



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
PROGRAMA DE MAESTRÍA Y DOCTORADO EN CIENCIAS MÉDICAS,
ODONTOLÓGICAS Y DE LA SALUD.
FACULTAD DE MEDICINA

VALIDACIÓN DE UN SISTEMA DE ESTRATIFICACIÓN DE RIESGO PARA
INFECCIÓN POR SARS-COV-2 Y RIESGO DE TRANSMISIBILIDAD EN ADULTOS
MEXICANOS

TESIS
QUE PARA OPTAR POR EL TÍTULO DE MAESTRO EN CIENCIAS

PRESENTA
HÉCTOR MANUEL PRADO CALLEROS

TUTOR
DR. CARLOS JIMÉNEZ GUTIÉRREZ
Programa de Maestría y Doctorado en Ciencias Médicas, Odontológicas y
de la Salud

COMITÉ TUTOR
DRA. ALEJANDRA RENATA BÁEZ SALDAÑA
Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias. Secretaria de Salud

DR. VÍCTOR GRANADOS GARCÍA
Unidad de Investigación Epidemiológica y en Servicios de Salud. Área
Envejecimiento. IMSS

CIUDAD DE MÉXICO, A 12 DE JULIO 2023



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

AUTORIZACIONES



Dr. Carlos Jiménez Gutiérrez

Responsable de la Entidad Académica
Hospital General Dr. Manuel Gea González



Dra. Alejandra Renata Báez Saldaña

Instituto Nacional de Enfermedades
Respiratorias. Secretaría de Salud



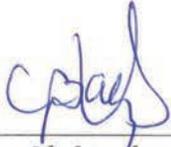
Dr. Víctor Granados García

Unidad de Investigación Epidemiológica
y en Servicios de Salud. Área
Envejecimiento. IMSS

Este trabajo de tesis con número de registro ante el CEI-CI: 12-111-2020 presentado por el estudiante Héctor Manuel Prado Calleros se presenta en forma con visto bueno por el tutor principal de la tesis Dr. Carlos Jiménez Gutiérrez con fecha de 12 de julio de 2023 para su impresión final.

Dr. Carlos Jiménez Gutiérrez

Responsable de la Entidad Académica
Hospital General Dr. Manuel Gea González



Dra. Alejandra Renata Báez Saldaña

Instituto Nacional de Enfermedades
Respiratorias. Secretaría de Salud



Dr. Víctor Granados García

Unidad de Investigación Epidemiológica
y en Servicios de Salud. Área
Envejecimiento. IMSS

VALIDACIÓN DE UN SISTEMA DE ESTRATIFICACIÓN DE RIESGO PARA INFECCIÓN POR SARS-COV-2 Y RIESGO DE TRANSMISIBILIDAD EN ADULTOS MEXICANOS

Este trabajo fue realizado en el Hospital General “Dr. Manuel Gea González” en la Dirección de Enseñanza e Investigación y en la División de Otorrinolaringología y Cirugía de Cabeza y Cuello bajo la dirección del Dr. Carlos Jiménez Gutiérrez con el apoyo de los médicos e investigadores del área de Investigación Biomédica quienes orientaron y aportaron a la conclusión de este trabajo.

COLABORADORES:

Dr. Héctor Manuel Prado Calleros.
División de Otorrinolaringología y Cirugía
de Cabeza y Cuello

Dr. Pedro Gutiérrez-Castrellón
Ex Investigador en Ciencias Médicas D

Dr. en S.P. Carlos Jiménez-Gutiérrez.
Investigador en Ciencias Médicas C

Dra. Mirza Romero Valdovinos
Departamento de Biología Molecular e
Histocompatibilidad

Dr. Juan Pablo Ramírez Hinojosa
Subdirección de Epidemiología e
Infectología

Dr. José Pablo Maravilla Campillo
Departamento de Agentes Patógenos

Dr. Mihael Joshua Rosano Bernal
Subdirección de Urgencias

Dra. Greta Miranda Cerda
División de Urgencias

Dra. Nidia Escobar Hernández
División de Imagenología, Diagnóstica y
Terapéutica

Dr. José Antonio Talayero Petra
División de Otorrinolaringología y Cirugía
de Cabeza y Cuello

Dr. Eder R Juárez-Durán
Investigador en Ciencias Médicas A

Dra. Irma Jiménez-Escobar
División de Consulta Externa

Química Silvia Villanueva Recillas
Química Judith Rodríguez Medina
Laboratorio Clínico

PSSM Ernesto Julián Carvajal Hernández
PSSM Rodrigo Choreño Torres

SEDE: División de Otorrinolaringología.
Hospital General Dr. Manuel Gea González

AGRADECIMIENTOS

A mi familia por su apoyo y ejemplo de superación, compromiso y generosidad.

Al Dr. Octavio Sierra Martínez, por su confianza y el apoyo para la institución como sede del programa de Maestría en Ciencias Médicas en este Hospital con el propósito de la profesionalización de los recursos humanos y transformación de la práctica clínica y generación de conocimientos en beneficio de los pacientes y nuestra comunidad.

Al Dr. Germán Enrique Fajardo Dolci por el apoyo Institucional para el Programa de Maestría en Ciencias.

Al Dr. Carlos Jiménez Gutiérrez y al Dr. Pedro Gutiérrez Castrellón por su guía, tutoría y su invaluable labor en iniciar el Programa de Maestría.

A mis profesores y tutores del Programa de Maestría por su orientación y generosidad en compartir su conocimiento.

Al Dr. Pablo Maravilla Campillo y a la Dra. Mirza Romero Valdovinos por compartirme su cariño por la Investigación con profesionalismo y generosidad, así como por el apoyo para la implementación del Programa de Maestría en el Hospital y la elaboración de este trabajo.

A todos los colaboradores de las diversas áreas del Hospital que participaron en la atención de pacientes de esta grave pandemia de COVID-19 y que paralelamente apoyaron a la realización de este trabajo.

A los médicos pasantes de servicio social Ernesto Julián Carvajal Hernández y Rodrigo Choreño Torres por su apoyo en la realización de este trabajo.

A Nelly Raquel González por su apoyo en el procesamiento de las muestras.

A los sujetos de investigación por su confianza para participar en este proyecto.

A las personas de la organización Thirona que gratuita y generosamente permitieron el uso de su plataforma para el análisis con Inteligencia Artificial de los estudios de Imagen.

A los investigadores y editores de textos médicos que generosamente dieron acceso sin costo a las publicaciones relacionadas en COVID como un esfuerzo global de enfrentar y atender esta pandemia causada por SARS-CoV-2.

TABLA DE CONTENIDO

I. RESUMEN	9
II. DECLARACIÓN OFICIAL DE LOS HOSPITALES GENERALES COMO HOSPITALES COVID-19	12
III. ANTECEDENTES	13
IV. MARCO TEÓRICO.....	21
V. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	24
VI. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN.....	25
VII. JUSTIFICACIÓN	25
VIII. OBJETIVOS	27
OBJETIVO GENERAL	27
OBJETIVO ESPECÍFICO PRIMARIO	27
OBJETIVOS ESPECÍFICOS SECUNDARIOS O EXPLORATORIOS	27
HIPÓTESIS	27
IX. DISEÑO DEL ESTUDIO	28
X. MATERIAL Y MÉTODOS	29
Universo de Estudio.....	29
Población de Estudio	29
Cálculo del tamaño mínimo de la muestra.....	29
Criterios de Selección.....	30
VARIABLES DE ESTUDIO (Definición Conceptual y Operacional).....	30
XI. PROCEDIMIENTOS	36
XII. ANÁLISIS ESTADÍSTICO DE LOS DATOS.....	38
ANÁLISIS UNIVARIADO	38
ANÁLISIS BIVARIADO	39
ANÁLISIS MULTIVARIADO	41
XIII. CONSIDERACIONES ÉTICAS	43
XIV. RESULTADOS.....	44
XV. DISCUSIÓN	82
XVI. LIMITACIONES DEL ESTUDIO (RIESGO DE SESGO).....	88

XVII. CONCLUSIONES	90
IMPLICACIONES PARA LA PRÁCTICA CLÍNICA	90
IMPLICACIONES PARA LAS DIRECCIONES FUTURAS DE INVESTIGACIÓN	92
XVIII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	93
XIX. ANEXO 1. ANÁLISIS PRELIMINAR DE JULIO A DICIEMBRE DE 2021, PRESENTADOS EN EL VIGESIMO SEGUNDO COLOQUIO DE ESTUDIANTES REALIZADO EL 26 DE NOVIEMBRE DE 2021	125
XXI. ANEXO 3. FORMATO DE CONSENTIMIENTO INFORMADO (VERSIÓN 2).....	156
XXII. ANEXO 4. FORMATO DE RECOLECCIÓN DE INFORMACIÓN	159
XXIII. ANEXO 5. REPORTE DE TOMOGRAFÍA COMPUTADA PROCESADA EN LA PLATAFORMA DE INTELIGENCIA ARTIFICIAL CAD4COVID CT DE THIRONA	161

I . RESUMEN

ANTECEDENTES

En diciembre de 2019, un nuevo coronavirus denominado SARS-CoV-2 apareció en Wuhan, China, causando la grave pandemia de COVID-19, que para la fecha de inicio de este trabajo en julio del 2020 había infectado alrededor de 6.5 millones de habitantes en el mundo y producido alrededor de 500,000 fallecimientos.

Sus síntomas similares a otras infecciones de vías respiratorias no permiten el diagnóstico solamente en base a datos clínicos. Existen limitantes de las pruebas moleculares y de otras herramientas diagnósticas en cuanto a su sensibilidad, disponibilidad, costos, y tiempos de obtención de resultados, por lo que son necesarias estrategias de predicción de riesgo de infección y con buen rendimiento diagnóstico para la oportuna toma de decisiones clínicas, hospitalarias y comunitarias.

OBJETIVOS

Evaluar la validez de un modelo conformado por elementos epidemiológicos, clínicos, imagenológicos evaluados con apoyo de Inteligencia Artificial y de laboratorio, para identificar a sujetos en riesgo bajo, intermedio o alto de infección por SARS-CoV-2 y riesgo de transmisibilidad, teniendo como estándar de referencia la prueba molecular a través de RT-qPCR vs SARS-Cov-2.

MATERIAL Y MÉTODOS

Estudio prospectivo, transversal y analítico de Prueba Diagnóstica.

Con oportunidad de generar modelos predictivos con las variables clínicas, epidemiológicas, imagenológicas y de laboratorio, se realizó análisis multivariado, así como Análisis Factorial. Se realizará análisis de sensibilidad con la finalidad de identificar valores de corte para la estratificación de riesgo para infección por SRAS-CoV-2, a través de abordaje bajo cálculo de curvas ROC.

RESULTADOS

Fueron incluidos en el estudio 247 sujetos en el período de julio 2021 a diciembre del 2022. El 57.9% fueron mujeres, y el 42.1% fueron hombres. La edad promedio fue de 40.07 años. El 71.2% (n=173) fueron trabajadores del ámbito de la salud. El 65.7% (n= 159) identifican haber tenido contacto con personas con COVID-19. El 95.5% tenían una vacuna contra el SARS-COV2.

De la sintomatología el, 63.6% presentó cefalea, 60.3% tos, 52.2% odinofagia, 50.6% fatiga, 40.1% mialgias, 32.8% rinorrea, 25.5% fiebre, 13.8% disnea, 7.7% diarrea, 5.3% pérdida del gusto, y 4.5% pérdida del olfato.

Entre las comorbilidades reportadas, 15.2% hipertensión, el 13.5% diabetes mellitus, 2.9%, enfermedad cardiaca, 1.6% enfermedad renal.

Respecto al resultado diagnóstico de la prueba PCR, el 45.6% (n= 99) fueron identificados con COVID-19. El resultado de la prueba de antígeno, el 45.9% (n= 83) fueron positivos.

El 8.4% (n= 17) fueron identificados con neumonía por tomografía computada.

En el análisis bivariado, entre las variables cuantitativas demográficas, de laboratorio y de imagen, la edad, el número de vacunas, los linfocitos totales, los monocitos totales, los eosinófilos totales, el score de severidad por tomografía evaluada por Inteligencia artificial y el porcentaje de área pulmonar afectada por tomografía computada resultaron con un nivel de significancia <0.05% en relación al umbral de ciclos (Cycle threshold) del PCR para

SARS-CoV-2. En relación al comportamiento de variables cualitativas demográficas y clínicas, en función de diagnosticarse con o sin COVID-19 en base al resultado de PCR para SARS-CoV-2, el ser rabajador de salud, la vacunación, la presencia de síntomas, fiebre, tos, mialgias, pérdida del olfato, otalgia, diabetes Mellitus, neumonía por tomografía computada, y la prueba de antígeno para SARS-CoV-2, resultaron con significancia estadística con la prueba de X^2 .

En el análisis multivariado, en el modelo de entrenamiento de regresión generado con el programa estadístico Minitab, incluyendo variables clínicas, de laboratorio, epidemiológicas y de imagen, resultó un modelo que explica el 94.98% de la variación del resultado de la rtPCR vs SARS-CoV-2. Las variables que resultaron con nivel de significancia de 0.10 fueron tos, monocitos totales, peso, IgM, % de área afectada en tomografía, proteína C reactiva, fatiga e hiposmia.

En el Modelo de regresión final generado con SPSS, con significancia estadística, cuyas variables incluidas convergieron a un modelo predictivo capaz de explicar el resultado de la RT-PCR vs SARS-CoV-2 en 67.4% (R Cuadrado de Cox y Snell). En este modelo las variables con significancia estadística fueron los monocitos totales y la prueba de antígeno vs SARS-CoV-2.

El modelo resultó con una curva ROC de 0.91.

Un modelo de Regresión Logística alternativo generado con los programas estadísticos R y Minitab con menos componentes de variables epidemiológicas, clínicas y de laboratorio, sin incluir variables de estudios de imagen, considerando la baja tendencia de las cepas actualmente circulantes de SARS-CoV-2 de causar neumonía, también resultó estadísticamente significativo, capaz de explicar en 70.18% (R-cuadrado ajustado) la variabilidad de rtPCR SARS-CoV-2; destacando la importancia como predictor de la prueba de antígeno, también resultaron con $P < 0.05$ los monocitos totales y el antecedente de contacto.

Un modelo de Regresión Logística alternativo generado con el programa estadístico SPSS con variables clínicas, epidemiológicas, y de laboratorio, sin incluir la prueba de antígeno, también resultó en un modelo que ajusta, capaz de explicar en 24% (R Cuadrado de Cox y Snell) la variabilidad de rtPCR SARS-CoV-2.

CONCLUSIONES

Se cumplieron los objetivos planteados del protocolo de investigación: Se generaron Modelos predictivos de Regresión Logística con los programas estadísticos SPSS, Minitab y R conformados por elementos epidemiológicos, clínicos, imagenológicos y de laboratorio, para identificar a sujetos en riesgo bajo, intermedio o alto de infección por SARS-CoV-2. Se calculó una sensibilidad de 85.7%, y una especificidad de 97.1% del constructo, que explica 67.4% de la variación de la variable de interés (PCR SARS-CoV-2). En el modelaje de curvas ROC se obtuvo un resultado de 0.87 con intervalo de confianza de 95% (0.8169-0.9322). Asimismo, se estableció un modelo de mínimos componentes, con máxima capacidad predictiva y en base a los análisis de regresión, se generaron modelos adaptables al cambio, particularmente al requerimiento de inclusión o no de estudios de imagen en dichos modelos, manteniendo su capacidad predictiva. El Análisis muestra que los diferentes elementos diagnósticos del constructo son complementarios destacando la prueba de

antígeno y los monocitos totales. **PALABRAS CLAVE (MESH):** Modelos de regresión, Inteligencia artificial, SARS-CoV-2, diagnóstico de COVID 19.

PALABRAS CLAVE (MESH): Modelos de regresión, Inteligencia artificial, SARS-CoV-2, diagnóstico de COVID 19.

II. DECLARACIÓN OFICIAL DE LOS HOSPITALES GENERALES COMO HOSPITALES COVID-19

Durante el año 2020, debido a la pandemia producida por SARS-COV2 se realizó la reconversión hospitalaria ante la pandemia de la COVID-19, oficialmente anunciado por las autoridades de la Comisión Coordinadora de Institutos Nacionales de Salud y Hospitales de Alta Especialidad, el 29 de marzo del 2020. En esta, se consideraron tres fases, en las que participaron seis hospitales, tanto de la Ciudad de México, como del Estado de México.

El Hospital General Dr. Manuel Gea González de la Secretaría de Salud, es uno de los Hospitales Generales que, han formado parte de esta estrategia nacional.

La dinámica interna que se vivió a partir del 18 de marzo del 2020, permitió ser testigo de la reconversión de los servicios y la reorganización de las actividades académicas de pregrado y posgrado incluyendo actividades en línea, con el consecuente impacto en la atención y en las dinámicas de investigación.

El Programa de Maestría y Doctorado en Ciencias Médicas (PMDCMOS. UNAM) con la dirección de la Dra. María Teresa Fortoul Van der Goes, y con la anuencia colegiada del Subcomité Académico (SA), instruyó a todos los responsables de las sedes del programa a facilitar el proceso de avance y conclusión de los estudios de investigación de los estudiantes del posgrado.

III. ANTECEDENTES

En diciembre de 2019, un nuevo coronavirus denominado SARS-CoV-2 apareció en Wuhan, China, causando una grave enfermedad por coronavirus llamado COVID-19, capaz de transmitirse de persona a persona. El 21 de enero de 2020, COVID-19 fue clasificado por la Organización Mundial de la Salud (OMS) como una enfermedad infecciosa de categoría alta prioridad y el 11 de marzo fue declarada como una pandemia. Para inicio de junio del 2020 SARS-CoV-2 ha infectado alrededor de 6.5 millones de habitantes en el mundo, produciendo cerca de 500,000 fallecimientos con tasas de letalidad promedio del 5%, aunque existen países en los que las tasas de letalidad han sido superiores como es el caso de Estados Unidos de Norteamérica, Brasil y México entre otros. (1-3)

A mediados de enero de 2020, análisis de la información en familias infectadas y trabajadores de la salud confirmo la transmisión de persona a persona. (2-4) El contacto cercano con personas infectadas, sintomáticas o asintomáticas, constituye el mayor riesgo de transmisión. (5) Guan y cols. Informaron que del 3.5% de pacientes infectados que fueron identificados como trabajadores de la salud, 1.9%, 31.3% y 72.3% de los pacientes tenían antecedentes de contacto con la vida silvestre, habían viajado recientemente a Wuhan, o habían tenido contacto con personas de Wuhan, respectivamente. (6)

Sobre las vías de transmisión ahora sabemos que la principal vía de transmisión de SARS-CoV-2 son las gotitas respiratorias (Transmisión área respiratoria). Cuando un paciente tose o estornuda, las gotas aéreas que contienen virus pueden ser expelidas a distancia si el paciente no porta cubre bocas, y ser inhaladas por individuos susceptibles. (2,5-7) Guan y cols. también encontraron que 71.8% de las personas que viajaron a Wuhan y establecieron contacto con residentes locales desarrollaron COVID-19. (6)

Adicional a lo anterior, se han descrito otras formas de transmisión, en las cuales la evidencia es muy variable tanto en cantidad, como en calidad. El virus es transferido desde la superficie a las membranas mucosas por dedos contaminados tocando la boca, nariz u

ojos. Los estudios han estimado que el SARS-CoV-2 puede existir hasta 5 días a una temperatura de 20 ° C y humedad del 40–50% y puede sobrevivir menos de 48 h en aire seco, con una reducción de la viabilidad después de 2h. (8-9) Se ha estimado que tanto en personas sintomáticas como asintomáticas el riesgo de transmisión es muy similar, siendo muy difícil en los casos asintomáticos estimar la tasa de transmisibilidad. (10-13)

La transmisión intrafamiliar y dentro de conglomerados es también muy elevada. Así se reporta tasas de transmisibilidad de hasta 78% a 85% entre los grupos grandes (>10 personas). (5) Otra forma significativa de transmisión es a través de sistemas con aerosoles, en donde el virus puede permanecer por 24-48h y diseminarse en un radio de hasta 4-8 metros. (7,14-17)

Dentro de otras rutas descritas se encuentra la transmisión oral-fecal y la transmisión vertical. En el primero de los casos, el primer reporte se dio en Estados Unidos de Norte América (USA). (18). Estudios subsecuentes han detectado SARS-CoV-2 en la materia fecal e hisopados anales de pacientes con COVID-19. (6,19) Adicionalmente se ha observado que hasta 23% de los pacientes con COVID-19 permanecen excretando SARS-CoV-2 en la materia fecal, aun cuando ya no se detecta en las vías respiratorias. (20)

Sobre la transmisión vertical la evidencia reportada hasta el momento no permite soportar esta vía de transmisión al producto de mujeres embarazadas positivas a SARS-CoV-2. (21-24)

Sobre los factores de riesgo para la adquisición de la infección por SARS-CoV-2, debido a la elevada transmisibilidad del virus, es lógico considerar que todos los humanos tenemos un riesgo variable de adquisición (25), sin embargo, de diciembre 2019 a junio de 2020 se han identificado diversos factores de riesgo que incrementan la susceptibilidad a adquirir dicha infección. Entre estos factores de riesgo se incluyen la hipertensión, la diabetes mellitus tipo 2, la obesidad, las enfermedades cardiovasculares y los estados de inmunosupresión

(cáncer, inmunodeficiencias primarias, o secundarias a medicamentos) primordialmente (5,6,26,27)

Desde el punto de vista clínico, la mayoría de los pacientes con COVID-19 presentan síntomas comunes que incluyen fiebre, accesos de tos (seca o productiva), odinofagia, congestión nasal, mareos, calosfríos, mialgias, artralgias, debilidad generalizada o fatiga. (28-34) Aunque la fiebre no es la única manifestación clínica inicial, su presencia se considera crítica. (35-36) La presencia de fiebre, asociada a accesos de tos y fatiga son los tres síntomas más frecuentes en pacientes con COVID-19 y establecen la sospecha de la enfermedad hasta en un 42-54%. (37,38). Otros síntomas menos característicos incluyen cefalea, diarrea, dolor abdominal, y vómito. (39-42) Aproximadamente el 90% de los pacientes presentan más de un síntoma (43,44) y se considera que se desarrolla un caso grave por cada 5 casos sintomáticos (20%), aunque esto es muy variable y depende de la región donde se reporte y sobre todo de las comorbilidades presentes. (45) Se sugiere que un comienzo temprano de dificultad respiratoria constituye un factor de mal pronóstico. Entre 81 casos fatales de pacientes de Wuhan, la causa más común de muerte fue una insuficiencia respiratoria (46,91%), seguido de shock choque séptico (19,75%), o falla orgánica múltiple (16,05%). (46-49)

Adicionalmente a la sintomatología general ya referida, se han descrito, entre otras, manifestaciones neurológicas (50-71); olfativas y gustatorias (72-86); gastrointestinales y hepáticas (87-115), dermatológicas (116-129) y cardiovasculares (130-170) de la enfermedad. Entre ellas las más frecuentemente observadas incluyen la presencia de hiposmia o anosmia, la cual se puede presentar hasta en el 78% de los pacientes que presentan otros síntomas nasales, constituyéndose en conjunto con la presencia de fiebre, accesos de tos y fatiga dentro de las manifestaciones clínicas más frecuentemente observadas en adultos. (79)

Desde el punto de vista radiológico, existe una proporción de pacientes (8-12%) positivos a SARS-CoV-2 que durante la fase asintomática presentan algunas lesiones pulmonares típicas, por lo que los estudios de imagen a nivel pulmonar se convierten en una herramienta de tamizaje importante.

Cuando la enfermedad evoluciona a las etapas sintomáticas. La mayoría de los pacientes sintomáticos muestran neumonía bilateral y solo un pequeño porcentaje de pacientes con COVID-19 puede mostrar neumonía unilateral.

Los hallazgos de tomografía computarizada (TC) más frecuentes son parches bilaterales, de bordes más definidos, con opacidades en vidrio esmerilado; compromiso multilobular y lesiones focales (parches, rayas, o nódulos), la mayoría de los cuales se distribuyen predominantemente en la periferia. (171-175) Los hallazgos menos característicos de la TC incluyen nódulos centrolobulillares, lesiones quísticas, derrame pleural, fibrosis intersticial o linfadenopatía. (176,177) Otros incluyen engrosamiento de las estructuras vasculares o hidrotórax. (178-180)

Desde el punto de vista de laboratorio, la importancia de contar con pruebas moleculares rápidas, altamente sensibles y reproducibles para el diagnóstico de la infección por SARS-CoV-2 son altamente deseables para la identificación y correcta clasificación de los casos, su aislamiento, la trazabilidad de contactos y la racionalización en el establecimiento de las medidas de control de la diseminación.

Entre todas las pruebas moleculares la prueba de amplificación de ácidos nucleicos (NAATs) representan el estándar de oro para este diagnóstico, siendo la prueba de reacción en cadena de la polimerasa a través de retro transcripción en tiempo real (rRT-PCR) la prueba autorizada de mayor aplicabilidad en este momento. Desafortunadamente debido al tiempo relativamente reducido con el que se ha contado para su desarrollo y la necesidad de establecer ensayos moleculares en el punto de atención (POC) aún se reconocen diversos

problemas asociados a su validez clínica y sensibilidad, la cual se ha descrito entre 72% y 84%, aunado a la necesidad de contar con una infraestructura específica y al tiempo requerido para el reporte de resultados (24 a 48h). En una revisión sistemática publicada muy recientemente como preprint, la cual incluyó cinco estudios, con un total de 957 pacientes, las tasas de falsos negativos oscilaron desde un 12% hasta un 29%, con alto grado de heterogeneidad. (181-184)

Las pruebas de amplificación isotérmica de ácidos nucleicos (de ácidos nucleicos amplificación isotérmica de asa con retro transcripción, amplificación mediada por transcripción (RT-LAMP) y ensayos basados en CRISPR (del inglés Clustered Regularly Interspaced Short Palindromic Repeats) representan el segundo tipo de NAATs con un gran potencial diagnóstico mayormente utilizadas y autorizadas en algunos centros de pruebas moleculares. Sin embargo, muy pocos centros utilizan estos ensayos, incluyendo el ensayo ID NOW COVID-19 (Abbott Diagnostics) y el ensayo iAMP COVID-19 (Atila BioSystems), debido adicionalmente a su accesibilidad y sus costos, lo que los vuelve en algunas regiones y países poco accesibles desde el punto de vista práctico. (185-186)

Sobre la utilidad de pruebas serológicas, existe una gran demanda de productos específicos y sensibles de ensayos serológicos para detectar anticuerpos COVID-19. Se espera que las pruebas de serología jueguen un papel importante en el diagnóstico de infección pasada por COVID-19, para evaluar mejor la prevalencia de infección a nivel poblacional, para confirmar casos sospechosos, especialmente en pacientes con enfermedad leve a moderada o en la fase tardía de COVID-19, no detectado con ensayos moleculares. (187)

Similar a las pruebas moleculares, el marco temporal y la capacidad del paciente de montar una respuesta inmunológica son factores cruciales. Los datos acumulados sugieren que la seroconversión ocurre aproximadamente de 7 a 14 días después del inicio de los síntomas. (188-191)

En una publicación usando un método de ELISA en muestras de plasma en serie de pacientes hospitalizados, se demostró seroconversión mediana para inmunoglobulinas totales, IgM e IgG el día 11, día 12 y día 14, respectivamente. (188)

Otros estudios que han utilizado sistemas de detección con mayor sensibilidad han identificado producción de IgM en 85% de pacientes confirmados con COVID-19, 1–7 días después del inicio de síntomas (189).

Otros estudios han utilizado la detección de IgA, la cual se desarrolla en forma temprana, coincidiendo con la elevación de IgM, alcanza su pico después de 18 a 21 días y aparece ser aún más fuerte y persistente que la respuesta a IgM. (190,191)

Desafortunadamente aún no existe un acuerdo sostenible de la evidencia y las revisiones sistemáticas hasta el momento apuntan a una discutible sensibilidad con una muy significativa especificidad, lo cual las convierte hasta el momento como pruebas de descarte, más que de confirmación. (192)

Recientemente Zu-Li Zhang et al publicaron una segunda revisión sistemática sobre la utilidad diagnóstica de las pruebas inmunológicas basadas en la determinación de IgM/IgG.

Se identificaron en un total de 1,613 resúmenes evaluados, 22 artículos los cuales incluyeron a un total de 2,282 pacientes con SARS-CoV-2 y 1,485 controles negativos a la prueba.

La sensibilidad ponderada, la especificidad y el AUC fueron 0.85 (95% CI: 0.79- 0.90), 0.99 (95% CI: 0.98- 1.00), y 0.99 (95% CI: 0.97- 0.99) respectivamente para el caso de las IgG específicas anti-SARS-CoV-2; y de 0.74 (95% CI: 0.65- 0.81), 0.99 (95% CI: 0.97- 1.00), y 0.95 (95% CI: 0.93- 0.97) para las IgM específicas.

Se identificó adicionalmente que las sensibilidades de las pruebas de ELISA fueron discretamente menores en comparación con las basadas en ensayos inmunocromatográficos o de quimioluminiscencia. (193-195)

En relación con las pruebas generales de laboratorio (no moleculares, ni inmunológicas), en general, los pacientes con COVID-19 tienden a tener recuentos normales o disminuidos de leucocitos, frecuentemente acompañados de linfopenia o trombocitopenia. (196,197) Zhang y col. mostraron que los pacientes con leucocitosis ($> 10 \times 10^9/L$), neutrofilia ($> 7 \times 10^9/L$) y linfopenia ($< 0.4 \times 10^9/L$), esta última con afectación predominante de la subpoblación de CD4+, presentaron una mayor propensión a desarrollar COVID-19 grave con evolución tórpida (admisión a una unidad de cuidados intensivos, ventilación mecánica o muerte). (198,199)

Concomitantemente con los anterior se observó que los niveles elevados de proteína C reactiva ultrasensible (hs-CRP) ($> 150 \text{ mg/L}$) asociada a un incremento de los niveles de dímero D ($> 1 \text{ mg/L}$), se asociaron con un mayor riesgo de pronóstico no favorable.

Otros indicadores de mayor riesgo para mala evolución fueron alanina aminotransferasa (ALT) ($> 80 \text{ U/L}$), mayor actividad de aspartato aminotransferasa (AST) actividad ($> 80 \text{ U/L}$), de hidroxibutirato deshidrogenasa ($> 540 \text{ U/L}$), de la actividad del lactato deshidrogenasa ($> 720 \text{ U/L}$), creatina quinasa ($> 600 \text{ U/L}$) y menor cantidad de proteína séricas totales ($< 60 \text{ g/L}$). En otro estudio se identificó que, entre los pacientes estudiados, el 22.4% había aumentado los niveles de procalcitonina, asociado a niveles elevados de nitrógeno ureico en sangre o creatinina sérica. (46)

Desde el punto de vista inmunológico, se han reportado elevaciones en los niveles de interleucinas (IL) 10 (IL-10), IL-6, IL-1, IL-2R y factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α).

Citocinas, como el interferón gamma inducido, la proteína 10 (IP-10) y la proteína quimioatrayente de monocitos 1 (MCP1), también se han encontrado sobre expresadas durante el curso de COVID-19. (200-203)

Derivado de las limitantes con las que cuentan las pruebas moleculares, consideradas hasta este momento como el estándar de referencia, en relación con la necesidad de contar con una infraestructura determinada, el tiempo para el reporte de las mismas, las limitantes en cuanto a la frecuencia de falsos negativos y la necesidad de contar con herramientas de tamizaje con suficiente sensibilidad en el sitio de primer contacto, y sobre todo poder de esta forma clasificar adecuadamente el riesgo de transmisibilidad, una proporción significativa de los esfuerzos se han centrado en la búsqueda de constructos que teniendo en cuenta la información epidemiológica, clínica, imagenológica y de laboratorio ya referida permitan establecer modelos de identificación y predicción temprana que permita la toma de mejores decisiones en materia diagnóstica y terapéutica.

IV. MARCO TEÓRICO

Xueyan Mei y cols. publicaron un modelo multicomponente, fundamentado en el principio de inteligencia artificial (IA), capaz de identificar tempranamente individuos con infección por SARS-CoV-2 con base a las tomografías computarizadas de tórax iniciales, combinada con algunos datos epidemiológicos, clínica y de laboratorio. Recolectaron datos epidemiológicos como la edad y sexo del paciente, historia de viajes y exposición, presencia de datos clínicos como fiebre, tos, expectoración, así como los hallazgos de la tomografía (TC) de tórax, número absoluto de neutrófilos, porcentaje de neutrófilos, número absoluto de linfocitos y porcentaje linfocitos.

Con la información obtenida se desarrolló una red neuronal convolucional profunda (CNN) para conocer las características de imagen de pacientes con COVID-19 en la tomografía computarizada inicial. Luego se utilizó la máquina de vectores de soporte (SVM), clasificadores aleatorios de bosque y perceptrón multicapa (MLP) para clasificar pacientes con COVID-19 según información clínica.

Finalmente se creó una red neuronal modelo que combina datos radiológicos e información clínica para predecir el estado de COVID-19. Se incluyó en el estudio la información de 905 adultos sospechosos para COVID-19, con edad promedio de 40.7 ± 16.5 años (1 a 91 años); 488 hombres y 417 mujeres. 419 (46.3%) de los pacientes fueron positivos a SARS-CoV-2 mediante RT-PCR, mientras que 486 (53.7%) fueron negativos a dos pruebas moleculares. Se dividió la muestra en 60% para entrenamiento (534 individuos, 242 positivos a COVID-19), 10% como grupo de ajuste (92 individuos, 43 positivos a COVID-1) y 30% como grupo de prueba (279 individuos, 134 positivos a COVID-19).

Se comparó la capacidad del modelo contrastando su ejecución con lo reportado por un profesional de la salud con 10 años de experiencia, y un médico en formación, quienes realizaron en forma ciega e independiente la evaluación.

Se identificó que la edad del paciente, la historia de exposición en los previos 14 días, la existencia de fiebre, tos y expectoración, acompañado de alteraciones en la cuenta leucocitaria se asociaron significativamente con el diagnóstico de SARS-CoV-2 (bondad de ajuste del análisis de regresión logística de 66%).

La adición a los datos ya referidos de la interpretación de las imágenes tomográficas incremento la sensibilidad a 84.3% (IC95% de 77.1% a 90.0%), con una especificidad del 82.8% (IC95% 75.6% a 88.5%), con una área bajo la curva (AUC) de adecuada clasificación del 0.92 (IC95% 0.887 a 0.948), lo cual representa una ventaja sobre el modelo que solo utilizó la interpretación tomográfica el cual presentó una sensibilidad, especificidad del 83.6%, 75.9% y AUC del 0.86 respectivamente o del modelo con solo datos clínicos asociada a una sensibilidad, especificidad y AUC del 80.6%, 68.3% y 0.80 respectivamente. (204)

Con la misma finalidad, Rohan P. Joshi y colegas recientemente combinaron la cuenta de neutrófilos totales, con la cuenta de linfocitos totales, los valores de hematocrito y el sexo del paciente, contrastados con la prueba molecular de RT-PCR para SARS-CoV-2 con la finalidad de evaluar las utilidades predictivas tempranas de dicho constructo.

Se incluyeron en el estudio 41 casos positivos y 495 controles, identificándose una sensibilidad del 93%, una especificidad del 43%, un valor predictivo positivo (PPV) del 12% con un valor predictivo negativo (NPV) de 99%, ante una prevalencia del 8% de la enfermedad. En prevalencias cercanas al 20%, los valores de sensibilidad, especificidad, PPV y NPV fueron de 86%, 49%, 29% y 93%, permaneciendo como una adecuada combinatoria para el descarte de la enfermedad. (205)

En otro estudio Quan-Xin-Long y cols. se dieron a la tarea de evaluar las características clínicas, radiológicas y de laboratorio de un grupo de sujetos asintomáticos, positivos a SARS-CoV-2 (mediante RT-PCR) con historia de contacto 14 días antes con pacientes

positivos a la enfermedad y se contrastaron de forma pareada con una serie de controles positivos a la enfermedad.

Se identificó que entre los asintomáticos positivos a SARS-CoV-2, la mediana de edad fue de 41 años (8 a 75 años), predominando el sexo masculino (60%), 30% presentaron elevación de proteína C reactiva ultrasensible (hs-CRP), 29.7% presentaron imágenes difusas focales en vidrio despulido (a pesar de estar asintomáticos), mientras que 27% presentaron lesiones lineares (intersticiales) o consolidación difusa, con un total de casi 60% de los pacientes presentando lesiones radiológicas a pesar de estar asintomáticos. La media de excreción viral fue de 19 días (6 a 45 días), mientras que en los pacientes sintomáticos (controles) fue de 14 días (9 a 22 días), p 0.028.

Con relación a las propiedades inmunológicas de los individuos, se observó que, entre los asintomáticos, el 81% demostraron valores positivos a IgG comparado con el 83% de los sintomáticos, 3 a 4 semanas después de la exposición. 62% de los asintomáticos vs. 78.4% de los sintomáticos presentaron elevación de IgM. De forma interesante los valores de IgM entre los sintomáticos fueron significativamente más elevados en la fase aguda de la enfermedad.

De forma muy interesante se observó que después de 2-3 meses los niveles de IgG se redujeron drásticamente entre ambos tipos de pacientes, lo que pone en tela de duda en considerar la determinación de anticuerpos como una medida de seguridad para descartar la presencia de transmisibilidad.

Finalmente se evaluó el perfil de citocinas identificándose elevaciones significativamente diferentes entre los sintomáticos para el ligando inducido por el factor de necrosis tumoral relacionado a apoptosis (TRAIL), el factor estimulante de colonias de macrófagos (M-CSF), el oncogén regulador de crecimiento (GRO), el factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF) y la interleucina-6 (IL-6). (206)

V. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La grave pandemia causada por SARS-CoV-2, que aún continúa, requiere un diagnóstico oportuno para la toma de decisiones tanto para su manejo clínico individual como a nivel hospitalario y comunitario, incluyendo medidas de control de su diseminación.

Sus síntomas similares a otras infecciones de vías respiratorias no permiten el diagnóstico solamente en base a datos clínicos.

Adicionalmente se ha documentado el riesgo incrementado de muerte y complicaciones para los pacientes con enfermedad COVID no diagnosticada preoperatoriamente que son sometidos a procedimientos quirúrgicos electivos, por lo que contar con un sistema de estratificación de riesgo puede ayudar a la seguridad y toma de decisiones clínicas relevantes y oportunas (tiempo de programación quirúrgica o diferimiento de procedimientos), para el personal de salud (equipo de protección personal requerido), así como para las instituciones (procedimientos).

Existen limitantes de las pruebas moleculares y de otras herramientas diagnósticas en cuanto a su sensibilidad, disponibilidad, costos, y tiempos de obtención de resultados.

Son necesarias estrategias de predicción de riesgo de infección y con buen rendimiento diagnóstico.

En México, al inicio del reclutamiento para el protocolo de esta tesis en Julio de 2021, se habían confirmado más de 250,000 casos de COVID-19, con más de 18,000 muertes. Fuente: WHO.

VI. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Será posible establecer un Modelo de Estratificación de Riesgo para Infección por SARS-CoV-2 y su riesgo de transmisibilidad en adultos y poder diferenciarlos de otras infecciones respiratorias con base a un constructo diagnóstico?

VII. JUSTIFICACIÓN

La infección por SARS-CoV-2 ha tenido un comportamiento pandémico grave e incierto, con considerable morbilidad y mortalidad, que aún persiste con nuevas infecciones o reinfecciones en la población general y el personal de salud incluso vacunado.

El espectro clínico incluye desde asintomáticos, enfermedad leve, hasta enfermedad severa que causa la muerte; en todo el espectro con capacidad de contagio.

Existen evidencias que señalan en algunos momentos de la pandemia tasas de positividad en la población general de hasta un 40%, lo que establece un riesgo latente considerando las indicaciones de reducción paulatina de aislamientos y retornos a las actividades laborales.

Considerando los índices de falsos negativos ya descritos con la prueba confirmatoria de RT-PCR, del tiempo requerido para el reporte de resultados, de la necesidad de contar con una infraestructura capaz de realizar el estudio; de los altos índices de contagiosidad reportados en la literatura, y el hecho de que, según evidencias reportadas, hasta el 20% a 40% de los sujetos infectados pueden mantenerse asintomáticos, pero ser capaces de transmitir la infección a 11-25 contactos; asimismo, nuestro país enfrenta una de las tasas más elevadas de contagios entre el personal sanitario, con cifras que superan en 20% de los casos totales reportados. (207)

Dada la necesidad de regreso a actividades laborales y de toda índole, es necesario en las instituciones identificar los componentes epidemiológicos, clínicos, imagenológicos y de laboratorio que permitan establecer con cierta rapidez y precisión la certeza diagnóstica en aquellos sujetos que requieren ser atendidos clínicamente o intervenidos quirúrgicamente con la finalidad de controlar el riesgo de contagiosidad entre pacientes, pero también hacia el personal de salud.

La necesidad de continuar la atención clínica y quirúrgica de los pacientes, asociado a las limitantes de la prueba molecular confirmatoria mediante RT-PCR, considerada de forma aislada como prueba estándar diagnóstica, establece la prioridad y relevancia de contar con sistema de estratificación de riesgo para la presencia de infección por SARS-CoV-2 y evaluación del riesgo de transmisibilidad para la toma de decisiones clínicas, hospitalarias y comunitarias.

VIII. OBJETIVOS

OBJETIVO GENERAL

Evaluar la validez de un modelo conformado por elementos epidemiológicos, clínicos, imagenológicos y de laboratorio, para identificar a sujetos en riesgo bajo, intermedio o alto de infección por SARS-CoV-2 y riesgo de transmisibilidad.

OBJETIVO ESPECÍFICO PRIMARIO

Calcular la sensibilidad, especificidad, valores predictivos y ganancias posprueba (loglikelihood ratios) del constructo clínico, epidemiológico, imagenológico y de laboratorio para el establecimiento de infección por SARS-CoV-2, teniendo como estándar de referencia la prueba molecular a través de RT-qPCR.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS SECUNDARIOS O EXPLORATORIOS

Establecer un modelaje de sensibilidad, con la finalidad de establecer el modelo de mínimos componentes, con máxima capacidad predictiva.

HIPÓTESIS

La combinación de factores epidemiológicos (edad, riesgo de exposición, lugar de residencia y comorbilidades), clínicos (fiebre, cefalea, tos, mialgias), imagenológicos (análisis tomográfico mediante sistema de inteligencia artificial), y de laboratorio (grupo sanguíneo, niveles de proteína C-reactiva ultrasensible, niveles de IgG/IgM, neutrófilos, linfocitos y monocitos), representan un constructo válido, reproducible y son sensibles al cambio, capaz de predecir con un valor cercano o superior al 92% (IC95% 90 a 95%) el riesgo de infección por SARS-CoV-2.

IX. DISEÑO DEL ESTUDIO

Diseño epidemiológico, de tipo transversal, para prueba diagnóstica.

Ejes principales:

- Finalidad del estudio: analítica
- Secuencia temporal: transversal
- Control de la asignación de los factores de estudio: observacional
- Inicio del estudio en relación con la cronología de los hechos: prospectivo

CUADRO 1. ESTRUCTURA METODOLOGICA DE LA PREGUNTA DE ESTUDIO (PICOTS)					
P	I CON COVID	C SIN COVID	O	T Tipo de Pregunta	S Tipo de estudio
Sexo: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Hombres ▪ Mujeres Edad: >18 años Condiciones Salud: Sospecha de Infección por SARS-COV-2 Nivel de Atención: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Servicio de Urgencias, ▪ Consulta Externa, ▪ Hospitalización ▪ Servicios Quirúrgicos 	FACTORES: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Epidemiológicos; ▪ Clínicos ▪ Laboratorio ▪ Imagenológicos (TC/IA) 	FACTORES: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Epidemiológicos; ▪ Clínicos; ▪ Laboratorio ▪ Imagenológicos (TC/IA) 	Riesgo de Infección SARS-CoV-2	Diagnóstica	Transversal

P: Pacientes o Sujetos de Estudio

I = E: Factores de Riesgo en sujetos con covid-19

C=E: Factores de Riesgo en sujetos sin covid-19

O: Resultados Primarios y Secundarios

T: Tipo de pregunta clínica

S: Tipo de estudio epidemiológico

X. MATERIAL Y MÉTODOS

Universo de Estudio

Sujetos adultos, de cualquier sexo, igual o mayor de 18 años, atendidos en los Servicio de Urgencias, Consulta Externa, Hospitalización o Servicios Quirúrgicos, bajo la sospecha de infección por SARS-CoV-2, trabajadores de la salud en contacto cercano con los pacientes positivos a SARS-CoV-2 o pacientes que durante el curso de su hospitalización se sospeche infección por SARS-CoV-2.

Población de Estudio

Adultos, mayores de 18 años, de cualquier sexo, atendidos en el servicio de urgencias consulta externa, hospitalización o en otros servicios bajo la sospecha de infección por SARS-CoV-2, o trabajadores de la salud (sintomáticos o asintomáticos) en contacto cercano con los pacientes positivos a SARS-CoV-2.

Cálculo del tamaño mínimo de la muestra

Considerando el estudio de Xueyan Mei y colaboradores publicado en 2020 (202), en el cual se establece una sensibilidad del 84.3% (IC95% de 77.1% a 90.0%), con una especificidad del 82.8% (IC95% 75.6% a 88.5%), con un área bajo la curva (AUC) calculada mediante curva ROC de adecuada clasificación del 0.92 (IC95% 0.887 a 0.948), considerando un error alfa del 5%, un error beta del 20% y a través del programa STATA 16.0 para Mac, se establece que es necesario incluir un total de 250 sujetos con sospecha de infección por SARS-CoV-2 en el estudio.

Criterios de Selección

Criterios de Inclusión

1. Edad \geq 18 años
2. Cualquier sexo
3. Sospecha de infección por SARS-CoV-2 (Cuando un individuo presenta – dentro de un lapso de 14 días - algunos de los siguientes signos y síntomas: Fiebre, Tos, Fatiga, Cefalea, Disnea, Hiposmia o Disgeusia; sin embargo, dado que la infección puede cursar asintomática, la sospecha puede establecerse por consideraciones epidemiológicas tales como haber estado en contacto con pacientes con enfermedad COVID-19 o el nivel de transmisión comunitaria)
4. Trabajadores de la salud (sintomáticos o asintomáticos) en contacto con pacientes positivos a SARS-CoV-2
5. Firma de consentimiento informado 11.4.2.

Criterios de exclusión

1. Condición neurológica no asociada a la sospecha de SARS-CoV-2 que limiten la capacidad de comprensión y respuesta
2. Encontrarse participando en algún otro proyecto de investigación, en el que se esté evaluando intervenciones dirigidas a COVID-19 que puedan modificar el curso clínico del padecimiento
3. Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica con cambios cicatriciales
4. Enfermedad por virus de la Influenza (RT-PCR positivo) con lesiones pulmonares asociadas

Variables de Estudio (Definición Conceptual y Operacional)

Las variables de estudio, se han clasificado en demograficas, antropométricas, de exposición a la relación con personas confirmadas con virus de SARS-CoV-2, vacunación, clínicas, comorbilidades, grupo sanguíneo, sintomatología, de laboratorio y estudio de imagen. Toda la información esta incluida en el Formato de Recolección de información (ANEXO 3).

A continuación de desglosa su clasificación según definición operacional y conceptual.

VARIABLES DE ESTUDIO

Variable Dependiente:

1. cT RT-PCR SARS-CoV-2. (cT RT-PCR = umbral de ciclos en tiempo real de PCR)

Variables Independientes:

2. Demográficas
 - a. Sexo
 - b. Edad
 - c. Trabajador de la salud sí o no.
3. Antropométricas
 - a. Peso
 - b. Talla
 - c. Índice Masa Corporal (IMC)
4. Exposición (a persona confirmada con virus SARS-CoV-2)
5. Vacunación vs SARS-CoV-2
6. Clínicas

7. Comorbilidades
 - a. Diabetes
 - b. Hipertensión
 - c. Enfermedad Cardiovascular
 - d. Enfermedad Renal
 - e. Inmunosupresión
8. Grupo Sanguíneo.
9. Síntomas:
 - a. Fiebre
 - b. Fatiga
 - c. Cefalea
 - d. Tos
 - e. Odinofagia
 - f. Rinorrea
 - g. Disnea
 - h. Hiposmia
 - i. Disgeusia
 - j. Diarrea
 - k. Otros síntomas
 - l. Asintomático
10. Laboratorio
 - a. Leucocitos totales
 - b. Linfocitos totales
 - c. Neutrófilos totales
 - d. Monocitos totales
 - e. Proteína C Reactiva
 - f. IgM vs SARS-CoV-2
 - g. IgG vs SARS-CoV-2
 - h. Prueba de Antígeno vs SARS-CoV-2
11. Estudio de Imagen
 - a. Tomografía Computada sin contraste de tórax evaluada con la plataforma Thirona de Inteligencia Artificial
 - b. Puntaje de severidad
 - c. Porcentaje de área afectada

CUADRO 2. CLASIFICACIÓN DE LAS VARIABLES DE ESTUDIO			
Variable	Escala	Variable	Escala
Variables independientes		Variables dependientes	
Sexo ▪ Masculino ▪ Femenino	Cualitativa Dicotómica	SARS-CoV-2	Cuantitativa Continua
Edad (años)	Cuantitativa Discreta		
Exposición ▪ Si ▪ No	Cualitativa Dicotómica		
Vacunación vs SARS-CoV-2 ▪ Ninguna ▪ Una vacuna ▪ Dos vacunas	Cualitativa Categórica		
Trabajador de la salud ▪ Si ▪ No	Cualitativa Dicotómica		
Sintomático ▪ Si ▪ No	Cualitativa Dicotómica		
Fiebre ▪ Si ▪ No	Cualitativa Dicotómica		
Cefalea ▪ Si ▪ No	Cualitativa Dicotómica		
Tos ▪ Si ▪ No	Cualitativa Dicotómica		
Fatiga ▪ Si ▪ No	Cualitativa Dicotómica		
Mialgia ▪ Si ▪ No	Cualitativa Dicotómica		
Faringodinea ▪ Si ▪ No	Cualitativa Dicotómica		
Rinorrea ▪ Si ▪ No	Cualitativa Dicotómica		
Otros síntomas ▪ Si ▪ No	Cualitativa Dicotómica		
Disnea ▪ Si ▪ No	Cualitativa Dicotómica		
Hiposmia ▪ Si ▪ No	Cualitativa Dicotómica		
Disgeusia	Cualitativa Dicotómica		

<ul style="list-style-type: none"> ▪ Si ▪ No 			
Diarrea <ul style="list-style-type: none"> ▪ Si ▪ No 	Cualitativa Dicotómica		
Diabetes <ul style="list-style-type: none"> ▪ Si ▪ No 	Cualitativa Dicotómica		
Hipertensión <ul style="list-style-type: none"> ▪ Si ▪ No 	Cualitativa Dicotómica		
Enfermedad Cardiovascular <ul style="list-style-type: none"> ▪ Si ▪ No 	Cualitativa Dicotómica		
Enfermedad Renal <ul style="list-style-type: none"> ▪ Si ▪ No 	Cualitativa Dicotómica		
Inmunosupresión <ul style="list-style-type: none"> ▪ Si ▪ No 	Cualitativa Dicotómica		
Grupo Sanguíneo	Cualitativa Nominal		
Niveles de Proteína C-Reactiva ultrasensible (mg/dL)	Cuantitativa Continua		
Niveles de IGM (mg/dL)	Cuantitativa Continua		
Niveles de IgG (mg/dL)	Cuantitativa Continua		
Leucocitos Totales ($10^3/uL$)	Cuantitativa Continua		
Neutrófilos Totales ($10^3/uL$)	Cuantitativa Continua		
Linfocitos Totales ($10^3/uL$)	Cuantitativa Continua		
Índice de neutrófilos/linfocitos	Cuantitativa Continua		
Monocitos totales ($10^3/uL$)	Cuantitativa Continua		
Eosinófilos totales ($10^3/uL$)	Cuantitativa Continua		
Basófilos totales ($10^3/uL$)	Cuantitativa Continua		
Prueba de Antígeno <ul style="list-style-type: none"> ▪ Positiva ▪ Negativa 	Cualitativa Dicotómica		
Análisis tomográfico mediante sistema de inteligencia artificial <ul style="list-style-type: none"> ▪ % de severidad 	Cuantitativa Continua		
Análisis tomográfico mediante sistema de inteligencia artificial <ul style="list-style-type: none"> ▪ % de área afectada 	Cuantitativa Continua		
Prueba molecular a través de RT-PCR -umbral de ciclos- (cT)	Cuantitativa Continua		

CUADRO 3. DESCRIPCIÓN DE LAS VARIABLES DE ESTUDIOS

Sexo	Expresión fenotípica mediante los caracteres sexuales secundarios.
Edad	Tiempo transcurrido a partir del nacimiento.
Exposición	Exposición a persona diagnóstica con infección por el virus SARS-CoV-2
Vacunación	Ha recibido o no una o más vacunas vs el virus SARS-CoV-2
Trabajador de la salud	Desempeña sus labores en actividades relacionadas a la prestación de servicios de salud.
Fiebre	Temperatura corporal sostenida sobre 38°C con mínimas fluctuaciones, o que solo cede transitoriamente tras la administración de antipiréticos.
Lugar de Residencia	Comunidad, ciudad o delegación en que el sujeto vive en el momento del estudio, y en el que, además, ha estado y tiene la intención de permanecer por algún tiempo.
Cefalea	Dolores y/o molestia referida con localización en cualquier parte de la cabeza.
Tos	Expulsión brusca, violenta y ruidosa del aire contenido en los pulmones producida por la irritación de las vías respiratorias o para mantener el aire de los pulmones limpio de sustancias extrañas.
Fatiga	Cansancio, agotamiento con esfuerzos menores
Hiposmia	Disminución del sentido del olfato
Disgeusia	Alteración del sentido del gusto
Odinofagia	Dolor faríngeo
Rinorrea	Secreción nasal
Asintomático	Sin síntomas clínicos
Diabetes	Historia clínica conocida de diagnóstico de Diabetes (enfermedad crónica e irreversible del metabolismo en la que se produce un exceso de glucosa o azúcar en la sangre) en cualquiera de sus variedades, con, o sin tratamiento.
Hipertensión	Historia clínica conocida de diagnóstico de Hipertensión (Presión excesivamente alta ejercida por la sangre sobre la pared de las arterias.) en cualquiera de sus variedades, con, o sin tratamiento.
Obesidad	Determinación de Índice de Masa Corporal, superior o igual a 30 al momento del ingreso al estudio.
Enfermedad Cardiovascular	Historia clínica conocida de diagnóstico de alguna Enfermedad Cardiovascular (Afección cardíaca que se manifiesta mediante vasos sanguíneos enfermos, problemas estructurales y coágulos sanguíneos.) en cualquiera de sus variedades, con, o sin tratamiento.
Enfermedad Renal	Historia clínica conocida de diagnóstico de Enfermedad Renal (Afección que provoca que los riñones pierdan la capacidad de eliminar los desechos y equilibrar los fluidos.) en cualquiera de sus variedades, con, o sin tratamiento.
Inmunosupresión	Estado fisiopatológico en el que se presenta una disminución o anulación de la respuesta inmunológica del organismo.
Grupo sanguíneo	En base a los antígenos Lewis ABO grupo de sangre

Peso	Peso corporal medido en kilogramos
Estatura	Estatura corporal medida en cm
Índice de Masa Corporal	Relación aritmética entre peso y talla, calculado con la fórmula estandarizada.
Niveles de proteína C-reactiva ultrasensible (mg/dL)	Determinación de Proteína C Reactiva en suero o sangre con umbral de detección muy bajo, útil en la identificación de un mínimo estado de inflamación, ya asociado a riesgo de desarrollar enfermedad cardiovascular.
Niveles de IgG/IgM	Determinación en términos cuantitativos de la cantidad total medible de anticuerpos tipo IgG e IgM en sangre.
Leucocitos totales ($10^3/uL$)	Cantidad de glóbulos blancos sanguíneos.
Neutrófilos Totales ($10^3/uL$)	Cantidad de células analizadas por citometría de flujo con características de Neutrófilos.
Linfocitos Totales ($10^3/uL$)	Cantidad de células analizadas por citometría de flujo con características de Linfocitos.
Índice de neutrófilos/linfocitos	Razón resultante de la cantidad determinada por citometría de flujo de neutrófilos entre la de linfocitos.
Monocitos Totales ($10^3/uL$)	Cantidad de células analizadas por citometría de flujo con características de Monocitos.
Eosinófilos ($10^3/uL$)	Cantidad de células analizadas por citometría de flujo con características de Eosinófilos.
Basófilos ($10^3/uL$)	Cantidad de células analizadas por citometría de flujo con características de Basófilos.
Prueba de Antígeno	Prueba rápida de detección de antígeno del virus SARS-CoV-2
Prueba molecular a través de RT-qPCR	Detección de la presencia en la sangre del virus SARS-CoV2 mediante Reacción en Cadena de la Polimerasa.
Análisis tomográfico mediante sistema de inteligencia artificial	<p>Cálculo realizado mediante una red neuronal computacional para el análisis de imágenes previamente capacitado para la detección de lesiones pulmonares por SARS-CoV2 en Tomografía Computarizada.</p> <p>Se determina porcentaje de severidad y porcentaje de área afectada en la plataforma en línea de Thirona.</p>
Riesgo de Infección SARS-CoV-2	<p>Determinación (riesgo bajo, intermedio o alto) obtenida del resultado del cálculo de los diferentes puntos de corte para la estratificación de <u>riesgos para infección</u> por SARS-CoV-2 a través de modelaje de curvas ROC.</p> <p>El riesgo de infección es el estado en que el individuo es susceptible o vulnerable de ser invadido por un agente oportunista o patógeno, en este caso el virus SARS.CoV-2.</p> <p>Como para otras infecciones, el riesgo está determinado por factores del huésped (estado inmunológico, comorbilidades, edad), del organismo patógeno (virulencia, carga viral) y del medio ambiente (ocupación).</p>

XI . PROCEDIMIENTOS

Se seleccionaron de los servicios de urgencias, consulta externa, hospitalización, cirugía y de otras áreas del Hospital, los adultos que acudieron con sospecha de infección por SARS-CoV-2; así como los trabajadores del Hospital de todas las áreas que estuvieron en contacto con los pacientes positivos a SARS-CoV-2 y COVID-19.

Se contó con la contribución de los colegas de los siguientes servicios y departamentos:

- a. División de Otorrinolaringología y Cirugía de Cabeza y Cuello,
- b. División de Imagenología, Diagnóstica y Terapéutica,
- c. Laboratorio Clínico
- d. Departamento de Biología Molecular e Histocompatibilidad,
- e. Departamento de Agentes Patógenos,
- f. Subdirección de Epidemiología e Infectología
- g. División y Subdirección de Urgencias
- h. División de Consulta Externa,
- i. Investigadores en Ciencias Médicas
- j. Pasantes del Servicio Social de Medicina

Se efectuó la descripción del estudio y se invitó por parte de los investigadores a participar en el mismo. En los casos que aceptaron se leyó y se solicitó la firma de la carta de consentimiento informado (**ANEXO 2**).

Se efectuó, por parte de los investigadores colaboradores y con el apoyo de los médicos pasantes de servicio social, interrogatorio con la finalidad de capturar de forma exhaustiva las variables epidemiológicas (edad, sexo, riesgo de exposición, lugar de residencia, diabetes, hipertensión, obesidad, enfermedad cardiovascular, enfermedad renal, inmunosupresión) y clínicas (historia de fiebre persistente, cefalea, tos, fatiga, hiposmia,

disgeusia, diarrea, odinofagia, rinorrea y otros síntomas) incluidas en el formato de recolección de información u Hoja de captura de datos (**ANEXO 3**).

Se realizó, toma de hisopado nasofaríngeo con la técnica validada y estandarizada por la OMS con la finalidad de determinar mediante RT-qPCR el diagnóstico de SARS-CoV-2, así como la correspondiente carga viral, lo cual fue realizado con el apoyo de los investigadores del área de investigación biomédica del Hospital. Se realizó hisopado nasofaríngeo para la realización de prueba de antígeno vs SARS-CoV-2.

Se realizó toma de muestra sanguínea con la finalidad de determinar cuenta de leucocitos totales, neutrófilos totales, linfocitos totales, relación neutrófilos y linfocitos, monocitos, eosinófilos totales, basófilos totales, concentraciones séricas de proteína C-reactiva ultrasensible, determinación de Inmunoglobulina M e Inmunoglobulina G (IgG e IgM) específicas anti-SARS-CoV-2, grupo sanguíneo, que fueron procesados en el laboratorio clínico del Hospital.

Se procedió a la realización de tomografía de tórax simple helicoidal en un equipo tomógrafo 64 cortes espectral marca General Electric, Modelo Revolution, la cual se interpretó por los investigadores del área de imagen incluidos en el proyecto y en seguida se capturaron las imágenes en equipo de cómputo dedicado específicamente a los fines del estudio. Los estudios tomográficos que se realizaron se grabaron en formato y se procesaron en línea el sistema de interpretación tomográfica de inteligencia artificial Thirona, generándose una Hoja de Reporte (**ANEXO 4**)

XII. ANÁLISIS ESTADÍSTICO DE LOS DATOS

Toda la información fue capturada en una base de datos previamente diseñada para tal fin.

Para el desarrollo del plan de análisis estadístico, se realizaron los siguientes pasos:

ANÁLISIS UNIVARIADO

Se realizó análisis univariado en 247 sujetos, para todas las variables de estudio, para evaluar la consistencia de la información, así como la distribución de cada una de ellas.

Como control de calidad, todos los valores faltantes fueron verificados en primer orden con el cuestionario aplicado y cuando había la posibilidad de existencia, con el expediente clínico; así mismo, toda la información fuera de rango o valores extremos fue revisada y validada por los responsables y colaboradores del Laboratorio Clínico, los Departamentos de Biología Molecular e Histocompatibilidad, de Agentes Patógenos, y la Subdirección de Epidemiología e Infectología.

Para todas las variables cualitativas, como son las sociodemográficas, clínicas y de diagnósticos, se presentaron las distribuciones de porcentajes.

Para todas las variables cuantitativas, como son las de laboratorio y algunas sociodemográficas y clínicas, se presentaron la media aritmética e IC95%, la mediana, la desviación estándar e intervalo cuartil.

Fue pertinente presentar la distribución percentilar, considerando los percentiles 5, 10, 25, 50, 75, 90 y 95.

Para la comprobación del supuesto de simetría o distribución de Gauss, por tratarse de muestras grandes se utilizó el estadístico de Kolmogórov – Smirnov.

Todas las distribuciones fueron mostradas a través del gráfico de cajas y bigotes.

Es importante tener siempre presente que, en no en todos los casos de los sujetos atendidos, se les realizó apertura de expediente clínico en el HGGEA. Así mismo, es relevante subraya que, por la naturaleza de la infección, la gravedad de los pacientes, la dinámica de atención y disponibilidad de recursos en el hospital (entre otras consideraciones) no siempre se tuvo disponibilidad de estudios de imagen, de capacidad para la realización de los estudios de PCR, etc.

Este escenario es de cuidado, para considerar la presencia o ausencia del total de información para los sujetos participantes y a su vez, la información para el total de las variables sociodemográficas, clínicas, de laboratorio, de imagen disponibles.

Para todas las variables de estudio, se notifica al pie de cada cuadro, el número de sujetos sin información o valores faltantes o missing.

Debe tenerse presente, que cuando una o más variables de estudio, y simultáneamente uno o más sujetos no tuvieron información, el efecto que se produce en la ejecución del análisis estadístico bivariado y fundamentalmente en el análisis multivariado, es la “anulación” de toda la información del sujeto(s) afectado(s), contribuyendo a la disminución del número de sujetos o tamaño de la muestra.

ANÁLISIS BIVARIADO

Para el análisis bivariado, se consideró como variable dependiente o de desenlace el resultado de la PCR (RT-PCR vs SARS-CoV-2) (la cual era dicotómica y cuyos valores de clasificación eran: Con COVID-19, Sin COVID-19) respecto a todas las variables independientes notificadas en el plan de análisis.

Dada la naturaleza cualitativa y cuantitativa de las variables de laboratorio, sociodemográficas, clínicas, de comorbilidades y de diagnóstico de la infección, y acorde al plan de análisis original del protocolo de estudio, se realizaron los siguientes análisis:

- Comparación de medias utilizando la prueba estadística paramétrica T-Student, reportándose la media aritmética e IC95%, la mediana e intervalo cuartil, la diferencia de medias. A su vez, al tener conocimiento de la presencia del sesgo en la simetría (o distribución de Gaussiana) se procedió a realizar el estadístico no paramétrico de Kruskal-Wallis. En esencia, se espera el mismo comportamiento en los niveles de significancia de ambas pruebas, pero ayudarán a tener una panorámica del comportamiento de su distribución.
- También se conservó el análisis de la distribución de percentiles, para ambos grupos de comparación (Con COVID-19, Sin COVID-19), considerando también los percentiles 5, 10, 25, 50, 75, 90 y 95.
- La distribución gráfica fue presentada a través de cajas y bigotes.
- Comparación de proporciones, utilizando el estadístico de X^2 y su respectivo nivel de significancia. Solo una de nuestras variables de estudio fue de tres estratos, por lo que se aplicó la prueba X^2 de Tendencia Lineal de Mantel – Hanzel (X^2_{TL-MH}). En todas los contrastes se verificaron los supuestos de la prueba ($e \geq 5$).

Se realizaron algunos índices con oportunidad de incluir toda la información clínica y de laboratorio que permitiera conocer y atender la pandemia. Ejemplo de ello se tiene la creación de las variables:

- **Presencia de Síntomas:** Incluyo la presencia – ausencia (si – no) de toda la sintomatología y comorbilidades estudiadas. Su análisis quedo a nivel exploratorio, descriptivo y se incluye en el análisis bivariado. Se tenía claridad de la potencial colinealidad con cualquiera de las variables de sintomatología y comorbilidades que pudieran incluirse en el modelo multivariado de regresión logística.
- **Diagnóstico de COVID-19 y Neumonía:** Incluyo las variables de diagnóstico de COVID-19 mediante tomografía computa, la cual permitió la identificación de la presencia de neumonía y el diagnóstico de COVID-19 (Con COVID-19 – Sin COVID-19). Su análisis de incluye en el análisis univariado, bivariado y fue incluida dentro de las variables candidatas para ingresar al modelo multivariado.

ANÁLISIS MULTIVARIADO

Se realizó análisis multivariado de regresión logística, con las variables clínicas, epidemiológicas, imagenológicas y de laboratorio, que en el análisis bivariado hubieran cumplido con un nivel de significancia $P \leq 0.05$.

Posteriormente, se tomo la decisión de transformar todas las variables cuantitativas en cualitativas dicotómicas, con oportunidad de facilitar la ejecución del modelo multivariado.

Las variables que fueron seleccionadas fueron:

⇒ **Sociodemograficas:**

- EDAD (años)
- Trabajador del Sector Salud

⇒ **Clinicas:**

- Vacunado
- Presencia de Síntomas
- Fiebre
- Tos
- Dolor Muscular
- Dificultad para respirar
- Perdida del Olfato
- Diabetes Mellitus II

⇒ **Laboratorio:**

- Proteína C Reactiva mg/dl
- IgM SARS-CoV-2 TOTAL
- Linfocitos_Totales $10^3/uL$
- Monocitos_Totales $10^3/uL$
- Eosinófilos_Totales $10^3/uL$
- Puntaje de Severidad
- Porcentaje Área Pulmonar Afectada
- Cycle_FAM Cycle_Threshold FAM
- Prueba de Antígeno

Se ejecutaron dos modelos multivariados de regresión logística, con oportunidad de observar el comportamiento de los coeficientes (B) y de las ODDS RATIO y sus respectivos IC95%. La primera ejecución fue a través del método ENTER y el segundo fue a través del método de WALD (hacia adelante).

Para fines de enseñanza, aprendizaje y significado clínico se ejecutaron dos modelos multivariados; el primero que era el modelo saturado o general, ejecutado con el método ENTER, y el segundo, fue con el método de WALD (hacia adelante), dando paso a que el modelo fuera seleccionando las variables. Con ello se eligió el mejor comportamiento o ajuste del modelo.

Para todo el análisis estadístico se definió un nivel de significancia de $p < 0.05$ e IC95%.

Para gestión de los pacientes la base de datos fue realizada en Excel, y para el análisis estadístico fueron realizados en el paquete estadístico SPSS, versión 24 para Mac, y con fines de aprendizaje en R y Minitab.

XIII. CONSIDERACIONES ÉTICAS

Acorde a la reglamentación de la institución sede, de la Maestría en Ciencias Médicas, el protocolo de investigación se presentó el 25 de agosto de 2020, para evaluación y dictamen ante el Comité de Ética para la Investigación y el Comité de Investigación.

El número de registro del protocolo fue 12-111-2020

Como parte de las Buenas Prácticas en la Investigación, se presentó una ADENDA a los Comités de Ética para la Investigación y el Comité de Investigación, con objeto de solicitar prorroga y contar con el mantenimiento o compostura correspondiente de los equipos utilizados o la disponibilidad del software para la realización de pruebas de imagen (reporte de tomografía computada procesada en la plataforma de inteligencia artificial, entre otras).

De acuerdo con el Reglamento de Investigación en Salud en Salud en Sujetos Humanos, Título Segundo, Capítulo I, Artículo 17, Sección II, esta investigación se clasifico como de “riesgo mínimo”.

Como parte de las Buenas Prácticas en la Investigación, se obtuvieron todos los consentimientos informados, como evidencia de la participación voluntaria de los sujetos invitados y que cumplen con los criterios de selección.

Toda la información obtenida a través del formato de recolección de información y del consentimiento informado, por Buenas Prácticas en la Investigación, será utilizada para fines de investigación y se mantendrá en su totalidad la confidencialidad y la privacidad de la información.

XIV. RESULTADOS

Se realizó un estudio de diseño transversal, en el que fueron incluidos 247 sujetos, atendidos en la División de Otorrinolaringología del Hospital General Dr. Manuel Gea González. El período de estudio fue de julio 2021 a diciembre del 2022, durante la dinámica de atención clínica de la pandemia de la COVID-19. **(Cuadro 1)**

De los 247 sujetos incluidos en el estudio, el 57.9% (n=143) fueron mujeres, y el 42.1% (n=104) fueron hombres. **(Cuadro 2 y 3)**

La edad promedio fue de 40.07 años, IC95%= 37.8 a 42.34, años, con una mediana de 37 años. En el percentil 75, la edad es de 50 años, y a partir del percentil 90 la edad va de 60 a 66 años **(Cuadro 2 y 3)**

El 71.2% (n=173) fueron trabajadores del ámbito de la salud; el 95.5% (n=231) tenían una vacuna contra el SARS-COV2. **(Cuadro 1)**

Entre las vacunas notificadas por los sujetos, el 65.6% (n=158) era Pfizer-BioNTech, y el 14.5% (n=35) de Astra-Zeneca.

Entre los factores de riesgo notificados, el 65.7% (n= 159) identifican haber tenido contacto con personas con COVID-19. **(Cuadro 1)**

De los síntomas que reportaron haber presentado se observó lo siguiente: el 94.7% (n= 231) presentaron algún síntoma y el 5.3% (n= 13) no presentaron ninguno. **(Cuadro 1)**

La sintomatología identificada con mayor frecuencia se enuncia a continuación: el 63.6% (n=157) dolor de cabeza, 60.3% (n= 149) tos, 52.2% (n= 129) odinofagia, 50.6% (n= 125) fatiga, 40.1% (n= 99) dolor muscular, 32.8% (n= 81) rinorrea, el 25.5% (n= 63) presentó fiebre, 13.8% (n= 34) disnea. **(Cuadro 1)**

La sintomatología identificada con menor frecuencia, se enuncia a continuación: el 7.7% (n= 19) diarrea, 5.3% (n= 13) pérdida del gusto, 4.5% (n= 11) pérdida del olfato, 2% (n= 5) sudoración, 2% (n= 5) dolor de oídos, 2% (n= 5) malestar general, 1.6% (n= 4) malestar físico en articulaciones, 1.2% (n= 3) dolor abdominal, 1.2% (n= 3) conjuntivitis, 1.2% (n= 3) náusea, 1.2% (n= 3) escalofrío, 0.8% (n= 2) pérdida de la voz, 0.4% (n= 1) dolor pleurítico, 0.4% (n= 1) pérdida del apetito, 0.4% (n= 1) dolor retro ocular, 0.4% (n= 1) expulsión de flemas, 0.4% (n= 1) mareo. (**Cuadro 1**)

Entre las comorbilidades reportadas, 15.2% (n= 37) hipertensión, el 13.5% (n= 33) infarto de miocardio, 2.9% (n= 7) enfermedad cardíaca, 1.6% (n= 4) enfermedad renal. (**Cuadro 1**)

En relación al tipo de sangre, el 74.1% (n= 149) del tipo O+, seguido por el 13.9% (n= 28) del tipo A+. (**Cuadro 1**)

Respecto al resultado diagnóstico de la prueba PCR, el 45.6% (n= 99) fueron identificados con COVID-19. El resultado de la prueba de antígeno, el 45.9% (n= 83) fueron positivos. (**Cuadro 1**)

De acuerdo al resultado diagnóstico mediante tomografía computada, el 8.4% (n=17) fueron identificados con neumonía. Así mismo, en la generación del constructo diagnóstico de COVID-19 y neumonía, el 8.7% (n= 19) fueron identificados con COVID-19 y con neumonía; el resto, fueron sin COVID-19 y sin neumonía, y sin COVID-19, respectivamente. (**Cuadro 1**)

En relación a las variables de laboratorio analizadas, los niveles promedio observados fueron: para las inmunoglobulinas IgM totales para SARS-COV-2 fueron de 1.17, IC95% = 0.51 a 1.82, inmunoglobulinas IgG totales para SARS-COV-2 fueron de 0.63, IC95% = 0.40 a 0.856; leucocitos totales $6.65 \times 10^3/\mu\text{L}$, IC95%= 6.33 a 6.97, neutrófilos totales $4.36 \times 10^3/\mu\text{L}$,

IC95%= 4.05 a 4.66, linfocitos totales $1.59 \cdot 10^3/\mu\text{L}$, IC95%= 1.49 a 1.68, monocitos totales $0.54 \cdot 10^3/\mu\text{L}$, IC95%= 0.51 a 0.58, eosinófilos totales $0.11 \cdot 10^3/\mu\text{L}$, IC95%= 0.09 a 0.13, basófilos totales $0.03 \cdot 10^3/\mu\text{L}$, IC95%= 0.01 a 0.05. (**Cuadro 2**)

En relación a la distribución percentilar, a partir del percentil 75 y hasta el 95, para inmunoglobulinas IgM totales, los niveles se incrementan de 0.73 a 3; para las inmunoglobulinas IgG totales se elevan de 0.39 a 3.81; para los leucocitos totales se elevan de 7.62 a $11 \cdot 10^3/\mu\text{L}$; para neutrófilos totales se elevan 5.3 a $8.8 \cdot 10^3/\mu\text{L}$; para los linfocitos totales se elevan de 2 a $2.7 \cdot 10^3/\mu\text{L}$; para los monocitos totales se elevan de 0.6 a $1 \cdot 10^3/\mu\text{L}$; para los eosinófilos totales, hay un discreto aumento, de 0.2 a $0.3 \cdot 10^3/\mu\text{L}$; para los basófilos totales, no hay ningún cambio. (**Cuadro 3**)

El puntaje promedio de severidad fue de 0.74, IC95%= 0.25 a 1.22, el porcentaje promedio del área pulmonar afectada fue 1.89, IC95%= 0.33 a 3.27, y el Cycle Threshold Fam fue de 32.05, IC95%= 29.90 a 34.20. (**Cuadro 2**)

En relación a la distribución percentilar, a partir del percentil 75 y hasta el 95, para el Puntaje de Severidad y porcentaje de área pulmonar hay un marcado aumento en el percentil 95.

En relación a Cycle_Threshold FAM, a partir de la mediana, percentil 50, hay un aumento sostenido desde el percentil 75 a 95.

Respecto a la distribución de las variables clínicas y de laboratorio, acorde a la prueba estadística de Kolmogorov-Smirnov el supuesto de simetría, permitió observar que ninguna de estas variables tienen un comportamiento simétrico (no sigue una distribución de Gauss ($p < 0.000$)) (**Cuadro 4, Figuras 1 a 16**).

CUADRO 1. DISTRIBUCIÓN DE LAS CARACTERÍSTICAS SOCIODEMOGRÁFICAS Y CLÍNICAS EN 247 SUJETOS ATENDIDOS EN LA DIVISIÓN DE OTORRINOLARINGOLOGÍA DEL HOSPITAL GENERAL DR. MANUEL GEA GONZÁLEZ, DE JULIO 21 A DICIEMBRE DEL 2022

Variables de Estudio	Numero de Sujetos	Porcentaje
Sexo		
▪ Masculino	104	42.1
▪ Femenino	143	57.9
Trabajador de la Salud ^A		
▪ Si	173	71.2
▪ No	70	28.8
Vacunado ^B		
▪ Si	231	95.5
▪ No	11	4.5
Numero de Vacunas ^C		
▪ Ninguna	10	4.1
▪ Una	197	81.7
▪ Dos	34	14.1
Tipo de Vacuna ^{CH}		
▪ Alguna Vacuna	12	5
▪ Pfizer-BioNTech	158	65.6
▪ Cansino	5	2.1
▪ Sputnik	24	10
▪ Astra-Zeneca	35	14.5
▪ Johnson & Johnson	3	1.2
▪ Sinovac	4	1.7
Contacto con personas con COVID-19 ^D		
▪ Si	159	65.7
▪ No	83	34.3
Presencia de Síntomas ^E		
▪ Con síntomas	231	94.7
▪ Sin síntomas	13	5.3
Fiebre		
▪ Si	63	25.5
▪ No	184	74.5
Dolor de Cabeza		
▪ Si	157	63.6
▪ No	90	36.4
Tos		
▪ Si	149	60.3
▪ No	98	36.4
Fatiga		
▪ Si	125	50.6
▪ No	122	49.4
Dolor Muscular (Mialgia)		
▪ Si	99	40.1
▪ No	148	59.9
Dificultad al respirar (Disnea)		
▪ Si	34	13.8
▪ No	213	86.2
Perdida del olfato (Hiposmia)		
▪ Si	11	4.5
▪ No	236	95.5

Perdida del gusto (disgeusia)		
▪ Si	13	5.3
▪ No	234	94.7
Diarrea		
▪ Si	19	7.7
▪ No	228	92.3
Rinorrea		
▪ Si	81	32.8
▪ No	166	67.2
Faringitis		
▪ Si	129	52.2
▪ No	118	47.8
Conjuntivitis		
▪ Si	3	1.2
▪ No	244	98.8
Sudoración		
▪ Si	5	2
▪ No	242	98
Dolor Pleurítico		
▪ Si	1	0.4
▪ No	246	99.6
Nausea		
▪ Si	3	1.2
▪ No	244	98.8
Perdida de la voz (disfonía)		
▪ Si	2	0.8
▪ No	245	99.2
Dolor de oídos (otalgia)		
▪ Si	5	2.0
▪ No	242	98.0
Malestar físico en articulaciones (artralgias)		
▪ Si	4	1.6
▪ No	243	98.4
Dolor Abdominal		
▪ Si	3	1.2
▪ No	244	98.8
Dolor torácico		
▪ Si	3	1.2
▪ No	244	98.8
Malestar general		
▪ Si	5	2.0
▪ No	242	98.0
Perdida del apetito		
▪ Si	1	0.4
▪ No	246	99.6
Dolor retro ocular		
▪ Si	1	0.4
▪ No	246	99.6
Escalofrío		
▪ Si	3	1.2
▪ No	244	98.8
Expulsión de flemas		

▪ Si	1	0.4
▪ No	246	99.6
Mareo		
▪ Si	1	0.4
▪ No	246	99.6
Diabetes ^F		
▪ Si	33	13.5
▪ No	211	86.5
Hipertensión ^G		
▪ Si	37	15.2
▪ No	207	84.8
Enfermedad Cardíaca ^H		
▪ Si	7	2.9
▪ No	237	97.1
Enfermedad Renal ^I		
▪ Si	4	1.6
▪ No	240	98.4
Tipo de Sangre ^J		
▪ O+	149	74.1
▪ A+	28	13.9
▪ B+	10	5.0
▪ AB+	1	0.5
▪ O-	12	6.0
▪ Desconocido	1	0.5
PCR ^K		
▪ Con COVID-19	99	45.6
▪ Sin COVID-19	118	54.4
Diagnóstico de COVID-19. Tomografía Computada ^L		
▪ Con neumonía	17	8.4
▪ Sin neumonía	185	91.6
Diagnóstico de COVID-19 y Neumonía ^M		
▪ Con COVID19 + Con Neumonía	19	8.7
▪ Con COVID19 + Sin Neumonía	83	37.9
▪ Sin COVID19 (Negativos)	117	53.4
Prueba de Antígeno ^N		
▪ Positiva	83	45.9
▪ Negativa	98	54.1

^A Sujetos sin información = 4

^B Sujetos sin información = 5

^C Sujetos sin información = 6

^{CH} Sujetos sin información = 6

^D Sujetos sin información = 5

^E Sujetos sin información = 3

^F Sujetos sin información = 3

^G Sujetos sin información = 3

^H Sujetos sin información = 3

^I Sujetos sin información = 3

^J Sujetos sin información = 46

^K Sujetos sin información = 30

^L Sujetos sin información = 45

^M Sujetos sin información = 28

^N Sujetos sin información = 66

CUADRO 2. DISTRIBUCIÓN DE LAS CARACTERÍSTICAS SOCIODEMOGRÁFICAS, CLÍNICAS, DE LABORATORIO Y DE IMAGEN EN 247 SUJETOS ATENDIDOS EN LA DIVISIÓN DE OTORRINOLARINGOLOGÍA DEL HOSPITAL GENERAL DR. MANUEL GEA GONZÁLEZ, DE JULIO 21 A DICIEMBRE DEL 2022

Variables de Estudio	Media Aritmética IC95%	Mediana	Desviación Estándar Intervalo Cuartil
Edad	40.07 37.80 a 42.34	37	14.647 23
IMC mg/dL ^F	26.64 25.86 a 27.41	25.76	4.98 6
Proteína C Reactiva ^G	1.66 1.03 a 2.30	0.49	4.06 1.22
IgM SARS-CoV-2 Total ^H	1.17 0.51 a 1.82	0.29	4.20 0.58
IgG SARS-CoV-2 Total ^I	0.63 0.40 a 0.856	0.10	1.44 0.37
Leucocitos Totales (10 ³ /uL) ^J	6.65 6.33 a 6.97	6.45	2.06 2.53
Neutrófilos Totales (10 ³ /uL) ^A	4.36 4.05 a 4.66	4	1.96 2.40
Linfocitos Totales (10 ³ /uL) ^B	1.59 1.49 a 1.68	1.6	0.63 0.90
Monocitos Totales (10 ³ /uL) ^C	0.54 0.51 a 0.58	0.50	0.21 0.20
Eosinófilos Totales (10 ³ /uL) ^{CH}	0.11 0.09 a 0.13	0.10	0.11 0.20
Basófilos Totales (10 ³ /uL) ^D	0.03 0.01 a 0.05	0	0.102 0.10
Puntaje de Severidad ^K	0.74 0.25 a 1.22	0	3.14 0
Porcentaje de Área Pulmonar Afectada ^E	1.80 0.33 a 3.27	0	9.48 0
PCR SARS-CoV-2 ^L	32.05 29.90 a 34.20	30	13.86 31

^A Sujetos sin información = 25

^B Sujetos sin información = 25

^C Sujetos sin información = 25

^{CH} Sujetos sin información = 25

^D Sujetos sin información = 25

^E Sujetos sin información = 45

^F Sujetos sin información = 5

^G Sujetos sin información = 27

^H Sujetos sin información = 31

^I Sujetos sin información = 31

^J Sujetos sin información = 24

^K Sujetos sin información = 45

^L Sujetos sin información = 37

CUADRO 3. DISTRIBUCIÓN PERCENTILAR DE VARIABLES DEMOGRAFICAS, CLÍNICAS Y LABORATORIO EN 247 SUJETOS ATENDIDOS EN LA DIVISIÓN DE OTORRINOLARINGOLOGÍA DEL HOSPITAL GENERAL DR. MANUEL GEA GONZÁLEZ, DE JULIO 21 A DICIEMBRE DEL 2022

Variables de Estudio	Percentiles						
	5	10	25	50	75	90	95
Edad (años cumplidos)	23,00	24,00	27,00	37,00	50,25	60,00	66,00
Número de Vacunas	0,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	2,00
Número de síntomas	0,00	1,00	2,00	3,00	5,00	6,00	6,00
IMC INDICE MASA CORPORAL	20,24	21,53	23,19	25,76	29,06	32,72	37,47
Proteína C Reactiva (mg/dL)	0,0433	0,0565	0,1470	0,4930	1,3680	3,4915	5,7753
IgM SARSCoV2 TOTAL	0,0500	0,0700	0,1475	0,2900	0,7300	1,5940	3,0205
IgG SARSCoV2 TOTAL	0,0200	0,0200	0,0300	0,1050	0,3950	1,9970	3,8155
Luecocitos_Totales (10 ³ /uL)	4,2150	4,6000	5,1000	6,4500	7,6250	9,7000	11,0000
Neutrófilos_Totales (10 ³ /uL)	2,1000	2,4000	2,9000	4,0000	5,3000	7,1000	8,8000
Linfocitos_Totales (10 ³ /uL)	0,6150	0,8000	1,1000	1,6000	2,0000	2,3000	2,7000
Monocitos_Totales (10 ³ /uL)	0,2150	0,3000	0,4000	0,5000	0,6000	0,9000	1,0000
Eosinófilos_Totales (10 ³ /uL)	0,0000	0,0000	0,0000	0,1000	0,2000	0,2000	0,3000
Basófilos_Totales (10 ³ /uL)	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,1000	0,1000	0,1000
Puntaje de Severidad TC	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	6,0000
Porcentaje Área Pulmonar Afectada TC	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	4,4950
Cycle_FAM Threshold PCR SARS-CoV-2	14,0000	15,0000	19,0000	30,0000	50,0000	50,0000	50,0000

CUADRO 4. DISTRIBUCIÓN DE GAUSS DE LAS VARIABLES DEMOGRAFICAS, CLÍNICAS Y DE LABORATORIO EN 247 SUJETOS ATENDIDOS EN LA DIVISIÓN DE OTORRINOLARINGOLOGÍA DEL HOSPITAL GENERAL DR. MANUEL GEA GONZÁLEZ, DE JULIO 21 A DICIEMBRE DEL 2022

Variables de Estudio	Kolmogórov-Smirnov		
	Estadístico	gl	Sig.
Edad (años cumplidos)	0,149	162	0,000
Numero de Vacunas	0,446	162	0,000
Numero de síntomas	0,127	162	0,000
IMC INDICE MASA CORPORAL	0,088	162	0,004
Proteína C Reactiva (mg/dL)	0,343	162	0,000
IgMSARSCoV2 TOTAL	0,391	162	0,000
IgGSARSCoV2 TOTAL	0,331	162	0,000
Luecocitos_Totales (10 ³ /uL)	0,127	162	0,000
Neutrófilos_Totales (10 ³ /uL)	0,149	162	0,000
Linfocitos_Totales (10 ³ /uL)	0,081	162	0,011
Monocitos_Totales (10 ³ /uL)	0,178	162	0,000
Eosinófilos_Totales (10 ³ /uL)	0,293	162	0,000
Basófilos_Totales (10 ³ /uL)	0,375	162	0,000
Puntaje de Severidad TC	0,513	162	0,000
Porcentaje Área Pulmonar Afectada TC	0,499	162	0,000
Cycle_FAM Threshold PCR SARS-CoV-2	0,211	162	0,000

CUADRO 5. DISTRIBUCIÓN DE LA CORRELACIÓN DE PEARSON Y SPEARMAN-BROW DE LAS VARIABLES DEMOGRAFICAS, CLÍNICAS Y DE LABORATORIO EN FUNCION DE CYCLE_FAM (PCR SARS-CoV-2) EN 247 SUJETOS ATENDIDOS EN LA DIVISIÓN DE OTORRINOLARINGOLOGÍA DEL HOSPITAL GENERAL DR. MANUEL GEA GONZÁLEZ, DE JULIO 21 A DICIEMBRE DEL 2022

Variables de Estudio	Numero de Sujetos	Correlación de Pearson	Nivel de Significancia	Correlación de Spearman-Brown	Nivel de Significancia
Edad	210	-0.152	0.027	-0.139	0.045
Numero de Vacunas	204	0.293	0.000	0.291	0.000
Numero de Síntomas	210	-0.058	0.404	-0.060	0.384
Índice Masa Corporal	206	-0.071	0.311	-0.034	0.626
Proteína C Reactiva mg/dL	188	-0.039	0.592	-0.275	0.000
IgM SARS-CoV-2 Total	184	-0.001	0.985	0.152	0.039
IgG SARS-CoV-2 Total	184	0.007	0.925	0.075	0.312
Leucocitos Totales (10 ³ /uL)	191	0.049	0.503	0.048	0.512
Neutrófilos Totales (10 ³ /uL) ^A	190	0.020	0.785	-0.009	0.897
Linfocitos Totales (10 ³ /uL) ^B	190	0.187	0.010	0.229	0.002
Monocitos Totales (10 ³ /uL) ^C	190	-0.266	0.000	-0.275	0.000
Eosinófilos Totales (10 ³ /uL) ^{CH}	190	0.165	0.023	0.185	0.011
Basófilos Totales (10 ³ /uL) ^D	190	-0.064	0.383	-0.015	0.838
Puntaje de Severidad	193	-0.132	0.067	-0.182	0.011
Porcentaje de Área Pulmonar Afectada ^E	193	-0.094	0.196	-0.187	0.009

^A Sujetos sin información = 25

^B Sujetos sin información = 25

^C Sujetos sin información = 25

^{CH} Sujetos sin información = 25

^D Sujetos sin información = 25

^E Sujetos sin información = 45

DISTRIBUCIÓN GRAFICA DE LAS CARACTERÍSTICAS SOCIODEMOGRÁFICAS, CLÍNICAS, DE LABORATORIO Y DE IMAGEN EN 247 SUJETOS ATENDIDOS EN LA DIVISIÓN DE OTORRINOLARINGOLOGÍA DEL HOSPITAL GENERAL DR. MANUEL GEA GONZÁLEZ, DE JULIO 21 A DICIEMBRE DEL 2022

FIGURA 1. DISTRIBUCIÓN DE LA EDAD (años cumplidos)

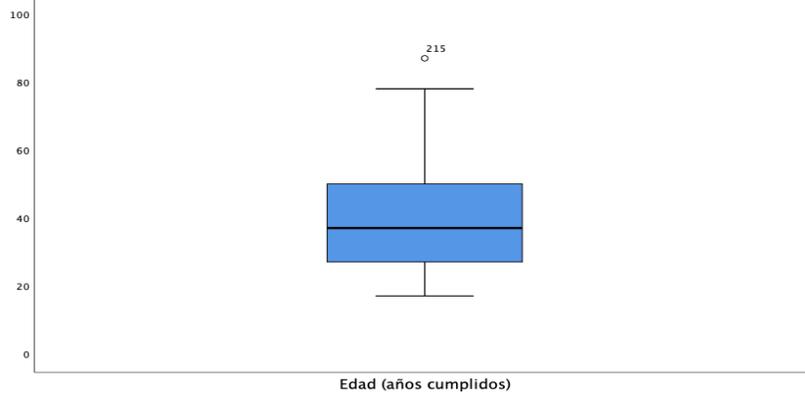


FIGURA 2. DISTRIBUCIÓN DEL NÚMERO DE VACUNAS

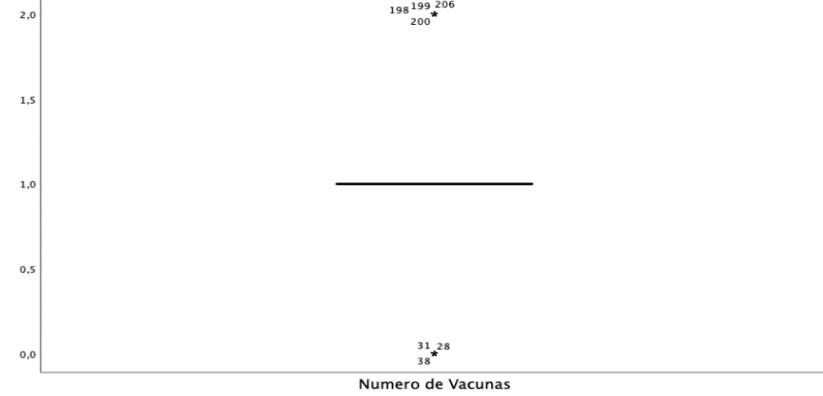


FIGURA 3. DISTRIBUCIÓN DEL NUMERO DE SÍNTOMAS

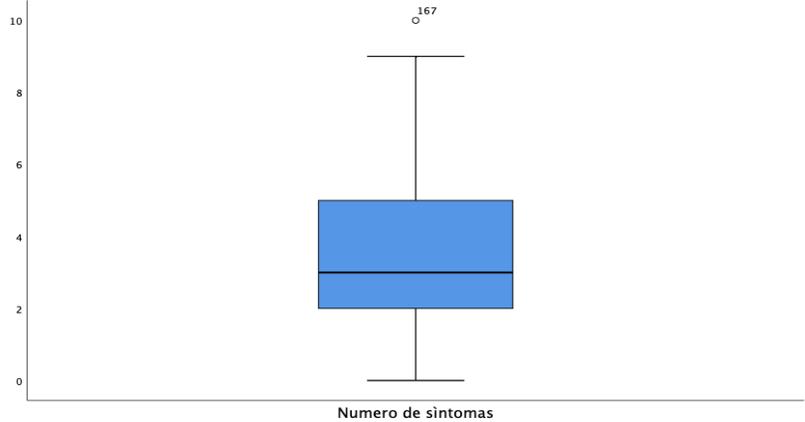


FIGURA 4. DISTRIBUCIÓN DEL ÍNDICE MASA CORPORAL

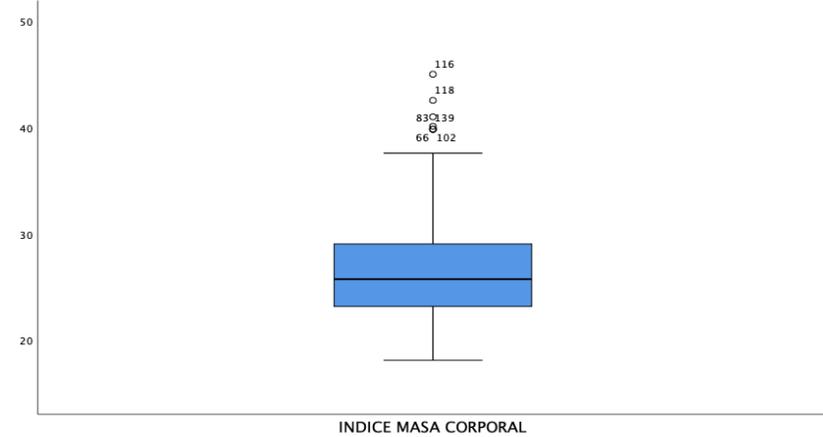


FIGURA 5. DISTRIBUCIÓN DE LA PROTEÍNA C_REACTIVA (mg/dL)

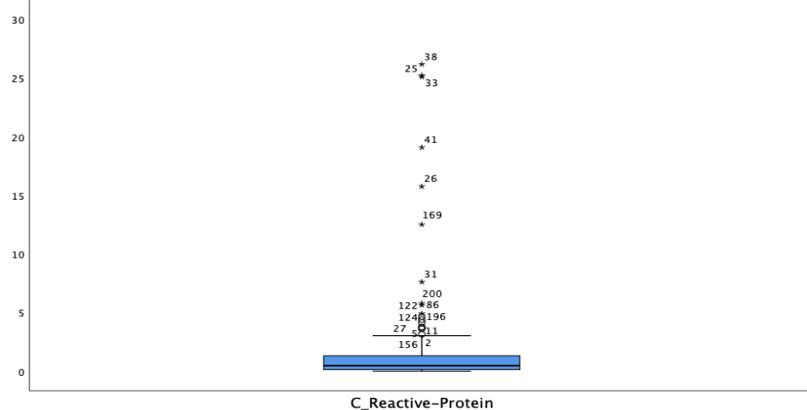


FIGURA 6. DISTRIBUCIÓN DE LA IGM SARSCOV2 TOTAL

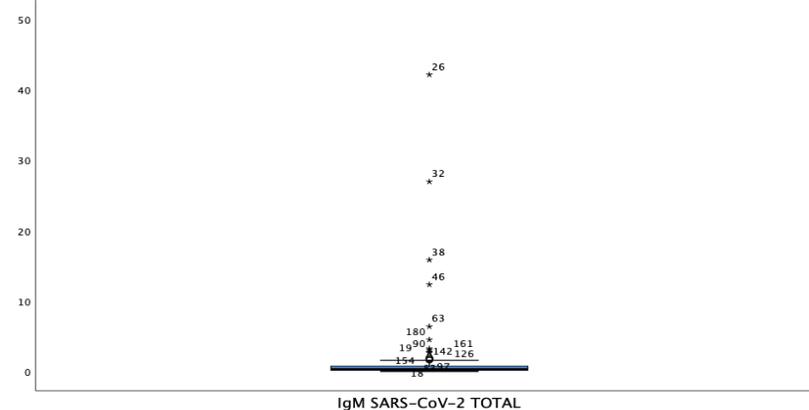


FIGURA 7. DISTRIBUCIÓN DE LA IGG SARS COV2 TOTAL

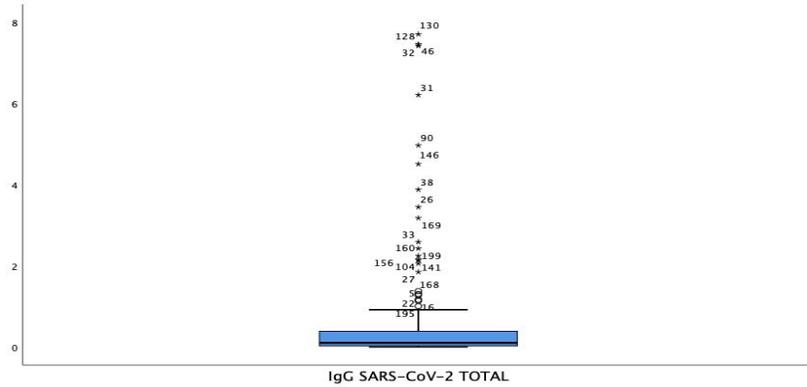


FIGURA 8. DISTRIBUCIÓN DE LOS LEUCOCITOS TOTALES (10³/uL)

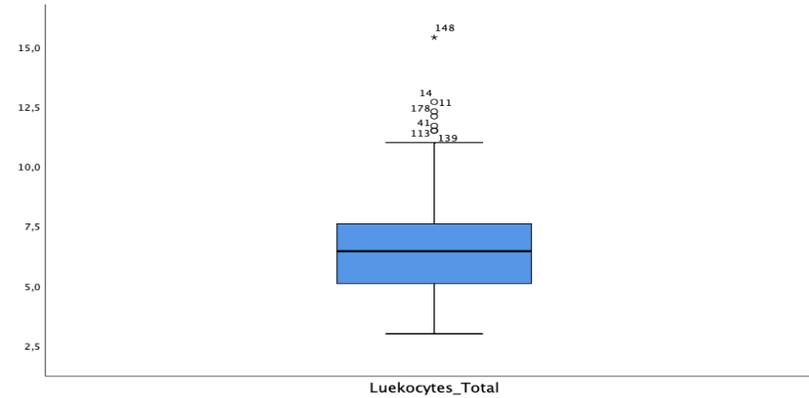


FIGURA 9. DISTRIBUCIÓN DE LOS NEUTRÓFILOS_TOTALES ($10^3/\mu\text{L}$)

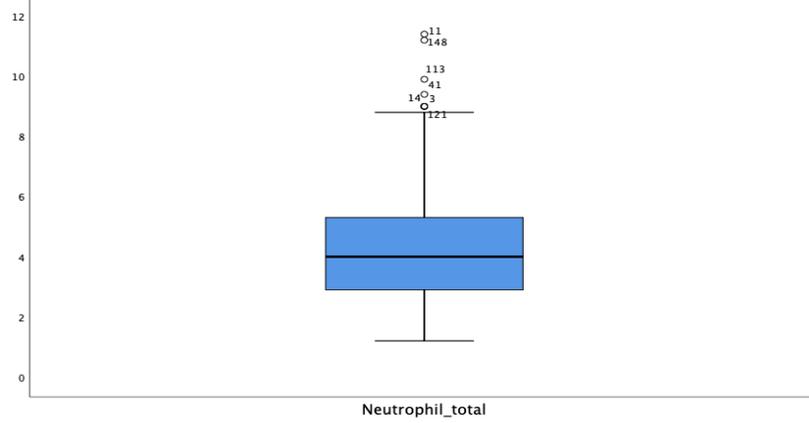


FIGURA 10. DISTRIBUCIÓN DE LOS LINFOCITOS_TOTALES ($10^3/\mu\text{L}$)

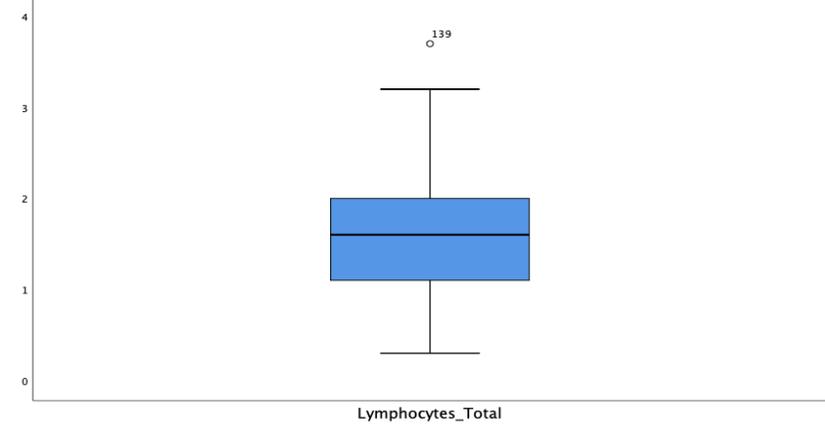


FIGURA 11. DISTRIBUCIÓN DE LOS MONOCITOS_TOTALES ($10^3/\mu\text{L}$)

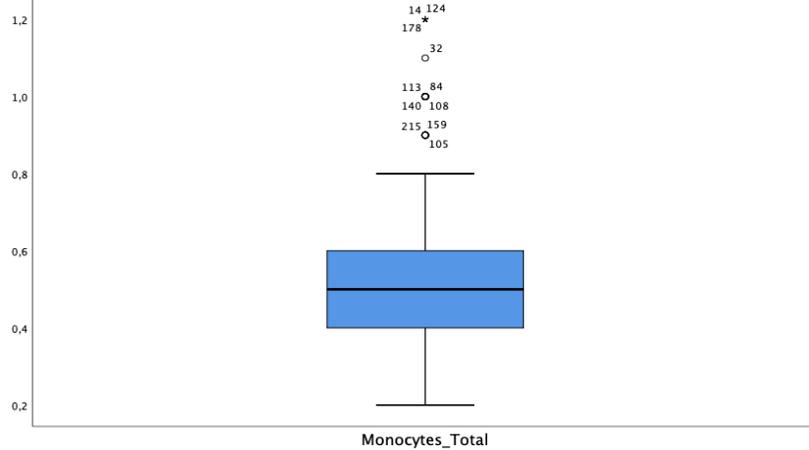


FIGURA 12. DISTRIBUCIÓN DE LOS EOSINÓFILOS_TOTALES ($10^3/\mu\text{L}$)

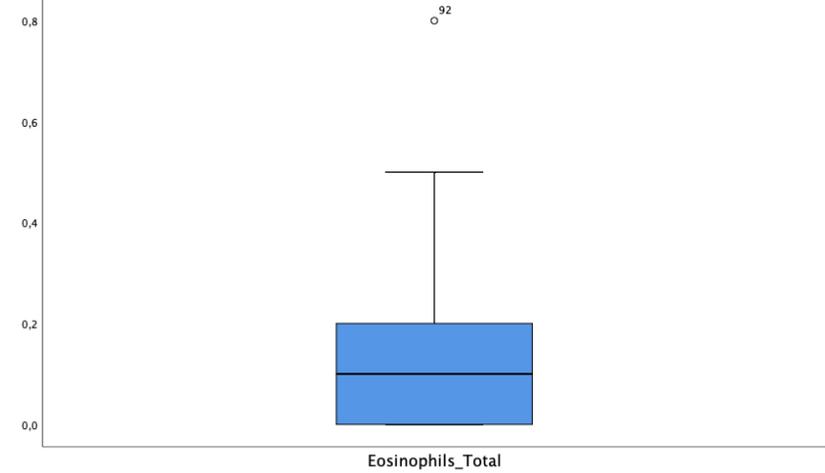


FIGURA 13. DISTRIBUCIÓN DE LOS BASÓFILOS TOTALES ($10^3/uL$)

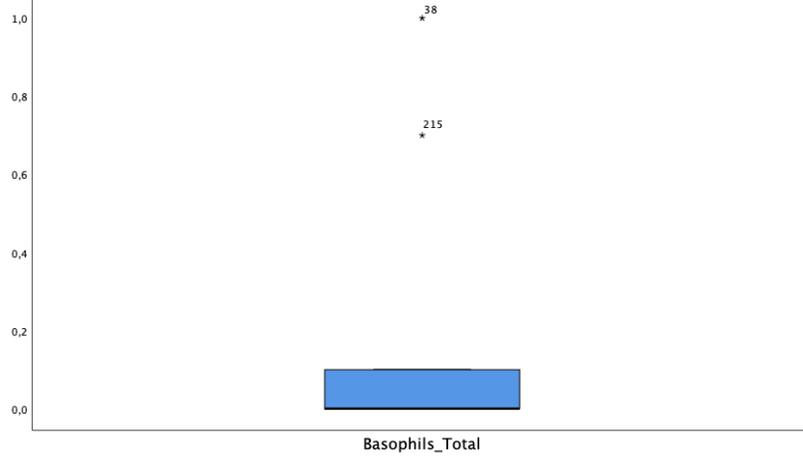


FIGURA 14. DISTRIBUCIÓN DE LOS PUNTAJE DE SEVERIDAD DE LA TOMOGRAFÍA COMPUTADA

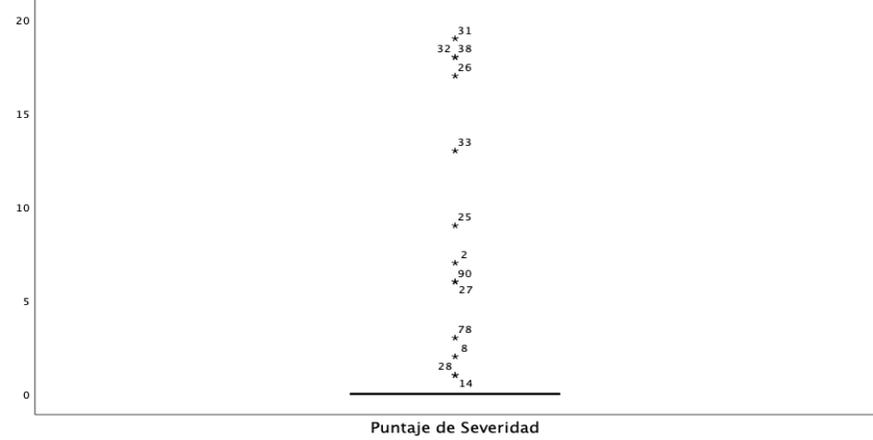


FIGURA 15. DISTRIBUCIÓN DE LOS PORCENTAJE ÁREA PULMONAR AFECTADA TOMOGRAFÍA COMPUTADA

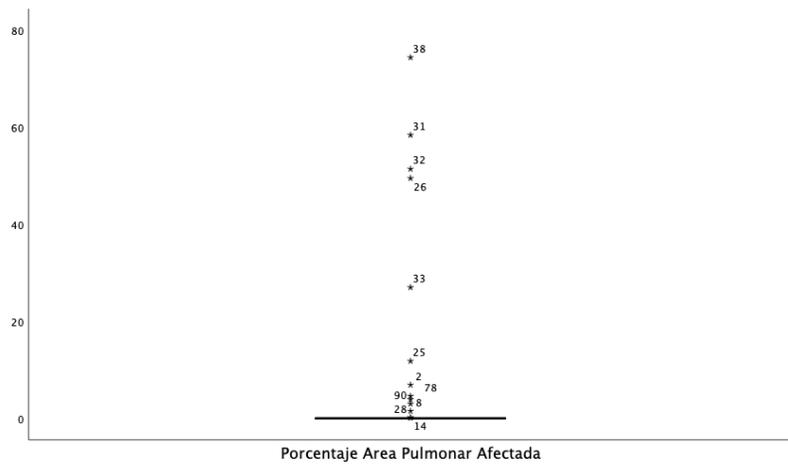
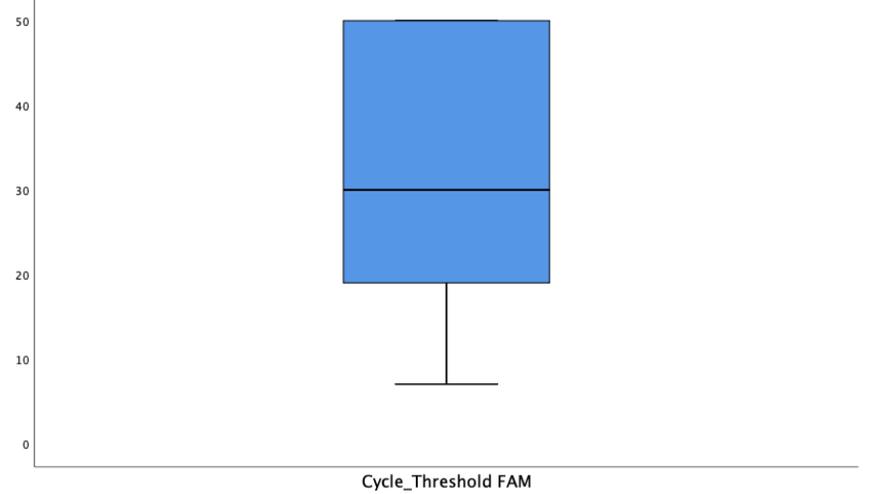


FIGURA 16. DISTRIBUCIÓN DE CYCLE_THRESHOLD FAM PCR SARS-COV-2



Con oportunidad de entender el comportamiento de las variables en estudio, se realizaron los siguientes análisis:

En el caso de la variable RT-PCR Cycle_Fam, se realizó un análisis de correlación entre ésta y las variables demográficas, clínicas, de laboratorio y de imagen, siendo todas de tipo cuantitativo.

Entre las variables demográficas y de laboratorio, la edad, el número de vacunas, los linfocitos totales, los monocitos totales y los eosinófilos totales, resultaron con un nivel de significancia $p < 0.05\%$ en relación al umbral de ciclos (Cycle threshold) PCR SARS-CoV-2.

Es importante mencionar que en el RT-PCR Cycle_Fam, a menores ciclos en que se identifican secuencias de SARS-CoV-2 es mayor la carga viral, siendo el punto de corte determinado de hasta 30 ciclos para considerar como positivo para infección por SARS-CoV-2 y por arriba de 30 ciclos como negativo para SARS-CoV-2.

El proposito era conocer el tipo de asociación lineal que tenían, por los que se utilizo el estadístico de correlación de pearson y el de Spearman- Brown. Para observar su distribución, se realizó el gráfico de dispersión (scatter plot), los cuales no se muestran con oportunidad de abreviar espacio en este documento. **(Cuadro 5)**

Los resultados del Coeficientes de Pearson permitén observar: i. una relación inversa (r -, $p < 0.05$) entre Cycle_Fam, respecto a la edad, monocitos totales y puntaje de severidad; y, ii. una relación positiva respecto a numero de vacunas y linfocitos totales (r , $p < 0.05$) **(Cuadro 5)**

Como habíamos notificado anteriormente, por la ausencia de simetría, también se utilizo el estadístico de Correlación de Spearman-Browm, lo que permitió observar: i. una relación inversa (r -, $p < 0.05$) entre Cycle_Fam, respecto a la Edad, Proteína C Reactiva, monocitos totales, puntaje de severidad y porcentaje de área pulmonar afectada; y, ii: una relación

positiva ($r, p < 0.05$) respecto a número de vacunas, IgM SARS-CoV-2 Total, Linfocitos Totales ($10^3/\mu\text{L}$), eosinófilos totales ($10^3/\mu\text{L}$). **(Cuadro 5)**

Se realizó comparación de medias, entre los sujetos que presentaron COVID-19 VS no tenían COVID-19 (CTScan_COVI19) en relación a las variables de estudio: edad, número de vacunas, proteína C reactiva, linfocitos totales, monocitos totales, eosinófilos totales, puntaje de severidad y porcentaje de área pulmonar afectada. **(Cuadro 6)**

Con oportunidad de homogeneizar los resultados, y en espera de poder contrastarlos con otros datos similares, se notificaron los estadísticos de tendencia central y dispersión; así mismo.

Como se ha venido señalando, para la comparación de medias, se aplicó la prueba estadística T-Student Fisher y a su vez, se notifica la prueba estadística no paramétrica de U de Mann Withney. **(Cuadro 6)**

En ambos estadístico, el comportamiento estadístico fue el mismo y se mantuvo su nivel de significancia, en las mismas variables de estudio ($p < 0.05$).

Entre las variables que se identificaron con diferencia de medias clínica y estadísticamente relevantes ($p < 0.05$), se observó lo siguiente:

- Los sujetos con COVID-19 (en comparación a los que no tenían COVID-19), tenían 4.57 años más (IC95% = 0.65 a 8.49); **(Cuadro 6, Figura 17)**
- Las concentraciones de inmunoglobulina M (IgM) totales, fueron menores en los sujetos con COVID-19, por 0.64 mg/L (IC95% = -0.55 a 1.84); **(Cuadro 6, Figura 21)**
- Las concentraciones de linfocitos totales es menor entre los sujetos con COVID-19, por -0.204 (IC95% = -0.38 a -0.02); **(Cuadro 6, Figura 25)**

- Las concentraciones de monocitos totales es mayor entre los sujetos con COVID-19, por 0.118 (IC95% = 0.060 a 0.17); (**Cuadro 6, Figura 26**)

Las concentraciones de eosinofilos totales es menor entre los sujetos con COVID-19, por -0.028 (IC95% = -0.05 a 0.003), aunque su relevancia estadística esta entre $p = 0.05$ y $p = 0.10$; (**Cuadro 6, Figura 27**)

- Los puntajes de severidad entre los sujetos con COVI-19, son mayores 1.314, (IC95% = 0.490 a 2.13); (**Cuadro 6, Figura 29**)
- El porcentaje de área pulmonar afectada entre los sujetos con COVI-19, es mayor 3.11%, (IC95% = 0.64 a 5.57); (**Cuadro 6, Figura 30**)
- El valor promedio de Cycle_FAM en los sujetos con COVID-19, es menor -24.365 (IC95% = -26.13 a -22.59). (**Cuadro 6, Figura 31**)

Entre las variables que se identificaron, cuya diferencia de medias fue pequeña y no hubo diferencias estadísticamente relevantes, se identificaron a las siguiente: índice de masa corporal, proteína C reactiva, IgG total, lucocitos totales, neutrofilos totales, basofilos totales. (**Cuadro 6, Figura 19, 20, 22, 23, 24, 28**)

Con oportunidad de analizar la distribución percentilar de todas las varaibles cuantitavas demograficas y de marcadores biológicos, contrastando sujetos Con Covid19 VS Sin Covid19, se reportarán los percentiles 5, 10, 25, 50, 75, 90 y 95. (**Cuadro 7**), y la representación grafica fue a través de tallo y hoja (**Figura: 17 a 31**)

En cuanto al comportamiento percentilar de las concentraciones promedio de características demográficas y de marcadores biológicos en función de la COVID-19, se observó lo siguiente: . (**Cuadro 7; Figura: 17 a 31**)

En cuanto a la Edad (en años cumplidos), se observan diferencias, mostrando mayor edad en el grupo con COVID-19 a partir del percentil 50 (39 años) con respecto al grupo sin COVID-19 (33 años).

Referente al Índice de Masa Corporal (IMC), no se observan diferencias entre los grupos con COVID-19 y sin COVID-19 hasta el percentil 50, sin embargo, se observa mayor IMC en el grupo con COVID-19 a partir del percentil 75 al percentil 95 (30,8-40,5) con respecto al grupo sin COVID-19 (28,6-33,65).

Referente al número de síntomas, se observa a partir del percentil 5 e inclusive hasta el percentil 50 (con 4 síntomas) un mayor número de síntomas en el grupo con COVID-19 respecto al grupo sin COVID-19 (3 síntomas en el percentil 50)

Referente a la Proteína C Reactiva se observan valores mayores desde el percentil 5 y hasta el percentil 90 en el grupo con COVID-19 (0,75 en el percentil 50) respecto al grupo sin COVID-19 (0,22 en el percentil 50).

En cuanto a los Leucocitos Totales se observaron en el percentil 50 valores similares en el grupo con COVID-19 y en el grupo sin COVID-19 (6,5 y 6,3 respectivamente).

En cuanto a los Neutrófilos Totales se observó en el grupo con COVID-19 un valor mayor en el percentil 50 ($4,2 \cdot 10^3/\mu\text{L}$) en el grupo con COVID 19 respecto al grupo sin COVID-19 ($3,9 \cdot 10^3/\mu\text{L}$).

En cuanto a los Linfocitos Totales se observó en el grupo con COVID-19 un valor menor en el percentil 50 ($1,3 \cdot 10^3/\mu\text{L}$) en el grupo con COVID 19 respecto al grupo sin COVID-19 ($1,6 \cdot 10^3/\mu\text{L}$).

Referente a los Monocitos Totales, desde el percentil 5 y hasta el percentil 95 se observaron en el grupo con COVID-19 valores mayores (de $0,6 \cdot 10^3/\mu\text{L}$ en el percentil 50) con respecto al grupo sin COVID-19 (de $0,5 \cdot 10^3/\mu\text{L}$ en el percentil 50).

En cuanto a los Basófilos Totales, se observaron valores similares en los cortes percentilares respectivos entre los grupos con COVID-19 y sin COVID-19.

Referente a RT-PCR Cycle Threshold FAM vs SARS-CoV-2, para el grupo con COVID 19, se observaron valores menores en todos los percentiles (de 19 en el percentil 50) respecto al grupo sin COVID-19 (de 50 en el percentil 50).

CUADRO 6. COMPORTAMIENTO DE LAS CONCENTRACIONES PROMEDIO DE LAS CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS Y DE MARCADORES BIOLÓGICOS EN FUNCIÓN DE LA COVID-19 (CON COVID-19 – SIN COVID-19) EN 247 SUJETOS ATENDIDOS EN EL SERVICIO DE OTORRINOLARINGOLOGÍA, EN EL HOSPITAL DR. MANUEL GEA GONZÁLEZ, DE JULIO 21 A DICIEMBRE DEL 2022.

Variables de Estudio	CON COVID-19 (N = 99)		SIN COVID-19 (N = 118)		Diferencia de Medias IC95%	Prueba Estadística T-STUDENT Nivel de Significancia	Prueba Estadística KRUSKAL-WALLIS Nivel de Significancia
	Media Aritmética IC95%	Mediana IQ	Media Aritmética IC95%	Mediana IQ			
EDAD (años)	41.66 37.86 a 45.45	39 28	37.70 34.65 a 40.74	33 20	4.57 0.65 a 8.49	T = 2.299 P = 0.023	KW = 4.563 P = 0.033
IMC ^F	26.99 25.57 a 28.41	25.52 8	26.21 25.25 a 27.17	25.83 5	0.841 -0.448 a 2.130	T = 1.287 P = 0.200	KW = 0.305 P = 0.581
Proteína C Reactiva (mg/dl) ^G	1.53 0.75 a 2.30	0.7580 25.21	0.00 0.39 a 1.59	0.22 0.53	0.889 -0.62 a 2.40	T = 1.155 P = 0.250	KW = 18.768 P = 0.000
IgM SARS-CoV-2 TOTAL (10 ³ /uL) ^H	0.85 0.05 a 1.65	0.22 0.43	0.86 0.50 a	0.48 0.58	0.64 -0.55 a 1.84	T = 1.072 P = 0.286	KW = 2.985 P = 0.084
IgG SARS-CoV-2 TOTAL (10 ³ /uL) ^I	0.61 0.24 a 0.98	0.09 0.36	0.43 0.21 a 0.66	0.11 0.30	0.040 -0.42 a 0.50	T = 0.171 P = 0.865	KW = 0.381 P = 0.537
Luecocitos_Totales (10 ³ /uL) ^J	6.76 6.25 a 7.27	6.50 2.50	6.60 6.12 a 7.07	6.30 2.60	0.107 -0.51 a 9.72	T = 0.341 P = 0.733	KW = 0.023 P = 0.879
Neutrófilos_Totales (10 ³ /uL) ^A	4.47 3.99 a 4.95	4.20 2.50	4.24 3.80 a 4.69	3.90 2.30	0.19 -0.40 a 0.79	T = 0.634 P = 0.527	KW = 0.518 P = 0.471
Linfocitos_Totales (10³/uL) ^B	1.50 1.34 a 1.66	1.30 1	1.70 1.56 a 1.83	1.60 0.70	-0.204 -0.38 a -0.02	T = -2.23 P = 0.027	KW = 6.439 P = 0.011
Monocitos_Totales (10³/uL) ^C	0.63 0.59 a 0.69	0.60 0.30	0.48 0.44 a 0.52	0.50 0.20	0.118 0.060 a 0.17	T = 4.021 P = 0.000	KW = 16.629 P = 0.000
Eosinófilos_Totales (10³/uL) ^{CH}	0.11 0.08 a 0.13	0.10 0.20	0.12 0.09 a 0.15	0.10 0.10	-0.028 -0.05 a 0.003	T = -1.75 P = 0.082	KW = 4.965 P = 0.026
Basófilos_Totales (10 ³ /uL) ^D	0.03 0.01 a 0.060	0.00 0.10	0.02 0.01 a 0.03	0.00 0.10	0.016 -0.011 a 0.045	T = 1.174 P = 0.243	KW = 0.024 P = 0.877
Puntaje de Severidad ^K	0.61 -0.06 a 1.29	0.00 0.00	0.00 0.00	0.00 0.00	1.314 0.490 a 2.13	T = 3.168 P = 0.002	KW = 14.597 P = 0.000
Porcentaje Área Pulmonar Afectada ^E	1.28 -0.43 a 3.0	0.00 0.00	0.00 0.00	0.00 0.00	3.11 0.64 a 5.57	T = 2.503 P = 0.014	KW = 17.142 P = 0.000
PCR SARS-CoV-2 (Cycle_Threshold FAM) ^L	19.49 18.24 a 20.74	19 9	44.22 42.49 a 45.95	50 14	-24.365 -26.13 a -22.59	T = -27.202 P = 0.000	KW = 162.20 P = 0.000

^A Sujetos sin información = 25

^B Sujetos sin información = 25

^C Sujetos sin información = 25

^G Sujetos sin información = 27

^H Sujetos sin información = 31

^I Sujetos sin información = 31

^{CH} Sujetos sin información = 25

^D Sujetos sin información = 25

^E Sujetos sin información = 45

^F Sujetos sin información = 5

Q: Intervalo Cuartil

^J Sujetos sin información = 24

^K Sujetos sin información = 45

^L Sujetos sin información = 37

CUADRO 7. COMPORTAMIENTO PERCENTILAR DE LAS CONCENTRACIONES PROMEDIO DE CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS Y DE MARCADORES BIOLÓGICOS EN FUNCIÓN DE LA COVID-19 (CON COVID-19 – SIN COVID-19) EN 247 SUJETOS ATENDIDOS ATENDIDO EN EL SERVICIO DE OTORRINOLARINGOLOGÍA, EN EL HOSPITAL DR. MANUEL GEA GONZÁLEZ, DE JULIO 21 A DICIEMBRE DEL 2022.

Variables de Estudio	PCR_Investigación	Percentiles						
		5	10	25	50	75	90	95
Edad (años cumplidos)	1 Con Covid19	23,00	25,00	27,00	39,00	55,00	60,40	71,20
	2 Sin Covid19	23,00	23,00	27,00	33,00	47,00	60,00	63,00
IMC	1 Con Covid19	20,75	21,65	22,86	25,52	30,84	36,02	40,55
	2 Sin Covid19	19,58	21,15	23,30	25,83	28,60	31,63	33,65
Número de síntomas	1 Con Covid19	1,00	1,00	3,00	4,00	5,00	6,00	6,00
	2 Sin Covid19	0,00	0,00	2,00	3,00	5,00	5,00	6,00
Proteína C_Reactiva (mg/dL)	1 Con Covid19	0,0414	0,1142	0,3460	0,7580	1,6120	3,0708	4,6250
	2 Sin Covid19	0,0380	0,0500	0,0960	0,2230	0,6300	2,4680	4,6760
I IgM SARS-CoV-2 TOTAL	1 Con Covid19	0,0440	0,0580	0,1200	0,2200	0,5500	1,3700	2,4120
	2 Sin Covid19	0,0700	0,1000	0,2000	0,4800	0,7800	1,6000	3,2600
IgG SARS-CoV-2 TOTAL	1 Con Covid19	0,0140	0,0200	0,0300	0,0900	0,3900	1,3480	4,7860
	2 Sin Covid19	0,0200	0,0200	0,0300	0,1100	0,3300	1,2800	2,2500
Luecocitos_Totales (10 ³ /uL)	1 Con Covid19	4,2000	4,4800	5,1000	6,5000	7,6000	9,8000	11,9400
	2 Sin Covid19	4,3000	4,6000	5,0000	6,3000	7,6000	9,7000	11,0000
Neutrófilos_Totales (10 ³ /uL)	1 Con Covid19	2,1000	2,4800	3,0000	4,2000	5,5000	6,9400	8,6400
	2 Sin Covid19	2,1000	2,4000	2,7000	3,9000	5,0000	7,1000	9,0000
Linfocitos_Totales (10 ³ /uL)	1 Con Covid19	0,5000	0,7000	1,0000	1,3000	2,0000	2,3200	2,7600
	2 Sin Covid19	0,7000	1,0000	1,4000	1,6000	2,1000	2,5000	3,0000
Monocitos_Totales (10 ³ /uL)	1 Con Covid19	0,3400	0,4000	0,5000	0,6000	0,8000	1,0000	1,0600
	2 Sin Covid19	0,2000	0,3000	0,4000	0,5000	0,6000	0,6000	0,7000
Eosinófilos_Totales (10 ³ /uL)	1 Con Covid19	0,0000	0,0000	0,0000	0,1000	0,2000	0,3000	0,3600
	2 Sin Covid19	0,0000	0,0000	0,1000	0,1000	0,2000	0,3000	0,4000
Basófilos_Totales (10 ³ /uL)	1 Con Covid19	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,1000	0,1000	0,1000
	2 Sin Covid19	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,1000	0,1000	0,1000
Puntaje de Severidad	1 Con Covid19	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	4,8000
	2 Sin Covid19	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000
Porcentaje Área Pulmonar Afectada	1 Con Covid19	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	3,9600
	2 Sin Covid19	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000
PCR SARS-CoV-2 (Cycle_FAM Cycle_Threshold FAM)	1 Con Covid19	13,0000	14,0000	15,0000	19,0000	24,0000	27,0000	28,0000
	2 Sin Covid19	31,0000	32,0000	36,0000	50,0000	50,0000	50,0000	50,0000

DISTRIBUCIÓN GRAFICA DE LAS CARACTERÍSTICAS SOCIODEMOGRÁFICAS, CLÍNICAS, DE LABORATORIO Y DE IMAGEN EN 247 SUJETOS EN FUNCIÓN DE LA COVID-19 (CON COVID-19 – SIN COVID-19) EN PERSONAL ATENDIDO EN EL SERVICIO DE OTORRINOLARINGOLOGÍA, EN EL HOSPITAL DR. MANUEL GEA GONZÁLEZ, DE JULIO 21 A DICIEMBRE DEL 2022.

FIGURA 17. DISTRIBUCIÓN DE LA EDAD

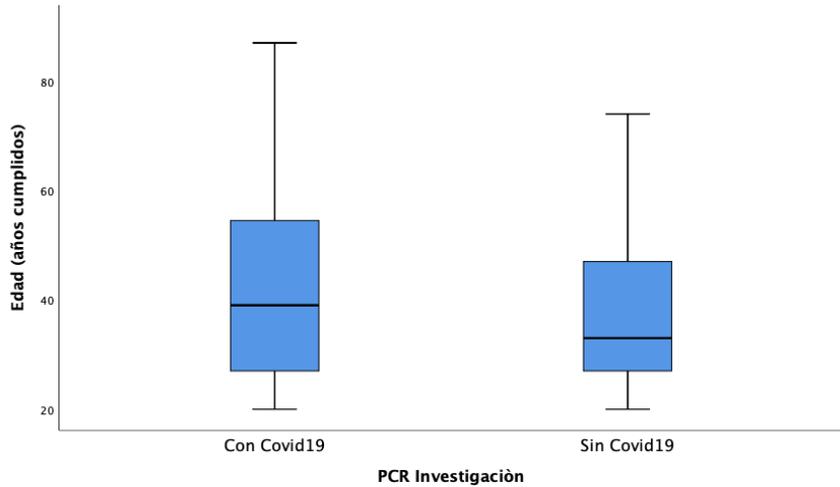


FIGURA 18. DISTRIBUCIÓN DEL NUMERO DE SÍNTOMAS

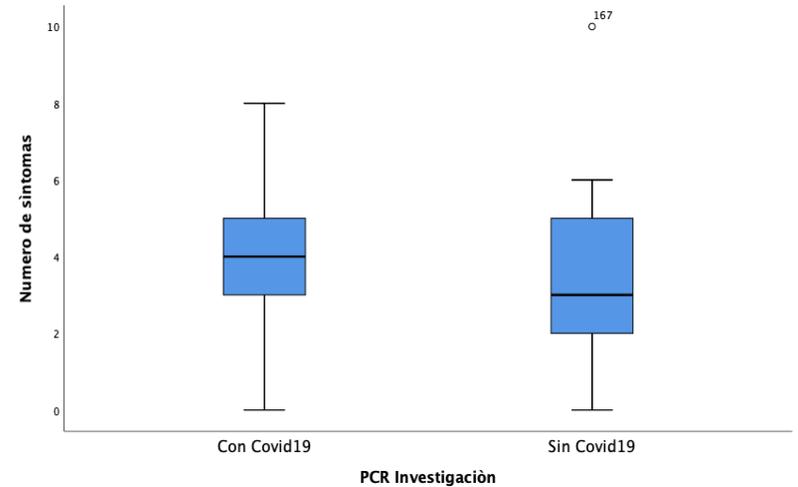


FIGURA 19. DISTRIBUCIÓN DEL INDICE DE MASA CORPORAL

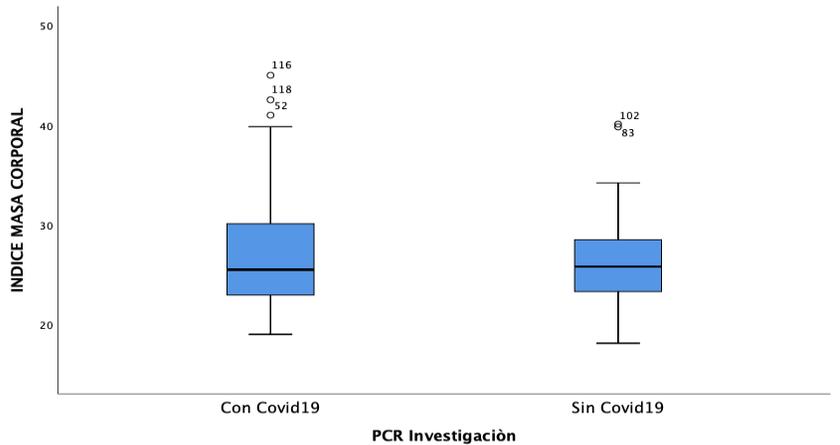


FIGURA 20. DISTRIBUCIÓN DE LA PROTEICA C REACTIVA (mg/dL)

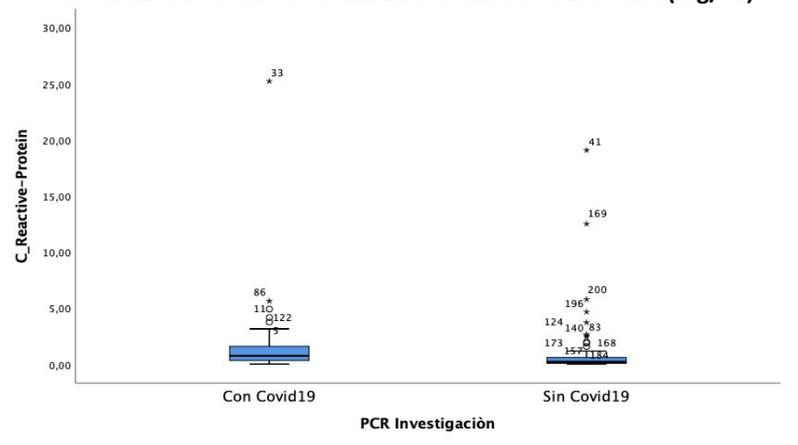


FIGURA 21. DISTRIBUCIÓN DE LA IgM SARS-CoV-2 TOTAL

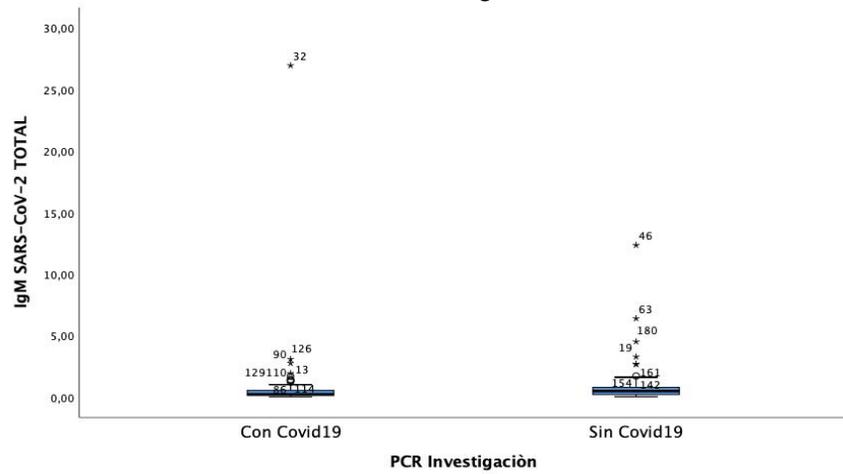


FIGURA 22. DISTRIBUCIÓN DE LA IgG SARS-CoV-2 TOTAL

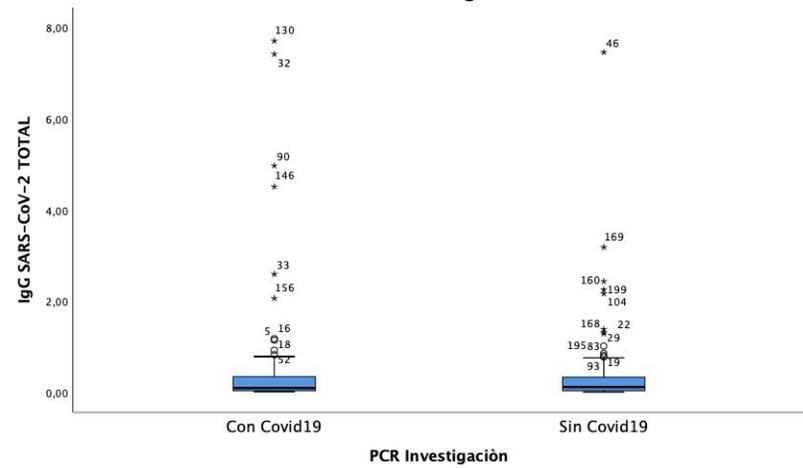


FIGURA 23. DISTRIBUCIÓN DE LEUCOCITOS_TOTALES (10³/uL)

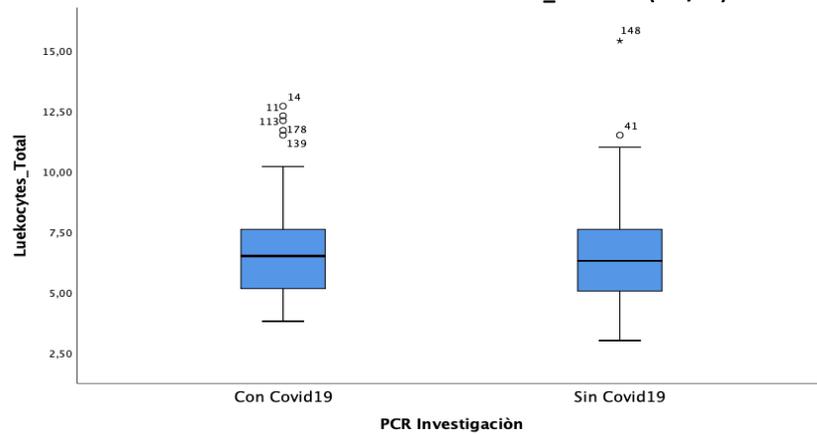


FIGURA 24. DISTRIBUCIÓN DE NEUTROFILOS_TOTALES (10³/uL)

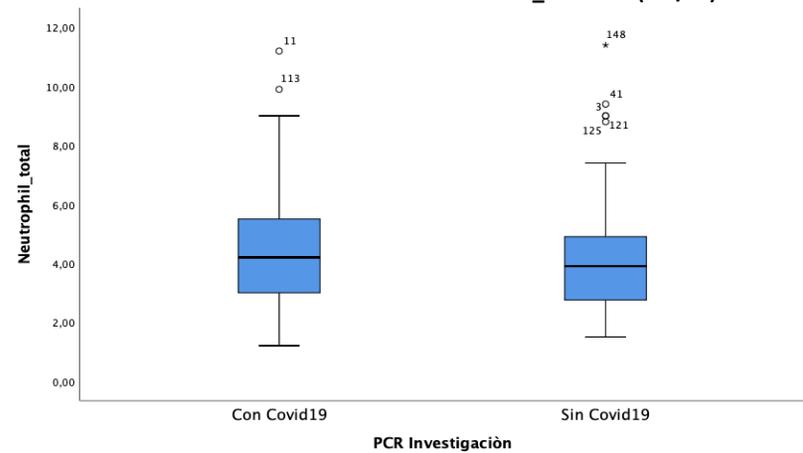


FIGURA 25 DISTRIBUCIÓN DE LINFOCITOS_TOTALES (10³/uL)

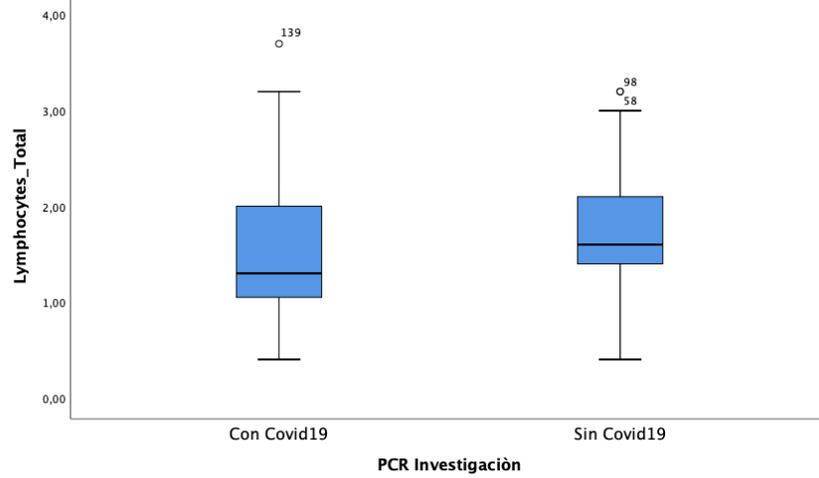


FIGURA 26 DISTRIBUCIÓN DE MONOCITOS_TOTALES (10³/uL)

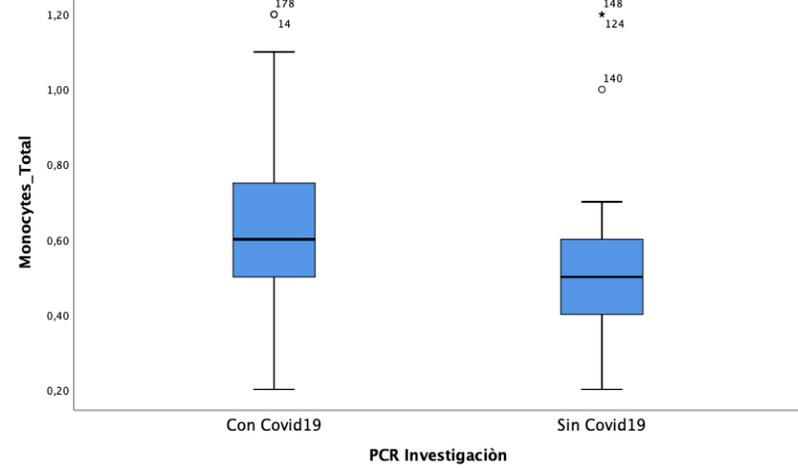


FIGURA 27 DISTRIBUCIÓN DE EOSINOFILOS_TOTALES (10³/uL)

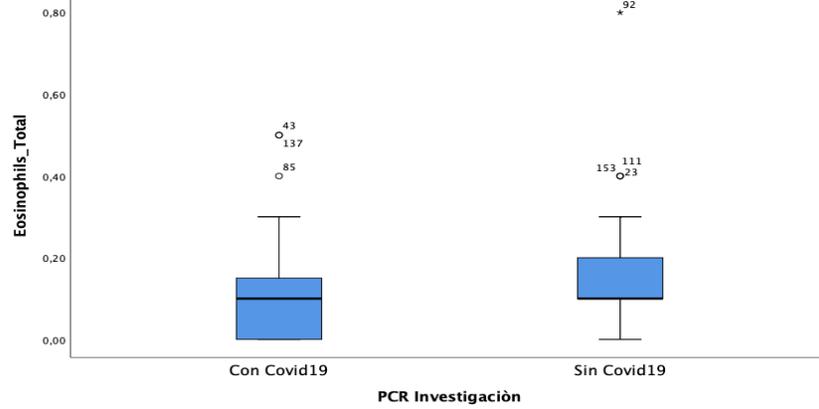
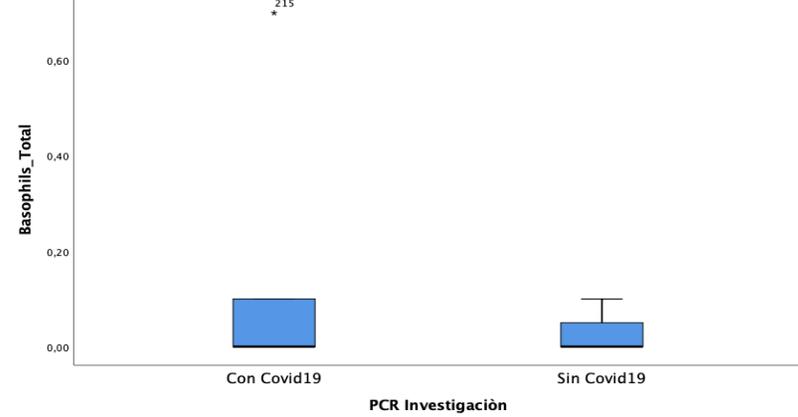
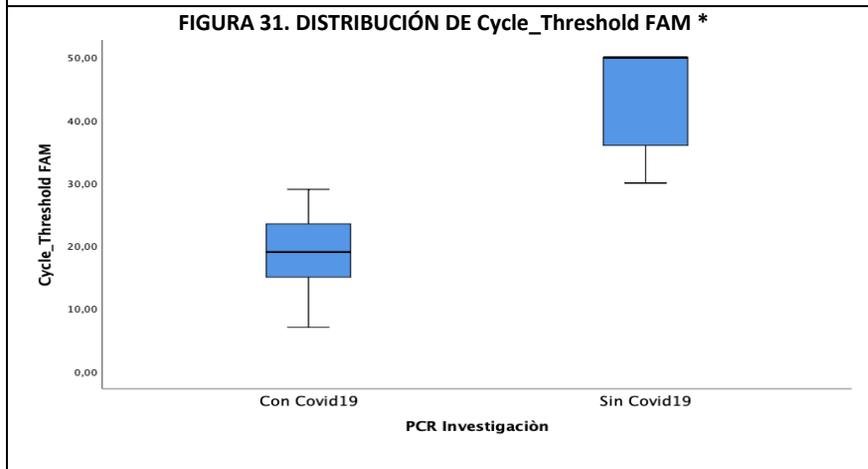
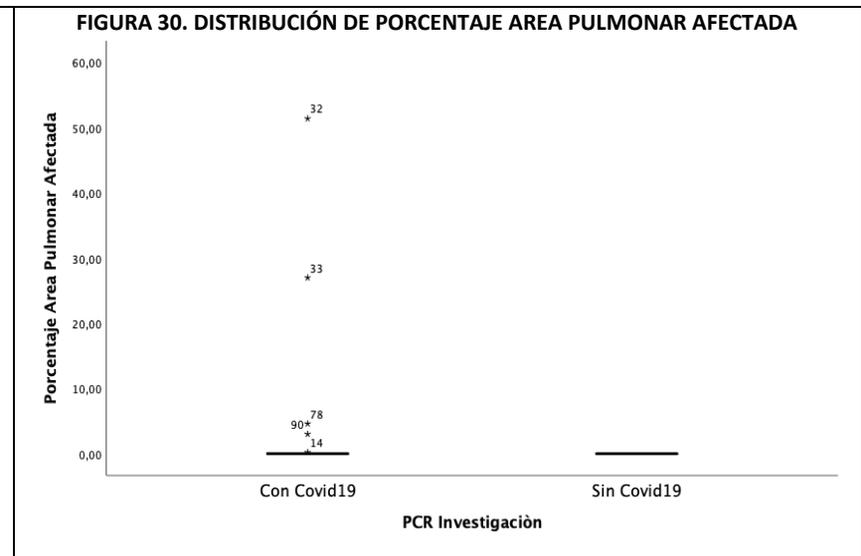
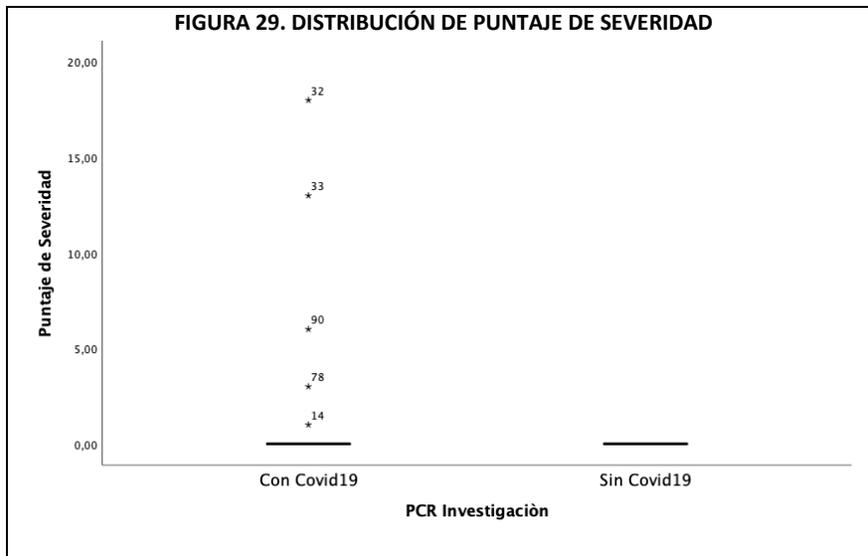


FIGURA 28 DISTRIBUCIÓN DE BASOFILOS_TOTALES (10³/uL)





*El umbral de ciclos (Cycle Threshold FAM PCR SARS-CoV-2) se determina como positivo para Covid 19 cuando se detectan secuencias del virus SARS-CoV-2 a menos de 30 ciclos en la prueba de PCR.

También se realizó, comparación de proporciones, entre los sujetos CON COVID-19 vs SIN COVID-19, en función de las características demográficas y de comorbilidad en las variables cualitativas de estudio.

A continuación se describe lo observado en el contraste de proporciones entre los sujetos CON COVID-19 VS SIN COVID-19. (**Cuadro 8**)

El 50.5% de las mujeres y el 49.5% de los hombres presentaron COVID19, mientras que el 57.1 de las mujeres y el 42.9% de los hombres no presentaron COVID19.

Entre los sujetos que presentaron COVID19, el 65.3% tenían la vacuna Pfizer-BioNTech, el 14.7% Astra-Zeneca, el 5.3% Sputnik, el 2.1% Cansino, el 2.1% Sinovac, y el 10.5%, estaba vacunado pero no recordo el nombre de la vacuna.

Entre los sujetos que no presentaron COVID19, el 66.4% tenían la vacuna Pfizer-BioNTech, el 15.5% Astra-Zeneca, el 10.3% Sputnik, el 2.6% Casino, el 2.6% Johnson & Jhonson, el 1.7% Sinovac, y el 0.9 no recordó el nombre de la vacuna que le pusieron.

Entre los sujetos que presentaron Covid19 (CON COVID-19), el 40.6% eran trabajadores de la salud, y el 57.6% eran trabajadores de otra área laboral.

El 42.8% estaban vacunado, el 47.5% presentaron síntomas; el 60.8% tuvo fiebre, el 51.2% tos, el 54% dolor muscular; el 90.9% perdida de olfato; y el 67.9% tenían diabetes mellitus tipo 2; y el 96.9% fue positivo a la prueba de antígeno. Las diferencias entre las proporciones fueron estadísticamente significativas. (**Cuadro 8**)

Cuando se observa a los sujetos positivos a COVID19, se observa una tendencia al incremento entre las proporciones, ya que el 17.2% tiene COVID19 y Neumonía, y el 82.8% tienen COVID19 y sin Neumonia. (**Cuadro 8**).

En el resto de las variables, se observaron pequeñas diferencias entre las proporciones y no fueron clínica ni estadísticamente relevantes.

Llama la atención, que en algunas de las variables de estudio, no se cumplen los supuestos de la prueba de χ^2 ($e > 5$), y la presencia de un nivel de significancia estadísticamente significativo ($p < 0.05$) puede interpretarse como espurio; entre otras cosas, debido a la ausencia de información o un número pequeño de valores observados en algunas de las casillas, y a su vez a un desbalance entre las proporciones y las comparaciones, verbigracia: vacunado y dolor de oídos ($p < 0.05$).

CUADRO 8. COMPORTAMIENTO DE CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS Y DE COMORBILIDADES EN FUNCIÓN DE LA COVID-19 (CON COVID-19 – SIN COVID-19) EN 247 SUJETOS ATENDIDOS EN EL SERVICIO DE OTORRINOLARINGOLOGÍA, EN EL HOSPITAL DR. MANUEL GEA GONZÁLEZ DE JULIO 2021 A DICIEMBRE DEL 2022.

Variables de Estudio	CON COVID-19 (N = 67)	SIN COVID-19 (N = 79)	Prueba Estadística Nivel de Significancia
	N (%)	N (%)	
Sexo			
▪ Masculino	45 (49.5)	54 (42.9)	X ² = 0.926 P = 0.336
▪ Femenino	46 (50.5)	72 (57.1)	
Trabajador del Sector Salud ^A			
▪ Si	63(40.6)	92 (59.4)	X ² = 4.973 P = 0.026
▪ No	34 (57.6)	25 (42.4)	
Tipo de Vacuna *** ^{CH}			
▪ No recuerda nombre	10 (10.5)	1 (0.9)	X ² = 13.609 P = 0.034
▪ Pfizer-BioNTech	62 (65.3)	77 (66.4)	
▪ Cansino	2 (2.1)	3 (2.6)	
▪ Sputnik	5 (5.3)	12 (10.3)	
▪ Astra-Zeneca	14 (14.7)	18 (15.5)	
▪ Johnson & Jhonson	0 (0)	3 (2.6)	
▪ Sinovac	2 (2.1)	2 (1.7)	
Vacunado *** ^B			
▪ Si	86 (42.8)	115 (57.2)	X ² = 9.748 P = 0.002
▪ No	10 (90.9)	1 (9.1)	
Presencia de Síntomas ^E			
▪ Si	96 (47.5)	106 (52.5)	X ² = 5.086 P = 0.024
▪ No	2 (15.4)	11 (84.6)	
Tipo de Síntoma: Fiebre			
▪ Si	31 (60.8)	20 (39.2)	X ² = 6.178 P = 0.013
▪ No	68 (41.0)	98 (59.0)	
Tipo de Síntoma: Dolor de Cabeza			
▪ Si	65 (48.5)	69 (51.5)	X ² = 1.176 P = 0.278
▪ No	34 (41.0)	49 (59.0)	
Tipo de Síntoma: Tos			
▪ Si	66 (51.2)	63 (48.8)	X ² = 3.936 P = 0.047
▪ No	33 (37.5)	55 (62.5)	
Tipo de Síntoma: Fatiga			
▪ Si	47 (46.1)	55 (53.9)	X ² = 0.016 P = 0.899
▪ No	52 (45.2)	63 (54.8)	
Tipo de Síntoma: Dolor Muscular			
Si	47 (54.0)	40 (46.0)	X ² = 4.131 P = 0.042
No	52 (40.0)	78 (60.0)	
Tipo de Síntoma: Dificultad para respirar			
▪ Si	15 (46.9)	17 (53.1)	X ² = 0.024 P = 0.878
▪ No	84 (45.4)	101 (54.6)	
Tipo de Síntoma: Perdida del Olfato			
▪ Si	10 (90.9)	1 (9.1)	X ² = 9.579 P = 0.002
▪ No	89 (43.2)	117 (56.8)	
Tipo de Síntoma: Perdida del Gusto			
▪ Si	7 (53.8)	6 (46.2)	X ² = 0.377 P = 0.539
▪ No	92 (45.1)	112 (54.9)	
Tipo de Síntoma: Diarrea			
▪ Si	12 (63.2)	7 (36.8)	X ² = 2.581 P = 0.108
▪ No	87 (43.9)	11 (56.1)	
Tipo de Síntoma: Gripe			
▪ Si	32 (46.4)	37 (53.6)	X ² = 0.023 P = 0.879
▪ No	67 (45.3)	81 (54.7)	

Tipo de Síntoma: Faringitis			
▪ Si	49 (45.4)	59 (54.6)	X ² = 0.005
▪ No	50 (45.9)	59 (54.1)	P = 0.941
Tipo de Síntoma: Conjuntivitis ***			
▪ Si	1 (33.3)	2 (66.7)	X ² = 0.185
▪ No	98 (45.8)	116 (54.2)	P = 0.667
Tipo de Síntoma: Sudoración ***			
▪ Si	1 (20.0)	4 (80.0)	X ² = 1.354
▪ No	98 (46.2)	114 (53.8)	P = 0.245
Tipo de Síntoma: Dolor Pleurítico ***			
▪ Si	1 (100)	0 (0.0)	X ² = 1.197
▪ No	98 (45.4)	118 (54.6)	P = 0.274
Tipo de Síntoma: Nausea ***			
▪ Si	1 (50)	1 (50)	X ² = 0.016
▪ No	98 (45.6)	117 (54.4)	P = 0.901
Tipo de Síntoma: Perdida de la Voz ***			
▪ Si	0 (0)	2 (100)	X ² = 1.694
▪ No	99 (46)	116 (54)	P = 0.193
Tipo de Síntoma: Dolor de Oídos ***			
Si	0 (0)	6 (100)	X ² = 4.294
No	99 (46.7)	113 (53.3)	P = 0.038
Tipo de Síntoma: Malestar Físico de articulaciones ***			
▪ Si	1 (50)	1 (50)	X ² = 0.016
▪ No	98 (45.6)	117 (54.4)	P = 0.901
Tipo de Síntoma: Dolor Abdominal ***			
▪ Si	0 (0)	2 (100)	X ² = 1.694
▪ No	99 (46)	116 (54)	P = 0.193
Tipo de Síntoma: Dolor Torácico ***			
▪ Si	1 (33.3)	2 (66.7)	X ² = 0.185
▪ No	98 (45.8)	116 (54.2)	P = 0.667
Tipo de Síntoma: Malestar General ***			
▪ Si	1 (25.0)	3 (75.0)	X ² = 0.699
▪ No	98 (46.0)	115 (54)	P = 0.403
Tipo de Síntoma: Perdida del Apetito ***			
▪ Si	0 (0)	1 (100)	X ² = 0.843
▪ No	99 (45.8)	117 (54.2)	P = 0.359
Tipo de Síntoma: Escalofrío			
▪ Si	0 (0)	1 (100)	X ² = 0.843
▪ No	99 (45.8)	117 (54.2)	P = 0.359
Diabetes Mellitus II ^F			
Si	19 (67.9)	9 (32.1)	X ² = 6.440
No	79 (42.2)	108 (57.8)	P = 0.011
Hipertensión ^G			
▪ Si	17 (54.8)	14 (45.2)	X ² = 1.251
▪ No	81 (44.0)	103 (56.0)	P = 0.263
Enfermedad Cardíaca *** ^H			
▪ Si	5 (71.4)	2 (28.6)	X ² = 2.023
▪ No	92 (44.2)	116 (55.8)	P = 0.155
Enfermedad Renal*** ^I			
▪ Si	3 (75)	1 (25)	X ² = 1.422
▪ No	95 (45)	116 (55)	P = 0.223
Tipo de Sangre *** ^J			
▪ O+	55 (44.4)	69 (55.6)	X ² = 9.512
▪ A+	14 (51.9)	13 (48.1)	P = 0.090
▪ B+	0 (0)	8 (100)	
▪ AB+	1 (100)	0 (0)	
▪ O-	6 (54.5)	5 (45.5)	

▪ Desconocido	0 (0)	1 (100)	
Diagnóstico de COVID-19^L			
▪ Con Neumonía	15 (93.8)	1 (6.3)	$X^2 = 2$
▪ Sin Neumonía	81 (44.0)	103 (56.0)	P = 0.000
COVID19 – NEUMONIA^M			
▪ Con COVID-19 y Neumonía	17 (17.2)	1 (0.8)	$X^2_{TL-MH} = 172.607$
▪ Con COVID-19 y Sin Neumonía	82 (82.8)	0 (0)	
▪ Sin COVID-19 (Negativos)	0 (0)	117 (99.2)	
Prueba de Antígeno^N			
▪ Positiva	62 (96.9)	2 (3.1)	$X^2 = 124.05$
▪ Negativa	5 (5.7)	82 (94.3)	P = 0.000

^A Sujetos sin información = 4

^B Sujetos sin información = 5

^{CH} Sujetos sin información = 6

^E Sujetos sin información = 3

^F Sujetos sin información = 3

^G Sujetos sin información = 3

^H Sujetos sin información = 3

^I Sujetos sin información = 3

^J Sujetos sin información = 46

^L Sujetos sin información = 45

^M Sujetos sin información = 28

^N Sujetos sin información = 66

*** No cumplen con el supuesto de la prueba de X2 (e>5)

X^2_{TL-MH} : Prueba X2 de Tendencia Lineal de Mantel – Hanzel

Se realizó análisis multivariado de regresión logística, con las variables clínicas, epidemiológicas, de imagenología y de laboratorio, que en el análisis bivariado hubieran cumplido con el criterio de un nivel de significancia $P \leq 0.05$. Las variables que fueron seleccionadas fueron:

⇒ **Sociodemograficas:**

- EDAD (años)
- Trabajador del Sector Salud

⇒ **Clinicas:**

- Vacunado
- Presencia de Síntomas
- Fiebre
- Tos
- Dolor Muscular
- Dificultad para respirar
- Perdida del Olfato
- Diabetes Mellitus II

⇒ **Laboratorio:**

- Proteína C Reactiva mg/dl
- IgM SARS-CoV-2 TOTAL
- Linfocitos_Totales $10^3/uL$
- Monocitos_Totales $10^3/uL$
- Eosinófilos_Totales $10^3/uL$
- Puntaje de Severidad
- Porcentaje Área Pulmonar Afectada
- Cycle_FAM Cycle_Threshold FAM
- Prueba de Antígeno

Posteriormente, se tomo la decisión de transformar todas las variables cuantitativas en cualitativas dicotómicas, con oportunidad de facilitar la ejecución del modelo multivariado; por ello, además del análisis presentado en el cuadro 6, se muestra la distribución de proporciones, en los sujetos Con Covid19 VS Sin Covid19. (**Cuadro 9**)

Es relevante mencionar, que gracias al los resultados presentados en el Coloquio de Estudiantes, celebrado el 26 de noviembre de 2021, se pudieron identificar los puntos de corte, en las varvariables de laboratorio de estudio. Estos puntos de corte son una

importante aportación de este estudio, los cuales se muestran a continuación. Como referente, se realizó la categorización de las variables de estudio y se muestran sus categorías en el cuadro siguiente. **(ANEXO 1)**

Predictor de Laboratorio	Punto de Corte	Categorías de Análisis
Monocitos	> de $0.65 \cdot 10^3/\mu\text{L}$	1. De 0 a 0.60 2. De 0.70 a 1.20
Inmunoglobulina M vs SARS-CoV-2	> 0.18	1. De 0 a 0.17 2. De 0.18 a 42.16
Proteína C Reactiva	> 0.36 mg/dl	1. De 0.01 a 0.35 2. De 0.37 a 52
Linfocitos totales	< $1.5 \cdot 10^3/\mu\text{L}$	1. De 0.30 a 1.50 2. De 1.60 a 3.80
% área pulmonar afectada	> 0.05%	1. De 0 a 0.20 2. De 1.20 a 74.40

En el Cuadro 9, se muestran las categorías que se obtuvieron considerando los puntos de corte en función de la distribución observada de cada una de las variables de laboratorio seleccionadas para ingresar al modelo multivariado.

CUADRO 9. COMPORTAMIENTO DE LAS CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS Y DE COMORBILIDADES EN FUNCIÓN DE LA COVID-19 (CON COVID-19 – SIN COVID-19) EN 247 SUJETOS ATENDIDOS EN EL SERVICIO DE OTORRINOLARINGOLOGÍA, EN EL HOSPITAL DR. MANUEL GEA GONZÁLEZ DE JULIO 2021 A DICIEMBRE DEL 2022. VARIABLES DICOTÓMICAS

Variables de Estudio	CON COVID-19 (N = 67) N (%)	SIN COVID-19 (N = 79) N (%)	Prueba Estadística Nivel de Significancia	OR IC95%
Efecto de la Edad: De 28 a 43 años				
0. Referencias	70 (70.7)	74 (62.7)	$\chi^2 = 1.413$	1.43
1. Efecto de la Edad: De 28 a 43 años	29 (29.3)	44 (37.3)	P = 0.235	0.81 a 2.54
Efecto de la Edad: De 44 a 87 años				
0. Referencias	54 (54.5)	78 (66.1)	$\chi^2 = 3.017$	0.61
1. Efecto de la Edad: De 44 a 87 años	45 (45.5)	40 (33.9)	P = 0.082	0.355 a 1.06
Antigen_Tes Prueba de Antigeno				
1. Prueba Positiva	62 (92.5)	2 (2.4)	$\chi^2 = 124.058$	508.40
2. Prueba Negativa	5 (7.5)	82 (97.6)	P = 0.000	95.45 a 2707
C_ReactiveProtein_3				
1. De 0.01 a 0.35	25 (27.5)	59 (57.8)	$\chi^2 = 18.047$	0.276
2. De 0.37 a 52	66 (72.5)	43 (42.2)	P = 0.000	0.151 a 0.506
Lymphocytes_Total_2				
1. De 0.30 a 1.50	51 (56)	47 (45.2)	$\chi^2 = 2.286$	1.54
2. De 1.60 a 3.80	40 (44)	57 (54.8)	P = 0.131	0.87 a 2.72
PAPA_2 Porcentaje Area Pulmonar Afectada				
1. De 0 a 0.20	83 (86.5)	103 (99)	$\chi^2 = 12.136$	0.062
2. De 1.20 a 74.40	13 (13.5)	1 (1.0)	P = 0.000	0.008 a 0.48
Monocytes_Total_2				
1. De 0 a 0.60	58 (63.7)	93 (89.4)	$\chi^2 = 18.327$	0.208
2. De 0.70 a 1.20	33 (36.3)	11 (10.6)	P = 0.000	0.098 a 0.443
IgMSARSCoV2TTOTAL_2				
1. De 0 a 0.17	34 (38.6)	30 (29.7)	$\chi^2 = 1.676$	1.49
2. De 0.18 a 42.16	54 (61.4)	71 (70.3)	P = 0.195	0.814 a 2.729

Para la construcción del Modelo Multivariado de Regresión Logística, se incluyeron todas las variables que en el análisis bivariado, presentaron un nivel de significancia $p \geq 0.05$; las variables candidatas fueron: como variable dependiente: PCR SARS-CoV-2; como variables independientes: socio-demográficas, clínicas y comorbilidades: Edad (DUMMY) Efecto de la Edad: De 28 a 43 años y Efecto de la Edad: De 44 a 87 años, Trabajador de la Salud, Vacunado, Presencia de Síntomas, Fiebre, Tos, Dolor Muscular, Dificultad para respirar, Perdida del Olfato, Diabetes Mellitus II; ii de imagen: Puntaje de Severidad, % área afectada y, iii. de laboratorio: Prueba de Antígeno, Monocitos, Eosinófilos, Inmunoglobulina M, Proteína C Reactiva, Linfocitos totales.

Se ejecutaron dos modelos multivariados de regresión logística, con oportunidad de observar el comportamiento de los coeficientes (B) y de las ODDS RATIO y sus respectivos IC95%. Para obtener el MODELO GLOBAL O SATURADO, la primera ejecución fue a través del método ENTER y para obtener el MODELO ESPECÍFICO, el segundo fue a través del método de WALD (hacia adelante).

Ambos modelos (GLOBAL y ESPECIFICO) incluyeron a los 247 sujetos en el estudio, pero las estimaciones se ejecutaron para el 51.8% (n = 128) de los sujetos, observándose 48.2% (n = 119) de los sujetos sin información.

Ambos modelos clasifican adecuadamente al 95% de los sujetos con COVID19, y al 97.1% de los sujetos sin COVID-19.

MODELO GLOBAL O SATURADO: (CUADRO 10)

Para la valoración del *ajuste del modelo*, se reportaron los coeficientes de determinación generalizados: R Cuadrado de Cox y Snell y la R Cuadrada de Nagelkerke.

El coeficiente de determinación generalizado de la R Cuadrado de Cox y Snell, indica que la proporción de la varianza de la PCR (variable dependiente) explicada por las variables independientes incluidas, sugiere que en conjunto explican el 67% del modelo (R Cuadrado de Cox y Snell: 0.665) ; en forma complementaria, la R Cuadrada de Nagelkerke, indica que

las variables independientes explican el 90% de la varianza del modelo (R Cuadrado de Nagelkerke: 0.90).

Para valorar la **bondad de ajuste** del modelo, se utilizó la prueba de Hosmer-Lemeshow, la cual permite compara los valores esperados con los valores observados. La prueba sugiere que este modelo no ajusta bien, toda vez que es estadísticamente significativa (Prueba de Hosmer y Lemeshow: $\chi^2 = 28.183$, $p = 0.000$). El modelo multivariado sugiere que:

Entre las variables cuyos intervalos de confianza rebazaron el valor de no efecto (1) y fueron relevantes estadísticamente ($p \leq 0.05$) se observo:

- La **proteína c reactiva**, sugiere que aquellos sujetos que tienen niveles de **0.01 a 0.35** en comparación a los que tienen **0.37 a 52**, tienen menor riesgo de presentar COVID-19. Los IC95% son estrechos y tiende hacia el valor de no efecto o nulo (1).
- Los sujetos con bajas concentraciones (de 0 a 0.60) de **monocitos totales**, tienen un riesgo de 0.28 veces de presentar COVID-19 (IC95% = 0.098 a 0.44) en comparación a los que tienen altas concentraciones (de 0.70 a 1.20). Los IC95% son estrechos y tiende hacia el valor de no efecto o nulo (1).

Entre las variables cuyos intervalos de confianza rebazaron el valor de no efecto (1) y no fueron relevantes estadísticamente ($p \geq 0.05$) se observo:

- Los sujetos que tienen edad entre 28 a 43 años, tienen un riesgo de 2.045 de presentar COVID-19, mientras que los que tienen de 44 a 87 años, tienen un riesgo de 5 veces más de presentar COVID-19. Los IC95% son amplios y el valor inferior tiende hacia el valor de no efecto o nulo (1).
- El ser trabajador de la salud, sugiere que no hay efecto en el riesgo potencial de presentar COVID-19. Los IC95% son amplios y cruzan el valor de no efecto o nulo (1).
- Los niveles de IgM, sugieren que los sujetos que tienen niveles mayores de 0.18 a 42.16 en comparación a los que tienen niveles de 0 a 0.17, tienen 1.5 veces más de

posibilidad de presentar COVID-19. Los IC95% cruzan el valor de no efecto o nulo (1).

- Los niveles de linfocitos totales, indican que los sujetos que tienen niveles de 0.30 a 1.50, en comparación a los que tienen de 1.60 a 3.80, tienen 1.54 veces más de posibilidad de presentar COVID-19. Los IC95% cruzan el valor de no efecto o nulo (1).
- Los sujetos que presentaron diabetes mellitus II, tienen 1.28 veces más de presentar COVID-19. Los IC95% cruzan el valor de no efecto o nulo (1).
- Los sujetos que presentaron fiebre, tienen 1.42 veces más de presentar COVID-19. Los IC95% cruzan el valor de no efecto o nulo (1).
- Los sujetos que presentaron tos, tienen 1.91 veces más de presentar COVID-19. Los IC95% cruzan el valor de no efecto o nulo (1).
- Los sujetos que presentaron dolor muscular, sugiere que no es un factor de riesgo, sin embargo, los IC95% cruzan el valor de no efecto o nulo (1).
- Los sujetos que presentaron pérdida del olfato, tienen 4 veces más de presentar COVID-19. Los IC95% no solo cruzan el valor de no efecto o nulo (1), sino que son amplios.

CUADRO 10. METODO ENTER. MODELO MULTIVARIADO DE REGRESIÓN LÓGISTICA () EN 247 SUJETOS ATENDIDOS EN EL SERVICIO DE OTORRINOLARINGOLOGÍA, EN EL HOSPITAL DR. MANUEL GEA GONZÁLEZ DE JULIO 2021 A DICIEMBRE DEL 2022

Variables de Estudio	Prueba de Wald Nivel de Significancia	Odss Ratio IC95%
Edad (De 28 a 43 años)	0.221 0.638	2.045 0.10 a 40.36
Edad (EFECTO De 44 a 87 años)(1)	0.910 0.340	4.72 0.194 a 115.149
Trabajador de la Salud(1)	0.003 0.955	1.08 0.061 a 19.516
C_ReactiveProtein_3(1)	0.084 0.772	0.69 0.058 a 8.248
IgMSARSCoV2TTOTAL_2(1)	1.495 0.221	4.95 0.381 a 64.590
Lymphocytes_Total_2(1)	0.009 0.923	0.89 0.093 a 8.589
Monocytes_Total(1)	2.206 0.0223	6.925 0.539 a 89.01
Prueba de Antigeno(1)	23.753 0.000	2438 105.90 a 56122.07
Diabetes Mellitus II	0.013 0.910	1.28 0.017 a 98.442
Fiebre	0.066 0.797	1.42 0.096 a 21.086
Tos	0.314 0.575	1.91 0.198 a 18.57
Dolor Muscular	0.005 0.944	0.92 0.094 a 8.99
Perdida del Olfato	0.054 0.817	3.68 0.0 a 230425.47
Constante	5.506 0.019	

OBSERVACIONES:

- Variable Dependiente: PCR_Investiga2 (Dummy)
- Variables en la ecuación: a. Variables especificadas en el paso 1: C_ReactiveProtein_3, IgMSARSCoV2TTOTAL_2, Lymphocytes_Total_2, Monocytes_Total, Prueba de Antigeno, Edad (EFECTO De 28 a 43 años), Edad (EFECTO De 44 a 87 años), Trabajador de la Salud, Diabetes, Fiebre, Tos, Dolor Muscular, Perdida del olfato.
- Metodo: Enter
- R Cuadrado de Cox y Snell: 0.674
- R Cuadrado de Nagelkerke: 0.90
- Prueba de Hosmer y Lemeshow: $X^2= 28.183$, $p = 0.0.000$

MODELO ESPECÍFICO. METODO DE WALD:

Para la valoración del *ajuste del modelo*, se reportaron los coeficientes de determinación generalizados: R Cuadrado de Cox y Snell y la R Cuadrada de Nagelkerke. **(CUADRO 11)**

El coeficiente de determinación generalizado de la R Cuadrado de Cox y Snell, indica que la proporción de la varianza de la PCR (variable dependiente) explicada por las variables independientes incluidas, sugiere que en conjunto explican el 67% del modelo (R Cuadrado de Cox y Snell: 0.665) ; en forma complementaria, la R Cuadrada de Nagelkerke, indica que las variables independientes explican el 89% de la varianza del modelo (R Cuadrado de Nagelkerke: 0.888). **(CUADRO 11)**

Para valorar la *bondad de ajuste* del modelo, se utilizó la prueba de Hosmer-Lemeshow, la cual permite compara los valores esperados con los valores observados. La prueba sugiere que este modelo sí ajusta bien, toda vez que no es estadísticamente significativa (Prueba de Hosmer y Lemeshow: $X^2 = 0.124$, $p = 0.940$). **(CUADRO 11)**

⇒ El modelo multivariado sugiere que los sujetos con altas concentraciones (de 0.70 a 1.20) de monocytos totales, tienen un riesgo 12 veces más de presentar COVID-19 (IC95% = 1.10 a 126.29) en comparación a los que tienen bajas concentraciones (De 0 a 0.60); y los sujetos que presentaron una prueba positiva de antígeno, tienen un riesgo de 1131.78 veces más de presentar COVID-19, (IC95% = 106.57 a 12018.58), en comparación a los que tuvieron una prueba negativa.

CUADRO 11. MODELO MULTIVARIADO DE REGRESIÓN LÓGICA (METODO WALD) EN 247 SUJETOS ATENDIDOS EN EL SERVICIO DE OTORRINOLARINGOLOGÍA, EN EL HOSPITAL DR. MANUEL GEA GONZÁLEZ DE JULIO 2021 A DICIEMBRE DEL 2022

Variables de Estudio	Prueba de Wald Nivel de Significancia	Odss Ratio IC95%
Monocytes_Total(1)	4.19 0.041	11.80 1.10 a 126.29
Prueba de Antígeno(1)	34.02 0.0000	1131.78 106.57 a 12018.58
Constante	16.51 0.0000	

OBSERVACIONES:

- Variable Dependiente: PCR_Investiga2 (Dummy)
- Variables que no están en la ecuación: a. Variables especificadas en el paso 1: C_ReactiveProtein_3, IgMSARSCoV2TTOTAL_2, Lymphocytes_Total_2, Edad (EFECTO De 28 a 43 años), Edad (EFECTO De 44 a 87 años), Trabajador de la Salud, Diabetes, Fiebre, Tos, Dolor Muscular, Perdida del olfato.
- WALD (Avanzar por pasos)
- R Cuadrado de Cox y Snell: 0.665
- R Cuadrado de Nagelkerke: 0.888
- Prueba de Hosmer y Lemeshow: $X^2= 0.124$, $p = 0.940$

XV. DISCUSIÓN

Ante la emergencia sanitaria causada por el surgimiento del virus SARS-CoV-2, como parte de las estrategias para enfrentar la pandemia de COVID-19, y particularmente debido a las limitaciones en la disponibilidad y desempeño de pruebas diagnósticas, en varios países se fueron desarrollando e implementando modelos diagnósticos de predicción de infección por SARS-CoV-2 con el uso de Aprendizaje Automatizado (Machine Learning) e Inteligencia Artificial para la toma de decisiones clínicas y epidemiológicas; el mismo escenario y estrategias se consideraron necesarias en nuestro Hospital y se planteó realizar este protocolo de estratificación de riesgo para infección por SARS-CoV-2. (204,205, 208-226).

En varias publicaciones se identificaron variables epidemiológicas, clínicas, de laboratorio e imagen potencialmente útiles para la construcción de modelos predictivos para el diagnóstico y/o para la severidad de la enfermedad de COVID-19, las cuales fueron consideradas para evaluación y construcción del modelo desarrollado. (208-226)

Al igual que la mayoría de los modelos desarrollados, el modelo se basó en variables multimodales con elementos tanto clínicos, epidemiológicos, de imagen y de laboratorio disponibles y con rápida obtención de resultados. (208-219)

La mayor edad en casos con resultado positivo de la prueba de PCR de SARS-CoV-2 (41.6 años promedio vs 37.7 en este estudio) es consistente con lo reportado en otros estudios; la edad promedio de sujetos evaluados de 40 años (con IC95% 37.80 a 42.34) refleja el grupo de edad de la población activa expuesta durante la pandemia. (204,206,207)

Una característica de este estudio es que el 71.2% de los sujetos incluidos fueron trabajadores del ámbito de la salud, considerados en los criterios de selección, con exposición continua durante la pandemia tanto en ambientes hospitalarios como extrahospitalarios y reclutados en su mayoría en los servicios de consulta externa; el ser trabajador de la salud se ha reportado como elemento de riesgo para esta enfermedad. (6)

El 95.5% de los reclutados tenían una vacuna contra el SARS-COV2, lo que es consistente teniendo en consideración que el reclutamiento para este estudio inició en julio 2021 y en México se inició la vacunación 7 meses previos (diciembre 2020).

Entre los factores de riesgo notificados, el 65.7% identificaron haber tenido contacto con personas con COVID-19, lo que fue identificado desde los primeros reportes del surgimiento de esta pandemia. (2,6)

La presentación clínica difiere a lo inicialmente reportado particularmente en lo referente a la frecuencia de fiebre, que en los reportes iniciales era uno de los síntomas más frecuentes, mientras que en este estudio se presentó con más frecuencia cefalea en 60% y fiebre solo en 25% de los casos, esto en parte puede ser explicado por la aparición de variantes de virus durante el curso de la pandemia con curso clínico distinto al inicial, la respuesta inmunológica modificada debido a la vacunación o infecciones previas y al diagnóstico temprano dado la población de estudio de predominio de trabajadores de la salud. (35,36)

En este estudio, el 45.6% de los reclutados fueron identificados con COVID-19, consistente con otros reportes con prevalencias altas durante las denominadas “olas” de enfermedad, mayores de 40% en sujetos sintomáticos durante las primeras olas de la pandemia. (6,204) A lo largo del estudio, el 8.4% de pacientes reclutados fueron identificados con neumonía, con una prevalencia mayor (37%) en la primera fase del estudio de julio a diciembre de 2021, consistente con lo inicialmente reportado, y una menor prevalencia (7%) durante el reclutamiento en los meses de enero a julio del año 2022, dada la aparición de cepas con menos propensión de afectar el tracto respiratorio inferior y posiblemente por el incremento de población vacunada con una o más dosis. (45,46)

Consistente con lo reportado de que los pacientes con COVID-19 tienden a tener recuentos normales o disminuidos de leucocitos, frecuentemente acompañados de linfopenia,

también en este estudio se encontraron valores promedio de linfocitos totales de 1.5 (IC95% 1.34 a 1.66) para el grupo con COVID-19 vs 1.7 (IC95% 1.56 a 1.83) para el grupo sin COVID-19. (96,97)

También de manera significativa se observó un incremento en el grupo COVID-19 de los monocitos totales 0.63 (IC95% 0.59 a 0.69) vs 0.48 (IC95% 0.44 a 0.52) que en otro estudio similar se plantea con un posible biomarcador de utilidad diagnóstica para diferenciar COVID-19 de otras condiciones. (208)

En el análisis bivariado de las variables demográfica, clínicas de laboratorio y de imagen en relación al umbral de ciclos (Cycle threshold) de PCR SARS-CoV-2, se identificaron elementos clínica y estadísticamente relevantes para “entrenar” y “probar” el modelo, que incluyen la edad, el número de vacunas, los linfocitos totales, los monocitos totales y los eosinófilos totales, el ser trabajador de salud, la vacunación, la presencia de síntomas, fiebre, tos, mialgias, pérdida del olfato, otalgia, diabetes Mellitus, neumonía por tomografía computada, y la prueba de antígeno para SARS-CoV-2, consistente con lo reportado en otros estudios de modelos predictivos diagnósticos para COVID-19 generados con ayuda de algoritmos de inteligencia artificial así como en revisiones y revisiones sistemáticas de estos modelos. (208-219, 220-226)

En la 1era etapa de reclutamiento, de julio a diciembre del 2021, las variables que resultaron significativos a nivel de significancia de 0.10 fueron tos, monocitos totales, peso, IgM, % de área afectada en la TC, proteína C reactiva, fatiga e hiposmia; similar a otros reportes. (213-215)

Durante la 1era etapa del protocolo y desarrollo del modelo de prueba destacó como una de las variables el % de área afectada determinada por el algoritmo de Inteligencia Artificial empleado, lo que también se ha destacado como de utilidad en otros estudios. (216,218)

En el análisis multivariado se observó un cambio en la importancia relativa de las variables en el modelo de entrenamiento y el modelo final ya incluyendo los datos de la segunda etapa de reclutamiento, en el que los predictores principales fueron la prueba de antígeno, los monocitos totales, la proteína C reactiva y la hiposmia, aun siendo las mismas variables consideradas en los diferentes modelos de regresión, lo que refleja la capacidad de adaptación al cambio de estos algoritmos para generar modelos predictivos. (208-226)

Los modelos inicialmente explorados que solo consideraban variables clínicas o de laboratorio no convergieron a un algoritmo predictivo (intercepto de 0.99 y de 0.94 respectivamente), a diferencia de los modelos que incluyeron todas las categorías diagnósticas, indicando que las variables de estas categorías son complementarias. (208-226)

Con objeto de simplificar el modelo a uno de componentes mínimos, se evaluó eliminar entre otras variables los estudios de imagen, dada la menor frecuencia actual de cepas causantes de neumonía, resultando aún un modelo explicativo con significancia estadística, lo que también ha sido considerado en otras publicaciones (213-205).

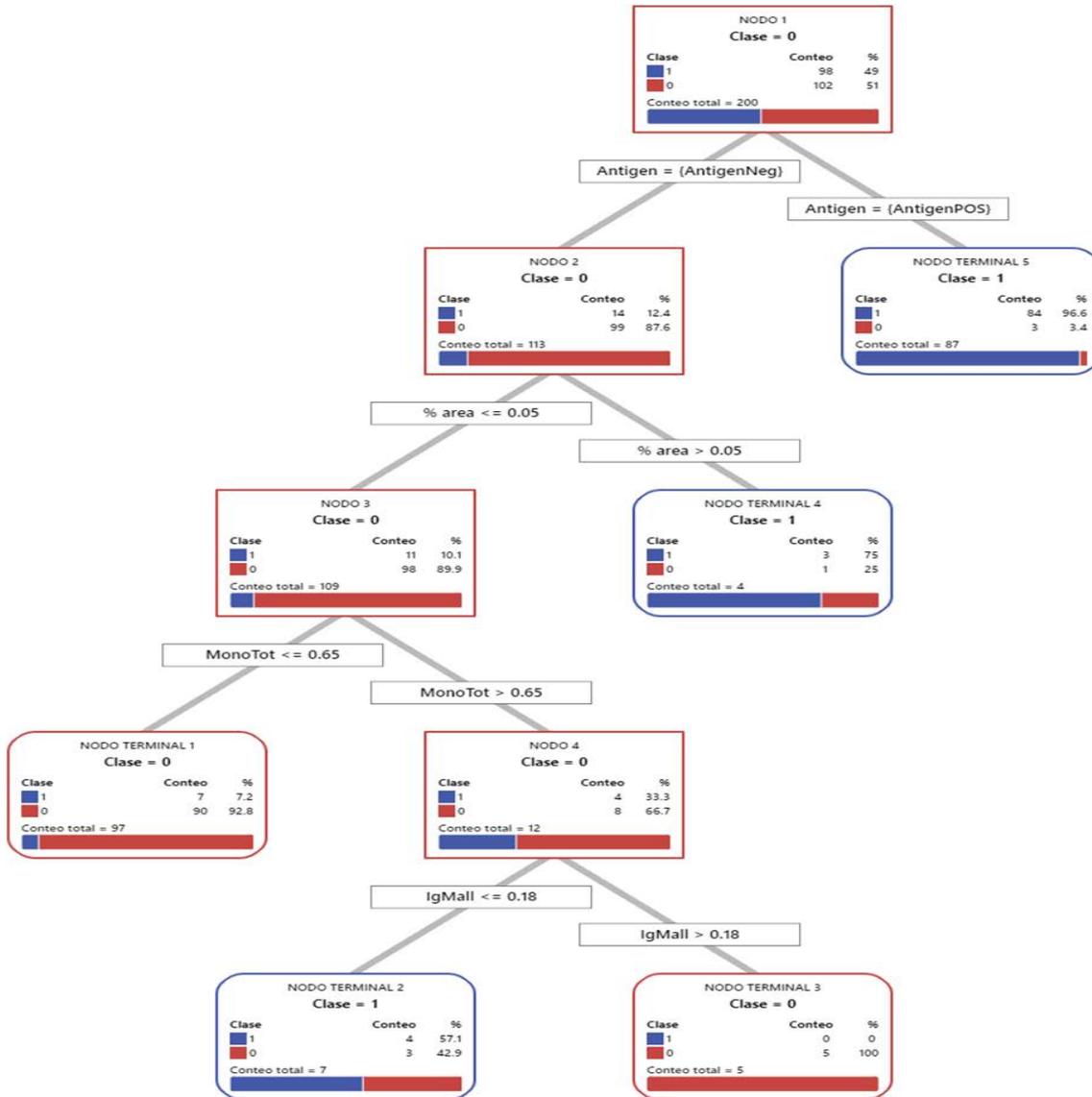
También se generó un modelo sin prueba de antígeno, con fines exploratorios y de comparabilidad con los modelos inicialmente reportados en que no se incluyó esta variable, siendo posible generar un modelo predictivo que se ajusta y es capaz de explicar el 25% de la variabilidad de la variable de interés (RT-PCR vs SARS-CoV-2). (206-208)

Estos modelos predictivos, no solo han sido útiles en cuanto a la oportunidad de predecir el resultado de la PCR, sino que, dado la sensibilidad alrededor de 85% de esta prueba, en casos de resultados negativos en situaciones clínicas discordantes, existe evidencia que este resultado debe ser interpretado con precaución y estos modelos pueden ayudar a identificar aquellos casos susceptibles a repetir la prueba. (214, 226)

Los paquetes estadísticos utilizados proveen diferentes herramientas complementarias para la construcción de estos algoritmos diagnósticos como la clasificación CART de nodos, además de la generación de modelos de regresión, que pueden ser particularmente útiles en casos de resultados falsos negativos. (208-226) **(FIGURA 32)**

Dado que está reportado que los títulos infecciosos virales de las muestras nasofaríngeas y los valores umbrales (Ct) de la PCR en tiempo real vs SARS-CoV-2, se correlacionan inversamente, y no se detectaron virus con capacidad infecciosa cuando el valor de Ct excedía de 30, se determinó para este estudio utilizar este punto de corte tanto para considerar los casos como positivos o negativos para COVID-19 como para determinar su transmisibilidad. (227)

FIGURA 32. DIAGRAMA CART DE ÁRBOL ÓPTIMO



XVI. LIMITACIONES DEL ESTUDIO (RIESGO DE SESGO)

Se identificaron diferentes riesgos de sesgo, que incluyen principalmente heterogeneidad en la población estudiada y en la disponibilidad temporal de algunas pruebas diagnósticas que disminuyó la cantidad de casos con pruebas completas.

La población incluida es heterogénea debido a varios factores, de entre ellos los principales incluyen que 71% de la población reclutada fueron trabajadores de la salud principalmente reclutados en la consulta externa y 29% pacientes externos reclutados tanto en la consulta externa como en el departamento de urgencias.

También se identifica que la mayoría de los trabajadores de salud reclutados corresponden a adultos jóvenes dado que los trabajadores de salud de más de 60 años fueron a resguardo durante los primeros meses de la pandemia hasta su vacunación y reincorporación, lo que explica al menos en parte la menor edad promedio (40 años) de los pacientes reclutados comparado a otros estudios similares publicados con edad promedio mayor de 50 años.

Atribuible a la evolución de la enfermedad derivado de las mutaciones del virus observadas durante la etapa de reclutamiento, existieron diferentes cepas circulantes que determino heterogeneidad en el comportamiento biológico y presentación clínica.

Otro sesgo posible es la inclusión y evaluación con presentación clínica más temprana en trabajadores de la salud.

En todos los casos se empleó como estándar de referencia diagnóstica las cuentas de ciclos de RT-PCR vs SARS-CoV-2.

Una de las limitantes más importantes y causante de sesgo es que no a todos los individuos reclutados se les pudieron realizar todas las pruebas diagnósticas consideradas como variables de estudio, debido a la disponibilidad de las mismas, particularmente la prueba de

antígeno y la evaluación tomográfica evaluada mediante Inteligencia Artificial, lo que determinó una reducción del número efectivo de casos incluidos para el desarrollo de los modelos de regresión generados.

Con de la prueba de antígeno, el resto de las variables epidemiológicas, clínicas, de laboratorio o de imagen no detectan directamente la presencia de partículas del virus de SARS-CoV-2, el modelo generado y los otros constructos predictivos diagnósticos hasta ahora desarrollados, no tienen la misma potencia diagnóstica que las pruebas moleculares; sin embargo, se han reportado que la combinación de elementos diagnósticos muestran adecuada sensibilidad y especificidad para predecir el resultado de la RT-PCR para SARS-CoV-2. (218,227)

Nuestros datos en conjunto, sugieren un impacto del error aleatorio, debido al número de sujetos en estudio, fundamentalmente por la ausencia de información en diversas variables de laboratorio de interés.

En el caso del error sistemático, ya notificado en los párrafos anteriores, el potencial sesgo de clasificación “no diferencial” y en conjunto con el error aleatorio, muestran que el efecto de las estimaciones presentadas se observan con subestimación o tendencia hacia el valor nulo (1), y los IC95% son amplios, pudiendo cruzar la línea de no efecto. Ello implica, no necesariamente que nuestros resultados sean “espurios o falsos”, pero sí la pertinencia de interpretarlos con cuidado. El contraste de nuestros resultados con la evidencia disponible, nos indican que sí hay plausibilidad biológica y consistencia en los mismos.

XVII. CONCLUSIONES

IMPLICACIONES PARA LA PRÁCTICA CLÍNICA

Se cumplieron los objetivos generales y específicos primarios y secundarios del protocolo de investigación:

- a. En cuanto al objetivo general fue factible generar y validar Modelos de entrenamiento y de prueba predictivos del resultado de PCR para SARS-CoV-2 mediante Regresión Logística con los programas estadísticos SPSS, Minitab y R, en que se evaluó su validez, reproducibilidad y sensibilidad al cambio de estos modelos conformados por elementos epidemiológicos, clínicos, imagenológicos y de laboratorio, para identificar a sujetos en riesgo bajo, intermedio o alto de infección por SARS-CoV-2.
- b. En relación a los objetivos específicos primarios, se calculó una sensibilidad de 85.7%, y una especificidad de 97.1% del constructo clínico, epidemiológico, imagenológico y de laboratorio para el establecimiento de infección por SARS-CoV-2, teniendo como estándar de referencia la prueba molecular a través de RT-qPCR.
- c. Respecto a los objetivos secundarios se efectuó el cálculo de diferentes puntos de corte para la estratificación de riesgos para infección por SARS-CoV-2 a través de modelaje de curvas ROC, obteniéndose para el modelo de regresión CART un resultado de 0.87 con intervalo de confianza de 95% (0.8169-0.9322). Asimismo, se estableció un modelo de mínimos componentes, con máxima capacidad predictiva.

En base a los análisis de regresión, se generaron modelos adaptables al cambio, particularmente al requerimiento de inclusión o no de estudios de imagen en dichos modelos, manteniendo su capacidad predictiva.

Se generó un modelo con 12 predictores incluyendo elementos epidemiológicos, clínicos, de laboratorio, que explica 67% de la variación de la variable de interés (Rt-PCR SARS-CoV-2); obteniendo una curva ROC de la prueba de 0.91.

Se generó un modelo de componentes mínimos que explica el 66% de la variación de la variable de interés, en que se realizaron los cálculos de sensibilidad de 85.7%, especificidad de 97%, generando una curva ROC de la prueba de 0.87.

Fue posible también generar en R un modelo predictivo significativo ($p=0.009$) con predictores sin considerar realizar estudios de imagen y un modelo mínimo de componentes en Minitab en el que es posible calcular el riesgo en base al porcentaje de ajuste del modelo de predicción.

El análisis muestra que los diferentes elementos diagnósticos del constructo son complementarios. Destaca la prueba de antígeno como variable de importancia para el modelo.

El análisis de Inteligencia artificial de los estudios tomográficos, particularmente el puntaje de severidad fue de utilidad para la construcción del modelo de prueba predictivo.

Como aportación, se identificaron puntos de corte de decisión para los predictores de laboratorio para este modelo de predicción del resultado de la PCR vs SARs-cOv-2:

Predictor de Laboratorio	Punto de Corte
Monocitos	> de $0.65 \cdot 10^3/\mu\text{L}$
Inmunoglobulina M vs SARS-CoV-2	> 0.18
Proteína C Reactiva	> 0.36 mg/dl
Linfocitos totales	< $1.5 \cdot 10^3/\mu\text{L}$
% área afectada	> 0.05%

Estos modelos predictivos permiten en diferentes escenarios y con los recursos disponibles, la toma de decisiones relevantes y oportunas tanto a nivel clínico, como hospitalario y comunitario, que de hecho fueron utilizados en diferentes instituciones y países para enfrentar en su inicio esta grave pandemia.

IMPLICACIONES PARA LAS DIRECCIONES FUTURAS DE INVESTIGACIÓN

Los modelos predictivos de regresión conformados por diversos elementos se han demostrado como útiles para la predicción del resultado de la PCR para SARS-CoV-2, siendo necesario también identificar otros elementos útiles para el diagnóstico y la severidad de la enfermedad, particularmente dada la tendencia de surgimiento de nuevas variantes del virus.

La incorporación de inteligencia artificial al diagnóstico de ésta y posibles nuevas epidemias debe continuar evaluándose en subsecuentes protocolos. Es altamente probable, que con la conceptualización de apertura, compartir los datos y la colaboración entre los profesionales de la salud se puedan construir bases de datos que permitan un reanálisis de los datos y que posibiliten continuar contestando las preguntas que siguen pendientes de contestar.

Los programas estadísticos proveen herramientas poderosas que pueden resultar muy valiosas para el desarrollo de algoritmos diagnósticos y terapéuticos en diferentes escenarios clínicos, lo cual debe continuar evaluándose. La minería de datos rebazan es una acción multidisciplinaria que rápidamente debe evolucionar con la colaboración de los diversos servicios clínicos, con oportunidad de explotar la información que estamos seguros impactarán en la prevención de riesgos, en esta y próximas pandemias similares.

XVIII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

(Acorde a los lineamientos del Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas – Normas de Vancouver)

1. Zhu N, Zhang D, Wang Wet al (2019) A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019. N Engl J Med:2020
2. Li Q, Guan X, Wu P, Wang X, Zhou L, Tong Y, Ren R, Leung KSM, Lau EHY, Wong JY, Xing X, Xiang N, Wu Y, Li C, Chen Q, Li D, Liu T, Zhao J, Liu M, Tu W, Chen C, Jin L, Yang R, Wang Q, Zhou S, Wang R, Liu H, Luo Y, Liu Y, Shao G, Li H, Tao Z, Yang Y, Deng Z, Liu B, Ma Z, Zhang Y, Shi G, Lam TTY, Wu JT, Gao GF, Cowling BJ, Yang B, Leung GM, Feng Z (2020) Early transmission dynamics in Wuhan, China, of novel coronavirus-infected pneumonia. N Engl J Med 382:1199–1207.
3. Chan JF, Yuan S, Kok KH et al (2020) A familial cluster of pneumonia associated with the 2019 novel coronavirus indicating person-to-person transmission: a study of a family cluster. Lancet 395:514–523
4. Phan LT, Nguyen TV, Luong QC, Nguyen TV, Nguyen HT, le HQ, Nguyen TT, Cao TM, Pham QD (2020) Importation and human-to human transmission of a novel coronavirus in Vietnam. N Engl J Med 382(9):872–874
5. Control CfD. China-WHO new coronavirus pneumonia (COVID- 19) joint inspection report. 2020. <http://www.nhc.gov.cn/jkj/s3578/202002/87fd92510d094e4b9bad597608f5cc2c.shtml> (accessed June. 20,2020)
6. Guan W-J, Ni Z-Y, Hu Y, Liang WH, Ou CQ, He JX, Liu L, Shan H, Lei CL, Hui DSC, du B, Li LJ, Zeng G, Yuen KY, Chen RC, Tang CL, Wang T, Chen PY, Xiang J, Li SY, Wang JL, Liang ZJ, Peng YX, Wei L, Liu Y, Hu YH, Peng P, Wang JM, Liu JY, Chen Z, Li G, Zheng ZJ, Qiu SQ, Luo J, Ye CJ, Zhu SY, Zhong NS (2020) Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. N Engl J Med. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2002032>

7. China NHCotPsRo (2020) New coronavirus pneumonia prevention and control program (seventh trial edition).(in Chinese). <http://www.nhc.gov.cn/xcs/zhengcwj/202002/3b09b894ac9b4204a79db5b8912d4440.shtml>
8. Special Expert Group for Control of the Epidemic of Novel Coronavirus Pneumonia of the Chinese Preventive Medicine A (2020) An update on the epidemiological characteristics of novel coronavirus pneumonia (COVID-19). *Zhonghua Liu Xing Bing Xue Za Zhi = Zhonghua Liuxingbingxue Zazhi* 41(2):139–144
9. (2020) The new coronavirus can live for up to five days in the high risk areas of home. (in Chinese). <https://wxn.qq.com/cmsid/20200206A0FJMS00>
10. Tong Z-D, Tang A, Li K-F, Li P, Wang HL, Yi JP, Zhang YL, Yan JB (2020) Potential presymptomatic transmission of SARS-CoV-2, Zhejiang Province, China, 2020. *Emerg Infect Dis* 26, 26(5).<https://doi.org/10.3201/eid2605.200198>
11. Rothe C, SchunkM, Sothmann P, Bretzel G, Froeschl G, Wallrauch C, Zimmer T, Thiel V, Janke C, Guggemos W, Seilmaier M, Drosten C, Vollmar P, Zwirgmaier K, Zange S, Wölfel R, Hoelscher M (2020) Transmission of 2019-nCoV infection from an asymptomatic contact in Germany. *N Engl J Med* 382:970–971
12. Mahase E (2020) China coronavirus: mild but infectious cases may make it hard to control outbreak, report warns. *BMJ* 368:m325
13. Wang F-S, Zhang C (2020) What to do next to control the 2019- nCoV epidemic? *Lancet* (London, England) 395(10222):391–393

14. Times G (2020) Is SARS-CoV-2 spread to long distance by aerosols? (in Chinese).
<https://tech.huanqiu.com/article/3wyl6e1mqb1>
15. economics fa (2020) Travel distances of hundreds of meters! What is an aerosol? (in Chinese).
<https://m.21jingji.com/article/20200209/herald/c16daaf45743f6e479e70517cf816744.html>
16. China. NHCotPsRo (2020) What is aerosol transmission, can you still open the window after ventilation?[popular knowledge of novel coronavirus].
<http://www.nhc.gov.cn/xcs/kpzs/202002/81b67a34e1e34154be11c30f0749dcdf.shtml>
I (accessed June 20th, 2020)
17. Organization (2020) WH. Question and answer on coronaviruses. www.who.int/news-room/q-a-detail/q-a-coronaviruses. (accessed June 20th, 2020)
18. Holshue ML, DeBolt C, Lindquist S, Lofy KH, Wiesman J, Bruce H, Spitters C, Ericson K, Wilkerson S, Tural A, Diaz G, Cohn A, Fox L, Patel A, Gerber SI, Kim L, Tong S, Lu X, Lindstrom S, Pallansch MA, Weldon WC, Biggs HM, Uyeki TM, Pillai SK, Washington State 2019-nCoV Case Investigation Team (2020) First case of 2019 novel coronavirus in the United States. *N Engl J Med* 382:929–936
19. Gao QY, Chen YX, Fang JY (2020) 2019 novel coronavirus infection and gastrointestinal tract. *J Dig Dis* 21:125–126
20. Xiao F, Tang M, Zheng X, et al. Evidence for gastrointestinal infection of SARS-CoV-2. *medRxiv* 2020: 2020.02.17.20023721

21. Huaping Zhu LW, Fang C, Peng S, Zhang L, Chang G, Xia S, Zhou W (2020) Clinical analysis of 10 neonates born to mothers with 2019-nCoV pneumonia. *translational pediatrics*
22. Chen H, Guo J, Wang C, Luo F, Yu X, Zhang W, Li J, Zhao D, Xu D, Gong Q, Liao J, Yang H, Hou W, Zhang Y (2020) Clinical characteristics and intrauterine vertical transmission potential of COVID-19 infection in nine pregnant women: a retrospective review of medical records. *Lancet* 395:809–815
23. Qiao J (2020) What are the risks of COVID-19 infection in pregnant women? *Lancet*
24. Rasmussen SA, Smulian JC, Lednicky JA, Wen TS, Jamieson DJ (2020) Coronavirus disease 2019 (COVID-19) and pregnancy: what obstetricians need to know. *Am J Obstet Gynecol* S0002-9378(20):30197–30196
25. China. NHCotPsRo (2020) National Health Commission Press Conference. Beijing, February 4, 2020. <http://www.nhc.gov.cn/zhus/zbwqhg/wqhg.shtml> (accessed June, 18th, 2020)
26. Novel Coronavirus Pneumonia Emergency Response Epidemiology T (2020) The epidemiological characteristics of an outbreak of 2019 novel coronavirus diseases (COVID-19) in China. *Zhonghua Liu Xing Bing Xue Za Zhi* 41(2):145–151
27. Yu J, Ouyang W, Chua M, Xie C (2020) SARS-CoV-2 transmission in cancer patients of a tertiary hospital in Wuhan
28. Lei, S.; Jiang, F.; Su, W.; Chen, C.; Chen, J.; Mei, W.; Zhan, L.Y.; Jia, Y.; Zhang, L.; Liu, D.; et al. Clinical characteristics and outcomes of patients undergoing surgeries during the incubation period of COVID-19 infection. *EClinicalMedicine* 2020, 21, 100331

29. Guan, W.-J.; Ni, Z.-Y.; Hu, Y.; Liang, W.-H.; Ou, C.-Q.; He, J.-X.; Liu, L.; Shan, H.; Lei, C.-L.; Hui, D.S.; et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N. Engl. J. Med.* 2020, 382, 1708–1720.
30. Xie, J.; Tong, Z.; Guan, X.; Du, B.; Qiu, H. Clinical Characteristics of Patients Who Died of Coronavirus Disease 2019 in China. *JAMA Netw. Open* 2020, 3, e205619
31. Wang, Z.; Chen, X.; Lu, Y.; Chen, F.; Zhang, W. Clinical characteristics and therapeutic procedure for four cases with 2019 novel coronavirus pneumonia receiving combined Chinese and Western medicine treatment. *Biosci. Trends* 2020, 14, 64–68
32. Kim, E.S.; Chin, B.S.; Kang, C.K.; Kim, N.J.; Kang, Y.M.; Choi, J.-P.; Oh, D.H.; Kim, J.-H.; Koh, B.; Kim, S.E.; et al. Clinical Course and Outcomes of Patients with Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Infection: A Preliminary Report of the First 28 Patients from the Korean Cohort Study on COVID-19. *J. Korean Med. Sci.* 2020, 35, e142
33. Tu, H.; Tu, S.; Gao, S.; Shao, A.; Sheng, J. Current epidemiological and clinical features of COVID-19; a global perspective from China. *J. Infect.* 2020
34. Shi, F.; Yu, Q.; Huang, W.; Tan, C. 2019 Novel Coronavirus (COVID-19) Pneumonia with Hemoptysis as the Initial Symptom: Ct and Clinical Features. *Korean J. Radiol.* 2020, 21, 537–540
35. Huang, C.; Wang, Y.; Li, X.; Ren, L.; Zhao, J.; Hu, Y.; Zhang, L.; Fan, G.; Xu, J.; Gu, X.; et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet* 2020, 395, 497–506

36. Tu, Y.-F.; Chien, C.-S.; Yarmishyn, A.; Lin, Y.-Y.; Luo, Y.-H.; Lin, Y.-T.; Lai, W.-Y.; Yang, D.-M.; Chou, S.-J.; Yang, Y.-P.; et al. A Review of SARS-CoV-2 and the Ongoing Clinical Trials. *Int. J. Mol. Sci.* 2020, 21, 2657
37. Fu, L.; Wang, B.; Yuan, T.; Chen, X.; Ao, Y.; Fitzpatrick, T.; Li, P.; Zhou, Y.; Lin, Y.-F.; Duan, Q.; et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 (COVID-19) in China: A systematic review and meta-analysis. *J. Infect.* 2020, 80, 656–665
38. Sun, P.; Qie, S.; Liu, Z.; Ren, J.; Li, K.; Xi, J. Clinical characteristics of hospitalized patients with SARS-CoV-2 infection: A single arm meta-analysis. *J. Med. Virol.* 2020, 92, 612–617
39. Qian, G.-Q.; Yang, N.-B.; Ding, F.; Ma, A.H.Y.; Wang, Z.-Y.; Shen, Y.-F.; Shi, C.-W.; Lian, X.; Chu, J.-G.; Chen, L.; et al. Epidemiologic and clinical characteristics of 91 hospitalized patients with COVID-19 in Zhejiang, China: A retrospective, multi-centre case series. *QJM Int. J. Med.* 2020
40. Xu, X.-W.; Wu, X.-X.; Jiang, X.-G.; Xu, K.-J.; Ying, L.-J.; Ma, C.-L.; Li, S.-B.; Wang, H.-Y.; Zhang, S.; Gao, H.-N.; et al. Clinical findings in a group of patients infected with the 2019 novel coronavirus (SARS-Cov-2) outside of Wuhan, China: Retrospective case series. *BMJ* 2020
41. Mi, B.; Chen, L.; Xiong, Y.; Xue, H.; Zhou, W.; Liu, G. Characteristics and Early Prognosis of COVID-19 Infection in Fracture Patients. *J. Bone Jt. Surg.-Am. Vol.* 2020, 102, 750–758
42. Wu, J.; Liu, J.; Zhao, X.; Liu, C.; Wang, W.; Wang, D.; Xu, W.; Zhang, C.; Yu, J.; Jiang, B.; et al. Clinical Characteristics of Imported Cases of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in Jiangsu Province: A Multicenter Descriptive Study. *Clin. Infect. Dis.* 2020

43. Wang, R.; Pan, M.; Zhang, X.; Han, M.; Fan, X.; Zhao, F.; Miao, M.; Xu, J.; Guan, M.; Deng, X.; et al. Epidemiological and clinical features of 125 Hospitalized Patients with COVID-19 in Fuyang, Anhui, China. *Int. J. Infect. Dis.* 2020, 95, 421–428
44. Yan, Y.; Shin, W.; Pang, Y.; Meng, Y.; Lai, J.; You, C.; Zhao, H.; Lester, E.; Wu, T.; Pang, C.H. The First 75 Days of Novel Coronavirus (SARS-CoV-2) Outbreak: Recent Advances, Prevention, and Treatment. *Int. J. Environ. Res. Public Health* 2020, 17, 2323
45. Tian, S.; Hu, N.; Lou, J.; Chen, K.; Kang, X.; Xiang, Z.; Chen, H.; Wang, D.; Liu, N.; Liu, D.; et al. Characteristics of COVID-19 infection in Beijing. *J. Infect.* 2020, 80, 401
46. Du, Y.; Tu, L.; Zhu, P.; Mu, M.; Wang, R.; Yang, P.; Wang, X.; Hu, C.; Ping, R.; Hu, P.; et al. Clinical Features of 85 Fatal Cases of COVID-19 from Wuhan: A Retrospective Observational Study. *SSRN Electron. J.* 2020, 201, 1372–1379
47. Zhou, C.; Gao, C.; Xie, Y.; Xu, M. COVID-19 with spontaneous pneumomediastinum. *Lancet Infect. Dis.* 2020, 20, 510
48. Wang, X.; Fang, J.; Zhu, Y.; Chen, L.; Ding, F.; Zhou, R.; Ge, L.; Wang, F.; Chen, Q.; Zhang, Y.; et al. Clinical characteristics of non-critically ill patients with novel coronavirus infection (COVID-19) in a Fangcang Hospital. *Clin. Microbiol. Infect.* 2020
49. Lo, I.L.; Lio, C.F.; Cheong, H.H.; Lei, C.; Cheong, T.H.; Zhong, X.; Tian, Y.; Sin, N.N. Evaluation of SARS-CoV-2 RNA shedding in clinical specimens and clinical characteristics of 10 patients with COVID-19 in Macau. *Int. J. Boil. Sci.* 2020, 16, 1698–1707
50. Sarzi-Puttini, P.; Giorgi, V.; Sirotti, S.; Marotto, D.; Ardizzone, S.; Rizzardini, G.; Antinori, S.; Galli, M. COVID-19, cytokines and immunosuppression: What can we learn from severe acute respiratory syndrome? *Clin. Exp. Rheumatol.* 2020, 38, 337–342.

51. Chen, G.; Wu, D.; Guo, W.; Cao, Y.; Huang, D.; Wang, H.; Wang, T.; Zhang, X.; Chen, H.; Yu, H.; et al. Clinical and immunological features of severe and moderate coronavirus disease 2019. *J. Clin. Investig.* 2020, 130, 2620–2629
52. Natoli, S.; Oliveira, V.; Calabresi, P.; Maia, L.F.; Pisani, A. Does SARS-Cov-2 invade the brain? Translational lessons from animal models. *Eur. J. Neurol.* 2020
53. Arabi, Y.M.; Balkhy, H.H.; Hayden, F.G.; Bouchama, A.; Luke, T.; Baillie, J.K.; Al-Omari, A.; Hajeer, A.H.; Senga, M.; Denison, M.R.; et al. Middle East Respiratory Syndrome. *N. Engl. J. Med.* 2017, 376, 584–594
54. Marc, D.; Dominique, J.F.; Brison, É.; Desjardins, J.; Meessen-Pinard, M.; Jacomy, H.; Talbot, P.J. *Human Coronavirus: Respiratory Pathogens Revisited as Infectious Neuroinvasive, Neurotropic, and Neurovirulent Agents*; CRC Press: Boca Raton, FL, USA, 2013; pp. 93–122.
55. Li, Y.-C.; Bai, W.-Z.; Hashikawa, T. The neuroinvasive potential of SARS-CoV2 may play a role in the respiratory failure of COVID-19 patients. *J. Med. Virol.* 2020, 92, 552–555
56. Asadi-Pooya, A.A.; Simani, L. Central nervous system manifestations of COVID-19: A systematic review. *J. Neurol. Sci.* 2020, 413, 116832
57. Butowt, R.; Bilinska, K. SARS-CoV-2: Olfaction, Brain Infection, and the Urgent Need for Clinical Samples Allowing Earlier Virus Detection. *ACS Chem. Neurosci.* 2020, 11, 1200–1203
58. Helms, J.; Kremer, S.; Merdji, H.; Clere-Jehl, R.; Schenck, M.; Kummerlen, C.; Collange, O.; Boulay, C.; Fafi-Kremer, S.; Ohana, M.; et al. Neurologic Features in Severe SARS-CoV-2 Infection. *N. Engl. J. Med.* 2020.

59. Wang, H.-Y.; Li, X.-L.; Yan, Z.-R.; Sun, X.-P.; Han, J.; Zhang, B.-W. Potential neurological symptoms of COVID-19. *Ther. Adv. Neurol. Disord.* 2020, 13.
60. Yin, R.; Feng, W.; Wang, T.; Chen, G.; Wu, T.; Chen, D.; Lv, T.; Xiang, D. Concomitant neurological symptoms observed in a patient diagnosed with coronavirus disease 2019. *J. Med. Virol.* 2020
61. Carod-Artal, F.J. Neurological complications of coronavirus and COVID-19. *Rev. Neurol.* 2020, 70, 311–322.
62. Dugue, R.; Cay-Martínez, K.C.; Thakur, K.T.; Garcia, J.A.; Chauhan, L.V.; Williams, S.H.; Briese, T.; Jain, K.; Foca, M.; McBrien, D.K.; et al. Neurologic manifestations in an infant with COVID-19. *Neurology* 2020.
63. Nathan, N.; Prevost, B.; Corvol, H. Atypical presentation of COVID-19 in young infants. *Lancet* 2020, 395, 148
64. Duong, L.; Xu, P.; Liu, A. Meningoencephalitis without Respiratory Failure in a Young Female Patient with COVID-19 Infection in Downtown Los Angeles, Early April 2020. *Brain Behav. Immun.* 2020
65. Gutiérrez-Ortiz, C.; Méndez, A.; Rodrigo-Rey, S.; Pedro-Murillo, E.S.; Bermejo Guerrero, L.; Gordo-Mañas, R.; De Aragón-Gómez, F.; Benito-León, J. Miller Fisher Syndrome and polyneuritis cranialis in COVID-19. *Neurology* 2020.
66. Filatov, A.; Sharma, P.; Hindi, F.; Espinosa, P.S. Neurological Complications of Coronavirus Disease. (COVID-19): Encephalopathy. *Cureus* 2020, 12, e7352.

67. Zhao, H.; Shen, D.; Zhou, H.; Liu, J.; Chen, S. Guillain-Barré syndrome associated with SARS-CoV-2 infection: Causality or coincidence? *Lancet Neurol.* 2020, 19, 383–384
68. Sedaghat, Z.; Karimi, N. Guillain Barre syndrome associated with COVID-19 infection: A case report *J. Clin. Neurosci.* 2020, 76, 233–235
69. Padroni, M.; Mastrangelo, V.; Asioli, G.M.; Pavolucci, L.; Abu-Rumeileh, S.; Piscaglia, M.G.; Querzani, P.; Callegarini, C.; Foschi, M. Guillain-Barré syndrome following COVID-19: New infection, old complication? *J. Neurol.* 2020, 1, 1–3.
70. Camdessanché, J.-P.; Morel, J.; Pozzetto, B.; Paul, S.; Tholance, Y.; Botelho-Nevers, E. COVID-19 may induce Guillain–Barré syndrome. *Rev. Neurol.* 2020, 176, 516–518
71. Gane, S.B.; Kelly, C.; Hopkins, C. Isolated sudden onset anosmia in COVID-19 infection. A novel syndrome? A novel syndrome? *Rhinology* 2020
72. Gautier, J.-F.; Ravussin, Y. A New Symptom of COVID-19: Loss of Taste and Smell. *Obesity* 2020, 28, 848
73. Xydakis, M.S.; Dehgani-Mobaraki, P.; Holbrook, E.H.; Geistho_, U.W.; Bauer, C.; Hautefort, C.; Herman, P.; Manley, G.T.; Lyon, D.M.; Hopkins, C. Smell and taste dysfunction in patients with COVID-19. *Lancet Infect. Dis.* 2020.
74. Tong, J.Y.; Wong, A.; Zhu, D.; Fastenberg, J.H.; Tham, T. The Prevalence of Olfactory and Gustatory Dysfunction in COVID-19 Patients: A Systematic Review and Meta-analysis. *Otolaryngol. Neck Surg.* 2020, 1, 9.
75. Soler, Z.M.; Patel, Z.M.; Turner, J.H.; Holbrook, E.H. A primer on viral-associated olfactory loss in the era of COVID-19. *Int. Forum Allergy Rhinol.* 2020.

76. Luers, J.C.; Rokohl,A.C.; Loreck,N.;Matos, P.A.W.;Augustin,M.;Dewald, F.; Klein, F.; Lehmann,C.;Heindl, L.M.
77. Olfactory and Gustatory Dysfunction in Coronavirus Disease 19 (COVID-19). *Clin. Infect. Dis.* 2020
78. Yan, C.H.; Faraji, F.; Bs, D.P.P.; Boone, C.E.; DeConde, A.S. Association of chemosensory dysfunction and COVID-19 in patients presenting with influenza-like symptoms. *Int. Forum Allergy Rhinol.* 2020.
79. Lechien, J.R.; Chiesa-Estomba, C.M.; De Siati, D.R.; Horoi, M.; Le Bon, S.D.; Rodriguez, A.; Dequanter, D.;
80. Blečić, S.; El Afia, F.; Distinguin, L.; et al. Olfactory and gustatory dysfunctions as a clinical presentation of mild-to-moderate forms of the coronavirus disease (COVID-19): A multicenter European study. *Eur. Arch. Oto-Rhino-Laryngol.* 2020, 1–11
81. Eliezer, M.; Hautefort, C.; Hamel, A.-L.; Verillaud, B.; Herman, P.; Houdart, E.; Eloit, C. Sudden and Complete Olfactory Loss Function as a Possible Symptom of COVID-19. *JAMA Otolaryngol. Neck Surg.* 2020
82. Hopkins, C.; Surda, P.; Kumar, N. Presentation of new onset anosmia during the COVID-19 pandemic. *Rhinology* 2020
83. Ottaviano, G.; Carecchio, M.; Scarpa, B.; Marchese-Ragona, R. Olfactory and rhinological evaluations in SARS-CoV-2 patients complaining of olfactory loss. *Rhinol. J.* 2020

84. Beltrán-Corbellini, Á.; Chico-García, J.L.; Martínez-Poles, J.; Rodríguez-Jorge, F.; Alonso-Cánovas, A. Reply to letter: Acute-onset smell and taste disorders in the context of Covid-19: A pilot multicenter PCR-based case-control study. *Eur. J. Neurol.* 2020
85. Moein, S.T.; Hashemian, S.M.; Mansourafshar, B.; Khorram-Tousi, A.; Tabarsi, P.; Doty, R.L. Smell dysfunction: A biomarker for COVID-19. *Int. Forum Allergy Rhinol.* 2020
86. Wee, L.E.; Chan, Y.F.Z.; Teo, N.W.Y.; Chong, B.P.Z.; Thien, S.Y.; Wong, H.M.; Wijaya, L.; Toh, S.T.; Tan, T.T. The role of self-reported olfactory and gustatory dysfunction as a screening criterion for suspected COVID-19. *Eur. Arch. Oto-Rhino-Laryngol.* 2020
87. Yan, C.H.; Faraji, F.; Bs, D.P.P.; Ostrander, B.T.; DeConde, A.S. Self-reported olfactory loss associates with outpatient clinical course in Covid-19. *Int. Forum Allergy Rhinol.* 2020
88. Xiao, F.; Tang, M.; Zheng, X.; Liu, Y.; Li, X.; Shan, H. Evidence for Gastrointestinal Infection of SARS-CoV-2. *Gastroenterology* 2020, 158, 1831–1833
89. Ng, S.C.; Tilg, H. COVID-19 and the gastrointestinal tract: More than meets the eye. *Gut* 2020, 69, 973–974.
90. Cheung, K.S.; Hung, I.F.; Chan, P.P.; Lung, K.; Tso, E.; Liu, R.; Ng, Y.; Chu, M.Y.; Chung, T.W.; Tam, A.R.; et al. Gastrointestinal Manifestations of SARS-CoV-2 Infection and Virus Load in Fecal Samples from the Hong Kong Cohort and Systematic Review and Meta-analysis. *Gastroenterology* 2020
91. Gu, J.; Han, B.; Wang, J. COVID-19: Gastrointestinal Manifestations and Potential Fecal–Oral Transmission. *Gastroenterology* 2020, 158, 1518–1519.

92. Xu, Y.; Li, X.; Zhu, B.; Liang, H.; Fang, C.; Gong, Y.; Guo, Q.; Sun, X.; Zhao, D.; Shen, J.; et al. Characteristics of pediatric SARS-CoV-2 infection and potential evidence for persistent fecal viral shedding. *Nat. Med.* 2020, 26, 502–505
93. Jin, X.; Lian, J.-S.; Hu, J.-H.; Gao, J.; Zheng, L.; Zhang, Y.-M.; Hao, S.-R.; Jia, H.-Y.; Cai, H.; Zhang, X.-L.; et al. Epidemiological, clinical and virological characteristics of 74 cases of coronavirus-infected disease 2019 (COVID-19) with gastrointestinal symptoms. *Gut* 2020, 69, 1002–1009
94. Wong, S.H.; Lui, R.N.; Sung, J.J. Covid-19 and the digestive system. *J. Gastroenterol. Hepatol.* 2020, 35, 744–748.
95. Luo, S.; Zhang, X.; Xu, H. Don't Overlook Digestive Symptoms in Patients With 2019 Novel Coronavirus Disease (COVID-19). *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2020, 18, 1636–1637
96. Li, L.Y.; Wu, W.; Chen, S.; Gu, J.W.; Li, X.L.; Song, H.J.; Du, F.; Wang, G.; Zhong, C.Q.; Wang, X.Y.; et al. Digestive system involvement of novel coronavirus infection: Prevention and control infection from a gastroenterology perspective. *J. Dig. Dis.* 2020, 21, 199–204
97. Zhou, Z.; Zhao, N.; Shu, Y.; Han, S.; Chen, B.; Shu, X. Effect of gastrointestinal symptoms on patients infected with COVID-19. *Gastroenterology* 2020.
98. Wei, X.-S.; Wang, X.; Niu, Y.-R.; Ye, L.-L.; Peng, W.-B.; Wang, Z.-H.; Yang, W.-B.; Yang, B.-H.; Zhang, J.-C.; Ma, W.-L.; et al. Clinical Characteristics of SARS-CoV-2 Infected Pneumonia with Diarrhea. *SSRN Electron. J.* 2020.
99. Tian, Y.; Rong, L.; Nian, W.; He, Y. Review article: Gastrointestinal features in COVID-19 and the possibility of faecal transmission. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2020, 51, 843–851

100. Aroniadis, O.C.; DiMaio, C.J.; Dixon, R.E.; Elmunzer, B.J.; Kolb, J.M.; Mendelsohn, R.; Ordiah, C.O.; Rockey, D.C.; Singal, A.G.; Spitzer, R.L.; et al. Current Knowledge and Research Priorities in the Digestive Manifestations of COVID-19. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2020
101. Guotao, L.; Xingpeng, Z.; Zhihui, D.; Huirui, W.; Li, G.; Zhao, X.; Dong, Z.; Wang, H. SARS-CoV-2 infection presenting with hematochezia. *Médecine Mal. Infect.* 2020, 50, 293–296
102. Nobel, Y.R.; Phipps, M.; Zucker, J.; Lebowitz, B.; Wang, T.C.; Sobieszczyk, M.E.; Freedberg, D.E. Gastrointestinal Symptoms and COVID-19: Case-Control Study from the United States. *Gastroenterology* 2020
103. Leung, W.K.; To, K.-F.; Chan, P.K.S.; Chan, H.L.Y.; Wu, A.K.; Lee, N.; Yuen, K.Y.; Sung, J.J. Enteric involvement of severe acute respiratory syndrome-associated coronavirus infection. *Gastroenterology* 2003, 125, 1011–1017.
104. Han, C.; Duan, C.; Zhang, S.; Spiegel, B.; Shi, H.; Wang, W.; Zhang, L.; Lin, R.; Liu, J.; Ding, Z.; et al. Digestive Symptoms in COVID-19 Patients With Mild Disease Severity. *Am. J. Gastroenterol.* 2020
105. Hormati, A.; Shahhamzeh, A.; Afifian, M.; Khodadust, F.; Ahmadpour, S. Can COVID-19 present unusual GI symptoms? *J. Microbiol. Immunol. Infect.* 2020, 53, 384–385
106. Pan, L.; Mu, M.; Yang, P.; Sun, Y.; Wang, R.; Yan, J.; Li, P.; Hu, B.; Wang, J.; Hu, C.; et al. Clinical Characteristics of COVID-19 Patients With Digestive Symptoms in Hubei, China. *Am. J. Gastroenterol.* 2020, 115, 766–773.

107. Cheong, J.; Bartell, N.; Peeraphatdit, T.; Mosli, M.; Al-Judaibi, B. Gastrointestinal and liver manifestations of COVID-19. *Saudi J. Gastroenterol.* 2020
108. Lei, F.; Liu, Y.; Zhou, F.; Qin, J.; Zhang, P.; Zhu, L.; Zhang, X.; Cai, J.; Lin, L.; Ouyang, S.; et al. Longitudinal association between markers of liver injury and mortality in COVID-19 in China. *Hepatology* 2020
109. Zhang, C.; Shi, L.; Wang, F.-S. Liver injury in COVID-19: Management and challenges. *Lancet Gastroenterol. Hepatol.* 2020, 5, 428–430
110. Zhao, D.; Yao, F.; Wang, L.; Zheng, L.; Gao, Y.; Ye, J.; Guo, F.; Zhao, H.; Gao, R. A comparative study on the clinical features of COVID-19 pneumonia to other pneumonias. *Clin. Infect. Dis.* 2020, ciaa247
111. Musa, S. Hepatic and gastrointestinal involvement in coronavirus disease 2019 (COVID-19): What do we know till now? *Arab. J. Gastroenterol.* 2020, 21, 3–8
112. Bloom, P.P.; Meyerowitz, E.A.; Reinus, Z.; Daidone, M.; Gustafson, J.; Kim, A.Y.; Schaefer, E.; Chung, R.T. Liver Biochemistries in Hospitalized Patients With COVID-19. *Hepatology* 2020
113. Lee, I.-C.; Huo, T.; Huang, Y.-H. Gastrointestinal and Liver Manifestations in Patients with COVID-19. *J. Chin. Med. Assoc.* 2020
114. Lagana, S.M.; De Michele, S.; Lee, M.J.; Emond, J.C.; Griesemer, A.D.; Tulin-Silver, S.A.; Verna, E.C.; Martinez, M.; Lefkowitz, J.H. COVID-19 Associated Hepatitis Complicating Recent Living Donor Liver Transplantation. *Arch. Pathol. Lab. Med.* 2020
115. Xu, L.; Liu, J.; Lu, M.; Yang, D.; Zheng, X. Liver injury during highly pathogenic human coronavirus infections. *Liver Int.* 2020, 40, 998–1004

116. Li, Y.; Xiao, S.-Y. Hepatic involvement in COVID-19 patients: Pathology, pathogenesis, and clinical implications. *J. Med. Virol.* 2020.
117. Recalcati, S. Cutaneous manifestations in COVID-19: A first perspective. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* 2020
118. Mahé, A.; Birckel, E.; Krieger, S.; Merklen, C.; Bottlaender, L. A distinctive skin rash associated with Coronavirus Disease 2019 ? *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* 202
119. Recalcati, S.; Barbagallo, T.; Frasin, L.; Prestinari, F.; Cogliardi, A.; Provero, M.; Dainese, E.; Vanzati, A.; Fantini, F. Acral cutaneous lesions in the time of COVID-19. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* 2020
120. Van Damme, C.; Berlingin, E.; Saussez, S.; Accaputo, O. Acute urticaria with pyrexia as the first manifestations of a COVID-19 infection. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* 2020
121. Tamaro, A.; Adebajo, G.; Parisella, F.; Pezzuto, A.; Rello, J. Cutaneous manifestations in COVID-19: The experiences of Barcelona and Rome. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* 2020
122. Joob, B.; Wiwanitkit, V. Various forms of skin rash in COVID-19: A reply. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2020
123. Hunt, M.; Koziatek, C. A Case of COVID-19 Pneumonia in a Young Male with Full Body Rash as a Presenting Symptom. *Clin. Pract. Cases Emerg. Med.* 2020, 4, 219–221.

124. Estébanez, A.; Pérez-Santiago, L.; Silva, E.; Guillen-Climent, S.; García-Vázquez, A.; Ramón, M.D. Cutaneous manifestations in COVID-19: A new contribution. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* 2020
125. Jimenez-Cauhe, J.; Ortega-Quijano, D.; Prieto-Barrios, M.; Moreno-Arrones, O.M.; Fernandez-Nieto, D. Reply to “COVID-19 can present with a rash and be mistaken for dengue”: Petechial rash in a patient with COVID-19 infection. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2020
126. Henry, D.; Ackerman, M.; Sancelme, E.; Finon, A.; Esteve, E. Urticarial eruption in COVID-19 infection. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* 2020.
127. Zulfiqar, A.-A.; Lorenzo-Villalba, N.; Hassler, P.; Andrès, E. Immune Thrombocytopenic Purpura in a Patient with Covid-19. *N. Engl. J. Med.* 2020, 382, e43
128. Sachdeva, M.; Gianotti, R.; Shah, M.; Lucia, B.; Tosi, D.; Veraldi, S.; Ziv, M.; Leshem, E.; Dodiuk-Gad, R.P. Cutaneous manifestations of COVID-19: Report of three cases and a review of literature. *J. Dermatol. Sci.* 2020.
129. Manalo, I.F.; Smith, M.K.; Cheeley, J.; Jacobs, R. A dermatologic manifestation of COVID-19: Transient livedo reticularis. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2020
130. Joob, B.; Wiwanitkit, V. COVID-19 can present with a rash and be mistaken for dengue. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2020, 82, e177
131. Bansal, M. Cardiovascular disease and COVID-19. *Diabetes Metab. Syndr. Clin. Res. Rev.* 2020, 14, 247–250.
132. Zheng, Y.-Y.; Ma, Y.-T.; Zhang, J.-Y.; Xie, X. COVID-19 and the cardiovascular system. *Nat. Rev. Cardiol.* 2020, 17, 259–260

133. Cameron, M.J.; Bermejo-Martin, J.F.; Danesh, A.; Muller, M.P.; Kelvin, D.J. Human immunopathogenesis of severe acute respiratory syndrome (SARS). *Virus Res.* 2008, 133, 13–19
134. Zhu, H.; Rhee, J.-W.; Cheng, P.; Waliyany, S.; Chang, A.; Witteles, R.M.; Maecker, H.; Davis, M.M.; Nguyen, P.K.; Wu, S.M. Cardiovascular Complications in Patients with COVID-19: Consequences of Viral Toxicities and Host Immune Response. *Curr. Cardiol. Rep.* 2020, 22, 1–9.
135. South, A.M.; Diz, D.I.; Chappell, M.C. COVID-19, ACE2, and the cardiovascular consequences. *Am. J. Physiol. Circ. Physiol.* 2020, 318, H1084–H1090
136. Kochi, A.N.; Tagliari, A.P.; Forleo, G.B.; Fassini, G.M.; Tondo, C. Cardiac and arrhythmic complications in patients with COVID-19. *J. Cardiovasc. Electrophysiol.* 2020, 31, 1003–1008
137. Lippi, G.; Plebani, M. Laboratory abnormalities in patients with COVID-2019 infection. *Clin. Chem. Lab. Med.* 2020
138. Lippi, G.; Lavie, C.J.; Sanchis-Gomar, F. Cardiac troponin I in patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19): Evidence from a meta-analysis. *Prog. Cardiovasc. Dis.* 2020
139. Kang, Y.; Chen, T.; Mui, D.; Ferrari, V.; Jagasia, D.; Scherrer-Crosbie, M.; Chen, Y.; Han, Y. Cardiovascular manifestations and treatment considerations in covid-19. *Heart* 2020

140. Han, H.; Xie, L.; Liu, R.; Yang, J.; Liu, F.; Wu, K.; Chen, L.; Hou, W.; Feng, Y.; Zhu, C. Analysis of heart injury laboratory parameters in 273 COVID-19 patients in one hospital in Wuhan, China. *J. Med. Virol.* 2020.
141. Chapman, A.R.; Bularga, A.; Mills, N.L. High-Sensitivity Cardiac Troponin Can Be an Ally in the Fight Against COVID-19. *Circulation* 2020, 141, 1733–1735
142. Mishra, A.K.; Sahu, K.K.; Lal, A.; Do, J.S. Patterns of heart Injury in COVID - 19 and relation to outcome. *J. Med. Virol.* 2020
143. Wang, D.; Hu, B.; Hu, C.; Zhu, F.; Liu, X.; Zhang, J.; Wang, B.; Xiang, H.; Cheng, Z.; Xiong, Y.; et al. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus–Infected Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA* 2020, 323, 1061
144. Bs, G.A.; Ab, B.G.M.; Soliman, L.B.; Sellke, F. Cardiac involvement in COVID-19 patients: Risk factors, predictors, and complications: A review. *J. Card. Surg.* 2020
145. Madjid, M.; Safavi-Naeini, P.; Solomon, S.D.; Vardeny, O. Potential Effects of Coronaviruses on the Cardiovascular System: A Review. *JAMA Cardiol.* 2020
146. Atri, D.; Siddiqi, H.K.; Lang, J.P.; Nau_ al, V.; Morrow, D.A.; Bohula, E.A. COVID-19 for the Cardiologist. *JACC Basic Transl. Sci.* 2020, 5, 518–536.
147. Akhmerov, A.; Marban, E. COVID-19 and the Heart. *Circ. Res.* 2020, 126, 1443–1455
148. Cherian, R.; Poh, K.K. At the ‘heart’ of the COVID-19 outbreak: Early cardiac implications and mitigating strategies. *Singap. Med. J.* 2020

149. Guo, T.; Fan, Y.; Chen, M.; Wu, X.; Zhang, L.; He, T.; Wang, H.; Wan, J.; Wang, X.; Lu, Z. Cardiovascular Implications of Fatal Outcomes of Patients With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiol.* 2020.
150. Inciardi, R.M.; Lupi, L.; Zaccone, G.; Italia, L.; Ra_o, M.; Tomasoni, D.; Cani, D.S.; Cerini, M.; Farina, D.; Gavazzi, E.; et al. Cardiac Involvement in a Patient With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiol.* 2020
151. Zeng, J.-H.; Liu, Y.-X.; Yuan, J.; Wang, F.-X.; Wu, W.-B.; Li, J.-X.; Wang, L.-F.; Gao, H.; Wang, Y.; Dong, C.-F.; et al. First case of COVID-19 complicated with fulminant myocarditis: A case report and insights. *Infection* 2020.
152. Harahsheh, A.S.; Dahdah, N.; Newburger, J.W.; Portman, M.A.; Piram, M.; Tulloh, R.; McCrindle, B.W.; De Ferranti, S.D.; Cimaz, R.; Truong, D.T.; et al. Missed or delayed diagnosis of Kawasaki disease during the 2019 novel coronavirus disease (COVID-19) pandemic. *J. Pediatr.* 2020
153. Verdoni, L.; Mazza, A.; Gervasoni, A.; Martelli, L.; Ruggeri, M.; Ciu_reda, M.; Bonanomi, E.; D'Antiga, L. An outbreak of severe Kawasaki-like disease at the Italian epicentre of the SARS-CoV-2 epidemic: An observational cohort study. *Lancet* 2020
154. Fabre, O.; Rebet, O.; Carjaliu, I.; Radutoiu, M.; Gautier, L.; Hysi, I. Severe Acute Proximal Pulmonary Embolism and COVID-19: A Word of Caution. *Ann. Thorac. Surg.* 2020
155. Le Berre, A.; Marteau, V.; Emmerich, J.; Zins, M. Concomitant acute aortic thrombosis and pulmonary embolism complicating COVID-19 pneumonia. *Diagn. Interv. Imaging* 2020, 101, 321–322

156. Poissy, J.; Goutay, J.; Caplan, M.; Parmentier, E.; Duburcq, T.; Lassalle, F.; Jeanpierre, E.; Rauch, A.; Labreuche, J.; Susen, S. Pulmonary Embolism in COVID-19 Patients: Awareness of an Increased Prevalence. *Circulation* 2020.
157. Grillet, F.; Behr, J.; Calame, P.; Aubry, S.; Delabrousse, E. Acute Pulmonary Embolism Associated with COVID-19 Pneumonia Detected by Pulmonary Ct Angiography. *Radiology* 2020
158. Leonard-Lorant, I.; Delabranche, X.; Severac, F.; Helms, J.; Pautet, C.; Collange, O.; Schneider, F.; Labani, A.; Bilbault, P.; Moliere, S.; et al. Acute Pulmonary Embolism in COVID-19 Patients on Ct Angiography and Relationship to D-Dimer Levels. *Radiology* 2020
159. Grin, D.O.; Jensen, A.; Khan, M.; Chin, J.; Chin, K.; Saad, J.; Parnell, R.; Awwad, C.; Patel, D. Pulmonary Embolism and Increased Levels of d-Dimer in Patients with Coronavirus Disease. *Emerg. Infect. Dis.* 2020, 26.
160. Lodigiani, C.; Iapichino, G.; Carenzo, L.; Cecconi, M.; Ferrazzi, P.; Sebastian, T.; Kucher, N.; Studt, J.D.; Sacco, C.; Alexia, B.; et al. Venous and arterial thromboembolic complications in COVID-19 patients admitted to an academic hospital in Milan, Italy. *Thromb. Res.* 2020, 191, 9–14
161. Poggiali, E.; Bastoni, D.; Ioannilli, E.; Vercelli, A.; Magnacavallo, A. Deep Vein Thrombosis and Pulmonary Embolism: Two Complications of COVID-19 Pneumonia? *Eur. J. Case Rep. Intern. Med.* 2020, 7
162. Wichmann, D.; Sperhake, J.-P.; Lütgehetmann, M.; Steurer, S.; Edler, C.; Heinemann, A.; Heinrich, F.; Mushumba, H.; Kniep, I.; Schröder, A.S.; et al. Autopsy Findings and Venous Thromboembolism in Patients With COVID-19. *Ann. Intern. Med.* 2020

163. Connors, J.M.; Levy, J.H. COVID-19 and its implications for thrombosis and anticoagulation. *Blood* 2020
164. Tang, N.; Li, D.; Wang, X.; Sun, Z. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. *J. Thromb. Haemost.* 2020, 18, 844–847
165. 202. Shi, S.; Qin, M.; Shen, B.; Cai, Y.; Liu, T.; Yang, F.; Gong, W.; Liu, X.; Liang, J.; Zhao, Q.; et al. Association of Cardiac Injury With Mortality in Hospitalized Patients With COVID-19 in Wuhan, China. *JAMA Cardiol.* 2020.
166. Santoso, A.; Pranata, R.; Wibowo, A.; Al-Farabi, M.J.; Huang, I.; Antariksa, B. Cardiac injury is associated with mortality and critically ill pneumonia in COVID-19: A meta-analysis. *Am. J. Emerg. Med.* 2020
167. Song, J.-C.; Wang, G.; Zhang, W.; Zhang, Y.; Li, W.-Q.; Zhou, Z.; People's Liberation Army Professional Committee of Critical Care Medicine, Chinese Society on Thrombosis and Haemostasis. Chinese expert consensus on diagnosis and treatment of coagulation dysfunction in COVID-19. *Mil. Med. Res.* 2020, 7, 1–10
168. Tavazzi, G.; Pellegrini, C.; Maurelli, M.; Belliato, M.; Sciutti, F.; Bottazzi, A.; Sepe, P.A.; Resasco, T.; Camporotondo, R.; Bruno, R.; et al. Myocardial localization of coronavirus in COVID-19 cardiogenic shock. *Eur. J. Hear. Fail.* 2020, 22, 911–915
169. Varga, Z.; Flammer, A.J.; Steiger, P.; Haberecker, M.; Andermatt, R.; Zinkernagel, A.S.; Mehra, M.R.; A Schuepbach, R.; Ruschitzka, F.; Moch, H. Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19. *Lancet* 2020, 395, 1417–1418

170. Cui, Y.; Tian, M.; Huang, D.; Wang, X.; Huang, Y.; Fan, L.; Wang, L.; Chen, Y.; Liu, W.; Zhang, K.; et al. A 55-Day-Old Female Infant Infected With 2019 Novel Coronavirus Disease: Presenting With Pneumonia, Liver Injury, and Heart Damage. *J. Infect. Dis.* 2020, 221, 1775–1781
171. Hua, A.; O’Gallagher, K.; Sado, D.; Byrne, J. Life-threatening cardiac tamponade complicating myo-pericarditis in COVID-19. *Eur. Heart J.* 2020, ehaa253.
172. Cao, Y.; Liu, X.; Xiong, L.; Cai, K. Imaging and clinical features of patients with 2019 novel coronavirus SARS-CoV-2: A systematic review and meta-analysis. *J. Med. Virol.* 2020
173. Zheng, F.; Tang, W.; Li, H.; Huang, Y.-X.; Xie, Y.-L.; Zhou, Z.-G. Clinical characteristics of 161 cases of corona virus disease 2019 (COVID-19) in Changsha. *Eur. Rev. Med Pharmacol. Sci.* 2020, 24, 3404–3410.
174. Zhu, W.; Xie, K.; Lu, H.; Xu, L.; Zhou, S.; Fang, S. Initial clinical features of suspected Coronavirus Disease 2019 in two emergency departments outside of Hubei, China. *J. Med. Virol.* 2020
175. Xu, X.; Yu, C.; Qu, J.; Zhang, L.; Jiang, S.; Huang, D.; Chen, B.; Zhang, Z.; Guan, W.; Ling, Z.; et al. Imaging and clinical features of patients with 2019 novel coronavirus SARS-CoV-2. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging* 2020, 47, 1275–1280
176. Hosseiny, M.; Kooraki, S.; Gholamrezanezhad, A.; Reddy, S.; Myers, L. Radiology Perspective of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): Lessons From Severe Acute Respiratory Syndrome and Middle East Respiratory Syndrome. *Am. J. Roentgenol.* 2020, 214, 1078–1082

177. Deng, S.-Q.; Peng, H.-J. Characteristics of and Public Health Responses to the Coronavirus Disease 2019 Outbreak in China. *J. Clin. Med.* 2020, 9, 575
178. Song, F.; Shi, N.; Shan, F.; Zhang, Z.; Shen, J.; Lu, H.; Ling, Y.; Jiang, Y.; Shi, Y. Emerging 2019 Novel Coronavirus (2019-nCoV) Pneumonia. *Radiology* 2020, 295, 210–217
179. Lai, C.-C.; Shih, T.-P.; Ko, W.-C.; Tang, H.-J.; Hsueh, P.-R. Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) and coronavirus disease-2019 (COVID-19): The epidemic and the challenges. *Int. J. Antimicrob. Agents* 2020, 55, 105924
180. Chu, J.; Yang, N.; Wei, Y.; Yue, H.; Zhang, F.; Zhao, J.; He, L.; Sheng, G.; Chen, P.; Li, G.; et al. Clinical characteristics of 54 medical sta_ with COVID-19: A retrospective study in a single center in Wuhan, China. *J. Med. Virol.* 2020
181. Nascimento, I.J.B.D.; Cacic, N.; Abdulazeem, H.M.; Von Groote, T.; Jayarajah, U.; Weerasekara, I.; Esfahani, M.A.; Civile, V.T.; Marušić, A.; Jeroncic, A.; et al. Novel Coronavirus Infection (COVID-19) in Humans: A Scoping Review and Meta-Analysis. *J. Clin. Med.* 2020, 9, 941
182. Carter LJ, Garner LV, Smoot JW, Li Y, Zhou Q, Saveson CJ, et al. Assay techniques and test development for COVID-19 diagnosis. *ACS Cent Sci* 2020;6:591–605
183. World Health Organization. Laboratory testing for coronavirus disease 2019 (COVID-19) in suspected human cases: interim guidance, 2 March 2020. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/331329>.
184. Centers for Disease Control and Prevention. Updated instructions for use of CDC 2019-nCoV real-time RT-PCR diagnostic panel.

https://www.cdc.gov/csels/dls/locs/2020/updated_instructions_for_2019-ncov_rt-pcr_diagnostic_panel.html.

185. Arevalo-Rodriguez I, Buitrago-Garcia D, Simancas-Racines D, et al. False-negative results of initial RT-PCR assays for COVID-19: a systematic review. April 21, 2020 ([https://www . medrxiv . org/ content/ 10 . 1101/ 2020-4-16 .20066787v1](https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020-4-16.20066787v1)). preprint
186. World Health Organization. Molecular assays to diagnose COVID- 19: summary table of available protocols. [https://www.who.int/ who-documents-detail/molecular-assays-to-diagnose-covid-19-summary-table-of-available-protocols](https://www.who.int/who-documents-detail/molecular-assays-to-diagnose-covid-19-summary-table-of-available-protocols)
187. Sethuraman N, Jeremiah SS, Ryo A. Interpreting diagnostic tests for SARS-CoV-2. *J Am Med Assoc* 2020. doi: 10.1001/ jama.2020.8259. [Epub ahead of print].
188. Zhao J, Yuan Q, Wang H, Liu W, Liao X, Su Y, et al. Antibody responses to SARS-CoV-2 in patients of novel coronavirus disease 2019. *Clin Infect Dis* 2020. doi: 10.1093/cid/ciaa344. [Epub ahead of print].
189. Okba NM, Müller MA, Li W, Wang C, GeurtsvanKessel CH, Corman VM, et al. Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 – specific antibody responses in coronavirus disease 2019 patients. *Emerg Infect Dis* 2020;26. doi: 10.3201/eid2607.200841. [Epub ahead of print].
190. Zhao J, Yuan Q, Wang H, Liu W, Liao X, Su Y, et al. Antibody responses to SARS-CoV-2 in patients of novel coronavirus disease2019. *Clin Infect Dis* 2020. doi: 10.1093/cid/ciaa344. [Epubahead of print].

191. Yongchen Z, Shen H, Wang X, Shi X, Li Y, Yan J, et al. Different longitudinal patterns of nucleic acid and serology testing results based on disease severity of COVID-19 patients. *Emerg Microbes Infect* 2020;9:833–6.
192. Guo L, Ren L, Yang S, Xiao M, Chang D, Yang F, et al. Profiling early humoral response to diagnose novel coronavirus disease (COVID-19). *Clin Infect Dis* 2020. doi: 10.1093/cid/ciaa310. [Epub ahead of print].
193. Padoan A, Sciacovelli L, Basso D, Negrini D, Zuin S, Cosma C, et al. IgA-Ab response to spike glycoprotein of SARS-CoV-2 in patients with COVID-19: a longitudinal study. *Clin Chim Acta* 2020;507:164–16.
194. Matteo Riccò, Pietro Ferraro, Giovanni Gualerzi, Silvia Ranzieri, Brandon Michael Henry, Younes Ben Said et al. Point-of-Care Diagnostic Tests for Detecting SARS-CoV-2 Antibodies: A Systematic Review and Meta-Analysis of Real-World Data *J. Clin. Med.* 2020, 9, 1515; doi:10.3390/jcm905151
195. Zu Li Zhang, Yu-Lei Hou, De-Tao Li, Feng-Zeng Li. Diagnostic efficacy of anti-SARS-CoV-2 IgG/IgM test for Covid-19: A meta-analysis. *J. Med Virol* 2020; doi: 10.1002/jmv.26211
196. Zhang, G.; Zhang, J.; Wang, B.; Zhu, X.; Wang, Q.; Qiu, S. Analysis of clinical characteristics and laboratory findings of 95 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: A retrospective analysis. *Respir. Res.* 2020, 21, 7
197. Ye, G.; Pan, Z.; Pan, Y.; Deng, Q.; Chen, L.; Li, J.; Li, Y.-R.; Wang, X. Clinical characteristics of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 reactivation. *J. Infect.* 2020, 80, e14–e17

198. Zhang, J.-J.; Dong, X.; Cao, Y.-Y.; Yuan, Y.-D.; Yang, Y.-B.; Yan, Y.-Q.; Akdis, C.A.; Gao, Y.-D. Clinical characteristics of 140 patients infected with SARS-CoV-2 in Wuhan, China. *Allergy* 2020
199. Qin, C.; Zhou, L.; Hu, Z.; Zhang, S.; Yang, S.; Tao, Y.; Xie, C.; Ma, K.; Shang, K.; Wang, W.; et al. Dysregulation of Immune Response in Patients with COVID-19 in Wuhan, China. *SSRN Electron. J.* 2020
200. Mao, L.; Jin, H.; Wang, M.; Hu, Y.; Chen, S.; He, Q.; Chang, J.; Hong, C.; Zhou, Y.; Wang, D.; et al. Neurologic Manifestations of Hospitalized Patients With Coronavirus Disease 2019 in Wuhan, China. *JAMA Neurol.* 2020.
201. Wang, Z.; Yang, B.; Li, Q.; Wen, L.; Zhang, R. Clinical Features of 69 Cases With Coronavirus Disease 2019 in Wuhan, China. *Clin. Infect. Dis.* 2020
202. Sarzi-Puttini, P.; Giorgi, V.; Sirotti, S.; Marotto, D.; Ardizzone, S.; Rizzardini, G.; Antinori, S.; Galli, M. COVID-19, cytokines and immunosuppression: What can we learn from severe acute respiratory syndrome? *Clin. Exp. Rheumatol.* 2020, 38, 337–342.
203. Chen, G.; Wu, D.; Guo, W.; Cao, Y.; Huang, D.; Wang, H.; Wang, T.; Zhang, X.; Chen, H.; Yu, H.; et al. Clinical and immunological features of severe and moderate coronavirus disease 2019. *J. Clin. Investig.* 2020, 130, 2620–2629.
204. Xueyan Mei, Hao-Chih Lee, Kai-yue Diao, Mingqian Huang, Bin Lin et al. Artificial intelligence-enabled rapid diagnosis of patients with COVID-19. *Nature Medicine.* 2020.
205. Rohan P. Joshia, Vikas Pejaverb, Noah E. Hammarlundb, Heungsup Sungc et al. A predictive tool for identification of SARS-CoV-2 PCR-negative emergency department patients using routine test results. *J Clin Virol* 2020;doi.org/10.1016/j.jcv.2020.104502

206. Quan-Xin Long, Xiao-Jun Tang, Qiu-Lin Shi, Qin Li, Hai-Jun Deng, Jun Yuan et al. Clinical and immunological assessment of asymptomatic SARS-CoV-2 infections *Nature* 2020; doi.org/10.1038/s41591-020-0965-6
207. Keehner J, et al. SARS-CoV-2 Infection after Vaccination in Health Care Workers in California. *N Engl J Med*. 2021 Mar 23. DOI: 10.1056/NEJMc2101927)
208. Feng C, Wang L, Chen X, Zhai Y, Zhu F, Chen H, Wang Y, Su X, Huang S, Tian L, Zhu W, Sun W, Zhang L, Han Q, Zhang J, Pan F, Chen L, Zhu Z, Xiao H, Liu Y, Liu G, Chen W, Li T. A novel artificial intelligence-assisted triage tool to aid in the diagnosis of suspected COVID-19 pneumonia cases in fever clinics. *Ann Transl Med*. 2021 Feb;9(3):201. DOI: 10.21037/atm-20-3073
209. Xu M, Ouyang L, Han L, Sun K, Yu T, Li Q, Tian H, Safarnejad L, Zhang H, Gao Y, Bao FS, Chen Y, Robinson P, Ge Y, Zhu B, Liu J, Chen S. Accurately Differentiating Between Patients With COVID-19, Patients With Other Viral Infections, and Healthy Individuals: Multimodal Late Fusion Learning Approach. *J Med Internet Res*. 2021 Jan 6;23(1): e25535. DOI: 10.2196/25535
210. Mei X, Lee HC, Diao KY, Huang M, Lin B, Liu C, Xie Z, Ma Y, Robson PM, Chung M, Bernheim A, Mani V, Calcagno C, Li K, Li S, Shan H, Lv J, Zhao T, Xia J, Long Q, Steinberger S, Jacobi A, Deyer T, Luksza M, Liu F, Little BP, Fayad ZA, Yang Y. Artificial intelligence-enabled rapid diagnosis of patients with COVID-19. *Nat Med*. 2020 Aug;26(8):1224-1228. DOI: 10.1038/s41591-020-0931-3
211. Qin L, Yang Y, Cao Q, Cheng Z, Wang X, Sun Q, Yan F, Qu J, Yang W. A predictive model and scoring system combining clinical and CT characteristics for the diagnosis of COVID-19. *Eur Radiol*. 2020 Dec;30(12):6797-6807. DOI: 10.1007/s00330-020-07022-1.

212. Xiong Z, Fu L, Zhou H, Liu JK, Wang AM, Huang Y, et al. Construction and evaluation of a novel diagnosis process for 2019-Corona Virus Disease. *Natl Med J China*, 2020,100(16): 1223-1229.
213. Sun Y, Koh V, Marimuthu K, Ng OT, Young B, Vasoo S, Chan M, Lee VJM, De PP, Barkham T, Lin RTP, Cook AR, Leo YS; National Centre for Infectious Diseases COVID-19 Outbreak Research Team. Epidemiological and Clinical Predictors of COVID-19. *Clin Infect Dis*. 2020 Jul 28;71(15):786-792. DOI: 10.1093/cid/ciaa322
214. Cabitza F, Campagner A, Ferrari D, Di Resta C, Ceriotti D, Sabetta E, Colombini A, De Vecchi E, Banfi G, Locatelli M, Carobene A. Development, evaluation, and validation of machine learning models for COVID-19 detection based on routine blood tests. *Clin Chem Lab Med*. 2020 Oct 21;59(2):421-431. DOI: 10.1515/cclm-2020-1294.
215. Langer, T., Favarato, M., Giudici, R. et al. Development of machine learning models to predict RT-PCR results for severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) in patients with influenza-like symptoms using only basic clinical data. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med* 28, 113 (2020).
216. Gupta-Wright A, Macleod CK, Barrett J, Filson SA, Corrah T, Parris V, Sandhu G, Harris M, Tennant R, Vaid N, Takata J, Duraisingham S, Gandy N, Chana H, Whittington A, McGregor A, Papineni P. False-negative RT-PCR for COVID-19 and a diagnostic risk score: a retrospective cohort study among patients admitted to hospital. *BMJ Open*. 2021 Feb 9;11(2):e047110. DOI: 10.1136/bmjopen-2020-04711
217. Jehi L, Ji X, Milinovich A, Erzurum S, Rubin BP, Gordon S, Young JB, Kattan MW. Individualizing Risk Prediction for Positive Coronavirus Disease 2019 Testing: Results From 11,672 Patients. *Chest*. 2020 Oct;158(4):1364-1375. DOI: 10.1016/j.chest.2020.05.580.

218. Gangloff C, Rafi S, Bouzillé G, Soulat L, Cuggia M. Machine learning is the key to diagnose COVID-19: a proof-of-concept study. *Sci Rep.* 2021 Mar 30;11(1):7166. doi: 10.1038/s41598-021-86735-9.
219. Pardo J, Ayarza L, González P, Salmón Z, et al. Repetición de las pruebas microbiológicas en la sospecha de la infección por SARS-CoV-2: utilidad de un score basado en la probabilidad clínica. *Rev Esp Quimioter* 2020;33(6):410-414. doi: 10.37201/req/080.2020.
220. Li, W., Ma, J., Shende, N. et al. Using machine learning of clinical data to diagnose COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *BMC Med Inform Decis Mak* 20, 247 (2020). <https://doi.org/10.1186/s12911-020-01266-z>
221. Albahri, A. S. et al. Role of biological data mining and machine learning techniques in detecting and diagnosing the novel coronavirus (COVID-19): A systematic review. *J. Med. Syst.* 44, 122 (2020).
222. Swapnarekha H, Behera HS, Nayak J, Naik B. Role of intelligent computing in COVID-19 prognosis: A state-of-the-art review. *Chaos Solitons Fractals.* 2020 Sep;138:109947. doi: 10.1016/j.chaos.2020.109947.
223. Wynants L, Van Calster B, Collins GS, et al. Prediction models for diagnosis and prognosis of covid-19 infection: systematic review and critical appraisal. *BMJ* 2020;369:m1328.
224. Alballa N, Al-Turaiki I. Machine learning approaches in COVID-19 diagnosis, mortality, and severity risk prediction: A review. *Inform Med Unlocked.* 2021;24:100564. doi: 10.1016/j.imu.2021.100564.

225. Lalmuanawma S, Hussain J, Chhakchhuak L. Applications of machine learning and artificial intelligence for Covid-19 (SARS-CoV-2) pandemic: A review. *Chaos Solitons Fractals*. 2020 Oct;139:110059. doi: 10.1016/j.chaos.2020.110059.
226. La Marca A, Capuzzo M, Paglia T, Roli L, Trenti T, Nelson SM. Testing for SARS-CoV-2 (COVID-19): a systematic review and clinical guide to molecular and serological in-vitro diagnostic assays. *Reprod Biomed Online*. 2020;41(3):483-499. doi:10.1016/j.rbmo.2020.06.001.
227. Hiroi S, Kubota-Koketsu R, Sasaki T, et al. Infectivity assay for detection of SARS-CoV-2 in samples from patients with COVID-19. *J Med Virol*. 2021;1-7. <https://doi.org/10.1002/jmv.27145>

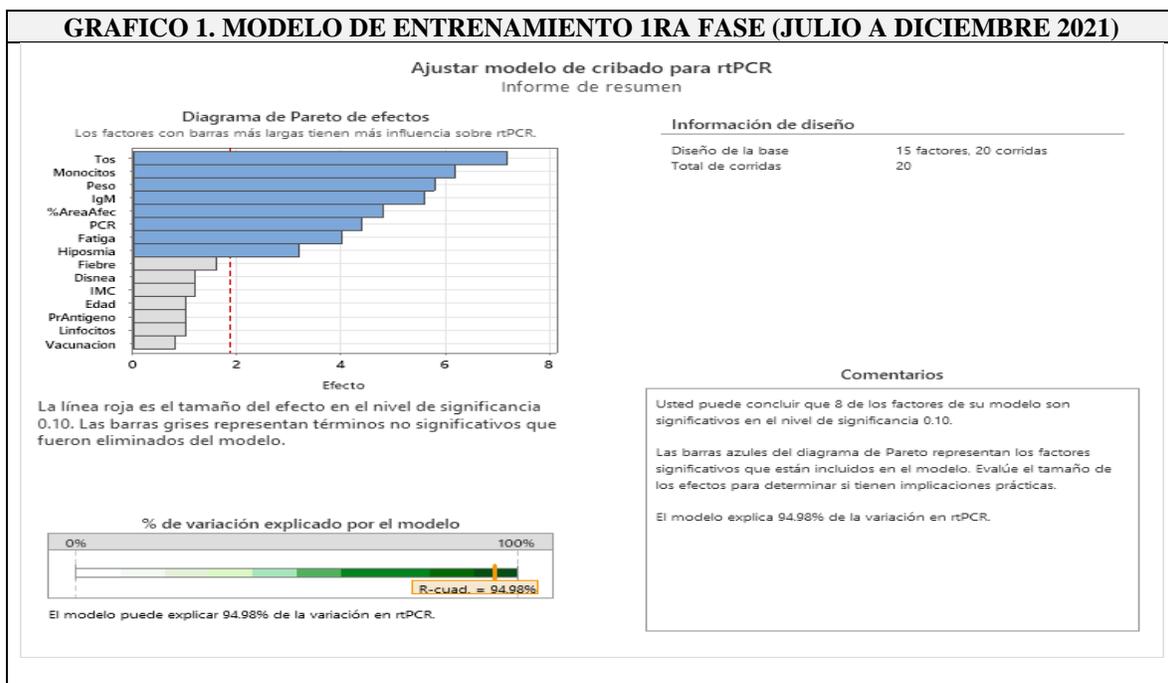
ANEXOS

IX. ANEXO 1. ANÁLISIS PRELIMINAR DE JULIO A DICIEMBRE DE 2021, PRESENTADOS EN EL VIGESIMO SEGUNDO COLOQUIO DE ESTUDIANTES REALIZADO EL 26 DE NOVIEMBRE DE 2021

A. ANALISIS MULTIVARIADO CON MINITAB. MODELO DE ENTRENAMIENTO

Modelo de entrenamiento generado con el programa estadístico Minitab, incluyendo variables clínicas, de laboratorio, epidemiológicas y de imagen, resulto un modelo que explica el 94.98% de la variación del resultado de la rtPCR vs SARS-CoV-2.

Las variables que resultaron significativas a nivel de significancia de 0.10 fueron: tos, monocitos totales, peso, IgM, % de área afectada en la TC, proteína C reactiva (PCR), fatiga e hiposmia; las otras variables que contribuyeron en menor grado en el modelo fueron: fiebre, disnea, índice de masa corporal (IMC), edad, prueba de antígeno, linfocitos y antecedente de vacunación.



B. ANALISIS MULTIVARIADO CON R Y MINITAB. OTROS MODELOS MULTIVARIADOS EXPLORATORIOS.

Con los programas estadísticos R y Minitab, los modelos exploratorios en que solo se consideraron elementos clínicos o de laboratorio, o de laboratorio e imagen, no convergieron en generar un algoritmo predictivo útil.

La variable edad contribuye a explicar el 6.3% del modelo de predicción, mientras que el peso solo contribuye con 0.2% del modelo de predicción.

CUADRO 1. MODELO GENERADO CON EL PAQUETE ESTADÍSTICO R, INCLUYENDO SOLO VARIABLES CLÍNICAS

```

R R 4.1.2 . ~/R
Call:
glm(formula = cv19$PCR.INVEST.1 ~ ., family = binomial(link = logit),
     data = Rmod15a)

Deviance Residuals:
    Min       1Q   Median       3Q      Max
-2.45271  -0.94338  -0.00014   1.04593   1.84252

Coefficients:
(Intercept)      18.27604 3956.18063  0.005  0.9963
Age              0.02138  0.01354  1.579  0.1144
SexMasc         -0.27257  0.49743 -0.548  0.5837
ContactContSi   0.10112  0.39417  0.257  0.7975
HealthHworkSi   0.31206  0.40649  0.768  0.4427
VacVac1dose     -1.26370  1.38556 -0.912  0.3617
VacVacFull      -1.58831  1.14872 -1.383  0.1668
FeverFevYes     0.70072  0.42708  1.641  0.1009
HeadacheHeAchYes 0.49313  0.38074  1.293  0.1953
CoughCougNo    -18.48308 3956.18036 -0.005  0.9963
CoughCougYes   -17.85721 3956.18037 -0.005  0.9964
FatigueFatYes  0.08761  0.39480  0.222  0.8244
DyspNoDyspYes  -1.08498  0.54583 -1.988  0.0468 *
HyposmNoHyposmYes 2.50214  1.11918  2.236  0.0254 *
RhinoRhinyes   -0.18505  0.35488 -0.521  0.6021
OdinoOdinyes   0.20716  0.39684  0.522  0.6016
BldTypeG0-     1.08863  0.93389  1.166  0.2437
BldTypeG0+    -0.29501  0.45167 -0.653  0.5137
BldTypeG0A+    0.03025  0.58740  0.052  0.9589
BldTypeGAB+   17.63446 3956.18040  0.004  0.9964
BldTypeGB+    -17.80679 1427.10025 -0.012  0.9900
BldTypeG0-    -16.83672 3956.18038 -0.004  0.9966
BldTypeG0+    -0.56704  1.34806 -0.421  0.6740
wieight        0.01501  0.02977  0.504  0.6142
B_M_I         -0.03758  0.08674 -0.433  0.6649
---
Signif. codes:  0 '***' 0.001 '**' 0.01 '*' 0.05 '.' 0.1 ' ' 1

(Dispersion parameter for binomial family taken to be 1)

Null deviance: 270.20  on 194  degrees of freedom
Residual deviance: 220.57  on 170  degrees of freedom
(5 observations deleted due to missingness)
AIC: 270.57

Number of Fisher Scoring iterations: 16

```

Intercepto de 0.99, no estadísticamente significativo

Con las variables clínicas consideradas solo se explica el 10.45% de la variación del rtPCR vs SARS-CoV-2

CUADRO 2. MODELO DE REGRESIÓN LINEAL MULTIVARIADO GENERADO CON MINITAB, QUE INCLUYE SOLO VARIABLES CLÍNICAS

Resumen del modelo					
S	R-cuadrado	R-cuadrado (ajustado)	R-cuadrado (pred)		
0.473493	15.62%	10.45%		*	

Análisis de Varianza					
Fuente	GL	SC Ajust.	MC Ajust.	Valor F	Valor p
Regresión	9	6.1006	0.6778	3.02	0.002
Fever	1	1.0990	1.0990	4.90	0.028
DyspNo	1	0.9667	0.9667	4.31	0.040
HyposmNo	1	2.0162	2.0162	8.99	0.003
BldTypeG	6	2.4248	0.4041	1.80	0.102
Error	147	32.9568	0.2242		
Total	156	39.0573			

CUADRO 2. MODELO DE REGRESION LINEAL MULTIPLE INCLUYENDO SOLO VARIABLES DE LABORATORIO

```

R 4.1.2 . ~/
> summary(LR16a)

Call:
glm(formula = cv19$PCR.INVEST.1 ~ ., family = binomial(link = logit),
     data = Rmod16a)

Deviance Residuals:
    Min       1Q   Median       3Q      Max
-2.01288 -0.35265 -0.03259  0.14514  2.50518

Coefficients:
(Intercept)      0.59856      8.72842      0.069      0.9453
CREProt         -0.01754      0.09250     -0.190      0.8496
IgmAll          -1.35344      0.56806     -2.383      0.0172 *
IggSCV2NR       -0.47976      1.27384     -0.377      0.7065
LuekTot          4.49857      5.60057      0.803      0.4218
LueCatLeucLow   -24.54897    4831.52629   -0.005      0.9959
LueCatLeucNorm  1.71916      2.85002      0.603      0.5464
NeutTot         -5.04583      5.63154     -0.896      0.3703
NeuCatNeutLow   6.92592     2773.49607   0.002      0.9980
NeuCatNeutNorm -4.06703      2.33697     -1.740      0.0818
LympTot         -3.79017      5.62430     -0.674      0.5004
LympCatLympNorm -1.67523      1.68903     -0.992      0.3213
MonoTot         0.56150      6.45743      0.087      0.9307
MonoCatMonoNorm 1.54141      2.17504      0.709      0.4785
EosTot         -11.14970     9.82756     -1.135      0.2566
EosCatEosLow   -1.75060      6.22188     -0.281      0.7784
EosCatEosNorm  -1.01778      5.50547     -0.185      0.8533
Baso_Tot        18.60774      9.08975      2.047      0.0406 *
AntigenAntigenPOS 6.94968      1.33822      5.193      2.07e-07 ***
---
Signif. codes:  0 '***' 0.001 '**' 0.01 '*' 0.05 '.' 0.1 ' ' 1

(Dispersion parameter for binomial family taken to be 1)

Null deviance: 209.271  on 150  degrees of freedom
Residual deviance: 61.733  on 132  degrees of freedom
(49 observations deleted due to missingness)
AIC: 99.733

Number of Fisher Scoring iterations: 16

```

Intercepto de 0.94, no significativo.

Con las variables de laboratorio y de imagen incluidas, resulta un modelo predictivo estadísticamente significativo, aunque solo explica el 15.49% de la variación (R^2) de rtPCR vs SARS-CoV-2

CUADRO 3. MODELO DE REGRESIÓN GENERADO EN MINITAB, INCLUYE VARAIBLES DE LABORATORIO E IMAGEN

Resumen del modelo					
S	R-cuadrado	R-cuadrado(ajustado)			
0.460898	16.95%	15.49%			
Análisis de Varianza					
Fuente	GL	SC Ajust.	MC Ajust.	Valor F	Valor p
Regresión	3	7.4122	2.4707	11.63	0.000
LympTot	1	0.9949	0.9949	4.68	0.032
MonoTot	1	3.5141	3.5141	16.54	0.000
CT_scan_NC	1	2.0863	2.0863	9.82	0.002
Error	171	36.3249	0.2124		
Falta de ajuste	167	35.3249	0.2115	0.85	0.679
Error puro	4	1.0000	0.2500		
Total	174	43.7371			

El modelo exploratorio en que se consideraron variables clínicas, de laboratorio, sin incluir prueba de antígeno vs SARS-CoV-2 y sin imagen (tomografía computada), tampoco convergió en generar un algoritmo predictivo (intercepto de 0.98).

CUADRO 4. MODELO DE REGRESIÓN LÍNEAL MÚLTIPLE CON VARIABLES CLÍNICAS Y DE LABORATORIO, SIN ANTÍGENO NI IMAGEN

```

R 4.1.2 · ~ / ↻
> LR21 <-glm(c19$PCR.INVEST.1~.,data = Rmod21, family = binomial(link = logit))
> summary(LR21)

Call:
glm(formula = c19$PCR.INVEST.1 ~ ., family = binomial(link = logit),
     data = Rmod21)

Deviance Residuals:
    Min       1Q   Median       3Q      Max
-2.9055  -0.9512   0.2545   0.9907   1.7789

Coefficients:
            Estimate Std. Error z value Pr(>|z|)
(Intercept)  0.03358    1.42930   0.023  0.9813
Age          0.01875    0.01207   1.554  0.1202
ContactContsi 0.36383    0.38769   0.938  0.3480
Vacvac1dose -2.15900    1.43140  -1.508  0.1315
VacvacFull  -2.49561    1.17633  -2.122  0.0339 *
FeverFevYes  0.02846    0.42994   0.066  0.9472
HeadacheHeAchYes 0.72587    0.36818   1.972  0.0487 *
odinoNoodinYes 0.06478    0.38028   0.170  0.8647
IgMall       0.02122    0.05736   0.370  0.7115
LympTot     -0.70780    0.28725  -2.464  0.0137 *
MonoTot      3.71219    0.94063   3.946 7.93e-05 ***
---
Signif. codes:  0 '***' 0.001 '**' 0.01 '*' 0.05 '.' 0.1 ' ' 1

(Dispersion parameter for binomial family taken to be 1)

Null deviance: 243.97  on 175  degrees of freedom
Residual deviance: 204.35  on 165  degrees of freedom
(24 observations deleted due to missingness)
AIC: 226.35

Number of Fisher Scoring iterations: 5

```

MODELO PRELIMINAR 1.

Modelo PRELIMINAR 1 con selección de términos escalonada (paso a paso) * realizado con el programa estadístico Minitab. *Incluye datos clínicos, epidemiológicos, de laboratorio y de imagen (TC).*

VARIABLES: PCR INVESTIGACIÓN (variable de desenlace) vs. Age (edad), Wieight (peso), CReProt (proteína C reactiva), IgMall (Inmunoglobulina M vs Sars-CoV-2), IgGall (Inmunoglobulina G vs Sars-CoV-2), LuekTot (Leucocitos totales), Neutot (Neutrófilos totales), LympTot (Linfocitos totales), MonoTot (Monocitos totales), SevScore (Puntaje severidad tomografía computada), Sex (Sexo), Contact (Contacto con persona diagnóstica con COVID-19), Vac (Vacunado vs SARS-CoV-2), Fever (Fiebre), Headache (Cefalea), Cough (Tos), Fatigue (Fatiga), HyposmNo (Hiposmia No), OdinoNo (Odinofagia No), DiabNo (Diabetes No), Antigen (Prueba de Antígeno vs SARS-CoV-2).

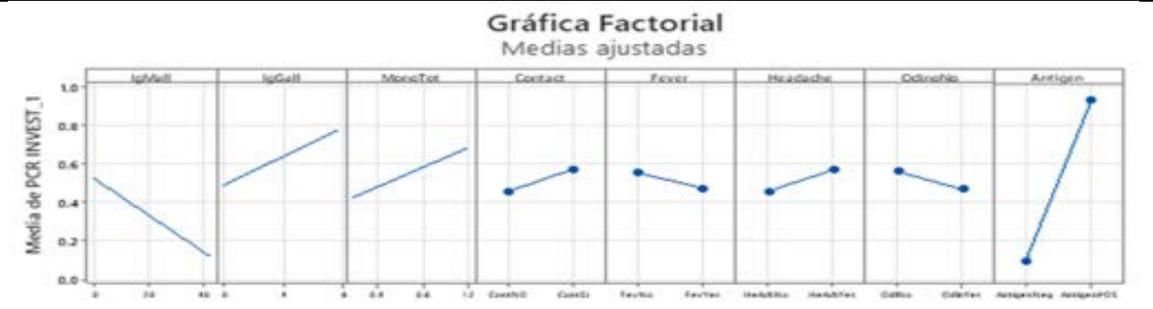
Total de predictores: 21.

Ecuación de regresión

PCR INVEST_1 = 0.337 + 0.00056 Age - 0.00083 Wieight - 0.00340 CReProt - 0.00546 IgMall - 0.0168 LympTot + 0.245 MonoTot + 0.0060 SevScore + 0.0 Vac_NoVac + 0.009 Vac_Vac1dose + 0.032 Vac_VacFull + 0.0 Fever_FevNo - 0.0648 Fever_FevYes + 0.0 Headache_HeAchNo + 0.1098 Headache_HeAchYes + 0.0 Cough_CoughNo - 0.189 Cough_CougNo - 0.200 Cough_CougYes + 0.0 DyspNo_DyspNo - 0.0560 DyspNo_DyspYes + 0.0 HyposmNo_HyposmNo + 0.010 HyposmNo_HyposmYes + 0.0 RhinNo_RhiNo - 0.0268 RhinNo_RhinYes + 0.0 Antigen_AntigenNeg + 0.7903 Antigen_AntigenPOS + 0.0 CT_scan_NC_CTomC - 0.127 CT_scan_NC_CtomNo

** Mismo resultado con selección de términos hacia adelante y similar con eliminación hacia atrás.

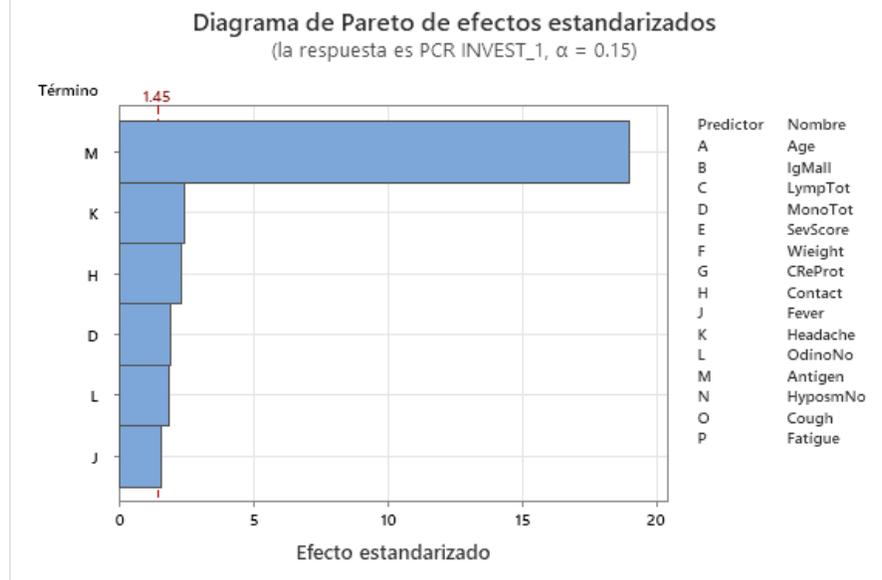
GRAFICO 2. GRÁFICA FACTORIAL DE MEDIAS AJUSTADAS



Análisis de Varianza

Fuente	GL	SC Ajust.	MC Ajust.	Valor F	Valor p
Regresión	8	31.2573	3.9072	55.08	0.000
IgMall	1	0.1953	0.1953	2.75	0.099
MonoTot	1	0.4439	0.4439	6.26	0.013
Contact	1	0.4734	0.4734	6.67	0.011
Fever	1	0.1806	0.1806	2.55	0.113
Headache	1	0.4397	0.4397	6.20	0.014
OdinoNo	1	0.2936	0.2936	4.14	0.044
Antigen	1	25.8989	25.8989	365.12	0.000
IgGall	1	0.4054	0.4054	5.71	0.018
Error	162	11.4912	0.0709		
Total	170	42.7485			

GRAFICO 3. DIAGRAMA DE PARETO DE EFECTOS ESTANDARIZADOS DE LAS VARIABLES INCLUIDAS EN EL MODELO FINAL 1.



Resumen del modelo

R-cuadrado de la Desviación	R-cuadrado de la Desviación (ajust)	AIC	AICc	BIC	Área bajo la curva ROC	R-cuadrado de la Desviación de prueba	Área bajo la curva ROC de la prueba
67.74%	64.13%	67.66	68.66	87.17	0.9703	46.75%	0.9159

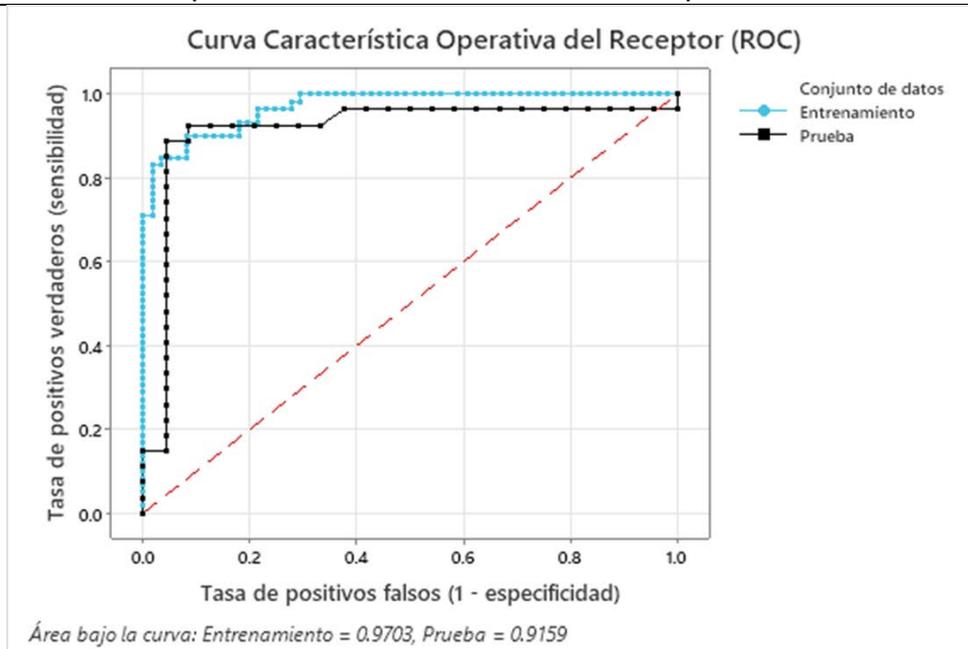
Resumen del modelo

S	R-cuadrado	R-cuadrado (ajustado)	R-cuadrado (predicho)
0.266333	73.12%	71.79%	68.52%

Modelo de regresión con significancia estadística cuyas variables incluidas convergieron a un modelo predictivo; se resaltan en verde las variables con $P < 0.005$ (monocitos totales, historia de contacto con caso Covid-19, cefalea, IgG vs SARS-CoV-2 y prueba de antígeno vs SARS-CoV-2).

El modelo de regresión, con las variables seleccionadas, es capaz de explicar en 71.79% el resultado de la PCR vs SARS-CoV-2.

GRAFICA 3. CURVA ROC (CARACTERÍSTICA OPERATIVA DEL RECEPTOR) DEL MODELO FINAL 1.



Como resultado se obtiene una curva ROC para el modelo de prueba de 0.91.

CUADRO 5. MODELO REALIZADO CON EL PROGRAMA ESTADÍSTICO R. INCLUYE DATOS CLÍNICOS, EPIDEMIOLÓGICOS, DE LABORATORIO Y DE IMAGEN (TC).

```
R 4.1.2 ~ / ~
> summary(LR18)

Call:
glm(formula = c19$PCR.INVEST.1 ~ ., family = binomial(link = logit),
     data = Rmod18)

Deviance Residuals:
    Min       1Q   Median       3Q      Max
-2.19079  -0.30280   0.00002   0.13304   2.53069

Coefficients:
(Intercept)      -8.17950    2.92837   -2.793    0.00522 ***
Age              0.02821    0.02355    1.198    0.23089
ContactContSi    2.46502    1.11215    2.216    0.02666 **
vacVac1dose     2.55841    2.22718    1.149    0.25067
vacVacFull      1.69608    1.55561    1.090    0.27558
FeverFevYes     -1.57581    1.01033   -1.560    0.11883
HeadacheHeAchYes 1.73333    0.77803    2.228    0.02589 *
OdinonodinYes   -0.91497    0.70605   -1.296    0.19501
IgMall          -0.58294    0.25495   -2.286    0.02223 **
LymphTot        -0.37362    0.56008   -0.667    0.50472
MonoTot         3.55263    1.69243    2.099    0.03581 *
AntigenAntigenPOS 7.13171    1.28759    5.539    3.05e-08 ***
SevScore        1.24391    0.59568    2.088    0.03678 **
---
Signif. codes:  0 '***' 0.001 '**' 0.01 '*' 0.05 '.' 0.1 ' ' 1

(Dispersion parameter for binomial family taken to be 1)

Null deviance: 243.965 on 175 degrees of freedom
Residual deviance: 74.648 on 163 degrees of freedom
(24 observations deleted due to missingness)
AIC: 100.65

Number of Fisher Scoring iterations: 7
```

Con el programa estadístico R, también resulta un modelo con un Intercepto estadísticamente significativo; se resaltan en verde las variables con $P < 0.05$ (historia de contacto con caso Covid-19, cefalea, IgM vs SARS-CoV-2, monocitos totales, prueba de antígeno vs SARS-CoV-2 y puntaje de severidad en tomografía computada).

Modelo alternativo desarrollado con Regresión CART®* alternativa de 2 nodos con el programa estadístico MiniTab. * Classification and Regression Trees.

Este modelo se desarrolló para identificar los componentes principales y mínimos del modelo.

VARIABLES: PCR INVEST_1 vs. Age, Weight, IgMall, LympTot, MonoTot, Fever, Headache, DyspNo, HyposmNo, Antigen, CT_scan_NC, Vac (12 predictores).

Método:

División de nodos	Cuadrado mínimo del error
Árbol óptimo	Dentro de 1 error estándar del R-cuadrado máximo
Validación del modelo	Validación cruzada de 10 pliegues
Filas utilizadas	200

Resultados estadísticos:

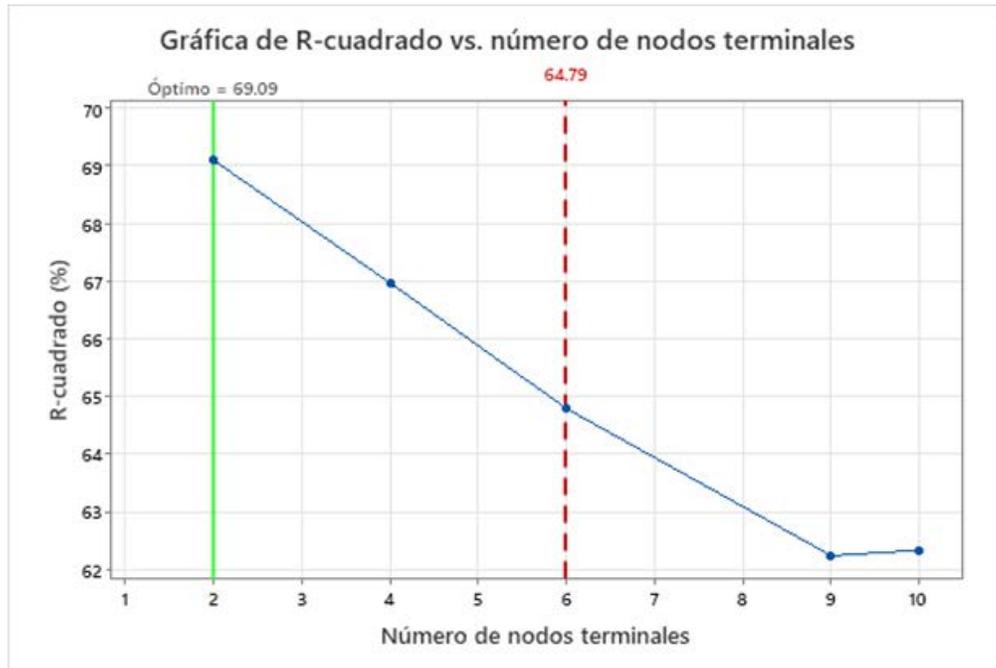
Estadísticas	Entrenamiento	Prueba
R-cuadrado	69.66%	69.09%
Raíz de los cuadrados medios del error (RMSE)	0.2753	0.2780
Cuadrado medio del error (MSE)	0.0758	0.0773
Desviación absoluta media (MAD)	0.1516	0.1527
Media del error porcentual absoluto (MAPE)	0.1547	0.1561

Este modelo de regresión, con las variables seleccionadas, es capaz de explicar en 69.09% el resultado de la PCR vs SARS-CoV-2.

Resumen del modelo.

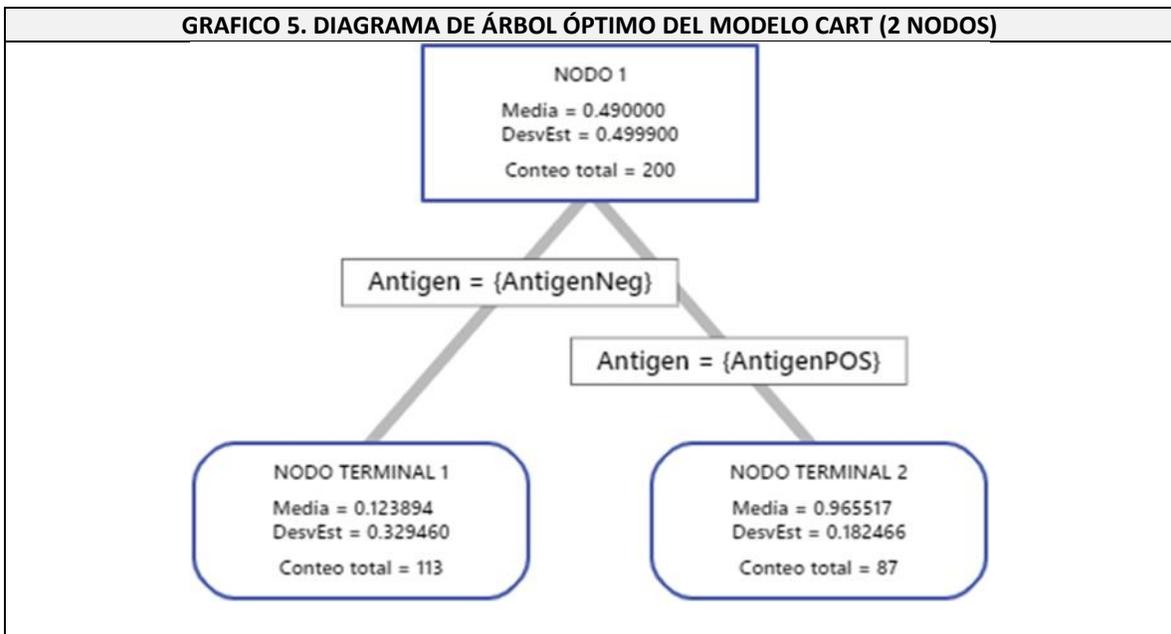
Total de predictores	12
Predictores importantes	10
Número de nodos terminales	2
Tamaño mínimo del nodo terminal	87

GRÁFICA 4. R CUADRADO VS NÚMERO DE NODOS TERMINALES DEL MODELO ALTERNATIVO



Destaca como componente destacado del modelo el resultado de la Prueba de Antígeno vs SARS-CoV-2.

GRAFICO 5. DIAGRAMA DE ÁRBOL ÓPTIMO DEL MODELO CART (2 NODOS)

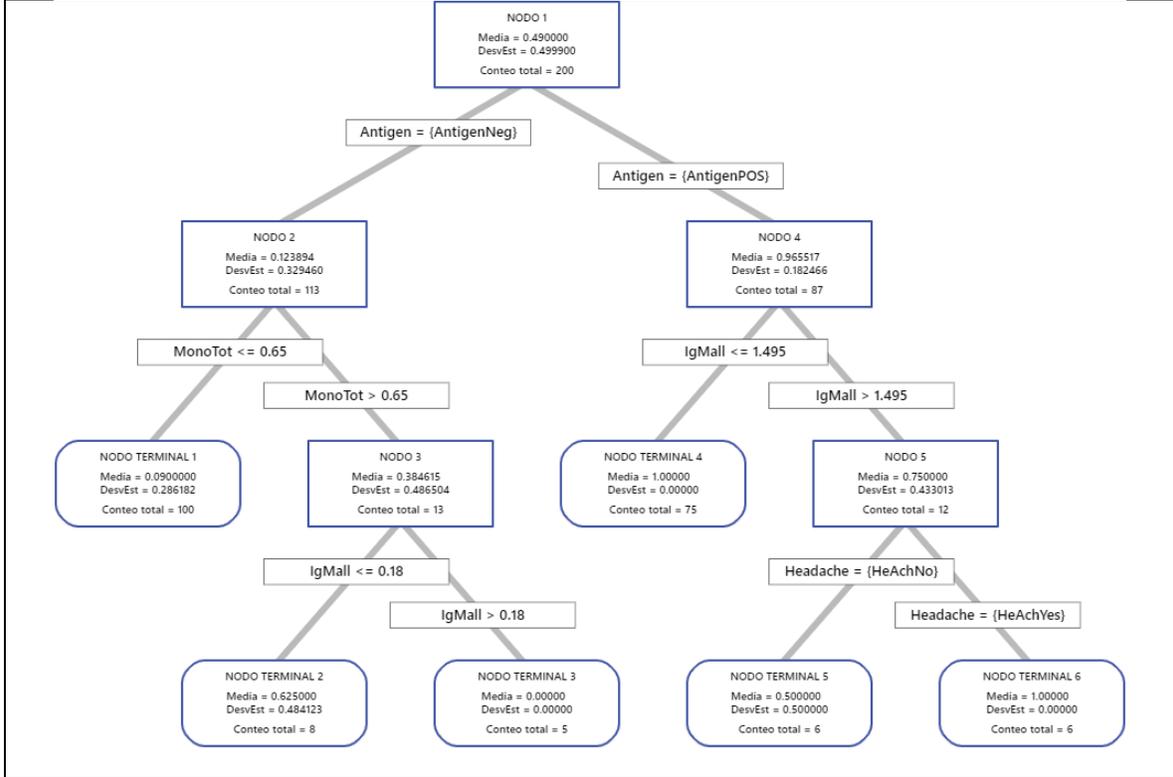


Regresión CART® alternativa de nodos.

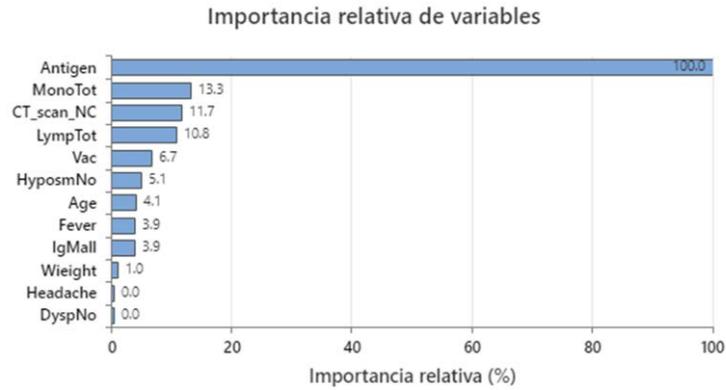
VARIABLES: PCR INVEST_1 vs. Age, Weight, IgMall, LympTot, MonoTot, Fever, Headache, DyspNo, HyposmNo, Antigen, CT_scan_NC, Vac (12 predictores).

Destacan la jerarquía de las variables y los valores obtenidos de punto de corte de las variables cuantitativas.

GRAFICO 6. DIAGRAMA CART DESGLOSADO



GRAFICA 7. REGRESIÓN CART® DE 2 NODOS. IMPORTANCIA RELATIVA DE VARIABLES.



La importancia de las variables mide la mejora del modelo cuando se realizan divisiones en un predictor. La importancia relativa se define como un % de mejora con respecto al predictor superior.

Clasificación CART® alternativa de 4 nodos: PCR INVEST_1 vs. Age, Wieight, CReProt, IgMall, IgGall, LympTot, MonoTot, Sex, Fever, Headache, DyspNo, HyposmNo, Antigen, Vac

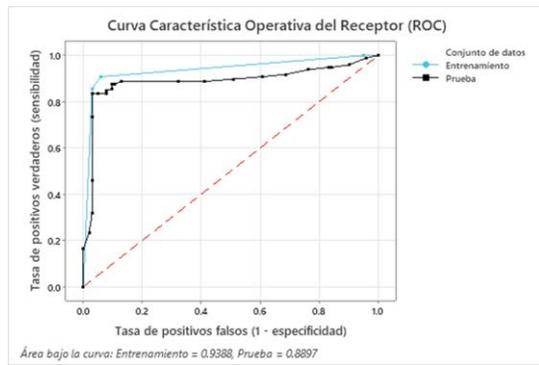
Con este modelo de regresión, se obtiene una sensibilidad de 85.7% y una especificidad de 90.2%.

Estadísticas	Entrenamiento Prueba	
	(%)	(%)
Tasa de positivos verdaderos (sensibilidad o potencia)	90.8	85.7
Tasa de positivos falsos (error tipo I)	5.9	9.8
Tasa de negativos falsos (error tipo II)	9.2	14.3
Tasa de negativos verdaderos (especificidad)	94.1	90.2

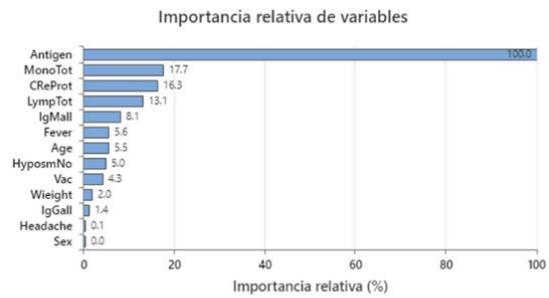
CUADRO 6. CLASIFICACIÓN CART® DE 4 NODOS. DIVISIÓN DE NODOS GINI.

Estadísticas	Entrenamiento	Prueba
Logverosimilitud promedio	0.2430	0.7273
Área bajo la curva ROC	0.9388	0.8897
IC de 95%	(0.4689, 1)	(0.8357, 0.9438)
Elevación	1.9704	1.9501
Costo de clasificación errónea	0.1507	0.2409

GRÁFICA 8. CURVA ROC MODELO REGRESIÓN CART



GRAFICA 9. IMPORTANCIA RELATIVA DE VARIABLES



La importancia de las variables mide la mejora del modelo cuando se realizan divisiones en un predictor. La importancia relativa se define como un % de mejora con respecto al predictor superior.

Ejercicio 1 de Predicción con resultado de bajo riesgo con el Modelo de mínimos componentes de Regresión Logística (8) generado con Minitab.

Predicir: Ver modelo

Tipo de modelo: Regresión

Respuesta: PCR_INVEST_1

Términos: IgMall MonoTot Contact Fever Headache OdinoNo Antigen IgGall

Estado de modelo: El modelo utiliza los datos actuales.

Predicir

Respuesta: PCR_INVEST_1

Ingresar valores individuales

Fever	Headache	OdinoNo	Antigen
FevNo	HeAchYes	OdinYes	AntigenNeg

Botones: Seleccionar, Opciones..., Resultados..., Almacenamiento..., Ver modelo..., Ayuda, Aceptar, Cancelar

Predicción. Se ingresan los valores observados de estas variables de cada sujeto de investigación:

Configuración

Variable Valor de configuración

IgMall	0.01
IgGall	1.5
MonoTot	0.04
Contact Cont	Si
Fever	FevNo
Headache	HeAchYes
OdinoNo	OdinYes
Antigen	AntigenNeg

Predicción

Ajuste	EE de ajuste	IC de 95%	IP de 95%
0.113181	0.0637537	(-0.0127149, 0.239076)	(-0.427611, 0.653972)

Ejercicio 2 de Predicción con resultado de alto riesgo con el Modelo de mínimos componentes de Regresión Logística generado con Minitab.

Predecir: Ver modelo

Tipo de modelo: Regresión

Respuesta: PCR_INVEST_1

Términos: IgMall MonoTot Contact Fever Headache OdinoNo Antigen IgGall

Estado de modelo: El modelo utiliza los datos actuales.

Predecir

Respuesta: PCR_INVEST_1

Ingresar valores individuales

IgMall	IgGall	MonoTot	Contact
0.01	0.04	0.09	ContNO

Selecionar Opciones... Resultados... Almacenamiento... Ver modelo... Ayuda Aceptar Cancelar

Predicción. Se ingresan los valores observados de estas variables de cada sujeto de investigación:

Configuración

Variable Valor de configuración

IgMall	0.01
IgGall	0.04
MonoTot	0.09
Contact	ContNO
Fever	FevYes
Headache	HeAchNo
OdinoNo	OdiNo
Antigen	AntigenPOS

Predicción

Ajuste	EE de ajuste	IC de 95%	IP de 95%
0.687687	0.0906859	(0.508609, 0.866766)	(0.132102, 1.24327)

Modelo 4 y 5 de Regresión Logística con los programas estadísticos R y Minitab **con variables epidemiológicas, clínicas y de laboratorio, sin incluir variables de estudios de imagen**, considerando la baja tendencia de las cepas actualmente circulantes de SARS-CoV-2 de causar neumonía.

CUADRO 7. MODELO MULTIVARIADO DE REGRESIÓN LÓGISTICA, EN R, SIN ESTUDIOS DE IMAGEN

```

R 4.1.2 · ~/
> LR19 <-glm(c19$PCR.INVEST.1~.,data = Rmod19, family = binomial(link = logit))
> summary(LR19)

Call:
glm(formula = c19$PCR.INVEST.1 ~ ., family = binomial(link = logit),
     data = Rmod19)

Deviance Residuals:
    Min       1Q   Median       3Q      Max
-2.5137  -0.3289   0.0351   0.2136   2.6134

Coefficients:
              Estimate Std. Error z value Pr(>|z|)
(Intercept)  -6.26119    2.42866  -2.578  0.00994 **
Age           0.01932    0.02204   0.877  0.38074
ContactConts  2.08317    0.97767   2.131  0.03311 *
VacVac1dose  1.44952    2.00754   0.722  0.47027
VacVacFull    0.79485    1.35868   0.585  0.55853
FeverFevYes  -1.36207    0.90098  -1.512  0.13059
HeadacheHeAchYes 1.50111    0.70917   2.117  0.03428 *
OdinoNoodinYes -1.21639    0.67109  -1.813  0.06990 .
IgMall       -0.08602    0.07441  -1.156  0.24767
LymphTot     -0.46399    0.53722  -0.864  0.38776
MonoTot      3.49214    1.52331   2.292  0.02188 *
AntigenAntigenPos 6.64762    1.10625   6.009  1.87e-09 ***
---
Signif. codes:  0 '***' 0.001 '**' 0.01 '*' 0.05 '.' 0.1 ' ' 1

(Dispersion parameter for binomial family taken to be 1)

Null deviance: 243.965  on 175  degrees of freedom
Residual deviance: 80.288  on 164  degrees of freedom
(24 observations deleted due to missingness)
AIC: 104.29

Number of Fisher scoring iterations: 7

```

Este modelo también resultó con un intercepto estadísticamente significativo de 0.0099, donde también resultaron con $P < 0.05$ el antecedente de contacto, la presencia de cefalea, el valor de monocitos totales y la prueba de antígeno positiva.

CUADRO 8. MODELO DE REGRESIÓN LINEAL MULTIPLE, EN MINITAB, SIN ESTUDIOS DE IMAGEN

Resumen del modelo

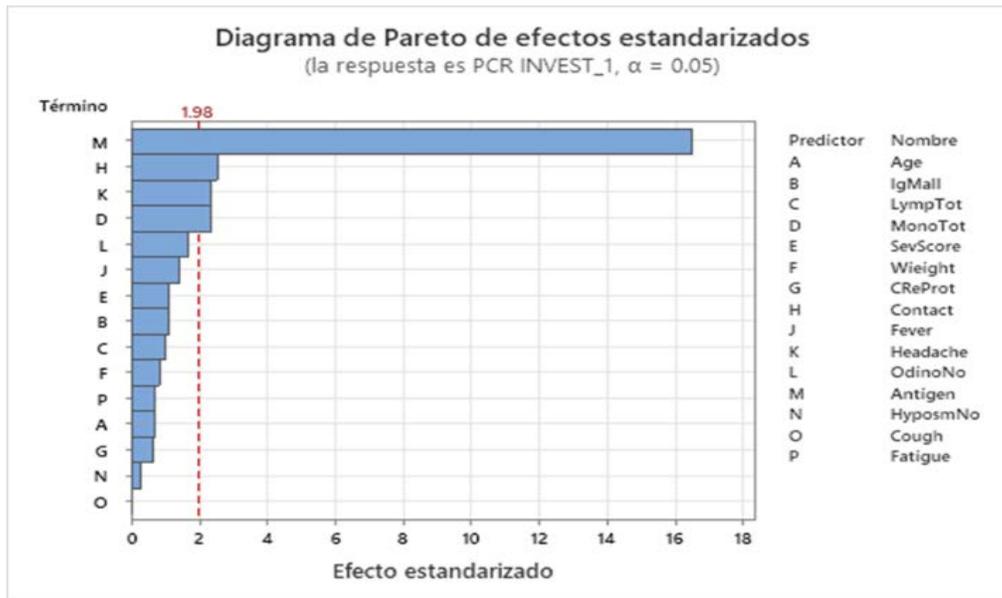
S	R-cuadrado	R-cuadrado(ajustado)
0.273846	72.98%	70.18%

Análisis de Varianza

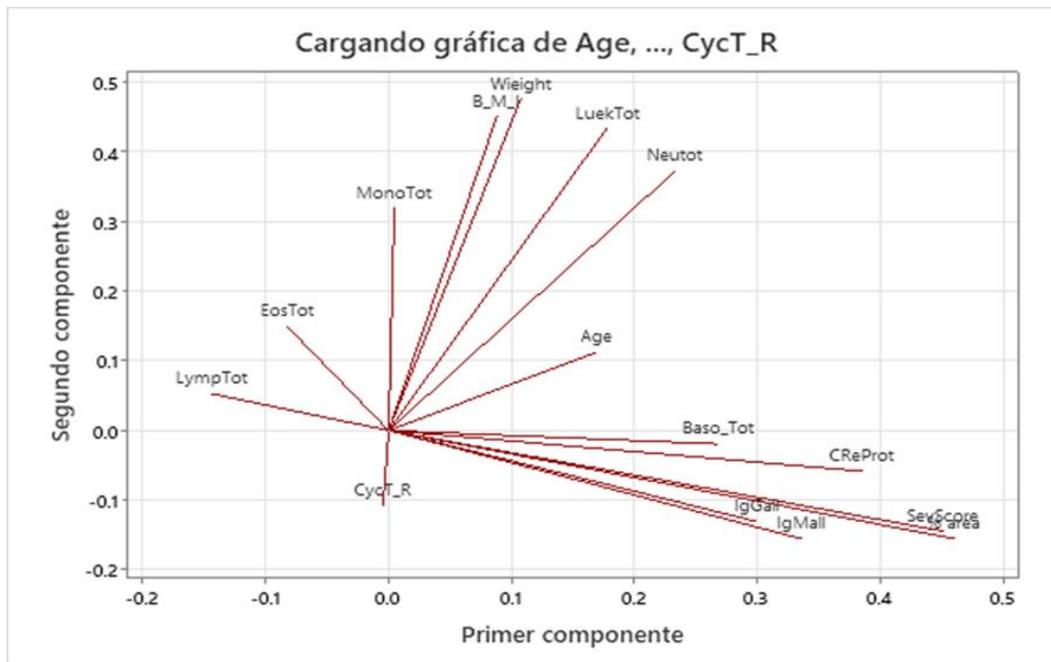
Fuente	GL	SC Ajust.	MC Ajust.	Valor F	Valor p
Regresión	16	31.1998	1.9500	26.00	0.000
Age	1	0.0348	0.0348	0.46	0.497
IgMall	1	0.0906	0.0906	1.21	0.273
LympTot	1	0.0746	0.0746	0.99	0.320
MonoTot	1	0.4126	0.4126	5.50	0.020
SevScore	1	0.0963	0.0963	1.28	0.259
Wieight	1	0.0522	0.0522	0.70	0.405
CReProt	1	0.0308	0.0308	0.41	0.523
Contact	1	0.4862	0.4862	6.48	0.012
Fever	1	0.1546	0.1546	2.06	0.153
Headache	1	0.4150	0.4150	5.53	0.020
OdinoNo	1	0.2064	0.2064	2.75	0.099
Antigen	1	20.4534	20.4534	272.74	0.000
HypasmNo	1	0.0064	0.0064	0.08	0.771
Cough	2	0.0057	0.0029	0.04	0.963
Fatigue	1	0.0374	0.0374	0.50	0.481
Error	154	11.5487	0.0750		
Total	170	42.7485			

El modelo resulta estadísticamente significativo, explica en 70.18% (R-cuadrado ajustado) la variabilidad de rtPCR SARS-CoV-2; destaca la importancia como predictor de la prueba de antígeno, también resultaron con $P < 0.05$ los monocitos totales, el antecedente de contacto, y la cefalea

GRAFICO 9. ANÁLISIS ADICIONALES DE LOS MODELOS DE REGRESIÓN GENERADOS



GRÁFICA 10. ANÁLISIS DE COMPONENTES PRINCIPALES: AGE, WIEIGHT, B_M_I, CREPROT, IGMALL, IGGALL, LUEKTOT, NEUTOT, LYMPTOT, MONOTOT, EOSTOT, BASO_TOT, SEVSCORE, % AREA

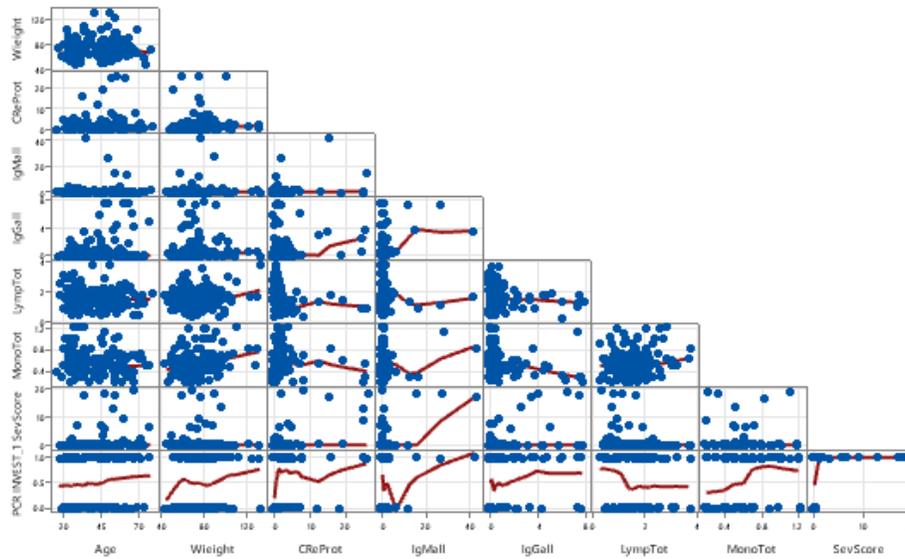


CUADRO 9. ANÁLISIS FACTORIAL: Age, Wieight, B_M_I, CReProt, IgMall, IgGall, LuekTot, Neutot, LympTot, MonoTot, EosTot, Baso_Tot, SevScore, % area

Matriz de correlación

	Age	Wieight	B_M_I	CReProt	IgMall	IgGall	LuekTot	Neutot	LympTot	MonoTot	EosTot	Baso_Tot	SevScore
Wieight	0.149												
B_M_I	0.275	0.852											
CReProt	0.183	0.088	0.059										
IgMall	0.041	0.046	-0.022	0.334									
IgGall	0.280	0.062	0.107	0.220	0.429								
LuekTot	-0.027	0.167	0.150	0.136	0.020	-0.074							
Neutot	0.025	0.142	0.115	0.230	0.040	-0.013	0.934						
LympTot	-0.132	0.016	0.071	-0.237	-0.047	-0.119	0.178	-0.166					
MonoTot	-0.128	0.259	0.150	-0.019	0.106	-0.165	0.404	0.291	0.087				
EosTot	-0.070	0.010	-0.019	-0.168	-0.086	-0.117	0.114	-0.046	0.312	0.073			
Baso_Tot	0.117	-0.013	-0.003	0.365	0.230	0.142	0.239	0.248	-0.001	-0.048	0.075		
SevScore	0.185	0.059	0.013	0.638	0.638	0.475	0.097	0.181	-0.220	0.015	-0.125	0.311	
% area	0.152	0.023	-0.023	0.605	0.678	0.469	0.130	0.207	-0.191	-0.003	-0.103	0.480	0.942

Matriz de Age, Wieight, CReProt, IgMall, IgGall, LympTot, MonoTot, SevScore, P



CUADRO 9. ANÁLISIS FACTORIAL: Age, Wieight, B_M_I, CReProt, IgMall, IgGall, LuekTot, Neutot, LympTot, MonoTot, EosTot, Baso_Tot, SevScore, % area

Matriz de covarianzas

	Age	Wieight	B_M_I	CReProt	IgMall	IgGall	LuekTot	Neutot	LympTot	MonoTot	EosTot	Baso_Tot	SevScore	% area
Age	210.98													
Wieight	33.31	238.04												
B_M_I	19.63	64.55	24.11											
CReProt	10.66	5.46	1.17	16.17										
IgMall	2.43	2.89	-0.44	5.52	16.88									
IgGall	6.09	1.44	0.79	1.32	2.64	2.24								
LuekTot	-0.81	5.37	1.53	1.13	0.17	-0.23	4.32							
Neutot	0.71	4.34	1.12	1.84	0.32	-0.04	3.86	3.95						
LympTot	-1.24	0.16	0.23	-0.62	-0.12	-0.12	0.24	-0.21	0.42					
MonoTot	-0.39	0.84	0.15	-0.02	0.09	-0.05	0.18	0.12	0.01	0.04				
EosTot	-0.12	0.02	-0.01	-0.08	-0.04	-0.02	0.03	-0.01	0.02	0.00	0.01			
Baso_Tot	0.15	-0.02	-0.00	0.13	0.08	0.02	0.04	0.04	-0.00	-0.00	0.00	0.01		
SevScore	8.38	2.83	0.20	7.99	8.17	2.22	0.63	1.12	-0.44	0.01	-0.04	0.08	9.70	
% area	20.39	3.25	-1.06	22.54	25.81	6.51	2.50	3.80	-1.14	-0.01	-0.11	0.39	27.17	85.81

Alfa de Cronbach

Alfa
0.5481

A partir de las varianzas

A partir de las correlaciones entre los ítems

$$\alpha = \left[\frac{k}{k-1} \right] \left[1 - \frac{\sum_{i=1}^k S_i^2}{S^2} \right]$$

$$\alpha_{est} = \frac{kp}{1+p(k-1)}$$

* p es el promedio de las correlaciones lineales entre cada uno de los ítems (se tendrán $[k(k-1)]/2$ pares de correlaciones).

Se obtuvo un valor de 0.5481 de Alfa de Cronbach.

Cargas de factores no rotados y comunalidades

Variable	Factor1	Factor2	Factor3	Factor4	Factor5	Factor6	Factor7	Factor8	Factor9	Factor10	Comunalidad
Age	0.155	0.008	0.273	0.142	-0.006	-0.127	-0.002	0.421	-0.019	-0.009	0.313
Wieight	0.044	-0.161	0.799	-0.063	0.384	-0.038	0.007	-0.091	0.006	0.003	0.827
B_M_I	0.008	-0.140	0.844	-0.090	0.267	-0.051	0.011	0.034	0.005	-0.005	0.815
CReProt	0.576	-0.172	0.070	0.270	-0.006	0.002	0.199	0.068	-0.293	0.038	0.571
IgMall	0.693	-0.027	-0.024	0.056	0.054	0.139	-0.072	-0.083	0.259	0.031	0.587
IgGall	0.482	0.052	0.163	0.166	-0.105	-0.004	-0.198	0.246	0.266	0.017	0.471
LuekTot	0.000	-0.991	0.000	-0.130	0.000	-0.000	0.000	0.000	-0.000	-0.000	1.000
Neutot	0.000	-0.973	0.000	0.232	0.000	-0.000	0.000	0.000	-0.000	-0.000	1.000
LympTot	0.007	-0.055	0.066	-0.950	-0.274	0.066	0.001	-0.010	0.004	0.001	0.989
MonoTot	0.018	-0.369	-0.140	-0.294	0.775	0.249	0.029	0.003	0.022	0.001	0.907
EosTot	-0.030	-0.057	-0.152	-0.439	0.146	-0.695	-0.094	-0.065	0.022	0.009	0.737
Baso_Tot	0.393	-0.246	-0.030	0.037	-0.129	-0.220	0.509	0.045	0.155	-0.003	0.567
SevScore	0.924	-0.130	0.003	0.238	0.028	0.013	-0.082	0.004	-0.074	-0.002	0.941
% area	0.933	-0.160	-0.033	0.220	-0.020	-0.020	0.043	-0.022	0.039	-0.005	0.950
Varianza	2.9513	2.2531	1.5061	1.4937	0.9477	0.6373	0.3614	0.2654	0.2560	0.0029	10.6748
% Var	0.211	0.161	0.108	0.107	0.068	0.046	0.026	0.019	0.018	0.000	0.762

Cargas de factores rotados y comunalidades. Rotación VARIMAX

Variable	Factor1	Factor2	Factor3	Factor4	Factor5	Factor6	Factor7	Factor8	Factor9	Factor10	Comunalidad
Age	0.106	0.011	0.172	0.068	-0.076	0.014	0.054	0.506	-0.052	-0.004	0.313
Wieight	0.038	-0.072	0.895	0.016	0.119	-0.009	-0.017	0.060	-0.013	0.002	0.827
B_M_I	-0.018	-0.066	0.878	-0.058	0.031	0.016	-0.005	0.188	-0.002	-0.001	0.815
CReProt	0.496	-0.126	0.052	0.137	-0.023	0.115	0.220	0.139	-0.455	0.002	0.571
IgMall	0.739	0.026	0.007	-0.026	0.091	0.070	0.087	-0.038	0.125	0.031	0.587
IgGall	0.528	0.044	0.058	0.025	-0.138	0.062	-0.017	0.347	0.202	0.032	0.471
LuekTot	0.029	-0.956	0.091	-0.162	0.179	-0.072	0.104	-0.033	-0.027	-0.001	1.000
Neutot	0.074	-0.972	0.065	0.158	0.079	0.046	0.104	0.006	-0.041	-0.000	1.000
LympTot	-0.108	0.002	0.040	-0.963	0.035	-0.186	0.015	-0.099	0.049	0.001	0.989
MonoTot	0.020	-0.230	0.154	-0.036	0.896	-0.064	-0.055	-0.133	0.005	-0.000	0.907
EosTot	-0.097	-0.016	-0.005	-0.159	0.054	-0.833	0.062	-0.026	0.030	-0.000	0.737
Baso_Tot	0.286	-0.173	-0.024	-0.020	-0.053	-0.077	0.661	0.068	-0.064	-0.000	0.567
SevScore	0.920	-0.080	0.008	0.099	0.003	0.018	0.072	0.113	-0.245	-0.033	0.941
% area	0.918	-0.100	-0.024	0.080	-0.015	0.010	0.234	0.075	-0.169	-0.028	0.950
Varianza	2.8824	1.9862	1.6467	1.0506	0.8977	0.7690	0.5848	0.4886	0.3648	0.0039	10.6748
% Var	0.206	0.142	0.118	0.075	0.064	0.055	0.042	0.035	0.026	0.000	0.762

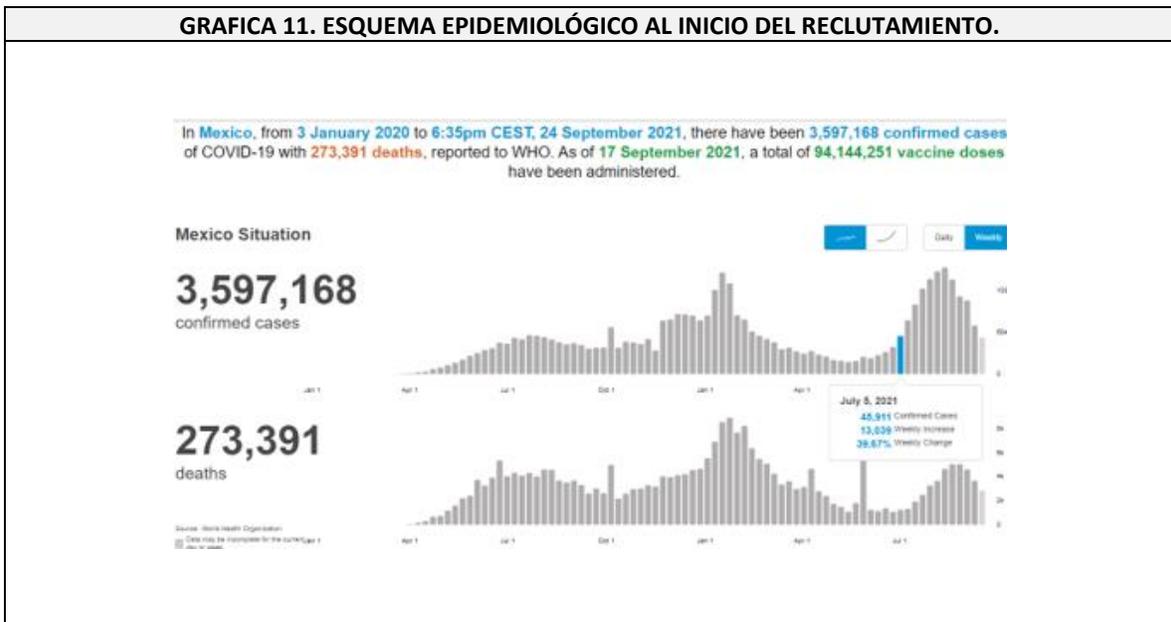
RECLUTAMIENTO

Se reclutaron 247 individuos desde el 07 de Julio de 2021 al 10-09-2022. La muestra se reclutó en 2 fases.

Una primera fase (de entrenamiento) del modelo de Estratificación de Riesgo para Infección por SARS-CoV-2, entre el 07-07-21 al 17-12-21 (3ra ola de la pandemia en México) en que 40 pacientes fueron reclutados, proveniente 77% de la consulta externa en su mayoría trabajadores de la salud 77% y 23% por pacientes del servicio de Urgencias.

Una segunda fase (de validación) del modelo de Estratificación de Riesgo para Infección por SARS-CoV-2, en el que el resto de los pacientes (207) fueron reclutados entre el 06-01-22 al 10-09-2022 provenientes de la consulta externa, en su mayoría trabajadores salud y sus familiares.

GRAFICA 11. ESQUEMA EPIDEMIOLÓGICO AL INICIO DEL RECLUTAMIENTO.



ESTUDIOS DE IMAGEN

Para las variables relacionadas a los estudios de imagen Puntaje de Severidad y Porcentaje Área Pulmonar Afectada, se realizaron estudios de tomografía computada que fueron analizadas por la plataforma de Inteligencia Artificial Thirona.

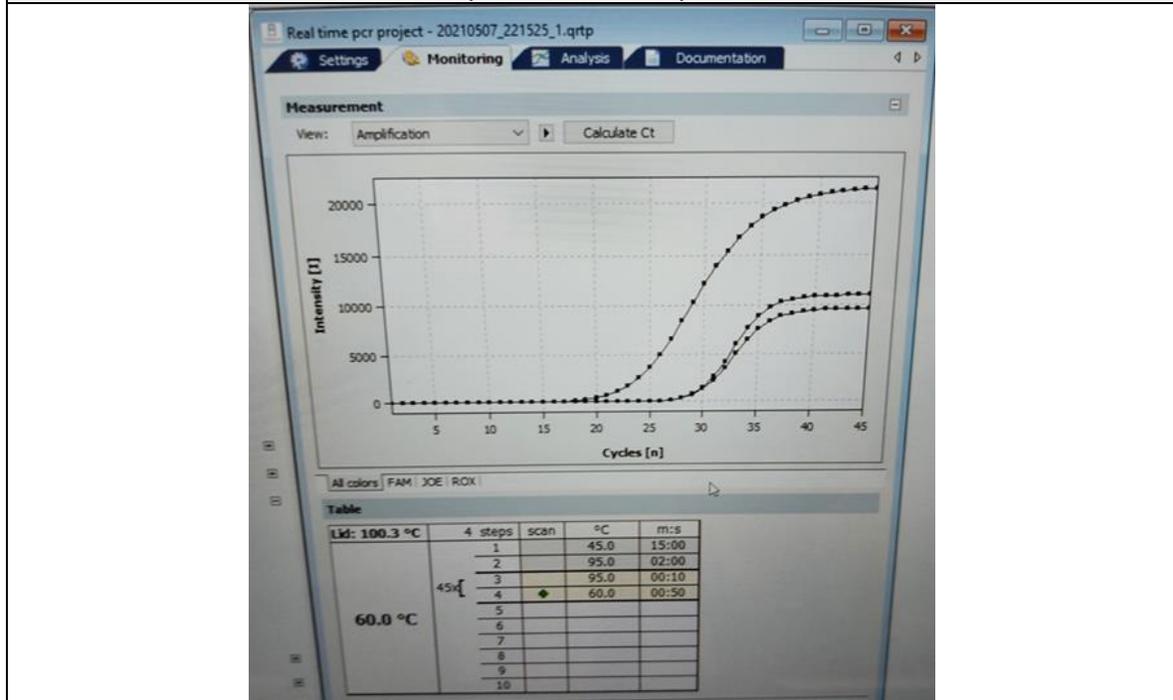
Se observaron diferentes prevalencias de neumonía de acuerdo a las etapas de reclutamiento en que eran prevalentes diferentes cepas de virus en el país.

CUADRO 10. PREVALENCIA DE NEUMONÍA EN DIFERENTES FASES DE TIEMPO DEL ESTUDIO	
PRIMERA FASE	
Julio a diciembre 2021	
n = 40	
Neumonía Covid-19	15 (37.5%)
Sin Neumonía	25 (62.5%)
SEGUNDA FASE	
Enero a septiembre 2022	
n = 160	
Neumonía Covid-19	3 (2%)
Sin Neumonía	157 (98%)
Total muestra	N= 247
Neumonía Covid-19	19 (7.69%)
Sin Neumonía	228 (92.31%)

ESTUDIOS DE LABORATORIO

Variables incluidas: rtPCR SARS-CoV-2 y Cicle

GRAFICA 12. CICLOS DE AMPLIFICACIÓN (CYCLE THRESHOLD) DE PCR SARS-COV-2



Los resultados de la prueba de Reacción en Cadena de Polimerasa en tiempo real (rtPCR) para detección de SARS-CoV-2 se analizaron para los pacientes de la muestra para determinar sus valores como prueba diagnóstica en este estudio.

CUADRO 11. RESULTADOS DE LA PRUEBA DE RTPCR EN LOS 1EROS 200 RECLUTAMIENTOS				
Variables incluidas: rtPCR y COVID-19				
		COVID 19	No COVID	
	PCR +	98	0	98
	PCR -	19	83	102
		117	83	200

Se consideraron los verdaderos negativos como aquellos casos con PCR negativa y también prueba de antígeno negativa, tomografía computada sin neumonía e IgM vs SARS-CoV-2 no incrementada.

CUADRO 12. ANÁLISIS ESTADÍSTICO DE PRUEBA DIAGNÓSTICA PARA RTPCR EN ESTE ESTUDIO.			
Parámetro	Cálculo	IC 95% Inferior-Superior	
Sensibilidad	83.76%	(76.02, 89.35 ¹)	⋮
Especificidad	100%	(95.58, 100 ¹)	⋮
Valor Predictivo Positivo	100%	(96.23, 100 ¹)	⋮
Valor Predictivo Negativo	81.37%	(72.73, 87.74 ¹)	⋮
Precisión de Diagnóstico	90.5%	(85.64, 93.83 ¹)	⋮
Razón de verosimilitud de Prueba Positiva	No definido	('?' - 'undefined')	⋮
Razón de verosimilitud de Prueba Negativa	0.1624	(0.1465 - 0.18)	⋮
	No definido	('?' - 'undefined')	⋮

Se determinó una sensibilidad de 83.76% con IC 95% (76.02-89.35).

PRUEBA DE ANTÍGENO VS SARS-COV-2

Variables incluidas: PCR y ANTIGENO

Los resultados de la prueba de antígeno vs SARS-CoV-2 se analizaron para los 1eros 200 pacientes de la muestra para determinar sus valores como prueba diagnóstica en este estudio.

CUADRO 13. RESULTADOS DE LA PRUEBA DE ANTÍGENO VS SARS-COV-2 EN EL ESTUDIO						
Explanatory variable	Categories	PCR		Total	Odds (95% CI)	P-value
		Positive Num (Row%)	Negative Num (Row%)			
ANTIGENO	Positive	84 (96.55%)	3 (3.45%)	87	198.00 (55.03, 712.43)	<0.001
	Negative*	14 (12.39%)	99 (87.61%)	113		
*Reference category CI: Confidence interval.						
CUADRO 14. ANÁLISIS ESTADÍSTICO DE PRUEBA DIAGNÓSTICA PARA LA PRUEBA DE ANTÍGENO VS SARS-COV-2						
Parámetro		Cálculo IC 95% Inferior-Superior				
Sensibilidad		85.71% (77.44, 91.3 ¹)				
Especificidad		97.06% (91.71, 98.99 ¹)				
Valor Predictivo Positivo		96.55% (90.35, 98.82 ¹)				
Valor Predictivo Negativo		87.61% (80.27, 92.47 ¹)				
Precisión de Diagnóstico		91.5% (86.81, 94.63 ¹)				
Razón de verosimilitud de Prueba Positiva		29.14 (15.1 - 56.23)				
Razón de verosimilitud de Prueba Negativa		0.1472 (0.1279 - 0.1694)				
		198 (55.03 - 712.4)				

La sensibilidad de la prueba de antígeno fue de 85% respecto a resultado de rT-PCR de la muestra.

ESTUDIOS DE LABORATORIO

Variables incluidas:

- **Monocitos totales**
- **Análisis de regresión: Cycle_Threshold Fam vs. Monocitos Totales**

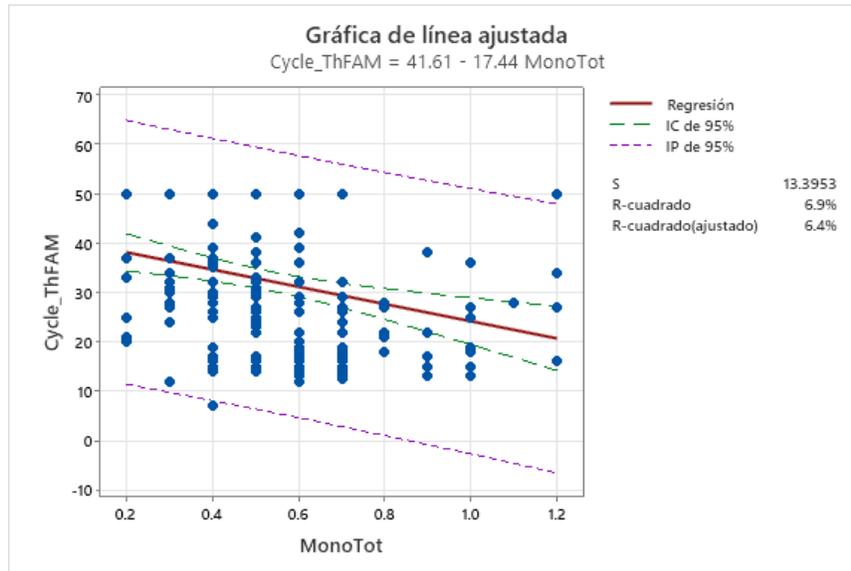
CUADRO 15. ANÁLISIS DE VARIANZA DE LA VARIABLE MONOCITOS TOTALES						
Fuente	GL	SC	MC	F	P	
Regresión	1	2385.3	2385.26	13.29	0.000	
Error	179	32118.5	179.43			
Total	180	34503.7				
<u>Resumen del modelo</u>						
S	R-cuadrado		R-cuadrado (ajustado)			
13.3953	6.91%		6.39%			

La variable de laboratorio monocitos totales resulto como una de las variables con significancia estadística tanto en el modelo de entrenamiento como en el modelo de prueba.

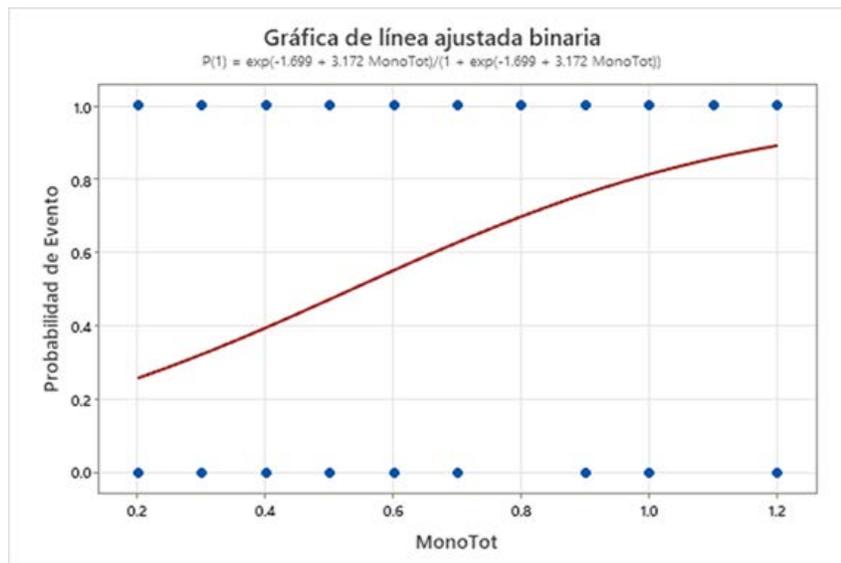
En el modelo de entrenamiento, la variable monocitos contribuye a explicar el 6.39% (R-cuadrado) del resultado de la PCR vs SARS-CoV-2 en el modelo de regresión; en el modelo final resultado entre los estudios de laboratorio la 2da variable de importancia relativa después de la prueba de antígeno para explicar el modelo generado para predecir el resultado de la PCR vs SARS-CoV-2.

En este estudio la variable Linfocitos totales contribuyó con 3.64% (R-cuadrado) para explicar el modelo de predicción, los Eosinófilos totales con 0.73% (R-cuadrado), la Inmunoglobulina M vs SARS-CoV-2 contribuyó con 0.65% (R-cuadrado), la Inmunoglobulina G con 0.61% (R-cuadrado), los Leucocitos totales con 0.15% (R-cuadrado), los Basófilos totales con 0.05% (R-cuadrado) y la Proteína C Reactiva solo contribuyó con el 0.03% (R-cuadrado); los neutrófilos totales no contribuyeron a explicar el modelo (R-Cuadrado 0%).

GRAFICA 13. ANÁLISIS DE LÍNEA AJUSTADA DE MONOCITOS TOTALES Y UMBRAL DE CICLOS DE RTPCR DE SARS-COV-2



GRAFICA 14. GRAFICA DE LÍNEA AJUSTADA BINARIA (PROBABILIDAD DE EVENTO)



Tomando en consideración el punto de corte de umbral de ciclos (Cycle_Fam) de 30 o menos para considerar como SARS-CoV-2 positivo (y a mayor carga viral menor umbral de ciclos), se observa que la mayor parte de los valores obtenidos de monocitos totales mayores de $0.6 \cdot 10^3/\mu L$ se localiza en el grupo positivo.

XX. ANEXO 2. NOMOGRAMA DE FAGAN DEL RIESGO DE PRESENTAR COVID-19 RELACIONADOS A LA PRUEBA DE ANTIGENO

La prevalencia de sujetos con COVID-19 es del 44%, con una sensibilidad del 92% y una especificidad del 97%, siendo el estadístico de área bajo la curva = 0.049, estadísticamente significativo: $p = 0.000$, IC95%: 0.008 a 0.091.

La probabilidad posttest para el resultado positivo es de aproximadamente 97%, IC95% = 89% a 99%; y la probabilidad posttest para el resultado negativo es de 0.08, IC95% = 0.03 a 0.18.

Variables de Estudio	CON COVID-19 N (%)	SIN COVID-19 N (%)	Total
Antigen_Tes Prueba de Antigeno			
1. Prueba Positiva	62 (92.5)	2 (2.4)	64
2. Prueba Negativa	5 (7.5)	82 (97.6)	87
Total	67	84	151


```

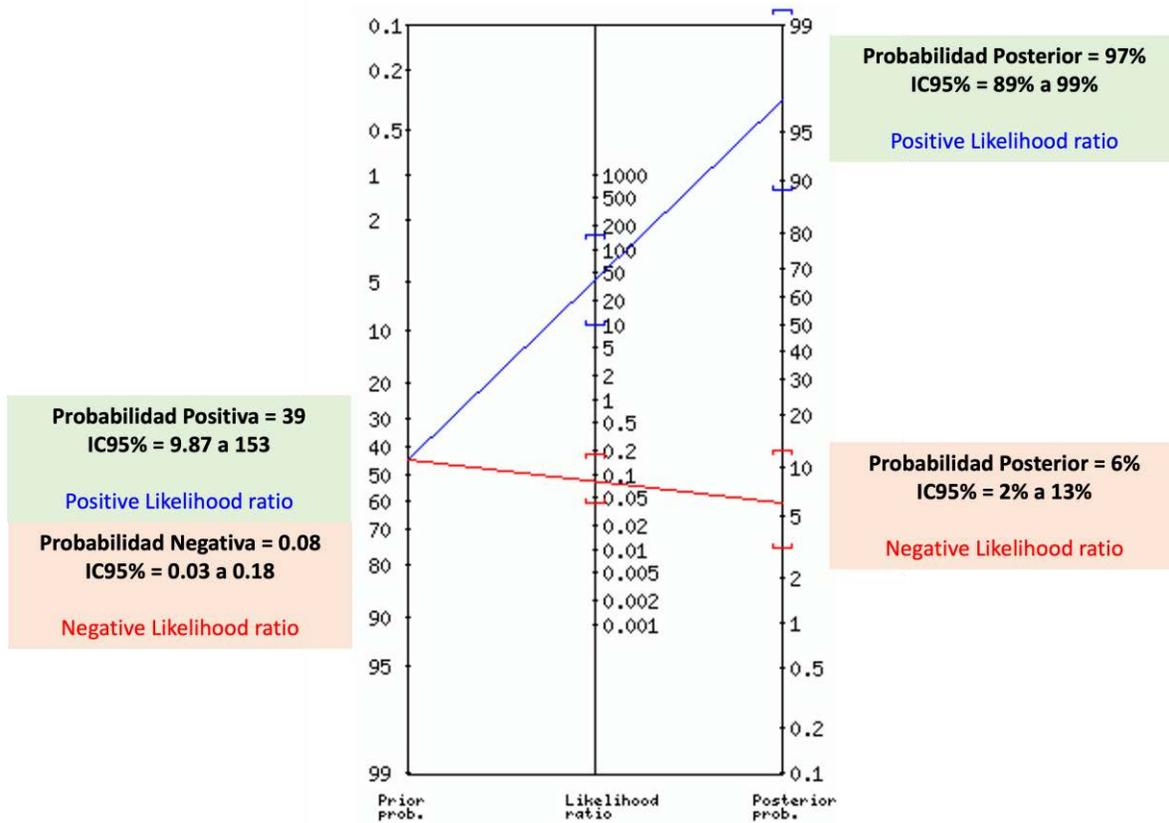
graph TD
    Pop[151 Population] --> Sick[67 Sick]
    Pop --> Well[84 Well]
    Sick --> TP[62 True positive]
    Sick --> FN[5 False negative]
    Well --> FP[2 False positive]
    Well --> TN[82 True negative]
  
```

Prevalencia	0.4437 = 44%
Sensibilidad	0.925
Especificidad	0.976
Tamaño de la muestra	151
Prior probability (odds)	44% (0.8)
PRUEBA POSITIVA:	
LR+ (Positive Likelihood ratio)	39
IC95%	9.87 a 153
Probabilidad Posterior (odds)	97% (31.1)
IC95%	89% a 99%
(~ 1 in 1.0 with positive test are sick)	(~ 1 de cada 1.0 con test positivo están enfermos)
PRUEBA NEGATIVA:	
LR- (Negative Likelihood ratio)	0.08
IC95%	0.03 a 0.18
Probabilidad Posterior (odds)	6% (0.1)
IC95%	2% a 13%

(~ 1 in 1.1 with negative test are well)

(~ 1 de cada 1.1 con test negativo están bien)

NOMOGRAMA DE FAGAN DEL RIESGO DE PRESENTAR COVID-19



FUENTE: ARAWMEDE. Alan Schwartz. Department of Medical Education. University of Illinois. Chicago. USA. Consultado el 10 de julio 2023. Página web: <http://araw.mede.uic.edu/cgi-bin/testcalc.pl>

II. ANEXO 3. FORMATO DE CONSENTIMIENTO INFORMADO (VERSIÓN 2)

CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

De acuerdo con las disposiciones contenidas en la Ley General de Salud, Título Quinto “Investigación para la Salud”, Capítulo Único, artículo 100, fracción IV; así como del Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud, Título Segundo “De los Aspectos Éticos de la Investigación en Seres Humanos” Capítulo I, Disposiciones Comunes, artículo 13 que señala que en toda investigación en la que el ser humano sea sujeto de estudio, deberán prevalecer el criterio del respeto a su dignidad y la protección de sus derechos y bienestar, artículos 14 fracción V, 20, 21 y 22 de dicho Reglamento; y, de conformidad con los principios éticos contenidos en la Declaración de Helsinki, se me ha explicado e informado que:

1.- Se me ha explicado que puedo tener infección asintomática por el virus SARS-CoV-2 o padezco enfermedad COVID-19 causada por el virus SARS-CoV-2 y que se me propone participar en el proyecto para evaluar un sistema basado en los datos clínicos de mis síntomas, de mis estudios de laboratorio, de mi estudios de imagen (tomografía de tórax), e hisopado nasofaríngeo para poder clasificar a los pacientes con enfermedad Covid-19 de una manera más sencilla, rápida y barata comparada con la prueba de que mide la cantidad del virus que produce la enfermedad COVID-19 (RT-PCR).

2.- Mi participación consiste, en caso de aceptar, y después de haber aprobado y firmado el consentimiento informado, que se me realicen y se consigne la información de mis síntomas, de mis estudios de laboratorio (una punción en la vena para obtener sangre en 3 tubos que puede causar dolor leve e irritación leve que habitualmente se quita solo), de mi estudio de imagen (tomografía computada, que será programada para su realización) y de un hisopado nasofaríngeo (a través de la nariz, que puede causar transitoriamente molestias leves como sensación de estornudar o dolor leve que habitualmente se quita solo). Esta información se comparará con el estudio de la cantidad del virus que provoca el COVID-19.

3.- Se me ha informado que los resultados de este estudio podrían ayudar a determinar una nueva manera de clasificar a los pacientes con enfermedad COVID-19. El clasificar bien a los pacientes con datos rápidos y económicos permite ayudar oportunamente a los pacientes. Así mismo esta ayuda puede darse en lugares donde no cuenten con el estudio más sofisticado que representa la prueba que mide la cantidad de virus del COVID-19.

4.-Se me ha asegurado que puedo preguntar hasta mi complacencia todo lo relacionado con el estudio y mi participación.

5.-Se me aclaro que puedo abandonar el estudio en cuanto yo lo decida, sin que ello afecte mi atención por parte del médico o del hospital.

6.-Autorizo la publicación de los resultados siempre y cuando no se publique mi nombre o se revele mi identidad.

7. En caso de confirmarse enfermedad por Covid-19 se procederá a evaluación y manejo según los lineamientos establecidos del Hospital.

8.- La participación en este estudio no tendrá ningún costo.

Con fecha _____, habiendo comprendido lo anterior y una vez que se me aclararon todas las dudas que surgieron con respecto a mi participación en el proyecto, yo _____ con número de expediente _____ acepto participar en el estudio titulado: Validación de un Sistema de Estratificación de Riesgo para Infección por SARS-CoV-2 y riesgo de transmisibilidad en adultos mexicanos (SER-COV-2020)”

Nombre y firma del paciente o responsable legal

Nombre, y firma del testigo 1 _____

Dirección: _____

Relación que guarda con el paciente: _____

Nombre, y firma del testigo 2 _____

Dirección: _____

Relación que guarda con el paciente: _____

Nombre y firma del Investigador Principal

Nombre y firma de quien aplica el consentimiento informado

Este documento se extiende por triplicado, quedando un ejemplar en poder del sujeto de investigación o de su representante legal y el otro en poder del investigador, así mismo es obligatorio integrar al expediente clínico una copia del mismo, anexando una nota donde se especifique que el sujeto de estudio está participando en el protocolo: Validación de un Sistema de Estratificación de Riesgo para Infección por SARS-CoV-2 y riesgo de

transmisibilidad en adultos mexicanos (SER-COV-2020), cuyo investigador principal es el Dr. Hector Prado Calleros. Queda entendido que la Dirección de Investigación, o los Comités podrán requerir este documento en cuanto lo consideren necesario. Este documento deberá ser conservado por el investigador responsable durante un mínimo de 5 años. Para preguntas o comentarios comunicarse con el Presidente del Comité de Investigación, Dr. Pablo Maravilla Campillo al +5255-4000-3000 Ext 8216, o con el Presidente del Comité de Ética en Investigación, Dr. Samuel Weingerz Mehl al +5255-4000-3000 Ext-6100

Versión 2, 05 de octubre de 2020

II. ANEXO 4. FORMATO DE RECOLECCIÓN DE INFORMACIÓN

Estudio de Investigación: "Validación de un Sistema de Estratificación de Riesgo para Infección por SARS-CoV-2 y riesgo de transmisibilidad en adultos mexicanos"
Versión: 3º Versión. Fecha 27/abril/2021. Número de Registro: 12-111-2020

FORMATO DE RECOLECCIÓN DE INFORMACIÓN

Folio Identificación			
Datos Sociodemográficos			
Nombre Completo	(Nombre – Apellido Paterno – Apellido Maternos)		Iniciales
Fecha de Nacimiento	dd / mm / aaaa	Edad	_____ años
Sexo	Hombre (___) Mujer (___)	Área o Servicio de donde se incluye al paciente:	(Especificar)
Lugar de Residencia	(Especificar)		
Datos Clínicos y de Vacunación			
Pregunta	Respuesta		Pregunta
Contato con Paciente o Familiar diagnosticado con COVID-19:	NO (___) SI (___)		Fecha de Exposición a contacto: dd / mm / aaaa
Trabajador de la salud:	NO (___) SI (___)		¿Recibió cualquier vacuna de SARS-CoV-2 hace más de 15 días?
Tipo de vacuna aplicada:	1.Pfizer-Biontech	NO (___) SI (___)	¿Tiene Síntomas? NO (___) SI (___)
	2.Cansino	NO (___) SI (___)	
	3.Sputnik	NO (___) SI (___)	
	4.Astra-Zeneca	NO (___) SI (___)	
Fiebre	NO (___) SI (___)		Cefalea NO (___) SI (___)
Tos	NO (___) SI (___)		Fatiga NO (___) SI (___)
Mialgias	NO (___) SI (___)		Disnea NO (___) SI (___)
Perdida del Olfato (Hiposmia)	NO (___) SI (___)		Perdida del Gusto (Disgeusia) NO (___) SI (___)
Diarrea	NO (___) SI (___)		Diabetes NO (___) SI (___)
Hipertensión	NO (___) SI (___)		Enfermedad Cardiovascular NO (___) SI (___)
Enfermedad Renal	NO (___) SI (___)		Inmunosupresión NO (___) SI (___)
Grupo Sanguíneo	A (___)	Peso _____ (kg)	Talla _____ (cm)
	B (___)		
	AB (___)		
	O (___)		
	O Positivo (___)		
	O Negativo (___)		
Datos De Laboratorio			
Preguntas		Respuestas	

Niveles de Proteína C-Reactiva Ultrasensible	_____mg/dL
Niveles de IgG/IgM en sangre	_____ IgG _____ IgM
Leucocitos	_____ mil/mm ³
Neutrófilos Totales	_____ %
Linfocitos Totales	_____ %
Índice de Neutrófilos/Linfocitos	_____
Concentración Sérica de Interleucina-6 (pg/mL)	Día 0 _____ . Día 15 _____ Día 30 _____
Concentración Sérica de Interleucina-10 (pg/mL)	Día 0 _____ . Día 15 _____ Día 30 _____
Prueba molecular a través de RT-qPCR	1. Detectable (____) 2. No Detectable (____) CT: _____
Fecha de Resultado de la Prueba RT-qPCR	dd/mm/aaaa
Prueba de Antígeno	Negativa (____) Positiva (____)
Detección de otros virus (Especificar)	VSR (____) Influenza A (____) _____ (____)
Análisis tomográfico mediante sistema de inteligencia artificial (Unidades IA)	
Anticuerpos totales IgG vs SARS-CoV-2	Día 0 _____ . Día 30 _____ Día 90 _____
Anticuerpos neutralizantes de la proteína S de la espícula (S1RBD)	Día 0 _____ . Día 30 _____ Día 90 _____
Riesgo de Infección SARS-CoV-2	Bajo (____) Intermedio (____) Alto (____)
Riesgo de transmisibilidad SARS-CoV-2	Bajo (____) Intermedio (____) Alto (____)

INICIALES DE PERSONA QUE CAPTURÓ INFORMACIÓN	
---	--

II. ANEXO 5. REPORTE DE TOMOGRAFÍA COMPUTADA PROCESADA EN LA PLATAFORMA DE INTELIGENCIA ARTIFICIAL CAD4COVID CT DE THIRONA

Patient Information

Patient ID	BFML
Scan ID	6682.402.3
Scan date	2021-08-09
Comment	None

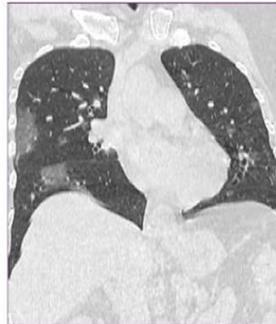
Overall CT Assessment

Severity score (0 - 25)	9
Affected area (%)	11.8

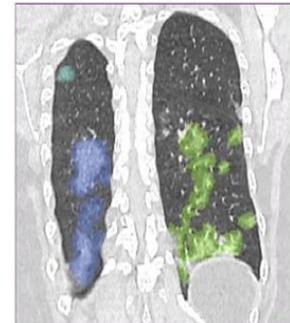
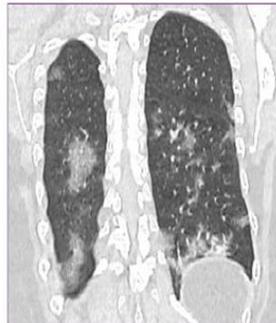
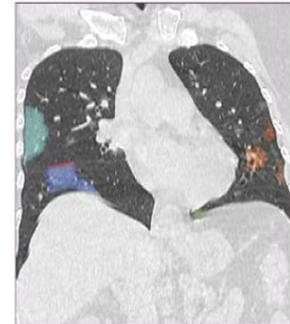
Lobar CT Assessment

	RUL	RML	RLL	LUL	LLL
Lobe volume (ml)	875	408	861	1038	708
Severity score (0 - 5)	2	2	2	1	2
Affected area (%)	5.4	7.5	23.9	3.6	19.5
Emphysema (%)	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0

Original CT



Lobar severity



This report was generated using Thirona's CAD4COVID CT software v2.0.1 (CE 0344)