218 (9,4)	156 (8,7)	62 (11,8)	0,030
Roncus	82 (3,5)	50 (2,8)	32 (6,1)	<0,001
Sibilantes	40 (1,7)	36 (2)	4 (0,8)	0,055
Taquipnea	336 (14,5)	211 (11,7)	125 (23,9)	<0,001
Dolor costal	104 (4,5)	80 (4,5)	24 (4,6)	0,903
Fiebre	789 (34)	608 (33,9)	181 (34,5)	0,770
Cefalea	81 (3,5)	65 (3,6)	16 (3,1)	0,535
Astenia	344 (14,8)	272 (15,1)	72 (13,7)	0,426
Taquicardia	145 (6,3)	108 (6)	77 (7,1)	0,384
Dolor precordial	153 (6,6)	136 (7,6)	17 (3,2)	<0,001
Síncope	167 (7,2)	132 (7,3)	35 (6,7)	0,602
Abdominalgia	119 (5,1)	105 (5,8)	14 (2,7)	0,004
Diarrea	167 (7,2)	141 (7,9)	26 (5)	0,024
Náuseas y/o vómitos	129 (5,6)	114 (6,3)	15 (2,9)	0,002
Alteración NC	354 (15,3)	216 (12)	138 (26,3)	<0,001
ITU	129 (5,6)	101 (5,6)	28 (5,3)	0,806
Seguimiento hospitalario				
SARS-CoV-2 positivo	1221 (52,6)	845 (47)	376 (71,8)	<0,001
Ingreso	1697 (73,1)	1191 (66,3)	506 (96,6)	<0,001
UCI	110 (4,7)	60 (3,3)	50 (9,5)	<0,001
ICC (puntos)	2 (0-3)	1 (0-3)	2 (1-4)	0,001

Valores expresados como número total (fracción) y medianas [percentil 25-percentil 75] según corresponda. USVB: unidad de soporte vital básico; USVA: unidad de soporte vital avanzado; NC: nivel de conciencia; ITU: infección del tracto urinario; SARS-CoV-2: síndrome respiratorio agudo severo; UCI: unidad de cuidados intensivos; ICC: índice de comorbilidad de Charlson.

Tabla 5.1-2. Predictores independientes de mortalidad a dos días identificados en el análisis multivariable y puntuación asignada en el modelo.

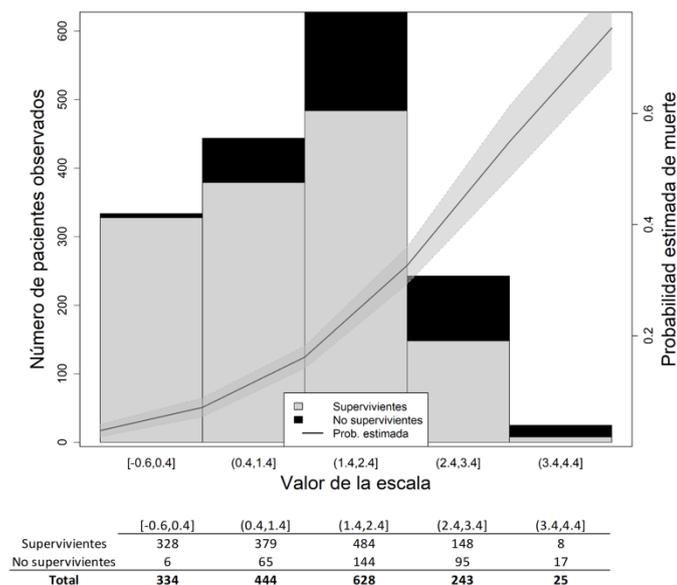
Variable	Trigger	Puntos	IC 95%	Valor p	OR	Coeficiente	Error estándar	Valor estadístico Z
Edad (años)	69-79	1,4	1,75-10,9	0,011	3,97	1,38	0,54	2,52
	80-103	1,5	1,99-12,4	0,005	4,43	1,49	0,53	2,77
Zona	Rural	-0,6	0,40-0,71	<0,001	0,53	-0,62	0,17	-3,59
Instituc.	Si	0,6	1,30-2,34	0,001	1,75	0,56	0,18	3,14
Desat.	Si	0,7	1,50-2,72	<0,001	2,02	0,71	0,18	3,90
Roncus	Si	1	1,42-5,01	0,009	2,68	0,98	0,38	2,59
Tq	Si	0,5	1,17-2,48	0,017	1,71	0,54	0,23	2,38
NC	Alterado	0,5	1,15-2,27	0,019	1,62	0,48	0,21	2,33

IC: intervalo de confianza; OR: odd ratio; Instituc: institucionalización; Desat: desaturación; Tq: taquipnea; NC: nivel de conciencia.

En todos los casos, la columna «trigger» se refiere al rango al cual se asigna la puntuación que aparece en la columna correspondiente. Este valor de rango, en nuestra cohorte, se corresponde con el rango de mayor mortalidad.

Figura 5.1-1. Probabilidad de muerte en función del valor de la escala para la mortalidad en <48 horas. (A) Cohorte de validación, (B) Cohorte de revalidación. Los supervivientes se muestran en gris y los no supervivientes en negro. La línea de tendencia muestra la probabilidad estimada de muerte.

(A)



(B)

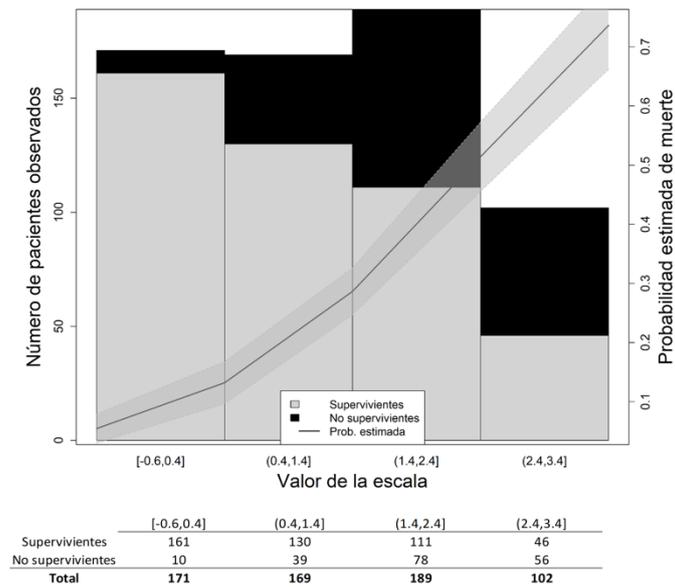
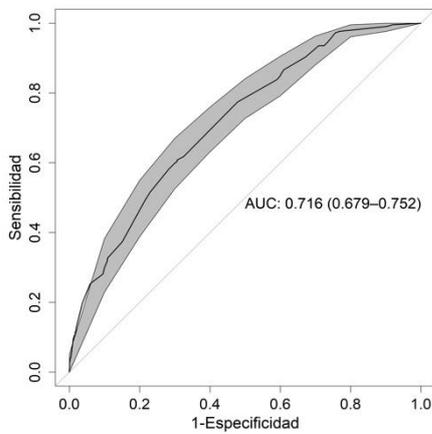
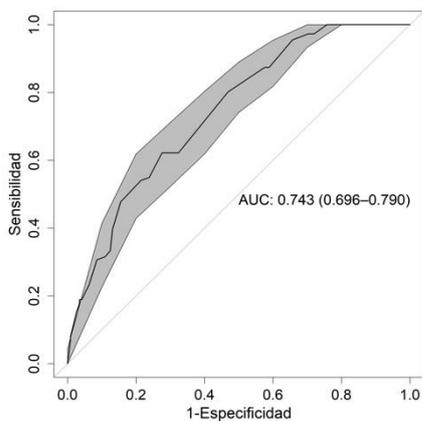


Figura 5.1-2. Área bajo la curva (ABC) y su intervalo de confianza del 95 % para la mortalidad en <48 horas. (A) Cohorte de derivación, (B) Cohorte de validación y (C) Cohorte de revalidación. La línea en negrita muestra el valor de la curva de la característica operativa del receptor y el sombreado es el resultado de 2000 remuestreos.

(A)



(B)



C)

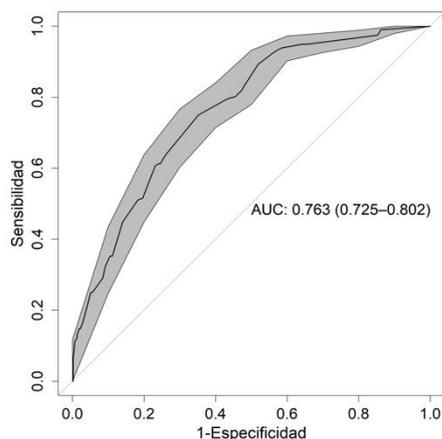


Tabla 5.1-3. Rendimiento diagnóstico de la escala para sus distintas categorías.

		Puntuación		
		Bajo (<1 puntos)	Intermedio (1,1-2,3 puntos)	Alto (>2,4 puntos)
Global	Es, % (IC 95%)	27,29 (22-32)	64,14 (54-73)	96,98 (95-98)
	Se, % (IC 95%)	97,54 (94-100)	67,26 (57-76)	12,21 (7-17)
	VPP (IC 95%)	24,668 (23-25)	33,17 (29-36)	66,78 (58-74)
	VPN (IC 95%)	98,41(96-99)	89,63 (88-91)	82,06 (81-83)
	CPP (+) (IC 95%)	1,35 (1,28-1,41)	2,08 (1,76-2,4)	6,35 (5,23-7,47)
	CPN (-) (IC 95%)	0,06 (0-0,13)	0,47 (0,39-0,56)	0,90 (0,86-0,94)
SARS-CoV-2 negativo	Es, % (IC 95%)	25,16 (20-30)	63,15 (53-73)	97,78 (96-99)
	Se, % (IC 95%)	97,18 (94-99)	58,05 (47-68)	8,47 (3-13)
	VPP (IC 95%)	16,57 (15-17)	20,74 (18-23)	46,59 (35-57)
	VPN (IC 95%)	98,71 (97-99)	91,24 (90-92)	87,58 (87-88)
	CPP (+) (IC 95%)	1,30 (1,24-1,36)	1,74 (1,43-2,05)	4,98 (3,99-5,97)
	CPN (-) (IC 95%)	0,08 (0,01-0,16)	0,63 (0,54-0,72)	0,93 (0,89-0,97)
SARS-CoV-2 positivo	Es, % (IC 95%)	31,79 (27-36)	61,41 (51-71)	96,32 (94-98)
	Se, % (IC 95%)	96,04 (93-98)	70,11 (59-80)	12,97 (7-18)
	VPP (IC 95%)	35,01 (33-36)	42,48 (39-45)	63,47 (58-68)
	VPN (IC 95%)	95,78 (93-97)	85,41 (82-87)	74,48 (73-75)
	CPP (+) (IC 95%)	1,41 (1,35-1,47)	1,97 (1,71-2,21)	5,25 (3,93-6,57)
	CPN (-) (IC 95%)	0,11 (0,06-0,17)	0,45 (0,36-0,54)	0,90 (0,86-0,93)

SARS-CoV-2: síndrome respiratorio agudo severo; Se: sensibilidad; Es: especificidad; VPP: valor predictivo positivo; VPN: valor predictivo negativo; CPP: cociente de probabilidad positivo; CPN: cociente de probabilidad negativo; IC 95%: intervalo de confianza al 95%.

Tabla 5.1-4. Características clínico-epidemiológicas de los pacientes con y sin enfermedad por COVID-19 confirmada.

	SARS-CoV-2 negativo		Valor p	SARS-CoV-2 positivo		Valor p
	Supervivencia a las 48h			Supervivencia a las 48h		
	Si (N=951)	No(N=148)		Si (N=845)	No(N=376)	
Epidemiología						
Sexo: mujer	491 (51,6)	80 (54,1)	0,583	422 (49,9)	163 (43,4)	0,033
Edad (años)	80 (66-87)	86 (79-91)	<0,001	74 (61-84)	85 (78-90)	<0,001
Zona			0,594			0,619
Urbana	511 (53,7)	83 (56,1)		534 (63,2)	232 (61,7)	
Rural	440 (46,3)	65 (43,9)		311 (36,8)	144 (38,3)	
Institucionalización: si	280 (29,4)	70 (47,3)	<0,001	220 (26)	201 (53,5)	<0,001
Tipo de ambulancia			0,433			0,325
USVB	896 (94,2)	137 (92,6)		828 (98)	365 (97,1)	
USVA	55 (5,8)	11 (7,4)		17 (2)	11 (2,9)	
Manifestaciones clínicas						
Anosmia y/o ageusia	78 (8,2)	6 (4,1)	0,077	100 (11,8)	38 (10,1)	0,379
Disnea	382 (40,2)	72 (48,6)	0,051	336 (39,8)	199 (52,9)	<0,001
Desaturación	187 (17,9)	55 (37,2)	<0,001	155 (18,3)	168 (44,7)	<0,001
Tos	103 (10,8)	16 (10,8)	0,994	158 (18,7)	68 (18,1)	0,799
Hemoptisis	16 (1,7)	3 (2)	0,765	25 (3)	13 (3,5)	0,643
Crepitantes	70 (7,4)	16 (10,8)	0,146	86 (10,2)	46 (12,2)	0,286
Roncus	28 (2,9)	14 (9,5)	<0,001	22 (2,6)	18 (4,8)	0,048
Sibilantes	23 (2,4)	1 (0,7)	0,177	13 (1,5)	3 (0,8)	0,294
Taquipnea	103 (10,8)	30 (20,3)	0,001	108 (12,8)	95 (25,3)	<0,001
Dolor costal	38 (4)	4 (2,7)	0,446	42 (5)	20 (5,3)	0,768
Fiebre	310 (32,6)	50 (33,8)	0,775	298 (35,3)	131 (34,8)	0,886
Cefalea	33 (3,5)	3 (2)	0,359	32 (3,8)	13 (3,5)	0,778
Astenia	124 (13)	16 (10,8)	0,45	148 (17,5)	56 (14,9)	0,257
Taquicardia	61 (6,4)	18 (12,2)	0,012	47 (5,6)	19 (5,1)	0,717
Dolor precordial	91 (9,6)	8 (5,4)	0,1	45 (5,3)	9 (2,4)	0,021
Síncope	80 (8,6)	14 (9,5)	0,672	52 (6,2)	21 (5,6)	0,699
Abdominalgia	68 (7,2)	6 (4,1)	0,162	37 (4,4)	8 (2,1)	0,054
Diarrea	79 (8,3)	7 (4,7)	0,132	62 (7,3)	19 (5,1)	0,139
Náuseas y/o vómitos	71 (7,5)	7 (4,7)	0,228	43 (5,1)	8 (2,1)	0,017
Alteración NC	124 (13)	44 (29,7)	<0,001	92 (10,9)	94 (25)	<0,001
ITU	61 (6,4)	10 (6,8)	0,875	40 (4,7)	18 (4,8)	0,968
Seguimiento hospitalario						
Ingreso	568 (59,7)	136 (91,9)	<0,001	623 (73,7)	370 (98,4)	<0,001
UCI	18 (1,9)	7 (4,7)	0,031	42 (5)	43 (11,6)	<0,001
ICC (puntos)	2 (1-4)	3 (2-5)	<0,001	1 (1-3)	2 (1-4)	<0,001

Valores expresados como número total (fracción) y medianas [percentil 25-percentil 75] según corresponda. SARS-CoV-2: síndrome respiratorio agudo severo; USVB: unidad de soporte vital básico; USVA: unidad de soporte vital avanzado; NC: nivel de conciencia; ITU: infección del tracto urinario; UCI: unidad de cuidados intensivos; ICC: índice de comorbilidad de Charlson.

4.2. **Artículo 2: Papel de la relación SpO₂/FiO₂ y el índice ROX en la predicción de la ventilación mecánica invasiva temprana en COVID-19. Un estudio pragmático, retrospectivo, multicéntrico**

Role of SpO₂/FiO₂ ratio and ROX index in predicting early invasive mechanical ventilation in COVID-19. A pragmatic, retrospective, multi-center study.

Biomedicines. 2021;9(8).

Ana Alberdi-Iglesias ^a, Francisco Martín-Rodríguez ^{b,c}, Guillermo Ortega Rabbione ^{d,e}, Ancor Sanz-García ^d, Carlos del Pozo Vegas ^a, Raúl López-Izquierdo ^f

^a Servicio de Urgencias, Hospital Clínico Universitario de Valladolid, Gerencia Regional de Salud de Castilla y León (SACYL), Spain.

^b Unidad Móvil de Emergencias Valladolid I, Gerencia de Emergencias Sanitarias, Gerencia Regional de Salud de Castilla y León (SACYL), Spain.

^c Centro de Simulación Clínica Avanzada, Facultad de Medicina, Universidad de Valladolid, Spain

^d Unidad de Análisis de Datos (UAD) del Instituto de Investigación Sanitaria del Hospital de la Princesa (IIS-IP), Madrid, Spain

^e Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas, CONICET, Argentina

^f Servicio de Urgencias, Hospital Universitario Río Hortega de Valladolid, Gerencia Regional de Salud de Castilla y León (SACYL), Spain.

Abstract: The ability of COVID-19 to compromise the respiratory system has generated a substantial proportion of critically ill patients in need of invasive mechanical ventilation (IMV). The objective of this paper was to analyze the prognostic ability of the pulse oximetry saturation/fraction of inspired oxygen ratio (SpO₂/FiO₂) and the ratio of SpO₂/FiO₂ to the respiratory rate –ROX index– as predictors of IMV in an emergency

department in confirmed COVID-19 patients. A multicenter, retrospective cohort study was carried out in four provinces of Spain between March and November 2020. The discriminative power of the predictive variable was assessed through a prediction model trained using a derivation subcohort and evaluated by the area under the curve (AUC) of the receiver operating characteristic (ROC) on the validation sub-cohort. A total of 2040 patients were included in the study. The IMV rate was 10.1%, with an in-hospital mortality rate of 35.3%. The performance of the SpO₂/FiO₂ ratio was better than the ROX index. In fact, a direct comparison between AUCs resulted in significant differences ($p= 0.001$). SpO₂ to FiO₂ ratio is a simple and promising non-invasive tool for predicting risk of IMV in patients infected with COVID-19, and it is realizable in emergency departments.

Resumen: La capacidad de COVID-19 para comprometer el sistema respiratorio ha generado una proporción sustancial de pacientes en estado crítico que necesitan ventilación mecánica invasiva (VMI). El objetivo de este trabajo fue analizar la capacidad pronóstica del cociente saturación/fracción de oxígeno inspirado (SpO₂/FiO₂) y el cociente SpO₂/FiO₂ a la frecuencia respiratoria –índice ROX– como predictores de la VMI en un servicio de urgencias en pacientes con COVID confirmado. Se realizó un estudio de cohortes retrospectivo multicéntrico en cuatro provincias de España entre Marzo y Noviembre de 2020. El poder discriminativo de la variable predictiva se evaluó a través de un modelo de predicción utilizando una subcohorta de derivación y evaluado por el área bajo la curva (ABC) de la característica operativa del receptor (ROC) en la subcohorta de validación. Se incluyeron en el estudio un total de 2040 pacientes.

El porcentaje de VMI fue del 10,1%, con una tasa de mortalidad hospitalaria del 35,3%.

La validez discriminatoria de la relación SpO₂/FiO₂ resultó ser superior a la del índice ROX. De hecho, una comparación directa entre sus curvas ABC arrojó una diferencia significativa con una $p < 0,001$: ABC SpO₂/FiO₂ = 0,801 (IC 95 % 0,746–0,855) vs ABC ROX = 0,725 (IC 95 % 0,652–0,798). La relación SpO₂ a FiO₂ es una herramienta no invasiva simple y prometedora para predecir el riesgo de VMI en pacientes infectados con COVID-19, y es realizable en los departamentos de urgencias.

Introducción

La enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19) ha causado una gran interrupción en el funcionamiento normal del sistema de salud, ocasionando una reorientación de toda la atención habitual hacia una medicina estratégica (1) (2). Uno de los principales desafíos durante la pandemia actual ha sido la evaluación de un gran grupo de pacientes afectados por una nueva enfermedad, sin una sintomatología específica clara, con pocas opciones de tratamiento y sin un aumento proporcional de los recursos o de la capacidad hospitalaria (3). El sistema completo de urgencias de primera línea se modificó drásticamente, desde los centros de salud y los servicios médicos de emergencia hasta los departamentos de urgencias (4) (5).

La afectación del sistema respiratorio causado por COVID-19 ha generado una proporción previamente desconocida de pacientes en estado crítico que desarrollan el nuevo Síndrome respiratorio agudo severo coronavirus 2 (SARS-CoV-2), con ventilación mecánica invasiva (VMI), ingreso en la unidad de cuidados intensivos y una alta mortalidad asociada (6). Se ha enfatizado fuertemente la identificación de la llamada

hipoxemia silenciosa, caracterizada por una disociación entre la saturación de oxígeno (SpO₂) y la dinámica ventilatoria (7) (8). Además, algunos estudios han demostrado que la intubación retrasada puede incluso empeorar la supervivencia (9). Estas observaciones resaltan la necesidad de identificar predictores tempranos de ventilación mecánica mediante mediciones objetivas (10) (11). En condiciones normales, los gases arteriales pueden determinar el verdadero estado de oxigenación, pero en la actual situación de pandemia, se necesitan soluciones no invasivas que puedan guiar la acción desde el triaje hospitalario (12) (13).

Por lo general, la proporción de SpO₂/FiO₂ (saturación de oxígeno medido por oximetría de pulso/fracción de oxígeno inspirado) a la frecuencia respiratoria, - el índice ROX-, se ha utilizado como predictor de falla de la cánula nasal de alto flujo/necesidad de intubación (14); sin embargo, su uso se ha extendido a otros contextos clínicos, como es el caso de la COVID-19 (15,16). Como alternativa se ha propuesto el cociente saturación de oxígeno/fracción de oxígeno inspirado (relación SpO₂/FiO₂). Ambos pueden realizarse en cualquier momento y en cualquier condición clínica, de forma continua y no invasiva (17) (18).

Un estudio ha sugerido que la relación SpO₂/FiO₂ podría usarse como marcador pronóstico en el manejo de pacientes con COVID-19 para mejorar el ajuste temprano del tratamiento en la unidad de cuidados intensivos (UCI) (19). También se ha evaluado como un posible índice para el triaje al ingreso de pacientes que consultan por síntomas respiratorios agudos, particularmente con sospecha de enfermedad por COVID-19 (20). Además, si se dispone de la frecuencia respiratoria, también se puede

obtener el índice ROX ($[\text{SpO}_2/\text{FiO}_2]/\text{frecuencia respiratoria}$) (15) (21). Su implementación es una herramienta adicional para ayudar a los servicios de urgencias a evaluar la gravedad clínica de los pacientes con COVID-19, así como para solicitar el alta hospitalaria de manera segura (10). Incluso se ha demostrado que es potencialmente útil para orientar la decisión de intubar a pacientes con COVID-19, especialmente a aquellos con insuficiencia respiratoria moderada-aguda, en condiciones no UCI (22).

El objetivo principal de este estudio fue analizar la capacidad pronóstica de la relación $\text{SpO}_2/\text{FiO}_2$ y el índice ROX durante el contacto inicial con el SUH en pacientes confirmados con COVID-19, como predictores de deterioro rápido y requerimiento de VMI. Secundariamente se analizó la relación entre el comportamiento de ambos parámetros y la edad de los pacientes.

Métodos

Diseño y configuración del estudio

Se realizó un estudio de cohortes retrospectivo multicéntrico en las provincias de Palencia, Salamanca, Segovia y Valladolid (España) entre marzo y noviembre de 2020. En el estudio participaron diez unidades de soporte vital avanzado, cincuenta y una unidades de soporte vital básico y ocho hospitales (tres hospitales universitarios terciarios, cuatro hospitales generales de distrito y un hospital local). Todos los establecimientos afectados dependen del sistema público de salud (SACYL), principal operador sanitario y responsable de la respuesta autonómica a la pandemia del COVID-19.

La junta de revisión institucional del Hospital Universitario Río Hortega (referencia: PI 138/20) aprobó el protocolo del estudio y se realizó de acuerdo con la Declaración de Helsinki, y seguimos la declaración STrengthening the Reporting of OBservational Studies in Epidemiology (STROBE) (23). La junta de revisión institucional otorgó una exención con respecto a la obligación de obtener el consentimiento informado de los participantes. El estudio manejó datos de sujetos no identificados; todos los pacientes fueron anonimizados.

Población

Los participantes fueron identificados de todas las demandas de asistencia médica al número de emergencia 1-1-2, con sospecha de infección por COVID-19, y trasladados con alta prioridad en ambulancia al SU correspondiente. Finalmente, se reclutaron para el estudio pacientes entre 18 y 80 años de edad, confirmados por la prueba SARS-CoV-2 (reacción en cadena de la polimerasa).

Se excluyeron pacientes menores de 18 años o mayores de 80 años, casos sin evidencia analítica de infección por COVID-19 y pacientes en comorbilidades desconocidas y en los que no fue posible recolectar parámetros para calcular los índices analizados.

Desenlace

El resultado primario fue el requisito de VMI. Este resultado fue adoptado como punto final objetivo. De acuerdo con las recomendaciones de las sociedades científicas (24) (25), la edad de corte superior se fijó en 80 años, ya que estos pacientes deben

recibir preferentemente una máscara de oxígeno de alta concentración, oxigenoterapia de alto flujo o Ventilación mecánica no invasiva en lugar de invasiva.

Todos los casos de VMI fueron revisados nuevamente por el investigador principal.

Medidas y abstracción de datos

Las covariables demográficas (edad, sexo, zona rural o urbana, institucionalización) se obtuvieron de las historias clínicas estandarizadas de los servicios médicos de emergencia (SEM). Los signos vitales (frecuencia respiratoria, saturación de oxígeno, presión arterial sistólica y diastólica, frecuencia cardíaca y temperatura) fueron registrados por una enfermera registrada de urgencias en el box de triaje, en el acceso inicial al paciente. La saturación de oxígeno, la presión arterial sistólica y diastólica, la frecuencia cardíaca y la temperatura se midieron con el monitor de signos vitales Connex® (Welch Allyn, Inc, Skaneateles Falls, EE. UU.). La frecuencia respiratoria se calculó contando los ciclos respiratorios durante 30 segundos. En casos de respiración irregular o muy superficial, la medición se realizó por auscultación directa con un estetoscopio. En el box de triaje también se registró la escala de coma de Glasgow y la fracción de oxígeno inspirado.

Se utilizaron la saturación de la oximetría de pulso, la fracción de oxígeno inspirado y la frecuencia respiratoria para calcular la relación SpO_2/FiO_2 y el índice ROX.

Mediante la revisión de la historia clínica electrónica se obtuvieron los siguientes resultados: prueba de reacción en cadena de la polimerasa (PCR) positiva,

hospitalización y tiempo de hospitalización, UCI-ingreso y tiempo en UCI, VMI, mortalidad intrahospitalaria, mortalidad extrahospitalaria, mortalidad agregada , y comorbilidades para calcular el índice de comorbilidad de Charlson (ICC).

El período de seguimiento hospitalario comprendió hasta 120 días (paciente de la cohorte con mayor estancia hospitalaria). El período total de seguimiento se extendió a seis meses, a partir de la fecha del alta hospitalaria.

Análisis de datos primarios

Se creó una base de datos específicamente para esta investigación, con registros anonimizados. Antes del análisis, se comprobó la lógica probabilista y el rango del registro de casos, eliminando las entradas duplicadas o ambiguas. Ninguna de las variables registradas tenía más del 5% de valores faltantes. Una vez que se ingresaron todos los parámetros en la base de datos, se calcularon las puntuaciones utilizando el software XLSTAT® BioMED para Microsoft Excel® versión 14.4.0. (Microsoft Inc., Redmond, EE. UU.).

Análisis estadístico

Se utilizaron valores absolutos y porcentajes para representar la variable categórica, y para las variables continuas se utilizaron medianas y rangos intercuartílicos (RIC) ya que no seguían una distribución normal. La comparación univariante entre cada variable independiente y el resultado principal (VMI) o rango de edad se evaluó mediante la prueba U de Mann-Whitney o la prueba de chi-cuadrado, cuando correspondía.

Resultados

Descripción general de la cohorte

Se incluyeron en el estudio un total de 2040 pacientes (figura 5.2-1). La mediana de edad fue de 67 años (RIC: 55-75 años). La tasa de ingreso fue del 71,2% (1.453 casos), con un 10,1% (207 casos) de VMI, y una tasa de mortalidad hospitalaria del 35,3% (73 casos) en VMI frente al 9,7% (178 casos) de pacientes que no requirieron VMI. El ICC no reveló un contraste significativo entre los pacientes con o sin VMI, destacando la aparición de demencia en los pacientes que no requirieron ventilación mecánica (ver Tabla 5.2-1).

El cluster #1 (menores de 40 años, 8,1%, 165 casos) son mayoritariamente mujeres, con procedencia geriátrica insignificante (1,8%), con tasas de ingreso en UCI y VMI muy bajas (2,4%), sin comorbilidades y con una mortalidad asociada inferior al 1%. El clúster #2 (41-55 años, 18%, 367 casos) no muestra diferencias por sexo, con una proporción relativamente baja de pacientes en residencias de ancianos, y una tasa de ingresos en UCI y VMI del 8,4% y 6,8% respectivamente, con una mortalidad agregada del 3,5% (13 casos). El grupo n.º3 (56-70 años, 33,7 %, 687 casos) está compuesto principalmente por hombres, con un 11,1 % (76 casos) procedentes de residencias de ancianos, y con las tasas más altas de ingreso en la UCI y VMI en el estudio, con 13,4 % y 13,2%, respectivamente, con una mortalidad del 11,5% (79 casos). Finalmente, el conglomerado #4 (mayores de 71 años, 40,2%, 821 casos) representa la población mayoritaria, con origen geriátrico (23,8%), con tasas de ingreso en UCI y VMI del 11,9% y 10,6% respectivamente, pero inferiores a las del conglomerado #3, pero con la tasa de mortalidad más alta de la cohorte (26,3%) (la Tabla 5.2-2 muestra todas las

características del conglomerado por edad). Existe una asociación inversa entre el cociente SpO₂/FiO₂ y el índice ROX con la edad, ya que ambos índices disminuyen con el aumento de la edad, y una asociación directa de la edad con la mortalidad (hospitalaria y extrahospitalaria), el tiempo de hospitalización y la presencia de comorbilidades.

Relación SpO₂/FiO₂ y discriminación del índice ROX

La validez discriminatoria de la relación SpO₂/FiO₂ resultó ser superior a la del índice ROX. De hecho, una comparación directa entre sus curvas ABC arrojó una diferencia significativa con una $p < 0,001$: ABC SpO₂/FiO₂ = 0,801 (IC 95 % 0,746–0,855) vs ABC ROX = 0,725 (IC 95 % 0,652–0,798). Además, el número de casos observados para el valor de cada índice se muestra en la Figura 5.2-2A para el caso de la relación SpO₂/FiO₂ y la Figura 5.2-2B para el caso del índice ROX, que también muestra la probabilidad predicha de VMI según el valor del índice. La figura complementaria (Supplementary S1) mostró ambas ABC (relación SpO₂/FiO₂ en gris e índice ROX en negro). Se pueden encontrar más detalles de la capacidad discriminatoria en la Tabla complementaria (Supplementary) S1.

Relación SpO₂/FiO₂ y asociación de edad

Dado que la relación SpO₂/FiO₂ funcionó mejor que el índice ROX, se evaluó el posible papel de la edad en el rendimiento de la relación SpO₂/FiO₂ determinando la capacidad discriminatoria en los cuatro grupos. Como se muestra en la Figura 5.2-3, el ABC disminuye con la edad, lo que da como resultado un ABC = 0,925 (IC 95 %

0,836-1) en el grupo más joven y un ABC = 0,711 (IC 95 % 0,655-0,767) en el rango de mayor edad.

Finalmente, utilizando los puntos de corte de la relación SpO₂/FiO₂ considerados previamente para la determinación de los grupos de riesgo de mortalidad (18), evaluamos los porcentajes de VMI para cada grupo. El grupo de alto riesgo (50-100) presentó un 44%, el grupo intermedio (101-426) presentó un 25% y el de bajo riesgo (427-476) presentó un 5% de pacientes con VMI.

Discusión

Hasta donde sabemos, este es el primer estudio multicéntrico de derivación-validación de cohortes pronósticas que compara la precisión diagnóstica de la relación SpO₂/FiO₂ con el índice ROX para predecir la VMI como resultado primario en pacientes con COVID-19 trasladados en ambulancia a un Servicio de Urgencias. En el estudio actual, encontramos que la relación SpO₂/FiO₂ tenía una mejor precisión que el índice ROX para predecir la VMI.

En la cohorte final, la tasa de VMI fue del 10,1%, porcentaje similar al observado en otros estudios (13%) (26). La mortalidad hospitalaria de los pacientes con VMI fue del 35,3%, porcentaje ligeramente inferior al ya reportado (26); esto quizás se deba al menor porcentaje de pacientes de edad avanzada. La VMI fue mayor en pacientes que no vivían en residencias de ancianos, en pacientes mayores (68 vs. 66 años, p< 0,001) y en mujeres, de acuerdo con estudios previos (27). Curiosamente, el Índice de Comorbilidad de Charlson no fue un factor decisivo entre los pacientes con VMI y VMNI.

La pandemia de COVID-19 ha generado una presión significativa sobre los sistemas de salud, y la carga del sufrimiento de los pacientes también ha afectado la disponibilidad de recursos como los ventiladores (27). Dada esta situación excepcional, se han publicado trabajos de consenso de grupos de ética de sociedades médicas que proporcionan pautas y recomendaciones para hacer frente a la escasez de recursos; estas intervenciones ayudan a la toma de criterios para la priorización de los pacientes (1,24,25). Esto ciertamente muestra la necesidad de un triaje adecuado de pacientes para optimizar los recursos disponibles.

Diferentes estudios han demostrado que las puntuaciones de alerta temprana que se aplican habitualmente, como la Early Warning Score Modificada y la puntuación del Quick- Sequential Organ Failure Assessment fueron inadecuadas para predecir con precisión la insuficiencia respiratoria en pacientes con COVID-19 (28,29). Por un lado, datos recientes indicaron que el índice ROX tenía una utilidad moderada para predecir la VMI en pacientes infectados con COVID-19, especialmente en casos con insuficiencia respiratoria moderada a aguda (30). Sulimán et al. (12) mostró que el valor de ABC, como predictor de VMI, en el primer día de ingreso en condiciones fuera de la UCI fue de 0,897; sin embargo, esto fue en un estudio pequeño de 69 pacientes con neumonía, por lo que se necesitarán estudios con tamaños de muestra más grandes y pacientes con diversos grados de gravedad para respaldar estos resultados. Por otra parte, estudios previos a la pandemia demostraron que, en insuficiencia respiratoria aguda hipoxémica (31), el valor del cociente SpO_2/FiO_2 sirve como control durante la ventilación mecánica no invasiva (32), o como medida sustituta para el cálculo de la puntuación de alerta temprana Modificada y puntuación de evaluación secuencial

rápida de insuficiencia orgánica cuando la presión parcial de oxígeno en la sangre arterial no está disponible (33); sin embargo, la evidencia relacionada con COVID-19 es más limitada. En este sentido, Catoire et al. ha sugerido que el cociente SpO_2/FiO_2 es una herramienta fiable para el cribado de hipoxemia en el triaje de pacientes a urgencias con síntomas respiratorios (20). Asimismo, Lu et al. han demostrado que podría utilizarse para mejorar el ajuste temprano del tratamiento, como la ventilación mecánica no invasiva, la oxigenoterapia con cánula nasal de alto flujo y la oxigenación por membrana extracorpórea, en la UCI (19). Sin embargo, aún no se ha postulado como un claro predictor de intubación orotraqueal. Hay algunos modelos novedosos que predicen, con ABC similares a las de la relación SpO_2/FiO_2 descrita aquí, la necesidad de una VMI en pacientes con COVID-19, pero estas puntuaciones requieren una muestra de sangre que no puede estar disponible inmediatamente tras el ingreso al SUH (34).

Durante la pandemia se ha puesto mucho énfasis a la llamada hipoxemia silenciosa, que se caracteriza por una disociación entre la SpO_2 y la dinámica ventilatoria (35,36). La respuesta ventilatoria a la hipoxemia es muy variable y suele observarse en personas que prácticamente no aumentan su ventilación cuando su oxígeno disminuye (7,8,37). Esta fisiopatología única de la enfermedad podría explicar una disminución en la precisión diagnóstica del índice ROX en comparación con SpO_2/FiO_2 , aunque esto también podría verse afectado por una evaluación subestimada/incorrecta de las frecuencias respiratorias.

La evaluación del estado de oxigenación de los pacientes críticos es de suma importancia para planificar las intervenciones y el pronóstico. Demostramos el valor pronóstico de SpO₂/FiO₂ en pacientes con COVID-19 donde su trayectoria decreciente se asoció directamente con la edad y un mayor riesgo de deterioro y mortalidad. Estos resultados apoyan los publicados por Luet al. y Catoire et al. (19,20).

Una variable de especial interés a tener en cuenta a la hora de interpretar el cociente SpO₂/FiO₂ es la edad (38,39). La relación SpO₂/FiO₂ se predice con mayor claridad en pacientes más jóvenes (<40 años); una razón de ello podría encontrarse en el hecho de que las comorbilidades preexistentes pueden no representar una limitación para la intubación orotraqueal, lo que se traduce en una mayor correlación entre el valor del cociente y el requerimiento de VMI. El índice debe utilizarse con mayor cautela en el grupo de mayores de 70 años.

Para determinar en qué medida el cociente podría ser útil como herramienta para predecir desenlaces, hemos optado por clasificar a los pacientes en tres grupos, con puntos de corte para SpO₂/FiO₂ considerados previamente para la determinación de los grupos de riesgo de mortalidad (18). Nuestros resultados muestran que debemos realizar un estudio más detallado de los pacientes de riesgo intermedio (SpO₂/FiO₂ 101-426) y alto (SpO₂/FiO₂ 50-100), ya que estos grupos representan un mayor requerimiento de VMI (25% y 44% , respectivamente) frente al grupo de bajo riesgo (SpO₂/FiO₂: 427-476, con un 5% de pacientes con VMI).

Durante la pandemia de COVID-19, se argumentó que es importante evitar procedimientos emergentes debido al riesgo de transmisión viral al personal de salud

(28). Por tanto, un modelo muy específico puede evitar intubaciones innecesarias (40). Esto da aún más valor a la realización del cociente SpO_2/FiO_2 , ya que obtuvimos una especificidad de 89,49 (IC 95%: 87,65-91,32). Estos datos reafirman la capacidad predictiva del cociente SpO_2/FiO_2 , un dato crucial durante las fases de mayor estrés sanitario de la actual pandemia, donde fue necesario, en numerosas ocasiones, seleccionar el orden de intubación o, en el peor de los casos, decidir qué pacientes cumplían más los criterios para la VMI. El cociente SpO_2/FiO_2 puede ayudar en el proceso crítico de toma de decisiones, representando una herramienta fácil de implementar en el sistema que puede aclarar las intervenciones requeridas.

Limitaciones

Nuestra investigación no está libre de limitaciones. En primer lugar, el estado virológico del SARS-CoV-2 en nuestro estudio se basa en la presencia de una PCR positiva. Es probable que el número de falsos positivos sea pequeño, pero podemos suponer la existencia de falsos negativos. En segundo lugar, la estandarización de la intubación no se decidió a priori, se podría argumentar que el resultado de la ventilación mecánica es algo subjetivo y podría ser una función de las prácticas locales, pero dado que los ocho hospitales han cooperado en estudios comunes previos, los protocolos para el manejo de la vía aérea y la gestión son muy similares. En tercer lugar, la muestra de población recolectada durante este período no puede considerarse representativa de una muestra estándar de pacientes trasladados por un servicio médico de emergencia debido al carácter de la pandemia. Asimismo, un sesgo de selección de pacientes puede estar presente en este manuscrito debido a los métodos

de muestreo no probabilísticos. Para minimizar el sesgo, el estudio involucró unidades que trabajaban en áreas urbanas y rurales, durante las 24 horas y los 7 días de la semana. Cuarto, los extractores de datos no fueron ciegos. Para asegurar que los resultados no estuvieran sujetos a interpretación, se realizó una doble verificación por parte de un investigador asociado de cada hospital y del investigador principal en los casos que presentaron necesidad de ventilación mecánica invasiva. Finalmente, cabe señalar que estamos ante un estudio retrospectivo, con los inconvenientes metodológicos que ello puede conllevar. En cuanto la pandemia permita que los sistemas de salud funcionen con normalidad, es necesario realizar estudios prospectivos para determinar la verdadera naturaleza de los biomarcadores aquí analizados.

Conclusiones

El estudio actual sugirió que la relación SpO_2/FiO_2 es una herramienta simple, no invasiva y prometedora para predecir el riesgo de IMV en pacientes infectados con COVID-19. También se puede realizar en un servicio de urgencias. La identificación oportuna de estos casos podría ayudar a mejorar las tasas de supervivencia, junto con la asignación de recursos razonable y adecuada en función de los costos. El uso del cociente SpO_2/FiO_2 puede ayudar a realizar una estimación temprana del grado de hipoxemia en pacientes infectados por COVID-19, incluso en pacientes gravemente enfermos o con alto riesgo de deterioro clínico, pero con baja sospecha inicial de infección; por lo tanto, la supervivencia general podría mejorar.

En resumen, la relación SpO_2/FiO_2 presenta una buena combinación de precisión, no invasividad y velocidad, todos los cuales son especialmente útiles en

escenarios en los que no se dispone de un analizador de gases en sangre. Esto podría ayudar al personal de EMS a evaluar la gravedad clínica en procesos de toma de decisiones complejos durante los procedimientos de urgencias.

Contribuciones de los autores: Conceptualización, A.A.-I. y FM-R.; metodología, A.S.-G.; software, J.L.M.-C.; validación, G.O.R. y C.J.-S.; análisis formal, A.S.-G. y GOR; investigación, A.I.R.-B., M.G.N.-T., M.A.C.V., C.J.-S. y JLM-C.; recursos, C.d.P.V.; curación de datos, M.A.C.V.; redacción—preparación del borrador original, A.A.-I.; redacción—revisión y edición, F.M.-R.; visualización, R.L.-I.; supervisión, R.L.-I.; administración de proyectos, M.A.C.V.; adquisición de fondos, F.M.-R. Todos los autores han leído y aceptado la versión publicada del manuscrito.

Financiación: Esta investigación ha sido financiada por GERENCIA REGIONAL DE SALUD, Sistema Sanitario Público de Castilla y León (España), número de subvención GRS COVID 7/A/20.

Declaración de la Junta de Revisión Institucional: El estudio se realizó de acuerdo con los lineamientos de la Declaración de Helsinki y fue aprobado por la Junta de Revisión Institucional del HOSPITAL UNIVERSITARIO RÍO HORTEGA (PI 138/20 de 12 de junio de 2020).

Declaración de consentimiento informado: Se renunció al consentimiento del paciente debido a que el estudio manejó datos de sujetos no identificados; todos los pacientes fueron anonimizados.

Declaración de disponibilidad de datos: Los datos del estudio están disponibles para otros investigadores previa solicitud razonable del autor correspondiente.

Agradecimientos: No aplicable.

Conflictos de interés: Los autores declaran no tener ningún conflicto de interés. Los financiadores no tuvieron ningún papel en el diseño del estudio; en la recopilación, análisis o interpretación de datos; en la redacción del manuscrito, o en la decisión de publicar los resultados. Rol del patrocinador: ninguno.

Referencias

1. Rubio O, Estella A, Cabre L, Saralegui-Reta I, Martin MC, Zapata L, et al. Ethical recommendations for a difficult decision-making in intensive care units due to the exceptional situation of crisis by the COVID-19 pandemia: A rapid review & consensus of experts. *Med Intensiva (Engl Ed)*. 2020; 44(7): p. 439-445.
2. Escudero-Acha P, Leizaola O, Lázaro N, Cordero M, Gomez-Acebo I, González-Castro A. Age as a limiting factor of admission to an intensive care unit. *Med Intensiva (Engl Ed)*. 2020; Online ahead of print.: p. doi: 10.1016/j.medin.2020.05.015.
3. Griffin KM, Karas MG, Ivascu NS, Lief L. Hospital Preparedness for COVID-19: A Practical Guide from a Critical Care Perspective. *Am J Respir Crit Care Med*. 2020; 201(11): p. 1337-1344.
4. Lentz T, Groizard C, Colomes A, Ozguler A, Baer M, Loeb T. Collective Critical Care Ambulance: an innovative transportation of critical care patients by bus in COVID-19 pandemic response. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med*. 2021; 29(1): p. 78.
5. Ferron R, Agarwal G, Cooper R, Munkley D. The effect of COVID-19 on emergency medical service call volumes and patient acuity: a cross-sectional study in Niagara, Ontario. *BMC Emerg Med*. 2021; 21(1): p. 39.

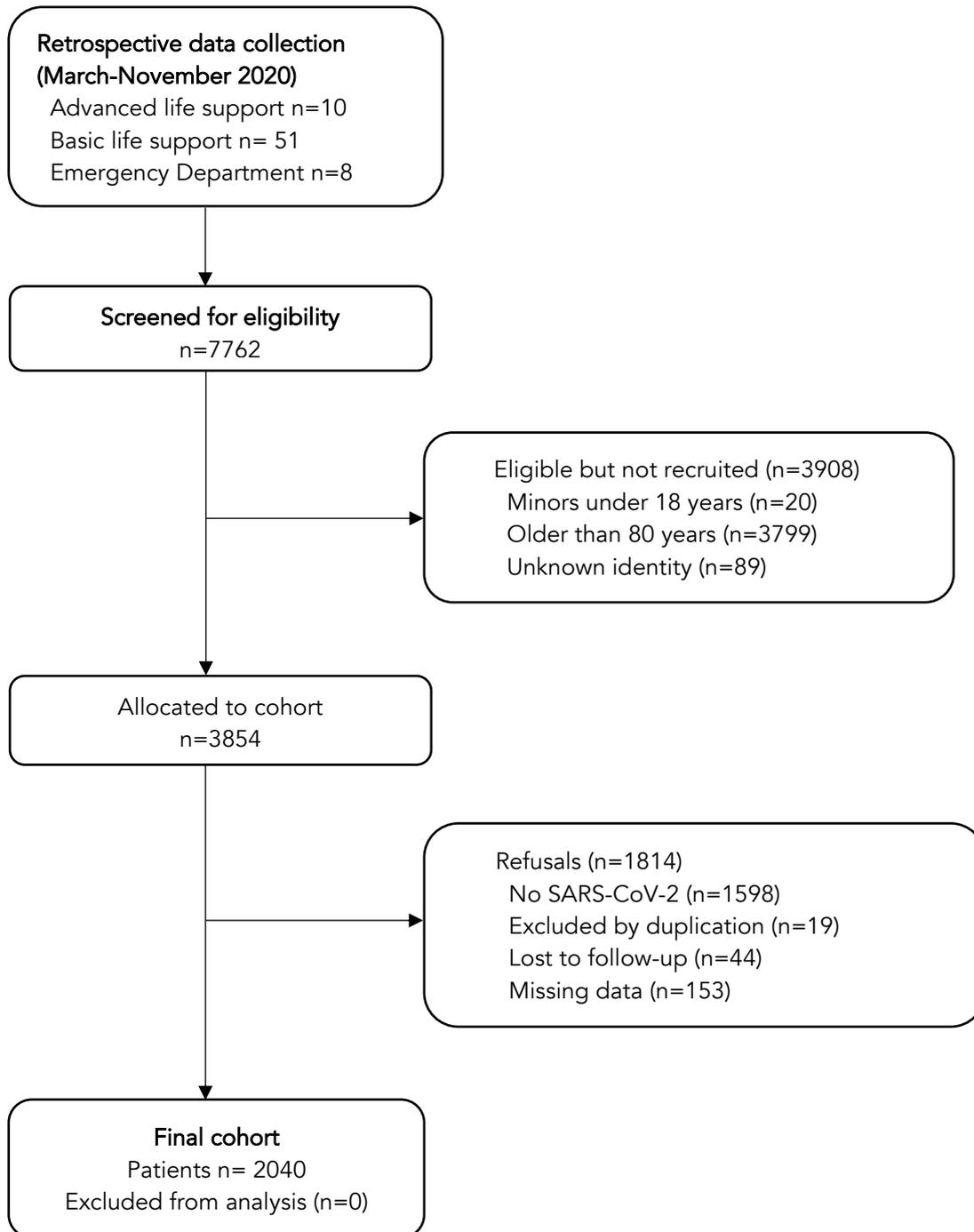
6. Grasselli G, Greco M, Zanella A, Albano G, Antonelli M, Bellani G, et al. Risk Factors Associated With Mortality Among Patients With COVID-19 in Intensive Care Units in Lombardy, Italy. *JAMA Intern Med.* 2020; 180(10): p. 1345-1355.
7. Gibson PG, Qin L, Pua SH. COVID-19 acute respiratory distress syndrome (ARDS): clinical features and differences from typical pre-COVID-19 ARDS. *Med J Aust.* 2020; 213(2): p. 54-56e1.
8. Gattinoni L, Chiumello D, Rossi S. COVID-19 pneumonia: ARDS or not? *Crit Care.* 2020; 24(1): p. 154.
9. De Vita N, Scotti L, Cammarota G, Racca F, Pissaia C, Maestroni C, et al. Predictors of intubation in COVID-19 patients treated with out-of-ICU continuous positive airway pressure. *Pulmonology.* 2021; Online ahead of print: p. DOI: 10.1016/j.pulmoe.2020.12.010.
10. 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.* 2021; Online ahead of print: p. doi: 10.1007/s11739-021-02675-2.
11. Goh KJ, Chai HZ, Ong TH, Sewa DW, Phua GC, Tan QL. Early prediction of high flow nasal cannula therapy outcomes using a modified ROX index incorporating heart rate. *J Intensive Care.* 2020; 8: p. 41.
12. Suliman LA, Abdelgawad TT, Farrag NS, Abdelwahab HW. Validity of ROX index in prediction of risk of intubation in patients with COVID-19 pneumonia. *Adv Respir Med.* 2021; 89(1): p. 1-7.
13. Marraro GA, Li Z, Piga MA. Searching for Biomarkers With Predictive Value in Pediatric Acute Lung Injury: Can SpO₂/FIO₂ Be Used Instead of PaO₂/FIO₂ as an Index to Predict Outcome? *Pediatr Crit Care Med.* 2018; 18(3): p. 294-296.
14. 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.* 2019; 199(11): p. 1368-1376.
15. 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.* 2021; 35: p. 100828.

16. Fink DL, Goldman NR, Cai J, El-Shakankery KH, Sismey GE, Gupta-Wright A, et al. ROX Index to Guide Management of COVID-19 Pneumonia. *Ann Am Thorac Soc.* 2021; Online ahead of print: p. DOI: 10.1513/AnnalsATS.202008-934RL.
17. Brown SM, Grissom CK, Moss M, Rice TW, Schoenfeld D, Hou PC, et al. Nonlinear Imputation of Pao₂/Fio₂ From Spo₂/Fio₂ Among Patients With Acute Respiratory Distress Syndrome. *Chest.* 2016; 150(2): p. 307-313.
18. Martín-Rodríguez F, López-Izquierdo R, Del Pozo Vegas C, Delgado-Benito JF, Ortega GJ, Castro Villamor MA, et al. Association of Prehospital Oxygen Saturation to Inspired Oxygen Ratio With 1-, 2-, and 7-Day Mortality. *JAMA Netw Open.* 2021; 4(4): p. e215700.
19. Lu X, Jiang L, Chen T, Wang Y, Zhang B, Hong Y, et al. Continuously available ratio of SpO₂/FiO₂ serves as a noninvasive prognostic marker for intensive care patients with COVID-19. *Respir Res.* 2020; 21(1): p. 194.
20. Catoire P, Tellier E, de la Rivière C, Beauvieux MC, Valdenaire G, Galinski M, et al. Assessment of the SpO₂/FiO₂ ratio as a tool for hypoxemia screening in the emergency department. *Am J Emerg Med.* 2021; 44: p. 116-120.
21. Lemiale V, Dumas G, Demoule A, Pène F, Kouatchet A, Bisbal M, et al. Performance of the ROX index to predict intubation in immunocompromised patients receiving high-flow nasal cannula for acute respiratory failure. *Ann Intensive Care.* 2021; 11(1): p. 17.
22. 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.* 2021; Online ahead of print: p. DOI: 10.1016/j.pulmoe.2021.04.003.
23. von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtzsche PC, Vandenbroucke JP. The Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. *Lancet.* 2007; 370(9596): p. 1453-1457.
24. Cook TM, El-Boghdadly K, McGuire B, McNarry AF, Patel A, Higgs A. Consensus guidelines for managing the airway in patients with COVID-19: Guidelines from the Difficult Airway Society, the Association of Anaesthetists the Intensive Care

- Society, the Faculty of Intensive Care Medicine and the Royal College of Anaesthetist. *Anaesthesia*. 2020; 75(6): p. 785-799.
25. Leclerc T, Donat N, Donat A, Pasquier P, Libert N, Schaeffer E, et al. Prioritisation of ICU treatments for critically ill patients in a COVID-19 pandemic with scarce resources. *Anaesth Crit Care Pain Med*. 2020; 39(3): p. 333-339.
 26. Karagiannidis C, Mostert C, Hentschker C, Voshaar T, Malzahn J, Schillinger G, et al. Case characteristics, resource use, and outcomes of 10 021 patients with COVID-19 admitted to 920 German hospitals: an observational study. *Lancet Respir Med*. ; 8(9).
 27. Emanuel EJ, Persad G, Upshur R, Thome B, Parker M, Glickman A, et al. Fair Allocation of Scarce Medical Resources in the Time of Covid-19. *N Engl J Med*. 2020; 382(21): p. 2049-2055
 28. Shashikumar SP, Wardi G, Paul P, Carlile M, Brenner LN, Hibbert KA, et al. Development and Prospective Validation of a Deep Learning Algorithm for Predicting Need for Mechanical Ventilation. *Chest*. 2021; 159(6): p. 2264-2273.
 29. Xie J, Tong Z, Guan X, Du B, Qiu H, Slutsky AS. Critical care crisis and some recommendations during the COVID-19 epidemic in China. *Intensive Care Med*. 2020; 46(5): p. 837-840.
 30. Zucman N, Mullaert J, Roux D, Roca O, Ricard JD. Prediction of outcome of nasal high flow use during COVID-19-related acute hypoxemic respiratory failure. *Intensive Care Med*. 2020; 46(10): p. 1924-1926.
 31. Chen WL, Lin WT, Kung SC, Lai CC, Chao CM. The value of oxygenation saturation index in predicting the outcomes of patients with acute respiratory distress syndrome. *J Clin Med*. ; 2018;7(8):205.
 32. Frat JP, Marie D, Thille AW. Acute respiratory failure:non intubation assist methods for the acutely deteriorating patient. *Curr Opin Crit Care*. 2019; 25(6):591-596.
 33. Seymour CW, Liu VX, Iwashyna TJ, Brunkhorst FM, Rea TD, Scherag A, et al. Assessment of clinical criteria for sepsis: For the third international consensus definitions for sepsis and septic shock (sepsis-3). *JAMA*. 2016; 315(8):762.

34. García-Gordillo JA, Camiro-Zúñiga A, Aguilar-Soto M, Cuenca D, Cadena-Fernández A, Khouri LS, et al. COVID-IRS: A novel predictive score for risk of invasive mechanical ventilation in patients with COVID-19. *PLoS One*. 2021; 16(4)(e0248357).
35. Tobin MJ, Laghi F, Jubran A. Why COVID-19 Silent Hypoxemia Is Baffling to Physicians. *Am J Respir Crit Care Med*. 2020; 202(3): p. 356-360.
36. Bickler PE, Feiner JR, Lipnick MS, McKleroy W. "Silent" Presentation of Hypoxemia and Cardiorespiratory Compensation in COVID-19. *Anesthesiology*. 2021; 134(2): p. 262-269.
37. Quaresima V, Ferrari M. COVID-19: efficacy of prehospital pulse oximetry for early detection of silent hypoxemia. *Crit Care*. 2020; 24(1): p. 501.
38. Fang X, Li S, Yu H, Wang P, Zhang Y, Chen Z, et al. Epidemiological, comorbidity factors with severity and prognosis of COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Aging (Albany NY)*. 2020; 12(13): p. 12493-12503.
39. Chen Y, Klein SL, Garibaldi BT, Li H, Wu C, Osevala NM, et al. Aging in COVID-19: Vulnerability, immunity and intervention. *Ageing Res Rev*. 2021;(65): p. 101205.
40. Meng L, Qiu H, Wan L, Ai Y, Xue Z, Guo Q, et al. Intubation and Ventilation amid the COVID-19 Outbreak: Wuhan's Experience. *Anesthesiology*. 2020; 132(6): p. 1317-1332.

Tablas y figuras



Abbreviations: SARS-CoV-2: severe acute respiratory syndrome coronavirus 2.

Figura 5.2-1. Flow chart. Diagrama de flujo de los participantes inscritos en el estudio

Tabla 5.2-1. Características basales de los pacientes en función de los requerimientos de ventilación mecánica invasiva.

	Total	IMV	Non-IMV	p value ^b
No. (%) with data ^a	2040 (100)	207 (10.1)	1833 (89.9)	NA
Age, y	67 (55-75)	68 (62-75)	66 (54-75)	<.001
Age, group, y				
< 40	165 (8.1)	4 (1.9)	161 (8.8)	
41-55	367 (18)	25 (12.1)	342 (18.7)	.003
56-70	687 (33.7)	91 (44)	596 (32.5)	.041
>71	821 (40.2)	87 (42)	734 (40)	.113
Sex, female				
Female	883 (43.3)	152 (73.4)	828 (45.2)	
Male	1157 (56.7)	55 (22.6)	1005 (54.8)	<.001
Nursing homes	288 (14.1)	6 (2.9)	282 (5.4)	<.001
Zone, urban	1117 (54.1)	113 (54.9)	1004 (54.8)	.960
Triage ED evaluation				
Respiratory rate, bpm	14 (12-24)	24 (13-28)	14 (12-21)	<.001
Pulse oximetry saturation, %	95 (91-97)	89 (83-93)	95 (82-97)	<.001
Fraction of inspired oxygen, %	0.21 (0.21-0.21)	0.21 (0.21-0.24)	0.21 (0.21-0.21)	<.001
Systolic arterial pressure, mmHg	126 (113-143)	122 (110-139)	126 (113-141)	.047
Diastolic arterial pressure, mmHg	76 (67-84)	72 (64-82)	76 (68-84)	.009
Heart rate, bpm	90 (78-101)	90 (79-105)	90 (78-101)	.482
Temperature, °C	36.7 (36.2-37.3)	37 (36.2-37.8)	36.7 (36.2-37.3)	.006
Glasgow coma scale, point	15 (15-15)	15 (15-15)	15 (15-15)	.421
Outcomes				
SpO2/FiO2 ratio	448 (424-462)	405 (319-438)	452 (429-462)	<.001
ROX index	31.3 (18.2-35.9)	16.9 (11.9-30.9)	32.1 (19.5-36.2)	<.001
Hospital-inpatient	1453 (71.2)	207 (100)	1246 (68)	<.001
Hospitalization time, day	9 (5-16)	26 (14-46)	8 (5-13)	<.001
Intensive care unit-admission	225 (11)	197 (95.2)	28 (1.5)	<.001
Intensive care unit time, day	16 (7-30)	15 (7-30)	10 (5-64)	<.001
In-hospital mortality	251 (12.3)	73 (35.3)	178 (9.7)	<.001
Out-hospital mortality	58 (2.8)	7 (3.4)	51 (2.8)	.623
Aggregate mortality	309 (15.1)	80 (38.6)	229 (12.5)	<.001
CCI, point	1 (0-2)	1 (0-2)	1 (0-2)	.733
AIDS	3 (0.1)	0	3 (0.2)	NA
Solid tumor metastatic	30 (1.5)	2 (1)	28 (1.5)	.525
Liver disease severe	54 (2.6)	4 (1.9)	50 (2.7)	.499
Lymphoma	11 (0.5)	0	11 (0.6)	NA
Leukemia	22 (1.1)	2 (1)	20 (1.1)	.869
Solid tumor localized	233 (11.4)	22 (10.6)	211 (11.5)	.705
DM end organ damage	88 (4.3)	14 (6.8)	74 (4)	.067
Severe chronic kidney disease	168 (8.2)	21 (10.1)	147 (8)	.292
Hemiplegia	48 (2.4)	1 (0.5)	47 (2.6)	.061
DM uncomplicated	345 (16.9)	42 (20.3)	303 (16.5)	.172
Liver disease mild	63 (3.1)	8 (3.9)	55 (3)	.496
Peptic ulcer disease	54 (2.6)	9 (4.3)	45 (2.5)	.108
Connective disease	69 (3.3)	7 (3.4)	61 (3.3)	.967
COPD	174 (8.5)	20 (9.7)	154 (8.4)	.539
Dementia	154 (7.5)	1 (0.5)	153 (8.3)	<.001
Cerebrovascular disease	112 (5.5)	11 (5.3)	101 (5.5)	.907
Peripheral vascular disease	140 (6.9)	22 (10.6)	118 (6.4)	.024
Congestive heart failure	107 (5.2)	14 (6.8)	93 (5.1)	.302
Myocardial infarction	136 (6.7)	20 (9.7)	116 (6.3)	.068

Abbreviations: ED: Emergency Department; SpO2/FiO2 ratio: pulse oximetry saturation/fraction of inspired oxygen ratio; ROX index: ratio of oxygen saturation as measured by pulse oximetry/FiO2 to respiratory rate; NA: Not applicable; CCI: Charlson comorbidity index; AIDS: acquired immunodeficiency syndrome; DM: diabetes mellitus; COPD: chronic obstructive pulmonary disease; PVD: peripheral vascular disease.

^aValues expressed as total number (fraction) and medians [25 percentile-75 percentile], as appropriate. ^bThe Mann-Whitney U test, T-test or chi-squared test was used as appropriate.

Tabla 5.2-2. Distribución de la población según las categorías de edad objeto de análisis.

	Age, group, year				p value ^b
	<40	41-55	56-70	>70	
No. (%) with data ^a	165 (8.1)	367 (18)	687 (33.7)	821 (40.2)	NA
Age, y	32 (26-38)	50 (45-53)	64 (60-67)	76 (73-78)	NA
Sex, female					
Female	98 (59.4)	176 (48)	262 (38.1)	346 (42.3)	<.001
Male	67 (40.6)	191 (52)	425 (61.9)	474 (57.7)	<.001
Nursing homes	3 (1.8)	14 (3.8)	76 (11.1)	195 (23.8)	<.001
Zone, urban	99 (60)	188 (51.2)	378 (55)	452 (55.1)	.293
Triage ED evaluation					
Respiratory rate, bpm	13 (12-15)	14 (12-20)	14 (12-24)	14 (13-25)	<.001
Pulse oximetry saturation, %	97 (95-99)	96 (93-98)	94 (91-96)	93 (89-96)	<.001
FiO ₂ , %	0.21 (0.21-0.21)	0.21 (0.21-0.21)	0.21 (0.21-0.21)	0.21 (0.21-0.21)	<.001
SAP, mmHg	120 (111-134)	125 (114-138)	127 (115-143)	127 (111-144)	.008
DAP, mmHg	77 (70-85)	80 (71-88)	77 (68-84)	72 (64-80)	<.001
Heart rate, bpm	94 (82-106)	92 (81-103)	90 (80-100)	87 (75-101)	<.001
Temperature, °C	36.6 (36.2-37.1)	36.8 (36.3-37.3)	36.7 (36.2-37.4)	36.6 (36.2-37.3)	.149
Glasgow coma scale, point	15 (15-15)	15 (15-15)	15 (15-15)	15 (15-15)	.233
Outcomes					
SpO ₂ /FiO ₂ ratio	462 (452-471)	457 (443-467)	448 (424-457)	438 (405-452)	<.001
ROX index	35.3 (30.3-38.2)	32.6 (22.2-36.6)	31.2 (18.3-35.9)	28.8 (16.8-34.8)	<.001
IMV	4 (2.4)	25 (6.8)	91 (13.2)	87 (10.6)	<.001
Hospital-inpatient	54 (32.7)	203 (55.3)	518 (75.4)	678 (82.6)	<.001
Hospitalization time, day	6 (3-10)	8 (5-13)	9 (6-16)	9 (5-17)	<.001
Intensive care unit-admission	4 (2.4)	31 (8.4)	92 (13.4)	98 (11.9)	<.001
Intensive care unit time, day	14 (4-31)	7 (4-15)	15 (7-28)	22 (11-40)	<.001
In-hospital mortality	1 (0.6)	10 (2.7)	61 (8.9)	179 (21.8)	<.001
Out-hospital mortality	0	3 (0.8)	18 (2.6)	37 (4.5)	<.001
Aggregate mortality	1 (0.6)	13 (3.5)	79 (11.5)	216 (26.3)	<.001
CCI, point	0 (0-0)	0 (0-1)	1 (0-2)	1 (0-3)	<.001

Abbreviations: ED: Emergency Department; FiO₂: Fraction of inspired oxygen; SAP: Systolic arterial pressure; DAP: Diastolic arterial pressure; SpO₂/FiO₂ ratio: pulse oximetry saturation/fraction of inspired oxygen ratio; ROX index: ratio of oxygen saturation as measured by pulse oximetry/FiO₂ to respiratory rate; IMV: Invasive mechanical ventilation; NA: Not applicable; CCI: Charlson comorbidity index.

^aValues expressed as total number (fraction) and medians [25 percentile-75 percentile], as appropriate.

^bThe Mann-Whitney U test, T-test or chi-squared test was used as appropriate.

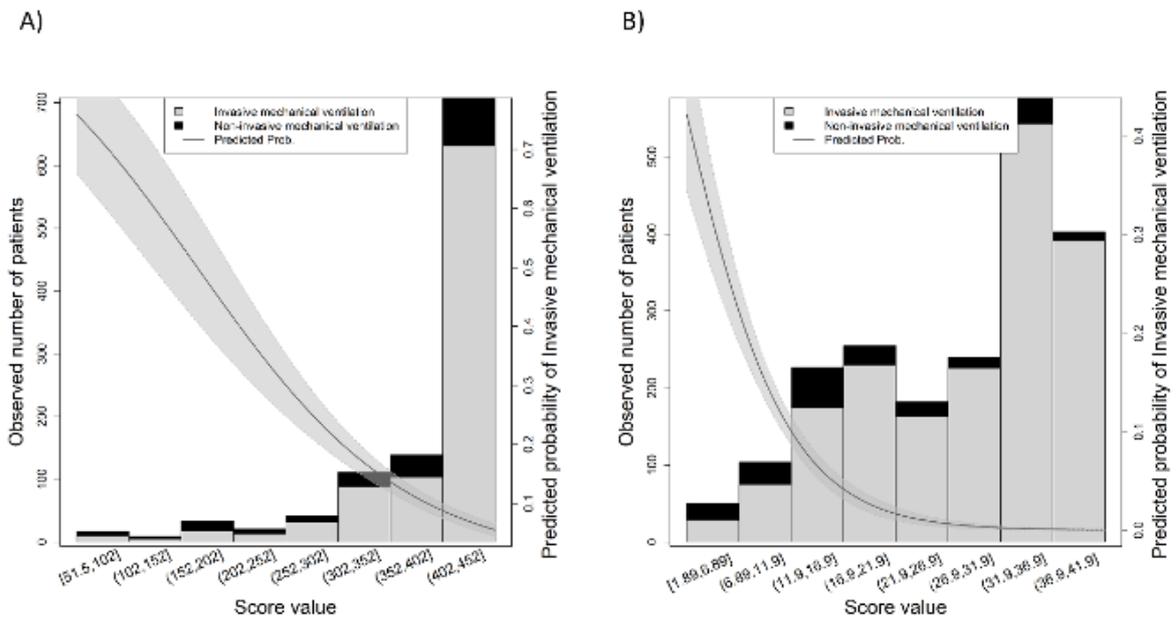


Figura 5.2-2: Número de casos observados para cada una de las puntuaciones: (A) relación SpO₂/FiO₂, (B) índice ROX. El área sombreada en gris muestra la probabilidad prevista del outcome.

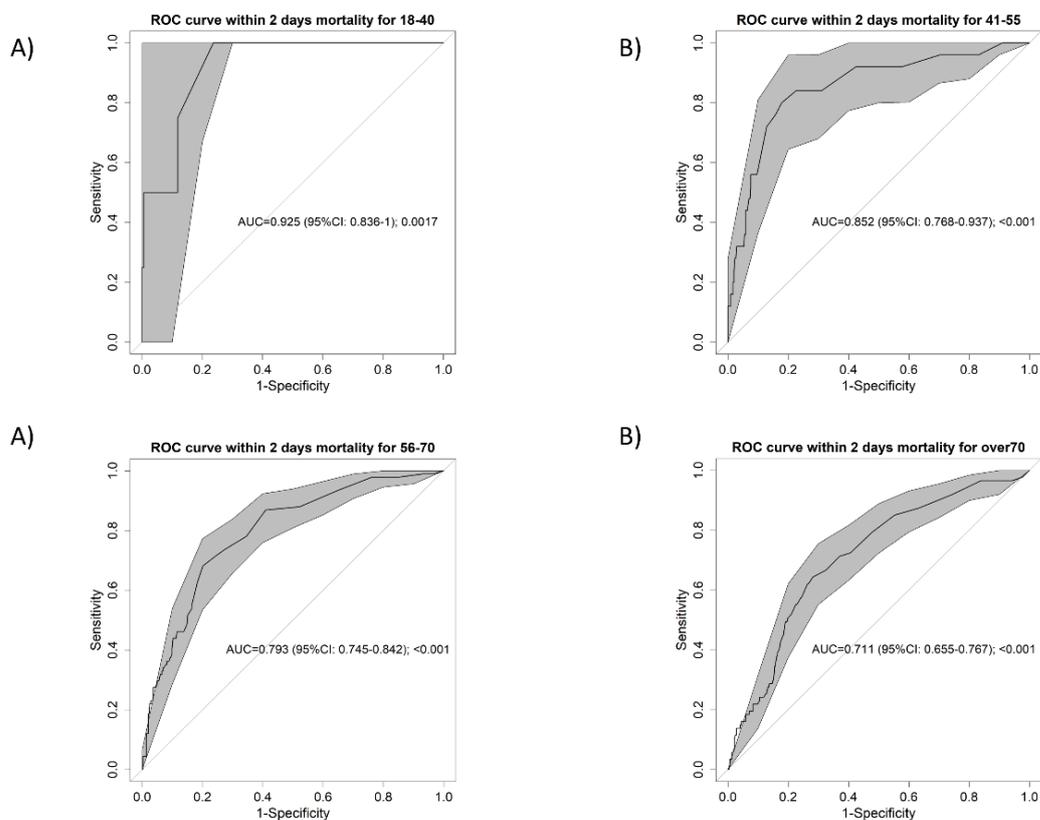


Figura 5.2-3. Área bajo la curva (ABC) de la característica operativa del receptor (ROC) para los

cuatro rangos de edad: (A) < 40, (B) 41-55, (C) 56-70, (D) >70. El área sombreada en gris muestra el intervalo de confianza (IC del 95 %).

Supplementary material

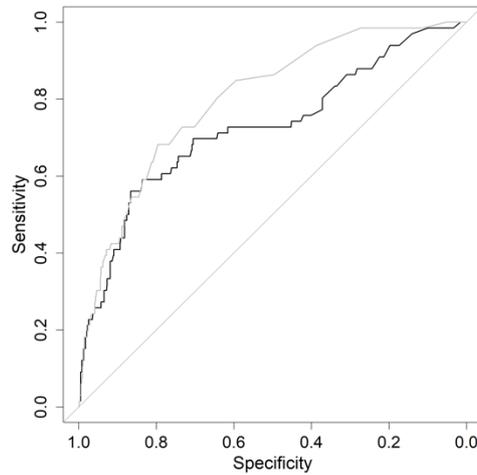


Figura S1. Área bajo la curva (ABC) de la característica operativa del receptor (ROC) para la relación SpO2/FiO2 en gris y el índice ROX en negro.

Tabla S1. Descripción pormenorizada de la capacidad predictiva del ratio SpO2/FiO2 y el índice ROX.

SpO2/FiO2 ratio	specificity	sensitivity	positive predictive value	negative predictive value	positive likelihood ratio	negative likelihood ratio
Estimate	89,49	26,80	34,10	92,01	4,92	0,77
Lower bound	87,65	24,24	33,04	91,79	4,73	0,75
Upper bound	91,32	29,36	35,16	92,22	5,12	0,80
Standard deviation	0,93	1,30	0,54	0,11	0,10	0,01
ROX index	specificity	sensitivity	positive predictive value	negative predictive value	positive likelihood ratio	negative likelihood ratio
Estimate	29,79	79,80	15,86	97,38	1,86	0,25
Lower bound	21,63	73,34	13,80	96,66	1,52	0,18
Upper bound	37,94	86,26	17,93	98,10	2,19	0,32
Standard deviation	4,11	3,25	1,04	0,36	0,17	0,03

4.3. Artículo 3: Derivación y validación de nuevos fenotipos prehospitalarios en pacientes adultos con enfermedad por COVID-19.

Emergencias. 2022;34:361-368.

Ana Alberdi-Iglesias ^{1,#}; Raúl López-Izquierdo^{2,3,¶}; Guillermo J. Ortega^{4,5,6,#}; Ancor Sanz-García⁴; Carlos del Pozo Vegas^{1,3}; Juan F. Delgado Benito ⁷; Francisco Martín-Rodríguez ^{3,7}

¹ Servicio de Urgencias, Hospital Clínico Universitario de Valladolid, Gerencia Regional de Salud de Castilla y León (SACYL), España

² Servicio de Urgencias, Hospital Universitario Río Hortega de Valladolid, Gerencia Regional de Salud de Castilla y León (SACYL), España

³ Facultad de Medicina. Universidad de Valladolid, España.

⁴ Instituto de Investigación Sanitaria del Hospital de la Princesa (IIS-IP), Madrid, España.

⁵ Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas, CONICET, Argentina.

⁶ Departamento de Ciencia y Tecnología, Universidad Nacional de Quilmes, Argentina.

⁷ Gerencia de Emergencias Sanitarias, Gerencia Regional de Salud de Castilla y León (SACYL), España.

TÍTULO COMPLETO

DERIVACIÓN Y VALIDACIÓN DE NUEVOS FENOTIPOS PREHOSPITALARIOS EN PACIENTES ADULTOS CON ENFERMEDAD POR COVID-19.

DERIVATION AND VALIDATION OF NOVEL PREHOSPITAL PHENOTYPES IN ADULT PATIENTS WITH COVID-19 DISEASE.

Resumen

Objetivos. Desarrollar un fenotipado prehospitalario de pacientes con COVID-19 que permita una identificación temprana de los grupos de riesgo

Método. Estudio observacional de cohorte retrospectivo multicéntrico, sin intervención con 3789 pacientes y 52 variables prehospitalarias. Las variables de resultado principal fueron los cuatro clústeres prehospitalarios obtenidos, #1, #2, #3 y #4. Los resultados secundarios fueron: ingreso hospitalario, ventilación mecánica, ingreso en unidad de cuidados intensivos y mortalidad acumulada a los 1, 2, 3, 7, 14, 21 y 28 días desde el ingreso hospitalario (hospitalaria y extrahospitalaria)

Resultados. Por medio de una descomposición en componentes principales/correspondencia múltiple de datos mixtos (continuos y categóricos), seguido de una descomposición en clústeres, se obtuvo cuatro clústeres/fenotipos #1, #2, #3 y #4 de 1090 (28.7%), 1420 (37,4%), 250 (27,1%) y 1029 (27,1%) pacientes, respectivamente. El clúster #4, compuesto por los pacientes de mayor edad, baja saturación de oxígeno e institucionalización es el que presenta la mayor mortalidad (44.8% de mortalidad a 28 días). El clúster #1, compuesto de pacientes de menor edad, con mayor porcentaje de tabaquismo, fiebre y necesidades de ventilación mecánica, es el de pronóstico más favorable con la menor tasa de mortalidad.

Conclusiones. Los pacientes con COVID-19 valorados por los Servicios Médicos de Emergencias y transferidos al Servicio de Urgencias Hospitalarias se pueden clasificar en cuatro fenotipos con diferentes consideraciones clínicas, terapéuticas y pronósticas,

permitiendo a los profesionales sanitarios discriminar rápidamente el nivel de riesgo futuro del paciente y ayudando por lo tanto en el proceso de toma de decisiones.

Palabras clave

COVID-19; Fenotipo; Pronóstico; Servicios de emergencias médicos; Toma de decisiones clínicas.

ABSTRACT

Objective. To develop a prehospital phenotyping of patients with COVID-19 that allows an early identification of risk groups.

Method. Retrospective observational multicenter cohort study, without intervention, of 3789 patients and 52 prehospital variables. The main outcome variables were the four prehospital clusters #1, #2, #3, and #4. The secondary outcomes were hospital admission, mechanical ventilation, admission to the intensive care unit, and cumulative mortality at 1, 2, 3, 7, 14, 21, and 28 days since hospital admission

Results. By means of a principal components/multiple correspondence analysis of mixed data (continuous and categorical), followed by a decomposition into clusters, four clusters/phenotypes #1, #2, #3, and #4 of 1090 (28.7%), 1420 (37.4%), 250 (27.1%), and 1029 (27.1%) patients were obtained, respectively. Cluster #4, made up of the oldest patients, with low oxygen saturation and institutionalization, was the one with the highest mortality (44.8% mortality at 28 days). Cluster # 1, made up of younger patients, with the highest percentage of smoking, fever, and mechanical ventilation needs was the one with the most favorable prognosis with the lowest mortality rate.

Conclusions. COVID-19 patients evaluated by the Emergency Medical Services and transferred to Hospital Emergency Services can be classified into four phenotypes with different clinical, therapeutic, and prognostic characteristics; this will allow the health professionals to quickly identify the potential risk of the patient, thus helping in the decision-making process.

Keywords

COVID-19; Phenotype; Prognosis; Emergency medical services; Clinical decision making.

Introducción

La enfermedad por Coronavirus 2019 (COVID-19), causada por el virus SARS-CoV-2 (síndrome respiratorio agudo grave coronavirus 2) ha incidido de forma extraordinaria en la capacidad de respuesta de los sistemas sanitarios de todas las naciones debido a la naturaleza de la pandemia (1,2).

Según datos oficiales a fecha del 11 de febrero de 2022 suministrados por el Ministerio de Sanidad del Gobierno de España, desde el inicio de la pandemia se habían detectado 10.604.200 casos confirmados en España, sumando un total de 95.995 fallecidos, con 12.843 pacientes que estaban ingresados en esa fecha, 1.588 de ellos en las unidades de cuidados intensivos (UCI) (3).

La pandemia por COVID-19 ha desestabilizado los sistemas de salud poniendo en peligro su sostenibilidad y haciendo que deban implementarse protocolos de triaje

y optimización de los recursos sanitarios (4), a todos los niveles, desde la atención primaria de salud, pasando por los servicios médicos de emergencias (SEM) hasta los centros hospitalarios.

En la era de la medicina de precisión es importante identificar los fenotipos principales de gravedad y de este modo personalizar la atención de cada paciente (5,6). En el contexto de la actual pandemia, se ha investigado sobre el fenotipado clínico de los pacientes infectados por el COVID-19 sobre todo a nivel hospitalario (7-10). Sin embargo, existen escasos estudios en los sistemas de atención prehospitalaria y estos se centran en la presentación clínica e identificación de los casos que padecen la enfermedad (11,12), así como en el impacto sobre el sistema sanitario (13,14). La identificación de estos fenotipos y la aplicación de un enfoque personalizado ayudaría a mejorar el proceso de toma de decisiones de los profesionales de los SEM, optimizando las terapias y resultados, en particular sobre los pacientes con sospecha de COVID-19, indicando diferentes rutas fisiopatológicas y desenlaces.

El objetivo de este estudio fue explorar la posibilidad de desarrollar un fenotipado de pacientes infectados por el COVID-19 a través de la información disponible únicamente en la atención prehospitalaria (datos sociodemográficos, comorbilidades, y signos y síntomas en la presentación), evaluando su reproducibilidad y correlación con el pronóstico.

Método

Ámbito de estudio y pacientes

Estudio observacional de cohorte retrospectivo multicéntrico, sin intervención, realizado en las provincias de Palencia, Salamanca, Segovia y Valladolid (España). En el estudio participó el Centro Coordinador de Urgencias (CCU), 8 unidades de soporte vital avanzado (USVA), 53 unidades de soporte vital básico (USVB) de la Gerencia de Emergencias Sanitarias de Salud de Castilla y León (SACYL), y ocho servicios de urgencias hospitalarios (SUH).

Se incluyeron en el estudio pacientes mayores de 18 años, atendidos consecutivamente entre el 1 de febrero de 2020 hasta el 31 de diciembre de 2020 que realizaron una llamada de asistencia urgente, y que tras la entrevista y evaluación por parte del CCU, se clasificó como paciente con sospecha de enfermedad por COVID-19, que posteriormente fueron evacuados al SUH de referencia y que presentaron una reacción en cadena de la polimerasa positiva por SARS-CoV-2. Se excluyeron pacientes que no aceptaron el traslado, casos de fallecimientos a la llegada de la ambulancia al lugar del incidente, y aquellos pacientes en los que no fue posible realizar el seguimiento.

Selección y recogida de las variables

Las variables de resultado principal incluyeron: ingreso hospitalario, ventilación mecánica, ingreso en la UCI y mortalidad acumulada a los 1, 2, 3, 7, 14, 21 y 28 días desde el ingreso hospitalario (hospitalaria y extrahospitalaria).

Las covariables incluyeron información extraída de la aplicación de gestión de incidentes en el CCU. Las demandas de asistencia se realizaron a través del teléfono 1-

1-2, a través de un número específico cuando la llamada provenía de atención primaria y en última instancia cuando el alertante contactaba con el sistema a través de la línea específica de atención para coronavirus de Castilla y León. Los operadores o gestores recogieron geolocalización (zona urbana o rural), filiación, edad, sexo e institucionalización. A continuación, la llamada fue transferida a un médico o enfermero regulador que, mediante una entrevista telefónica, interrogó acerca de los signos y síntomas guía (Tabla 1) y determinó que se trataba de un caso de sospecha de COVID-19. Durante esta entrevista clínica se recogieron las manifestaciones clínicas, y los siguientes signos vitales: desaturación ($\text{SaO}_2 < 93\%$), taquipnea (frecuencia respiratoria > 18 rpm), fiebre (temperatura $> 37^\circ\text{C}$) y taquicardia (frecuencia cardiaca > 100 lpm).

Por medio de una consulta en la historia clínica electrónica (HCE) en el CCU, el médico o enfermero regulador recogió las comorbilidades del paciente, especificadas en la Tabla 1, y mediante la revisión de la HCE a los 30 días del evento índice, un investigador asociado de cada hospital registró: resultados positivos por SARS-CoV-2, ingreso o alta desde el SUH, necesidad ventilación mecánica y de UCI y mortalidad (tanto hospitalaria como extrahospitalaria).

Análisis de los datos

Sobre el conjunto de 3.789 pacientes con 52 variables, de las cuales 51 eran variables categóricas, se realizó un estudio exploratorio basado en el análisis geométrico de las variables. Para esto se realizó un análisis de correspondencia múltiple sobre las n variables categóricas que, básicamente, estudia las "distancias" entre las variables involucradas a partir de la correspondiente tabla de contingencia de las n

variables categóricas involucradas (tabla de Burt) en conjunto con las distancias de las variables numéricas. A partir de aquí se realiza una descomposición en valores singulares para obtener las dimensiones más importantes a analizar (15), que representen la mayor variabilidad o inercia de los datos, en forma similar a lo que se hace en una descomposición en componentes principales. El paso siguiente es realizar una descomposición en grupos sobre las componentes seleccionadas con el objetivo de clasificar a los pacientes según sus características clínicas y fenotípicas. Para esto se ha realizado un agrupamiento jerárquico aglomerativo, cortando el árbol de tal forma que se obtengan cuatro clústeres. La distancia euclidiana y el método de Ward aglomerativo se utilizaron para construir el dendrograma y la partición en cuatro grupos. La partición final del clúster se obtuvo aplicando el algoritmo *k-means* con la partición de Ward como solución inicial. El número de cuatro agrupaciones se ha fijado *a priori* como número óptimo de agrupaciones, teniendo en cuenta tanto el criterio numérico, así como el criterio clínico de aplicabilidad, ya que de esta forma se puede obtener un equilibrio entre demasiados grupos con poca ayuda para el personal sanitario a la hora de tomar decisiones rápidas y una partición demasiado baja (dos, por ejemplo), sin características fenotípicas relevantes.

Aspectos éticos

El estudio fue aprobado por el Comité de Ética de la Investigación con medicamentos (CEIm) del Área de Salud Valladolid Oeste (código PI 38-20), el cual otorgó una exención del requisito de obtener el consentimiento informado de los participantes del estudio debido al uso de datos no identificados. En todo momento se

ha respetado la legislación vigente en materia de protección de datos y se ha cumplido con la normativa nacional e internacional para el estudio en sujetos humanos incluida en la Declaración de Helsinki de Investigación Biomédica. El estudio se diseñó de acuerdo con las guías STROBE para estudios observacionales (16).

Resultados

Un total de 3.789 pacientes cumplieron con los criterios de inclusión (Figura 1). La mediana de edad fue de 78 años (RIC: 65-87 años), con 1.858 mujeres (49,0%). Las características demográficas y clínicas de los fenotipos obtenidos se pueden observar en la Tabla 1.

La mortalidad observada a los 1, 2, 3, 7, 14, 21 y 28 días fueron: 5,0%, 7,2%, 9,4%, 16,3%, 21,9%, 23,7% y 25,0%, respectivamente. El porcentaje total de ingresos hospitalarios fue de 77,8%, mientras que el 6,1% de pacientes ingresaron en la UCI y el 6,0% recibieron ventilación mecánica invasiva. En la Tabla 2 se pueden observar las variables de seguimiento hospitalario desglosados por grupos.

Los fenotipos obtenidos en el análisis realizado fueron cuatro (Figura 2 y 3). Los pacientes de menor edad se agruparon en el fenotipo #1 con una edad mediana de 67 años (RIC: 55-76). En este fenotipo la hipertensión arterial (HTA) (35,9%) y la dislipemia (28,8%) fueron los antecedentes personales más frecuentes, mientras que las sintomatologías más prevalentes fueron la presencia de fiebre (44,9%) y disnea (44,4%). El fenotipo #2 reúne pacientes con una mediana de 79 años (RIC: 66-88) y un 31,5% institucionalizados; como sintomatología destaca la presencia de anosmia o ageusia en

el 94,8% de los pacientes. En el fenotipo #3 la edad mediana obtenida resultó ser de 74 años (RIC: 59-85), la HTA y la dislipemia fueron las comorbilidades más presentes con un 57,8% y 36,8%, respectivamente. En este grupo, destaca que la clínica más presente fue la digestiva, y se observó que el 59,6% presentaban diarrea y el 41,2% náuseas o vómitos. Finalmente, el fenotipo #4 lo constituyeron pacientes con la mediana de edad más elevada de 86 años (RIC: 81-90), con un elevado porcentaje de pacientes institucionalizados (64,2%). La HTA (79,2%), el deterioro cognitivo (44,5%) y la dislipemia (44,3%) fueron las comorbilidades más prevalentes. La clínica predominante en este grupo fue la respiratoria: la disnea se observó en el 48,1% de los casos, y la presencia de desaturación en el 58,2%. También se observó que es el grupo que presentaba una alteración del nivel de consciencia en mayor proporción (21,7%).

Respecto a la gravedad de cada fenotipo, el fenotipo #1 es el que menor mortalidad presentó en todos los casos, pasando del 1,9% en el primer día al 11,0% en el día 28. Sin embargo, este es el grupo que más ha ingresado en UCI (11,1%) y el que más ha precisado ventilación mecánica (9,8%). En los fenotipos #2 y #3 la mortalidad en los días 1 y 2 es similar, pero en el día 3 el fenotipo #2 ya comienza a presentar una mortalidad mayor (7,5% frente a 5,6%) y este aumento de la mortalidad queda confirmado en el 7º día donde la mortalidad del fenotipo #2 asciende al 13,5% y al 23,3% en el día 28, mientras que en el fenotipo #3 solo llega al 8,4% a los 7 días y al 14,8% en el día 28. Con respecto al ingreso en UCI, los fenotipos #2 y #3 tienen una proporción similar, del 5% en el fenotipo #2 y del 5,6% en el fenotipo #3, con la misma proporción de ventilación en UCI en ambos grupos (5,6%). El fenotipo #4 es el que presenta mayor mortalidad desde el día 1 (10,4%), y se eleva ya al 14,5% en el día 2 y

llega al 44,8% en el día 28. Además, es el grupo que menos ingresa en UCI (2,8%) y menos ventilación mecánica propicia (2,5%) (Tabla 2).

Discusión

En el presente estudio hemos identificado cuatro fenotipos a pie de cama basados en el análisis de 52 variables epidemiológicas, clínicas y de comorbilidad que se recogen en el primer contacto con el SEM y sin tener en cuenta la variable desenlace. Hasta donde sabemos, este es el primer estudio prehospitalario que describe diferentes fenotipos de pacientes con COVID-19 remitidos al SUH.

En relación con la COVID-19, se han notificado fenotipos basados en la autodeclaración de síntomas por parte de pacientes no hospitalizados usando una aplicación móvil (17) y se ha investigado sobre los fenotipos clínicos de enfermedad y neumonía durante el ingreso hospitalario, tanto en la planta de hospitalización como en la UCI (7-10,18).

Nuestro estudio ha sido capaz de encontrar 4 fenotipos con peculiaridades clínicas y pronósticas. Destaca que el fenotipo #4, que agrupa a casi un tercio de los pacientes analizados, presenta una mortalidad elevadísima (10,4% ya las 24 horas, y que llega al 45% a los 28 días), por lo que pertenecer a este grupo es claramente un factor de riesgo de muy mal pronóstico. En este fenotipo se agrupan los pacientes con factores de riesgo ya descritos desde el inicio de la pandemia, como son: la edad avanzada (19), la institucionalización (20) y los síntomas respiratorios asociados a la desaturación (21). Otro factor que hay que destacar frente al resto de fenotipos es la

alteración del nivel de consciencia (22). Esto coincide con las presentaciones clínicas con peor pronóstico obtenidas por otros autores en los estudios de fenotipado hospitalario (8,9). En relación con los antecedentes personales, destaca la institucionalización y la presencia de mayores factores de comorbilidad como enfermedad cardiovascular, neurodegenerativa o respiratoria⁹. Este grupo de pacientes apenas generó ingresos en UCI, explicable por el elevado porcentaje de institucionalizados y de mayor edad en nuestro grupo, ya que ambos factores han sido una limitación para el ingreso en este tipo de unidades (23).

Del resto de los fenotipos analizados, se ha observado que el menos adverso, el #1, corresponde al grupo de menor edad y de menor mortalidad global por cualquier causa en todos los tramos temporales analizados (24). Este fenotipo se caracteriza porque la fiebre, la disnea, la astenia y la desaturación son los síntomas más prevalentes. Existe un claro predominio del sexo masculino y se caracteriza por su baja comorbilidad. Como particularidad, es el que genera un mayor número de ingresos en la UCI, lo que coincide con el análisis de otros estudios donde el 80% de los pacientes ingresados en la UCI son varones, con edades jóvenes y sin apenas comorbilidades (25).

El fenotipo más numeroso es el #2, con una edad mediana cercana a los 80 años, pero, a diferencia del fenotipo #4, estos pacientes presentan una sintomatología inicial más benigna. De forma característica, casi la totalidad de los pacientes presentan anosmia o ageusia sin que haya casi síntomas respiratorios o sistémicos (26). La patogenia exacta del SARS-CoV-2 que causa trastornos olfativos y gustativos sigue siendo desconocida, pero parece estar relacionada con el pronóstico (26,27). La

anosmia se ha descrito como posible factor de buena predicción en relación con su mecanismo fisiopatológico y parece que en nuestro estudio se confirma en el corto plazo. Sin embargo, llama la atención que la mortalidad del grupo aumenta de forma progresiva hasta superar el 20% a los 28 días, por lo que debe haber otras características, como la elevada comorbilidad o factores desconocidos, que se sumen a la edad y que impliquen la mala evolución a medio plazo de parte de los individuos de este grupo (19).

Finalmente, se ha identificado un fenotipo (#3) muy poco numeroso en proporción con los otros grupos, que se agrupa en torno a los 75 años y alrededor de una sintomatología digestiva que comprende la diarrea, las náuseas o vómitos y el dolor abdominal, con pocos síntomas respiratorios, y un pronóstico leve-moderado, con una mortalidad a las 24 horas de un 4%. En la literatura se reflejan estudios sobre la relación entre los síntomas digestivos y la gravedad del curso clínico de la COVID-19, con resultados variables (28,29).

Dados los hallazgos obtenidos, inferimos que los pacientes que deben ser controlados más estrechamente desde el principio son los pertenecientes al fenotipo #1. La mortalidad a corto plazo que se ha asociado a este grupo es bajísima, lo que lo distingue del resto, pero, por otra parte, un alto porcentaje de los pacientes incluidos precisará ingreso en UCI. Asimismo, los pacientes con el fenotipo #4 deberían ser monitorizados de cerca durante el ingreso, ya que tienen alto riesgo de deterioro que progresa a muerte desde el mismo momento de la primera atención sanitaria.

En el momento actual de la pandemia, en el que los casos siguen produciéndose en oleadas epidémicas, y en el que existe una gran incertidumbre sobre su evolución futura, es fundamental no solo conocer el riesgo individual de cada paciente mediante scores o escalas de gravedad (30), sino también identificar los grupos clínicos de riesgo en los diferentes ámbitos sanitarios. Aunque se desconocen los mecanismos fisiopatológicos subyacentes a cada fenotipo, es evidente que pertenecer a uno u otro conlleva desenlaces diversos (9). Esto permitiría diseñar estrategias para abordar cada paciente de forma individual en función del riesgo del paciente, del nivel asistencial en el que se produzca la atención y el momento de saturación del sistema sanitario. En la atención prehospitalaria, la detección precoz de enfermedades tiempo-dependientes constituye un reto fundamental y permite individualizar la monitorización, la pauta de medidas terapéuticas iniciales y el destino del paciente, lo que potencialmente podría modificar el curso de la enfermedad.

Nuestro estudio presenta distintas limitaciones. En primer lugar, nuestra cohorte puede tener un sesgo de selección, ya que la muestra fue obtenida por criterios de oportunidad, incluyendo solo pacientes atendidos y transferidos por el SEM, descartando pacientes que acudieron por sus medios al SUH. Para reducir el sesgo, se recogió a pacientes de zonas urbanas y rurales, 24 horas al día, 7 días a la semana durante todo el periodo de estudio y con asignación a hospitales de diferente formación. En segundo lugar, se trata de un estudio retrospectivo, lo que ha podido significar la pérdida de alguna variable clínica que posteriormente se ha demostrado importante con la evolución de la enfermedad y el conocimiento clínico adquirido. Por otro lado, cabe señalar que no se ha incluido la variable clínica presión arterial en

nuestro estudio, ya que cuando el paciente era remitido en una USVB al hospital, los signos vitales de referencia eran los transmitidos por teléfono, y en caso de traslado en una USVA, no se tomaba en todos los pacientes debido a la alta transmisibilidad de la enfermedad sumado al desconocimiento sobre el riesgo de transmisión por contacto, dando prioridad al traslado inmediato. De igual modo, algunos signos y manifestaciones clínicas (ej. auscultación pulmonar) solo fue posible evaluarlos cuando había un médico en la escena, lo que consideramos puede ser un sesgo de información. Los problemas de falta de información respecto algunas variables probablemente pudieron haber implicado una subestimación de la verdadera sensibilidad de la sospecha prehospitalaria de COVID-19. Además, no se dispone de información en cuanto a la situación de la limitación del esfuerzo terapéutico o situación paliativa o terminal de los pacientes, lo que también ha podido interferir en la valoración de los pacientes. Finalmente, los datos de este estudio, al tratarse de un solo país, deberían considerarse junto con los datos recopilados en otros entornos para dilucidar su impacto clínico en la atención prehospitalaria. España está sufriendo un envejecimiento demográfico más rápido que el resto de los países de la comunidad europea, siendo Castilla y León la comunidad con una edad media más alta, hecho que va en consonancia con los datos obtenidos en nuestro estudio. La progresión natural de la COVID-19 a lo largo del tiempo podría provocar cambios en los fenotipos y requerirá más estudios.

En conclusión, los pacientes con COVID-19 valorados por los SEM y transferidos al SUH se pueden clasificar en cuatro fenotipos con diferentes consideraciones clínicas y respecto al pronóstico. Mediante el fenotipado a pie de cama, los profesionales

sanitarios pueden discriminar a nivel prehospitalario el riesgo y las implicaciones futuras con datos más sólidos, lo que ayudaría en el proceso de toma de decisiones con el adecuado uso de recursos, como el nivel de monitorización, la necesidad de ventilación mecánica o el traslado de forma inmediata al hospital.

Bibliografía

1. Wu Z, McGoonan JM. Characteristics of and important lessons from the Coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak in China: Summary of a report of 72 314 cases from the Chinese center for disease control and prevention. *JAMA*. 2020;323:1239-42.
2. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. 2020;395:497-506.
3. Situación actual. Gob.es. (Consultado 11 Febrero 2022). Disponible en: https://www.sanidad.gob.es/profesionales/saludPublica/ccayes/alertasActual/nCov/documentos/Actualizacion_562_COVID-19.pdf
4. Truog RD, Mitchell C, Daley GQ. The toughest triage - allocating ventilators in a pandemic. *N Engl J Med*. 2020;382:1973-5.
5. Rello J, Van Engelen T, Alp E, Calandra T, Cattoir V, Kern W. Towards precision medicine in sepsis: a position paper from the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases. *Clin Microbiol Infect*. 2018;24:1264-72.
6. König IR, Fuchs O, Hansen G, von Mutius E, Kopp MV. What is precision medicine? *Eur Respir J*. 2017;50:1700391.
7. Rello J, Storti E, Belliato M, Serrano R. Clinical phenotypes of SARSCoV-2: implications for clinicians and researchers. *Eur Respir J*. 2020;55:2001028.
8. Azoulay E, Zafrani L, Mirouse A, Lengliné E, Darmon M, Chevret S. Clinical phenotypes of critically ill COVID-19 patients. *Intensive Care Med*. 2020;46:1651-2.

9. Gutiérrez-Gutiérrez B, Del Toro MD, Borobia AM, Carcas A, Jarrín I, Yllescas M. Identification and validation of clinical phenotypes with prognostic implications in patients admitted to hospital with COVID-19: a multicentre cohort study. *Lancet Infect Dis.* 2021;21:783-92.
10. Luszczek ER, Ingraham NE, Karam BS, Proper J, Siegel L, Helgeson ES, et al. Characterizing COVID-19 clinical phenotypes and associated comorbidities and complication profiles. *PLoS One.* 2021;16:e0248956.
11. Spangler D, Blomberg H, Smekal D. Prehospital identification of Covid-19: an observational study. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med.* 2021;29:3.
12. Fernandez AR, Crowe RP, Bourn S, Matt SE, Brown AL, Hawthorn AB. COVID-19 preliminary case series: Characteristics of EMS encounters with linked hospital diagnoses. *Prehosp Emerg Care.* 2021;25:16-27.
13. Jaffe E, Sonkin R, Strugo R, Zerath E. Evolution of emergency medical calls during a pandemic – An emergency medical service during the COVID-19 outbreak. *Am J Emerg Med.* 2021;43:260-6.
14. Katayama Y, Kiyohara K, Kitamura T, Hayashida S, Shimazu T. Influence of the COVID-19 pandemic on an emergency medical service system: a population-based, descriptive study in Osaka, Japan. *Acute Med Surg.* 2020;7:e534.
15. Husson F, Le S, Pages J. Exploratory multivariate analysis by example using R. 2^a ed. Filadelfia, PA: Chapman & Hall/CRC; 2017.
16. Von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtzsche PC, Vandenbroucke JP. The strengthening the reporting of observational studies in epidemiology (STROBE)

statement: guidelines for reporting observational studies. *J Clin Epidemiol.* 2008; 61:344-9.

17. Sudre CH, Lee KA, Lochlainn MN, Varsavsky T, Murray B, Graham MS, et al. Symptom clusters in COVID-19: A potential clinical prediction tool from the COVID Symptom Study app. *Sci Adv.*2021;7:eabd4177.

18. Rubio-Rivas M, Corbella X, Mora-Luján JM, Loureiro-Amigo J, López-Sampalo A, Yera-Bergua C. Predicting clinical outcome with phenotypic clusters in COVID-19 pneumonia: An analysis of 12,066 hospitalized patients from the Spanish Registry SEMI-COVID. *J Clin Med.* 2020;9:3488.

19. Becerra-Muñoz VM, Núñez-Gil IJ, Eid CM, García-Aguado M, Romero R, Huang J, et al. Clinical profile and predictors of in-hospital mortality among older patients hospitalised for COVID-19. *Age Ageing.* 2021;50:326-34.

20. Fisman DN, Bogoch I, Lapointe-Shaw L, McCready J. Risk Factors Associated With Mortality Among Residents With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in Long-term Care Facilities in Ontario, Canada. *JAMA Netw Open.* 2020;3:e2015957.

21. Kamran SM, Mirza ZEH, Moeed HA, Naseem A, Hussain M, Fazal IS. CALL score and RAS score as predictive models for Coronavirus disease 2019. *Cureus.* 2020;12:e11368.

22. Kotfis K, Williams-Roberson S, Wilson JE, Dabrowski W, Pun BT, Ely EW. COVID-19: ICU delirium management during SARS-CoV-2 pandemic. *Crit Care.* 2020;24:176.

23. Emanuel EJ, Persad G, Upshur R, Thome B, Parker M, Glickman A. Fair allocation of scarce medical resources in the time of Covid-19. *N Engl J Med.* 2020;382:2049-55.

24. Sinha P, Calfee CS, Cherian S, Brealey D, Cutler S. Prevalence of phenotypes of acute respiratory distress syndrome in critically ill patients with COVID-19: a prospective observational study. *Lancet Respir Med.* 2020;8:1209-18.
25. Larsson E, Brattström O, Agvald-Öhman C, Grip J, Campoccia Jalde F, Strålin K. Characteristics and outcomes of patients with COVID-19 admitted to ICU in a tertiary hospital in Stockholm, Sweden. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2021;65:76-81.
26. Porta-Etessam J, Núñez-Gil IJ, González García N, Fernandez-Perez C, Viana-Llamas MC, Eid CM. COVID-19 anosmia and gustatory symptoms as a prognosis factor: a subanalysis of the HOPE COVID-19 (Health Outcome Predictive Evaluation for COVID-19) registry. *Infection.* 2021;49:677-84.
27. De Melo GD, Lazarini F, Levallois S, Hautefort C. COVID-19-related anosmia is associated with viral persistence and inflammation in human olfactory epithelium and brain infection in hamsters. *Sci Transl Med.* 2021;13:eabf83.
28. Cheung KS, Hung IFN, Chan PPY, Lung KC, Tso E, Liu R. Gastrointestinal manifestations of SARS-CoV-2 infection and virus load in fecal samples from a Hong Kong cohort: Systematic review and meta-analysis. *Gastroenterology.* 2020;159:81-95.
29. Redd WD, Zhou JC, Hathorn KE, McCarty TR, Bazarbashi AN, Thompson CC. Prevalence and characteristics of gastrointestinal symptoms in patients with severe acute respiratory syndrome Coronavirus 2 infection in the United States: A multicenter cohort study. *Gastroenterology.* 2020;159:765-767.e2.
30. Berenguer J, Borobia AM, Ryan P, Rodríguez-Baño J. Development and validation of a prediction model for 30-day mortality in hospitalised patients with COVID-19: the COVID-19 SEIMC score. *Thorax.* 2021;76:920-9.

Conflicto de intereses

Todos los autores firmantes cumplen con los requisitos de autoría y han declarado la inexistencia de posibles conflictos de interés.

Financiación

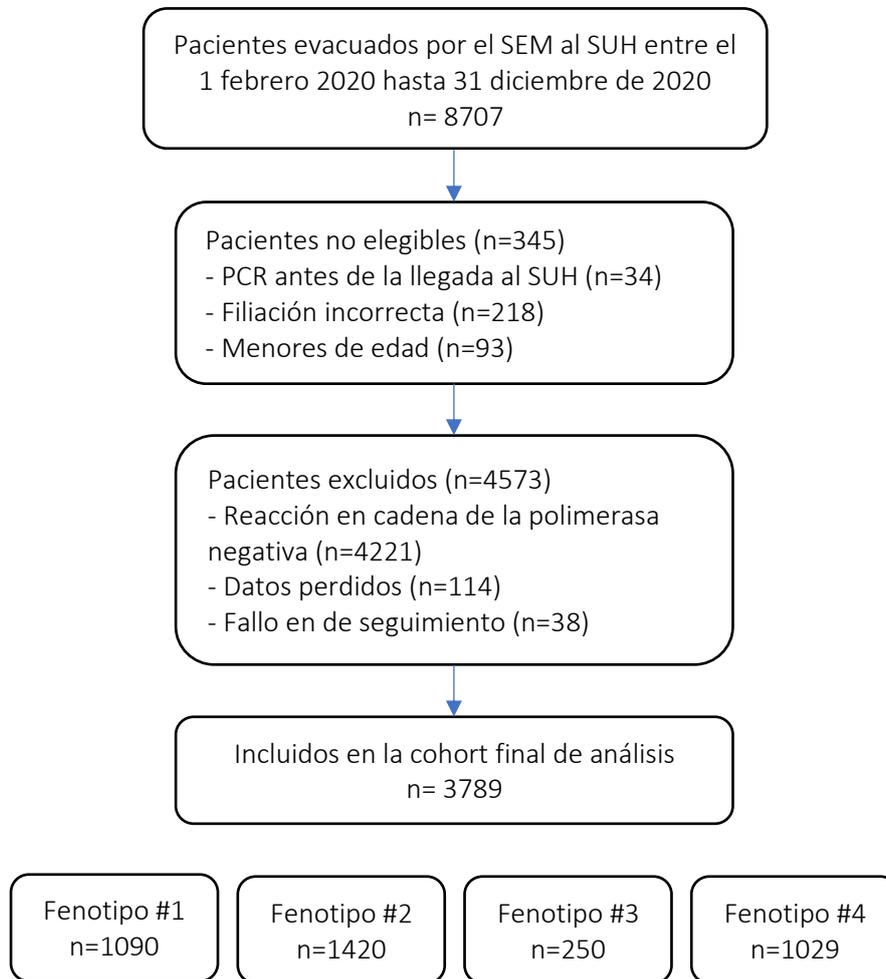
Esta investigación ha recibido el apoyo de la Gerencia Regional de Salud de Castilla y León (SACYL) para proyectos de investigación en enfermedad COVID-19, con número de registro GRS COVID 7/A/20, IP: Francisco Martín-Rodríguez.

Adenda

Amanda Francisco Amador, Ana Isabel Rubio Babiano, Carlos Sanz de la Morena, Enrique Castro Portillo, Irene Cebrián Ruíz, José Antonio Estévez Baldo, José L. Martín-Conty, José R. Oliva Ramos, Laura Melero Guijarro, María Gabriela Núñez Toste, Rodrigo Enríquez de Salamanca Gambarra, Rosario García Álvarez, Teresa de la Torre de Dios y Virginia Carbajosa Rodríguez.

TABLAS Y FIGURAS

Figura 1. Diagrama de flujo de los participantes en el estudio



Abreviaturas: SEM: servicio de emergencias médicas; SUH: servicio de urgencias hospitalarias; PCR: parada cardio-respiratoria.

Tabla 1. Características clínico-epidemiológicas de los pacientes con COVID-19

Variables *	Fenotipos				Valor p
	#1	#2	#3	#4	
N	1090 (28.7)	1420 (37.4)	250 (6.6)	1029 (27.1)	
Epidemiología					
Sexo: mujer	435 (39.9)	736 (51.8)	145 (58.0)	542 (52.7)	<0.001
Edad (años)	67 [55-76]	79 [66-88.]	74 [59-85]	86 [81-90]	<0.001
Zona: urbana	648 (59.4)	649 (45.7)	139 (55.6)	512 (49.8)	<0.001
Residencias: si	60 (5.50)	447 (31.5)	55 (22.0)	661 (64.2)	<0.001
Manifestaciones clínicas					
Anosmia y/o ageusia	16 (1.47)	1346 (94.8)	2 (0.80)	11 (1.07)	0.001
Disnea	484 (44.4)	4 (0.28)	51 (20.4)	495 (48.1)	<0.001
Desaturación	196 (18.0)	14 (0.99)	37 (14.8)	599 (58.2)	<0.001
Tos	194 (17.8)	3 (0.21)	44 (17.6)	132 (12.8)	<0.001
Hemoptisis	39 (3.58)	0 (0.0)	2 (0.80)	21 (2.04)	<0.001
Crepitantes	125 (11.5)	3 (0.21)	23 (9.2)	145 (14.1)	<0.001
Roncus	20 (1.83)	0 (0.0)	6 (2.4)	72 (7.0)	<0.001
Sibilantes	16 (1.47)	1 (0.07)	2 (0.8)	19 (1.85)	<0.001
Taquipnea	98 (8.99)	1 (0.07)	15 (6.0)	210 (20.4)	<0.001
Dolor costal	76 (6.97)	0 (0.0)	6 (2.4)	32 (3.11)	<0.001
Fiebre	489 (44.9)	12 (0.85)	91 (36.4)	334 (32.5)	<0.001
Cefalea	41 (3.76)	2 (0.14)	8 (3.2)	18 (1.75)	<0.001
Astenia	228 (20.9)	29 (2.04)	55 (22.0)	160 (15.5)	<0.001
Taquicardia	62 (5.69)	5 (0.35)	14 (5.6)	7 (5.54)	<0.001
Dolor precordial	88 (8.07)	0 (0.0)	10 (4.0)	22 (2.14)	<0.001
Síncope	68 (6.24)	6 (0.42)	27 (10.8)	56 (5.44)	<0.001
Dolor abdominal	0 (0.0)	0 (0.0)	71 (28.4)	3 (0.29)	<0.001
Diarrea	2 (0.18)	0 (0.0)	149 (59.6)	9 (0.87)	0.001
Náuseas y/o vómitos	2 (0.18)	0 (0.0)	103 (41.2)	4 (0.39)	0.001
Alteración NC	55 (5.05)	3 (0.21)	27 (10.8)	223 (21.7)	0.001
Clínica urinaria	28 (2.57)	13 (0.92)	9 (3.6)	73 (7.09)	0.001
Claudicación familiar	14 (1.28)	10 (0.7)	2 (0.8)	3 (0.29)	0.062
Comorbilidades					
Dislipemia	314 (28.8)	522 (36.8)	97 (38.8)	456 (44.3)	<0.001
Hipertensión	391 (35.9)	821 (57.8)	147 (58.8)	815 (79.2)	<0.001
E. mental	158 (14.5)	350 (24.6)	55 (22.0)	351 (34.1)	<0.001
Tabaquismo	111 (10.2)	127 (8.94)	18 (7.2)	57 (5.54)	<0.001
Patología tiroidea	102 (9.36)	199 (14.0)	30 (12.0)	117 (11.4)	0.004
Obesidad	130 (11.9)	176 (12.4)	36 (14.4)	117 (11.4)	0.593
SIDA	1 (0.09)	4 (0.28)	0 (0.0)	0 (0.0)	0.349
Cáncer metastásico	16 (1.47)	17 (1.2)	3 (1.2)	13 (1.26)	0.947
E. hepática grave	24 (2.2)	32 (2.25)	4 (1.6)	26 (2.53)	0.841
Neoplasia	117 (10.7)	188 (13.2)	31 (12.4)	153 (14.9)	0.040
Leucemia	18 (1.65)	15 (1.06)	4 (1.6)	10 (0.97)	0.407
Linfoma	7 (0.64)	7 (0.49)	3 (1.2)	4 (0.39)	0.376
DM complicada	17 (1.56)	60 (4.23)	14 (5.6)	98 (9.52)	<0.001
E. renal	37 (3.39)	205 (14.4)	41 (16.4)	279 (27.1)	<0.001
Hemiplejía	8 (0.73)	23 (1.62)	6 (2.4)	69 (6.71)	<0.001
DM no complicada	139 (12.8)	290 (20.4)	41 (16.4)	250 (24.3)	<0.001
E. hepática leve	25 (2.29)	39 (2.75)	15 (6.0)	33 (3.21)	0.017
Úlcera gástrica	15 (1.38)	36 (2.54)	5 (2.0)	48 (4.66)	<0.001

E. tejido conectivo	32 (2.94)	63 (4.44)	10 (4.0)	38 (3.69)	0.275
EPOC	103 (9.45)	120 (8.45)	11 (4.40)	150 (14.6)	<0.001
Demencia	16 (1.47)	318 (22.4)	31 (12.4)	458 (44.5)	<0.001
ICTUS	35 (3.21)	135 (9.51)	26 (10.4)	190 (18.5)	<0.001
E. venosa periférica	49 (4.5)	112 (7.89)	27 (10.8)	139 (13.5)	<0.001
Insuficiencia cardiaca	44 (4.04)	172 (12.1)	32 (12.8)	274 (26.6)	<0.001
CI	48 (4.4)	120 (8.45)	22 (8.8)	172 (16.7)	<0.001

Abreviaturas: RIC: rango intercuartil; NC: nivel de conciencia; E: enfermedad; SIDA: síndrome de inmunodeficiencia humana adquirida; DM: diabetes mellitus; EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; CI: cardiopatía isquémica.

* Valores expresados como número total (fracción) y medianas [percentil 25-75], según corresponda.

Tabla 2. Variables de seguimiento hospitalario

Variables *	Fenotipos			
	#1	#2	#3	#4
N	1090 (28.7)	1420 (37.4)	250 (6.6)	1029 (27.1)
Ingreso	774 (71.0)	1094 (77.0)	179 (71.6)	901 (87.6)
Ventilación mecánica	107 (9.8)	79 (5.6)	14 (5.6)	29 (2.8)
UCI	121 (11.1)	71 (5.0)	14 (5.6)	26 (2.5)
Mortalidad 1-día	21 (1.9)	52 (3.7)	10 (4.0)	107 (10.4)
Mortalidad 2-días	34 (3.1)	78 (5.5)	12 (4.8)	149 (14.5)
Mortalidad 3-días	43 (3.9)	107 (7.5)	14 (5.6)	192 (18.7)
Mortalidad 7-días	73 (6.7)	192 (13.5)	21 (8.4)	330 (32.1)
Mortalidad 14-días	97 (8.9)	280 (19.7)	34 (13.6)	420 (40.8)
Mortalidad 21-días	110 (10.1)	310 (21.8)	35 (14.0)	443 (43.1)
Mortalidad 28-días	120 (11.0)	331 (23.3)	37 (14.8)	461 (44.8)

Abreviaturas: UCI: unidad de cuidados intensivos.

* Valores expresados como número total (fracción).

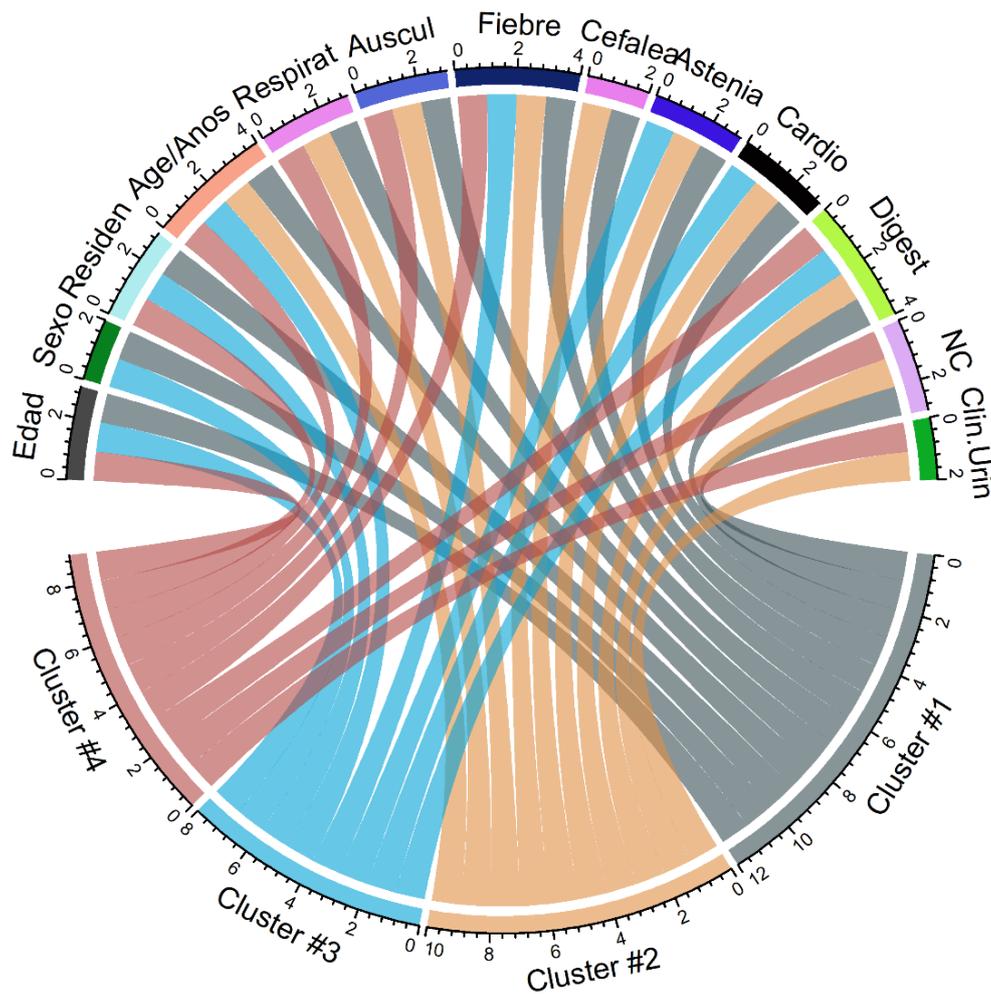


Figura 2. Diagrama de cuerdas de la distribución de grupos de variables en los fenotipos.

Las variables se agrupan en categorías. Los fenotipos se muestran en diferentes colores. Para cada fenotipo, si una variable media (para variables continuas) o proporción (para variables categóricas) es significativamente diferente a la media o proporción en el total, una cinta conecta el fenotipo y el grupo variable. El ancho de las cintas se correlaciona con el número de variables que son significativamente diferentes de los de la cohorte de derivación para ese fenotipo.

Abreviaturas: Residen: residencias; Respirat: respiratorio (incluye: disnea, desaturación, dolor costal, taquipnea y hemoptisis); Auscul: auscultación patológica (incluye: roncus, sibilantes y crepitantes); Age/Anos: Ageusia y/o anosmia; Cardio: cardiológico (incluye: taquicardia, dolor torácico y síncope); Digest: digestivo (incluye: abdominalgia, nauseas, vómitos y diarrea); NC: alteraciones del nivel de conciencia; Clin. Urin: clínica urinaria.

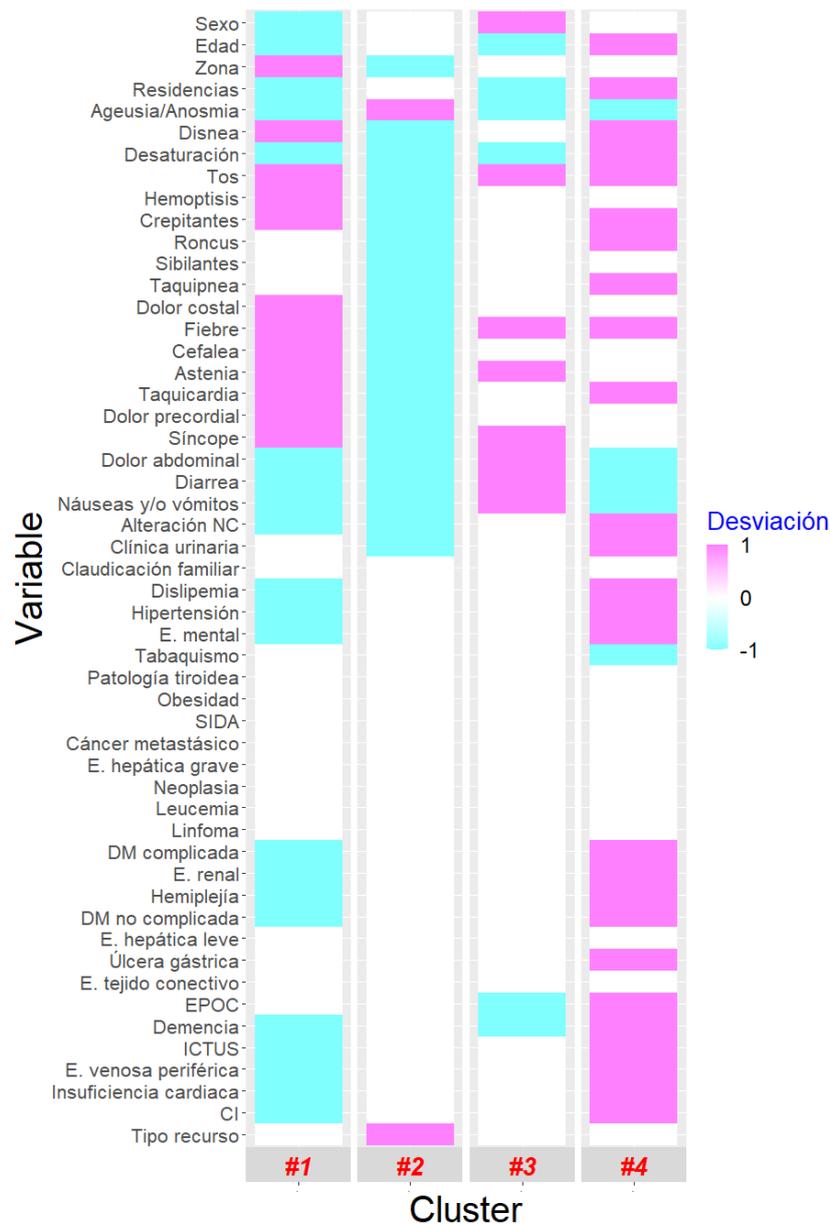


Figura 3. Mapa de calor.

Mapa de calor para las variables de acuerdo con los fenotipos. Para cada fenotipo, si el valor medio de una variable (para variables continuas) o proporción (para variables categóricas) en el cluster es significativamente diferente a la media o proporción, respectivamente, en la cohorte total, se grafica el desvío, positivo (rojo) o negativo (azul) de dicha variable en el cluster, respecto de la cohorte total.

Abreviaturas: NC: nivel de conciencia; E: enfermedad; SIDA: síndrome de inmunodeficiencia humana adquirida; DM: diabetes mellitus; EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; CI: cardiopatía isquémica.

DISCUSIÓN

5. DISCUSIÓN

Nuestros resultados aportan unas herramientas que ayudan a identificar el pronóstico del paciente infectado por SARS-CoV2 en el ámbito prehospitalario. El reconocimiento de pacientes con alto riesgo de deterioro es una estrategia clave para el manejo de una enfermedad tan prevalente como es la COVID-19 (222), con una importante tasa de ingresos y de morbilidad (122) (223); y pueden convertirse en un instrumento muy útil para los médicos que trabajan en primera línea, tanto en el servicio de emergencias prehospitalario, como en el servicio de urgencias hospitalario. Esto nos ayudaría a dar un primer nivel de prioridad, a orientar la ubicación de estos pacientes en el nivel asistencial más adecuado para el mismo y adelantarnos a sus necesidades. En resumen, ayudar en la decisión médica con mejor criterio y eficiencia.

En primer lugar, hemos sido capaces de desarrollar y validar una escala basada en variables recogidas solamente durante la consulta telefónica de un CCU que permite estratificar el riesgo de mortalidad a 2 días en pacientes con sospecha de enfermedad por COVID-19.

Según nuestros datos, aquellos pacientes con más de 70 años reciben una mayor puntuación en la escala, confirmando la asociación de la mortalidad por infección por COVID-19 con los grupos de edad más avanzados (124) aunque sin estar asociado a un mayor grado de comorbilidad, como podría esperarse. Si bien la edad por si sola se confirma como uno de los factores de riesgo independiente de mortalidad, es evidente que los pacientes de estos grupos de población tienen una

mayor discapacidad y dependencia (224). Desde el inicio de la pandemia se ha asociado la mortalidad al vivir en instituciones cerradas, que es otro de los factores de riesgo presente en los pacientes de mayor edad. Este hecho hace que las personas que viven en este tipo de centros, en comparación con los ancianos que viven en sus domicilios, tienen una probabilidad cinco veces mayor de morir por COVID-19 (126) (118) debido en gran medida a la concentración de personas en espacios cerrados, la exposición de los convivientes con los trabajadores potencialmente infectados y la dificultad en muchos casos de mantener el distanciamiento social.

En cuanto a la síntomas y signos analizados, hemos observado que las alteraciones respiratorias, como la desaturación de oxígeno y el presentar roncus en la auscultación pulmonar se asoció de forma independiente con un mal pronóstico a corto plazo. En relación con estos hallazgos, se ha observado que la alteración en la auscultación pulmonar como la presencia de crepitantes se ha asociado con la mortalidad hospitalaria (70), lo que nos lleva a pensar que la aparición de roncus puede asociarse con una mortalidad a corto plazo y la presencia de crepitantes con la mortalidad a largo plazo. Lo que sí es evidente que las alteraciones en la auscultación pulmonar pueden significar un peor pronóstico en este tipo de pacientes (76) (225).

Los otros dos parámetros que se asocian con una mayor mortalidad son la taquipnea y el bajo nivel de conciencia, los cuales clásicamente forman parte de diferentes escalas de valoración del riesgo de los pacientes, como por ejemplo en las escalas de riesgo temprano, en las que tanto las alteraciones de la frecuencia respiratoria, la alteración del nivel de conciencia y la mencionada desaturación de

oxígeno puntúan en la mayoría de ellas (226) (227) (228). El único factor protector obtenido en el desarrollo de la escala es el de vivir en zonas rurales, lo cual ha sido descrito (229) (230), lo que apoyaría la teoría, propuesta en los inicios de la pandemia por COVID-19, que vivir en una zona rural ha podido generar una protección frente a la infección, que se podría atribuir tanto al distanciamiento social existente en estas áreas geográficas, como a la baja densidad de población de las mismas.

Las ABC globales de los grupos de validación se encuentran todas ellas por encima de 0,7, y su capacidad de discriminación del riesgo se mantiene en el grupo en el que se confirmó la infección por el SARS-CoV-2 a nivel hospitalario. Por lo tanto, el modelo generado, y la subsiguiente escala es una buena herramienta, no solo para los pacientes con sospechas de infección por COVID-19, sino también para los pacientes que realmente padecen la infección por COVID-19. Con el desarrollo de la pandemia, el acceso cada vez más frecuente a las pruebas de detección molecular, o el uso masivo de pruebas de antígenos, ha propiciado que desde atención primaria e incluso por parte de los SEMP (231), muchos pacientes ya son trasladados con la confirmación del diagnóstico, lo que puede conferir mayor utilidad a la escala.

El hecho de tener una herramienta capaz de caracterizar el riesgo de muerte precoz en las categorías bajo, intermedio y alto para los pacientes valorados por los CEE, tanto con sospecha de infección como con infección confirmada por COVID-19, sería de gran utilidad para mantener el rendimiento y la calidad del servicio (216). El riesgo bajo mantiene una excelente sensibilidad tanto en el global de los pacientes como en los pacientes con infección por SARS-CoV-2, lo que nos permite discriminar a

los pacientes más leves de forma muy segura, algo que siempre persiguen este tipo de escalas en el ámbito de las urgencias (232) (233).

En el segundo de nuestros estudios, analizamos la capacidad pronóstica de la relación entre la saturación de oxígeno y la fracción inspirada de oxígeno (SpO_2/FiO_2) y el índice ROX ($[SpO_2/FiO_2]/$ frecuencia respiratoria) durante el contacto inicial con el SUH en pacientes confirmados con COVID-19, como predictores de deterioro rápido y requerimiento de VMI. En el presente estudio, hemos encontrado que la relación SpO_2/FiO_2 tiene una mejor precisión en la predicción de VMI que el índice ROX, tanto a nivel global como por rango de edad.

Por un lado, la tasa de VMI fue del 10,1% de la cohorte final, porcentaje similar al observado en otros estudios (13%) (234). La mortalidad hospitalaria de los pacientes con VMI resultó del 35,3%, porcentaje ligeramente inferior al de este estudio observacional, quizás porque nuestro porcentaje de pacientes ancianos es menor. Debido a que la mayoría de los pacientes no fueron ventilados con VMI, en términos absolutos, fallecieron más pacientes sin VMI ($n = 178$) que con ella ($n = 73$). Hemos encontrado predictores independientes de VMI como: no tener demencia y no vivir en residencias de ancianos como se esperaba, y otros como el sexo femenino, así como la presencia de una mediana de edad mayor (68 vs 66 años, $p < 0,001$) como se muestra en investigaciones previas (235). Curiosamente, el índice de comorbilidad de Charlson no fue un factor decisivo entre los pacientes con VMI y VMNI.

La pandemia de COVID-19 ha creado una presión significativa sobre los sistemas de salud, y la carga del sufrimiento de los pacientes también ha afectado la

disponibilidad de recursos como los ventiladores (119) (235). Ante la situación de excepcionalidad, desde los grupos de ética de las sociedades médicas se impulsa un trabajo de consenso con el objetivo de encontrar algunas respuestas entre el aumento de personas con necesidades de cuidados intensivos y la disponibilidad efectiva de medios (120) (143) (236). Esto ciertamente muestra la necesidad de un triaje adecuado de pacientes para optimizar los recursos disponibles.

Diferentes estudios han demostrado que las puntuaciones de alerta temprana que se aplican habitualmente, como la Early Warning Score Modificada y la puntuación del Quick- Sequential Organ Failure Assessment fueron inadecuadas para predecir con precisión la insuficiencia respiratoria en pacientes con COVID-19 (237) (238). Por un lado, datos recientes indicaron que el índice ROX tenía una utilidad moderada para predecir la VMI en pacientes infectados con COVID-19, especialmente en casos con insuficiencia respiratoria moderada a aguda (239). Sulimán et al. (163) en un estudio llevado a cabo sobre una muestra pequeña (69 pacientes) mostró que el valor del ABC del índice de ROX, como predictor de VMI, en el primer día de ingreso en condiciones fuera de la UCI fue de 0,897, aunque sus resultados parecen prometedores, es necesario hacer una validación de los mismos con tamaños muestrales más grandes y en pacientes con diversos grados de gravedad para respaldar estos resultados. Por otra parte, estudios previos a la pandemia demostraron que, en insuficiencia respiratoria aguda hipoxémica (240), el valor del cociente SpO_2/FiO_2 sirve como control durante la ventilación mecánica no invasiva (241), o como medida sustituta para el cálculo de la puntuación de evaluación de la insuficiencia orgánica relacionada con la sepsis cuando la presión parcial de oxígeno en la sangre arterial no está disponible (196). Sin embargo,

la evidencia relacionada con el COVID-19 es más limitada. En este sentido, Catoire et al. ha sugerido que el cociente SpO_2/FiO_2 es una herramienta fiable para el cribado de hipoxemia en el triaje de pacientes a urgencias con síntomas respiratorios (171). Asimismo, Lu et al. han demostrado que podría utilizarse para mejorar el ajuste temprano del tratamiento, como la ventilación mecánica no invasiva, la oxigenoterapia con cánula nasal de alto flujo y la oxigenación por membrana extracorpórea, en la UCI (170). Sin embargo, aún no se ha postulado como un claro predictor de intubación orotraqueal.

Hay algunos modelos novedosos que predicen, con ABC similares a las de la relación SpO_2/FiO_2 descrita aquí, la necesidad de una VMI en pacientes con COVID-19, pero estas puntuaciones requieren una muestra de sangre que no puede estar disponible inmediatamente después de la admisión al Servicio de Urgencias (242). Se basan en dos puntajes predictivos, uno basado en la Interleucina-6 y el otro en la relación Neutrófilos/Linfocito, utilizando las siguientes variables: frecuencia respiratoria, relación SpO_2/FiO_2 y deshidrogenasa láctica (LDH).

Durante la pandemia se ha puesto mucho énfasis en la llamada hipoxemia silenciosa, que se caracteriza por una disociación entre la SpO_2 y la dinámica ventilatoria (243) (244). La respuesta ventilatoria a la hipoxemia es muy variable y suele observarse en personas que prácticamente no aumentan su ventilación cuando su oxígeno disminuye (158) (159) (245). Esta fisiopatología única de la enfermedad podría explicar una disminución en la precisión diagnóstica del índice ROX en comparación

con SpO₂/FiO₂, aunque esto también podría verse afectado por una evaluación subestimada/incorrecta de las frecuencias respiratorias.

La evaluación del estado de oxigenación de los pacientes críticos es de suma importancia para planificar las intervenciones y el pronóstico. Demostramos el valor pronóstico de SpO₂/FiO₂ en pacientes con COVID-19 donde su trayectoria decreciente se asoció directamente con la edad y un mayor riesgo de deterioro y mortalidad. Estos resultados apoyan los publicados por Lu et al. y Catoire et al (170) (171).

Una variable de especial interés a tener en cuenta a la hora de interpretar el cociente SpO₂/FiO₂ es la edad (246) (247). La relación SpO₂/FiO₂ se predice con mayor claridad en pacientes más jóvenes (<40 años); una razón de ello podría encontrarse en el hecho de que las comorbilidades preexistentes pueden no representar una limitación para la intubación orotraqueal, lo que se traduce en una mayor correlación entre el valor del cociente y el requerimiento de VMI. El índice debe utilizarse con mayor cautela en el grupo de mayores de 70 años.

Para determinar en qué medida el cociente podría ser útil como herramienta para predecir desenlaces, hemos optado por clasificar a los pacientes en tres grupos, con puntos de corte de SpO₂/FiO₂ previamente considerados para la determinación de los grupos de riesgo de mortalidad (169). Nuestros resultados muestran que debemos realizar un estudio más detallado de los pacientes de riesgo intermedio (SpO₂/FiO₂ 101-426) y alto (SpO₂/FiO₂ 50-100), ya que estos grupos representan un mayor requerimiento de VMI (25% y 44%, respectivamente) frente al grupo de bajo riesgo (SpO₂/FiO₂: 427-476, con un 5% de pacientes con VMI).

Durante la pandemia por COVID-19 se ha hablado mucho sobre la importancia de evitar la realización de procedimientos emergentes debido al riesgo de transmisión viral al personal de salud (237). Por tanto, un modelo muy específico puede evitar intubaciones innecesarias (248). Esto le da aún más valor a la realización del cociente SpO₂/FiO₂, pues hemos obtenido para ella una especificidad de 89,49 (IC 95%: 87,65-91,32). Estos datos reafirman la capacidad predictiva del cociente SpO₂/FiO₂, un dato crucial durante las fases de extrema presión asistencial, cuando fue necesario, en numerosas ocasiones, seleccionar la prioridad de intubación o, en el peor de los casos, decidir qué pacientes cumplían más los criterios para ella. El cociente SpO₂/FiO₂ puede ayudar en el proceso crítico de toma de decisiones, representando una herramienta fácil de implementar en el sistema que puede aclarar las intervenciones necesarias a realizar.

Por último, el tercero de nuestros trabajos trató de explorar la posibilidad de desarrollar un fenotipado de pacientes infectados por el COVID-19 a través de la información disponible únicamente en la atención prehospitalaria (datos sociodemográficos, comorbilidades, y signos y síntomas en la presentación), evaluando su reproducibilidad y correlación con el pronóstico.

Hasta donde sabemos, es el primer estudio a nivel prehospitalario que describe diferentes fenotipos de pacientes con COVID-19 remitidos al SUH. En el presente estudio hemos identificado cuatro fenotipos a pie de cama basados en el análisis de 52 variables epidemiológicas, clínicas y comorbilidades que se recogen en el primer contacto con el SEM y sin tener en cuenta la variable desenlace.

En relación con la COVID-19, se han notificado fenotipos basados en la autodeclaración de síntomas por parte de pacientes no hospitalizados usando una aplicación móvil (6) y se ha investigado sobre los fenotipos clínicos de enfermedad y neumonía durante el ingreso hospitalario, tanto en la planta de hospitalización como en la UCI (197) (208) (209) (210) (249).

Nuestro estudio ha sido capaz de encontrar 4 fenotipos con peculiaridades clínicas y pronósticas. Destaca que el fenotipo #4, que agrupa a casi un tercio de los pacientes analizados, presenta una mortalidad elevadísima (10,4% ya las 24 horas, llegando al 45% a los 28 días); por lo que pertenecer a este grupo es claramente un factor de riesgo de muy mal pronóstico. En este fenotipo se agrupan los pacientes con factores de riesgo ya descritos desde el inicio de la pandemia, como son: la edad avanzada (123), la institucionalización (126) y los síntomas respiratorios asociados a la desaturación (250). Otro factor que hay que destacar frente al resto de fenotipos es la alteración del nivel de conciencia (251). Esto coincide con las presentaciones clínicas con peor pronóstico obtenidas por otros autores en los estudios de fenotipado hospitalario (208) (209). En relación con los antecedentes personales, destaca la institucionalización y la presencia de mayores factores de comorbilidad como patología cardiovascular, neurodegenerativa o respiratoria (209). Este grupo de pacientes apenas generó ingresos en UCI, explicable por el elevado porcentaje de institucionalizados y de mayor edad en nuestro grupo, ya que ambos factores han sido una limitación para el ingreso en este tipo de unidades (235).

Del resto de los fenotipos analizados, se ha observado que el menos adverso, el #1, corresponde al grupo de menor edad y de menor mortalidad global por cualquier causa en todos los tramos temporales analizados (252). Este fenotipo se caracteriza porque la fiebre, la disnea, la astenia y la desaturación son los síntomas más prevalentes. Existe un claro predominio del género masculino y se caracteriza por su baja comorbilidad. Como particularidad, es el que genera un mayor número de ingresos en la UCI, lo que coincide con el análisis de otros estudios donde el 80% de los pacientes ingresados en la UCI son varones, con edades jóvenes y sin apenas comorbilidades (253).

El fenotipo más numeroso es el #2 con una edad mediana cercana a los 80 años, pero, a diferencia del fenotipo #4, estos pacientes presentan una sintomatología inicial más benigna. De forma característica, casi la totalidad de los pacientes presentan anosmia y/o ageusia sin que haya casi síntomas respiratorios o sistémicos (254). La patogenia exacta del SARS-CoV-2 que causa trastornos olfativos y gustativos sigue siendo desconocida, pero parece estar relacionada con el pronóstico (254) (255). La anosmia se ha descrito como posible factor de buena predicción en relación con su mecanismo fisiopatológico y parece que en nuestro estudio se confirma en el corto plazo. Sin embargo, llama la atención que la mortalidad del grupo aumenta de forma progresiva hasta superar el 20% a los 28 días, por lo que debe haber otras características como la elevada comorbilidad o factores desconocidos que se sumen a la edad y que impliquen la mala evolución a medio plazo de parte de los individuos de este grupo (123).

Finalmente, se ha identificado un fenotipo (#3) muy poco numeroso en proporción con los otros grupos, que se agrupa en torno a los 75 años y alrededor de una sintomatología digestiva que comprende la diarrea, las náuseas y/o vómitos y el dolor abdominal, con pocos síntomas respiratorios, y un pronóstico leve-moderado, con una mortalidad a las 24 horas de un 4%. En la literatura se reflejan estudios sobre la relación entre los síntomas digestivos y la gravedad del curso clínico de la COVID-19, con resultados variables (86) (256).

Dados los hallazgos obtenidos, inferimos que los pacientes que deben ser controlados más estrechamente desde el principio son los pertenecientes al fenotipo #1. La mortalidad a corto plazo que se ha asociado a este grupo es bajísima, lo que lo distingue del resto, pero, por otra parte, un alto porcentaje de los pacientes incluidos precisará ingreso en UCI. Así mismo, los pacientes con el fenotipo #4, deberían ser monitorizados de cerca durante el ingreso, ya que tienen alto riesgo de deterioro que progresa a muerte desde el mismo momento de la primera atención sanitaria.

En el momento actual de la pandemia, en el que los casos siguen produciéndose en oleadas epidémicas, y en el que existe una gran incertidumbre sobre su evolución futura, es fundamental no sólo conocer el riesgo individual de cada paciente mediante scores o escalas de gravedad (257), sino también identificar los grupos clínicos de riesgo en los diferentes ámbitos sanitarios. Aunque se desconocen los mecanismos fisiopatológicos subyacentes a cada fenotipo, es evidente que pertenecer a uno u otro conlleva desenlaces diversos (209). Esto nos permitiría diseñar estrategias para abordar cada paciente de forma individual en función del riesgo del paciente, del nivel asistencial en el que se produzca la atención y el momento de saturación del sistema

sanitario. En la atención prehospitalaria, la detección precoz de patologías tiempo-dependientes, constituye un reto fundamental y permite individualizar la monitorización, la pauta de medidas terapéuticas iniciales y el destino del paciente, lo que potencialmente podría modificar el curso de la enfermedad.

La investigación futura debe basarse en la capacidad para distinguir y descomponer los fenotipos que interactúan, perfeccionar sus definiciones y criterios, desarrollar enfoques estandarizados de detección y evaluación de riesgos, y conocer las intervenciones que pueden prevenir la aparición de posibles resultados adversos relacionados con el evento índice. La identificación de éstos y la aplicación de un enfoque personalizado beneficiaría la optimización de las terapias y mejoraría los resultados.

5.1. Limitaciones y perspectivas de futuro

En primer lugar, se trata de un estudio retrospectivo, lo que ha podido significar la pérdida de algunos signos y síntomas que se han demostrado importantes con el curso de la enfermedad y el conocimiento adquirido a nivel clínico día a día, lo que justifica la baja prevalencia de alguno de ellos. De igual modo, algunas manifestaciones clínicas (taquicardia, saturación de oxígeno basal menor del 90% y auscultación pulmonar anormal) solo fue posible evaluarlas cuando en la escena había un médico, lo que consideramos puede ser un sesgo de información. No se ha incluido la variable clínica presión arterial en nuestro estudio, ya que cuando el paciente era remitido en una USVB al hospital, los signos vitales de referencia eran los transmitidos por teléfono,

y en caso de traslado en una USVA, no se tomaba en todos los pacientes debido a la alta transmisibilidad de la enfermedad sumado al desconocimiento sobre el riesgo de transmisión por contacto, dando prioridad al traslado inmediato. Los problemas de falta de información respecto algunas variables probablemente pudieron haber implicado una subestimación de la verdadera sensibilidad de la sospecha prehospitalaria de COVID-19.

En segundo lugar, nuestra cohorte puede tener un sesgo de selección, ya que la muestra fue obtenida por criterios de oportunidad, incluyendo solo pacientes atendidos y transferidos por el SEM, descartando pacientes que acudieron por sus medios al SUH. Para reducir el sesgo, se recogió a pacientes de zonas urbanas y rurales, 24 horas al día, 7 días a la semana durante todo el periodo de estudio y con asignación a hospitales de diferente formación.

En tercer lugar, el estado virológico del SARS-CoV-2 en nuestro estudio se basa en la presencia de una PCR positiva. Es probable que el número de falsos positivos sea pequeño, pero podemos suponer la existencia de falsos negativos, particularmente en los atendidos durante los cuatro días de infección antes del momento de aparición de los síntomas.

En cuarto lugar, la muestra de población recolectada durante este período no puede considerarse representativa de una muestra estándar de pacientes trasladados por un servicio médico de emergencia debido al carácter de la pandemia.

En quinto lugar, si bien el estudio se ha realizado en varias provincias diferentes de Castilla y León, ambas poseen poblaciones muy homogéneas y equiparables, por lo que sería necesario hacer una validación con datos provenientes de entornos más diferentes. Sin embargo, creemos que en general la población española no puede diferir mucho desde un punto de vista epidemiológico a los grupos analizados, por lo que para minimizar el posible sesgo se ha realizado una validación y revalidación en cohortes diferentes.

Otro punto a destacar es que el uso de valores no enteros tanto para los rangos como para la puntuación de la escala desarrollada puede, en cierto modo, dificultar su uso. En este sentido, se está diseñando una aplicación web para poder automatizar su uso y facilitar su exportación a la práctica clínica una vez validada.

Por otro lado, no se dispone de información en cuanto a la situación de la limitación de esfuerzo terapéutico o situación paliativa o terminal de los pacientes, lo que también ha podido interferir en la valoración de los pacientes.

Cabe señalar que los extractores de datos no fueron ciegos. Para asegurar que los resultados no estuvieran sujetos a interpretación, se realizó una doble verificación por parte de un investigador asociado de cada hospital y del investigador principal en los casos que presentaron necesidad de ventilación mecánica invasiva.

En cuanto a la edad, recordar que España está sufriendo un envejecimiento demográfico más rápido que el resto de los países de la comunidad europea, siendo Castilla y León la comunidad con una edad media más alta, hecho que va en

consonancia con los datos obtenidos en nuestro estudio. La progresión natural de la COVID-19 a lo largo del tiempo podría provocar cambios en los fenotipos y requerirá más estudios.

Finalmente, apuntar que estamos ante un estudio retrospectivo, con los inconvenientes metodológicos que ello puede conllevar. En cuanto la pandemia permita que los sistemas de salud funcionen con normalidad, es necesario realizar estudios prospectivos para determinar la verdadera naturaleza de las herramientas aquí analizadas.

Los datos de este estudio, al tratarse de un solo país, deberían considerarse en el futuro junto con los datos recopilados en otros entornos para dilucidar su impacto clínico en la atención prehospitalaria y desarrollar recomendaciones asistenciales y protocolos específicos de actuación en función del fenotipo. Esto nos ayudaría a distinguir la necesidad de una estrategia de tratamiento diferente en función del riesgo de deterioro y, por lo tanto, la necesidad de una atención más personalizada.

En función de los datos obtenidos y del planteamiento inicial de la tesis, nos parecería pertinente poder continuar profundizando sobre algunos aspectos, de esta manera, sería importante poder analizar la utilidad de la herramienta SaO₂/FiO₂ tanto en los servicios de emergencias como en los servicios de urgencias hospitalarias y poder evaluar su validez pronóstica para predecir el riesgo de la necesidad de un manejo avanzado de la vía aérea tanto en la patología COVID-19 como en otras patologías respiratorias agudas.

Otro hecho importante sería poder ampliar la muestra con los nuevos casos de COVID-19 en los que se pudieran incluir y analizar las diferentes variantes y sub-variantes que han ido apareciendo y de esta manera evaluar la evolución tanto de la escala propuesta como de los fenotipos obtenidos.

Por último, creemos que es posible valorar si las herramientas creadas son extrapolables a otras patologías infecciosas que afecten al sistema respiratorio.

CONCLUSIONES

6. CONCLUSIONES

El presente estudio evaluó la posibilidad de desarrollar unas herramientas de alerta precoz con recursos limitados para aquellos pacientes COVID-19 con alto riesgo de deterioro clínico.

Las principales conclusiones de estos estudios son:

1. Existen factores tanto clínicos como epidemiológicos que se asocian con la mortalidad por COVID-19 como son los grupos de edad más avanzados (a partir de los 70 años), o a nivel clínico los pacientes que consultan con taquipnea y bajo nivel de consciencia.
2. Se hallan asociaciones entre el lugar de residencia y el desenlace del paciente: hay relación directa entre los pacientes institucionalizados y la mortalidad. Por el contrario, el vivir en zonas rurales supone un factor protector.
3. A través de una escala a pie de cama derivada a través de variables obtenidas por teléfono, los profesionales pueden discernir de forma muy rápida y efectiva el riesgo real a corto plazo de los pacientes y de esta manera los casos con riesgo bajo podrían ser manejados de forma ambulatoria o mediante recursos más limitados y, en los casos de riesgo medio y riesgo alto, valorar el traslado al hospital de forma inmediata con recursos más avanzados.
4. La relación entre la saturación de oxígeno y la fracción inspirada de oxígeno (SpO_2/FiO_2) es una herramienta simple, no invasiva, rápida y prometedora para predecir el riesgo de ventilación mecánica invasiva en pacientes infectados por SARS-CoV2, realizable tanto en el entorno prehospitalario como en un servicio de urgencias.

5. El uso del cociente SpO_2/FiO_2 puede ayudar a realizar una estimación temprana del grado de hipoxemia en pacientes infectados por COVID-19, incluso en pacientes gravemente enfermos o con alto riesgo de deterioro clínico, pero con baja sospecha inicial de infección; por lo tanto, la supervivencia general podría mejorar. Se ha observado que SpO_2/FiO_2 tiene una mejor precisión que el índice ROX para predecir la VMI. La identificación oportuna de estos casos podría ayudar a mejorar las tasas de supervivencia, junto con la asignación de recursos razonable y adecuada.
6. Los pacientes valorados a pie de cama a nivel extrahospitalario y transferidos al servicio de urgencias hospitalario se pueden clasificar en cuatro claros fenotipos diferentes.
7. Estos fenotipos tienen características comunes diferenciadoras en cuanto a sintomatología y comorbilidades.
8. Estos cuatro fenotipos tienen implicaciones pronósticas comunes al grupo al que pertenecen. Hemos visto que el fenotipo 1 tiene menor mortalidad, causa más ingresos en UCI y más se beneficia de VMI, mientras que el fenotipo 4 presenta mayor mortalidad, siendo el que menos ingresa en UCI y el que menos VMI requiere. Mediante esta herramienta los profesionales sanitarios pueden discriminar el riesgo y las implicaciones futuras con datos más sólidos, ayudando en el proceso de toma de decisiones con el adecuado uso de recursos, como el nivel de monitorización, la necesidad de ventilación mecánica o el traslado de forma inmediata al hospital.

BIBLIOGRAFÍA

7. BIBLIOGRAFÍA

1. Qun L, Xuhua G, Peng W, Xiaoye W, Lei Z, Yeqing T. Early Transmission Dynamics in Wuhan, China, of Novel Coronavirus–Infected Pneumonia. *N Engl J Med*. 2020; 382:1199-207.
2. World health Organization. World health Organization. Organización Mundial de la Salud. [Internet].; 2020 [citado el 19 de Abril de 2022]. Disponible en: <https://www.who.int>.
3. Centro de Coordinación de Alertas y Emergencias Sanitarias. Valoración de la declaración del brote de nuevo coronavirus 2019 (n-CoV) una Emergencia de Salud Pública de Importancia Internacional (ESPII). [Internet].; 2020 [citado el 25 de Abril de 2022]. Disponible en: https://www.sanidad.gob.es/profesionales/saludPublica/ccayes/alertasActual/nCoV/documentos/Valoracion_declaracion_emergencia_OMS_2019_nCoV.pdf.
4. Hung L. The SARS epidemic in Hong Kong: what lessons have we learned? *J R Soc Med*. 2003; 96:374–8.
5. Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social. Información científica-técnica. Enfermedad por coronavirus, COVID-19. [Internet]. [citado el 19 de Abril de 2022]. Disponible en: <https://www.msbs.gob.es/profesionales/saludPublica/ccayes/alertasActual/nCov/document>.
6. Sudre CH, Lee KA, Lochlainn MN, Varsavsky T, Murray B, Graham MS. Symptom clusters in COVID-19: A potential clinical prediction tool from the COVID Symptom study app. *Sci Adv*. 2021;7:eabd4177.
7. Weekly epidemiological update on COVID-19-13 Diciembre 2021. Who. Int.[Internet]. [citado el 13 de Diciembre de 2021]. Disponible en: <https://www.who.int/publications/m/item/weekly-operational-update-on-covid-19---13-december-2021>.
8. Wu Z, McGoonan JM. Characteristics of and important lessons from the Coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak in China: Summary of a report of 72 314 cases from the Chinese center for disease control and prevention. *JAMA*. 2020; 323: 1239-45.
9. Mapa de COVID-19 [Internet]. Centro de recursos de coronavirus de Johns Hopkins. [citado el 25 de julio de 2022]. Disponible en: <https://coronavirus.jhu.edu/map.html>.
10. ArcGIS Dashboards [Internet]. Arcgis.com. [citado el 25 de Julio de 2022]. Disponible en: <https://who.maps.arcgis.com/apps/dashboards/ead3c6475654481ca51c248d52ab9c61>.
11. Situación actual [Internet]. Gob.es. [citado el 25 de julio de 2022]. Disponible en: <https://www.sanidad.gob.es/profesionales/saludPublica/ccayes/alertasActual/nCoV/situacionActual.htm>.
12. Fiolet T, Kherabi Y, MacDonald CJ, Ghosn J, Peiffer-Smadja N. Comparing COVID-19 vaccines for their characteristics, efficacy and effectiveness against SARS-CoV-2 and variants of concern: a narrative review. *Clin Microbiol Infect*. 2022; 28:202–21.

13. Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social - Profesionales - Estrategia de vacunación COVID-19 en España [Internet]. Gob.es. [citado el 3 de julio de 2022]. Disponible en: <https://www.sanidad.gob.es/profesionales/saludPublica/ccayes/alertasActual/nCov/vacunaCovid19.htm>.
14. Actualización de la situación epidemiológica de las variantes de SARS-CoV-2 en España [Internet]. 2022 [citado el 22 de julio de 2022]. Disponible en: chrome-extension://efaidnbmnnnibpcajpcglclefindmkaj/https://www.sanidad.gob.es/eu/profesionales/saludPublica/ccayes/alertasActual/nCov/documentos/COVID19_Actualizacion_variantes_20220718.pdf.
15. Documento técnico de vacunación frente a COVID-19 [Internet]. 2022 [citado 3 julio 2022]. Disponible en: chrome-extension://efaidnbmnnnibpcajpcglclefindmkaj/https://www.comunidad.madrid/sites/default/files/doc/sanidad/prev/doc_tecnico_vacunacion_covid-19.
16. Negahdaripour M, Shafiekhani M, Moezzi SMI, Amiri S, Rasekh S, Bagheri A. Administration of COVID-19 vaccines in immunocompromised patients. *Int Immunopharmacol*. 2021; 99:108021.
17. Accorsi EK, Britton A, Shang N, Fleming-Dutra KE, Link-Gelles R, Smith ZR, et al. Effectiveness of homologous and heterologous COVID-19 boosters against omicron. *N Engl J Med*. 2022; 386:2433–5.
18. Lopez Bernal J, Andrews N, Gower C, Robertson C, Stowe J, Tessier E. Effectiveness of the Pfizer-BioNTech and Oxford-AstraZeneca vaccines on covid-19 related symptoms, hospital admissions, and mortality in older adults in England: test negative case-control study. *BMJ*. 2021; 373:n1088.
19. Pollard CA, Morran MP, Nestor-Kalinowski AL. The COVID-19 pandemic: a global health crisis. *Physiol Genomics*. 2020; 52:549–57.
20. Hu B, Guo H, Zhou P, Shi Z-L. Characteristics of SARS-CoV-2 and COVID-19. *Nat Rev Microbiol*. 2021; 19:141–54.
21. Zhang X, Zhang L, Liu Y, Wang G, Liang R, Kang D, et al. Acute exacerbation of asthma phenotypes and prognosis identified by cluster analysis. *J Allergy Clin Immunol*. 2019; 143:AB3.
22. Cui J, Fang L, Zheng-Li S. Origin and evolution of pathogenic coronaviruses. *Nat Rev Microbiol* 2019. 2019; 17: 181-92.
23. Boni MF, Lemey P, Jiang X, Lam TT-Y, Perry BW, Castoe TA, et al. Evolutionary origins of the SARS-CoV-2 sarbecovirus lineage responsible for the COVID-19 pandemic. *Nat Microbiol*. 2020; 5:1408–17.
24. Paules CI, Marston HD, Fauci AS. Coronavirus infections-more than just the common cold. *JAMA*. 2020; 323:707–8.
25. Lu R, Zhao X, Li J, Niu P, Yang B, Wu H. Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. *Lancet*. 2020; 395:565–74.
26. Wu C, Liu Y, Yang Y, Zhang P, Zhong W, Wang Y. Analysis of therapeutic targets for SARS-CoV-2 and discovery of potential drugs by computational methods. *Acta Pharm Sin B*. 2020; 10:766–88.

27. Portafolio. Estudio NorArte-Ciencias Visuales. | Estudio de Ilustración Científica. 2021. [Internet].; [citado el 27 de Abril de 2022]. Disponible en: <https://www.norarte.es/es/portafolio/>.
28. Hou YJ, Okuda K, Edwards CE, Martinez DR, Asakura T, Dinno KH 3rd, et al. SARS-CoV-2 reverse genetics reveals a variable infection gradient in the respiratory tract. *Cell*. 2020;182:429-446.e14.
29. Sama IE, Ravera A, Santema BT, van Goor H, Ter Maaten JM, Cleland JGF, et al. Circulating plasma concentrations of angiotensin-converting enzyme 2 in men and women with heart failure and effects of renin-angiotensin-aldosterone inhibitors. *Eur Heart J*. 2020; 41:1810-7.
30. Lazarevic I, Pravica V, Miljanovic D, Cupic M. Immune evasion of SARS-CoV-2 emerging variants: What have we learnt so far? *Viruses*. 2021; 13:1192.
31. Pan American Health Organization. Epidemiological update: Novel coronavirus (COVID-19) (14 Febrero 2020). 2020 [citado el 10 de Julio 2022]; Disponible en: <https://iris.paho.org/handle/10665.2/51893>.
32. Nuevo coronavirus 2019 [Internet]. Who.int. [citado el 11 de Julio de 2022]. Disponible en: <https://www.who.int/es/emergencias/diseases/novel-coronavirus-2019>.
33. Frías L. ISCIII CNE - RENAVE [Internet]. Iscii.es. [citado el 11 de Julio de 2022]. Disponible en: <https://cnecovid.iscii.es/>.
34. Informe científico-divulgativo sobre la labor del Instituto de Salud Carlos III (ISCIII) tras dos años de pandemia de COVID-19. Gobierno de España. Ministerio de Ciencia e Innovación. [Internet]. 2022 [citado 11 julio 2022]. Disponible en: chrome-exten.
35. Situación actual [Internet]. Gob.es. [citado el 12 de Julio 2022]. Disponible en: <https://www.sanidad.gob.es/profesionales/saludPublica/ccayes/alertasActual/nCov/situacionActual.htm>.
36. Galanti M, Birger R, Ud-Dean M, Filip I, Morita H, Comito D, et al. Longitudinal active sampling for respiratory viral infections across age groups. *Influenza Other Respi Viruses*. 2019; 13:226-32.
37. Killerby ME, Biggs HM, Haynes A, Dahl RM, Mustaquim D, Gerber SI. Human coronavirus circulation in the United States 2014-2017. *J Clin Virol*. 2018; 101:52-6.
38. Lam TT-Y, Jia N, Zhang Y-W, Shum MH-H, Jiang J-F, Zhu H-C, et al. Identifying SARS-CoV-2-related coronaviruses in Malayan pangolins. *Nature*. 2020; 583:282-5.
39. Cyranoski D. Mystery deepens over animal source of coronavirus. *Nature*. ; 579:18-9.
40. Zhou P, Yang X-L, Wang X-G, Hu B, Zhang L, Zhang W, et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature*. 2020; 579:270-3.
41. Saif LJ. Animal coronaviruses: Lessons for SARS. Washington, D.C., DC: National Academies Press. 2004.
42. Johnson GR, Morawska L, Ristovski ZD, Hargreaves M. Modality of human expired aerosol size distributions. *J Aerosol Sci*. 2011; 42:839-51.

43. Milton DK. A Rosetta stone for understanding infectious drops and aerosols. *J Pediatric Infect Dis Soc.* 2020; 9:413–5.
44. Prather KA, Marr LC, Schooley RT, McDiarmid MA, Wilson ME, Milton DK. Airborne transmission of SARS-CoV-2. *Science.* 2020; 370:303–4.
45. Tang S, Mao Y, Jones RM, Tan Q, Ji JS, Li N, et al. Aerosol transmission of SARS-CoV-2? Evidence, prevention and control. *Environ Int.* 2020; 144:106039.
46. Zeng L, Xia S, Yuan W, Yan K, Xiao F, Shao J, et al. Neonatal early-onset infection with SARS-CoV-2 in 33 neonates born to mothers with COVID-19 in Wuhan, China. *JAMA Pediatr.* 2020; 174:722–5.
47. Facchetti F, Bugatti M, Drera E, Tripodo C, Sartori E, Cancila V, et al. SARS-CoV2 vertical transmission with adverse effects on the newborn revealed through integrated immunohistochemical, electron microscopy and molecular analyses of Placenta. *EBioMedicine.* 2020; 59:102951.
48. Liu Y, Ning Z, Chen Y, Guo M, Liu Y, Gali NK, et al. Aerodynamic analysis of SARS-CoV-2 in two Wuhan hospitals. *Nature.* 2020; 582:557-60.
49. Santarpia JL, Rivera DN, Herrera VL, Morwitzer MJ, Creager HM, Santarpia GW, et al. Aerosol and surface contamination of SARS-CoV-2 observed in quarantine and isolation care. *Sci Rep.* 2020; 10:12732.
50. Shen Y, Li C, Dong H, Wang Z, Martinez L, Sun Z, et al. Community outbreak investigation of SARS-CoV-2 transmission among bus riders in eastern China. *JAMA Intern Med.* 2020; 180:1665–71.
51. Li Y, Qian H, Hang J, Chen X, Hong L, Liang P. Evidence for probable aerosol transmission of SARS-CoV-2 in a poorly ventilated restaurant. *bioRxiv.* 2020; p. 2020.04.16.20067728.
52. Lu J, Gu J, Li K, Xu C, Su W, Lai Z, et al. COVID-19 outbreak associated with air conditioning in restaurant, Guangzhou, China. *Emerg Infect Dis.* 2020; 26:1628–31.
53. Xu C, Wu C, Yao M. Fluorescent bioaerosol particles resulting from human occupancy with and without respirators. *Aerosoles Air Qual. Res.* 2017;17: 198-208.
54. Ma J, Qi X, Chen H, Li X, Zhang Z, Wang H, et al. Coronavirus disease 2019 patients in earlier stages exhaled millions of severe acute respiratory syndrome Coronavirus 2 per hour. *Clin Infect Dis.* 2021; 72:e652–4.
55. López-Loyo E, Espinoza-Cuquejo J. Aspectos epidemiológicos, clínicos e histopatológicos de la infección por SARS-CoV-2. Número especial COVID-19. *Bol Acad C Fís Mat y Nat.* 2021; LXXXI(2: 11-26).
56. Yeo C, Kaushal S, Yeo D. Enteric involvement of coronaviruses: is faecal-oral transmission of SARS-CoV-2 possible? *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2020; 5:335–7.
57. Holshue ML, DeBolt C, Lindquist S, Lofy KH, Wiesman J, Bruce H. First case of 2019 novel Coronavirus in the United States. *N Engl J Med.* 2020; 382: 929–36.
58. Schwartz DA, Thomas KM. Characterizing COVID-19 maternal-fetal transmission and placental infection using comprehensive molecular pathology. *EBioMedicine.* 2020; 60:102983.

59. Corman VM, Landt O, Kaiser M, Molenkamp R, Meijer A, Chu DK, et al. Detection of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) by real-time RT-PCR. *Euro Surveill.* 2020; 25: 2000045.
60. Wan Y, Shang J, Graham R, Baric RS, Li F. Receptor recognition by the novel Coronavirus from Wuhan: An analysis based on decade-long structural studies of SARS Coronavirus. *J Virol.* 2020; 94:e00127-20.
61. Chan PKS, To W-K, Ng K-C, Lam RKY, Ng T-K, Chan RC. Laboratory diagnosis of SARS. *Emerg Infect Dis.* 2004; 10:825–31.
62. Kim C, Ahmed JA, Eidex RB, Nyoka R, Waiboci LW, Erdman D, et al. Comparison of nasopharyngeal and oropharyngeal swabs for the diagnosis of eight respiratory viruses by real-time reverse transcription-PCR assays. *PLoS One.* 2011; 6:e21610.
63. Zou L, Ruan F, Huang M, Liang L, Huang H, Hong Z, et al. SARS-CoV-2 viral load in upper respiratory specimens of infected patients. *N Engl J Med.* 2020; 382:1177–9.
64. Gestoso-Pecellín L, García-Flores Y, González-Quintana P, Marrero-Arencibia JL. Recomendaciones y uso de los diferentes tipos de test para detección de infección por SARS-COV-2. *Enferm Clin.* 2021; 31 Suplemento 1:S40–8.
65. Información general sobre test de diagnóstico de COVID-19 [Internet]. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. AEMPS; 2021 [citado el 11 de Agosto de 2022]. ; Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/la-aemps/ultima-informacion-de-la-aemps-acerca-del-covid%E2%80%9119/informacion-general-sobre-tests-de-diagnostico-de-covid-19/>.
66. Adam DC, Wu P, Wong JY, Lau EHY, Tsang TK, Cauchemez S, et al. Clustering and superspreading potential of SARS-CoV-2 infections in Hong Kong. *Nat Med.* 2020; 26:1714–9.
67. Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, Liang WH, Ou CQ, He JX. Clinical characteristics of Coronavirus disease 2019 in China. *N Engl J Med.* 2020; 382:1708–20.
68. Berenguer J, Ryan P, Rodríguez-Baño J, Jarrín I, Carratalà J, Pachón J, et al. Characteristics and predictors of death among 4035 consecutively hospitalized patients with COVID-19 in Spain. *Clin Microbiol Infect.* 2020; 26:1525–36.
69. Casas-Rojo JM, Antón-Santos JM, Millán-Núñez-Cortés J, Lumbreras-Bermejo C, Ramos-Rincón JM, Roy-Vallejo E, et al. Clinical characteristics of patients hospitalized with COVID-19 in Spain: results from the SEMI-COVID-19 Network. *Rev Clinic Esp (Barc).* 2020; 220:480–94.
70. Gil-Rodrigo A, Miró Ò, Piñera P, Burillo-Putze G, Jiménez S, Martín A, et al. Análisis de las características clínicas y desenlaces en pacientes con COVID-19 a partir de una serie de 1000 pacientes atendidos en los servicios de urgencias españoles. *Emergencias.* 2020; 32: 233-41.
71. Li Q, Guan X, Wu P, Wang X, Zhou L, Tong Y, et al. Early transmission dynamics in Wuhan, China, of novel Coronavirus-infected pneumonia. *N Engl J Med.* 2020; 382:1199–207.
72. Brandal LT, MacDonald E, Veneti L, Ravlo T, Lange H, Naseer U, et al. Outbreak caused by the SARS-CoV-2 Omicron variant in Norway, November to December 2021. *Euro Surveill.* 2021; 26: 2101147.

73. Menni C, Valdes AM, Polidori L, Antonelli M, Penamakuri S, Noyal A, et al. Symptom prevalence, duration, and risk of hospital admission in individuals infected with SARS-CoV-2 during periods of omicron and delta variant dominance: a prospective observational study from the ZOE COVID Study. *Lancet*. 2022; 399:1618–24.
74. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. 2020; 395:497–506.
75. Zayet S, Kadiane-Oussou NJ, Lepiller Q, Zahra H, Royer P-Y, Toko L, et al. Clinical features of COVID-19 and influenza: a comparative study on Nord Franche-Comte cluster. *Microbes Infect*. 2020; 22:481–8.
76. Struyf T, Deeks JJ, Dinnes J, Takwoingi Y, Davenport C, Leeflang MM, et al. Signs and symptoms to determine if a patient presenting in primary care or hospital outpatient settings has COVID-19 disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2020; 7:CD013665.
77. Stokes EK, Zambrano LD, Anderson KN, Marder EP, Raz KM, El Burai Felix S, et al. Coronavirus disease 2019 case surveillance - United States, January 22-May 30, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2020; 69:759–65.
78. 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*. 2020; 323:1061–9.
79. 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*. 2020; 323:2052–9.
80. Giacomelli A, Pezzati L, Conti F, Bernacchia D, Siano M, Oreni L, et al. Self-reported olfactory and taste disorders in patients with severe acute respiratory Coronavirus 2 infection: A cross-sectional study. *Clin Infect Dis*. 2020; 71:889–90.
81. 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; 163:3–11.
82. Spinato G, Fabbris C, Polesel J, Cazzador D, Borsetto D, Hopkins C, et al. Alterations in smell or taste in mildly symptomatic outpatients with SARS-CoV-2 infection. *JAMA*. 2020; 323: 2089–90.
83. Lechien JR, Chiesa-Estomba CM, Hans S, Barillari MR, Jouffe L, Saussez S. Loss of smell and taste in 2013 European patients with mild to moderate COVID-19. *Ann Intern Med*. 2020; 173:672–5.
84. Boscolo-Rizzo P, Borsetto D, Fabbris C, Spinato G, Frezza D, Menegaldo A, et al. Evolution of altered sense of smell or taste in patients with mildly symptomatic COVID-19. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg*. 2020; 146: 729–32.
85. Goyal P, Choi JJ, Pinheiro LC, Schenck EJ, Chen R, Jabri A, et al. Clinical characteristics of COVID-19 in New York city. *N Engl J Med*. 2020; 382: 2372–4.
86. 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*. 2020; 159:81–95.
87. Recalcati S. Cutaneous manifestations in COVID-19: a first perspective. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2020; 34:e212–3.
 88. 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*. 2020; 183:71–7.
 89. Annweiler C, Sacco G, Salles N, Aquino JP, Gautier J, Berrut G, et al. National French survey of Coronavirus disease (COVID-19) symptoms in people aged 70 and over. *Clin Infect Dis*. 2021; 72:490–4.
 90. Cohen PA, Hall LE, John JN, Rapoport AB. The early natural history of SARS-CoV-2 infection: Clinical observations from an urban, ambulatory COVID-19 clinic. *Mayo Clin Proc*. 2020; 95:1124–6.
 91. Cummings MJ, Baldwin MR, Abrams D, Jacobson SD, Meyer BJ, Balough EM, et al. Epidemiology, clinical course, and outcomes of critically ill adults with COVID-19 in New York City: a prospective cohort study. *Lancet*. 2020; 395:1763–70.
 92. Petrilli CM, Jones SA, Yang J, Rajagopalan H, O'Donnell L, Chernyak Y, et al. Factors associated with hospital admission and critical illness among 5279 people with coronavirus disease 2019 in New York City: prospective cohort study. *BMJ*. 2020; 369: m1966.
 93. Chen T, Wu D, Chen H, Yan W, Yang D, Chen G. Clinical characteristics of 113 deceased patients with coronavirus disease 2019: retrospective study. *BMJ*. 2020; 368: m1091.
 94. 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*. 2020; 323:1612–4.
 95. Klok FA, Kruip MJHA, van der Meer NJM, Arbous MS, Gommers DAMPJ, Kant KM, et al. Incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19. *Thromb Res*. 2020; 191:145–7.
 96. Moll M, Zon RL, Sylvester KW, Chen EC, Cheng V, Connell NT, et al. VTE in ICU patients with COVID-19. *Chest*. 2020; 158:2130–5.
 97. Helms J, Tacquard C, Severac F, Leonard-Lorant I, Ohana M, Delabranche X, et al. High risk of thrombosis in patients with severe SARS-CoV-2 infection: a multicenter prospective cohort study. *Intensive Care Med*. 2020; 46:1089–98.
 98. Zhang Y, Xiao M, Zhang S, Xia P, Cao W, Jiang W, et al. Coagulopathy and antiphospholipid antibodies in patients with COVID-19. *N Engl J Med*. 2020; 382: e38.
 99. Oxley TJ, Mocco J, Majidi S, Kellner CP, Shoirah H, Singh IP, et al. Large-vessel stroke as a presenting feature of covid-19 in the young. *N Engl J Med*. 2020; 382:e60.
 100. Merkler AE, Parikh NS, Mir S, Gupta A, Kamel H, Lin E, et al. Risk of ischemic stroke in patients with Coronavirus disease 2019 (COVID-19) vs patients with influenza. *JAMA Neurol*. 2020; 77:1366.

101. 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.* 2020; 7:2221–30.
102. Mehta P, McAuley DF, Brown M, Sanchez E, Tattersall RS, Manson JJ, et al. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet.* 2020; 395:1033–4.
103. Wang C, Kang K, Gao Y, Ye M, Lan X, Li X, et al. Cytokine levels in the body fluids of a patient with COVID-19 and acute respiratory distress syndrome: A case report. *Ann Intern Med.* 2020; 173:499–501.
104. Rawson TM, Moore LSP, Zhu N, Ranganathan N, Skolimowska K, Gilchrist M, et al. Bacterial and fungal coinfection in individuals with Coronavirus: A rapid review to support COVID-19 antimicrobial prescribing. *Clin Infect Dis.* 2020; 71:2459–68.
105. Sepulveda J, Westblade LF, Whittier S, Satlin MJ, Greendyke WG, Aaron JG, et al. Bacteremia and blood culture utilization during COVID-19 surge in New York City. *J Clin Microbiol.* 2020; 58: e00875-20.
106. Kubin CJ, McConville TH, Dietz D, Zucker J, May M, Nelson B, et al. Characterization of bacterial and fungal infections in hospitalized patients with Coronavirus disease 2019 and factors associated with health care-associated infections. *Open Forum Infect Dis.* 2021; 8: ofab201.
107. Musuuza JS, Watson L, Parmasad V, Putman-Buehler N, Christensen L, Safdar N. Prevalence and outcomes of co-infection and superinfection with SARS-CoV-2 and other pathogens: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2021; 16:e0251170.
108. Koehler P, Cornely OA, Böttiger BW, Dusse F, Eichenauer DA, Fuchs F, et al. COVID-19 associated pulmonary aspergillosis. *Mycoses.* 2020; 63:528–34.
109. Blaize M, Mayaux J, Nabet C, Lampros A, Marcelin AG, Thellier M, et al. Fatal invasive aspergillosis and Coronavirus disease in an immunocompetent patient. *Emerg Infect Dis.* 2020; 26:1636–7.
110. Joshi S, Telang R, Tambe M, Havaldar R, Sane M, Shaikh A, et al. Outbreak of mucormycosis in Coronavirus disease patients, Pune, India. *Emerg Infect Dis.* 2022; 28:1–8.
111. Singh AK, Singh R, Joshi SR, Misra A. Mucormycosis in COVID-19: A systematic review of cases reported worldwide and in India. *Diabetes Metab Syndr.* 2021; 15:102146.
112. Huang Y, Tan C, Wu J, Chen M, Wang Z, Luo L, et al. Impact of coronavirus disease 2019 on pulmonary function in early convalescence phase. *Respir Res.* 2020; 21:163.
113. Mo X, Jian W, Su Z, Chen M, Peng H, Peng P, et al. Abnormal pulmonary function in COVID-19 patients at time of hospital discharge. *Eur Respir J.* 2020; 55: 2001217.
114. van den Borst , Peters JB, Brink M, Schoon Y, Bleeker-Rovers CP, Schers H, et al. Comprehensive health assessment 3 months after recovery from acute Coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Clin Infect Dis.* 2021; 73:e1089–98.
115. Puntmann VO, Carerj ML, Wieters I, Fahim M, Arendt C, Hoffmann J, et al. Outcomes of cardiovascular magnetic resonance imaging in patients recently

- recovered from Coronavirus disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiol.* 2020; 5:1265–73.
116. Rajpal S, Tong MS, Borchers J, Zareba KM, Obarski TP, Simonetti OP. Cardiovascular magnetic resonance findings in competitive athletes recovering from COVID-19 infection. *JAMA Cardiol.* 2021; 6:116–8.
 117. 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.* 2020; 395: 507-13.
 118. McMichael TM, Currie DW, Clark S, Pogosjans S, Kay M, Schwartz NG. Epidemiology of Covid-19 in a Long-Term Care Facility in King County, Washington. *N Engl J Med.* 2020; 382: 2005-11.
 119. Escudero-Acha P, Leizaola O, Lázaro N, Cordero M, Gomez-Acebo I, González-Castro A, et al. Age as a limiting factor of admission to an intensive care unit. *Med Intensiva (Engl Ed).* 2020; 45: e47–9.
 120. Rubio O, Estella A, Cabre L, Saralegui-Reta I, Martin MC, Zapata L. Ethical recommendations for a difficult decision-making in intensive care units due to the exceptional situation of crisis by the COVID-19 pandemia: A rapid review & consensus of experts. *Med. Intensiv.* 2020; 44: 439–45.
 121. Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet.* 2020; 395:1054–62.
 122. Grasselli G, Greco M, Zanella A, Albano G, Antonelli M, Bellani G. Risk factors associated with mortality among patients with COVID-19 in intensive care units in Lombardy, Italy. *JAMA Intern Med.* 2020; 180: 1345–55.
 123. Becerra-Muñoz VM, Núñez-Gil IJ, Eid CM, García-Aguado M, Romero R, Huang J, et al. Clinical profile and predictors of in-hospital mortality among older patients hospitalised for COVID-19. *Age Ageing.* 2021; 50: 326–34.
 124. Martín-Sánchez FJ, Del Toro E, Cardassay E, Valls Carbó A, Cuesta F, Vígara M. Clinical presentation and outcome across age categories among patients with COVID-19 admitted to a Spanish Emergency Department. *Eur Geriatr Med.* 2020; 11:829-41.
 125. Brown KA, Jones A, Daneman N, Chan AK, Schwartz KL, Garber GE. Association between nursing home crowding and COVID-19 infection and mortality in Ontario, Canada. *JAMA Intern Med.* 2021; 181:229–36.
 126. Fisman DN, Bogoch I, Lapointe-Shaw L, McCready J. Risk Factors Associated With Mortality Among Residents With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in Long-term Care Facilities in Ontario, Canada. *JAMA Netw Open.* 2020; 3:e2015957.
 127. Harrison SL, Fazio-Eynullayeva E, Lane DA, Underhill P, Lip GYH. Comorbidities associated with mortality in 31,461 adults with COVID-19 in the United States: A federated electronic medical record analysis. *PLoS Med.* 2020; 17:e1003321.
 128. Tartof SY, Qian L, Hong V, Wei R, Nadjafi RF, Fischer H, et al. Obesity and mortality among patients diagnosed with COVID-19: Results from an integrated health care organization. *Ann Intern Med.* 2020; 173:773–81.

129. CDC. Underlying medical conditions associated with higher risk for severe COVID-19: Information for healthcare professionals [Internet]. Centers for Disease Control and Prevention. 2022 [citado el 1 de marzo de 2022]. Disponible en : <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/clinical-care/underlyingconditions.html>.
130. CDC. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) [Internet]. Centers for Disease Control and Prevention. 2022 [citado el 1 de marzo de 2022]. Disponible en: https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/science/science-briefs/underlying-evidence-table.html?CDC_AA_refVal=https%3A%2F%2Fwww.cdc.gov%2Fcoronavirus%2F2019-ncov%2Fhcp%2Fclinical-care%2Funderlying-evidence-table.html.
131. CDC. Risk for COVID-19 infection, hospitalization, and death by age group [Internet]. Centers for Disease Control and Prevention. 2022 [citado el 16 de Junio de 2022]. Disponible en: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/covid-data/investigations-discovery/hospitalization-death-by-age.html>.
132. Onder G, Rezza G, Brusaferro S. Case-fatality rate and characteristics of patients dying in relation to COVID-19 in Italy. *JAMA*. 2020; 323: 1775–6.
133. Kragholm K, Andersen MP, Gerds TA, Butt JH, Østergaard L, Polcwiartek C. Association between male sex and outcomes of Coronavirus disease 2019 (COVID-19)—A danish nationwide, register-based study. *Clin Infect Dis*. 2021; 73:e4025–30.
134. Williamson EJ, Walker AJ, Bhaskaran K, Bacon S, Bates C, Morton CE, et al. Factors associated with COVID-19-related death using OpenSAFELY. *Nature*. 2020; 584:430–6.
135. Magesh S, John D, Li WT, Li Y, Mattingly-App A, Jain S, et al. Disparities in COVID-19 outcomes by race, ethnicity, and socioeconomic status: A systematic-review and meta-analysis: A systematic review and meta-analysis. *JAMA Netw Open*. 2021; 4:e2134147.
136. Asch DA, Islam MN, Sheils NE, Chen Y, Doshi JA, Buresh J, et al. Patient and hospital factors associated with differences in mortality rates among Black and White US Medicare beneficiaries hospitalized with COVID-19 infection. *JAMA Netw Open*. 2021; 4:e2.
137. Kabarriti R, Brodin NP, Maron MI, Guha C, Kalnicki S, Garg MK, et al. Association of race and ethnicity with comorbidities and survival among patients with COVID-19 at an urban medical center in New York. *JAMA Netw Open*. 2020; 3:e2019795.
138. Muñoz-Price LS, Nattinger AB, Rivera F, Hanson R, Gmehlin CG, Perez A, et al. Racial disparities in incidence and outcomes among patients with COVID-19. *JAMA Netw Open*. 2020; 3:e2021892.
139. Marquez N, Ward JA, Parish K, Saloner B, Dolovich S. COVID-19 incidence and mortality in federal and state prisons compared with the US population, April 5, 2020, to April 3, 2021. *JAMA*. 2021; 326:1865–7.
140. CDC. Vacunación contra el COVID-19 [Internet]. Centros de Control y Prevención de Enfermedades. 2022 [citado el 25 de julio de 2022]. Disponible en: <https://espanol.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/vaccines/effectiveness/work.html>.

141. Gerry S, Bonnici T, Birks J, Kirtley S, Virdee PS, Watkinson PJ. Early warning scores for detecting deterioration in adult hospital patients: systematic review and critical appraisal of methodology. *BMJ*. 2020; 369:m1501.
142. Williams TA, Tohira H, Finn J, Perkins GD, Ho K. The ability of early warning scores (EWS) to detect critical illness in the prehospital setting: A systematic review. *Resuscitation*. 2016; 102: 35-43.
143. Cook TM, El-Boghdadly K, McGuire B, McNarry AF, Patel A, Higgs A. Consensus guidelines for managing the airway in patients with COVID-19: Guidelines from the Difficult Airway Society, the Association of Anaesthetists the Intensive Care Society, the Faculty of Intensive Care Medicine and the Royal College of Anaesthetist. *Anaesthesia*. 2020; 75: 785–99.
144. Knight SR, Ho A, Pius R, Buchan I, Carson G, Drake TM. Risk stratification of patients admitted to hospital with covid-19 using the ISARIC WHO Clinical Characterisation Protocol: development and validation of the 4C Mortality Score. *BMJ*. 2020; 370: m3339.
145. Jaffe E, Sonkin R, Alpert EA, Magid A, Knobler HY. Flattening the COVID-19 Curve: The Unique Role of Emergency Medical Services in Containing a Global Pandemic. *Isr Med Assoc J*. 2020; 8: 410-6.
146. Lin CH, Tseng WP, Wu JL, Tay J, Cheng MT, Ong HN. A Double Triage and Telemedicine Protocol to Optimize Infection Control in an Emergency Department in Taiwan During the COVID-19 Pandemic: Retrospective Feasibility Study. *J Med Internet Res*. 2020; 22:e20586.
147. Reiss AB, De Leon J, Dapkins IP, Shahin G, Peltier MR, Goldberg ER. A Telemedicine Approach to Covid-19 Assessment and Triage. *Medicina (Kaunas)*. 2020; 56:461.
148. Pulia MS, O'Brien TP, Hou PC, Schuman A, Sambursky R. Multi-tiered screening and diagnosis strategy for COVID-19: a model for sustainable testing capacity in response to pandemic. *Ann Med*. 2020; 52:207-14.
149. Semeraro F, Scquizzato T, Scapigliati A, Ristagno G, Gamberini L, Tartaglione M. New Early Warning Score: off-label approach for Covid-19 outbreak patient deterioration in the community. *Resuscitation*. 2020; 151:24-5.
150. Candal-Pedreira C, Fernández-Villar A, López-Campos JL, Ruano-Ravina A. Prognostic scales of COVID-19 morbidity and mortality: Necessary but also reliable. *Arch Bronconeumol*. 2021; 57:62–3.
151. Wynants L, Van Calster B, Collins GS, Riley RD, Heinze G, Schuit E. Prediction models for diagnosis and prognosis of covid-19: systematic review and critical appraisal. *BMJ*. 2020; 369:m1328.
152. Ministerio de Sanidad. Ministerio de Sanidad. Manejo clínico del COVID-19: atención hospitalaria. Documento técnico. [Internet].; 2020 [citado el 28 de Abril de 2022]. Disponible en: https://www.sanidad.gob.es/en/profesionales/saludPublica/ccayes/alertasActual/nCov/documentos/Protocolo_manejo_clinico_ah_COVID-19.pdf.
153. Lim WS, van der Eerden MM, Laing R, Boersma WG, Karalus N, Town GI, et al. Defining community acquired pneumonia severity on presentation to hospital: an international derivation and validation study. *Thorax*. 2003 ; 58(5):377–82.

154. Fine MJ, Auble TE, Yealy DM, Hanusa BH, Weissfeld LA, Singer DE. A prediction rule to identify low-risk patients with community-acquired pneumonia. *N Engl J Med.* 1997; 336:243–50.
155. Capelastegui A. Eficacia de las escalas pronósticas (Fine y CURB-65) para predecir el riesgo de mortalidad en la neumonía comunitaria. *Pneumonia.* 2007; 8:37–8.
156. Izcovich A, Ragusa MA, Tortosa F, Lavena Marzio MA, Agnoletti C, Bengolea A. Prognostic factors for severity and mortality in patients infected with COVID-19: A systematic review. *PLoS One.* 2020; 15:e0241955.
157. Matabuena M, Madrid Padilla OH, Gonzalez-Barcala F-J. Modelado estadístico y matemático en la epidemia del coronavirus: algunas consideraciones para minimizar los sesgos en los resultados. *Arch Bronconeumol.* 2020; 56:601–2.
158. Gibson PG, Qin L, Puah SH. COVID-19 acute respiratory distress syndrome (ARDS): Clinical features and differences from typical pre-COVID-19 ARDS. *Med. J. Aust.* 2020; 213: 54–56.e1.
159. Gattinoni L, Chiumello D, Caironi P, Busana M, Romitti F, Brazzi L. COVID-19 pneumonia: different respiratory treatments for different phenotypes? *Intensive Care Med.* 2020; 46:1099–102.
160. De Vita N, Scotti L, Cammarota G, Racca F, Pissaia C, Maestrone C. Predictors of intubation in COVID-19 patients treated with out-of-ICU continuous positive airway pressure. *Pulmonology.* 2021; 28:173-80.
161. Gianstefani A, Farina G, Salvatore V, Alvau F, Artesiani ML, Bonfatti S. Role of ROX index in the first assessment of COVID-19 patients in the emergency department. *Intern. Emerg. Med.* 2021; 16(7):1959–65.
162. Goh KJ, Chai HZ, Ong TH, Sewa DW, Phua GC, Tan QL. Early prediction of high flow nasal cannula therapy outcomes using a modified ROX index incorporating heart rate. *J Intensive Care.* 2020; 8: 41.
163. Suliman LA, Abdelgawad TT, Farrag NS, Abdelwahab HW. Validity of ROX index in prediction of risk of intubation in patients with COVID-19 pneumonia. *Adv. Respir. Med.* 2021; 89:1–7.
164. Marraro GA, Li Z, Piga MA. Searching for Biomarkers With Predictive Value in Pediatric Acute Lung Injury: Can SpO₂/FIO₂ Be Used Instead of PaO₂/FIO₂ as an Index to Predict Outcome? *Pediatr. Crit. Care Med.* 2018; 18: 294–96.
165. Roca O, Caralt B, Messika J, Samper M, Sztrymf B, Hernández G. An Index Combining Respiratory Rate and Oxygenation to Predict Outcome of Nasal High-Flow Therapy. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2019; 199: 1368–76.
166. Prower E, Grant D, Bisquera A, Breen CP, Camporota L, Gavrilovski M. The ROX index has greater predictive validity than NEWS2 for deterioration in Covid-19. *EClinicalMedicine.* 2021; 35: 100828.
167. Fink DL, Goldman NR, Cai J, El-Shakankery KH, Sismey GE, Gupta-Wright A, et al. Ratio of oxygen saturation index to guide management of COVID-19 pneumonia. *Ann Am Thorac Soc.* 2021;18:1426–8.
168. Brown SM, Grissom CK, Moss M, Rice TW, Schoenfeld D, Hou PC, et al. Nonlinear Imputation of PaO₂ /FiO₂ From SpO₂ /FiO₂ Among Patients With Acute Respiratory Distress Syndrome. *Chest.* 2016; 150: 307–13.

169. Martín-Rodríguez F, López-Izquierdo R, Del Pozo Vegas C, Delgado-Benito JF, Ortega GJ, Castro Villamor MA, et al. Association of Prehospital Oxygen Saturation to Inspired Oxygen Ratio with 1-, 2-, and 7-Day Mortality. *JAMA Netw. Open.* 2021; 4: e215700.
170. Lu X, Jiang L, Chen T, Wang Y, Zhang B, Hong Y, et al. Continuously available ratio of SpO₂/FiO₂ serves as a noninvasive prognostic marker for intensive care patients with COVID-19. *Respir Res.* 2020; 21: 194.
171. Catoire P, Tellier E, de la Rivière C, Beauvieux MC, Valdenaire G, Galinski M. Assessment of the SpO₂/FiO₂ ratio as a tool for hypoxemia screening in the emergency department. *Am. J. Emerg. Med.* 2021; 44: 116-20.
172. Lemiale V, Dumas G, Demoule A, Pène F, Kouatchet A, Bisbal M, . Performance of the ROX index to predict intubation in immunocompromised patients receiving high-flow nasal cannula for acupatients receiving high-flow nasal cannula for acute respiratory failure. *Ann Intensive Care.* 2021; 11: 17.
173. Vega ML, Dongilli R, Olaizola G, Colaianni N, Sayat MC, Pisani L. COVID-19 Pneumonia and ROX index: Time to set a new threshold for patients admitted outside the ICU. *Pulmonology.* 2021; 27:475-76.
174. Martín-Rodríguez F, López-Izquierdo R, Delgado-Benito JF, Sanz-García A, Del Pozo Vegas C, Castro-Villamor MÁ, et al. Prehospital point-of-care lactate increases the prognostic accuracy of National Early Warning Score 2 for early risk stratification of mortality: Results of a multicenter, observational study. *J Clin Med.* 2020; 9:1156.
175. Robinson PN. Deep phenotyping for precision medicine. *Hum Mutat.* 2012; 33:777–80.
176. Sarma A, Calfee CS, Ware LB. Biomarkers and Precision Medicine: State of the art. *Crit Care Clin.* 2020; 36:155-65.
177. Rello J, Van Engelen T, Alp E, Calandra T, Cattoir V, Kern WV, et al. Towards precision medicine in sepsis: a position paper from the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases. *Clin Microbiol Infect.* 2018; 24: 1264–72.
178. König IR, Fuchs O, Hansen G, von Mutius E, Kopp MV. What is precision medicine? *Eur Respir J.* 2017; 50:1700391.
179. Ondrejka J, Giorgio G. The Emergency Physician's role in differentiating Brugada syndrome from Brugada phenotype. *J Emerg Med.* 2016; 50: 783.
180. Chioncel O, Mebazaa A, Harjola V-P, Coats AJ, Piepoli MF, Crespo-Leiro MG, et al. Clinical phenotypes and outcome of patients hospitalized for acute heart failure: the ESC Heart Failure Long-Term Registry: Outcome of patients hospitalized for acute heart. *Eur J Heart Fail.* 2017; 2017;19:1242-54.
181. Hunter BR, Martindale J, Abdel-Hafez O, Pang PS. Approach to acute heart failure in the emergency department. *Prog Cardiovasc Dis.* 2017; 60:178-86.
182. Radu RA, Terecoasă EO, Băjenaru OA, Tiu C. Etiologic classification of ischemic stroke: Where do we stand? *Clin Neurol Neurosurg.* 2017; 159: 93-106.
183. Anderson SG, Shoaib A, Myint PK, Cleland JG, Hardman SM, McDonagh TA, et al. Does rhythm matter in acute heart failure? An insight from the British Society for Heart Failure National Audit. *Clin Res Cardiol.* 2019; 108: 1276-86.

184. Athithan L, Gulsin GS, McCann GP, Levelt E. Diabetic cardiomyopathy: Pathophysiology, theories and evidence to date. *World J Diabetes*. 2019; 10: 490-510.
185. Palazzuoli A, Ruocco G, Pellicori P, Incampo E, Di Tommaso C, Favilli R. The prognostic role of different renal function phenotypes in patients with acute heart failure. *Int J Cardiol*. 2019; 276:198-203.
186. Mulder BA, Hoedemaekers YM, van den Berg MP. Three female patients with Danon disease presenting with predominant cardiac phenotype: a case series. *Eur Heart J - Case Rep*. 2019; 3:1-7.
187. Park CS, Park JJ, Mebazaa A, Oh I, Park H-A, Cho H-J, et al. Characteristics, Outcomes, and Treatment of Heart Failure With Improved Ejection Fraction. *J Am Heart Assoc*. 2019; 8: e011077.
188. Mirza S, Benzo R. Chronic obstructive pulmonary disease phenotypes: Implications for care. *Mayo Clin Proc*. 2017; 92:1104-12.
189. Fitzpatrick AM, Moore WC. Severe Asthma Phenotypes — how should they guide evaluation and treatment? *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2017; 5: 901-8.
190. Zhou A, Zhou Z, Zhao Y, Chen P. The recent advances of phenotypes in acute exacerbations of COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2017; 12:1009-18.
191. Afshar M, Press VG, Robison RG, Kho AN, Bandi S, Biswas A, et al. A computable phenotype for asthma case identification in adult and pediatric patients: External validation in the Chicago Area Patient-Outcomes Research Network (CAPriCORN). *J Asthma*. 2018; 55:1035-42.
192. Reilly JP, Calfee CS, Christie JD. Acute respiratory distress syndrome phenotypes. *Semin Respir Crit Care Med*. 2019; 40:19-30.
193. Wang D, Li Y, Gu C, Liu M, Wang Y. Identification of key pathways and genes of acute respiratory distress syndrome specific neutrophil phenotype. *Biomed Res Int*. 2019; 2019:9528584.
194. Yu Q, Li Y, Wang H, Xiong H. TSLP induces a proinflammatory phenotype in circulating innate cells and predicts prognosis in sepsis patients. *FEBS Open Bio*. 2019; 9:2137-48.
195. McDaniel M, Keller JM, White S, Baird A. A Whole-Body Mathematical Model of Sepsis Progression and Treatment Designed in the BioGears Physiology Engine. *Front Physiol*. 2019; 10:1321.
196. Seymour CW, Liu VX, Iwashyna TJ, Brunkhorst FM, Rea TD, Scherag A. Assessment of clinical criteria for sepsis: For the third international definitions for sepsis and septic shock (sepsis-3). *JAMA*. 2016; 315: 762-74.
197. Rello J, Storti E, Belliato M, Serrano R. Clinical phenotypes of SARS-CoV-2: implications for clinicians and researchers. *Eur Respir J*. 2020; 55:2001028.
198. Chang R, Fox EE, Greene TJ, Swartz MD, DeSantis SM, Stein D, et al. Abnormalities of laboratory coagulation tests versus clinically evident coagulopathic bleeding: results from the prehospital resuscitation on helicopters study (PROHS). *Surgery*. 2018; 163:819-26.
199. Blasi A, Patel VC, Adelmeijer J, Azarian S, Hernandez Tejero M, Calvo A, et al. Mixed fibrinolytic phenotypes in decompensated cirrhosis and acute-on-chronic liver failure with hypofibrinolysis in those with complications and poor survival. *Hepatology*. 2020; 71:1381- 90.

200. Stoff DM, Goodkin K, Jeste D, Marquine M. Redefining Aging in HIV Infection Using Phenotypes. *Curr HIV/AIDS Rep.* 2017; 14:184-99.
201. Giménez-Llort L, Ramírez-Boix P, de la Fuente M. Mortality of septic old and adult male mice correlates with individual differences in premorbid behavioral phenotype and acute-phase sickness behavior. *Exp Gerontol.* 2019; 27:110717.
202. Chartash D, Paek H, Dziura JD, Ross BK, Noguee DP, Boccio E, et al. Identifying Opioid Use Disorder in the Emergency Department: Multi-System Electronic Health Record–Based Computable Phenotype Derivation and Validation Study. *JMIR Med Inform.* 2019; 7:e15794.
203. Hope A, Hsieh SJ, Petti A, Hurtado-Sbordoni M, Verghese J, Gong MN. Assessing the Usefulness and Validity of Frailty Markers in Critically Ill Adults. *Ann Am Thorac Soc.* 2017; 14:952-9.
204. Theou O, Campbell S, Malone ML, Rockwood K. Older adults in the emergency department with frailty. *Clin Geriatr Med.* 2018; 34: 369-86.
205. Pan F, Jones G. Clinical perspective on pain and pain phenotypes in osteoarthritis. *Curr Rheumatol Rep.* 2018; 20: 79.
206. Kim K, Kim S, Lee JW, Yoon J-S, Chung NG, Cho B. Prognostic factors of ICU mortality in pediatric oncology patients with pulmonary complications. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2020; 42:266-70.
207. Sanchez-Pinto LN, Stroup EK, Pendergrast T, Pinto N, Luo Y. Derivation and validation of novel phenotypes of multiple organ dysfunction syndrome in critically ill children. *JAMA Netw Open.* 2020; 3:e209271.
208. Azoulay E, Zafrani L, Mirouse A, Lengliné E, Darmon M, Chevret S. Clinical phenotypes of critically ill COVID-19 patients. *Intensive Care Med.* 2020; 46:1651–2.
209. Gutiérrez-Gutiérrez B, Del Toro MD, Borobia AM, Carcas A, Jarrín I, Yllescas M, et al. Identification and validation of clinical phenotypes with prognostic implications in patients admitted to hospital with COVID-19: a multicentre cohort study. *Lancet Infect Dis.* 2021; 21:783–92.
210. Luszczek ER, Ingraham NE, Karam BS, Proper J, Siegel L, Helgeson ES, et al. Characterizing COVID-19 clinical phenotypes and associated comorbidities and complication profiles. *PLoS One.* 2021; 16:e0248956.
211. Spangler D, Blomberg H, Smekal D. Prehospital identification of COVID-19: an observational study. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med.* 2021; 29:3.
212. Fernandez AR, Crowe RP, Bourn S, Matt SE, Brown AL, Hawthorn AB, et al. COVID-19 preliminary case series: Characteristics of EMS encounters with linked hospital diagnoses. *Prehosp Emerg Care.* 2021; 25:16–27.
213. Jaffe E, Sonkin R, Strugo R, Zerath E. Evolution of emergency medical calls during a pandemic – An emergency medical service during the COVID-19 outbreak. *Am J Emerg Med.* 2021; 43:260–6.
214. Katayama Y, Kiyohara K, Kitamura T, Hayashida S, Shimazu T. Influence of the COVID-19 pandemic on an emergency medical service system: a population-based, descriptive study in Osaka, Japan. *Acute Med Surg.* 2020; 7:e534.
215. Maves RC, Downar J, Dichter JR, Hick JL, Devereaux A, Geiling JA, et al. Triage of scarce critical care resources in COVID-19 an implementation guide

- for regional allocation: An expert panel report of the task force for mass critical care and the American college of chest physicians. *Chest*. 2020; 158:212–25.
216. Penverne Y, Leclere B, Labady J, Berthier F, Jenvrin J, Javaudin F, et al. Impact of two-level filtering on emergency medical communication center triage during the COVID-19 pandemic: an uncontrolled before-after study. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med*. 2020; 28:80.
 217. Marrazzo F, Spina S, Pepe PE, D`Ambrosio A, Bernasconi F, Manzoni F. Rapid reorganization of the Milan metropolitan public safety answering point operations during the initial phase of the COVID-19 outbreak in Italy. *J Am Coll Emerg Physicians Open*. 2020; 1: 1240-9.
 218. Perlini S, Canevari F, Cortesi S, Sgromo V, Brancaglione A, Contri E. Emergency Department and Out-of-Hospital Emergency System (112-AREU 118) integrated response to Coronavirus Disease 2019 in a Northern Italy centre. *Intern Emerg Med*. 2020; 15:825-33.
 219. Saberian P, Conovaloff JL, Vahidi E, Hasani-Sharamin P, Kolivand PH. How the COVID-19 Epidemic Affected Prehospital Emergency Medical Services in Tehran, Iran. *West J Emerg Med*. 2020; 21:110–6.
 220. Møller TP, Kjærulff TM, Viereck S, Østergaard D, Folke F, Ersbøll AK, et al. The difficult medical emergency call: A register-based study of predictors and outcomes. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med*. 2017; 25:22.
 221. Greenhalgh T, Thompson P, Weiringa S, Neves AL, Husain L, Dunlop M, et al. What items should be included in an early warning score for remote assessment of suspected COVID-19? qualitative and Delphi study. *BMJ Open*. 2020; 10:e042626.
 222. Mapa de COVID-19. Centro de recursos de coronavirus de Johns Hopkins. [Internet].; 2020 [citado el 23 de Abril de 2022]. Disponible en: <https://coronavirus.jhu.edu/map.html>. .
 223. Situación actual. Gob.es. [Internet]; 2020 [citado el 19 de Abril de 2022]. Disponible en: <https://www.sanidad.gob.es/profesionales/saludPublica/ccayes/alertasActual/nCoV/situacionActual.htm>.
 224. Martín-Sánchez FJ, González Del Castillo J, Valls Carbó A, López Picado A, Martínez-Valero C, D Miranda J. Diagnostic groups and short-term outcomes in suspected COVID-19 cases treated in an emergency department. *Emergencias*. 2020; 32: 242-52.
 225. Wang B, Liu Y, Wang Y, Yin W, Liu T, Liu D. Characteristics of Pulmonary Auscultation in Patients with 2019 Novel Coronavirus in China. *Respiration*. 2020; 99:755-63.
 226. Covino M, Sandroni C, Santoro M, Sabia L, Simeoni B, Bocci MG. Predicting intensive care unit admission and death for COVID-19 patients in the emergency department using early warning scores. *Resuscitation*. 2020; 156:84-91.
 227. Gidari A, De Socio GV, Sabbatini S, Francisci D. Predictive value of National Early Warning Score 2 (NEWS2) for intensive care unit admission in patients with SARS-CoV-2 infection. *Infect Dis (Lond)*. 2020; 52:698-704.
 228. Myrstad M, Ihle-Hansen H, Tveita AA, Andersen EL, Nygård S, Tveit A. 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; 28:66.
229. Karim SA, Chen HF. Deaths From COVID-19 in Rural, Micropolitan, and Metropolitan Areas: A County-Level Comparison. *J Rural Health.* 2021; 37:124-32.
230. Bajema KL, Wiegand RE, Cuffe K, Patel SV, Iachan R, Lim T. Estimated SARS-CoV-2 Seroprevalence in the US as of September 2020. *JAMA Intern Med.* 2020; 24:e207976.
231. Guerineau A, Rozelle C, Sevestre E, Narcisse S, Laribi S, Giovannetti O. Predicting a diagnosis of acute coronary syndrome during telephone evaluation by an emergency dispatcher: the SCARE predictive scale. *Emergencias.* 2020; 32:19-25.
232. Fenollar F, Bouam A, Ballouche M, Fuster L, Prudent E, Colson P. Evaluation of the Panbio COVID-19 Rapid Antigen Detection Test Device for the Screening of Patients with COVID-19. *J Clin Microbiol.* 2021; 59:e02589-20.
233. Galloway JB, Norton S, Barker RD, Brookes A, Carey I, Clarke BD. A clinical risk score to identify patients with COVID-19 at high risk of critical care admission or death: An observational cohort study. *J Infect.* 2020; 81:282-8.
234. Karagiannidis C, Mostert C, Hentschker C, Voshaar T, Malzahn J, Schillinger G. Case characteristics, resource use, and outcomes of 10,021 patients with COVID-19 admitted to 920 German hospitals: An observational study. *Lancet Respir. Med.* 2020; 8, 853–62.
235. Emanuel EJ, Persad G, Upshur R, Thome B, Parker M, Glickman A, et al. Fair allocation of scarce medical resources in the time of Covid-19. *N Engl J Med.* 2020; 382:2049–55.
236. Leclerc T, Donat N, Donat A, Pasquier P, Libert N, Schaeffer E. Prioritisation of ICU treatments for critically ill patients in a COVID-19 pandemic with scarce resources. *Anaesth. Crit. Care Pain Med.* 2020; 39: 333–9.
237. Shashikumar SP, Wardi G, Paul P, Carlile M, Brenner LN, Hibbert KA. Development and Prospective Validation of a Deep Learning Algorithm for Predicting Need for Mechanical Ventilation. *Chest.* 2021; 159: 2264–73.
238. Xie J, Tong Z, Guan X, Du B, Qiu H, Slutsky AS. Critical care crisis and some recommendations during the COVID-19 epidemic in China. *Intensiv Care Med.* 2020; 46: 837–40.
239. Zucman N, Mullaert J, Roux D, Roca O, Ricard JD. Prediction of outcome of nasal high flow use during COVID-19-related acute hypoxemic respiratory failure. *Intensiv. Care Med.* 2020; 46: 1924–6.
240. Chen WL, Lin WT, Kung SC, Lai CC, Chao CM. The value of oxygenation saturation index in predicting the outcomes of patients with acute respiratory distress syndrome. *J. Clin. Med.* 2018; 7: 205.
241. Frat JP, Marie D, Thille AW. Acute respiratory failure: non intubation assist methods for the acutely deteriorating patient. *Curr. Opin. Crit. Care.* 2019; 25: 591–6.
242. García-Gordillo JA, Camiro-Zúñiga A, Aguilar-Soto M, Cuenca D, Rayek JN, Khouri LS. The ARMII Study Group. COVID-IRS: A novel predictive score for

- risk of invasive mechanical ventilation in patients with COVID-19. *PLoS ONE*. 2021; 16: e0248357.
243. Tobin MJ, Laghi F, Jubran A. Why COVID-19 Silent Hypoxemia Is Baffling to Physicians. *Am. J. Respir. Crit. Care Med*. 2020; 202: 356–60.
 244. Bickler PE, Feiner JR, Lipnick MS, McKleroy W. “Silent” Presentation of Hypoxemia and Cardiorespiratory Compensation in COVID-19. *Anesthesiology*. 2021; 134: 262–9.
 245. Quaresima V, Ferrari M. COVID-19: Efficacy of prehospital pulse oximetry for early detection of silent hypoxemia. *Crit. Care*. 2020; 24: 501.
 246. Fang X, Li S, Yu H, Wang P, Zhang Y, Chen Z. Epidemiological, comorbidity factors with severity and prognosis of COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *Aging*. 2020; 12: 12493–503.
 247. Chen Y, Klein SL, Garibaldi BT, Li H, Wu C, Osevala NM. Aging in COVID-19: Vulnerability, immunity and intervention. *Ageing Res. Rev*. 2021; 65: 101205.
 248. Meng L, Qiu H, Wan L, Ai Y, Xue Z, Guo Q. Intubation and Ventilation amid the COVID-19 Outbreak: Wuhan’s Experience. *Anesthesiology*. 2020; 132, 1317–32.
 249. Rubio-Rivas M, Corbella X, Mora-Luján JM, Loureiro-Amigo J, López-Sampalo A, Yera-Bergua C, et al. Predicting clinical outcome with phenotypic clusters in COVID-19 pneumonia: An analysis of 12,066 hospitalized patients from the Spanish Registry SEMI-COVID. *J Clin Med*. 2020; 9:3488.
 250. Kamran SM, Mirza ZEH, Moeed HA, Naseem A, Hussain M, Fazal IS. CALL score and RAS score as predictive models for Coronavirus disease 2019. *Cureus*. 2020; 12:e11368.
 251. Kotfis K, Williams-Roberson S, Wilson JE, Dabrowski W, Pun BT, Ely EW, et al. COVID-19: ICU delirium management during SARS-CoV-2 pandemic. *Crit Care*. 2020; 24:176.
 252. Sinha P, Calfee CS, Cherian S, Brealey D, Cutler S, King C, et al. Prevalence of phenotypes of acute respiratory distress syndrome in critically ill patients with COVID-19: a prospective observational study. *Lancet Respir Med*. 2020; 8:1209–18.
 253. Larsson E, Brattström O, Agvald-Öhman C, Grip J, Campoccia Jalde F, Strålin K, et al. Characteristics and outcomes of patients with COVID-19 admitted to ICU in a tertiary hospital in Stockholm, Sweden. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2021; 65:76–81.
 254. Porta-Etessam J, Núñez-Gil IJ, González García N, Fernandez-Perez C, Viana-Llamas MC, Eid CM. COVID-19 anosmia and gustatory symptoms as a prognosis factor: a subanalysis of the HOPE COVID-19 (Health Outcome Predictive Evaluation for COVID-19) registry. *Infection*. 2021; 49:677–84.
 255. de Melo GD, Lazarini F, Levallois S, Hautefort C, Michel V, Larrous F, et al. COVID-19-related anosmia is associated with viral persistence and inflammation in human olfactory epithelium and brain infection in hamsters. *Sci Transl Med*. 2021; 13:eabf8396.
 256. Redd WD, Zhou JC, Hathorn KE, McCarty TR, Bazarbashi AN, Thompson CC, et al. Prevalence and characteristics of gastrointestinal symptoms in patients with

- severe acute respiratory syndrome Coronavirus 2 infection in the United States: A multicenter cohort study. *Gastroenterology*. 2020; 159:765-767.e2.
257. 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*. 2021; 76:920–9.
258. Análisis de la efectividad de la vacunación frente a COVID-19 en España: Estudio por el método de screening. Estimaciones desde abril de 2021 a febrero de 2022. GdT de Efectividad Vacunación COVID-19. 20 de abril de 2022. Revisión del 20 de Mayo [Internet]. 2022 [citado 11 julio 2022]. Disponible en: chrome-extension://efaidnbmnnnibpcajpcglclefindmkaj/https://www.sanidad.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/vacunaciones/covid19/docs/Efectividad_Vacunacion.
259. Informe nº 138. Situación de COVID-19 en España. Informe COVID-19. 19 de julio de 2022 [Internet] 2022 [citado 22 julio 2022]. Disponible en: <https://www.isciii.es/QueHacemos/Servicios/VigilanciaSaludPublicaRENAVE/EnfermedadesTransmisibles/Documents/INFORMES/Informes%20COVID-19/INFORMES%20COVID-19%202022.pdf>.
260. Bonanad C, García-Blas S, Tarazona-Santabalbina F, Sanchis J, Bertomeu-González V, Fácila L, et al. The effect of age on mortality in patients with COVID-19: A meta-analysis with 611,583 subjects. *J Am Med Dir Assoc*. 2020; 21:915–8.

ANEXOS

- I. Artículos originales***
- II. CEIM tesis doctoral***
- III. CEIM estudio principal***

I. Artículos originales

1. Martín-Rodríguez F, Sanz-García A, **Alberdi-Iglesias A**, Ortega Rabbione G, Del Pozo Vegas C, De la Torre Diez I, Fernández Bayón G, Delgado Benito JF, Gómez-Escolar Pérez M, García Cortés JJ, López Izquierdo R. Modelo de riesgo de mortalidad en pacientes con sospecha de enfermedad por COVID-19 basado en información del Centro Coordinador de Urgencias (CCU). *Emergencias*. 2021; 33(4):265–72.
2. **Alberdi-Iglesias A**, Martín-Rodríguez F, Ortega Rabbione G, Rubio-Babiano AI, Núñez-Toste MG, Sanz-García A, Del Pozo Vegas C, Castro Villamor MA, Martín-Conty JL, Jorge-Soto C, López-Izquierdo R. Role of SpO₂/FiO₂ ratio and ROX index in predicting early invasive mechanical ventilation in COVID-19. A pragmatic, retrospective, multi-center study. *Biomedicines*. 2021;9(8):1036.
3. **Alberdi-Iglesias A**, López-Izquierdo R, Ortega Rabbione GJ, Sanz-García A, Del Pozo Vegas C, Delgado Benito JF, Martín-Rodríguez F. Derivación y validación de nuevos fenotipos prehospitalarios en pacientes adultos con enfermedad por COVID-19. *Emergencias*. 2022;34:361-368.

CONFORMIDAD DE LA DIRECCIÓN DEL CENTRO

D. JOSÉ MIGUEL GARCÍA VELA, Director Gerente del Hospital Universitario Río Hortega de Valladolid, y vista la autorización del Comité de Ética de la Investigación con medicamentos (CEIm)

CERTIFICA:

Que esta Dirección ha conocido la propuesta para que se realice el Estudio (Tesis Doctoral) titulado: **“El papel del fenotipado como herramienta de alerta precoz en el manejo prehospitalario de pacientes infectados por COVID-19 con alto riesgo de deterioro”**, Protocolo versión 1.0; Ref. CEIm: 21-PI101, cuya Investigadora Principal en el Hospital Universitario Río Hortega es **D^a Ana Alberdi Iglesias** (Directores: D. Francisco Martín Rodríguez, D. Raúl López Izquierdo y D. Carlos del Pozo Vegas), y considera:

Que acepta la realización de dicho Proyecto en este Centro.

Lo que firma en Valladolid, a 26 de Agosto de 2021.

Fdo. D. José Miguel García Vela
Director Gerente
Hospital Universitario Río Hortega



INFORME DEL COMITÉ DE ÉTICA DE LA INVESTIGACIÓN CON MEDICAMENTOS (CEIm) ÁREA DE SALUD VALLADOLID OESTE

Dña. ROSA CONDE VICENTE, Secretario Técnico del Comité de Ética de la Investigación con medicamentos (CEIm) del Área de Salud de Valladolid Oeste

CERTIFICA:

Que este Comité ha evaluado el Estudio (Tesis Doctoral), con **Ref.: 21-PI101**

Título: “El papel del fenotipado como herramienta de alerta precoz en el manejo prehospitalario de pacientes infectados por COVID-19 con alto riesgo de deterioro”.

- Protocolo versión 1.0

Y considera que:

- Se cumplen los preceptos éticos formulados en la Declaración de Helsinki de la Asociación Médica mundial sobre principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos y en sus posteriores revisiones, así como aquellos exigidos por la normativa aplicable en función de las características del estudio, y su realización es pertinente.
- Se cumplen los requisitos necesarios de idoneidad del protocolo en relación con los objetivos del estudio y están justificados los riesgos y molestias previsibles para el sujeto.
- Se considera adecuado el procedimiento previsto para la información y obtención del consentimiento informado o, alternativamente, se acepta la exención de consentimiento propuesta para este estudio.
- La capacidad del investigador y sus colaboradores y las instalaciones y medios disponibles, tal y como ha sido informado, son apropiados para llevar a cabo el estudio.

Este CEIm acepta que dicho estudio (Tesis Doctoral) sea realizado en el Hospital Universitario Río Hortega por **D^a. Ana Alberdi Iglesias**, como Investigadora Principal, siendo sus directores **D. Francisco Martín Rodríguez**, **D. Raúl López Izquierdo** y **D. Carlos del Pozo Vegas**.

Dña. ROSA CONDE VICENTE, Secretario Técnico del Comité de Ética de la Investigación con medicamentos (CEIm) del Área de Salud de Valladolid Oeste

HACE CONSTAR QUE:

En reunión celebrada el día 29 de Junio de 2021 (Acta 07/2021) el Comité de Ética de la Investigación con medicamentos (CEIm) decidió emitir **INFORME FAVORABLE*** al estudio, cumpliéndose los requisitos establecidos en la Legislación vigente para que la citada decisión sea válida.

El CEIm del Hospital Universitario del Río Hortega, tanto en su composición como en los PNT, cumple con las normas de BPC (CPMP/ICH/135/95) y en la actualidad lo conforman los siguientes miembros:

PRESIDENTE: D. Antonio Dueñas Laita (Médico, Farmacólogo Clínico).

VICEPRESIDENTE: D. Manuel González Sagrado (Médico, Unidad de Apoyo a la Investigación. Representante de la Comisión de Investigación)

SECRETARIO TÉCNICO. D^a Rosa M^a Conde Vicente (Doctora en Investigación en Ciencias de la Salud).

VOCALES:

D. Juan Manuel Alonso Fernández (Diplomado Universitario en Enfermería).

D^a Adelina del Olmo Revuelto (Farmacéutico).

D. Mariano Fuentesebro Virseda (Licenciado en Derecho. Miembro ajeno a profesión sanitaria).

D^a Berta López Cabezas (Licenciado en Derecho. Miembro experto en Protección de Datos).

D. Alberto Olalla Ubierna (Miembro ajeno a profesión sanitaria).

D. José Luis Pérez Castrillón (Médico, Medicina Interna).

D. Baltasar Pérez Saborido (Médico, Cirugía General y Aparato Digestivo).

D. José Manuel Rodríguez Valencia (Médico, Medicina Familiar y Comunitaria).

D. Álvaro Sanz Rubiales (Médico, Oncología. Representante del Comité de Ética Asistencial)

Lo que firmo en Valladolid, a 5 de Julio de 2021

ROSA MARIA
CONDE
VICENTE - DNI
09296839D
09296839D

Firmado
digitalmente por
ROSA MARIA CONDE
VICENTE - DNI
09296839D
Fecha: 2021.08.30
11:07:01 +02'00'

Fdo. Dña. Rosa M^a Conde Vicente
Secretario Técnico CEIm