



UNIVERSIDAD
NACIONAL
DE COLOMBIA

Mortalidad intrahospitalaria en paciente con diagnóstico de SDRA asociado a infección SARS-CoV- 2/Covid-19 con requerimiento de cuidado intensivo en un hospital de cuarto nivel de Bogotá

Luisa Alejandra Maya Caicedo

Universidad Nacional de Colombia
Facultad de Medicina
Departamento de medicina interna
Bogotá, Colombia
2023

Mortalidad intrahospitalaria en paciente con diagnóstico de SDRA asociado a infección SARS-CoV-2/Covid-19 con requerimiento de cuidado intensivo en un hospital de cuarto nivel de Bogotá

Luisa Alejandra Maya Caicedo

Tesis o trabajo de investigación presentada(o) como requisito parcial para optar al título
de:

Médico internista

Director (a):

Dr Jairo Perez Cely

Médico Anestesiólogo – Intensivista

Jefe de unidad de cuidado intensivo HUN

Codirector (a):

Dr Carmelo José Espinosa Almanza

Médico Internista – Intensivista – Epidemiólogo

Coordinador programa curricular Medicina interna HUN

Universidad Nacional de Colombia

Facultad de Medicina

Departamento de medicina interna

Bogotá, Colombia

2023

Dedicatoria

A mis padres, pilares fundamentales en mi vida, quienes han velado por mi bienestar y educación, depositando su entera confianza en cada reto que me propongo, sin dudar un solo momento en mis capacidades. Gracias por inculcar en mí el ejemplo de esfuerzo y valentía.

A mi hermano, por darme su apoyo incondicional, nadie como tú podría haberme acompañado con tanto amor y cariño en cada momento de este proceso.

A Felipe, por darme tranquilidad y ser mi punto de apoyo en momentos de declive.

A mi familia, que con sus oraciones y palabras de aliento acompañaron en el proceso de lograr mi sueño.

A los docentes y compañeros que se convirtieron en mi familia UN, a la cual estoy orgullosa de pertenecer.

Declaración de obra original

Yo declaro lo siguiente:

He leído el Acuerdo 035 de 2003 del Consejo Académico de la Universidad Nacional. «Reglamento sobre propiedad intelectual» y la Normatividad Nacional relacionada al respeto de los derechos de autor. Esta disertación representa mi trabajo original, excepto donde he reconocido las ideas, las palabras, o materiales de otros autores.

Cuando se han presentado ideas o palabras de otros autores en esta disertación, he realizado su respectivo reconocimiento aplicando correctamente los esquemas de citas y referencias bibliográficas en el estilo requerido.

He obtenido el permiso del autor o editor para incluir cualquier material con derechos de autor (por ejemplo, tablas, figuras, instrumentos de encuesta o grandes porciones de texto).

Por último, he sometido esta disertación a la herramienta de integridad académica, definida por la universidad.



Luisa Alejandra Maya Caicedo
CC: 1.088.649.668
Fecha 2022

Agradecimientos

Al Doctor Carmelo José Espinoza Almanza, Médico internista e intensivista del Hospital Universitario Nacional de Colombia, coordinador del programa curricular de medicina interna, por su invaluable contribución, acompañamiento permanente, disposición para realizar la monitoria, verificación y análisis estadístico necesario para el desarrollo de este trabajo de grado.

Al Doctor Jairo Pérez Cely, Médico anesthesiólogo e intensivista del Hospital Universitario Nacional de Colombia, jefe del departamento de cuidado intensivo, por su voto de confianza y preocupación constante durante el desarrollo del trabajo de grado.

A los doctores Carlos Mancera Rodríguez y Estivalis Geraldine Acosta, Médicos cirujanos de la Universidad Nacional de Colombia, por su tiempo y contribución, que ayudó en gran medida a la culminación de este trabajo.

A cada uno de los pacientes, afectados por la pandemia Covid-19

Resumen

Mortalidad intrahospitalaria en pacientes con diagnóstico de SDRA asociado a infección SARS-CoV-2/Covid-19 con requerimiento de Unidad de Cuidados Intensivos en un hospital de cuarto nivel de Bogotá

Introducción: La Pandemia por COVID 19 ha provocado un aumento en el diagnóstico de síndrome de distrés respiratorio agudo (SDRA), con una mortalidad inaceptablemente alta, evento con gran realce e interés médico científico. Se describe una caracterización exhaustiva de pacientes con SDRA asociado a la infección por Sars-CoV-2 realizando un análisis de mortalidad y de las principales características clínicas y sociodemográficas que contribuyen en este proceso.

Objetivo principal: Establecer la mortalidad en pacientes adultos con diagnóstico de SDRA asociado a infección SARS- CoV-2/Covid-19 en la unidad de cuidados intensivos

Materiales y Métodos: **Tipo de estudio:** Observacional Analítico, **Diseño:** Cohorte retrospectivo, **Lugar:** UCI Hospital Universitario Nacional de Colombia, **Población:** Pacientes que ingresaron a UCI con diagnóstico de SDRA durante época de pandemia

Resultados: Fueron analizados 576 pacientes, la mayoría hombres 411 (71.35%) y 185 mujeres (45%). La edad promedio fue de 61 años, peso corporal promedio de 71 kg, el síntoma principal de ingreso a Uci fue la disnea 551 (95.6%), La comorbilidad más frecuente fue la hipertensión arterial 45.83%, las alteraciones en laboratorios relacionadas con mal pronóstico fueron el valor del Dímero D y la creatinina, Los parámetros iniciales de ventilación mecánica mantuvieron las directrices de ventilación protectora en SDRA. El valor de la relación entre la PaO₂ y la FiO₂ (PaFi) fue considerablemente bajo al ingreso a la UCI. La mortalidad global fue de 56.6%. Los pacientes no sobrevivientes presentaron significativamente mayor edad, Lesión renal aguda con requerimiento de terapia de remplazo renal y de soporte vasopresor. Se identificaron como factores de riesgo independientes la edad (OR 1.04 [1.02 – 1.05]), el valor de creatinina (OR 1.3 [1.13 – 1.69])

y el requerimiento de ventilación mecánica al ingreso a UCI (OR 13.1 [6.9 – 25.1]) con significancia estadística (P: 0.001).

Conclusión: La mortalidad en los pacientes SDRA asociada a infección por SARS-CoV-2/Covid-19 es alta. La edad, el valor de creatinina al ingreso a UCI y el requerimiento de terapia de reemplazo renal y ventilación mecánica son factores independientes asociados a mortalidad.

Palabras clave: síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA), SARS-CoV-2, COVID-19, mortalidad.

Abstract

In-hospital mortality in patients diagnosed with ARDS associated with SARS-COV2/COVID19 infection requiring an Intensive Care Unit in a fourth-level hospital in Bogotá

Introduction: The COVID 19 Pandemic has caused an increase in the diagnosis of acute respiratory distress syndrome (ARDS), with unacceptably high mortality, an event of great importance and scientific medical interest. An exhaustive characterization of patients with ARDS associated with Sars-CoV-2 infection is described, performing an analysis of mortality and the main clinical and sociodemographic characteristics that contribute to this process.

Primary objective: To establish mortality in adult patients diagnosed with ARDS associated with SARS COV2/COVID-19 infection in the intensive care unit.

Materials and Methods: Study Type: Analytical Observational, **Design:** Retrospective cohort **Place** ICU Hospital Universitario Nacional de Colombia, **Population:** Patients admitted to the ICU with a diagnosis of ARDS during the pandemic.

Results: 576 patients were analyzed, most of them men 411 (71.35%), and 185 women (45%). The average age was 61 years, average body weight 71 kg, the main symptom of ICU admission was dyspnea 551 (95.6%), the most frequent comorbidity was arterial hypertension 45.83%, laboratory alterations related to poor prognosis were the value of D-dimer and creatinine. The initial parameters of mechanical ventilation maintained the protective ventilation guidelines in ARDS. The value of the relationship between PaO₂ and FiO₂ (PaFi) was considerably low on admission to the ICU. Overall mortality was 56.6%. Non-surviving patients were significantly older, Acute kidney injury requiring renal replacement therapy and vasopressor support. Age (OR 1.04 [1.02 – 1.05]), creatinine value (OR 1.3 [1.13 – 1.69]) and the requirement of mechanical ventilation at ICU admission (OR 13.1 [6.9 – 25.1]) were identified as independent risk factors.) with a significant P of 0.001.

Conclusion: Mortality in ARDS patients associated with SARS-CoV-2/Covid-19 infection is high. Age, creatinine value upon admission to the ICU, and the requirement for renal replacement therapy and mechanical ventilation are risk factors associated with mortality.

Keywords: acute respiratory distress syndrome (ARDS), SARS-CoV-2, COVID-19, mortality.

Contenido

	Pág.
Resumen	VI
Lista de figuras	XXV
Lista de tablas	XVI
Lista de Símbolos y abreviaturas	XVII
Introducción	1
1. Pregunta de investigación y justificación	3
1.1 Pregunta de investigación.....	3
1.2 Justificación.....	3
2. Marco teorico y estado del arte	5
2.1 Ciclo biológico y características del virus	5
2.2 Manifestaciones clínicas	6
2.3 hallazgos de laboratorio.....	7
2.4 Ingreso a cuidado intensivo	8
2.5 Síndrome de dificultad respiratorio agudo (SDRA)	8
2.6 SDRA en Covid -19 (SDRAC).....	10
2.7 Mortalidad por SDRAC.....	11
3. Objetivos	13
3.1 Objetivo general	13
3.2 Objetivos específicos	13
4. Materiales y metodos	14
4.1 Diseño del estudio.....	14
4.2 Población.....	14
4.3 Lugar	14
4.4 Criterios de inclusión	14
4.5 Criterios de exclusión.....	15
4.6 Tamaño de la muestra y tipo de muestreo	15
4.7 Procedimiento	15
4.8 Definición de variables	18
4.9 Instrumento de recoleccion de muestra	21

5. Procesamiento y análisis de datos	22
5.1 Estadística descriptiva	22
5.2 Estadística avanzada	22
6. Consideraciones éticas	25
6.1 Confidencialidad de la información	25
7. Cronograma de actividades	26
8. Financiación y declaración de conflictos de interés	27
8.1 Conflictos de interés	27
8.2 Financiación y presupuesto	27
9. Resultados	28
10. Discusión y conclusiones	37
10.1 Discusión	37
10.2 Conclusiones	40
Bibliografía	41

Lista de figuras

	Pág.
Figura 1: Tamaño muestral.	16
Figura 2: Instrumento de recolección de datos.....	21
Figura 3: Cronograma de actividades.....	26
Figura 4: Presupuesto.	27
Figura 5: Proceso de selección de pacientes.	28
Figura 6: Variables gasometricas por grupos según mortalidad y días en UCI.....	33
Figura 7: Parámetros ventilatorios.	34
Figura 8: Mortalidad por grupo estario en SDRA por Covid-19.....	36
Figura 9: Regresion logística factores individuales asociados a mortalidad.....	36

Lista de tablas

	Pág.
Tabla 1: Características clínicas y sociodemográficas	29
Tabla 2: Variables de mal pronóstico al ingreso a UCI	30
Tabla 3: Terapias de soporte en UCI ,Ventilacion Mecanica y terapia prono	31
Tabla 4: Complicaciones y desenlace final	35

Lista de Símbolos y abreviaturas

Abreviatura	Término
SARS-CoV-2	Síndrome Respiratorio Agudo Severo del Coronavirus 2
COVID-19	<i>Coronavirus Disease 2019</i>
UCI	Unidad de cuidado intensivo
News	<i>National Early Warning Score</i>
SOFA	<i>Secuencial Organ Failure Assessment</i>
IMC	Índice de masa corporal
HTA	Hipertensión arterial
DM	Diabetes mellitus
EPOC	Enfermedad pulmonar obstructiva crónica
ICC Fevi<50%:	Insuficiencia cardíaca congestiva con fracción de eyección del ventrículo izquierdo < 50%,
VIH	Virus de la inmunodeficiencia humana.
PCR	Proteína C reactiva
VMI	Ventilación mecánica invasiva
HFNC	Cánula nasal de alto flujo
SDRA	Síndrome de dificultad respiratorio agudo
PAFI	Relación entre presión parcial de O ₂ en sangre arterial (PO ₂) y fracción inspirada de O ₂ (FiO ₂)
PEEP	Presión positiva al final de la espiración
Pplateau	Presión meseta
PCO ₂	Presión parcial de CO ₂
Recovery	<i>Randomised evaluation of covid-19 therapy</i>
TRR	Terapia de reemplazo renal
IVU	Infección de vías urinarias
APACHE II	<i>Acute Physiology and Chronic Health disease Classification System II</i>

Introducción

En diciembre del 2019 se inició un brote de neumonía de causa desconocida en Wuhan, que se extendió rápidamente por toda China. (1) Se confirmó que el agente causal de esta enfermedad es un virus, parte de una cepa diferente a la observada en el síndrome de Medio Oriente y el síndrome respiratorio agudo severo (SARS)-(2) (3) El nuevo patógeno β -coronavirus se denominó inicialmente como el nuevo coronavirus (2019-nCoV), pero el 12 de enero de 2020 la Organización Mundial de la Salud (OMS) lo denomina coronavirus 2019 (COVID-19)(4)(1) Informes epidemiológicos, demostraron una alta infectividad de persona a persona en entornos sociales, familiares y hospitalarios. Ante este rápido aumento de nuevos casos a nivel mundial, la OMS declaró el estado de pandemia; convirtiéndose en una de las más relevantes de la década, llegando a generar emergencias sanitarias en la gran mayoría de países infectados, además con preocupantes tasas de morbimortalidad, y requerimientos de intervenciones de alta complejidad para las personas afectadas, con consecuencias significativas para el manejo clínico, incluido el racionamiento de la atención.(5)(6) Las estadísticas contemporáneas indican que el 14% de los casos de neumonía asociada a infección por SARS-CoV-2 son graves y el 5% de los pacientes infectados requieren cuidados intensivos.(6) Las tasas de mortalidad en pacientes graves y críticamente enfermos son asombrosas, y la enfermedad es mortal en aproximadamente dos tercios de los pacientes infectados, siendo el síndrome de dificultad respiratoria agudo (SDRA) la manifestación más grave del compromiso pulmonar(7)(8) la cual tiene implicaciones grandes en términos de mortalidad y morbilidad. Se ha estimado una tasa de mortalidad entre 41 y 58% y una disminución en la calidad de vida que perdura durante por lo menos un año. (8)(9) En la actualidad, la información disponible en nuestro medio acerca de las características clínicas y las complicaciones asociadas a la infección por SARS-CoV-2 es escasa; la mayoría de la evidencia científica disponible se basa en la experiencia de los diversos grupos de clínicos e investigadores que han hecho frente a la pandemia y los reportes globales del ministerio de salud no permiten la caracterización profunda de los casos de mortalidad y sus factores asociados, el presente estudio pretende establecer la mortalidad de la infección por COVID 19 en un hospital universitario

de cuarto nivel de la ciudad de Bogotá esclareciendo además cuales son los factores clinicos asociados a peores desenlaces.

1. Pregunta de investigación y Justificación

1.1 Pregunta de investigación

¿Cuál es la mortalidad intrahospitalaria en pacientes adultos con diagnóstico de SDRA asociado a infección SARS-CoV-2/Covid-19 en la Unidad de Cuidados Intensivos del Hospital Universitario Nacional de Colombia?

1.2 Justificación

A finales de 2019, se describió en China, un grupo de casos de neumonía de causa no identificada, que después se reconocería como Síndrome Respiratorio Agudo Severo del Coronavirus 2 (SARS-CoV-2), la cual se asoció desde su primer reseña a trastornos respiratorios infecciosos de gravedad variable, dentro de los que, el Síndrome de Dificultad Respiratoria Agudo (SDRA) constituye el proceso mórbido más relevante y letal.(1) Estudios internacionales han descrito una prevalencia del 10% en los pacientes que ingresan a UCI y 24% de los pacientes con requerimiento de soporte ventilatorio en cuidado crítico por cualquier etiología(10), a diferencia de lo que se ha descrito en pacientes con SDRA asociada a infección por SARS-CoV-2, Análisis de cohorte de 1.099 enfermos de COVID-19 en toda China mostró que hasta el 15% (173/1.099) desarrollaron enfermedad grave según los criterios clínicos de neumonía comunitaria grave de la American Thoracic Society. De estos, el 19% ingresó en las unidades de Cuidados Intensivos, requiriendo el uso de ventilación mecánica invasiva el 46% (81/173) y muerte el 8% (14/173). Además, el 2,9% (5/173) requirió sistemas de oxigenación extracorpórea.(11) Otras publicaciones también procedentes de China muestran que el 3,4% de los pacientes infectados presentaron SDRA, lo que supone el 40,3% de los pacientes que presentaron una patología grave, con tasas de mortalidad hasta del 15% que se presentan en un corto periodo de tiempo.(4)(12) Por tanto, se debe establecer una visión crítica en nuestro medio tanto para el personal de salud como para entidades

administrativas, del proceso de atención a pacientes afectados por la COVID-19 que requieran la admisión a la unidad de cuidados intensivos, estableciendo no solo políticas gubernamentales y públicas, sino, estrategias clínicas escalonadas que permitan asegurar las condiciones y optimizar los tratamientos disponibles con la mejor evidencia permitiendo mayor probabilidad de sobrevida y mitigar, evitar o intervenir aquellos factores y circunstancias modificables que puedan conllevar mayor mortalidad

Para enmarcar el cuadro como SDRA asociado a infección por SARS-CoV-2, se usará la definición de Berlín 2012, ya que, ha demostrado un adecuado rendimiento diagnóstico, al proponer categorías capaces de predecir mortalidad y duración promedio de la ventilación mecánica(8). De esta manera se conservan criterios aceptados universalmente para la clasificación de SDRA y no se genera confusión en la comunidad científica, hasta que se publique una nueva clasificación producto de un amplio consenso mundial.

De esta manera y siguiendo la línea de investigación desarrollada en la unidad de cuidado intensivo del hospital universitario nacional en el que se ha establecido la mortalidad intrahospitalaria de pacientes adultos con diagnóstico de SDRA asociado a cualquier etiología, se propone el desarrollo de una segunda fase, que permita establecer la diferencia existente en las características clínicas y los desenlaces asociados al SDRA por infección SARS-CoV-2/Covid19 en especial los relacionados con mortalidad.

2.Marco Teórico y estado del arte

El coronavirus se ha convertido en una de las pandemias más relevantes de la década, llegando a generar emergencias sanitarias en la gran mayoría de países infectados, con preocupantes tasas de morbimortalidad, y requerimientos de intervenciones de alta complejidad para las personas afectadas. El espectro de la enfermedad puede variar desde personas asintomáticas pero portadoras, síntomas respiratorios leves, hasta el Síndrome de Dificultad Respiratorio Agudo (SDRA)

2.1 Ciclo biológico y características del virus

Los coronavirus pertenecen a la familia Coronaviridae los cuales se subdividen en los géneros: Alfacoronavirus, betacoronavirus, gammacoronavirus, deltacoronavirus según sus estructuras genómicas; se sabe que los Alfacoronavirus y betacoronavirus tienen la capacidad de infectar a los humanos y producir gastroenteritis en animales. Dentro de los coronavirus patogénicos en los humanos, la mayoría se asocian con síntomas clínicos leves, excepto los asociados al Síndrome Respiratorio Agudo Severo (SARS por sus siglas en inglés) y el Síndrome Respiratorio del Medio Este (MERS por sus siglas en inglés)(2)

Por medio de los análisis filogenéticos del COVID-19 se ha podido documentar su semejanza con SARS-CoV en un 79%, siendo un virus RNA monocatenario en sentido positivo(2), de forma esférica con un diámetro de 100 – 160 nm; otra característica son sus proteínas de membrana de las cuales la proteína S (Spike) le permite unirse a la superficie de las membranas celulares a través del receptor de la enzima convertidora de angiotensina, luego de lo cual se genera la fusión de la membrana del virus con la célula (neumocito) y la posterior liberación de su nucleocápside e incorporación al material genético de la célula huésped; por su parte la proteína E, facilita el ensamblaje y la liberación del virus.(13)

Basados en el origen con hospederos animales, se ha identificado el virus en diversos mamíferos incluyendo camellos, murciélagos, ratones, serpientes, perros y gatos; sin embargo, existe evidencia de la transmisión de persona a persona por contacto o por medio de gotas. Aparentemente el primer método de contacto fué por medio del contacto con animales infectados y/o con sus secreciones, pues se ha demostrado que el virus tiene tropismo por células del aparato gastrointestinal y respiratorio, se cree que la transmisión animal-humano hubiera podido ocurrir por medio de secreciones respiratorias o procedentes del tracto digestivos (saliva, heces). Entre humanos la transmisión ocurre principalmente por contacto directo con gotas respiratorias que tiene un tamaño mayor a 5 micras, las cuales pueden transmitirse hasta una distancia de 2 metros; esto también ocurre al entrar en contacto con fómites o secreciones de personas infectadas (14)

Estudios realizados en Wuhan acerca de las principales características clínicas y demográficas, se evidenció que 3,5% de las personas eran trabajadores del área de la salud, en el 1,9% de las personas había historial de contacto con fauna silvestre, 43,9% de los pacientes eran residentes en Wuhan; de los pacientes que adquirieron la infección y que no eran residentes de Wuhan, el 72,3% habían tenido contacto en los días previos con personas que residían en la ciudad y el 25,9% no habían tenido contacto con los residentes ni había visitado la ciudad.(4) Se estima un período de incubación asintomático de COVID-19 entre 2 y 10 días, habiéndose producido en el 95% de los casos el desarrollo de síntomas a los 12,5 días desde la exposición (15)

A noviembre de 2021, según datos del portal oficial de la Universidad de Johns Hopkins, el virus logró infectar a casi 261 millones de personas a nivel mundial, generando alrededor de 5.2 millones de muertes. En Colombia según cifras de la misma fuente, se registraron poco más de 5 millones de contagios con 128.000 muertes relacionadas(16)

2.2 Manifestaciones Clínicas

El espectro clínico de la enfermedad, puede ir desde pacientes completamente asintomáticos, hasta complicaciones mayores con desenlace fatal. Los síntomas pueden aparecer luego de un periodo de incubación de aproximadamente 5.2 días y se pueden

clasificar en: síntomas comunes como fiebre (77.4% - 98.6%), tos (59.4 - 81.8%), fatiga (38.1–69.6%), disnea (3.2–55.0%), mialgias (11.1–34.8%), producción de esputo (28.2–56.5%), cefalea (6.5–33.9%); síntomas menos comunes como diarrea, náusea y vómito 3%, hemoptisis 5%(12). El cuadro clínico puede empeorar, aproximadamente el 26% de los pacientes pueden requerir traslado a la UCI debido a complicaciones como neumonía grave con hallazgo radiológico típico de infiltración bipulmonar periférica en vidrio esmerilado, sobreinfecciones (9.8%), lesión renal aguda (0.5 - 7.3%), lesión cardíaca aguda (7.2 - 12.2%) y significativamente más frecuente Síndrome de Dificultad Respiratoria del Adulto (SDRA) 61,1%, arritmia 44,4% y shock 30,6% con complicaciones graves con tasas de mortalidad hasta del 15% que se presentan en un corto periodo de tiempo(4)

2.3 Hallazgos de laboratorio

Generalmente descritos como marcadores de mal pronóstico Linfopenia 70,3%, anemia 15%, TP prolongado 58% ferritina, Dimero D y lactato deshidrogenasa elevada 39,9%, con conteo bajo o normal de leucocitos (3).

De igual manera hallazgos radiográficos característicos como anormalidades parenquimatosas evidenciadas hasta en un 33,3%, la mayoría consolidaciones periféricas(17) Y a nivel tomográfico consolidaciones bilaterales en el 79% de pacientes, mal definidas en el 81%, y opacificación de vidrio esmerilado en el 65%, que progresa rápidamente entre la primera y segunda semana (18).

Las muestras respiratorias obtenidas tanto del tracto respiratorio superior como inferior, incluidas hisopos nasales, faríngeos, aspirados bronquiales (de preferencia mini lavado para evitar la exposición del personal de la salud), o esputo (evitando que sea inducido). procesadas utilizando ensayos de RT-PCR en tiempo real tanto específica para el SARS-CoV-2 como para otros virus respiratorios: Influenza A y B, VSR, VPI, rinovirus, enterovirus(19) . La serología se puede usar con propósito diagnóstico solo cuando RT-PCR no está disponible. En ese caso las pruebas serológicas que se han estudiado son anticuerpos IgM e IgG simultáneamente contra el virus del SARS-CoV-2 en sangre con una sensibilidad general reportada del 88,66% y especificidad del 90,63% (20).

2.4 Ingreso a Cuidado intensivo

Como se ha mencionado previamente, al igual que con otras infecciones virales respiratorias graves, la neumonía por el nuevo coronavirus puede llevar al desarrollo de diferentes grados de SDRA, con una incidencia entre 20–29% en los pacientes hospitalizados(3). El tiempo promedio desde la presentación inicial hasta el inicio de ventilación mecánica es de 10,5 días y los reportes sugieren que entre el 23 al 32% de los pacientes hospitalizados requieren UCI(21) .

La identificación temprana de aquellos pacientes con manifestaciones graves permite tratamientos de apoyo optimizados e inmediatos y un ingreso (o derivación) seguro y rápido a la UCI(22) . Desde el servicio de urgencias se recomienda usar escalas de gravedad y riesgo de mortalidad como el NEWS (National Early Warning Score) o SOFA (Secuencial Organ Failure Assessment) que permitan identificar y valorar tempranamente a los pacientes críticamente enfermos (22), En conclusión, deberán ingresar a UCI pacientes con Criterios ATS/IDSA: 1 criterio mayor o 3 criterios menores. SOFA score mayor o igual a 2 y se debe considerar ingreso temprano a UCI: NEWS mayor o igual a 7, Quick SOFA mayor o igual a 2;(2) sin que el establecimiento de escalas reemplace el juicio clínico en la atención.

2.5 Síndrome de dificultad respiratorio agudo (SDRA)

Los criterios de Berlín definen el SDRA como un cuadro de insuficiencia respiratoria hipoxémica aguda, de curso menor a 7 días posterior a un evento agudo que puede ser, pulmonar (directo o primario, como una neumonía) o extrapulmonar (secundario) y que se manifiesta en los estudios imagenológicos (radiografía convencional o TAC) con infiltrados pulmonares bilaterales en ausencia de una etiología puramente cardiogénica o hidrostática.

La OMS sigue recomendando los lineamientos planteados en la definición de Berlín(23) actualmente aceptada como método diagnóstico que permite de acuerdo con la severidad del trastorno de oxigenación medido según la PaO₂/FiO₂ clasificarlo como leve, moderado o severo representando un factor pronóstico asociado a mortalidad(24). La definición fue propuesta mediante el análisis de 4 estudios multicéntricos, de los cuales 3 cohortes

prospectivas describen la mortalidad de pacientes que recibieron soporte ventilatorio invasivo o no invasivo en unidades de cuidado intensivo en Estados Unidos (25) y Australia (26) y la revisión retrospectiva de 4 estudios del grupo ARDS Network en los cuales adicionar PEEP a los criterios del consenso europeo americano no mejoró el rendimiento para predecir mortalidad; Sin embargo, más del 98% de los pacientes recibieron al menos 5 cmH₂O de PEEP por lo que fue incluido como parte del ítem de oxigenación (24). Su principal objetivo es entonces conservar la reproducibilidad, rendimiento y validez con los criterios hasta entonces aceptados permitiendo la interpretación de estudios previos, mayor rendimiento diagnóstico al reconocer un factor de riesgo desencadenante en los 7 días previos al desarrollo del síndrome, optimizar la descripción del criterio radiológico, permitir el uso de tomografía de tórax para valorar las opacidades de ocupación alveolar y la posibilidad de establecer categorías mutuamente excluyentes de severidad según la PaO₂/FiO₂ medida en gases arteriales leve 201-300, moderado 101-200 y severo <100 asociadas con incremento en duración de la ventilación mecánica y mortalidad estimada en 27%, 32% y 45% respectivamente(24). Siendo así, la definición de Berlín un método ampliamente aceptado para la identificación y selección de pacientes con SDRA durante el desarrollo de estudios clínicos y la instauración de medidas tempranas de soporte en la práctica clínica diaria.

La característica histopatológica del SDRA es el daño alveolar difuso, cuyos elementos son las membranas hialinas, edema, y necrosis de células alveolares y endoteliales. En estadios más avanzados se produce depósito de colágeno, proliferación de células tipo II y fibrosis organizada en los casos más graves(27). Clínicamente el SDRA se presenta con hipoxemia grave, infiltrados pulmonares bilaterales en la radiografía de tórax y gran caída de la distensibilidad o compliance pulmonar, que se expresa como requerimiento de altas presiones de insuflación durante la ventilación mecánica (8)(28)

La mortalidad en el SDRA varía entre 36-60% según el diseño del estudio; es menor en estudios controlados aleatorizados, por la exclusión de pacientes con diagnósticos de alta mortalidad. Los factores asociados a mal pronóstico son la gravedad al ingreso; enfermedades preexistentes graves, como inmunosupresión, neoplasias, enfermedad hepática, insuficiencia renal crónica, trasplantes, la presencia de disfunciones orgánicas, y

variables fisiológicas como la fracción de espacio muerto (V_d/V_t), o la proporción de áreas pulmonares potencialmente reclutables.(28) La gran mayoría de los pacientes con SDRA fallece por disfunción multiorgánica, casi siempre coexistiendo con sepsis. Solo 15% fallece habitualmente por hipoxemia refractaria; la excepción ocurrió durante la pandemia por influenza A (H1N1) 2009, en que 60% falleció por esa causa lo que supone sucede en la pandemia actual. (29)

2.6 SDRA en Covid-19 (SDRAC)

Se han observado algunas diferencias respecto al SDRA típico o no COVID-19. Primero: el momento de aparición y de acuerdo a los reportes iniciales en China, el SDRAC se manifiesta a los 8 a 12 días de aparición de los primeros síntomas respiratorios o empeoramiento de los mismos,(6) lo cual dista de la definición descrita en los criterios de Berlín de tan solo 7 días. Segundo: concerniente a la clasificación del SDRA por la relación PaO_2/FiO_2 en $PEEP > 5$ cmH₂O establecida también en la definición de Berlín, la cual divide la severidad en leve ($200 < PaO_2/FiO_2 \leq 300$), moderada ($100 < PaO_2/FiO_2 \leq 200$) y severa ($PaO_2/FiO_2 \leq 100$), se ha estipulado una nueva estratificación con miras a incluir de una manera más laxa pacientes que pueden beneficiarse de terapia pronó y relajantes neuromusculares con índice de oxigenación PaO_2/FiO_2 menor a 150. Esta clasificación determina: Leve ($200 < PaO_2/FiO_2 \leq 300$), leve moderado ($150 \leq PaO_2/FiO_2 < 200$), y moderado grave ($PaO_2 / FiO_2 < 150$ mmHg). Esto, indica entonces que la clasificación de Berlín puede no ser adecuada para definir la gravedad del SDRAC y en ese sentido orientar de manera más precisa y conveniente la terapia correspondiente.(30) Tercero: se ha sugerido, aunque de manera controversial, que existe un comportamiento atípico basados en la observación de varios pacientes con hipoxemia severa que tenían pocos infiltrados pulmonares y distensibilidad normal o casi normal. Según observaciones iniciales descritas por Gattinoni y colaboradores, existen 2 fenotipos de presentación clínica con respuesta terapéutica diferente que pueden corresponder a diferentes fases en la evolución del SDRAC. Por un lado, en el fenotipo L (low) los pacientes en etapas tempranas de la afección pulmonar, a pesar de una pobre oxigenación, mantienen una buena distensibilidad con baja elastancia, y la ventilación por minuto es característicamente alta.(31). Los infiltrados suelen ser de extensión más delimitada, generalmente subpleurales y a lo largo de las fisuras generando un patrón de “vidrio esmerilado” en los

estudios radiológicos, que indican edema intersticial más que alveolar con menor peso pulmonar estimado por TAC.(18) Algunos pacientes pueden estabilizar el proceso patológico en esta etapa y responder favorablemente tan solo con medidas de suplementación de oxígeno como la cánula nasal de alto flujo. Otros, debido a la gravedad de la enfermedad, al huésped o por un manejo subóptimo, pueden evolucionar de manera desfavorable a un cuadro clínico más similar al SDRA típico. Esta expresión clínica se denomina fenotipo H (high) y se caracteriza por infiltrados alveolares difusos y extensos que generan pérdida considerable de la capacidad funcional residual.(31)

2.7 Mortalidad por SDRAC

El SDRA se asocia con mortalidad de hasta el 40% y aumenta con la gravedad de la enfermedad; diferentes estudios informan que la mortalidad hospitalaria era del 35% entre aquellos con SDRA leve, 40% para aquellos con enfermedad moderada y 46% para pacientes con SDRA grave.(10) Se han intentado identificar factores durante la enfermedad aguda que puedan predecir la mortalidad. Dichos factores en el SDRA no covid pueden clasificarse como relacionados con el paciente, la enfermedad o el tratamiento, pero ningún factor ha demostrado ser superior a los demás.(32)

Los factores relacionados con el paciente como la edad avanzada parecen tener un mayor riesgo de muerte. La tasa de mortalidad aumentó progresivamente con la edad, desde el 24% entre los pacientes de 15 a 19 años, hasta el 60% entre los pacientes de 85 años o más. La tasa de mortalidad general fue del 41%.(21) Las comorbilidades subyacentes, como el cáncer y la inmunosupresión, también se asocian con un aumento de la mortalidad hospitalaria. Los factores relacionados con la enfermedad incluyen hipoxemia grave, disfunción vascular pulmonar, aumento del espacio muerto, infección, una puntuación alta de severidad de la enfermedad, una causa no traumática de los SDRA, y ciertos biomarcadores y polimorfismos genéticos.(19) Los relacionados con el tratamiento incluyen un balance positivo de fluidos, tratamiento con glucocorticoides antes de la aparición del SDRA, volumen de transfusiones de glóbulos rojos, y estar en una UCI.(33)

Al hablar de mortalidad de pacientes con SDRA asociada a infección por SARS-CoV-2 varios estudios retrospectivos han informado una mortalidad variable, la cual parece estar

impulsada por la presencia de SDRA grave y varía ampliamente, del 12 al 78% con un promedio del 25 al 50%. Sin embargo, la muerte puede ocurrir por varias otras afecciones que incluyen arritmia cardíaca, paro cardíaco y embolia pulmonar.(34)

La mortalidad en la unidad de cuidados intensivos en pacientes con SDRAC ha sido poco estudiada en entornos de escasos recursos. Estudios realizados en población africana informaron una mortalidad a 30 días del 48%, estando en el extremo superior del rango informado en entornos con recursos favorables. Los factores de riesgo de muerte fueron similares a los observados en otras regiones; El principal factor de riesgo constante asociado con la muerte de pacientes críticamente enfermos, la edad avanzada (≥ 64 años) aumentando el riesgo 11 veces más con respecto a pacientes jóvenes, con diferencias en algunas comorbilidades como la infección por VIH y el retraso en la admisión debido a la escasez de recursos(35). Otros factores de riesgo constantes asociados a mortalidad entre las diferentes poblaciones son obesidad, afecciones cardíacas y pulmonares crónicas, hipertensión, diabetes, enfermedad renal crónica, terapia de reemplazo renal y cáncer(10) Marcadores de inflamación o coagulación (ej. fiebre, nivel de dímero D $> 1 \mu\text{g/mL}$ al ingreso, productos de degradación de fibrina elevados, con tromboplastina parcial activada y tiempos de protrombina prolongados, empeoramiento de la Linfopenia, neutrofilia, elevación de la troponina).

Se han propuesto modelos para determinar pronóstico, pero hasta ahora ninguno es claramente superior ni predice con precisión el deterioro o la mortalidad en los pacientes con SDRA asociada a Covid-19, por tanto, identificar parámetros que permitan predecir la mortalidad, ayudaría a la toma de decisiones y ha manejos enfocados a las necesidades según la estimación del riesgo del paciente.

3. Objetivos

3.1 Objetivo General

Establecer la mortalidad en pacientes adultos con diagnóstico de SDRA asociado a infección SARS-CoV-2/Covid-19 en la unidad de cuidados intensivos del hospital universitario nacional durante el periodo de pandemia

3.2 Objetivos Específicos

- Describir las características clínicas y sociodemográficas de los pacientes adultos que cursen con SDRA asociado a infección SARS-CoV-2/Covid-19 en la Unidad de Cuidado Intensivo del Hospital Universitario Nacional.
- Evaluar la frecuencia de presentación de desenlaces clínicamente relevantes en pacientes con SDRA asociado a infección SARS-CoV-2/Covid-19 en la Unidad de cuidados intensivos del Hospital Universitario Nacional de Colombia: complicación más frecuente, tiempo de ventilación mecánica, estancia en UCI y duración de hospitalización
- Establecer cuáles son los principales factores asociados a la mortalidad intrahospitalaria en pacientes adultos con diagnóstico de SDRA asociado a infección SARS-CoV-2/Covid-19 en la Unidad de Cuidados Intensivos del Hospital Universitario Nacional de Colombia.

4. Materiales y métodos

4.1 Diseño del estudio

Estudio de cohorte retrospectivo de carácter unicéntrico en la Unidad de Cuidados Intensivos del Hospital Universitario Nacional de Colombia

4.2 Población

Pacientes adultos que ingresen a UCI durante periodo de pandemia basados en registro de ingresos de la unidad. Se identifican pacientes con diagnóstico de SDRA por infección SARS-CoV-2/Covid-19 según los criterios Berlín que son descritos por la asociación colombiana de infectología en el consenso colombiano de atención, diagnóstico y manejo de la infección por SARS-CoV-2/Covid-19

4.3 Lugar

Unidad de Cuidados Intensivos Hospital Universitario Nacional de Colombia.

4.4 Criterios de inclusión

- Pacientes ≥ 18 años que cumplan criterios diagnósticos de SDRA asociado a infección por SARS-CoV-2/Covid-19 según los criterios establecidos en el consenso de Berlín 2012 para diagnóstico de SDRA (Hallazgos clínicos: Inicio o empeoramiento de los síntomas más frecuentes: fiebre, tos, dificultad respiratoria, dolor de garganta, fatiga, mialgias o síntomas gastrointestinales (náusea, vómito o diarrea). Hallazgos imagenológicos: infiltrados bilaterales en vidrio esmerilado. Déficit de oxigenación – SDRA leve: $200 \text{ mmHg} < \text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 300 \text{ mmHg}$. SDRA Moderado: $100 \text{ mmHg} < \text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 200 \text{ mmHg}$. SDRA Grave: $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 100 \text{ mmHg}$. Si PaO_2 no disponible $\text{SaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 315$ sugiere SDRA (incluso en pacientes no ventilados).

- Pacientes que cuenten con prueba PCR o antígeno para SARS-CoV-2/Covid-19

4.5 Criterios de Exclusión

- Pacientes con información insuficiente en historia clínica que no permita establecer el desenlace primario.
- Paciente con prueba confirmatoria RT PCR para SARS-CoV-2/Covid-19 negativa

4.6 Tamaño de la muestra y Tipo de muestreo

Con un poder del 80%, un nivel de significancia de 0.05, una relación expuestos no expuestos 1:1 y una mortalidad esperada del 20% entre los no expuestos a un factor en estudio, se calculó un tamaño muestral mínimo de 190 individuos para estimar una asociación al desenlace con un OR de 2.5. Esperando que por lo menos se presente una mortalidad global de alrededor del 30% en la población de pacientes UCI Covid-19, se estima se tendrán al final alrededor de 60 decesos lo que permitirá ajustar por alrededor de 6 - 7 variables en el modelo final de la regresión logística.

Figura 1. Tamaño muestral

Alfa = 0.05 Power = 80% Exp = No Exp	Mortalidad entre no expuestos		
	20%	30%	40%
OR objetivo 2.5	N = 190	N = 160	N = 150

4.7 Procedimiento

Se realizó un estudio de carácter retrospectivo, en el cual se revisaron los registros de todos los pacientes que ingresaron a la unidad de cuidado intensivo del Hospital Universitario Nacional de Colombia en el periodo de pandemia. Para evitar pérdida de casos, se utilizó el registro manual de ingresos a la Unidad de Cuidados Intensivos y la base de datos digital de estancia hospitalaria como doble fuente de información

Los datos de cada paciente que cumplieron con criterios de SDRA asociado a SARS-CoV-2/Covid-19 y que ingresaron al estudio fueron diligenciados manualmente por parte de uno de los investigadores con entrenamiento en la definición de las variables en el formato para recolección de muestra a partir de la información obtenida en las historias clínicas digitales disponibles en la plataforma Hosvital, con el objetivo de documentar características sociodemográficas, comorbilidades, intervenciones médicas, variables fisiológicas medidas en intervalos de tiempo predeterminados, tratamientos instaurados, complicaciones y desenlaces de interés, sin requerir datos sustancialmente diferentes de los rutinariamente recolectados en la unidad, lo anterior fué realizado una vez se contó con la respectiva aprobación del comité de ética médica de la institución.

Se documentó el número total de ingresos a unidad de cuidado intensivo con diagnóstico de infección por covid-19 y el número de pacientes con requerimiento de ventilación mecánica invasiva, así como la duración de esta última en días, en el caso particular de pacientes con falla a extubación o requerimiento de ventilación mecánica invasiva en diferentes periodos durante un mismo ingreso se realizó sumatoria de los días totales con ventilación mecánica invasiva y aquellos con ventilación a través de traqueostomía se consideró finalizado el soporte ventilatorio invasivo una vez tolerado 24 horas en tienda de traqueostomía .

Se definió presencia de SDRA asociada a infección por SARS-CoV-2 según criterios de Berlín 2012, descritos en el consenso colombiano de la asociación colombiana de infectología 2020, y se verificó la existencia de la prueba molecular RT PCR positivo para SARS-CoV-2 como caso confirmado de infección.

Cada historia clínica se revisó por completo y posteriormente se seleccionaron aquellas historias de pacientes que cumplían con los criterios de inclusión y exclusión por uno de los investigadores con el entrenamiento para verificar el cumplimiento de la definición. Aquellos pacientes en los que se identificaron enfermedades de base, condiciones concomitantes o diagnóstico alternativo más probable que dificultaba la evaluación del caso y/o el diagnóstico de SDRA asociado a infección por SARS-CoV-2/Covid-19, se revisó por separado por un panel de expertos conformado por especialistas en cuidado intensivo vinculados al Hospital Universitario Nacional de Colombia que no pertenecen al equipo de investigadores del presente estudio, quienes determinaron el verdadero cumplimiento de los criterios diagnósticos.

La información obtenida de cada paciente que cumplía con los criterios de inclusión e ingresó al estudio fué diligenciado en el formato para recolección de datos, posteriormente se organizó en la base de datos Red Cap, para dar inicio al análisis estadístico, con validación interna de coherencia revisando el 10% de los casos al azar para verificar ausencia de errores durante la transcripción de datos al formato Digital. La información digital se almacenó en computador portátil marca ASUS Modelo K43E Numero UX42OR perteneciente a la Dra. Luisa Maya, de uso exclusivo para la presente investigación, garantizando la seguridad y confidencialidad de los datos. El análisis estadístico fué realizado por el Dr. Carmelo Espinosa Médico Internista, Intensivista y Epidemiólogo como director metodológico del presente trabajo.

4.8 Definición de variables

Variable	Definición	Tipo	Medición
Edad	Tiempo medido en años desde el nacimiento.	Cuantitativa	Numérico - Años
Genero	Carácter especificado en el documento de identidad.	Cualitativa	Nominal - Femenino/masculino
Peso	Peso en kilogramos (Kg)	Cuantitativo	Numérico – continuo
Talla	Estatura medida en metros (m)	Cuantitativo	Numérico- continuo
IMC	índice de masa corporal (peso [kg]/ talla [m ²]).	Cuantitativo	Numérico- continuo
Trabajador de la salud	Antecedente ocupación	cualitativa	Nominal Si/No
Contacto con persona positiva por Sars cov-2	Antecedente	Cualitativa	Nominal Si/No
RT PCR	Prueba realizada antes o durante hospitalización	Cualitativa	Nominal Si/No
Fiebre	Temperatura en °c	Cuantitativo	Numérico- continuo
Tos- Disnea	Manifestación clínica antes de hospitalización	Cualitativa	Nominal Si/No
Diarrea	Manifestación clínica antes de hospitalización	Cualitativa	Nominal Si/No
Tabaquismo	Antecedente de tabaquismo referido en historia clínica al menos 5 paquetes año	Cualitativo	Nominal – Antecedente Si/No
Diabetes mellitus	Antecedente de diabetes mellitus documentado en la historia clínica o diagnostico durante la hospitalización definido HbA1C > 6.5 %	Cualitativa	Nominal - Antecedente Si/No

Hipertensión arterial	Antecedente de hipertensión arterial documentado en la historia clínica	Cualitativa	Nominal – Antecedente Si/No
VIH/SIDA	Antecedente de VIH/SIDA documentado en la historia clínica	Cualitativa	Nominal – Antecedente Si/No
Falla cardiaca	Antecedente de falla cardiaca de cualquier etiología (fracción de eyección del ventrículo izquierdo menor al 50 %)	Cualitativa	Nominal – Antecedente Si/No
Enfermedad pulmonar obstructiva crónica	Antecedente de enfermedad pulmonar obstructiva crónica documentado en historia clínica.	Cualitativa	Nominal – Antecedente Si/No
Enfermedad renal crónica avanzada o trasplante renal.	Antecedente de enfermedad renal crónica estadio IV - V, terapia de reemplazo renal o trasplante renal.	Cualitativa	Nominal - Antecedente Si/No
Cáncer activo (Órgano solido o hematológico)	Antecedente documentado en historia clínica de neoplasia diagnosticada previos 6 meses sin tratamiento o quimio/radioterapia 3 meses previos al estudio.	Cualitativo	Nominal – Antecedente Si/No
Marcadores de mal pronostico	Datos de PCR (proteína C reactiva), Dimeró D, leucocitos totales, linfocitos totales, hemoglobina, recuento de plaquetas. Al ingreso a UCI	Cuantitativo	Numérico- continuo
Ventilación mecánica invasiva	Requerimiento de ventilación mecánica invasiva	Cualitativa	Nominal – Si/ No
Cánula de alto flujo	Requerimiento de cánula de alto flujo	Cualitativa	Nominal – Si/ No
PaO ₂ /FiO ₂	Relación entre la presión arterial de oxígeno obtenida mediante gases arteriales y la fracción inspirada de oxígeno.	Cuantitativa	Numérico – continuo
Presión positiva al final de la espiración (PEEP)	Presión al final de la espiración determinada por el ventilador, medida en centímetros de agua.	Cuantitativa	Numérico – continuo
Driving Pressure	Diferencia entre presión meseta y presión al final de la espiración, medida en centímetros de agua.	Cuantitativa	Numérico – continuo

Volumen corriente	Volumen de aire que se desplaza durante un ciclo respiratorio medido en centímetros cúbicos	Cuantitativa	Numérico – continuo
Presión meseta o plateau	Presión medida luego de realizar una pausa al final de la inspiración en centímetros de agua.	Cuantitativa	Numérico - continuo
Ventilación en posición prona	Ventilación mecánica invasiva en decúbito prono	Cualitativa	Nominal – Si / No
Uso bloqueador neuromuscular	Administración agente bloqueador neuromuscular: cisatracurio, vecuronio, mivacurio, otro	Cualitativa	Nominal – Si/No
Barotrauma clínico	Neumotórax, neumomediastino o enfisema subcutáneo atribuido a ventilación mecánica.	Cualitativa	Nominal – Si /No
Infección nosocomial documentada	Presencia de temperatura mayor a 38.3°C con foco infeccioso sospechado documentado durante estancia mayor a 48 horas en cuidado intensivo.	Cualitativa	Nominal – Si /No
Uso vasopresor	Administración de vasopresor: noradrenalina, adrenalina o vasopresina.	Cualitativa	Nominal – Si /No
SOFA	Numero de órganos comprometidos según escala SOFA	Cuantitativa	Numérica continua
APACHE II	Sistema de clasificación de severidad enfermedad en UCI	Cuantitativa	Numérico – Puntaje 0 a 71
Duración ventilación mecánica invasiva	Tiempo en días con requerimiento de ventilación mecánica invasiva desde el diagnóstico de SDRA	Cuantitativa	Numérica – Días
Requerimiento de traqueostomía	Necesidad de inserción traqueostomía durante hospitalización	Cualitativa	Nominal – Si /No
Tiempo estancia en UCI	Tiempo en días de hospitalización en unidad de cuidado intensivo	Cuantitativa	Numérica – Días
Mortalidad intrahospitalaria	Mortalidad durante hospitalización	Cualitativa	Nominal- Si/No

4.9 Instrumento recolección de muestra

Figura 2. Instrumento de recolección de datos

Historia clínica:	Nombre:	Edad:	Género: F__ M__	Peso (Kg):	Talla (m):
IMC (Kg/ m2):	Trabajador de la salud: Si __ No __	Contacto con persona positiva para sars cov2: Si __ No __			
Síntomas de ingreso: fiebre Si __ No __ Tos-Disnea Si __ No __ Diarrea Si __ No __					
RT PCR SARS COV2/covid19: Si __ No __					
Comorbilidades: Hipertensión: -- Diabetes: --- Enfermedad coronaria: --- EPOC: --- Enfermedad renal crónica avanzada o trasplante renal: -- Falla cardíaca: --- Tabaquismo: --- Cáncer activo: --- VIH: ----					
Marcadores de mal pronóstico de ingreso:	PCR:	Dimero D:	Leucocitos totales	Linfocitos totales	Hemoglobina: Plaquetas:
Ventilación: Invasiva Si __ No __ Duración:				Cánula alto flujo: Si __ No __ Duración:	
PaO2/FiO2 (Supino): Ingreso UCI---- 24---- 72---- día 7----			PH arterial: Ingreso UCI----		
PCO2 arterial: Ingreso UCI---- 24---- 72----día 7--- -					
Driving Pressure: (en supino) 1er ciclo pronación			Posición prona: Si: -- No: -- Numero ciclos: Duración c/ciclo: PaO2/FiO2 prono: Ciclo 1 __ Ciclo 2 __ último ciclo- -----		
PEEP (en supino) 1er ciclo pronación					
Pplat (en supino) 1er ciclo pronación					
Volumen tidal (en supino) 1er ciclo pronación			Balance hídrico: 24____ 48____		
Volumen corriente (en supino) 1er ciclo pronación (ml/kg)			APACHE II ingreso: SOFA ingreso: lactato ingreso:		
Uso inotrópico o vasopresor: Si__ No __			Uso esteroide protocolo recovery: Si__ No__		
Antimicrobianos: Si__ No__					
Complicaciones: Lesión renal aguda: Si__ No__ KDIGO: __ Terapia de Reemplazo renal Si__ No__ Barotrauma clínico asociado a VM Si—No— Infección nosocomial: Si__ No __ asociada a ventilador----- asociada a catéter---- infección urinaria					
Estancia UCI (días)_____	Protocolo fin vida Si__ No__		Traqueostomía Si__ No__		
Mortalidad en Uci: Si __ No __ Durante VMI Si __ No __					

5. Procesamiento y análisis de datos

5.1 Estadística descriptiva

La base de datos fué desarrollada en Red Cap. Su procesamiento y análisis se llevó a cabo en el software estadístico STATA 14.0. Los pacientes fueron divididos según el desarrollo del desenlace muerte para efectos descriptivos. Para cada uno de los grupos se hizo una descripción de las variables socio demográficas y clínicas más importantes según la tabla de variables incluida. Las variables cualitativas fueron resumidas en porcentajes, las variables cuantitativas en medias, medianas, desviaciones estándar y rangos intercuartílicos.(36) Las comparaciones entre grupos se realizó usando una prueba t - Student o un Wilcoxon rank sum test para variables cuantitativas dependiendo de la presencia de normalidad. Para las variables cualitativas se usó un test de Chi2 o una prueba exacta de Fisher según los valores esperados en cada caso. El nivel de significancia se determinó a dos colas con un valor P menor de 0.05.(37)

5.2 Estadística Avanzada

El análisis multivariado se realizó a través de la construcción de una regresión logística no condicional que permitió obtener la medida de asociación u odds ratio (OR) entre los diversos tipos de exposición y el desenlace, ajustando por la presencia de confusión. El proceso de selección de variables fué desarrollado a través del denominado método de selección intencionada (Hosmer & Lesmeshow, 2008)(38), con el cual se construyó el modelo inicial. A través de una estrategia de modelamiento con sentido hacia atrás o "Backward" se realizó la obtención del modelo final o modelo de efectos principales. Para ello, inicialmente se probó la utilidad de las interacciones multiplicativas a través de un LrTest (likelihood ratio test), y luego el modelo restante fué evaluado en cada variable a través de un Wald Test, siendo excluidas aquellas con significancia $P > 0.20$.(39)

Finalmente se probó con las variables restantes la presencia de confusión a través de las variaciones en la magnitud del OR al mover cada una de ellas. Se consideró la presencia de confusión a las modificaciones mayores al 20% del valor inicial. El nivel de significancia final para la presencia de asociación se determinó siempre a dos colas con un valor P menor de 0.05.(40)

6.Consideraciones éticas.

Teniendo en cuenta la resolución 008430 de 1993 se consideró un estudio sin riesgo, ya que se analizaron de forma retrospectiva los datos clínicos obtenidos a partir de registro de historias clínica. Al tratarse de un estudio descriptivo y además realizado de forma documental no se realizó ningún tipo de intervención que conllevara algún tipo de riesgo biológico, fisiológico, psicológico o social de los individuos analizados y por tanto no se requería consentimiento informado, de acuerdo a lo expresado en las pautas número 4 y 10 del Consejo de Organizaciones Internacionales de las Ciencias Médicas (CIOMS). Los datos se manejaron bajo el principio de confidencialidad regido por la ley estatutaria 1581 de 2012 de habeas data, manteniendo oculta la identificación de los sujetos analizados. El presente trabajo fué sometido a revisión por parte del comité de Ética Institucional del Hospital Universitario Nacional de Colombia contando con su aprobación (ID: CEI-2020-10-06), con lo cual se dió inicio a las actividades relacionadas con el trabajo de grado.

6.1 Confidencialidad de la información

Los datos se manejaron bajo el principio de confidencialidad regido por la ley estatutaria 1581 de 2012 de Habeas Data, manteniéndose oculta la identificación de los participantes quienes tenían solo un identificador numérico al entrar al estudio. La información fue almacenada en el sistema informático REDCap, al cual solo tenía acceso el investigador principal luego de que el Comité de Investigación del hospital aprobó el protocolo generando claves de acceso.

La información descargada para el análisis fué almacenada en el computador portátil de marca ASUS, Modelo K43E Numero UX42OR propiedad personal de Luisa A. Maya C, resaltando que ningún registro de la información allí almacenada esta consignada a nombre propio de los pacientes incluidos. La custodia del computador está a cargo de la investigadora quien se hace responsable de su cuidado

7. Cronograma de actividades

Figura 3. Cronograma de desarrollo de investigación

Actividad	Diciembre 2020	Enero 2021	Febrero 2021	Marzo 2021	Mayo 2021-abril 2022	Mayo 2022-agosto 2022	Agosto 2022-octubre 2022	Noviembre 2022	Diciembre 2022
Revisión Bibliográfica	●	●	●				●		
Curso de buenas prácticas de investigación clínica		●							
Diseño y Construcción de Protocolo			●	●					
Evaluación por Comité Asesor				●					
Evaluación por Comité de Ética.				●					
Recolección y Análisis de Información					●				
Análisis Estadístico						●			
Construcción de manuscrito							●		
Construcción artículo para publicación							●	●	
Difusión de resultados									●

Fuente: elaboración propia.

8. Financiación y declaración de conflictos de interés

8.1 Conflictos de interés

Los investigadores declaran no tener conflicto de intereses en la elaboración de este trabajo.

8.2 Financiación y presupuesto

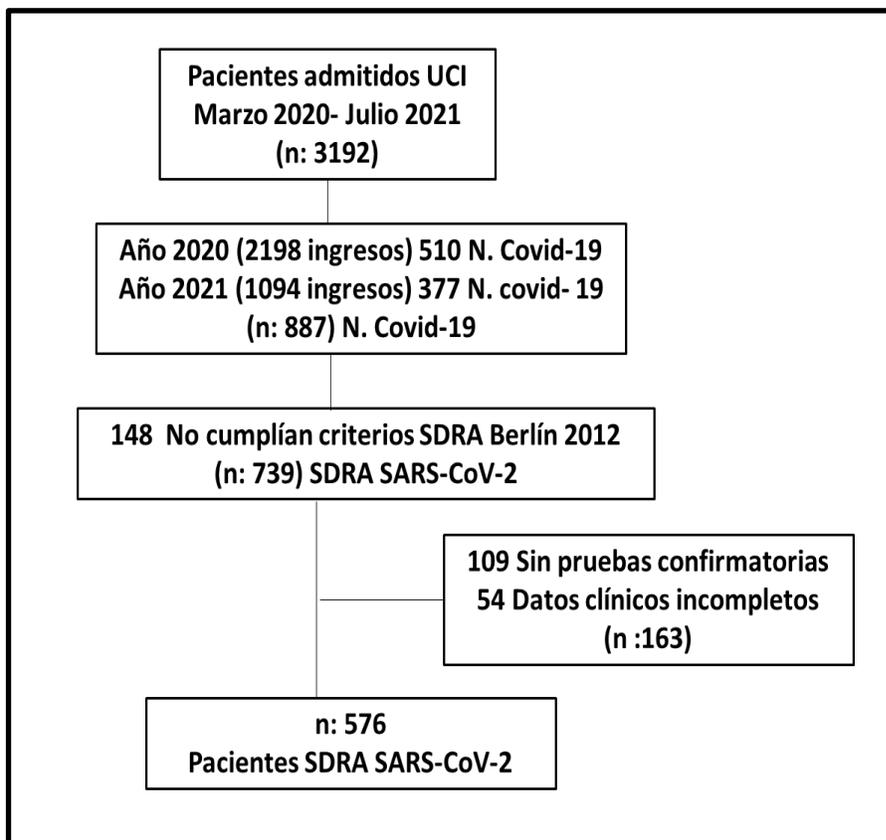
Figura 4. Presupuesto

Concepto	Valor
Personal docente asesorías	\$ 15.697.728 COP
Servicios de investigación y desarrollo	\$ 5.179.200 COP
Oficina, contabilidad e informática	\$ 1.358.150 COP
Servicios de soporte	\$ 3.452.000 COP
Viáticos de los recolectores de información	\$ 1.750.000 COP
Servicios de edición impresión, reproducción y recolecciones de materiales	\$ 22.408.125 COP
TOTAL	\$ 49.845.203 COP

9. Resultados

Entre marzo de 2020 y julio de 2021 se atendieron en la UCI del Hospital Universitario Nacional de Colombia, 3.292 pacientes. De estos, 886 pacientes tenían diagnóstico de SDRA por infección asociada a SARS-CoV-2/Covid-19, de los cuales durante el periodo de construcción de la cohorte se excluyeron 310 pacientes porque no cumplían con los criterios diagnósticos establecidos para SDRA por covid-19 según criterios de Berlín o presentaban SDRA secundario o no contaban con prueba confirmatoria para infección por SARS-CoV-2/Covid-19. Incluyendo finalmente 576 pacientes. En la figura 5 se puede observar el proceso de selección de la población incluida.

Figura 5. Proceso de selección de pacientes



De los pacientes incluidos en el estudio, el 71.35% fueron hombres. La edad promedio fué de 61 años y el peso corporal promedio fué de 77.6 kg. Dentro de los síntomas iniciales asociados a infección por SARS-CoV-2/covid-19 la mayoría de los pacientes 551 (95,6%) que ingresaron a la unidad de cuidado intensivo presentaron disnea, 347 pacientes (60.2%) fiebre y solo 84 pacientes (14,58%) presentaron síntomas gastrointestinales como diarrea. La comorbilidad más frecuente fué la hipertensión arterial en 264 pacientes (45.83%), seguido de diabetes mellitus en 151 pacientes (26.22%) y el tabaquismo en 99 pacientes (17.38%) de los incluidos en el estudio.

Tabla 1. Características clínicas y sociodemográficas basales de los pacientes con SDRA asociado a infección por SARS-CoV-2 incluidos en el estudio.

Variable	Total (n: 576)	Sobrevivientes (n: 250)	Fallecidos (n: 326)	P valor
Edad	61.4 (13.5)	57.8 (13.3)	64.1 (13.1)	0.000
Hombres	411 (71.35%)	185 (74%)	226 (70%)	0.218
Mujeres	165 (28.5%)	65 (26%)	100 (30%)	0.198
Trabajador sanitario	6 (1%)	3 (1.2%)	3 (0.9%)	0.743
contacto covid-19+	133 (23.09%)	62 (24.8%)	71 (21.7%)	0.393
Variables antropométricas				
Peso Kg	77.6 (16.3)	78.2 (16.01)	77.20 (16.6)	0.428
IMC	28.1 (5.23)	28.4 (5.08)	27.9 (5.33)	0.265
síntomas				
Disnea	551 (95.6%)	242 (96.8%)	309 (94.7%)	0.239
Fiebre	347 (60.24%)	158 (63.2%)	189 (57.9%)	0.204
Diarrea	84 (14,58%)	37 (14.8%)	47 (14.4%)	0.897
Comorbilidades				
HTA	264 (45.83%)	106 (42.4%)	158 (48.4%)	0.147
DM2	151 (26,22%)	59 (23.6%)	92 (28.2%)	0.211
Enf. Coronaria	45 (1.81%)	13 (5.2%)	32 (9.8%)	0.040
EPOC	56 (9.72%)	20 (8%)	36 (11%)	0.221
ICC Fevi<50%	30 (5.2%)	11 (4.4%)	19 (5.8%)	0.444
Cáncer	29 (5.03%)	11 (4.4%)	18 (5.5%)	0.541
Tabaquismo	99 (17.1%)	42 (16.8%)	57 (17.4%)	0.829
VIH	1 (0.17%)	0 (0%)	1 (0.3%)	0.380

IMC= Índice de masa corporal, HTA: Hipertensión arterial, DM: Diabetes mellitus, EPOC: Enfermedad pulmonar obstructiva crónica, ICC Fevi<50%: insuficiencia cardiaca congestiva con fracción de eyección del ventrículo izquierdo < 50%, VIH: Virus de la inmunodeficiencia humana.

Al ingreso a la Unidad de cuidado intensivo, los pacientes incluidos en el estudio presentaban paraclínicos considerados como variables de mal pronóstico, evidenciando significancia estadística para asociación con mortalidad la presencia de: Dimero D elevado, con una mediana de 2099.4 DE (3859.9) y una mediana del valor de creatinina en 1.23 DE (1.39). El resto de paraclínicos evaluados se encuentran en la Tabla 2.

Tabla 2. Variables de mal pronóstico al ingreso a UCI

Variables de mal pronóstico				
Variable	Total (n: 576)	Sobrevivientes (n: 250)	Fallecidos (n: 326)	P valor
PCR	138.58 (104.95)	133.9 (95.26)	142.23 (111.9)	0.351
Dimero D	2099.4 (3859.9)	1722 (3235.5)	2396 (4269)	0.041
leucocitos	11554.9 (11713.69)	11452.9 (14875.2)	11633 (8556.5)	0.854
Linfocitos	870.27 (1071.62)	873.0 (468.7)	868.1 (1365.0)	0.957
creatinina	1.23 (1.39)	0.97 (0.85)	1.43 (1.66)	0.000

PCR= Proteína C reactiva

Del total de pacientes incluidos, 134 pacientes (23,26%) fueron manejados con cánula nasal de alto flujo y 474 pacientes (88.3%) recibieron ventilación mecánica invasiva. Los días VMI en promedio fueron 11.8. Al momento del ingreso a la unidad de cuidado intensivo 416 pacientes (72,2%), tenían PaFi de 150 o menos con una mortalidad estimada entre estos pacientes del 76%.

Los parámetros iniciales de ventilación mecánica mantuvieron valores de presiones en vía respiratoria dentro de las directrices de ventilación protectora en SDRA en promedio fueron: volumen corriente de 6 ml/kg de peso, presión positiva al final de la espiración (Peep) 11 cmH₂O, presión meseta (Pplat):23 cmH₂O, Driving Pressure (Pplat -PEEP) 23cmH₂O. Además del total de pacientes incluidos en el estudio, y que recibieron ventilación mecánica invasiva, 388 pacientes (67.3%), requirieron terapia prono, con una mortalidad cercana al 79.7%. Tabla 3.

Tabla 3. Terapias de soporte en UCI e inicio de ventilación mecánica y terapia prono.

Soporte ventilatorio				
Variable	Total (n: 576)	Sobrevivientes (n: 250)	Fallecidos (n: 326)	P valor
VMI institucional	474 (82.29%)	164 (65.6%)	310 (95%)	0.000
Días VMI	11.8 (10.56)	9.8 (11.5)	13.3 (9.4)	0.001
HFNC	134 (23.26%)	61 (24.4%)	73 (22.3%)	0.572
Días HFNC	0.94 (2.79)	0.91 (2.41)	0.96 (3.06)	0.834
SDRA Pafi <150	416 (72.2%)	168 (67%)	248 (76%)	0.018
Dinámica ventilatoria				
Driving Pressure	23.42 (3.70)	12.48 (3.23)	12.74 (3.66)	0.470
Peep	10.8 (1.96)	10.61 (1.85)	10.90 (2.01)	0.159
Pplat 24h	23.42 (3.70)	23.1 (3.5)	23.5 (3.7)	0.267
Volumen Corriente	6 (1.1)	5.7 (1.13)	6.2 (1.08)	0.000
Gasometría				
Ph Diagnóstico	7.43 (0.13)	7.45 (0.08)	7.4 (0.16)	0.000
Pafi Diagnóstico	124.28 (68.01)	137.8 (75.2)	113.8 (60.0)	0.000
pafi 24h	158.0 (62.24)	169.6 (63.4)	149.0 (59.8)	0.001
pafi 72h	172.82 (60.074)	191.7 (59.6)	158.7 (56.4)	0.000
Pafi 7 día	167.66 (54.29)	194.8 (48.5)	148.9 (50.0)	0.000
Pafi prono ciclo 1	128.11 (47.13)	141.3 (54.3)	121.5 (41.7)	0.001
pafi prono ciclo 2	160.9 (51.0)	176.3 (56.5)	153.3 (46.3)	0.000
Pafi prono UC	166.4 (55.55)	198.3 (49.45)	150.9 (51.66)	0.000
PCO2 Diagnóstico	37.99 (11.05)	35.3 (8.37)	40.0 (12.3)	0.000
PCO2 24h	43.27 (11.65)	40.1 (10.7)	45.6 (11.7)	0.000
Pco2 72h	43.25 (10.10)	40.2 (7.7)	45.4 (11.06)	0.000
Manejo UCI				
Terapia Prono	388 (67.36%)	128 (51.2%)	260 (79.7%)	0.000
Ciclos prono	3.13 (3.26)	1.952 (2.6)	4.04 (3.4)	0.000
Relajante	375 (65.1%)	114 (45.6%)	261 (80%)	0.000
Soporte vasopresor	463 (80.3%)	157 (62%)	306 (93%)	0.000
Inotropia	283 (49.13%)	63 (25.2%)	220 (67.4%)	0.000
Terapia Recovery	527 (91.49%)	222 (42%)	305 (58%)	0.000
Antibioticoterapia	338 (58.68%)	120 (48%)	218 (66.8%)	0.000

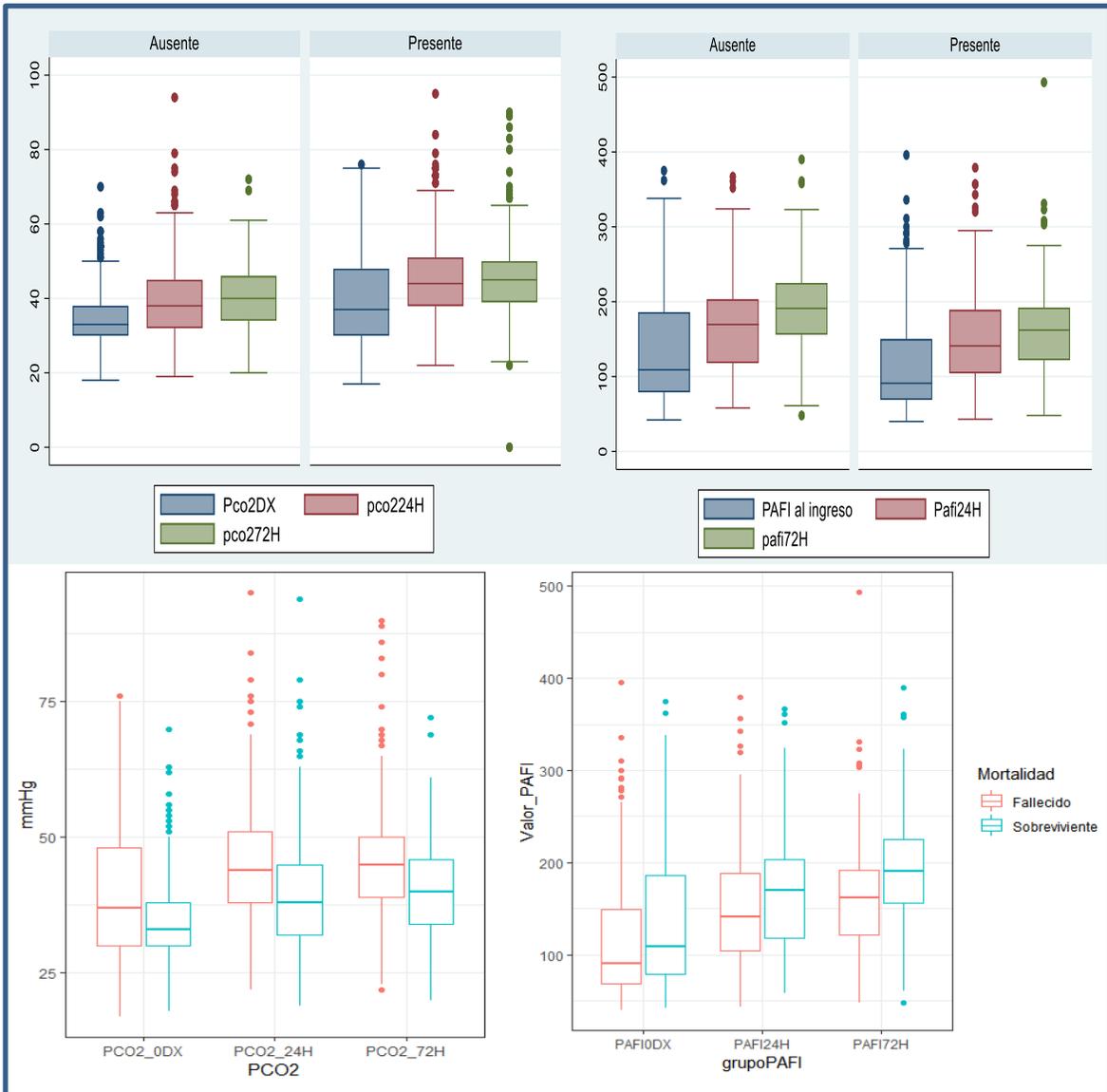
VMI= ventilación mecánica invasiva, HFNC= cánula nasal de alto flujo, SDRA= síndrome de distrés respiratorio agudo, PAFI= relación entre presión parcial de O₂ en sangre arterial (PO₂) y fracción inspirada de O₂ (FiO₂), PEEP= presión positiva al final de la espiración, Pplateau = presión meseta, PCO₂= presión parcial de CO₂, Recovery (*Randomised evaluation of covid-19 therapy*) UC: último ciclo

En la figura 6 se evidencia la evolución gasométrica durante los tres primeros días de ingreso a la unidad de cuidado intensivo al igual que la comparación de parámetros gasométricos entre sobrevivientes y no sobreviviente. El valor de PAFI relacionado con mortalidad al ingreso a UCI fué considerablemente bajo 113.8 DE (60.0). El valor de PAFI al ingreso para paciente no fallecidos, se observa una mediana por encima del valor de 100, con un rango intercuartílico asimétrico, con la mayoría de los datos con distribución dispersa por encima de la mediana, el bigote superior con mayor longitud con presencia de dos datos atípicos. En cuanto a la PAFI de ingreso en el grupo de pacientes fallecidos, se observa una mediana por debajo del valor de 100, con rango intercuartílico asimétrico con la mayoría de datos con distribución hacia el límite superior, con bigote superior de mayor longitud sin sobrepasar el valor de 300, con presencia de 5 datos atípicos. A las 24 horas en pacientes sobrevivientes, presenta aumento del valor de la mediana, con rango intercuartílico con asimetría negativa, sin embargo, con bigote superior con longitud máxima con presencia de dos datos atípicos. La variable PAFI a las 24 horas para los pacientes fallecidos muestra un discreto aumento de la mediana, con rango intercuartílico con distribución asimétrica positiva, con bigote superior de mayor longitud y presencia de 5 datos atípicos y a las 72 horas para pacientes fallecidos se observa un aumento en valor de la mediana, con rango intercuartílico más estrecho, con distribución más simétrica, con bigotes superior e inferior de similar longitud con presencia de 4 datos atípicos en el límite superior.

El valor de PCO₂ se mantuvo por encima del valor superior al normal para Bogotá, Observando que la mediana de PCO₂ en los pacientes fallecidos incrementa de manera progresiva desde el momento del diagnóstico, luego a las 24 horas y a las 72 horas respectivamente en comparación con los pacientes que sobrevivieron. Respecto a los rangos intercuartílicos se observa que la PCO₂ al momento del diagnóstico en los pacientes fallecidos presenta mayor asimetría hacía el cuartil superior, lo que también se correlaciona con el bigote de mayor longitud hacía el extremo superior. En la caja que representa PCO₂ a las 24 horas, se observa una distribución más simétrica entre los cuartiles siendo un poco mayor hacia el cuartil superior en los pacientes fallecidos, el bigote de extremo superior presenta la misma longitud con una cantidad de datos atípicos similares. En la caja que representa PCO₂ a las 72 horas se observa más estrecha con asimetría hacia el cuartil inferior en los pacientes fallecidos, con respecto a los pacientes sobrevivientes. La distribución de los bigotes tiende a ser simétrica tanto para el extremo

superior como el inferior en ambos grupos de pacientes, sin embargo, con una mayor cantidad de datos atípicos en el extremo superior en los pacientes fallecidos.

Figura 6. Variables gasométricas por grupos según mortalidad y días en UCI



PAFI= relación entre presión parcial de O2 en sangre arterial (PO2) y fracción inspirada de O2 (FiO2)
 PCO2= presión parcial de CO2

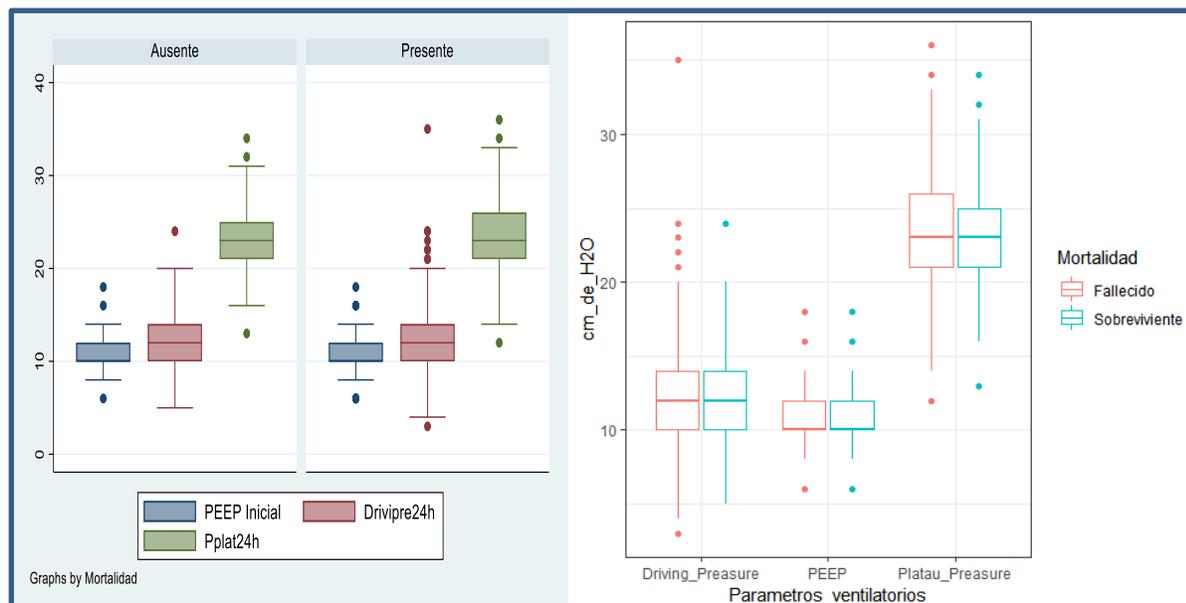
Al realizar la comparación de los parámetros ventilatorios usados entre los pacientes que sobrevivieron y los que fallecieron Figura 7. Se observó respecto a la variable PEEP inicial, tanto en el grupo de paciente sobrevivientes como fallecidos se observa una distribución

simétrica, con el 50% de las mediciones entre el valor de 10 y 12, con presencia de dos valores atípicos en el límite superior y un valor atípico en el límite inferior en ambos grupos.

La variable Driving pressure en el grupo de paciente sobrevivientes, tiene distribución asimétrica, positivamente sesgada, con presencia de un dato atípico en el límite superior. Esta misma variable en el grupo de pacientes fallecidos se observa asimétrica, positivamente sesgada, con el 50% de las mediciones entre el valor de 10 y 14, con una mediana de 12. Se observa mayor proporción de datos atípicos hacia el límite superior, con un valor inusualmente mayor que los demás.

La variable Pplat a las 24 horas en el grupo de paciente sobrevivientes, tiene distribución asimétrica, positivamente sesgada, con el 50% de las mediciones entre el valor de 21 y 25, con una mediana de 23. Con presencia de dos valores atípicos en el límite superior y un valor atípico en el límite inferior. Esta misma variable en el grupo de pacientes fallecidos se observa asimétrica, positivamente sesgada, con el 50% de las mediciones entre el valor de 21 y 27, con una mediana de 23. Denotando una magnitud mayor de variabilidad entre el 50 por ciento central de las observaciones relevantes. Con presencia de dos valores atípicos en el límite superior y un valor atípico en el límite inferior.

Figura 7. Parámetros ventilatorios



PEEP= presión positiva al final de la espiración, Pplateau = presión meseta, driving pressure = presión de conducción

La complicación más frecuente durante la terapia de soporte y ventilación mecánica fué la lesión renal aguda; del total de pacientes incluidos 109 pacientes (18,9%) requirieron terapia de reemplazo renal durante su estancia en cuidado intensivo, con una mortalidad del 26.9% del total de pacientes fallecidos (Tabla 4)

En cuanto a la gravedad del SDRA, evidenciado según los sistemas de puntuación y cálculos aproximados de mortalidad que evidenciaron significancia estadística fueron la evaluación de *APACHE II (Acute Physiology and Chronic Health disease Classification System II)* definida como puntuación en el momento del ingreso del paciente a unidad de cuidado intensivo con una mediana de 30 puntos DE (17.5), la evaluación de *SOFA (Sequential Organ Failure Assessment Score)* con una mediana de 7 puntos DE (3.3) y la evaluación de ácido láctico con una mediana de 1.3 DE (1.51).

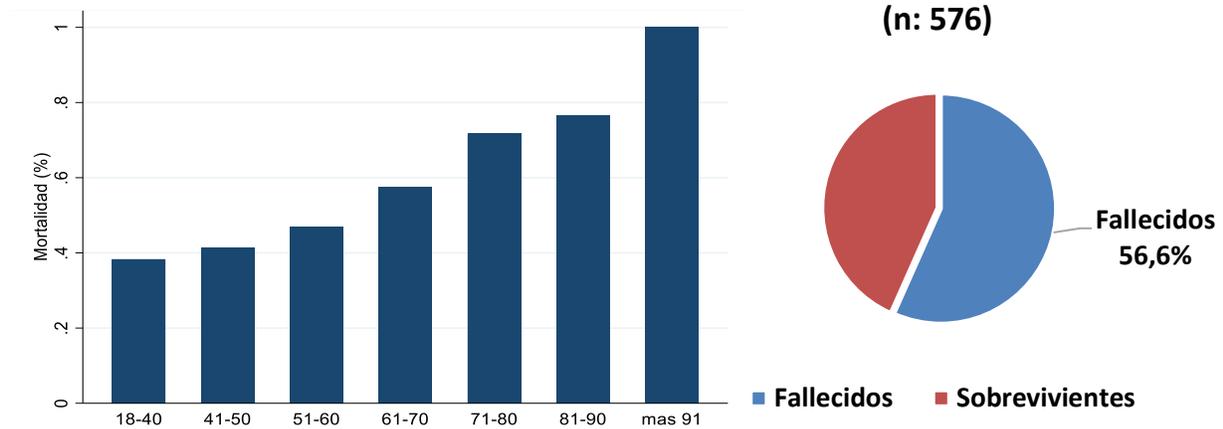
Tabla 4. Complicaciones y Desenlace final.

Complicaciones				
Variable	Total (n: 576)	Sobrevivientes (n: 250)	Fallecidos (n: 326)	P valor
TRR	109 (18.92%)	21 (8.4%)	88 (26.9%)	0.097
Barotrauma	25 (4.34%)	2 (0.8%)	23 (7%)	0.003
Falla extubación	46 (7.9%)	32 (12.8%)	14 (4.2%)	0.002
Traqueostomía	93 (16.15%)	40 (16%)	53 (16.2%)	0.001
Neumonía VMI	99 (17.19%)	25 (0.1%)	74 (22.6%)	0.001
Bacteriemia catéter	41 (7.12%)	10 (4%)	31 (9.5%)	0.010
IVU intrahospitalaria	53 (9,2%)	18 (7.2%)	35 (10.7%)	0.145
Desenlace				
Días estancia Uci	12.8 (10.3)	12.7 (11.7)	12.9 (9.0)	0.787
APACHE	29.12 (16.10)	26.9 (13.6)	30.8 (17.5)	0.003
SOFA	6.7 (3.34)	5.7 (3.0)	7.5 (3.3)	0.000
Lactato	1.7 (1.31)	1.58 (0.9)	1.34 (1.51)	0.019
Mortalidad	326 (56.6%)	250 (43.4%)	-	0.000

TRR= Terapia de reemplazo renal (hemodiálisis), VMI= ventilación mecánica invasiva, IVU: infección de vías urinarias, APACHE (*Acute Physiology and Chronic Health disease Classification System II*), SOFA (*Sequential Organ Failure Assessment Score*)

La mortalidad global registrada en este estudio fué del 56,6%, 326 de 576 pacientes incluidos, con un promedio de días de estancia en UCI de 12.8 (DE: 10.3). Las cifras de mortalidad aumentaron considerablemente a lo largo de los decenios de la vida, aritméticamente ascendente, con mayor mortalidad a partir de los 70 años y un pico máximo a los 91 años (Figura 8).

Figura 8. Mortalidad por grupo etario en la población total de pacientes con SDRA COVID.



Finalmente se realizó una regresión logística teniendo como variable de desenlace mortalidad, identificando la edad (OR 1.04 [1.02 – 1.05]), el valor de creatinina (OR 1.3 [1.13 – 1.69]) y el requerimiento de ventilación mecánica al ingreso a UCI (OR 13.1 [6.9 – 25.1]) con una P significativa de 0.001, como factores independientes relacionados a mortalidad. Otras variables como el antecedente de compromiso hemodinámico cardiovascular y el valor de PaFi al ingreso a UCI, configuraron un factor asociado a mortalidad, sin embargo, no alcanzaron significancia estadística para catalogarlos como factores predictores de mal pronóstico en nuestro medio.

10. Discusión y conclusiones

10.1 Discusión

La información de los pacientes críticamente enfermos, asociada a la infección por SARS-CoV-2/ Covid-19 es limitada y en muchos casos proviene de enfoques de sistemas de salud diferentes a los sistemas públicos nacionales existentes. De esta manera se decide realizar este estudio en el Hospital Universitario Nacional de Colombia catalogado como referente nacional en el manejo de pacientes con infección por SARS-CoV-2/Covid-19 durante la pandemia; se analizó una cohorte retrospectiva de 576 pacientes con SDRA secundario a COVID-19, cuyo objeto principal fué determinar mortalidad y establecer factores asociados y desenlaces clínicamente relevantes.

La mortalidad global registrada, fue alta, del 56,5%, encontrando que los pacientes predominantemente fueron adultos mayores y hombres, Sin embargo, la proporción de género entre los fallecidos no mostró diferencia estadísticamente significativa, lo cual podría evidenciar que, si bien la mayoría de pacientes COVID-19 que llegan a estados críticos son hombres, finalmente terminan falleciendo la misma proporción entre hombres y mujeres. El promedio de edad en años de los pacientes estudiados fué de 61. Datos congruentes con cifras de mortalidad en pacientes críticamente enfermos según hallazgos en estudios realizados en China(6), Italia (35) y Argentina(41). El aumento de edad se encontró como un factor de riesgo independiente de mortalidad junto al valor de la creatinina al momento de ingreso a UCI y el requerimiento de terapia de reemplazo renal como complicación subsecuente, aunque quizá por el tamaño muestral, muchos otros factores, entre ellos comorbilidades como la hipertensión arterial y la enfermedad coronaria, aun cuando mostraron diferencia estadísticamente significativa respecto al grupo de fallecidos y sobrevivientes, en el análisis de regresión logística, no se logró encontrar dicha comorbilidad o cualquier otra como factor de riesgo independiente para

mortalidad. Estos hallazgos concuerdan con el estudio argentino.(41) No se encontraron como factores predictores de mortalidad los valores de laboratorio como el dímero D o Linfopenia registrados como variables de mal pronóstico al momento del ingreso de una paciente con diagnóstico de infección por SARS -CoV-2/ Covid-19.

Se encontró significancia respecto al valor de la PAFI entre sobrevivientes y no sobrevivientes, siendo considerablemente menor desde el ingreso en aquellos que fallecieron, hallazgos similares a datos publicados en estudios en Italia (35) y estados unidos (5) Al igual que el requerimiento de ventilación mecánica invasiva al momento del ingreso a UCI, evidenciando que la mortalidad hospitalaria, entre los pacientes que se sometieron a ventilación mecánica y se pronaron tempranamente fué menor. Los días de ventilación mecánica en promedio fueron 11.8, los parámetros ventilatorios, en general, mantuvieron valores de presiones en vía respiratoria dentro de las directrices de ventilación protectora en SDRA. La presión meseta se mantuvo en promedio por debajo de 25 cmH₂O, la presión de conducción por debajo de 15 cmH₂O y la PEEP por debajo de 12 cmH₂O con un volumen corriente de 6 cc por kilo de peso ideal. A diferencia de otros estudios(11) (41) donde los parámetros ventilatorios tienen una tendencia hacia el incremento de la presión de conducción (driving pressure) registrando una mayor incidencia de efectos adversos asociados a ventilación mecánica.

Respecto a las complicaciones asociadas al mismo proceso de infección por SARS-CoV-2/Covid-19 El desarrollo de lesión renal aguda, con posterior requerimiento de terapia de reemplazo renal, se asoció fuertemente con mortalidad, al igual que en la mayoría de cohortes donde se evaluó mortalidad con pacientes críticos por infección SARS-CoV-2/Covid-19 (2)(3)(6)(35). Por otra parte, se evidenció que un gran número de pacientes incluidos presentaron disfunción cardiovascular, con requerimiento de soporte vasopresor. Si bien, no encontramos relación independiente con la mortalidad en cuanto a esta terapia, es importante resaltar el impacto hemodinámico de la infección en la supervivencia de los pacientes.

Habiendo descrito lo anterior este estudio proporciona una evaluación integral de las características sociodemográficas, factores de riesgo, marcadores de gravedad de la enfermedad, uso de estrategias de protección pulmonar y factores pronósticos en los pacientes gravemente afectados por la infección por SARS-CoV-2/Covid-19.

Existen algunas limitaciones, Dado que el lugar donde se realizó el estudio fue un hospital de cuarto nivel, catalogado como centro de referencia para centros hospitalarios del área metropolitana, como por fuera de esta; la muestra se conformó por población heterogénea tanto para variables demográficas como para las clínicas; donde se destaca estancias hospitalarias de diversa duración, así como instauración de tratamientos de acuerdo a protocolos y criterio de equipo médico tratante de la institución que remite, lo que influye de manera directa e indirecta en el pronóstico de los pacientes evaluados. El estudio se realizó de manera retrospectiva, por tanto, se dependía de alguna manera del personal involucrado en la atención del paciente para el registro exacto de la información documentada, lo que introduce un sesgo de información. Además, el aspecto retrospectivo puede introducir el sesgo de selección y la mala clasificación de los pacientes. Si bien se obtuvo un tamaño muestral superior al inicialmente requerido, no se encontró asociación de algunos factores de riesgo comúnmente reportados en otros estudios, probablemente debido a que los registros en algunos casos no fueron absolutamente completos, lo que impide tener mayor precisión en los resultados finales (Error tipo II) Sin embargo, se considera que dados los resultados esto no estaría afectando el objetivo principal del presente estudio.

Como fortaleza de nuestro estudio, después de realizar una búsqueda extensa de la literatura no se identificaron estudios similares con el tamaño de muestra expuesto en poblaciones de países con ingresos medianos-bajos, ni tampoco con la gravedad dentro de la población en estudio. Esto sugiere que los datos arrojados pudiesen ser aplicados a zonas dentro de Colombia, o por equipos clínicos de contextos similares en otras regiones.

10.2 Conclusiones

La mortalidad intrahospitalaria por SDRA asociada a infección por SARS-CoV-2/ Covid-19 es del 56.6% con mayor mortalidad a partir de los 70 años

Las comorbilidades más frecuentes presentadas entre los pacientes con por SDRA asociada a infección SARS-CoV-2/Covid-19 son la Hipertensión arterial, diabetes y tabaquismo

Se consideran como factores de riesgo independientes para mortalidad la edad, el valor de creatinina, el requerimiento de terapia de reemplazo renal, y ventilación mecánica invasiva al ingreso a UCI

La información proporcionada por este estudio puede ayudar a mejorar y perfilar la gestión de la atención médica en nuestro entorno en posteriores picos de la pandemia por SARS-CoV-2/Covid-19, o cualquier otro tipo de pandemia futura.

11. Bibliografía

1. Gruveco I. Cuidado respiratorio en COVID-19 Carmen. *Acta Colomb Cuid Intensivo*. 2009;15(1):35–44.
2. Lai CC, Shih TP, Ko WC, Tang HJ, Hsueh PR. 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(3):105924.
3. Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X, Zhang J, et al. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients with 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA - J Am Med Assoc*. 2020;323(11):1061–9.
4. Surveillances V. The epidemiological characteristics of an outbreak of 2019 novel coronavirus diseases (COVID-19) in China. *Zhonghua Liu Xing Bing Xue Za Zhi*. 2020;41(2):145–51.
5. Xie J, Covassin N, Fan Z, Singh P, Gao W, Li G, et al. Association Between Hypoxemia and Mortality in Patients With COVID-19. *Mayo Clin Proc*. 2020;95(6):1138–47.
6. Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and Important Lessons from the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary of a Report of 72314 Cases from the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA - J Am Med Assoc*. 2020;323(13):1239–42.
7. Bin SY, Heo JY, Song MS, Lee J, Kim EH, Park SJ, et al. Environmental Contamination and Viral Shedding in MERS Patients during MERS-CoV Outbreak in South Korea. *Clin Infect Dis*. 2015;62(6):755–60.
8. Dyck DR, Zylak CJ. Acute respiratory distress in adults. *Radiology*. 1973;106(3):497–501.
9. Rodríguez-Buenahora RD, Ordoñez-Sánchez SA, Gómez-Olaya JL, Camargo-Lozada ME. Decúbito prono en el Síndrome de Dificultad Respiratoria Aguda, de la fisiología a la práctica clínica. *Medicas UIS*. 2016;29(2):81–101.
10. Bellani G, Laffey JG, Pham T, Fan E, Brochard L, Esteban A, et al. Epidemiology, patterns of care, and mortality for patients with acute respiratory distress syndrome in intensive care units in 50 countries. *JAMA - J Am Med Assoc*. 2016;315(8):788–800.
11. Guan W, Ni Z, Hu Y, Liang W, Ou C, He J, et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N Engl J Med*. 2020;382(18):1708–20.

12. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Articles Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan , China. 2020;497–506.
13. Lu R, Zhao X, Li J, Niu P, Yang B, Wu H, et al. Articles Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus : implications for virus origins and receptor binding. *Lancet*. 2020;395(10224):565–74.
14. Rothan HA, Byrareddy SN. The epidemiology and pathogenesis of coronavirus disease (COVID-19) outbreak. *J Autoimmun*. 2020;109(February):102433.
15. Sohrabi C, Alsafi Z, Neill NO, Khan M, Kerwan A, Al-jabir A, et al. World Health Organization declares global emergency : A review of the 2019 novel coronavirus (COVID-19). *Int J Surg*. 2020;76(February):71–6.
16. ArcGIS Dashboards. <https://coronavirus.jhu.edu/map.html>. No Title. In.
17. Yoon SH, Lee KH, Kim JY, Lee YK. Chest Radiographic and CT Findings of the 2019 Novel Coronavirus Disease (COVID-19). 2020;21(4):494–500.
18. Shi H, Han X, Jiang N, Cao Y, Alwalid O, Gu J, et al. Radiological findings from 81 patients with COVID-19 pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet Infect Dis*. 2020;20(4):425–34.
19. Organization. WH. Clinical management of when novel coronavirus is suspected: severe acute respiratory infections What to do and what not to do. 2020;
20. Li Z et al. Development and Clinical Application of A Rapid IgM-IgG Combined Antibody Test for SARS-CoV-2 Infection Diagnosis. *J. Med. Virol.* (2020). doi:10.1002/jmv.25727.
21. Chen N, Zhou M, Dong X, Qu J, Gong F, Han Y, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet*. 2020;395(10223):507–13.
22. Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W, Levy MM, Antonelli M, Ferrer R, et al. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016. Vol. 45, *Critical Care Medicine*. 2017. 486–552 p.
23. Carrillo-Esper R, Sánchez-Zúñiga M de J, Medveczky-Ordóñez N, Carrillo-Córdova DM. Evolución de la definición del síndrome de insuficiencia respiratoria aguda. *Med Interna México*. 2018;34(4):594–600.
24. Bellani G, Guerra L, Musch G et al. Lung regional metabolic activity and gas volume changes induced by tidal ventilation in patients with acute lung injury. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011;183:1193–9.
25. Zimmerman JJ, Akhtar SR, Caldwell E, Rubenfeld GD. Incidence and outcomes of pediatric acute lung injury. *Pediatrics*. 2009;124(1):87–95.
26. ANDREW D. BERSTEN, CYRUS EDIBAM, TAMARA HUNT, JOHN MORAN and TAANZ, GROUP ICSC. Incidence and Mortality of Acute Lung Injury and the Acute Respiratory Distress Syndrome in Three Australian States. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002;137(13).

27. Katzenstein ALA, Bloor CM, Leibow AA. Diffuse alveolar damage: the role of oxygen, shock, and related factors. A review. *Am J Pathol.* 1976;85(1):210–28.
28. Fumagalli J, Santiago RRS, Teggia Droghi M, Zhang C, Fintelmann FJ, Troschel FM, et al. Lung Recruitment in Obese Patients with Acute Respiratory Distress Syndrome. *Anesthesiology.* 2019;130(5):791–803.
29. Estenssoro E, Reina R, Canales HS, Saenz MG, Gonzalez FE, Aprea MM, et al. The distinct clinical profile of chronically critically ill patients: A cohort study. *Crit Care.* 2006;10(3):1–9.
30. Li X, Ma X. Acute respiratory failure in COVID-19: Is it “typical” ARDS? *Crit Care.* 2020;24(1):1–5.
31. Lim MA, Pranata R, Huang I, Yonas E, Soeroto AY, Supriyadi R. Multiorgan Failure With Emphasis on Acute Kidney Injury and Severity of COVID-19: Systematic Review and Meta-Analysis. *Can J Kidney Heal Dis.* 2020;7.
32. England TN. NUM B ER 18 VENTILATION WITH LOWER TIDAL VOLUMES AS COMPARED WITH TRADITIONAL TIDAL VOLUMES FOR ACUTE LUNG INJURY AND THE ACUTE RESPIRATORY DISTRESS SYNDROME. 2000;1301–8.
33. Yang X, Jin Y, Li R, Zhang Z, Sun R, Chen D. Prevalence and impact of acute renal impairment on COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care.* 2020;24(1):356.
34. Sjoding MW, Admon AJ, Saha AK, Kay SG, Brown CA, Co I, et al. Comparing Clinical Features and Outcomes in Mechanically Ventilated. 2021;18(11):1876–85.
35. Grasselli G, Zangrillo A, Zanella A, Antonelli M, Cabrini L, Castelli A, et al. Baseline Characteristics and Outcomes of 1591 Patients Infected with SARS-CoV-2 Admitted to ICUs of the Lombardy Region, Italy. *JAMA - J Am Med Assoc.* 2020;323(16):1574–81.
36. Kelsey JL TWEM in OE 2th edition NYOUP 1986. No Title. In.
37. Rothman, K., Greenland, S., & Lash T. *Modern Epidemiology.* Philadelphia ULW& W 2008. No Title. In.
38. Long JS, Freese J. Models for binary outcomes in regression models for categorical dependent variables using S 2003. 109-150 p. No Title.
39. Langholz. B. *Enciclopedia of Biostatistics.* 2th Edition. John Wiley& Sons, Ltd CI 2005. No Title.
40. Springer. *DGKMLRASLT* 3th edition. NY. No Title.
41. Estenssoro E, Loudet C, Edul VK, Plotnikow G, Et al RF. Clinical characteristics and outcomes of patients with COVID-19 on mechanical ventilation in Argentina: a prospective, multicenter cohort study. *Lancet Respir Med.* 2021;9(September):989–98.