UNIVERSIDAD PERUANA
CAYETANO HEREDIA

“MODELOS PREDICTIVOS CON ÍNDICE DE ROX Y VARIABLES BASALES PARA EL USO DE VENTILACIÓN MECÁNICA INVASIVA EN RESIDENTES A ELEVADA ALTITUD UTILIZANDO UNA COHORTE DE PACIENTES FALLECIDOS POR COVID-19”

TESIS PARA OPTAR EL GRADO DE MAESTRA EN CIENCIAS EN INVESTIGACIÓN EPIDEMIOLOGICA

CAROLINA JAQUELINE DELGADO FLORES

LIMA – PERÚ

2024

ASESOR

Mg. Steev Orlando Loyola Sosa

CO ASESOR

Mg. Fátima Rosario Concha Velasco

JURADO DE TESIS

DR. CESAR PAUL EUGENIO CARCAMO CAVAGNARO

PRESIDENTE

DR. JUAN ANTONIO FLORES TUMBA

VOCAL

MG. CUSI FERRADAS CARRILLO

SECRETARIO (A)

DEDICATORIA.

A mis padres Aristides y Rosa, por su apoyo incondicional en cada paso de mi vida.

A mi novio Diego Herrera, por su amor incondicional, apoyo y motivación.

A mis amigos Pamela Ale y Paul Perez, por estar en mis buenos y malos momentos.

AGRADECIMIENTOS.

A mis asesores Fátima y Steev; por su motivación, soporte, y guía durante el desarrollo del presente estudio.

FUENTES DE FINANCIAMIENTO.

Tesis Autofinanciada.

FORMATO PARA LA DECLARACIÓN DE AUTOR			
FECHA	**14**	**AGOSTO**	**2024**
APELLIDOS Y NOMBRES DEL EGRESADO	**DELGADO FLORES CAROLINA JAQUELINE**		
PROGRAMA DE POSGRADO	**MAESTRÍA EN CIENCIAS EN INVESTIGACIÓN EPIDEMIOLÓGICA**		
AÑO DE INICIO DE LOS ESTUDIOS			**2019**
TITULO DEL TRABAJO DE INVESTIGACIÓN DE GRADO	**"Modelos predictivos con índice de ROX y variables basales para el uso de ventilación mecánica invasiva en residentes a elevada altitud utilizando una cohorte de pacientes fallecidos por COVID-19"**		
MODALIDAD DE TRABAJO DE GRADO (marcar)	**☒ TESIS**	**☐ TRABAJO DE INVESTIGACIÓN**	

Declaración del Autor

La presente Tesis es un Trabajo de Investigación de Grado original y no es el resultado de un trabajo en colaboración con otros, excepto cuando así está citado explícitamente en el texto. No ha sido ni enviado ni sometido a evaluación para la obtención de otro grado o diploma que no sea el presente.

Teléfono de contacto (fijo / móvil)	**975954545**
E-mail	**carolina.delgado.f@upch.pe**

Carolina Jaqueline Delgado Flores
DNI 46449746

TABLA DE CONTENIDOS

RESUMEN
ABSTRACT

I. INTRODUCCIÓN 1
II. OBJETIVO GENERAL 6
III. OBJETIVOS SECUNDARIOS 6
IV. MARCO TEÓRICO 7
V. JUSTIFICACIÓN 13
VI. METODOLOGÍA 15
VII. RESULTADOS 34
VIII. DISCUSIÓN 44
IX. CONCLUSIONES 54
X. RECOMENDACIONES 55
XI. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS 56
XII. ANEXOS .....

RESUMEN

El propósito de este estudio secundario fue construir modelos predictivos para el uso de ventilación mecánica invasiva (VMI) usando el índice de ROX (iROX) y variables basales en residentes a elevada altitud (1500 a 3500 msnm) utilizando una cohorte de pacientes fallecidos por COVID-19. El iROX ha sido descrito como útil para predecir múltiples desenlaces negativos en contextos de baja altitud geográfica. No obstante, su valor predictivo para VMI, en conjunto con otras variables, no ha sido previamente caracterizado en pacientes a elevada altitud. Utilizando información recabada entre 2020 – 2021, se ejecutó un análisis secundario para construir modelos predictivos usando datos de una cohorte retrospectiva. En específico, se incluyó información de 767 pacientes fallecidos por COVID-19 en tres hospitales del Cusco, Perú. Tres métodos; teórico o basado en estudios previos (modelo A), LASSO (modelo B), y *backward selection* (modelo C) fueron utilizados en el modelamiento. En la submuestra de entrenamiento (70%), múltiples parámetros son reportados, incluyendo curvas ROC y áreas bajo la curva (AUC). En la submuestra de validación (30%) se realizó la calibración interna. Los modelos B (AUC=0.71 [IC95%: 0.66 – 0.77]; 11 variables) y C (AUC=0.71 [IC95%: 0.65 – 0.76]; 6 variables) fueron seleccionados por tener un mejor rendimiento y mejor balance entre sensibilidad y especificidad. Los predictores basales comunes en ambos modelos fueron; edad, sexo, dolor muscular, dolor de pecho, artralgia e iROX. Por tanto, es factible concluir que ambos modelos tuvieron un rendimiento regular para predecir el uso de VMI en residentes a elevada altitud. No obstante, ambos modelos mostraron un pobre rendimiento en la calibración interna. En conclusión, este estudio brinda una primera aproximación de la evaluación de variables

basales obtenidas a bajo costo como potenciales predictores de uso de VMI. A futuro, se recomienda la validación de nuestros modelos.

Palabras clave: COVID-19, índice de ROX, ventilación mecánica invasiva, elevada altitud, Perú.

ABSTRACT

The purpose of this secondary study was to build predictive models for the use of invasive mechanical ventilation (IMV) using the index of ROX (iROX) and baseline variables in high-altitude residents (1500 to 3500 masl) using a cohort of patients who died from COVID-19. The iROX has been described as useful for predicting multiple negative outcomes in low-altitude geographic settings. However, its predictive value for IMV, in conjunction with other variables, has not been previously characterized in high-altitude patients. Using data collected between 2020-2021, a secondary analysis was performed to build predictive models using data from a retrospective cohort. Specifically, information from 767 patients who died from COVID-19 in three hospitals in Cusco, Peru was included. Three methods; theoretical or based on previous studies (model A), LASSO (model B), and backward selection (model C) were used in the modeling. In the training subsample (70%), multiple parameters are reported, including ROC curves and areas under the curve (AUC). In the validation sample (30%), internal calibration was performed. Models B (AUC=0.71 [95%CI: 0.66-0.77]; 11 variables) and C (AUC=0.71 [95%CI: 0.65-0.76]; 6 variables) were selected for having better performance and better balance between sensitivity and specificity. The common baseline predictors in both models were age, sex, muscle pain, chest pain, arthralgia, and iROX. Therefore, it is feasible to conclude that both models had a fair performance in predicting IMV use in high-altitude residents. However, both models showed poor performance in internal calibration. In conclusion, this study provides a first approximation of the evaluation of low-cost baseline variables as potential predictors of IMV use. In the future, we recommend the validation of our models.

Keywords: COVID-19, ROX index, invasive mechanical ventilation, high altitude, Peru.

I. INTRODUCCIÓN

La denominada enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19) es ocasionada por el coronavirus tipo 2 causante del síndrome respiratorio agudo severo (SARS-CoV-2) (1). Al 9 de junio del 2024, a nivel global se reportaron 775.58 millones de casos acumulados confirmados de COVID-19, y 7.05 millones de muertes producto de la enfermedad. En el Perú, a la misma fecha, se han informado 4.52 millones de casos acumulados confirmados, y 220 831 muertes por COVID-19 (2). La información recabada durante el 2020, sugiere que; entre aquellos pacientes con síntomas, el 40% desarrolla un COVID-19 leve y otro 40% un COVID-19 moderado, mientras que el 15% y 5% desarrollan cuadros severos y críticos, respectivamente (3).

Para los fines del presente trabajo de investigación se describen las opciones de tratamiento oxigenatorio para los casos severos y críticos. Los pacientes con COVID-19 severo con frecuencia requieren de oxigenoterapia tales como: oxigenoterapia convencional, cánula nasal de alto flujo (CNAF), o ventilación mecánica no invasiva (1, 4-6). En caso de no respuesta a dichas intervenciones, los pacientes son considerados para la intubación endotraqueal y la ventilación mecánica invasiva (VMI) (1, 5, 6).

En ese sentido, las guías de práctica clínica de la *National Institutes of Health* – NIH de los Estados Unidos (1), de la Organización Panamericana de la Salud - OPS (6) y del Seguro Social del Perú – EsSalud (5), recomiendan brindar la VMI

a los pacientes con COVID-19 en estado crítico, y con síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA).

Por otro lado, a lo largo de los años se han postulado modelos de predicción y/o pronóstico con diferentes fines. Entre los más conocidos tenemos; la puntuación de riesgo de Framingham para estimar el riesgo cardiovascular a 10 años (7), el índice de Nottingham para determinar el pronóstico después de la cirugía por cáncer de mama (8), APACHE II (*Acute Physiology and Chronic Health Evaluation, Score* II) y SAPS III (*Simplified Acute Physiology, Score* III) para predecir la probabilidad de muerte en pacientes admitidos a una Unidad de Cuidados Intensivo (UCI) (9), entre otras. Todos estos modelos predictivos y/o pronósticos fueron entrenados y desarrollados utilizando información sociodemográfica, clínica y/o laboratorial al basal, es decir, información que temporalmente antecede a la ocurrencia del evento que se busca predecir (10). Reconociendo su utilidad para la atención y manejo clínico del paciente, el presente estudio de tesis pretende emplear métodos predictivos para alcanzar los objetivos propuestos.

1. Planteamiento del problema

La VMI ha mostrado ser una intervención efectiva para el manejo de los pacientes con COVID-19 severo o crítico (11-13). Sin embargo, el número de ventiladores mecánicos a nivel global no ha sido suficiente para atender la alta demanda durante los picos pandémicos de la COVID-19 (14). En el Perú, la COVID-19 evidenció el limitado equipamiento y pobre capacidad de respuesta de

los establecimientos de salud frente a situaciones de emergencia. Y, a pesar de, que en abril del 2020 hubo un incremento en la adquisición de los ventiladores mecánicos a nivel nacional (15), esta suma siguió siendo menor a la necesaria para cubrir la demanda durante la pandemia.

Ante esta situación sanitaria, surge la necesidad de contar con herramientas o algoritmos que permitan predecir el uso de la VMI, con la finalidad de contribuir con el uso racional de este escaso equipamiento. En ese sentido, diferentes estudios han buscado predecir la VMI en los pacientes con COVID-19; ya sea mediante la postulación de un nuevo modelo predictivo (16-18), la evaluación de una sola variable (como el índice de ROX [iROX]) (18-22), o la evaluación de herramientas ya existentes (23). No obstante, la mayoría de estos estudios no mostraron tener modelos de buen rendimiento.

Los estudios que entrenaron un nuevo modelo predictivo o que evaluaron herramientas ya existentes, utilizaron características sociodemográficas (edad, sexo, residente de asilo), clínicas (alteración del estado mental, enfermedad hepática, enfermedad renal, presión arterial, temperatura, entre otras), y/o laboratoriales (hematocrito, sodio, glucosa, bilirrubinas, entre otros) para estimar la probabilidad de VMI. Las características sociodemográficas o clínicas se caracterizaron por su fácil recolección, dado que, se obtienen a través de preguntas al paciente/familiar/cuidador, o mediante el uso de dispositivos accesibles y de bajo costo como termómetro, tensiómetro, u otros. La información laboratorial no siempre es de fácil recolección, representa un incremento del costo en la atención

del paciente, y dependiendo de la complejidad del proceso, la decisión clínica podría ser postergada por la espera de los resultados.

Bajo el contexto de escasos equipos necesarios para brindar VMI en situación de pandemia, el reconocimiento de la utilidad de modelos predictivos para el aprovechamiento de los recursos mediante el uso de información del paciente, y la necesidad de reducir la probabilidad de eventos adversos; se propone en el presente estudio de investigación identificar factores predictivos de uso de VMI.

Asimismo, se busca evaluar la inclusión del iROX entre los factores predictores, puesto que, ha sido previamente utilizado de manera individual para predecir diferentes desenlaces como; la falla de la cánula nasal de alto flujo (CNAF) (24), mortalidad a los 30 días (25, 26), y la necesidad de VMI (19, 22). Centrándonos en los estudios realizados sobre el iROX para predecir VMI (19, 22), es importante destacar que la población incluida fueron habitantes de diferentes ciudades de España, Rio de Janeiro (Brasil) y Mortsel (Bélgica); todos ubicados a una altitud menor de los 1 100 metros sobre nivel del mar (msnm). A la luz de la evidencia disponible, iROX ha sido escasamente evaluada como predictor en individuos que residen en elevadas altitudes (1500 – 3500 msnm) (27).

Ante esta oportunidad de investigación, en este estudio se consideró a la población residente en elevada altitud como la población objetivo. A diferencia de residentes en baja altitud, aquellos que residen en elevadas altitudes geográficas se caracterizan por sus particularidades fisiológicas propias de la variación de la

presión de oxígeno acorde a la distancia del nivel del mar. Entre dichas particularidades, es importante destacar la variación de los parámetros oxigenatorios (28). Por tanto, en individuos con COVID-19, la presión atmosférica ambiental podría contribuir en el empeoramiento de la hipoxemia en el individuo afectado (29).

Por último, considerando que los parámetros oxigenatorios utilizados para el cálculo del iROX podrían brindar información predictiva, y tomando en cuenta la escasa exploración formal de este factor como predictor en habitantes a elevada altitud, se plantea como objetivo principal la construcción de modelos predictivos de uso de VMI incluyendo iROX y otras variables basales recolectadas en residentes a elevada altitud.

II. OBJETIVO GENERAL

Construir modelos predictivos con índice de ROX y variables basales para el uso de ventilación mecánica invasiva en residentes a elevada altitud (1500 a 3500 msnm), utilizando una cohorte de pacientes fallecidos por COVID-19.

III. OBJETIVOS SECUNDARIOS

1. Construir y evaluar un modelo predictivo con índice de ROX para el uso de ventilación mecánica invasiva en residentes a elevada altitud utilizando una cohorte de pacientes fallecidos por COVID-19; incluyendo variables basales como edad, sexo y otras reportadas en modelos predictivos previos.
2. Construir y evaluar modelos predictivos con índice de ROX y variables basales para el uso de ventilación mecánica invasiva en residentes a elevada altitud utilizando una cohorte de pacientes fallecidos por COVID-19, a través de dos métodos de selección de variables.
3. Evaluar la consistencia de los modelos predictivos construidos según el periodo de tiempo de recolección de datos (2020 y 2021) y sede hospitalaria.

IV. MARCO TEÓRICO

1. Pandemia de COVID-19

La COVID-19 fue por primera vez informada en Wuhan, China a fines del 2019, y declarada pandemia el 11 de marzo del 2020 por la Organización Mundial de la Salud (OMS) (30).

a. Síntomas y severidad

El espectro clínico de la COVID-19 es amplio; pudiendo no existir manifestaciones clínicas o ser similar al resfriado común, o incluso causar un síndrome de dificultad respiratoria aguda potencialmente mortal. Los síntomas característicos son fiebre, tos, disnea, y deterioro del sentido del gusto/olfato. Los casos de enfermedad grave pueden presentar complicaciones como la insuficiencia multiorgánica, shock séptico o tromboembolismo venoso. Asimismo, los síntomas pueden ser persistentes y continuar durante más de 12 semanas en algunos pacientes (31). A continuación, se describen los signos y síntomas de la enfermedad según su clasificación clínica, dada por el NIH de los Estados Unidos (1):

- **Caso asintomático**: Personas con resultado positivo al SARS-CoV-2 mediante una prueba virológica (como, una prueba de amplificación de ácidos nucleicos (PCR) o una prueba de antígeno), que no presentan síntomas compatibles con COVID-19 (1).
- **Caso presintomático**: Personas con resultado positivo al SARS-

CoV-2 mediante una prueba virológica, que no presentan síntomas compatibles con COVID-19 al momento, pero que desarrollarán síntomas en el futuro (1).

- **Caso leve**: Personas con resultado positivo al SARS-CoV-2 mediante una prueba virológica, y que presentan algún signo y/o síntoma de COVID-19 (fiebre, tos, dolor de garganta, malestar general, cefalea, dolor muscular, náuseas, vómitos, diarrea, pérdida del gusto y del olfato), mas no presentan dificultad para respirar, disnea o radiografía de tórax anormal (1).
- **Caso moderado:** Personas con evidencia de enfermedad de las vías respiratorias inferiores durante la evaluación clínica o en las imágenes radiológicas, y que además presentan una saturación de oxígeno ($SatO_2$) ≥ 94% a nivel del mar (1).
- **Caso severo**: Personas con $SatO_2$ ≤ 93% con aire ambiental a nivel del mar, presión arterial de oxígeno/fracción inspirada de oxígeno (PaO_2/FiO_2) ≤300 mmHg, frecuencia respiratoria >30 respiraciones/minuto, compromiso pulmonar >50% predominantemente de tipo consolidación, saturación de oxígeno/fracción inspirada de oxígeno ($SatO_2/FiO_2$) < 310-460, trabajo respiratorio ≥ 2 o SDRA Tipo L (1).
- **Caso crítico**: Personas que presentan insuficiencia respiratoria, shock séptico, disfunción multiorgánica, sepsis, SDRA moderado o severo, SDRA tipo H, en quienes surge la necesidad de VMI, la necesidad de terapia vasopresora y/o falla a la Cánula Nasal de Alto Flujo

(CNAF)/Presión Positiva Continua en la vía aérea (CPAP) o sistema artesanal de ser el caso (1).

b. <u>Uso y manejo de VMI:</u>

La VMI se brinda como tratamiento de primera elección en aquellos pacientes afectados con el SDRA e insuficiencia respiratoria cualquiera sea su etiología (32). El objetivo de este tratamiento es lograr la oxigenación adecuada previniendo el riesgo de lesión pulmonar inducida por VMI (33). Por lo que, se han establecido medidas de protección pulmonar basadas en el estudio de *The Acute Respiratory Distress Syndrome Network* 2020, la cual reportó una menor mortalidad al utilizar un volumen corriente < 6 ml/kg de peso predicho, manteniendo la presión meseta o presión Plateau < 30 cmH_2O (34), presión de distensión < 14 cmH_2O, presión positiva al final de la espiración (PEEP) iniciales de 10 cmH_2O y ajustados a reclutamiento (33). Estas medidas preventivas también fueron aplicadas para pacientes con SDRA por COVID-19 (35).

2. Modelos para predecir el uso VMI

A la fecha, se han reportado estudios que han evaluado la utilidad de modelos predictivos de VMI. Estos estudios predictivos presentaron distintos enfoques; uno se centró en evaluar herramientas pronósticas ya existentes (23), y otros en evaluar nuevos modelos desarrollados mediante la inclusión de diversos factores predictores (16-18). A continuación, desarrollamos cada uno de las enfoques mencionados:

En el primer enfoque, el estudio de Alanís-Naranjo *et al.* 2022 (23), tuvo como objetivo evaluar la capacidad predictiva de VMI, en pacientes con neumonía por SARS-CoV-2, usando herramientas pronósticas ya existentes. Estas herramientas fueron: el puntaje PSI/PORT (*Pneumonia Severity Index* / *Pneumonia Patient Outcomes Research Team*) empleado para predecir muerte por neumonía adquirida en la comunidad (36), y el puntaje SOFA (*Sequential Organ Failure Assessment)* empleado para predecir mortalidad en UCI (37). El estudio muestra que un puntaje de PSI/PORT ≥ 71 tuvo un área bajo la curva (AUC) de 0.78 (IC95%: 0.71 – 0.85), y que un puntaje de SOFA > 2 al ingreso hospitalario tuvo un AUC de 0.71 (IC95%: 0.64 – 0.78) (23). Por lo cual, los autores sugirieron que sus modelos no mostraron tener un buen rendimiento (23).

El segundo enfoque incluye tres estudios centrados en evaluar nuevos modelos desarrollados para predecir VMI mediante la inclusión de diversos factores predictores. Estos son, los estudios de Aljouie *et al.* 2021 (17), He *et al.* 2022 (16), y Suttapanit *et al.* 2023 (18). En lineas generales, se evidenció que los modelos descritos tuvieron un AUC de 0.82 (17), 0.78 (16), y de 0.90 (18), respectivamente. Con base en lo resultados descritos, es plausible considerar que dichos modelos se caracterizaron por su rendimiento regular a bueno.

3. Índice de ROX

Se define el iROX como la razón entre la saturación de oxígeno periférico (SpO2) y la fracción de oxígeno inspirado (FiO2), entre la frecuencia respiratoria (FR). La fórmula usada para el cálculo del iROX es la siguiente; (SpO2/FiO2) / FR (38). Cabe resaltar que, los parámetros utilizados para la estimación del iROX, son accesibles y no suponen un incremento del costo en la atención del paciente.

4. Índice de ROX como herramienta para VMI

Diversos estudios internacionales, han evaluado la capacidad predictiva para VMI con una sola variable, en este caso el iROX (18, 19, 22). El estudio de Alberdi-Iglesias *et al.* 2021 (19) evaluó al iROX al basal e incluyó a pacientes con COVID-19 atendidos en el departamento de emergencia, y reportó un rendimiento regular (AUC: 0.72; IC95%: 0.65–0.79). El estudio de de Carvalho *et al.* 2023 (22) evaluó al iROX obtenido en los primeros cuatro días de ingreso a la UCI en pacientes con COVID-19, y reportó un rendimiento bueno (AUC: 0.86; IC95%: 0.83 – 0.88) con un punto de corte de 4.06. Por último, el estudio de Suttapanit *et al.* 2023 (18) evaluó al iROX para predecir VMI a 7 días en pacientes con COVID-19; para ello realizó cuatro mediciones tomadas a las 2, 6, 12 y 24 horas (18) desde la hospitalización, obteniendo un rendimiento de bueno a excelente; AUC de 0.81, 0.84, 0.86, y 0.93, respectivamente.

Por otro lado, estudios a nivel nacional han buscado evaluar la capacidad predictiva del iROX en pacientes con COVID-19 que residen en elevadas altitudes, aunque su intención fue predecir un desenlace diferente a la VMI (20, 21). El estudio de Mendez *et al.* 2020 (20) realizado en Huancayo, determinó que el iROX ≤ 11.02 se asoció a un mayor riesgo de mortalidad a los 30 días (AUC: 0.79; IC95%: 0.73 – 0.85). El estudio de Vizcardo *et al.* 2021 (21) realizado en Cusco, evidenció que el iROX < 10.8 predice intubación orotraqueal dentro de las 72 horas de hospitalización (AUC: 0.89; IC95%: 0.86 – 0.93). A pesar de que los desenlaces a predecir fueron diferentes en ambos estudios, es plausible considerar que el iROX puede ser considerado como un predictor de VMI dado que los desenlaces previamente descritos guardan relación con el planteado en este estudio.

V. JUSTIFICACIÓN

Sobre los modelos desarrollados para predecir VMI con la inclusión de factores predictores sociodemográficos, clínicos y laboratoriales; podemos decir que los estudios reportaron redimientos de regular a bueno (rango de AUC: 0.78 a 0.90) (16-18). Solo uno de los estudios (18) incluyó dentro de su modelo al iROX, y este mostró un rendimiento bueno (AUC: 0.90). Lo cual, sugiere que estos modelos en general tienen una potencial utilidad en la predicción de la VMI. No obstante, todos ellos incluyen variables laboratoriales (implicando la extracción de muestra peligrosidad de transmisión de enfermedad, procesamiento de muestras no siempre factible) o de imágenes (costo de inversión incrementado de requerir tomografía computarizada). Por ello, en este estudio se planteó la construcción de modelos predictivos empleando variables accesibles y cuya metodología de obtención es de bajo costo, que contribuyan con el uso racional de la VMI dada la reducida cantidad de este equipamiento en los establemientos de salud.

Asimismo, se hipotetizó la inclusión de iROX dentro de un modelo predictivo para VMI, dado que, en estudios previos se ha descrito que este factor de manera individual tuvo un rendimiento de regular a excelente (rango de AUC: 0.72 a 0.93) (18, 19, 22). Y, aunque el uso de iROX aún no ha sido validado en pacientes con COVID-19 (39), dicho índice de forma individual ha mostrado ser de utilidad en los estudios en mención. Es así que, en el presente estudio de investigación, se buscó estudiar esta variable en diferentes modelos de predicción de VMI.

Considerando que, los estudios previos solo se enfocaron en residentes a bajas altitudes < 1500 msnm (19, 22) y que la falta de oxígeno a elevadas altitudes genera la exacerbación de la hipoxemia en el paciente con COVID-19 (29, 40), en este estudio la población objetivo estuvo definida por pacientes con COVID-19 que habitaban y que además fallecieron a elevadas altitudes. Por lo que, es plausible pensar que los parámetros oxigenatorios requeridos para estimar al iROX podrían ser más robustos. Es así que, se presenta la oportunidad de estudiar modelos predictivos para VMI usando iROX y otros factores en esta población. Además, la inclusión de pacientes fallecidos por COVID-19, permite delimitar a casos hospitalizados con desenlace fatal, por lo que, una herramienta predictiva para priorizar el uso de VMI hubiera podido marcar una diferencia en la posible prevención de un desenlace fatal.

En ese sentido, se plantea en el presente estudio de investigación evaluar en residentes a elevada altitud utilizando una cohorte de pacientes fallecidos por COVID-19, la construcción de modelos predictivos para VMI usando iROX y otras variables accesibles y cuya metodología de obtención es de bajo costo. Los resultados de este estudio, de ser considerados relevantes, podrían ser validados en futuras investigaciones, y finalmente contribuir con una herramienta que permita anticipar y usar de forma racional los ventiladores mecánicos disponibles en los establecimientos de salud.

VI. METODOLOGÍA

Para una mejor comprensión de los aspectos metodológicos del presente estudio de tesis, de manera resumida se describen los aspectos claves del estudio madre titulado "*Factors Associated with COVID-19 Death in a High-Altitude Peruvian Setting during the First 14 Months of the Pandemic: A Retrospective Multicenter Cohort Study in Hospitalized Patients*", el cual fue publicado por Concha-Velasco *et al.* en el 2023 (41). En lo sucesivo, en cada subsección se presenta el estudio madre y luego se procede a detallar aspectos metodológicos del estudio de tesis.

1. Diseño del estudio

Estudio madre: El estudio de Concha-Velasco *et al.* (41) fue una cohorte multicéntrica retrospectiva realizada en tres hospitales de referencia ubicados en la capital de la región del Cusco – Perú. Este estudio retrospectivamente identificó únicamente pacientes fallecidos en el Sistema Nacional de Información del Registro de Defunciones (SINADEF). En específico, se identificó la población de estudio mediante una búsqueda basada en términos "U07.1/U07.2" descritos en la 10ma revisión de la Clasificación Internacional de Enfermedades (CIE-10), y por otros como; "COVID", "SARS" y/o "neumonía". La población incluida estuvo conformada por fallecidos por COVID-19, de 18 años a más, y habitantes en la región Cusco.

Estudio de tesis: El presente trabajo de investigación es un análisis secundario de datos. Asimismo, se constituye como un cohorte retrospectiva, puesto que se analizó la información basal originalmente recolectada por el

estudio madre (41) para predecir uso de VMI en un tiempo posterior al basal. Por último, es importante resaltar el enfoque predictivo, dado que, en este estudio se propuso calcular la probabilidad de uso de VMI mediante un conjunto de variables predictoras basales.

2. Población de estudio

Estudio madre: Para la identificación de la población de estudio se utilizó la plataforma del SINADEF, la cual registra de manera sistemática y rutinaria las defunciones dentro de las 24 horas. En esta plataforma se realizó la búsqueda de los registros médicos utilizando términos como "COVID", "SARS", "neumonía", o listando U07.1 y/o U07.2 (CIE-10). El periodo de búsqueda en la plataforma fue del 1 marzo 2020 al 30 junio 2021. No obstante, los pacientes fallecidos por COVID-19 fueron hospitalizados entre el 5 mayo 2020 al 24 junio 2021. La población estuvo delimitada por los siguientes criterios de elegibilidad:

Criterios de inclusión:

- Pacientes de 18 años a más que residen en alguna provincia de la región del Cusco;
- Pacientes hospitalizados en algún establecimiento de salud ubicado en la región del Cusco: Hospital Regional del Cusco (HRDC), Hospital Antonio Lorena (HAL) [nivel III], o Hospital Nacional Adolfo Guevara Velasco – EsSalud (HNAGV) [nivel IV];

- Pacientes que a la hospitalización hayan sido clasificados como casos de COVID-19 moderado, severo o crítico;
- Pacientes con COVID-19 confirmado por al menos un criterio laboratorial y/o un criterio imagenológico:
  - Al menos un criterio laboratorial dentro de los 21 días antes o después de la admisión en el hospital:
    a) Un resultado positivo de RT-PCR (reacción en cadena de la polimerasa con transcripción inversa) o antígeno COVID-19 utilizando un hisopo nasofaríngeo; o
    b) Detección de IgM, IgM/IgG o IgG mediante prueba rápida serológica de COVID-19 utilizando sangre o suero/plasma.
  - y/o, confirmación por al menos un criterio imagenológico:
    a) Una puntuación de al menos 4 en la última tomografía computarizada (TC) de los pulmones según la clasificación del sistema de información y datos de COVID-19 [CO-RADS]; o
    b) Infiltrado pulmonar compatible con la "apariencia típica" de neumonía por COVID-19 en la última tomografía computarizada.

<u>Criterios de exclusión</u>:

- Pacientes registrados en SINADEF que hayan llegado fallecidos al hospital, de modo que, no fueron hospitalizados;
- Pacientes con información incompleta para las variables principales definidas por los investigadores del estudio madre.

Estudio de tesis: La población en este trabajo de investigación estuvo definida por la población incluida en el estudio madre. Adicionalmente, se consideraron los siguientes criterios de elegibilidad:

Criterios de inclusión:

- Pacientes con información completa que permita el cálculo del iROX; y
- Pacientes en cuya historia clínica se tenga el registro del uso de ventilación mecánica invasiva.

Criterios de exclusión:

- No aplica.

3. Muestreo y potencia estadística

Estudio madre: La búsqueda realizada en la plataforma del SINADEF derivó en la población de estudio, la cual estuvo conformada por 2 674 registros. Luego, a partir de ello, se extrajo una muestra de manera aleatoria de 1 225 (45.8%) registros. Finalmente, solo 977 de ellos cumplieron con los criterios de elegibilidad previamente especificados.

Estudio de tesis: Al ser este un trabajo de investigación enfocado en la construcción de modelos de predicción, se optó por calcular el tamaño de muestra considerando los parámetros propuestos por Riley *et al*. 2019 (42). En

específico, estos criterios permiten reducir la posibilidad de sobreajuste y generar estimaciones precisas.

En ese sentido, se estimó el tamaño de muestra mínimo considerando 16 parámetros potenciales para su inclusión en el modelo, una prevalencia del desenlace de 12.2% obtenida de un estudio previo (17), un valor esperado del R^2 Cox-Snell de 0.2498 calculado a partir del estadístico-C informado de 0.901 (18), y un nivel deseado de shrinkage (una medida de sobreajuste) de 0.9. Después de utilizar el comando *pmsampsize* en el programa estadístico Stata versión 17.0 se obtuvieron estimaciones para el tamaño de muestra de 493, 523, y 165. El enfoque propuesto por Riley (42) se sugiere optar por el tamaño de muestra más grande, que en este caso fue de 523 para alcanzar una potencia del 80.0%. Se consideró realizar el calculo de tamaño de muestra en lugar de potencia estadística, debido a que, en este último no se puede incluir la valoración de parámetros importantes, como la medida de sobreajuste.

Luego de aplicar los criterios de elegibilidad planteados en este estudio, un total de 767 casos fueron identificados. De estos, el 70% conformó la submuestra para el entrenamiento del modelo (n=537) y el 30% restante conformó la submuestra para la validación del modelo (n=230). Por tanto, de acuerdo al cálculo de tamaño de muestra realizado (n=523), se concluye que se tiene una potencia estadística aceptable para construir un modelo de predicción con la submuestra de entrenamiento (n=537).

4. Operacionalización de variables

Variable dependiente:

Definida como el uso de VMI en aquellos pacientes diagnosticados de COVID-19 de acuerdo a lo establecido en el estudio madre (41). Los pacientes fueron clasificados en dos grupos: quienes sí usaron VMI, y quienes no usaron VMI. En los análisis esta variable fue tratada como categórica dicotómica nominal (Sí vs. No).

Variable predictora de interés:

Definida como el iROX, el cual fue calculado de acuerdo a una fórmula previamente descrita (38); (SpO_2/FiO_2) / FR. Los componentes de esta fórmula se obtuvieron como una medida basal a la admisión del paciente hospitalizado por COVID-19. En los análisis, esta variable fue tratada como cuantitativa continua.

Otras variables analizadas como predictores:

A continuación, se describen las otras variables evaluadas como posibles predictores. Cabe mencionar, que cada una de las variables fue obtenida de los registros médicos de los pacientes enrolados en el estudio madre (41).

Variables	Definición		Valores posibles	Criterios de medición
	Conceptual	Operacional		
Edad	Tiempo que ha vivido una persona desde su nacimiento.	Años cumplidos.	1: < 60 años 2: ≥ 60 años	Categórica / dicotómica, nominal
			18 a más años	Cuantitativa / Continua
Sexo	Características biológicas y fisiológicas que definen a hombres y mujeres.	Identificación del sexo tomada por el médico tratante.	1: Masculino 2: Femenino	Categórica / dicotómica, nominal
Severidad de la enfermedad de COVID-19	Conjunto de manifestaciones clínicas que permiten agrupar a los pacientes, en diferentes categorías de gravedad de la enfermedad por COVID-19, según los criterios establecidos por la OMS (1) a la hospitalización.	Se clasificó a los pacientes en las diferentes categorías de gravedad de la enfermedad, según los criterios establecidos por la OMS.	1: Moderada / severa 2: Crítica	Categórica / dicotómica, ordinal
Sede hospitalaria	Establecimiento de salud en donde se hospitalizó al paciente diagnosticado con COVID-19, y se le	Sede hospitalaria donde estuvieron internados los	1: HRDC 2: HNAGV 3: HAL	Categórica / politómica, nominal

	brindó atención médica hasta su deceso.	pacientes fallecidos por COVID-19.		
Comorbilidad	Término utilizado para indicar que dos o más trastornos o enfermedades coexisten en una misma persona. En este caso una enfermedad además de la COVID-19.	Enfermedad cardiovascular (incluye hipertensión) establecida por criterio clínico y registrada por el médico tratante.	0: No 1: Sí	Categórica / dicotómica, nominal
		Diabetes establecida por criterio clínico y registrada por el médico tratante.	0: No 1: Sí	Categórica / dicotómica, nominal
		Enfermedad pulmonar crónica establecida por criterio clínico y registrada por el médico tratante.	0: No 1: Sí	Categórica / dicotómica, nominal
		Enfermedad neurológica y neuromuscular	0: No 1: Sí	Categórica / dicotómica, nominal

		crónica establecida por criterio clínico y registrada por el médico tratante.		
		Enfermedad hepática establecida por criterio clínico y registrada por el médico tratante.	0: No 1: Sí	Categórica / dicotómica, nominal
		Cáncer o inmunodeficiencia (incluye VIH/SIDA) establecida por criterio clínico y registrada por el médico tratante.	0: No 1: Sí	Categórica / dicotómica, nominal
Número de comorbilidades	Conteo absoluto que indica el número de trastornos o enfermedades que coexisten en una misma persona, no incluyendo la COVID-19.	Sumatorio de la cantidad de comorbilidades reportadas.	1: 0 2: 1 3: ≥ 2	Categórica / politómica, ordinal

Síntomas y signos	Los síntomas son manifestaciones subjetivas que son percibidas por el paciente. Los signos son manifestaciones objetivas que el médico puede observar en la evaluación.	Dificultad respiratoria establecida por criterio clínico y registrada por el médico tratante.	0: No 1: Sí	Categórica / dicotómica, nominal
		Malestar general establecida por criterio clínico y registrada por el médico tratante.	0: No 1: Sí	Categórica / dicotómica, nominal
		Tos establecida por criterio clínico y registrada por el médico tratante.	0: No 1: Sí	Categórica / dicotómica, nominal
		Fiebre (temperatura axilar ≥ 37.3 °C) o escalofríos establecido por criterio clínico y registrada por	0: No 1: Sí	Categórica / dicotómica, nominal

		el médico tratante.		
		Dolor de cabeza establecida por criterio clínico y registrada por el médico tratante.	0: No 1: Sí	Categórica / dicotómica, nominal
		Dolor de pecho establecida por criterio clínico y registrada por el médico tratante.	0: No 1: Sí	Categórica / dicotómica, nominal
		Dolor de garganta establecida por criterio clínico y registrada por el médico tratante.	0: No 1: Sí	Categórica / dicotómica, nominal
		Dolor(es) musculares establecida por criterio clínico y registrada por el médico tratante.	0: No 1: Sí	Categórica / dicotómica, nominal

		Irritabilidad o confusión establecida por criterio clínico y registrada por el médico tratante.	0: No 1: Sí	Categórica / dicotómica, nominal
		Congestión nasal establecida por criterio clínico y registrada por el médico tratante.	0: No 1: Sí	Categórica / dicotómica, nominal
		Artralgia establecida por criterio clínico y registrada por el médico tratante.	0: No 1: Sí	Categórica / dicotómica, nominal
		Náuseas o vómitos establecido por criterio clínico y registrada por el médico tratante.	0: No 1: Sí	Categórica / dicotómica, nominal

		Diarrea establecida por criterio clínico y registrada por el médico tratante.	0: No 1: Sí	Categórica / dicotómica, nominal
		Dolor abdominal establecida por criterio clínico y registrada por el médico tratante.	0: No 1: Sí	Categórica / dicotómica, nominal
Frecuencia cardiaca	Se define como el número de contracciones del corazón o de pulsaciones por unidad de tiempo.	Frecuencia cardiaca registrada al ingreso de la hospitalización.	Número de latidos / minuto	Cuantitativa / Discreta

5. Procedimientos y técnicas:

Enrolamiento:

Estudio madre: Para el enrolamiento se buscó que los pacientes cumplieran con los criterios diagnóstico de COVID-19. Con ese fin, se consideraron los procedimientos del documento técnico del MINSA (Ministerio de Salud del Perú) (43). De cumplir con al menos uno de los criterios laboratoriales o de

imagen (44), se consideró al paciente apto para el enrolamiento del estudio. Finalmente, el estudio madre incluyó dentro de su población a 977 pacientes fallecidos por COVID-19.

Estudio de tesis: No se realizó enrolamiento debido a que se utilizaron y analizaron los datos recolectados por el estudio madre (41).

Recolección de datos y cuestionarios:

Estudio madre: Se recolectaron los datos en un documento de Microsoft Excel por dos personales de salud debidamente entrenados. Una vez identificados los pacientes fallecidos por COVID-19 en la plataforma de SINADEF, el personal de salud acudió a las sedes hospitalarias seleccionadas para revisar los registros clínicos de los pacientes y completar la base de datos. Por último, el investigador principal del estudio, fue el encargado de verificar la coherencia de la información de los registros y supervisar de manera interna el proceso de recolección de datos. El estudio madre no utilizó cuestionarios, ni recolectó ni analizó muestras biológicas.

Estudio de tesis: No aplica, debido a que se analizarán los datos obtenidos del estudio madre (41). Por lo cual, no fue necesaria la recolección de nuevos datos ni el uso de cuestionarios. El estudio de tesis no recolectó ni analizó muestras biológicas.

Supervisión y monitoreo de actividades:

Estudio madre: La supervisión y monitoreo de las actividades de recolección de datos estuvo a cargo de la dirección de la Gerencia Regional de Salud (GERESA) del Cusco. Las principales actividades realizadas fueron:

- Revisar las tablas de extracción de datos de los pacientes enrolados con la finalidad de detectar algún error u omisión de la información, para posteriormente recuperar la información de los registros médicos.
- Realizar los trámites documentarios para poder acceder a los registros médicos de los pacientes detectados en el SINADEF, y su posterior entrega a los almacenes de cada sede hospitalaria del Cusco después de la recolección de datos.

Estudio de tesis: No aplicó, debido a que se utilizaron los datos obtenidos en el estudio madre (41). No obstante, es necesario mencionar que este trabajo de investigación fue supervisado y monitoreado por la investigadora principal e investigadores de la GERESA del Cusco.

6. Consideraciones éticas

Estudio madre: El estudio madre obtuvo aprobación de la investigación por parte de la Junta de Revisión Institucional de la Universidad Continental (019-2022-VI-UC) y de la GERESA del Cusco. Adicionalmente, se presentó el proyecto de investigación a los tres hospitales de referencia, de los cuales también se obtuvo aprobación.

Estudio de tesis: El presente estudio es un análisis secundario de datos, por lo que, no se tuvo contacto alguno con humanos. En tal sentido, los posibles riesgos para los sujetos del análisis fueron mínimos, y estuvieron relacionados principalmente a una brecha en la confidencialidad. Los investigadores de este estudio tuvieron acceso a una base de datos anonimizada y proporcionada por personal de la GERESA del Cusco (**Anexo1**). La información fue únicamente utilizada por los investigadores y no se tuvo acceso a identificadores.

Este estudio de análisis secundario fue registrado en el Sistema Descentralizado de Información y Seguimiento a la Investigación (SIDISI) - Dirección Universitaria de Investigación, Ciencia y Tecnología (DUICT), y fue aprobado por el Comité de Ética en Investigación – Humanos de la Universidad Peruana Cayetano Heredia (SIDISI 210521).

7. Análisis estadístico

Aspectos generales:

Todos los análisis estadísticos fueron realizados con el programa estadístico Stata versión 17.0 para MS Windows (Stata Corp. LP, College Station, TX, USA). La significancia estadística fue definida como $p<0.05$. Se procedió a evaluar los registros que cumplían con los criterios de elegibilidad en la base de datos proporcionada por el estudio madre (**Anexo 2**). Asimismo, se generaron variables de trabajo utilizadas en este estudio de tesis: edad <60 años

vs ≥60 años; severidad de la enfermedad moderada/severa vs crítica; número de comorbilidades 0 vs 1 vs ≥ 2.

Generación de submuestras:

Se crearon dos submuestras de manera aleatoria utilizando el comando *splitsample* indicando la proporción para cada una de ellas, la primera fue con la finalidad de entrenar el modelo, y la segunda para la validación del mismo. En específico, el modelo predictivo fue entrenado con el 70% de los datos, y la validación fue ejecutada con el 30% restante.

Análisis descriptivo y bivariado:

Las variables continuas fueron resumidas usando la media (desviación estándar, DE) o mediana (rango intercuartílico, IQR) según sea su distribución; y las variables categóricas usando frecuencias absolutas y porcentajes.

Adicionalmente se exploró la relación de cada predictor y la posibilidad de ocurrencia del desenlace mediante modelos logísticos. Se reportaron los odds ratio (OR) e intervalos de confianza al 95% (IC95%) (**Anexo 3**).

Métodos de selección de variables en la submuestra de entrenamiento:

Se utilizaron tres métodos de selección los cuales se describen a continuación:

a) Método teórico: modelo basado en los estudios de predicción de VMI/ECMO (16), VMI (17), y VMI a los 7 días (18); así como en un

estudio que exploró la asociación entre VMI y variables demográficas, resultados laboratoriales, medicamentos, comorbilidades, signos vitales y métricas continuas de la gravedad de COVID-19 (45). Se consideraron dentro del modelo teórico aquellas variables predictoras disponibles en la base de datos del estudio madre. En específico, estas variables fueron: edad, sexo, fiebre, iROX, diabetes y enfermedad neurológica crónica y neuromuscular.

b) *Método de LASSO (Least Absolute Shrinkage and Selection Operator*, por sus siglas en inglés): se realizó en dos pasos: i. Se utilizó la regresión LASSO para seleccionar de manera preliminar las variables predictoras; y ii. Se utilizaron las variables predictoras seleccionadas en el paso previo en una regresión logística con múltiples predictores. Se optó por utilizar el método LASSO sobre *ridge regression*, dada la ventaja que representa la exclusión de las variables menos influyentes (46).
c) Método de *backward selection*: este modelo fue especificado para incluir a las variables predictoras con un nivel de significancia menor a 0.10.

Se evaluaron las curvas de características operativas del receptor (ROC, por sus siglas en inglés) y el área bajo la curva (AUC, por sus siglas en inglés), así como sus respectivos IC95%, según modelo construido. Asimismo, se evaluaron múltiples medidas incluyendo; sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo, valor predictivo negativo, likelihood positivo, y likelihood negativo. Se utilizó la siguiente regla para valorar el AUC: 0.9 a 1.0

(excelente), 0.8 a 0.9 (buena), 0.7 a 0.8 (regular), 0.6 a 0.7 (pobre) y 0.5 a 0.6 (fallido) (47).

Análisis específicos – submuestra de validación:

- ***Validación interna:*** Los modelos de predicción con mejor rendimiento (47), y un mejor balance de sensibilidad–especificidad fueron seleccionados. Luego, los modelos fueron sometidos a la validación interna mediante *bootstrapping*. Este procedimiento tiene por finalidad brindar una indicación de la incertidumbre, permitiendo así ajustar el modelo de predicción usando el factor de *bootstrap shrinkage* (48). Adicionalmente, se reportaron las estimaciones de desempeño general, incluyendo; ajuste del modelo – $Brier_{scaled}$ (cercanía de la predicción al resultado real, en relación con la cantidad de variabilidad que se explica); discriminación – C-statistic (si es que el modelo de predicción distingue entre quienes tienen y no el desenlace); y calibración – E:O ratio (si coinciden las predicciones y las observaciones) usando el comando *bsvalidation* (48).

Análisis de sensibilidad: Este subanálisis fue realizado para evaluar la robustez del modelo bajo el supuesto de que el poder predictivo de los modelos puede estar afectado por el tiempo calendario en el cuál la información fue recolectada; 2020 y 2021. Asimismo, se realizó un subanálisis adicional por sede hospitalaria, dado que, las características propias del establecimiento de salud podrían afectar el rendimiento del modelo predictivo.

VII. RESULTADOS

Se incluyeron 767 registros de pacientes fallecidos por COVID-19 de la región de Cusco, de los cuales, 537 (70.0%) formaron parte de la submuestra de entrenamiento, y 230 (30.0%) fueron parte de la submuestra de validación.

De forma global, la mediana de edad fue de 67 años, el 70.1% tuvo 60 años a más, y el 69.5% fueron varones. El 37.2% al basal presentó COVID-19 crítica. La enfermedad cardiovascular – HTA (30.0%), y diabetes (20.2%) fueron las comorbilidades más frecuentemente reportadas; y solo el 11.7% de los pacientes tuvo dos o más comorbilidades. Los síntomas mayormente informados fueron: tos (74.4%), dificultad respiratoria (87.7%), y malestar general (72.4%). Por otro lado, al 24.1% de los pacientes se les brindó la VMI, y la mediana del iROX fue de 9.3 (**Tabla 1**). Con el propósito de evidenciar la comparabilidad de las submuestras, en la tabla 1 se resumen frecuencias y medianas para las variables incluidas en el estudio.

Tabla 1. Características, comorbilidades, síntomas y signos en los registros de los pacientes fallecidos por COVID-19.

Variables	Muestra general (N= 767)	Submuestra de entrenamiento (N= 537)	Submuestra de validación (N= 230)
	N (%)	N (%)	N (%)
Edad (años)*	67 (58 – 75)	66 (58 – 75)	67 (57 – 74)
Edad (años)			
< 60	229 (29.9)	158 (29.4)	71 (30.9)
≥ 60	538 (70.1)	379 (70.6)	159 (69.1)
Sexo			
Mujer	234 (30.5)	160 (29.8)	74 (32.2)
Varón	533 (69.5)	377 (70.2)	156 (67.8)
Severidad de la enfermedad			
Moderada / severa	482 (62.8)	337 (62.8)	145 (63.0)
Crítica	285 (37.2)	200 (37.2)	85 (37.0)
Sede hospitalaria			
HRDC	200 (26.1)	138 (25.7)	62 (27.0)
HNAGV	462 (60.2)	327 (60.9)	135 (58.7)
HAL	105 (13.7)	72 (13.4)	33 (14.4)
Comorbilidades			
Enfermedad cardiovascular, HTA**	230 (30.0)	160 (29.8)	70 (30.4)
Diabetes**	155 (20.2)	111 (20.7)	44 (19.1)
Enfermedad hepática**	17 (2.2)	11 (2.0)	6 (2.6)
Enfermedad neurológica crónica y neuromuscular**	24 (3.1)	20 (3.7)	4 (1.7)
Inmunodeficiencia, VIH**	3 (0.4)	2 (0.4)	1 (0.4)
Enfermedad pulmonar obstructiva crónica**	40 (5.2)	29 (5.4)	11 (4.8)
Cáncer**	17 (2.2)	14 (2.6)	3 (1.3)
Número de comorbilidades*			
0	399 (52.0)	281 (52.3)	118 (51.3)
1	274 (35.7)	189 (35.2)	85 (37.0)
≥ 2	90 (11.7)	66 (12.3)	24 (10.4)
Síntomas			

Fiebre o escalofríos**	404 (52.7)	280 (52.1)	124 (53.9)
Tos**	571 (74.4)	394 (73.4)	177 (76.9)
Dolor de garganta**	252 (32.9)	177 (33.0)	75 (32.6)
Congestión nasal**	110 (14.3)	75 (14.0)	35 (15.2)
Dificultad respiratoria**	673 (87.7)	464 (86.4)	209 (90.9)
Malestar general**	555 (72.4)	391 (72.8)	164 (71.3)
Diarrea**	85 (11.1)	61 (11.4)	24 (10.4)
Nausea o vómitos**	75 (9.8)	51 (9.5)	24 (10.4)
Cefalea**	316 (41.2)	223 (41.5)	93 (40.4)
Irritabilidad o confusión**	109 (14.2)	76 (14.2)	33 (14.4)
Dolor muscular**	148 (19.3)	104 (19.4)	44 (19.1)
Dolor abdominal**	48 (6.3)	37 (6.9)	11 (4.8)
Dolor de pecho**	306 (39.9)	220 (41.0)	86 (37.4)
Artralgia**	73 (9.5)	49 (9.1)	24 (10.4)
Frecuencia cardiaca (latidos/minuto)*	94.1 (81.5 - 106.0)	94.5 (82 - 106)	93 (81 - 107)
VMI			
No	582 (75.9)	409 (76.2)	173 (75.2)
Si	185 (24.1)	128 (23.8)	57 (24.8)
iROX*	9.3 (3.8 - 13.6)	9.32 (3.75 - 13.55)	9.30 (3.85 - 13.44)

* Mediana y rango intercuartílico.

** Valores no suman 767 debido a los datos perdidos (<10%).

HRDC: Hospital regional del Cusco; **HNAGV**: Hospital Nacional Adolfo Guevara Velasco; **HAL**: Hospital Antonio Lorena; **HTA**: Hipertensión arterial; **VIH**: Virus de la inmunodeficiencia humana; **VMI**: Ventilación mecánica invasiva; **iROX**: Índice de oxigenación de la frecuencia respiratoria.

De acuerdo a lo establecido, tres modelos fueron entrenados: el modelo A (método teórico) incluyó 6 variables, el modelo B (método de LASSO) incluyó 11 variables, y el modelo C (método de *backward selection*) incluyó 6 variables. (**Tabla 2**).

Tabla 2. Entrenamiento de modelos predictivos para el uso de VMI con múltiples predictores basales (N= 537).

Variables	Análisis bivariado	Construcción de modelos		
		Modelo A	Modelo B	Modelo C
	OR (IC 95%)	OR (IC 95%)	OR (IC 95%)	OR* (IC 95%)
Edad (años)				
< 60	Ref.	Ref.	Ref.	Ref.
>= 60	0.39 (0.26 - 0.59)	0.44 (0.28 - 0.67)	0.44 (0.28 – 0.68)	0.41 (0.26 – 0.63)
Sexo				
Mujer	Ref.	Ref.	Ref.	Ref.
Varón	2.30 (1.40 – 3.77)	2.33 (1.40 - 3.88)	2.54 (1.49 – 4.32)	2.38 (1.42 – 3.99)
Comorbilidades (Ref. No)				
Diabetes	1.25 (0.78 – 2.02)	1.28 (0.77 – 2.10)	1.25 (0.75 – 2.10)	-
Enfermedad neurológica crónica y neuromuscular	0.35 (0.08 – 1.52)	0.50 (0.11 – 2.23)	0.47 (0.10 – 2.27)	-
Síntomas (Ref. No)				
Fiebre o escalofríos	1.69 (1.12 – 2.54)	1.62 (1.06 – 2.49)	1.39 (0.88 – 2.17)	-
Dolor de garganta	1.25 (0.82 - 1.89)	-	1.12 (0.70 – 1.77)	-
Malestar general	0.98 (0.62 - 1.55)	-	-	-
Nausea o vómitos	0.40 (0.16 - 0.95)	-	-	-
Cefalea	1.42 (0.95 – 2.14)	-	1.19 (0.76 – 1.87)	-
Dolor muscular	2.20 (1.38 - 3.49)	-	1.48 (0.84 – 2.61)	1.66 (0.97 – 2.85)
Dolor abdominal	0.73 (0.31 – 1.71)	-	-	
Dolor de pecho	1.70 (1.14 - 2.55)	-	1.43 (0.92 – 2.21)	1.53 (0.99 – 2.34)
Artralgia	2.94 (1.61 - 5.37)	-	2.00 (0.96 – 4.16)	2.10 (1.04 – 4.22)

iROX	0.98 (0.94 – 1.01)	0.98 (0.95 – 1.03)	0.99 (0.95 - 1.03)	0.99 (0.95 – 1.03)

Modelo A: Variables predictoras de VMI/ECMO (16), VMI a los 7 días (18), VMI (17) y de variables correlacionadas (45) previamente reportadas;

Modelo B: Variables seleccionadas mediante el método de LASSO; **Modelo C**: Variables seleccionadas mediante el método de *backward selection*.

* Se forzó el ingreso de la variable iROX.

Al evaluar el rendimiento de los modelos construidos se identificó que; los modelos B y C tuvieron una discriminación regular con un AUC de 0.71 (IC95%: 0.66 – 0.77) y 0.71 (IC95%: 0.65 – 0.76), respectivamente. Por otra parte, el modelo A tuvo un rendimiento pobre con un AUC de 0.68 (IC95% 0.62 – 0.73), ver **Anexo 4**. Cuando se evaluó la sensibilidad (S) y la especificidad (E) de los modelos construidos, se identificó que para una probabilidad de VMI de 0.20 se obtenían estimaciones similares. Estas estimaciones fueron relativamente mejores en el modelo B (S: 77.05%, IC95%: 69.59 – 84.51; E: 56.44%, IC95%: 51.60 – 61 .27), seguidas por el modelo C (S: 76.38%, IC95%: 68.99 – 83.76; E: 55.91%, IC95%: 51.08 – 60.74), y modelo A (S: 70.64%, IC95%: 62.68 – 78.59; E: 52.83%, IC95%: 47.98 - 57.68); ver **Tabla 3**.

Tabla 3. Rendimiento diagnóstico de los modelos predictivos para el uso de VMI con iROX y múltiples variables basales (N= 537).

Rendimiento diagnóstico*	Modelo A	Modelo B	Modelo C
	Estimado (IC 95%)	**Estimado (IC 95%)**	**Estimado (IC 95%)**
Sensibilidad	70.64% (62.68 – 78.59)	77.05% (69.59 – 84.51)	76.38% (68.99 – 83.76)
Especificidad	52.83% (47.98 – 57.68)	56.44% (51.60 – 61.27)	55.91% (51.08 – 60.74)
AUC	0.68 (0.62 – 0.73)	**0.71 (0.66 – 0.77)**	**0.71 (0.65 – 0.76)**
Valor predictivo positivo	31.67% (26.23 – 37.11)	34.82% (29.13 – 40.50)	35.14% (29.51 – 40.78)
Valor predictivo negativo	85.32% (80.95 – 89.69)	89.06% (85.24 – 92.89)	88.33% (84.40 – 92.25)
Likelihood positivo	1.50	1.77	1.73
Likelihood negativo	0.56	0.41	0.42

* Punto de corte de probabilidad de uso de VMI: 0.20.

AUC: Área bajo la curva.

Los modelos B y C fueron seleccionados para validación y su posterior calibración interna dado que mostraron un rendimiento regular y un mejor balance de S-E. No obstante, los modelos B y C después de la calibración interna mostraron un rendimiento pobre (AUC ajustado por optimismo: 0.68 vs 0.68), respectivamente, ver **Tabla 4** y **Anexo 5a** – **5b**.

Tabla 4. Validación y calibración de los modelos B y C para el uso de VMI con iROX y múltiples variables basales.

Modelo	Área bajo la curva (AUC)		
	Submuestra de entrenamiento (N= 537)	**Submuestra de validación (N= 230)**	**Calibración interna* (N= 230)**
	Estimado (IC 95%)	**Estimado (IC 95%)**	**Estimado (IC 95%)**
Modelo B	0.71 (0.66 – 0.77)	0.75 (0.67 – 0.82)	0.68 (0.61 – 0.77)
Modelo C	0.71 (0.65 – 0.76)	0.74 (0.67 – 0.81)	0.68 (0.57 – 0.76)

*AUC ajustado por optimismo.

Análisis de sensibilidad según el tiempo calendario

De forma exploratoria, se evaluó el rendimiento de los modelos construidos considerando el tiempo calendario de admisión de los pacientes durante el 2020 y 2021. El modelo A tuvo un rendimiento pobre en ambos periodos 2020 y 2021 (AUC: 0.68 y 0.69, respectivamente). Por otro lado, el rendimiento de los modelos B y C fueron regulares para el periodo 2020 (AUC: 0.75 y 0.75, respectivamente) y 2021 (AUC: 0.74 y 0.72, respectivamente), ver **Tabla 5** y **Anexo 6a** – **6b**.

Tabla 5. Análisis de sensibilidad de los modelos predictivos para el uso de VMI con iROX y múltiples variables basales según tiempo calendario.

Modelo	Área bajo la curva (AUC)	
	Año 2020 (N= 141)	**Año 2021 (N= 84)**
	Estimado (IC 95%)	**Estimado (IC 95%)**
Modelo A	0.68 (0.57 – 0.79)	0.69 (0.55 – 0.83)
Modelo B	0.75 (0.66 – 0.84)	0.74 (0.61 – 0.87)
Modelo C	0.75 (0.66 – 0.83)	0.72 (0.58 – 0.85)

Modelo A: Método teórico; **Modelo B**: Método de LASSO; **Modelo C**: Método de *backward selection*.

Análisis de sensibilidad según sede hospitalaria

Por último, se exploró el rendimiento de los modelos predictivos según la variable sede hospitalaria. De este análisis, se pudo observar que el rendimiento de los modelos para la sede hospitalaria HRDC fue buena (rango de AUC: 0.83 a 0.84); para la sede HNAGV fue regular (rango de AUC: 0.75 a 0.80); y para la sede HAL fue fallida (rango de AUC: 0.52 a 0.60), ver **Tabla 6**.

Tabla 6. Análisis de sensibilidad de los modelos predictivos para el uso de VMI con iROX y múltiples variables basales según sede hospitalaria.

AUC	Modelo A	Modelo B	Modelo C
	Estimado (IC 95%)	**Estimado (IC 95%)**	**Estimado (IC 95%)**
HRDC (n= 62)	0.83 (0.67 – 0.99)	0.84 (0.72 – 0.97)	0.84 (0.69 – 0.98)
HNAGV (n= 131)	0.75 (0.65 – 0.84)	0.80 (0.72 – 0.88)	0.79 (0.70 – 0.87)
HAL (n= 32)	0.60 (0.23 – 0.97)	0.52 (0.12 – 0.93)	0.55 (0.20 – 0.89)

AUC: Área bajo la curva; **HRDC**: Hospital regional del Cusco; **HNAGV**: Hospital Nacional Adolfo Guevara Velasco; **HAL**: Hospital Antonio Lorena.

VIII. DISCUSIÓN

Del análisis realizado podemos plantear que, en general, los modelos construidos para VMI con iROX y variables basales, tuvieron un rendimiento de pobre a regular (rango de AUC entre modelos A, B, y C: 0.68 a 0.71) en los residentes a elevada altitud. Los valores obtenidos respecto a su rendimiento implican en salud que, se necesita mejorar los modelos predictivos, en términos de explorar otras variables, en futuros estudios para proceder con la validación externa y su posterior evaluación en el impacto clínico. Aún así, se consideró este estudio un primer acercamiento sobre la evaluación de características propias del paciente que son de fácil recolección y que su obtención no representa un mayor uso de recursos; teniendo en cuenta, un escenario de crisis sanitaria en el cual los recursos son escasos.

Los rendimientos de los modelos construidos en el presente estudio fueron inferiores a los de los modelos construidos en los estudios de Aljouie *et al.* 2021 (17), He *et al.* 2022 (16), y Suttapanit *et al.* 2023 (18) (rango de AUC entre estudios: 0.78 a 0.90) que tuvieron un rendimiento entre regular a bueno. Es posible que∫ la diferencia pueda ser explicada por la inclusión de variables laboratoriales y/o de imágenes en los modelos previamente descritos por otros autores, lo cual haya influenciado en obtener un mejor valor predictivo. Del mismo modo, es importante resaltar que nuestra población de estudio se caracterizó por no haber incluido a pacientes no fallecidos por COVID-19, siendo esta nuestra principal limitación.

Sobre la valoración de la utilidad de iROX en un modelo predictivo para VMI en población de elevada altitud, se observa que su utilidad podría no ser diferente en habitantes a menor altitud. Este estudio se sustenta en la hipótesis de que la inclusión del iROX en un modelo predictivo de uso de VMI podría mejorar el rendimiento del mismo modelo, y ser útil particularmente para residentes en elevada altitud (28, 49). Sin embargo, en este estudio se observó que el rendimiento del iROX en conjunto con otras variables predictoras al basal no derivó en un modelo "óptimo", ello en comparación con el modelo construido por el estudio de Suttapanit *et al.* realizado en residentes a baja altitud (18). El estudio en mención tuvo un modelo con un rendimiento bueno (AUC: 0.90). Además, se evidenció una gradiente creciente e individual conforme pasaban las horas, llegando a tener un rendimiento excelente (AUC: 0.93) a las 24 horas de obtenido iROX para predecir VMI a los 7 días en pacientes con COVID-19 (18). Aun así, los modelos B y C descritos en este estudio podrían ser útiles como una primera herramienta de tamizaje para establecer un posible uso de VMI independientemente de la altitud, dada su buena sensibilidad (77.05% a 76.38%, respectivamente), su accesible y fácil recolección de información al basal, y su metodología de obtención a bajo costo. Sin embargo, la baja especificidad de los modelos (56.44% a 55.91%, respectivamente) podría ocasionar el sobre uso del VMI, por lo cual, por lo que sería crítico el uso de una segunda herramienta que permita definir quienes usarían el VMI (dada la baja disponibilidad de ventiladores mecánicos).

En este estudio, el modelo A (teórico) fue construido considerando predictores previamente incluidos en otros modelos (16-18, 45), resultando en un rendimiento

pobre (AUC: 0.68; IC95%: 0.62 – 0.73). Este resultado puede ser explicado por la única inclusión de variables disponibles en la base de datos del estudio madre, quedando excluidas así otros posibles predictores como: pulso, albúmina, recuentos sanguíneos completos, creatinina, entre otros (16-18). Es posible que, dichas variables no incluidas potencialmente hayan influenciado de forma importante y significativa en nuestro modelo teórico. No obstante, siguiendo la intención de valorar la utilidad diagnóstica de variables accesibles y cuya metodología de obtención es de bajo costo, se consideró pertinente la valoración de este modelo.

El modelo B incluyó 11 predictores entre ellos: sociodemográficos (edad y sexo), clínicos (diabetes y enfermedad neurológica crónica y neuromuscular), sintomatológicos (fiebre o escalofríos, dolor de garganta, cefalea, dolor muscular, dolor de pecho y artralgia), y el iROX; resultando en un rendimiento regular (AUC: 0.71). Un estudio con resultados similares, fue el descrito por He *et al.*, el cual desarrolló y validó un modelo para predecir VMI/ECMO (16). El modelo parsimónico incluyó 10 variables, entre sociodemográficas, temperatura (en nuestro estudio se utilizó fiebre como proxi), y dos de los componentes del iROX (FR, SpO_2) (16); reportando un rendimiento regular (AUC: 0.78) (16). Asimismo, tenemos al estudio de Aljouie *et al.* que evaluó la capacidad predictiva para la necesidad de VMI, mediante la construcción de un modelo de 20 variables predictoras, logrando un AUC de 0.82, lo cual indicó un rendimiento bueno (17). El estudio de Suttapanit *et al.* evaluó la capacidad predictiva para VMI a 7 días, incluyendo 4 variables dentro de su modelo entrenado, resultando en un rendimiento excelente (AUC: 0.90; IC95%: 0.87 – 0.93) (18).

La ligera variabilidad del rendimiento entre los modelos de los estudios previos y del modelo B, pudo ser debido a la inclusión de variables predictoras laboratoriales. En el caso del estudio de He *et al.* (16) se consideró la inclusión del nitrógeno ureico en sangre y albúmina; el estudio de Aljouie *et al.* (17) incluyó datos combinados del conteo sanguíneo completo (el cual incluye: albúmina, nitrógeno ureico en sangre, hematocrito o recuento de hematíes, parámetros de concentración o valores relativos de hemoglobina, y recuento de glóbulos blancos) y gravedad de la imagen de rayos X de tórax. En el estudio de Suttapanit *et al.* (18), se incluyó concentraciones de interleucina-6 y puntuación de SOFA sin valoración respiratoria. A pesar de que, en los estudios previos incluyeron variables laboratoriales en sus modelos, estos parecen no ser una garantía de un rendimiento excelente. Es importante resaltar que, el uso de predictores laboratoriales y de imagen implica el uso de recursos hospitalarios; los cuales, no siempre están disponibles para informar decisiones de forma rápida. Por tanto, es plausible considerar que el modelo B desarrollado y validado en este estudio se constituya como una opción "aceptable" y comparable, puesto que, utiliza información de bajo costo de recolección y de fácil medición. En particular, este tipo de modelos podría favorecer notablemente la capacidad de tomar decisiones informadas en escenarios de emergencia y escasos recursos. A futuro, recomendamos la exploración del modelo B desarrollado y evaluado en este estudio.

El modelo C estuvo contenido en el modelo B. En este último, no se incluyeron las variables de diabetes, enfermedad neurológica crónica y neuromuscular, fiebre,

dolor de garganta, y dolor muscular. Esto podría sugerir que, el aporte de dichos predictores es mínimo, y que su inclusión podría ser explicado por el método estadístico usado. A la luz de lo observado, el modelo C podría consolidarse como el modelo de elección y, por ende, requeriría de evaluaciones y validaciones futuras. Puesto que, siguiendo el principio de parsimonia no incluye numerosas variables, lidia con el sobreajuste de variables, y contrarresta con la probabilidad de subreporte de las variables en mención (comorbilidades, signos o síntomas).

Respecto a la población que usó VMI en este estudio fue el 24.1%; lo cual puede ser reflejo de múltiples factores. El uso podría estar condicionado por la disponibilidad del equipamiento para brindar la intervención, por decisiones clínicas, o incluso por una alta tasa de mortalidad por COVID-19 en pacientes con enfermedad moderada a crítica. El estudio de Alberdi-Iglesias *et al.* 2021 reportó un porcentaje similar de pacientes fallecidos por COVID-19 que usaron VMI (35.3%) (19). Lo cual, podría sugerir una problemática existente durante la pandemia tanto a nivel internacional como nacional, que fue el escaso abastecimiento del sistema de salud. Básicamente, en términos de personal de salud, medicamentos, dispositivos y equipos médicos (15, 50), con énfasis en ventiladores mecánicos para la atención de pacientes con COVID-19. La falta de recursos generó la necesidad de priorizar el uso de los mismos, particularmente favoreciendo a los pacientes con mejor pronóstico (que podrían ser en este caso los pacientes con COVID-19 moderado o severa). Siendo esta regla de decisión una de las más debatidas, y probablemente una de las más alejadas de una atención de calidad. Por lo que, a pesar de, ser un porcentaje aparentemente manejable

para uso VMI, el sistema de salud peruano colapsó, observándose una alta tasa de mortalidad a nivel nacional entre los pacientes con COVID-19 (4.9%) (51).

Por otro lado, si bien el objetivo de este estudio de tesis no es la interpretación de los resultados desde un punto de vista causal; de forma consistente e independientemente de la estrategia usada para crear los modelos se observa que; el incremento de una unidad del iROX se relaciona con una posibilidad disminuida de VMI. En términos generales, diversos estudios han sugerido que; a mayor puntaje del iROX la condición respiratoria del paciente mejora, y por ende habría un mejor pronóstico de la enfermedad (39, 52, 53). En ese sentido, nuestras observaciones coinciden con lo ampliamente reportado.

Aunque, este estudio no pretendió establecer puntos de corte para determinar el valor predictivo del iROX, se han revisado dos tesis realizadas en Perú, cuya población son pacientes con COVID-19 que habitan a elevadas altitudes. En dichos estudios, se observa que un iROX $\leq$ 11.02 predice mortalidad dentro de los 30 días (20), y que a un valor <10.8 predice intubación orotraqueal dentro de los tres primeros días de hospitalización (21). Sin embargo, estos puntos de corte podrían ser arbitrarios debido a que, para establecerlos es necesario definir y validar valores de referencia en población "sana" que reside en la altura, principalmente. De acuerdo a nuestro mejor conocimiento, a la fecha no se tiene un estudio de validación que proponga valores referenciales para individuos viviendo en altura. Por tanto, frente a esta falta de validación, en este estudio el iROX fue manejado de forma numérica, brindándose así

una primera aproximación que puede ser utilizada con precaución en poblaciones con características similares a las descritas en este estudio.

Finalmente, este estudio está afectado por múltiples limitaciones. A continuación, cada una es desarrollada;

Primero, al ser este un estudio predictivo que analizó datos de forma secundaria, no se pudo obtener mayor información que la información extraída por el estudio madre. Hubiera sido importante obtener información como los valores de iROX medidos a diferentes horas completos para cada paciente. De este modo, poder potenciar los modelos construidos. No obstante, en el presente estudio buscamos indagar la utilidad de variables que no representen un mayor uso de recursos, y consideramos que los resultados descritos aquí pueden servir en futuros estudios.

Segundo, en un escenario ideal, la medición de los componentes del iROX en cada uno de los hospitales de referencia debería haber sido realizado con instrumentos similares y debidamente calibrados; no obstante, se consideró que la información recolectada es de utilidad y suficientemente válida considerando que este estudio de tesis brinda una primera aproximación.

Tercero, el uso de VMI, la capacidad y disponibilidad de atención en los diferentes hospitales estudiados pudo haber sido diferente a lo largo del periodo de estudio. Debido al estado de emergencia por COVID-19, los ventiladores mecánicos tuvieron una gran demanda, por lo que, los médicos tuvieron que priorizar su uso según la

gravedad, pronóstico del paciente, disponibilidad, entre otros factores. Con el propósito de corroborar que tanto varían los rendimientos para cada uno de los modelos entrenados, se consideró un análisis de sensibilidad según la variable sede hospitalaria (ver **Tabla 6**). De estos resultados, se observa una afectación del rendimiento debido al tamaño de muestra reducido entre sedes, y una superposición entre los intervalos de cada uno de los modelos. De acuerdo a lo observado, es recomendable valorar la utilidad de los modelos construidos con un mayor tamaño de muestra, desde un punto de vista poblacional y no estratificado. También, es factible considerar que nuestros resultados sigan estando afectados por características diferentes entre los hospitales estudiados.

Cuarto, al ser un estudio secundario no fue posible contar con la información de los pacientes no fallecidos. Consecuentemente, no se pudo estimar la ocurrencia del evento en los sobrevivientes, de modo que, las estimaciones realizadas en el presente estudio podrían suponer una sobre-estimación del uso de VMI. Aún así, consideramos valiosa la inclusión de pacientes que presentaron un peor pronóstico de la enfermedad por COVID-19 a la admisión hospitalaria, dada las características de la población que en su mayoría fueron pacientes ≥ 60 años, con una severidad modera o severa; lo cual nos indicaría la necesidad de un mayor seguimiento y cuidado de progresión de la enfermedad. Ante esta limitación, se realizó la calibración interna de los modelos construidos, para ajustar los rendimientos observados. Por otra parte, es inevitable observar que en nuestros modelos construidos la edad correlaciona de forma inversa con el uso de VMI. Estudios establecen que a mayor edad se incrementa el riesgo de

gravedad de los desenlaces de la enfermedad (54, 55). Esto puede ser debido a que, la población estudiada aquí fueron pacientes fallecidos por COVID-19. Es plausible considerar que; los esfuerzos para preservar la vida pudieron haber estado sesgados hacia pacientes jóvenes, pues en comparación con adultos mayores, tendrían una mayor probabilidad de recuperación, un sistema inmunológico menos frágil, menos comorbilidades, y menos polifarmacia. Asimismo, es razonable pensar que este tipo de sesgo estuvo influenciado por momentos de escasez de recursos sanitarios; por lo cual, el "reducido" uso de VMI en pacientes mayores de 60 años podría no ser necesariamente real.

Quinto, para los fines de este estudio hubiera sido idóneo valorar la indicación de VMI según el criterio clínico y evaluación del medico tratante, pero solo se tuvo la información de quien uso o no uso el ventilador mecánico. Situación que se declara para la consideración del lector a la hora de valorar los resultados obtenidos.

Por último, la atención y manejo médico fue cambiando con el curso del tiempo, esto afectado por la incidencia variable de casos, la disponibilidad de recursos, la emergencia de nuevas variantes virales, el tratamiento médico, entre otros. Este escenario generó una fuente compleja de factores dinámicos que podría repercutir sobre el modelo de predicción establecido. Con el propósito de preliminarmente validar la robustez de los modelos, planteamos un análisis de sensibilidad por periodos de tiempo. Los resultados sugieren que los modelos de predicción seleccionados fueron robustos.

En general, las limitaciones descritas afectan directamente sobre la interpretabilidad de la utilidad clínica de los modelos construidos; aun así, los hallazgos derivados de este estudio brindan una primera aproximación sobre la posible utilidad del iROX y otros factores para predecir el uso de VMI en pacientes hospitalizados y fallecidos por COVID-19 que residen a elevada altitud.

IX. CONCLUSIONES

Se concluye que, los modelos construidos usando variables predictoras basales y el iROX para predecir el uso de VMI en residentes a elevada altitud tuvieron un rendimiento regular, que, después de la calibración interna pasaron a tener un rendimiento pobre.

X. RECOMENDACIONES

Se recomienda continuar con la evaluación de variables cuya metodología de obtención es de bajo costo como potenciales predictores de VMI, y su posterior validación.

Se recomienda la ejecución de estudios que generen nuevos modelos predictivos utilizando variables las laboratoriales, para el mejoramiento del modelo propuesto en este estudio.

Se recomienda la ejecución de estudios que establezcan niveles de referencia y la utilidad del iROX en individuos que residen al nivel del mar o a diferentes altitudes.

XI. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. COVID-19 Treatment Guidelines Panel. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Treatment Guidelines. National Institutes of Health. Available at https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/. Accessed [16 August 2022].
2. Our World in Data. COVID-19 Data Explorer. Accedido en: 22 de junio de 2024. Disponible en: https://ourworldindata.org/explorers/coronavirus-data-explorer?facet=none&Metric=Confirmed+cases&Interval=Cumulative&Relative+to+Population=false&Color+by+test+positivity=false&country=~PER.
3. World Health Organization. Clinical management of COVID-19: living guideline, 18 August 2023. Geneva: World Health Organization; 2023 (WHO/2019-nCoV/clinical/2023.2).
4. The Novel Coronavirus Pneumonia Emergency Response Epidemiology Team. The Epidemiological Characteristics of an Outbreak of 2019 Novel Coronavirus Diseases (COVID-19) - China, 2020. China CDC Wkly. 2020 Feb 21;2(8):113-122.
5. Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación. Guía de Práctica Clínica para el Manejo de COVID-19: Guía en Versión Extensa. Versión 3, diciembre 2021. Lima: EsSalud; 2021.
6. Organización Panamericana de la Salud. Síntesis de evidencia y recomendaciones: Guía para el cuidado de pacientes adultos críticos con COVID-19 en las Américas [Summary of Evidence and Recommendations: Guidelines for Care of Critically Ill Adult Patients with COVID-19 in the AmericasSíntese

de evidência e recomendações: guia para o cuidado de pacientes adultos em estado crítico com COVID-19 nas Américas]. Rev Panam Salud Publica. 2021 Nov 3;45:e128. Spanish.

7. Andersson C, Johnson AD, Benjamin EJ, Levy D, Vasan RS. 70-year legacy of the Framingham Heart Study. Nat Rev Cardiol. 2019 Nov;16(11):687-698. doi: 10.1038/s41569-019-0202-5. PMID: 31065045.
8. Zhou L, Rueda M, Alkhateeb A. Classification of Breast Cancer Nottingham Prognostic Index Using High-Dimensional Embedding and Residual Neural Network. Cancers (Basel). 2022 Feb 13;14(4):934. doi: 10.3390/cancers14040934. PMID: 35205681; PMCID: PMC8870306.
9. Alvear-Vega, Sandra y Canteros-Gatica, JorgeEvaluación del desempeño del APACHE II y SAPS III, en una unidad de cuidados intensivos. Revista de Salud Pública [online]. 2018, v. 20, n. 3 [Accedido 1 Mayo 2024] , pp. 373-377. Disponible en: <https://doi.org/10.15446/rsap.V20n3.59952>. ISSN 0124-0064.
10. Riley, Richard D., and others (eds), Prognosis Research in Healthcare: Concepts, Methods, and Impact (Oxford, 2019; online edn, Oxford Academic, 1 Feb. 2019), https://doi.org/10.1093/med/9780198796619.001.0001, accessed 2 May 2024.
11. Möhlenkamp S, Thiele H. Ventilation of COVID-19 patients in intensive care units. Herz. Springer Science and Business Media LLC; 2020 Apr 20;45(4):329–31. http://dx.doi.org/10.1007/s00059-020-04923-1.
12. Phua J, Weng L, Ling L, Egi M, Lim C-M, Divatia JV, et al. Intensive care management of coronavirus disease 2019 (COVID-19): challenges and recommendations. The Lancet Respiratory Medicine. Elsevier BV; 2020

May;8(5):506–17. http://dx.doi.org/10.1016/s2213-2600(20)30161-2.

13. Poston JT, Patel BK, Davis AM. Management of Critically Ill Adults With COVID-19. JAMA [Internet]. American Medical Association (AMA); 2020 Mar 26. http://dx.doi.org/10.1001/jama.2020.4914.

14. U.S. Food and Drug Administration. 2021. "Ventilator Supply Mitigation Strategies: Letter to Health Care Providers." FDA. FDA. February 11, 2021. Disponible en: https://www.fda.gov/medical-devices/letters-health-care-providers/ventilator-supply-mitigation-strategies-letter-health-care-providers.

15. Alexis Revollé Tercero. Capacidad sanitaria en Perú: ¿cuánto cambió nuestro sistema de respuesta a dos años de la pandemia?. La República, 16 de marzo de 2022 [revisado: 07 de noviembre de 2022]. Disponible en: https://data.larepublica.pe/capacidad-sanitaria-en-peru-cuanto-cambio-nuestro-sistema-de-respuesta-a-dos-anos-de-la-pandemia/.

16. He F, Page JH, Weinberg KR, Mishra A. The Development and Validation of Simplified Machine Learning Algorithms to Predict Prognosis of Hospitalized Patients With COVID-19: Multicenter, Retrospective Study. J Med Internet Res. 2022 Jan 21;24(1):e31549.

17. Aljouie AF, Almazroa A, Bokhari Y, Alawad M, Mahmoud E, Alawad E, Alsehawi A, Rashid M, Alomair L, Almozaai S, Albesher B, Alomaish H, Daghistani R, Alharbi NK, Alaamery M, Bosaeed M, Alshaalan H. Early Prediction of COVID-19 Ventilation Requirement and Mortality from Routinely Collected Baseline Chest Radiographs, Laboratory, and Clinical Data with Machine Learning. J Multidiscip Healthc. 2021 Jul 30;14:2017-2033.

18. Suttapanit K, Lerdpaisarn P, Sanguanwit P, Supatanakij P. Predictive Factors of Oxygen Therapy Failure in Patients with COVID-19 in the Emergency Department. Open Access Emerg Med. 2023 Oct 4;15:355-365.

19. Alberdi-Iglesias, A.; Martín-Rodríguez, F.; Ortega Rabbione, G.; Rubio-Babiano, A.I.; Núñez-Toste, M.G.; Sanz-García, A.; del Pozo Vegas, C.; Castro Villamor, M.A.; Martín-Conty, J.L.; Jorge-Soto, C.; et al. 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, 1036.

20. Mendez R, Sánchez SL. Índice de ROX como predictor de mortalidad en pacientes de altura diagnosticados con COVID 19 en el Hospital Regional docente clínico quirúrgico Daniel Alcides Carrión - 2020 [Tesis para optar título profesional]. Huancayo. Universidad Nacional del Centro del Perú. 2021. .

21. Vizcardo PC. Evaluación del índice de ROX como herramienta para la evaluación primaria de paientes hospitalizados von COVID-19 en un hospital de altura [Tesis para optar título profesional]. Cusco. Universidad Nacional de San Antonio Abad del Cusco. 2021.

22. de Carvalho VCP, da Silva Guimarães BL, Fujihara MTF, Ceotto VF, Turon R, Lugon JR, Gismondi RAOC. Daily ROX index can predict transitioning to mechanical ventilation within the next 24 h in COVID-19 patients on HFNC. Am J Emerg Med. 2023 Nov;73:160-165.

23. Alanís-Naranjo José Martín, Anguiano-Álvarez Víctor Manuel, Hammeken-Larrondo Eduardo Federico, Olguín-Contreras Gabriela. Desempeño de

PSI/PORT y SOFA para predicción de ventilación mecánica invasiva en neumonía por SARS-CoV-2. Med. crít. (Col. Mex. Med. Crít.) [revista en la Internet]. 2022 [citado 2024 Mayo 11] ; 36(3): 155-160. Disponible en: http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2448-89092022000300155&lng=es. Epub 05-Dic-2022. https://doi.org/10.35366/105381.

24. Goh, K.J.; Chai, H.Z.; Ong, T.H.; Sewa, D.W.; Phua, G.C.; Tan, Q.L. Early prediction of high flow nasal cannula therapy outcomes using a modified ROX index incorporating heart rate. J. Intensiv. Care 2020, 8, 41.
25. Gianstefani A, Farina G, Salvatore V, et al. Role of ROX index in the first assessment of COVID-19 patients in the emergency department. Intern Emerg Med. 2021; 16(7): 1959–1965.
26. Lee CUk, Jo YH, Lee JH, et al. The index of oxygenation to respiratory rate as a prognostic factor for mortality in Sep- sis. Am J Emerg Med. 2021; 45: 426–432.
27. Paralikar SJ, Paralikar JH. High-altitude medicine. Indian J Occup Environ Med. 2010 Jan;14(1):6-12.
28. Tinoco Solórzano Amílcar, Román Santamaría Angie, Charri Victorio Julio. Gasometría arterial en diferentes niveles de altitud en residentes adultos sanos en el Perú. Horiz. Med. [Internet]. 2017 Jul [citado 2023 Nov 08] ; 17(3): 6-10. Disponible en: http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1727-558X2017000300002&lng=es. http://dx.doi.org/10.24265/horizmed.2017.v17n3.02.

29. Woolcott O, Bergman R. Mortality Attributed to COVID-19 in High-Altitude Populations. High Alt Med Biol. 2020.

30. Organización Mundial de la Salud. Cronología de la respuesta de la OMS a la COVID-19. 29 de enero de 2021. Disponible en: https://www.who.int/es/news/item/29-06-2020-covidtimeline

31. BMJ Best Practice. Coronavirus disease 2019 (COVID-19). 05 de mayo de 2023. Disponible en: https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/3000201.

32. López M. Ventilación mecánica en pacientes tratados con membrana de oxigenación extracorpórea (ECMO) Med Intensiva [Internet] 2017;41:491–496.

33. Escribano-Santana I, Martínez-Gimeno ML, Herráiz-Bermejo L. Tratamientos coadyuvantes a la ventilación mecánica invasiva en el manejo del síndrome de distrés respiratorio agudo secundario a covid-19 [Adjuvant treatments to invasive mechanical ventilation in the management of acute respiratory distress syndrome secondary to COVID-19]. Enferm Intensiva. 2023 Apr-Jun;34(2):90-99. Spanish. doi: 10.1016/j.enfi.2022.05.001. Epub 2022 Jun 13. PMID: 35720616; PMCID: PMC9189111.

34. The Acute Respiratory Distress Syndrome Network. Ventilation with lower tidal volumes as compared with traditional tidal volumes for acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome. N Engl J Med. 2000; 342:1301-1308.

35. Zegarra Piérola Jaime, Fernández Merjildo Diana, Lévano Díaz Lady, Ticona Salazar José. Ventilación mecánica en pacientes con síndrome de dificultad respiratoria aguda por la Covid-19 en una unidad de cuidados intensivos de Lima, Perú. Rev Med Hered [Internet]. 2022 Abr [citado 2024 Jun 23] ; 33(2): 81-

90. Disponible en: http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1018-130X2022000200081&lng=es. Epub 06-Jul-2022. http://dx.doi.org/10.20453/rmh.v33i2.4241.

36. Fine MJ, Auble TE, Yealy DM, Hanusa BH, Weissfeld LA, Singer DE, et al. A prediction rule to identify low-risk patients with community-acquired pneumonia. N Engl J Med. 1997;336(4):243-250.

37. Lambden S, Laterre PF, Levy MM, Francois B. The SOFA score-development, utility and challenges of accurate assessment in clinical trials. Crit Care. 2019;23(1):374.

38. Mukhtar A, Rady A, Hasanin A, Lotfy A, El Adawy A, Hussein A, El-Hefnawy I, Hassan M, Mostafa H. Admission SpO2 and ROX index predict outcome in patients with COVID-19. Am J Emerg Med. 2021 Dec;50:106-110.

39. Roca O, Messika J, Caralt B, García-de-Acilu M, Sztrymf B, Ricard JD, Masclans JR. Predicting success of high-flow nasal cannula in pneumonia patients with hypoxemic respiratory failure: The utility of the ROX index. J Crit Care. 2016 Oct;35:200-5.

40. Luks AM, Swenson ER. COVID-19 Lung Injury and High Altitude Pulmonary Edema: A False Equation with Dangerous Implications. Ann Am Thorac Soc. 2020 Apr 24.

41. Concha-Velasco F, Moncada-Arias AG, Antich MK, Delgado-Flores CJ, Ramírez-Escobar C, Ochoa-Linares M, Velásquez-Cuentas L, Dueñas de la Cruz H, Loyola S. Factors Associated with COVID-19 Death in a High-Altitude

Peruvian Setting during the First 14 Months of the Pandemic: A Retrospective Multicenter Cohort Study in Hospitalized Patients. Trop Med Infect Dis. 2023 Feb 22;8(3):133.

42. Riley RD, Snell KI, Ensor J, Burke DL, Harrell FE, Jr., Moons KG, et al. Minimum sample size for developing a multivariable prediction model: PART II - binary and time-to-event outcomes. Stat Med. 2019;38(7):1276-96.

43. Ministerio de Salud del Perú. Documento técnico: manejo ambulatorio de personas afectadas por la COVID-19 en el Perú. Perú: MINSA; [revisado: 07 de novimbre de 2022]. Resolución Ministerial N° 182-2020-MINSA. Disponible en: https://cdn.www.gob.pe/uploads/document/file/2007441/Documento%20T%C3%A9cnico%3A%20Manejo%20Ambulatorio%20de%20Personas%20Afectadas%20por%20la%20COVID-19%20en%20el%20Per%C3%BA.pdf?v=1625853483.

44. Ministerio de Salud del Perú. Documento técnico: manejo de personas afectadas por COVID-19 en áreas de atención crítica. Perú: MINSA; [revisado: 07 de novimbre de 2022]. Resolución Ministerial N° 254-2020-MINSA. Disponible en: https://cdn.www.gob.pe/uploads/document/file/686689/R.M._N__254-2020-MINSA.PDF?v=1637243415.

45. Akama-Garren EH, Li JX. Unbiased identification of clinical characteristics predictive of COVID-19 severity. Clin Exp Med. 2022 Feb;22(1):137-149.

46. Amat, Joaquín. Regularización Ridge, Lasso y Elastic Net con Python. Nov 2020. Disponible en: https://cienciadedatos.net/documentos/py14-ridge-lasso-elastic-

net-python.

47. Kleinbaum DG. Logistic regression: a self-learning text. Springer, editor2010.

48. Fernandez-Felix, B. M., García-Esquinas, E., Muriel, A., Royuela, A., & Zamora, J. Bootstrap internal validation command for predictive logistic regression models. The Stata Journal, 2021; 21(2), 498-509.

49. Dohmen LME, Spigt M, Melbye H. The effect of atmospheric pressure on oxygen saturation and dyspnea: the Tromsø study. International Journal of Biometeorology. 2020;64(7):1103-10.

50. Stefania Gozzer. Coronavirus: cómo afecta a América Latina la pugna entre países por conseguir respiradores, ventiladores y mascarillas. BBC News Mundo, 11 de abril de 2020 [revisado: 15 de julio de 2023]. Disponible en: https://www.bbc.com/mundo/noticias-america-latina-52233577.

51. Johns Hopkins University School of Medicine. Baltimore, MD: Coronavirus Resource Center. Johns Hopkins University School of Medicine; Baltimore, MD, USA: Updated: March 16, 2023 [Accedida en: 15 de julio 2023]. Mortality Analyses: Cases and Mortality by Country. Available online: https://coronavirus.jhu.edu/data/mortality.

52. Vega ML, Dongilli R, Olaizola G, Colaianni N, Sayat MC, Pisani L, Romagnoli M, Spoladore G, Prediletto I, Montiel G, Nava S. COVID-19 Pneumonia and ROX index: Time to set a new threshold for patients admitted outside the ICU. Pulmonology. 2022 Jan-Feb;28(1):13-17.

53. Myers LC, Mark D, Ley B, Guarnieri M, Hofmeister M, Paulson S, Marelich G, Liu VX. Validation of Respiratory Rate-Oxygenation Index in Patients With

COVID-19-Related Respiratory Failure. Crit Care Med. 2022 Jul 1;50(7):e638-e642.

54. Centers for Disease Control and Prevention. Underlying medical conditions associated with higher risk for severe COVID-19: information for healthcare professionals. 2023. Disponible en: https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/clinical-care/underlyingconditions.html. Accedido en: Junio 17, 2023.

55. Pijls BG, Jolani S, Atherley A, Derckx RT, Dijkstra JIR, Franssen GHL et al. Demographic risk factors for COVID-19 infection, severity, ICU admission and death: a meta-analysis of 59 studies. BMJ Open. 2021 Jan 11;11(1):e044640.

XII. ANEXOS

1. Anexo 1: Carta de autorización para el uso de la data del estudio madre, GERESA Cusco.

Gobierno Regional de Cusco | Gerencia Regional de Salud Cusco | Dirección Ejecutiva de Inteligencia Sanitaria

DECENIO DE IGUALDAD DE OPORTUNIDADES PARA MUJERES Y HOMBRES"
"AÑO DEL FORTALECIMIENTO DE LA SOBERANÍA NACIONAL"
"CUSCO CAPITAL HISTÓRICA DEL PERÚ"

Cusco, 15 NOV 2022

OFICIO N° 4605- 2022-GR-CUSCO-GRSC-DEIS-DEPI

Señora
QF. Carolina Jaqueline Delgado Flores
Tesista de Postgrado
Universidad Peruana Cayetano Heredia
Lima

ASUNTO : Autorización de ejecución Estudio de Investigación.

Referencia : Expediente 13393 – 08 de noviembre de 2022.

De mi consideración:

Previo cordial saludo, me dirijo a usted con la finalidad de manifestarle que, en respuesta a la referencia, se evaluó el Protocolo de Investigación: "Índice de ROX para predicción de ventilación mecánica invasiva temprana en pacientes con COVID-19 en tres hospitales del Cusco"; el cuál se encuentra en el marco del estudio denominado "Características clínico epidemiológicas y factores asociados a mortalidad en las regiones de Cusco y Arequipa", la misma que cuenta con aprobación por el Comité de Ética Institucional de la Universidad Continental, refrendado en el OFICIO 019-2022-VI-UC; por lo cual se concluye lo siguiente:

Autorizar la ejecución del proyecto de tesis para obtención del grado de maestría: "Índice de ROX para predicción de ventilación mecánica invasiva temprana en pacientes con COVID-19 en tres hospitales del Cusco".

Asimismo, es necesario recalcar que la presente autorización se brinda con la premisa que el investigador debe entregar los informes correspondientes a la GERESA-Cusco.

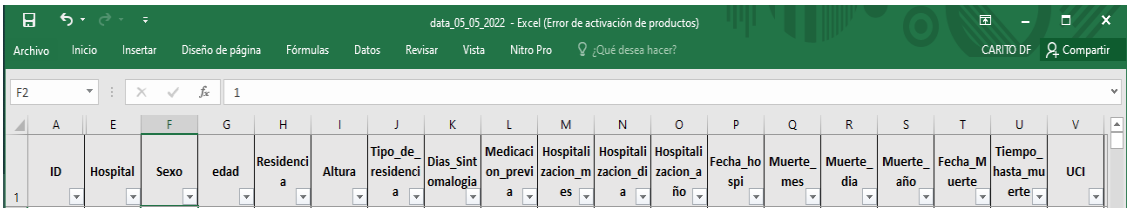
En tal sentido, se expide dicha autorización para los fines que los autores vieran por conveniente.

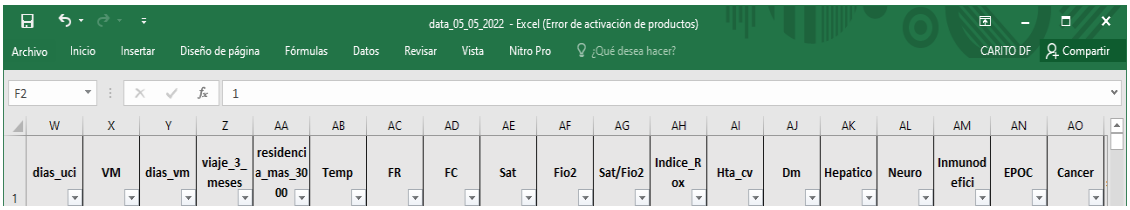
Atentamente,

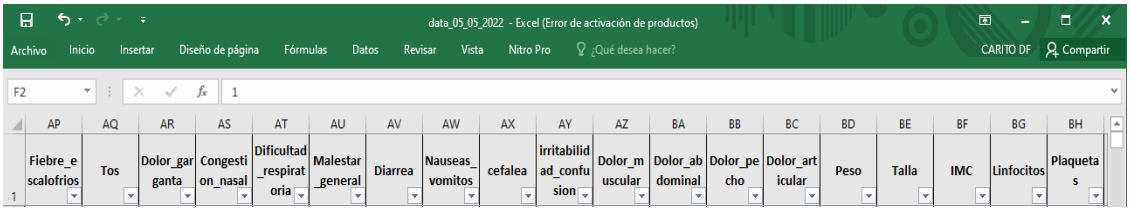
FIRMA DIGITAL
GOBIERNO REGIONAL CUSCO
Firmado digitalmente por: RAMIREZ ESCOBAR Cesar Javier FAU 20527147612 hard
GERENTE GERESA CUSCO
Motivo: Soy el autor del documento
Fecha: 16/11/2022 08:04:41-0500

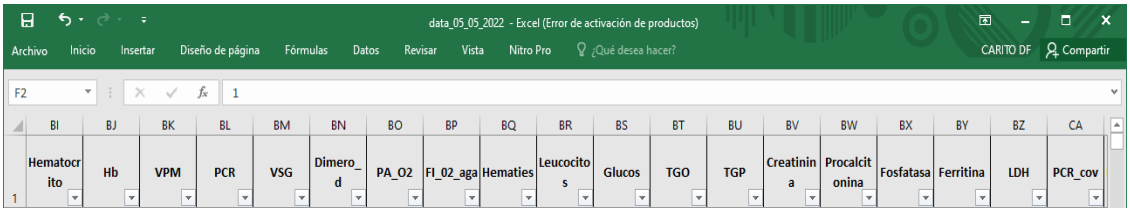
GERENCIA REGIONAL DE SALUD CUSCO
DIRECCIÓN EJECUTIVA

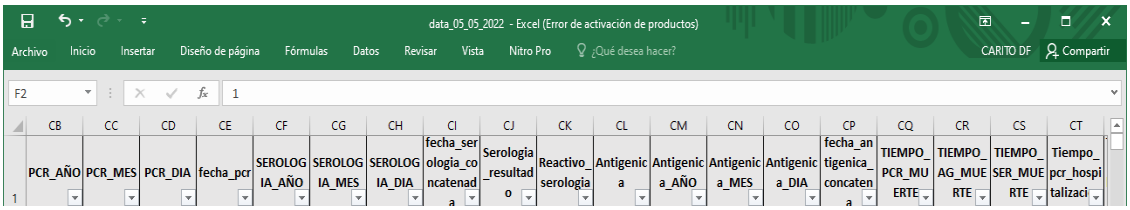
2. Anexo 2: Instrumento de recolección de datos.

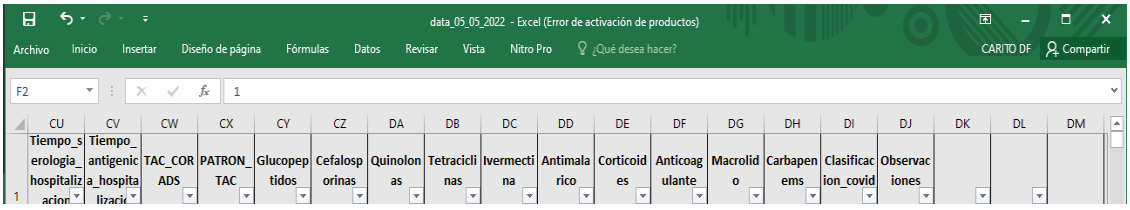












3. Anexo 3. Exploración de la asociación entre predictores basales y el uso de VMI en residentes a elevada altitud utilizando una cohorte de pacientes fallecidos por COVID-19.

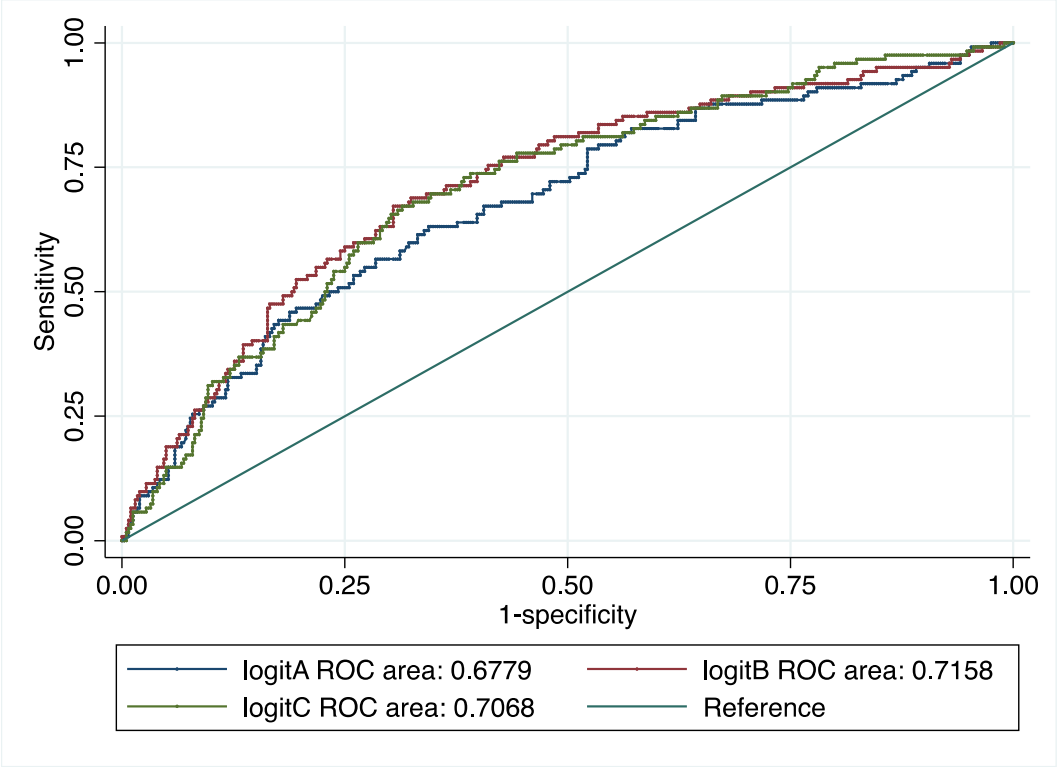
Variables	Muestra general (N= 767)		Submuestra de entrenamiento (N= 537)		Submuestra de validación (N= 230)	
	OR (IC 95%)	**p-value**	**OR (IC 95%)**	**p-value**	**OR (IC 95%)**	**p-value**
Edad	0.96 (0.94 - 0.97)	<0.001	0.95 (0.94 - 0.97)	<0.001	0.95 (0.93 - 0.98)	<0.001
Edad (años)						
< 60	Ref.		Ref.		Ref.	
≥ 60	0.35 (0.25 - 0.50)	<0.001	0.39 (0.26 - 0.59)	<0.001	0.28 (0.15 - 0.52)	<0.001
Sexo						
Mujer	Ref.		Ref.		Ref.	
Varón	1.74 (1.18 - 2.57)	0.005	2.30 (1.40 – 3.77)	0.001	1.04 (0.54 - 1.97)	0.912
Severidad de la enfermedad						
Moderada / severa	Ref.		Ref.		Ref.	
Crítica	1.21 (0.86 - 1.69)	0.275	1.06 (0.70 - 1.59)	0.781	1.62 (0.88 – 2.98)	0.120
Sede hospitalaria						
HRDC	Ref.		Ref.			
HNAGV	9.41 (4.84 – 18.29)	<0.001	8.85 (3.99 – 19.60)	<0.001	10.85 (3.23 – 36.47)	<0.001
HAL	5.04 (2.28 - 11.10)	<0.001	5.34 (2.08 – 13.71)	<0.001	4.37 (1.02 – 18.80)	0.0.48
Comorbilidades (Ref. No)						
Enfermedad cardiovascular, HTA	1.03 (0.72 - 1.48)	0.856	0.70 (0.44 - 1.10)	0.126	2.29 (1.22 – 4.29)	0.009
Diabetes	1.24 (0.83 - 1.86)	0.284	1.25 (0.78 – 2.02)	0.354	1.23 (0.58 - 2.59)	0.587
Enfermedad hepática	1.34 (0.47 – 3.86)	0.586	1.21 (0.32 – 4.64)	0.778	1.59 (0.28 – 8.95)	0.596
Enfermedad neurológica crónica y neuromuscular	0.63 (0.21 – 1.87)	0.407	0.35 (0.08 – 1.52)	0.160	3.23 (0.44 – 23.46)	0.247
Inmunodeficiencia, VIH	6.45 (0.58 - 71.61)	0.129	-	-	-	-

Enfermedad pulmonar obstructiva crónica	0.34 (0.12 – 0.97)	0.043	0.23 (0.05 – 0.96)	0.045	0.68 (0.14 – 3.26)	0.633
Cáncer	0.98 (0.32 - 3.05)	0.977	1.30 (0.40 - 4.21)	0.664	-	-
Número de comorbilidades						
0	Ref.		Ref.		Ref.	
1	1.01 (0.70 - 1.45)	0.961	0.68 (0.43 – 1.06)	0.092	2.41 (1.24 – 4.66)	0.009
≥ 2	1.11 (0.66 – 1.89)	0.688	0.89 (0.48 - 1.67)	0.727	2.02 (0.74 – 5.50)	0.170
Síntomas (Ref. No)						
Fiebre o escalofríos	1.63 (1.16 – 2.29)	0.005	1.69 (1.12 – 2.54)	0.012	1.49 (0.80 – 2.78)	0.205
Tos	0.87 (0.60 – 1.27)	0.476	1.06 (0.70 - 1.67)	0.811	0.55 (0.27 – 1.08)	0.084
Dolor de garganta	1.45 (1.03 – 2.05)	0.035	1.25 (0.82 - 1.89)	0.298	2.05 (1.09 - 3.83)	0.024
Congestión nasal	0.92 (0.57 - 1.50)	0.752	0.70 (0.38 - 1.30)	0.260	1.55 (0.70 – 3.42)	0.275
Dificultad respiratoria	1.61 (0.88 - 2.93)	0.121	1.65 (0.84 - 3.25)	0.149	1.47 (0.40 – 5.31)	0.559
Malestar general	1.35 (0.91 – 2.00)	0.139	0.98 (0.62 - 1.55)	0.943	3.21 (1.36 – 7.56)	0.007
Diarrea	1.05 (0.62 – 1.77)	0.851	1.05 (0.56 - 1.95)	0.875	1.05 (0.40 – 2.80)	0.915
Nausea o vómitos	0.64 (0.34 – 1.19)	0.162	0.40 (0.16 - 0.95)	0.039	1.34 (0.52 – 3.42)	0.543
Cefalea	1.50 (1.07 – 2.10)	0.019	1.42 (0.95 – 2.14)	0.086	1.68 (0.90 – 3.13)	0.099
Irritabilidad o confusión	0.83 (0.51 – 1.36)	0.457	1.08 (0.61 - 1.89)	0.796	0.39 (0.13 – 1.16)	0.091
Dolor muscular	1.79 (1.21 - 2.64)	0.004	2.20 (1.38 - 3.49)	0.001	1.06 (0.49 - 2.27)	0.880
Dolor abdominal	0.62 (0.28 – 1.35)	0.230	0.73 (0.31 – 1.71)	0.473	0.30 (0.04 – 2.41)	0.259
Dolor de pecho	1.85 (1.32 - 2.59)	<0.001	1.70 (1.14 - 2.55)	0.009	2.27 (1.22 – 4.21)	0.009
Artralgia	2.98 (1.82 – 4.90)	<0.001	2.94 (1.61 - 5.37)	<0.001	3.08 (1.29 – 7.34)	0.011
Frecuencia cardiaca (latidos/minuto)	1.01 (0.99 - 1.02)	0.142	1.01 (0.99 - 1.02)	0.189	1.00 (0.99 - 1.02)	0.500
iROX	0.97 (0.94 - 1.00)	0.052	0.98 (0.94 – 1.01)	0.240	0.95 (0.89 - 1.01)	0.0.81

Regresión logística.

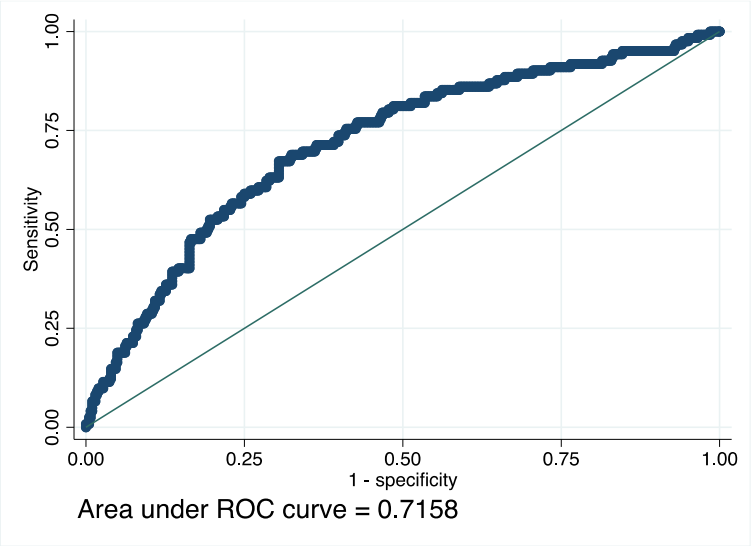
HRDC: Hospital regional del Cusco; **HNAGV**: Hospital Nacional Adolfo Guevara Velasco; **HAL**: Hospital Antonio Lorena; **HTA**: Hipertensión arterial; **VIH**: Virus de la inmunodeficiencia humana; **VMI**: Ventilación mecánica invasiva; **iROX**: Índice de oxigenación de la frecuencia respiratoria.

4. **Anexo 4. Curvas ROC de los modelos construidos para predecir el uso de VMI con iROX y variables basales, en residentes a elevada altitud utilizando una cohorte de pacientes fallecidos por COVID-19 (submuestra de entrenamiento).**

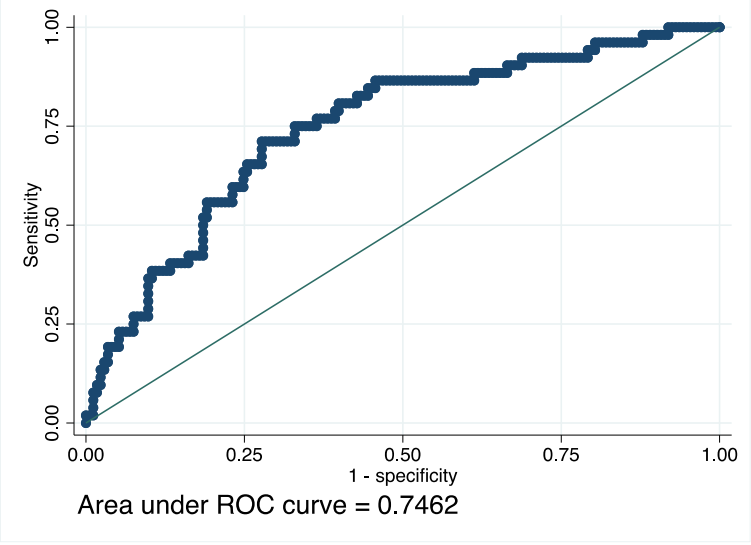


* Los valores de AUC especificados, corresponden a los siguientes modelos: i. **Modelo A**: "logitA ROC area", ii. **Modelo B**: "logitB ROC area", iii. **Modelo C**: "logitC ROC area".

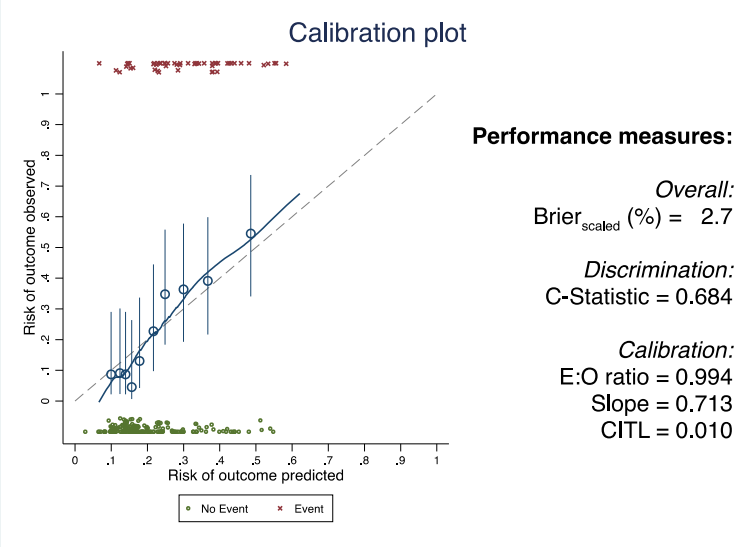
5. **Anexo 5a. Curvas ROC del modelo B para predecir el uso de VMI con iROX y variables basales, en residentes a elevada altitud utilizando una cohorte de pacientes fallecidos por COVID-19.**



(i)



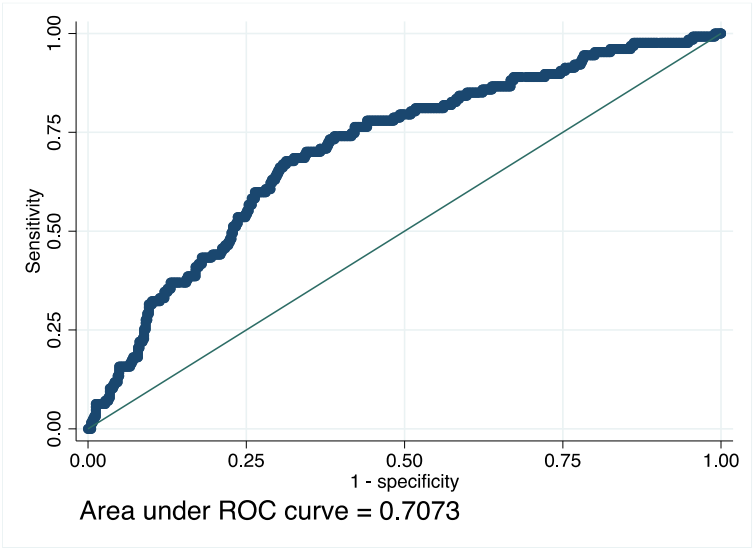
(ii)



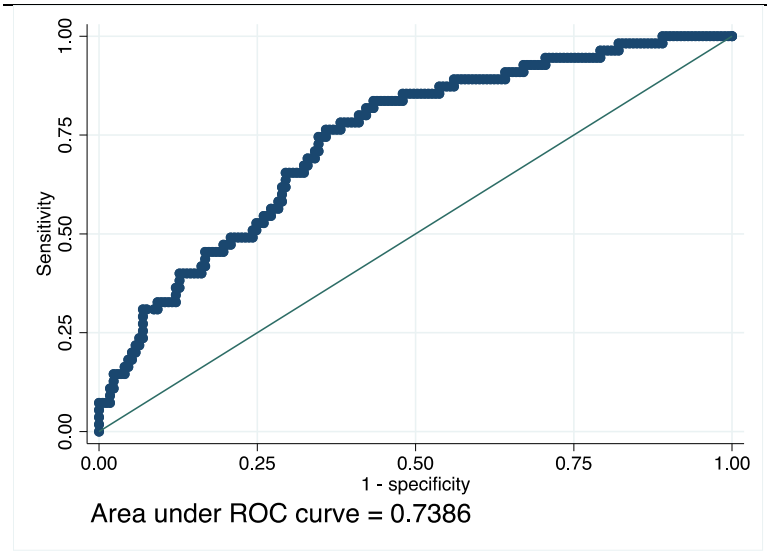
(iii)

(i) Curva ROC de la submuestra de entrenamiento, (ii) Curva ROC de la submuestra de validación, (iii) Curva ROC de la calibración interna.

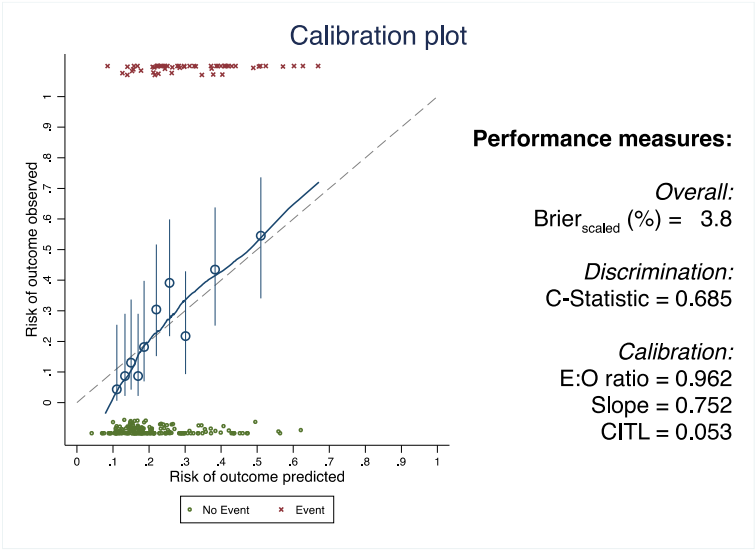
6. **Anexo 5b. Curvas ROC del modelo C para predecir el uso de VMI con iROX y variables basales, en residentes a elevada altitud utilizando una cohorte de pacientes fallecidos por COVID-19.**



(i)



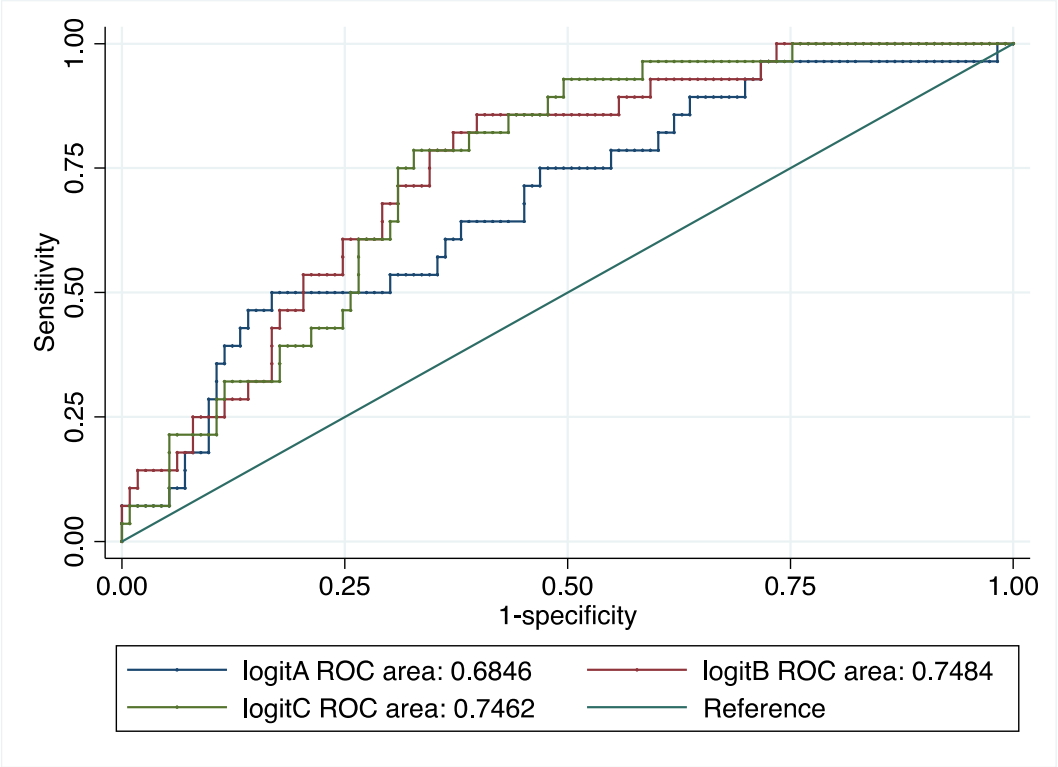
(ii)



(iii)

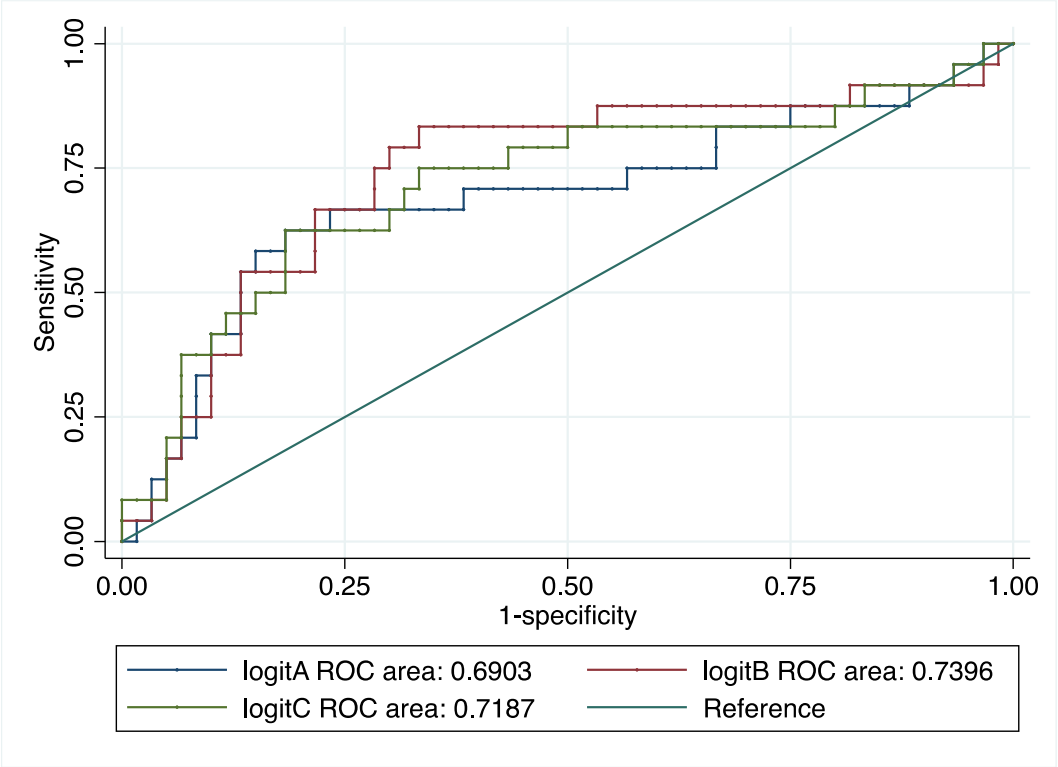
(i) Curva ROC de la submuestra de entrenamiento, (ii) Curva ROC de la submuestra de validación, (iii) Curva ROC de la calibración interna.

7. **Anexo 6a. Curvas ROC de los tres modelos construidos para predecir el uso de VMI con iROX y variables basales, en residentes a elevada altitud utilizando una cohorte de pacientes fallecidos por COVID-19, análisis de sensibilidad según periodo 2020 (N= 230, submuestra de validación).**



* Los valores de AUC especificados, corresponden a los siguientes modelos: i. **Modelo A**: "logitA ROC area", ii. **Modelo B**: "logitB ROC area", iii. **Modelo C**: "logitC ROC area".

8. **Anexo 6b. Curvas ROC de los tres modelos construidos para predecir el uso de VMI con iROX y variables basales, en residentes a elevada altitud utilizando una cohorte de pacientes fallecidos por COVID-19, análisis de sensibilidad según periodo 2021 (N= 230, submuestra de validación).**



* Los valores de AUC especificados, corresponden a los siguientes modelos: i. **Modelo A**: "logitA ROC area", ii. **Modelo B**: "logitB ROC area", iii. **Modelo C**: "logitC ROC area".