

FACTORES ASOCIADOS A MORTALIDAD EN PACIENTES CON COVID-19 Y SÍNDROME DE DISTRÉS RESPIRATORIO AGUDO MANEJADOS CON DECÚBITO PRONO Y VENTILACIÓN MECÁNICA INVASIVA

Beatriz H. Hoyos de Armas¹, Heiler Lozada-Ramos^{1, 2}, Jorge E. Daza-Arana³

¹ Programa de Medicina, Facultad de Salud, Universidad Santiago de Cali, Palmira, Colombia

² Doctorado en Enfermedades Infecciosas, Universidad de Santander, Bucaramanga, Colombia.

³ Programa de Fisioterapia, Facultad de Salud, Universidad Santiago de Cali, Cali, Colombia

E-mail de correspondencia: heiler@outlook.com

Resumen

Introducción: la OMS ha reportado más de 775 millones de casos de individuos con COVID-19, con más de 7 millones de muertes alrededor del mundo, de los cuales un 5-15% han desarrollado formas graves que pueden requerir manejo en cuidado intensivo. Este conjunto de pacientes generalmente desarrolla formas graves de la enfermedad con síndrome de distrés respiratorio agudo, los cuales se manejan con ventilación mecánica invasiva, decúbito prono y esteroides endovenosos. A su vez, este grupo de individuos podrían tener una letalidad tan alta como del 50%, con reducciones entre el 10-15 % en aquellos que fueron ventilados en decúbito prono. Igualmente queda un porcentaje elevado de pacientes que no se benefician de tal manejo y terminan falleciendo, es entonces primordial identificar qué factores se asocian a la mortalidad en este grupo de sujetos. **Objetivo:** identificar factores de riesgo asociados a mortalidad en un grupo de pacientes adultos con COVID-19 severo manejados con ventilación mecánica invasiva y posición decúbito prono en una Unidad de Cuidado intensivo del Valle del Cauca, Colombia. **Metodología:** estudio epidemiológico de tipo observacional analítico de casos y controles. Se evaluaron variables sociodemográficas, clínicas y de la intervención en cuidado intensivo. Se desarrolló un análisis univariado y bivariado con sus respectivos *odds ratio* (OR), posteriormente se ejecutó una regresión logística para establecer los factores relacionados al evento de mortalidad hospitalaria. **Resultados:** el presente estudio incluyó 61 casos y 61 controles. Los casos tuvieron con mayor frecuencia ($p < 0.05$): edad > 65 años, antecedente de enfermedades autoinmunes, no vacunación previa, anosmia/hipogeusia en el periodo agudo, uso de vasopresor e inotrópico, trombocitopenia, alto nivel de LDH, mayores promedios de PTT, alta puntuación SOFA y valor elevado de la escala RALE modificada en la radiografía de tórax. El modelo de regresión para predicción de mortalidad incluyó las variables de antecedente de diabetes mellitus (OR 44.91; IC_{95%}: 2.08–96.74, $p = 0.015$), enfermedad pulmonar obstructiva crónica (OR 7.74; IC_{95%}: 1.63–30.65, $p = 0.027$), enfermedad autoinmune (OR 17.84;

IC_{95%}: 4.47-31.05, p=0.004), no tener esquema completo de vacunación previa contra COVID-19 (OR 29.87; IC_{95%}: 24.80-35.99, p=0,000), requerimiento de vasopresor (OR 8,37; IC_{95%}: 1,44-48,40, p=0,018) e inotrópico (OR 40,99; IC_{95%}: 1.73-96,79, p=0.021), y una Puntuación RALE modificado grave (OR 7.01; IC_{95%}: 1.23-48.15, p=0.047). **Conclusión:** los antecedentes clínicos, de vacunación y el estado de ingreso a la unidad de cuidado intensivo influyen el resultado de mortalidad hospitalaria en sujetos con COVID-19 severa, lo que permite alertar a los clínicos en los perfiles de riesgo de los pacientes adultos críticamente enfermos en etapa aguda de la infección por SARS-CoV-2.

Palabras clave: COVID-19, decúbito prono, ventilación mecánica invasiva, mortalidad, síndrome de distrés respiratorio agudo (Fuente: DeCS).

Summary

Introduction: the WHO has reported more than 775 million cases of individuals with COVID-19, with more than 7 million deaths around the world, of which 5-15% have developed severe forms that may require management in intensive care. This group of patients generally develops severe forms of the disease with acute respiratory distress syndrome, which are managed with invasive mechanical ventilation, prone position, and intravenous steroids. In turn, this group of individuals could have a fatality rate as high as 50%, with reductions between 10-15% in those who were ventilated in the prone position. Likewise, there remains a high percentage of patients who do not benefit from such management and end up dying; it is therefore essential to identify what factors are associated with mortality in this group of subjects. **Objective:** to identify risk factors associated with mortality in a group of adult patients with severe COVID-19 managed with invasive mechanical ventilation and prone position in an Intensive Care Unit in Valle del Cauca, Colombia. **Methodology:** analytical observational epidemiological study of cases and controls. Sociodemographic, clinical and intensive care intervention variables were evaluated. A univariate and bivariate analysis was developed with their respective odds ratios (OR), subsequently a logistic regression was executed to establish the factors related to the in-hospital mortality event. **Results:** the present study included 61 cases and 61 controls. The cases had more frequency (p<0.05): age >65 years, history of autoimmune diseases, no previous vaccination, anosmia/hypogeusia in the acute period, use of vasopressor and inotrope, thrombocytopenia, high level of LDH, higher averages of PTT, high SOFA score and high modified RALE scale value on chest x-ray. The regression model for predicting mortality included the variables of history of diabetes mellitus (OR 44.91; 95% CI: 2.08-96.74, p=0.015), chronic obstructive pulmonary disease (OR 7.74; 95% CI: : 1.63-

30.65, p=0.027), autoimmune (OR 17.84; 95% CI: 4.47-31.05, p=0.004), not having a complete prior vaccination schedule against COVID-19 (OR 29.87; 95% CI: 24.80-35.99, p=0.000), vasopressor requirement (OR 8.37; 95% CI: 1.44-48.40, p=0.018) and inotrope (OR 40, 99; 95%CI: 1.73-96.79, p=0.021), and a severe modified RALE score (OR 7.01; 95%CI: 1.23-48.15, p=0.047). **Conclusion:** Clinical and vaccination history and admission status to the intensive care unit influence the outcome of in-hospital mortality in subjects with severe COVID-19, which allows clinicians to be alerted to the risk profiles of adult patients. critically. patients in the acute stage of SARS-CoV-2 infection.

Keywords: COVID-19, prone position, invasive mechanical ventilation, mortality, acute respiratory distress syndrome (Source: DeCS).

INTRODUCCION

La enfermedad por coronavirus (COVID-19) es una patología infecciosa causada por el virus SARS-CoV-2 [1]. En el siglo XX se conocían 4 cepas de coronavirus (CoV), las cuatro primeras infectaban a seres humanos y causaban enfermedades respiratorias superiores leves, entre ellas están: HCoV-229E, HCoV-OC43, HCoV-NL63 y HKU1, ocasionando síntomas de resfriado en individuos inmunocompetentes. Por otro lado, en el siglo XXI se han evidenciado dos cepas peligrosas que afectan al tracto respiratorio inferior y desencadenan una afección respiratoria grave en los seres humanos, tales como el Síndrome Respiratorio Severo Agudo (SARS-CoV) ocurrido en 2003 y el Síndrome Respiratorio de Oriente Medio (MERS-CoV) en el año 2012, con una letalidad del 9.6% y el 34.4%, respectivamente. [2-4]. En diciembre del 2019 se presentó un brote por un nuevo coronavirus en Wuhan - China, dando lugar a la cepa número 7 de esta familia, denominado SARS-COV-2, causante de la COVID-19 [3]; la cual fue declarada pandemia el 11 de marzo del 2020 por la organización mundial de la salud (OMS). A septiembre del 2024, más de 776 millones de casos por COVID-19 se han reportado, correspondiendo el 25% de ellos a casos provenientes de la región de las Américas. [5,6] Mientras que en Colombia esta cifra corresponde a más de 6.3 millones de contagios y alrededor de 142 mil fallecidos, lo que representa una letalidad del 2.4% [7].

Las características clínicas son diversas y van desde la enfermedad asintomática hasta la enfermedad crítica y la muerte. Los síntomas iniciales más comunes de la COVID-19 son tos, fiebre, fatiga, cefalea, mialgias y diarrea. La disnea es el síntoma más común de una enfermedad grave y a menudo se acompaña de hipoxemia. [8] La presentación severa de la enfermedad ha reportado signos de disnea,

frecuencia respiratoria ≥ 30 /min, saturación de oxígeno $\leq 93\%$, índice de oxigenación ($\text{PaO}_2/\text{Fio}_2$) < 300 mmHg e infiltraciones pulmonares $> 50\%$ dentro de las 24 a 48 horas. Los casos de enfermedad críticas pueden requerir manejo con ventilación mecánica y acompañarse de estados de shock, coagulopatía diseminada y otros fallos de órganos que necesitan abordaje en unidad de cuidado intensivo (UCI) [9].

Distintos factores clínicos y epidemiológicos se han relacionado con la mortalidad por COVID-19 severa, dentro de los cuales se han descrito la edad mayor a 60 años, sexo masculino, tabaquismo, no vacunación previa, y comorbilidades tales como enfermedades cardiovasculares, hipertensión arterial, diabetes mellitus, dislipidemias, enfermedad renal crónica, obesidad, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, enfermedades autoinmunes, cáncer, etc. Igualmente, algunas manifestaciones clínicas se han relacionado, como lo son la baja saturación de oxígeno, presión arterial elevada, taquicardia, taquipnea, disnea, fiebre, síntomas gastrointestinales, osteomiasias, entre otras. [10].

Además, se han vinculado con el aumento del riesgo algunos hallazgos de laboratorio tales como aumento de leucocitos, neutrófilos y de la relación neutrófilos linfocitos (NLR), aumento del dímero D, fibrinógeno, tiempo de protrombina (PT) y tiempo de tromboplastina parcial activada (PTT). Al lado de ello, el incremento de parámetros bioquímicos como lactato deshidrogenasa (LDH), proteína C reactiva (CRP), procalcitonina (PCT), AST/ALT, nitrógeno ureico en sangre (BUN)/Scr, cTnI, IL-6, IL-1 β y disminución de linfocitos, eosinófilos y plaquetas. Todos estos cambios pueden ser factores agravantes para el curso de la enfermedad de COVID-19. [10] Igualmente se han identificado variantes genéticas del receptor ECA2 asociados con severidad [9].

Se han realizado diferentes estudios evaluando los factores de riesgo asociados a mortalidad en individuos con distintos grados de severidad por COVID-19 [11]. La presente investigación busca establecer factores ligados a mortalidad en pacientes con infección severa por SARS-CoV-2 manejos en UCI, los cuales requirieron soporte con ventilación mecánica invasiva en decúbito prono intermitente. Para tal fin, se tuvo en cuenta una amplia gama de variables, con el propósito de determinar nuevos componentes relacionados con tal desenlace.

MATERIALES Y MÉTODOS

Diseño del estudio y participantes

Se utilizó un diseño de estudio epidemiológico analítico, retrospectivo, de tipo casos y controles, con el objetivo de determinar los factores asociados a la mortalidad hospitalaria por COVID-19 grave, en una clínica de alta complejidad ubicada en la ciudad de Palmira, Colombia. Se incluyeron sujetos mayores o igual a 18 años de edad y prueba de reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa inversa (RT-PCR) positiva para infección por SARS-CoV-2, al ingreso o durante la estancia intrahospitalaria, entre marzo del 2020 y diciembre del 2021, que requirieron manejo en la unidad de cuidado intensivos, soporte con ventilación mecánica invasiva y que se sometieron a posición decúbito prono como estrategia de oxigenación. Se definió como caso a los sujetos que fallecieron por COVID-19 o sus complicaciones durante la hospitalización. Se excluyeron los sujetos con datos faltantes en la historia clínica.

El tamaño de la muestra se calculó con un nivel de confianza (IC) del 95%, $\alpha = 0.05$, un poder estadístico del 80%, $\beta = 0.2$, una razón de un control por cada caso (1:1). Se consideraron los valores de exposición, según un estudio de referencia de Duong-Quy, Sy, et al ^[12], que mostró el sexo masculino como factor de riesgo para mortalidad hospitalaria en COVID-19 grave (exposición caso: 53.7%; exposición control: 30.9%). Esto dio como resultado una muestra donde se determinó que, para un tamaño total de 122 sujetos, se requerían al menos 61 casos y 61 controles. Los casos y controles fueron seleccionados aleatoriamente de la base de datos de la institución de salud utilizando la herramienta de selección de muestra del software Epidat 4.2 [Programa para el análisis de datos epidemiológicos. Ministerio de Salud, Xunta de Galicia, España; Organización Panamericana de la Salud (OPS-OMS); Universidad CES, Colombia], según los criterios de inclusión y exclusión.

El sesgo de selección se controló mediante la aleatorización en la selección de la muestra de estudio y con la definición operacional de caso y control, obteniendo el hallazgo o diagnóstico de COVID-19 grave considerando la definición de OMS por requerimiento de cuidado intensivo y ventilación mecánica invasiva, lo que también reduce el sesgo de clasificación errónea. El sesgo de información se controló con la estandarización del procedimiento de medición, así como con la capacitación del personal con el

instrumento y con la recolección de datos, lo que redujo la presencia de errores de medición. En el análisis estadístico se incluyó el ajuste por variables de confusión, lo que permitió un adecuado control de estas. En cuanto a las pérdidas, esto se anticipó en el diseño del estudio al incluir el ajuste del tamaño de muestra con un porcentaje de sobreestimación.

La investigación se realizó de acuerdo con las recomendaciones internacionales basadas en la Declaración de Helsinki y en lo descrito en la Resolución 8430 de 1993 del Ministerio de Salud de Colombia. ^[13,14] El proyecto fue aprobado por el Comité de Ética y Bioética del Departamento de Salud de la Universidad Santiago de Cali (Acta N° 18/2021).

Recolección de datos

La información se organizó en una base de datos maestra. La información fue recolectada en el estudio de forma retrospectiva a través de un formulario escrito y digital diligenciado por el investigador en el software Epi Info™ 7.1.4, programa desarrollado por los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades de los Estados Unidos (CDC), el cual contenía las variables del estudio. La información se obtuvo del documento de historia clínica de los pacientes. Adicionalmente, cuando se encontraron datos faltantes, se obtuvo información desde los archivos físicos de los sujetos que cuenta la institución y de los registros del área de epidemiología del establecimiento de salud.

Para recolectar la información se realizó una prueba piloto por parte de los investigadores a un grupo de pacientes con características similares a la de la población de estudio, lo que permitió fortalecer el aprendizaje en la aplicación del instrumento. La consolidación de la información se realizó en una base de datos maestra que permitió consolidar las variables contempladas en el instrumento de recolección de datos, luego de evaluar la concordancia y validación estadística de las bases de datos como resultado de la doble digitación realizada como proceso para evitar errores sistemáticos en la digitación y garantizar la calidad de los datos. La depuración de la información se realizó mediante la creación de distribuciones de frecuencias y tablas simples en cada una de las variables con el objetivo de identificar códigos incorrectos e información inconsistente, la cual fue verificada y corregida en su caso con el objetivo de garantizar confiabilidad en el estudio.

Para cuantificar la extensión de la infección pulmonar en la radiografía del tórax, basado en la lectura del médico radiólogo, se calculó una puntuación de gravedad con la puntuación de evaluación

radiográfica del edema pulmonar (RALE) adaptada y simplificada por Wong HYF, et al ^[15,16]. Se asignó una puntuación de 0 a 4 a cada pulmón según el grado de afectación por consolidación o GGO (0 = sin afectación; 1 = <25 %; 2 = 25-50 %; 3 = 50-75 %; 4 = >75 % de afectación). Las puntuaciones de cada pulmón se sumaron para producir la puntuación de gravedad final.

Análisis de datos

Se realizó inicialmente un análisis descriptivo de los factores de riesgo en la población general, casos y controles, teniendo en cuenta las variables sociodemográficas, clínicas, paraclínicos, estudios de imagen en tórax (radiografía, tomografía) y escalas para predecir mortalidad como APACHE Y SOFA. Esta descripción se desarrolló para los datos categóricos a través de distribución de frecuencias, frecuencias relativas y proporciones. Se evaluó si existen diferencias estadísticamente significativas entre las prevalencias de exposición de variables cualitativas utilizando una prueba de chi cuadrado (χ^2). Para los datos cuantitativos se realizó un análisis numérico de medidas de tendencia central y dispersión, y se utilizó la prueba t de Student para probar las hipótesis de diferencias entre medias muestrales. Para aplicar esta prueba se tuvo en cuenta, además, el supuesto estadístico de normalidad (prueba de Kolmogorov-Smirnov) y homogeneidad en varianza (prueba de Levene) de los datos continuos, los cuales se obtuvieron de una muestra aleatoria de la población de estudio.

Se determinó si las variables de exposición tenían un efecto independiente sobre la probabilidad de ocurrencia de casos con su correspondiente IC del 95%. Luego, se estimaron las asociaciones bivariadas entre los casos y cada una de las exposiciones de interés. Para la prueba de chi-cuadrado se asumió estadísticamente que al menos el 80% de las frecuencias esperadas eran mayores a 5.

Las variables para la construcción del modelo final se identificaron mediante criterios estadísticos con asociaciones bivariadas y de acuerdo con los factores de riesgo reportados en la evidencia científica. La fuerza de la asociación se midió mediante el odds ratio (OR) con un nivel de significancia de 0.05 e IC del 95%. Los criterios para asignar la categoría de no exposición se basaron en la revisión de la literatura de los factores asociados al evento en estudio y/o en las categorías de las variables con menor frecuencia en casos de COVID-19 severo. Luego se realizó un análisis multivariado que incluyó un modelo de regresión logística. Las variables explicativas (independientes) con $p \leq 0.25$ en los modelos univariados se introdujeron en el modelo logístico inicial. De acuerdo con criterios estadísticos, el

modelo explicativo final se derivó mediante un procedimiento de eliminación retrógrada paso a paso (de adelante hacia atrás), con una probabilidad de entrada de <0.10 y una probabilidad de salida de >0.25 , incluyendo los factores estadísticamente significativos que contribuyen a la explicación de la variabilidad del evento (Pseudo R^2). En este paso se evaluó la colinealidad de los factores y se excluyeron aquellos con alta colinealidad.

Se realizaron pruebas de confusión, modificación del efecto e interacción entre las variables del modelo ajustado. El modelo se validó mediante la prueba de bondad de ajuste de Hosmer-Lemeshow y la razón de verosimilitud. También se generó la Curva ROC con su respectiva área bajo la curva. El análisis y procesamiento de los datos se realizó mediante el software estadístico STATA 17.0®.

RESULTADOS

Se incluyeron un total de 122 sujetos para el análisis de casos y controles durante el período del estudio que convergen entre los años 2020 y 2021. La edad promedio fue de 55.9 ± 12.5 años para el grupo de controles y 62.7 ± 14.1 años para el grupo de casos, con un promedio general de 59.3 ± 13.7 años, con una diferencia estadísticamente significativa y tendiente a mayor longevidad en los casos. Al lado de ello, los casos presentan dentro de las características sociodemográficas y clínicas frecuentes respecto a los controles, mayor proporción de sujetos con edad >65 años, antecedente de enfermedades autoinmunes, sin vacunación previa a la COVID-19 aguda, síntomas iniciales de anosmia/hipogeusia, requerimiento de vasopresor e inotrópico, mayor promedio y gravedad en el Score SOFA ($p<0.05$). Cabe destacar en la población general del estudio la predominancia del sexo masculino, estrato socioeconómico bajo, antecedentes de hipertensión arterial, diabetes mellitus y enfermedad cardiovascular, condición de sobrepeso y obesidad, signos de ingreso a cuidado crítico con presión arterial media (PAM) alta, nivel de saturación de oxígeno (SPO_2) grave, incremento moderado de frecuencia cardíaca y respiratoria, fiebre, disnea, tos, diarrea y osteomioalgias. La frecuencia del uso de bloqueo neuromuscular se asoció a la estrategia de posición decúbito prono en ventilación mecánica invasiva por la severidad del Síndrome de Dificultad Respiratoria Aguda (SDRA), considerando que prevaleció el ciclo de pronación de 18 horas vs. 6 horas de descanso con el 50,8% de los sujetos a estudio (**Tabla 1**).

Tabla 1. Características sociodemográficas y clínicas

Variable	Controles (n= 61)		Casos (n= 61)		Total (n= 122)		Valor p
	n	%	n	%	n	%	
Edad							
< 55 años	26	42,6%	16	26,2%	42	34,4%	0,003
55-65 años	24	39,3%	18	29,5%	42	34,4%	
>65 años	11	18,0%	27	44,3%	38	31,1%	
Promedio (±DE)	55,9	12,5	62,7	14,1	59,3	13,7	0,005
Sexo							
Femenino	20	32,8%	18	29,5%	38	31,1%	0,845
Masculino	41	67,2%	43	70,5%	84	68,9%	
Estrato Socioeconómico							
Bajo (1-2)	33	54,1%	35	57,4%	68	55,7%	0,855
Medio (3-4)	27	44,3%	26	42,6%	53	43,4%	
Alto (5-6)	1	1,6%	0	0,0%	1	0,8%	
Comorbilidades							
Hipertensión Arterial	28	45,9%	34	55,7%	62	50,8%	0,365
Diabetes mellitus tipo 2	13	21,3%	16	26,2%	29	23,8%	0,670
Enfermedad cardiovascular	4	6,6%	6	9,8%	10	8,2%	0,741
Dislipidemias	4	6,6%	4	6,6%	8	6,6%	0,714
Enfermedad renal crónica Sin diálisis	4	6,6%	1	1,6%	5	4,1%	0,361
Enfermedad renal crónica Con diálisis	1	1,6%	3	4,9%	4	3,3%	0,611
Cáncer	1	1,6%	2	3,3%	3	2,5%	1,000
Accidente cerebro vascular	1	1,6%	5	8,2%	6	4,9%	0,209
Enfermedad pulmonar obstructiva crónica	4	6,6%	4	6,6%	8	6,6%	0,714
Inmunosupresor	1	1,6%	0	0,0%	1	0,8%	1,000
Enfermedades autoinmunes	3	4,9%	18	29,5%	21	17,2%	0,000
IMC							
Normal (18.5-24.9 kg/m2)	2	3,3%	8	13,1%	10	8,2%	0,098
Sobrepeso (25.0-29.9 kg/m2)	31	50,8%	25	41,0%	56	45,9%	
Obesidad grado I (30.0-34.9 kg/m2)	19	31,1%	19	31,1%	38	31,1%	
Obesidad grado II (35.0-39.9 kg/m2)	8	13,1%	3	4,9%	11	9,0%	
Obesidad grado III (>=40.0 kg/m2)	1	1,6%	6	9,8%	7	5,7%	
Tabaquismo							
No	55	90,2%	48	78,7%	103	84,4%	0,134
Si	6	9,8%	13	21,3%	19	15,6%	
Vacunación previa a COVID agudo severo							
Completa	52	85,2%	5	8,2%	57	46,7%	0,000
Incompleta	1	1,6%	0	0,0%	1	0,8%	
Sin vacunación	8	13,1%	56	91,8%	64	52,5%	
Sin dato	0	0,0%	5	8,2%	5	4,1%	
Refuerzo de vacunación							
No	6	11,5%	56	91,8%	62	50,8%	0,000
Si	48	88,5%	5	8,2%	53	43,4%	
Clínica de ingreso a UCI							
PAM							
Bajo (<65 mmHg)	0	0,0%	4	6,6%	4	3,3%	0,097
Normal (65-90 mmHg)	20	32,8%	26	42,6%	46	37,7%	
Alto (> 90 mmHg)	41	67,2%	31	50,8%	72	59,0%	
Promedio (±DE)	93,7	13,1	91,1	16,9	92,4	15,1	
SPO₂							
Leve - Moderado	5	8,2%	4	6,6%	9	7,4%	0,714
Grave	56	91,8%	57	93,4%	113	92,6%	
Promedio (±DE)	80,5	15,3	76,8	16,1	78,6	15,8	0,195
Frecuencia cardiaca							
Leve	29	47,5%	30	49,2%	59	48,4%	1,000
Moderado	31	50,8%	26	42,6%	57	46,7%	
Grave	1	1,6%	5	8,2%	6	4,9%	0,209
Promedio (±DE)	93,1	19,1	95,3	25,3	94,2	22,4	0,588
Frecuencia respiratoria							
Normal	10	16,4%	10	16,4%	20	16,4%	0,806

Variable	Controles (n= 61)		Casos (n= 61)		Total (n= 122)		Valor p
	n	%	n	%	n	%	
Moderado	11	18,0%	9	14,8%	20	16,4%	
Grave	40	65,6%	42	68,9%	82	67,2%	
Promedio (±DE)	30,3	11,6	32,5	13,9	31,4	12,8	0,344
Temperatura							
Normal	46	75,4%	50	82,0%	96	78,7%	0,155
Febrícula	5	8,2%	7	11,5%	12	9,8%	
Fiebre	10	16,4%	4	6,6%	14	11,5%	
Promedio (±DE)	36,9	1,0	36,6	0,7	36,8	0,9	0,057
Síntomas iniciales							
Fiebre	42	68,9%	39	63,9%	81	66,4%	0,701
Disnea	50	82,0%	48	78,7%	98	80,3%	0,819
Tos	48	78,7%	43	70,5%	91	74,6%	0,405
Nauseas	1	1,6%	3	4,9%	4	3,3%	0,611
Vomito	1	1,6%	3	4,9%	4	3,3%	0,611
Diarrea	14	23,0%	18	29,5%	32	26,2%	0,536
Cefalea	11	18,0%	5	8,2%	16	13,1%	0,179
Osteomialgias	15	24,6%	18	29,5%	33	27,0%	0,683
Anosmia/Hipogeusia	18	29,5%	8	13,1%	26	21,3%	0,046
Vasopresor	15	24,6%	48	78,7%	63	51,6%	0,000
Inotrópico	3	4,9%	17	27,9%	20	16,4%	0,001
Bloqueo neuromuscular	58	95,1%	58	95,1%	116	95,1%	0,675
Escalas							
APACHE							
Score 0 - 4, Mortalidad del 4%	6	9,8%	4	6,6%	10	8,2%	0,127
Score 5 - 9, Mortalidad del 8%	24	39,3%	16	26,2%	40	32,8%	
Score 10 - 14, Mortalidad del 15%	25	41,0%	27	44,3%	52	42,6%	
Score 15 - 19, Mortalidad del 25%	5	8,2%	10	16,4%	15	12,3%	
Score 20 - 24, Mortalidad del 40%	0	0,0%	4	6,6%	4	3,3%	
Score > o igual 25 - 29, Mortalidad del 55%	1	1,6%	0	0,0%	1	0,8%	
Promedio (±DE)	9,9	4,4	11,5	4,6	10,7	4,6	0,052
SOFA							
Score 0 - 2 Disfunción orgánica Leve	14	23,0%	11	18,0%	25	20,5%	0,033
Score 3 - 5 Moderada	45	73,8%	39	63,9%	84	68,9%	
Score 6 - 8 Grave	2	3,3%	10	16,4%	12	9,8%	
Score 13-24 Extremadamente grave	0	0,0%	1	1,6%	1	0,8%	
Promedio (±DE)	3,4	1,3	4,4	2,3	3,9	1,9	0,003
Pronación							
Ciclo 18-6	33	54,1%	29	47,5%	62	50,8%	0,242
Ciclo 36-8	28	45,9%	29	47,5%	57	46,7%	
Ciclo Mixto	0	0,0%	3	4,9%	3	2,5%	

(Promedio ±DE): desviación estándar. APACHE II: Acute physiology and chronic health disease classification system II, SOFA: Sepsis related organ failure assessment.

Los paraclínicos más característicos (**Tabla 2**) que se evidenciaron en el estudio fueron los leucocitos en valores normales con 62.3% para casos y 54.1, % para controles con un promedio general de 11.6± 5.5. Incremento de neutrófilos ≥ 75% con 90,2% para casos y 83.6% para controles con promedio general de 83 ±12.5. Se calculo el índice neutrófilos/linfocitos dando como resultado mal pronóstico de COVID-19 con un resultado ≥ 3 con 96.7% para casos y 93.4% para controles con un promedio general de 13.3± 10. Los linfocitos presentaron un valor inferior a lo normal <20% con un 91.8% para casos y 90.2% para controles con un promedio general de 9.7± 6.9. Las plaquetas en valores normales con 77% para casos

y 90.2% para controles, se representa con un pequeño porcentaje los pacientes con trombocitopenia con 13.1% para casos y 1.6% controles con un promedio general de $260,459.0 \pm 114,578.1$. El dímero D se encontró alterado en esta población de estudio con >0.5 mg/ml con 67.2% en casos y 54.1% en controles con un promedio general de 1.2 ± 1.8 . Los tiempos de coagulación tanto PT como PTT se encontraron la mayoría en niveles normales con un 68.9% y 52.5% para casos y 63.9% y 41% para controles respectivamente con un promedio general de $10,2 \pm 6,0$ y $19,8 \pm 15,6$. Se encontraron altos niveles de LDH >280 U/L con 83.6% para casos y 80.3% controles con un promedio general de 421.1 ± 203.2 . Se localizan altos niveles de PCR >10 mg/dl con 68.9% para casos y 65.6% para controles con un promedio general de 15.8 ± 12.2 . La procalcitonina en el estudio se muestra en niveles normales en 41% para casos y 44.3% para controles. Las pruebas hepáticas tanto AST como ALT se presentan elevadas con un 54.1% y 41% para casos y 65.6% y 47.5% respectivamente, con un promedio general de 53.3 ± 36.2 y 46.2 ± 35.7 . Las pruebas de función renal tanto BUN y creatinina sérica presentan un mayor porcentaje de valores normales con 54.1% y 57.4% para casos y 52.5% y 63.9% para controles con un promedio general de 22.9 ± 13.7 y 1.3 ± 1.2 . Los niveles de ferritina presentaron valores altos >220 ng/ml con 83.6% para casos y 91.8% para controles con un promedio general de 1165.3 ± 701.4 . La albúmina presento niveles inferiores <3.5 g/dl con un 36.1% en casos y 32.8% en controles con un promedio general de 1.0 ± 1.4 .

Con respecto a los gases arteriales, el PCO_2 se evidencio con hipocapnia <35 mmHg en esta población a estudio con 72.1% en casos y 77% en controles con un promedio general de $33.6 \pm 11,0$, asimismo el PH presento alcalosis >7.45 mmHg con 55.7% para casos y 57.4% en controles, con un promedio general de $7.4 \pm 0,1$, por otro lado, la PAFI o la relación entre la presión arterial de oxígeno (PaO_2) y la fracción inspirada de oxígeno (FIO_2) fue de gravedad <100 mmHg con 44.3% para casos y 34.4% para controles.

Tabla 2. Datos paraclínicos

Variable	Controles (n= 61)		Casos (n= 61)		Total (n= 122)		Valor p
	n	%	n	%	n	%	
Paraclínicos							
Leucocitos							
Normal $<11,000$	33	54,1%	38	62,3%	71	58,2%	0,462
Leucocitos $>11,000$	28	45,9%	23	37,7%	51	41,8%	
Promedio (\pmDE)	11,9	5,8	11,3	5,3	11,6	5,5	0,552
Neutrófilos							
Normal ≤ 75 %	10	16,4%	6	9,8%	16	13,1%	0,421
Neutrofilia ≥ 75 %	51	83,6%	55	90,2%	106	86,9%	

Variable	Controles (n= 61)		Casos (n= 61)		Total (n= 122)		Valor p
	n	%	n	%	n	%	
Promedio (±DE)	81,5	15,6	84,6	8,2	83,0	12,5	0,172
Índice neutrófilos/linfocitos (INL)							
Buen pronóstico <3	4	6,6%	2	3,3%	6	4,9%	0,675
Mal Pronóstico >=3	57	93,4%	59	96,7%	116	95,1%	
Promedio (±DE)	12,3	8,5	14,2	11,3	13,3	10,0	0,296
Linfocitos							
Normal 20-45 %	6	9,8%	5	8,2%	11	9,0%	1,000
Linfopenia <20%	55	90,2%	56	91,8%	111	91,0%	
Promedio (±DE)	10,2	7,5	9,3	6,3	9,7	6,9	0,474
Eosinófilos							
Normal 0-4%	61	100,0%	61	100,0%	122	100,0%	-
Eosinofilia >4%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	-
Promedio (±DE)	0,1	0,4	0,1	0,4	0,1	0,4	1,000
Plaquetas							
Normal 150,000 - 450,000	55	90,2%	47	77,0%	102	83,6%	
Trombocitopenia <150,000	1	1,6%	8	13,1%	9	7,4%	0,037
Trombocitosis >450,000	5	8,2%	6	9,8%	11	9,0%	
Promedio (±DE)	275655,7	109753,2	245262,3	118151,4	260459,0	114578,1	0,143
Dímero D							
Normal <0,5 mg/ml	28	45,9%	20	32,8%	48	39,3%	0,194
Alterado >0,5 mg/ml	33	54,1%	41	67,2%	74	60,7%	
Promedio (±DE)	1,2	1,7	1,3	2,0	1,2	1,8	0,766
Fibrinógeno							
No	61	100,0%	60	98,4%	121	99,2%	1,000
Si	0	0,0%	1	1,6%	1	0,8%	
PT							
Normal 10-15 seg	39	63,9%	42	68,9%	81	66,4%	0,293
Alterado > 15 seg	4	6,6%	7	11,5%	11	9,0%	
No	18	29,5%	12	19,7%	30	24,6%	
Promedio (±DE)	9,5	6,3	10,9	5,6	10,2	6,0	0,197
PTT							
Normal 25-35 seg	25	41,0%	32	52,5%	57	46,7%	0,164
Alto >35 seg	0	0,0%	3	4,9%	3	2,5%	
Bajo <25 seg	14	23,0%	12	19,7%	26	21,3%	
No	22	36,1%	14	23,0%	36	29,5%	
Promedio (±DE)	16,7	12,9	22,8	17,4	19,8	15,6	0,029
LDH							
Normal 140 - 280 U/L	11	18,0%	2	3,3%	13	10,7%	0,018
Alto >280 U/L	49	80,3%	51	83,6%	100	82,0%	
Bajo <140 U/L	0	0,0%	1	1,6%	1	0,8%	
No	1	1,6%	7	11,5%	8	6,6%	
Promedio (±DE)	409,3	154,4	432,8	243,2	421,1	203,2	0,474
PCR							
Normal <10 mg/L	19	31,1%	12	19,7%	31	25,4%	0,165
Alto >10 mg/dL	40	65,6%	42	68,9%	82	67,2%	
No	2	3,3%	7	11,5%	9	7,4%	
Promedio (±DE)	15,0	10,2	16,7	14,0	15,8	12,2	0,444
Procalcitonina							
Normal <0,5 ng/ml	27	44,3%	25	41,0%	52	42,6%	0,394
Leve 0,5 - 2,0 ng/ml	17	27,9%	12	19,7%	29	23,8%	
Moderada 2 - 5 ng/ml	5	8,2%	7	11,5%	12	9,8%	
Alta 5 - 10 ng/ml	2	3,3%	5	8,2%	7	5,7%	
Grave >10 ng/ml	3	4,9%	1	1,6%	4	3,3%	
No	7	11,5%	11	18,0%	18	14,8%	
Promedio (±DE)	1,6	3,6	1,5	3,2	1,6	3,4	0,871
AST							
Normal 10 - 40 U/L	18	29,5%	22	36,1%	40	32,8%	0,267
Alto >40 U/L	40	65,6%	33	54,1%	73	59,8%	

Variable	Controles (n= 61)		Casos (n= 61)		Total (n= 122)		Valor p
	n	%	n	%	n	%	
No	3	4,9%	6	9,8%	9	7,4%	
Promedio (±DE)	52,5	30,0	54,1	41,8	53,3	36,2	0,808
ALT							
Normal 10 - 40 U/L	29	47,5%	30	49,2%	59	48,4%	0,488
Alto >40 U/L	29	47,5%	25	41,0%	54	44,3%	
No	3	4,9%	6	9,8%	9	7,4%	
Promedio (±DE)	49,7	36,9	42,7	34,4	46,2	35,7	0,280
BUN (Nitrógeno ureico)							
Normal 6 - 20 mg/dL	32	52,5%	33	54,1%	65	53,3%	1,000
Alto >20 mg/dL	29	47,5%	28	45,9%	57	46,7%	
Promedio (±DE)	21,4	11,6	24,3	15,4	22,9	13,7	0,242
Creatinina sérica							
Normal hasta 1,1 mg/dL	39	63,9%	35	57,4%	74	60,7%	0,456
Alto >1,1 mg/dL	21	34,4%	26	42,6%	47	38,5%	
No	1	1,6%	0	0,0%	1	0,8%	
Promedio (±DE)	1,3	1,4	1,4	0,9	1,3	1,2	0,639
Ferritina							
Normal 16-220 ng/mL	2	3,3%	1	1,6%	3	2,5%	0,206
Alto > 220 ng/mL	56	91,8%	51	83,6%	107	87,7%	
Bajo < 16 ng/mL	0	0,0%	1	1,6%	1	0,8%	
No	3	4,9%	8	13,1%	11	9,0%	
Promedio (±DE)	1258,2	664,3	1072,5	730,3	1165,3	701,4	0,144
Albumina							
Normal 3,5 - 5,5 g/dL	0	0,0%	1	1,6%	1	0,8%	0,704
Alto >5,5 g/dL	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	
Bajo < 3,5 g/dL	20	32,8%	22	36,1%	42	34,4%	
No	41	67,2%	38	62,3%	79	64,8%	
Promedio (±DE)	0,9	1,3	1,1	1,4	1,0	1,4	0,415
PCO2							
Normal 35 - 45 mmHg	10	16,4%	12	19,7%	22	18,0%	0,677
Hipocapnia < 35 mmHg	47	77,0%	44	72,1%	91	74,6%	
Hipercapnia >45 mmHg	4	6,6%	5	8,2%	9	7,4%	
Promedio (±DE)	32,8	10,0	34,5	11,8	33,6	11,0	0,392
PH							
Normal 7,35 - 7,45 mmHg	23	37,7%	18	29,5%	41	33,6%	0,128
Acidemia <7,35 mmHg	3	4,9%	9	14,8%	12	9,8%	
Alcalosis >7,45 mmHg	35	57,4%	34	55,7%	69	56,6%	
Promedio (±DE)	7,5	0,1	7,4	0,1	7,4	0,1	0,000
PAFI							
Normal >=300 mmHg	5	8,2%	3	4,9%	8	6,6%	0,254
Leve 200-299 mmHg	15	24,6%	9	14,8%	24	19,7%	
Moderado 100-199 mmHg	20	32,8%	22	36,1%	42	34,4%	
Grave <100 mmHg	21	34,4%	27	44,3%	48	39,3%	
Promedio (±DE)	156,2	85,7	134,0	81,9	145,1	84,2	0,146

(Promedio ±DE): desviación estándar, IMC: índice de masa corporal, PAM: presión arterial media, SPO2: saturación parcial de oxígeno, PT: prueba de tiempo de protrombina, PTT: tiempo parcial de tromboplastina, LDH: Prueba de lactato de deshidrogenasa, PCR: reacción de cadena de polimerasa, AST: aspartato aminotransferasa, ALT: alanina aminotransferasa, PCO2: presión parcial de dióxido de carbono, PAFI: Relación entre la presión arterial de oxígeno y fracción inspirada de oxígeno.

Haciendo referencia a los aspectos radiológicos y tomográficos (**Tabla 3**), se mostraron en el presente estudio que, la radiografía de tórax inicial tomada en estos pacientes presento afectación de los cuatro cuadrantes a nivel pulmonar con un 57.4% en casos y 50.8% en controles, además se calculó el Score RALE modificado, obteniendo una puntuación para gravedad >6 puntos con un 55.7% para casos y 52.5%

para controles. El patrón radiológico con mayor prevalencia fue intersticial con 32.8% para casos y 18% para controles, seguido de patrón alveolar con un 27.9% en casos y 32.8% para controles y finalmente, patrón en vidrio esmerilado con un 23% en casos y 32.8% en controles. En cuanto a la tomografía de tórax, se identificó como patrón principal vidrio esmerilado con un 68.9% para casos y 50,8% para controles, como segundo lugar patrón mixto con 18% en casos y 29.5% en controles, con una distribución de infiltrados de predominio periférico con un 30.3% en casos y 37% en controles, sucesivo con mixto con un 23.2% en casos y 18.5% en controles, y finalmente con distribución subpleural con 8.9% para casos y 12.9% en controles.

Tabla 3. Características imagenológicas del tórax

Variable	Controles (n= 61)		Casos (n= 61)		Total (n= 122)		Valor p
	n	%	n	%	n	%	
Imágenes							
Radiografía Inicial (Numero de cuadrantes afectados)							
Dos cuadrantes	24	39,3%	23	37,7%	47	38,5%	0,488
Tres Cuadrantes	6	9,8%	3	4,9%	9	7,4%	
Cuatro cuadrantes	31	50,8%	35	57,4%	66	54,1%	
Score RALE							
Radiografía de Tórax							
Leve (1 - 2 puntos)	2	3,3%	1	1,6%	3	2,5%	1,000
Moderado (3 - 6 puntos)	27	44,3%	26	42,6%	53	43,4%	0,855
Grave (7 – 8 puntos)	32	52,5%	34	55,7%	66	54,1%	0,716
Promedio (±DE)	3,5	0,6	3,5	0,5	3,5	0,5	1,000
Patrón Radiológico							
Vidrio esmerilado	20	32,8%	14	23,0%	34	27,9%	0,096
Consolidación	5	8,2%	1	1,6%	6	4,9%	
Reticular	1	1,6%	2	3,3%	3	2,5%	
Nodulillar	0	0,0%	1	1,6%	1	0,8%	
Mixto	3	4,9%	6	9,8%	9	7,4%	
Intersticial	11	18,0%	20	32,8%	31	25,4%	
Alveolar	20	32,8%	17	27,9%	37	30,3%	
Atrapamiento aéreo	1	1,6%	0	0,0%	1	0,8%	
TAC de Tórax							
No	7	11,5%	5	8,2%	12	9,8%	0,761
Si	54	88,5%	56	91,8%	110	90,2%	
Lectura de TAC							
Vidrio esmerilado	31	50,8%	42	68,9%	73	59,8%	0,064
Consolidación	1	1,6%	1	1,6%	2	1,6%	
Empedrado	2	3,3%	0	0,0%	2	1,6%	
Mixto	18	29,5%	11	18,0%	29	23,8%	
Alveolar	2	3,3%	1	1,6%	3	2,5%	
Atelectasias	0	0,0%	1	1,6%	1	0,8%	
Distribución Infiltrados							
Central	0	0,0%	1	1,7%	1	0,9%	0,475
Subpleural	7	12,9%	5	8,9%	12	10,9%	
Periférico	20	37,0%	17	30,3%	37	33,6%	
Multifocal	1	1,8%	1	1,7%	2	1,8%	
Difuso	4	7,4%	4	7,1%	8	7,2%	
Peribroncovascular	1	1,8%	0	0,0%	1	0,9%	
Septal	1	1,8%	2	3,5%	3	2,7%	
Subsegmentario	0	0,0%	2	3,5%	2	1,8%	
Multilobar	4	7,4%	4	7,1%	8	7,2%	

Variable	Controles (n= 61)		Casos (n= 61)		Total (n= 122)		Valor p
	n	%	n	%	n	%	
Parcheada	1	1,8%	3	5,3%	4	3,6%	
Asimétrica	2	3,7%	0	0,0%	2	1,8%	
Apical	1	1,8%	0	0,0%	1	0,9%	
Mixto	10	18,5%	13	23,2%	23	20,9%	

(Promedio \pm DE): desviación estándar. TAC: tomografía axial computarizada. RALE: assigned radiographic assessment of lung edema.

Se realizaron diferentes modelos logísticos de acuerdo al modelo teórico de trabajo y los criterios estadísticos para identificar las variables cuya significancia estadística e importancia teórica permitieron la construcción del modelo. Se incluyeron siete variables en el modelo logístico final (**Tabla 4**). Las variables de factores de riesgo, fueron comorbilidades como antecedente de diabetes mellitus, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, enfermedad autoinmune, no tener esquema de vacunación completa previa contra COVID-19, requerimiento de vasopresor e inotrópico y Score RALE grave. El modelo resultante demostró una variabilidad del 68.8% en los eventos de mortalidad en COVID-19 severo (Pseudo R^2 **0.6882**).

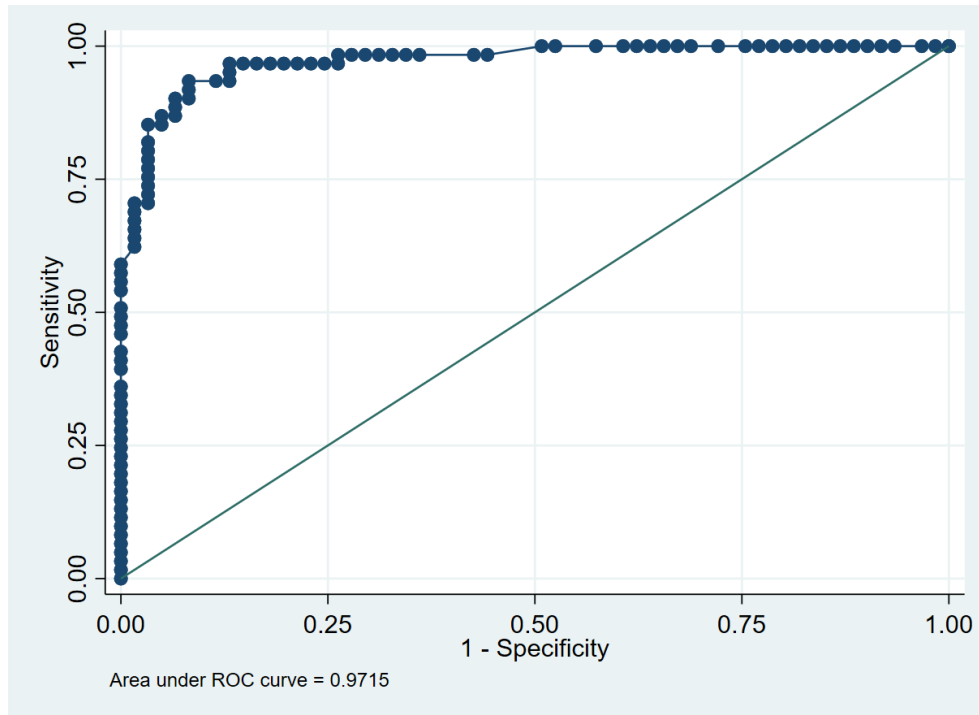
Tabla 4. Modelo de regresión logística final para predicción de mortalidad en COVID-19 severo.

Variable	ORa	95% IC	Valor p
Antecedente de Diabetes Mellitus	44,91	2,08-96,74	0,015
Enfermedad pulmonar obstructiva crónica	7,74	1,63-30,65	0,027
Enfermedad autoinmune	17,84	4,47-31,05	0,004
No tener esquema de vacunación completa previa contra COVID-19	29,87	24,80-35,99	0,000
Requerimiento de vasopresor	8,37	1,44-48,40	0,018
Requerimiento de Inotrópico	40,99	1,73-96,79	0,021
Escala RALE Grave (>6)	7,01	1,23-48,15	0,047

ORa: Odds Ratio Ajustado, **IC:** Intervalo de confianza

La evaluación del ajuste del modelo de regresión logística final mostró un buen ajuste a los datos (Hosmer–Lemeshow) con un valor de chi-cuadrado de 46.20 ($p=1,000$). Además, el modelo demostró una capacidad para clasificar casos como casos con un 96.72% (sensibilidad) y la capacidad para clasificar controles como controles con un 85.3% (especificidad). Es decir, el modelo tiene una alta capacidad para descartar pacientes de COVID-19 severo con poca probabilidad de mortalidad. La probabilidad de ser un caso entre los predichos por el modelo fue del 86.8%, mientras que la probabilidad de ser un control entre los pacientes no fallecidos, según el modelo, fue del 96.30%. Además, el área bajo la curva ROC (AUC) del modelo desarrollado fue de 0,97 mostrando una excelente discriminación (**Figura 1**).

Figura 1. Curva ROC y AUC del modelo de predicción de mortalidad en COVID-19 severo



DISCUSIÓN.

El presente estudio se realizó en una población diagnosticada con COVID-19 grave, la cual fue manejada en una clínica de la ciudad de Palmira, Valle del Cauca; en el cual se incluyeron pacientes que fueron tratados en UCI con ventilación mecánica invasiva y ciclos de pronación.

A lo largo de la pandemia de COVID-19 se han realizado investigaciones que han determinado múltiples factores de riesgo asociados a mortalidad por COVID-19. Nosotros nos enfocamos en el grupo de individuos con COVID-19 severa que requirieron apoyo con ventilación mecánica invasiva en prono intermitente. Gao et al. documentaron factores de riesgo preponderantes asociados, los cuales van desde demográficos como edad avanzada, sexo masculino, comorbilidades previas, vacunación, complicaciones como injuria renal aguda, al igual que algunos indicadores de laboratorio.^[9] Asimismo, Zhang et al. coinciden con la literatura científica, complementando que las enfermedades subyacentes que representan relevancia son enfermedades cardiovasculares, hipertensión arterial, diabetes mellitus y la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC).^[10] De igual forma, Martínez et al.

evidenciaron que la radiografía y tomografía de tórax se posicionaron como primer método de ayuda imagenológica, por su amplia disponibilidad, especificidad y sensibilidad, lo que permitió valorar tanto la afectación pulmonar como posibles complicaciones.^[17] En nuestro estudio se incluyeron 122 pacientes, documentando finalmente en el modelo de regresión logística factores relacionados con riesgo de muerte en este grupo de individuos, como fueron: diabetes mellitus, EPOC, enfermedad autoinmune, no tener esquema de vacunación completa previa contra COVID-19, requerimiento de vasopresor e inotrópico y puntuación elevada de RALE modificado en la radiografía de tórax de ingreso a la UCI.

La edad avanzada se ha relacionado con mayor mortalidad, con estudios que han reportado una letalidad del 8-12% entre individuos de 70 a 79 años, y del 15-20% en los mayores de 80 años. Al lado de una letalidad global del 2,3% ^[17, 18] Bialek at al. informan que el 80% de las muertes ocurrieron entre adultos ≥ 65 años, quienes tuvieron un porcentaje más alto de resultados graves. ^[19] Feijóo at al. reportaron que la mortalidad por COVID-19 fue del 21.4% (N = 1686), con un tasa de letalidad del 42.43% (IC_{95%} 40.20-44.66) en mayores de 85 años. ^[20] Taylor at al. mencionan que en su estudio de metaanálisis con 44,305 pacientes, uno de los principales relacionados fue la edad, donde encontraron un promedio de 61.8 años (60.7- 63.0 años).^[21] Li at al. reportan un promedio de edad de la población estudiada en 60 años (rango intercuartil 48-69), la cual osciló entre 18 y 95 años, de los cuales 210 sujetos (38.3%) tenían 65 años o más. Los pacientes de 65 años o más en casos graves fueron casi el doble de casos de los no graves de la misma edad (50.2 % frente a 26.9 %; $P < 0.001$).^[22] Este hallazgo es similar al reportado por nuestro estudio, ya que se encontró un mayor porcentaje de muertes en individuos con edad >65 años, 44.3% ($p < 0.003$); con un promedio general de la población de estudio de 59.3 ± 13.7 años ($p < 0,005$).

Aunque la literatura informa de un mayor riesgo de mortalidad en pacientes masculinos ^[20-22], algunos estudios han informado mayor riesgo en mujeres, como el realizado en una institución de Vietnam, el cual informó una mayor proporción de mujeres, con 63.6% ^[12], y otro con una cohorte en los Estados Unidos, quienes evidenciaron similares resultados, con 55.9 % de muertes que correspondieron al sexo femenino. ^[23] En este estudio la mayoría de los sujetos eran hombres, con un 68.9% (n=84); pero no hubo una correlación significativa con respecto al riesgo de mortalidad en la población del estudio. Sin embargo, en otra investigación realizaron un metaanálisis con 281,461 sujetos, en la que reportan que

los pacientes con mortalidad por COVID-19 grave el 61 % eran hombres; igualmente, había más hombres en el grupo grave (60.8 %) que en el grupo no grave (47.6 %) [10].

Hallazgos previos han indicado que los pacientes con comorbilidades subyacentes son más vulnerables a la COVID-19, ya que sus enfermedades de base los predisponen a la infección. [10] Gao et al. mencionan que la diabetes es una comorbilidad común en los individuos con COVID-19, postulando que es este un factor de riesgo de casos graves y fatales por COVID-19. Un metaanálisis mostró que los pacientes con COVID-19 y diabetes tenían un mayor riesgo (relación de riesgo [RR]: 2.96; IC 95 %: 2.31–3.79) de enfermedad grave o muerte, y una tasa más alta de ingresos en la UCI. En un estudio de cohorte de pacientes con COVID-19 de la ciudad de Nueva York, se reportó que aquellos individuos con diabetes tenían un mayor riesgo de ingreso hospitalario (OR: 2.24; IC 95% 1.84–2.73) y enfermedad crítica (OR: 1.24; IC 95%: 1.03-1.50). [9] Otro metaanálisis demostró que los OR de diabetes para el ingreso y mortalidad en la UCI fueron de 2.79 (IC₉₅ %: 1.85–4.22) y 3.21 (IC 95 %: 1.82–5.64), respectivamente. [24] En nuestro estudio, el antecedente de diabetes mellitus en UCI fue significativo en aquellos sujetos que fallecieron, obteniendo un OR 44.91 (IC 95%, 2.08-96.74; p= 0.015), lo que se correlaciona con los resultados de la literatura.

Se ha documentado que la expresión de ACE2, el receptor de entrada del SARS-CoV-2 a las células humanas, aumenta en los pulmones y otros tejidos de individuos con diabetes mellitus tipo 2. [25] Dicha relación se asocia con la inflamación crónica, la activación de las células endoteliales y la resistencia a la insulina que agravan la respuesta inflamatoria y conducen a la disfunción de la barrera alveolar-capilar [26].

Por otro lado, nuestro estudio también mostró asociación entre la EPOC y el riesgo de mortalidad, logrando un OR de 7.74 (IC 95%, 1.63-30.65; p= 0.027); sin embargo, un informe reciente demostró que la EPOC no es un factor predisponente para la infección por SARS-CoV-2, pero una vez que el paciente desarrolla la enfermedad se aumenta el riesgo de hospitalización (OR: 1.36), ingreso en la UCI (OR: 1.20) y apoyo con ventilación mecánica invasiva (OR: 1.49). [27] A propósito, en una cohorte multicéntrica de 191 pacientes con COVID-19, los no sobrevivientes tuvieron una mayor prevalencia de EPOC (7%) en comparación con los sobrevivientes (1%) [28].

Otra comorbilidad que se relacionó con mayor riesgo de muerte en la presente investigación fue el antecedente de enfermedades autoinmunes, con un OR 17.84 (IC_{95%}, 4.47-31.05; p= 0.004). Sin embargo, el estudio de Druyan et al. mostró que no se encontró ninguna diferencia estadísticamente significativa en la gravedad de la infección por COVID-19 o en la tasa de mortalidad. La tasa de infección por COVID-19 moderado, grave/crítica y fatal fue del 22.8, 11.4 y 17.1%, respectivamente, para los pacientes con enfermedades autoinmunes, y el 10.9, 6.8 y 18.41 %, respectivamente, para los controles. Es decir, que los individuos con esta comorbilidad no parecen desarrollar infección por COVID-19 más grave que los controles.^[29] Gao et al. informan que un metaanálisis que involucró 25 estudios y 252 pacientes con VIH coinfectados con SARS-CoV-2 mostró que el 21.2 % estaba en una etapa grave y crítica. ^[30] En resumen, el VIH no está asociado con una mayor susceptibilidad a la infección por SARS-CoV-2; sin embargo, hay alguna asociación como factor de riesgo de enfermedad grave y mortalidad. ^[31] Por otro lado Meyts et al. informaron del curso de COVID-19 en 94 pacientes con un error innato subyacente de inmunidad (IEI), donde los pacientes con deficiencias de anticuerpos primarios (n = 53.56%) fueron el grupo predominante, y solo había 3 (3%) pacientes con defecto inmunológico innato. Entre estos 94 pacientes de IEI con COVID-19, 34 (36%) eran asintomáticos o con COVID-19 leve, 13 (14%) necesitaron suplementos de oxígeno con ventilación no invasiva al momento del ingreso, y 15 (16%) fueron ingresados en la UCI. También se evidenció que los factores de riesgo que predisponían a la enfermedad grave y la mortalidad en la población general afectaban a los pacientes con IEI, incluidos los pacientes más jóvenes. Estos datos indican que el IEI puede ser un factor de riesgo para la COVID-19 grave ^[32-34].

La hipertensión arterial se observó con más frecuencia en pacientes graves de COVID-19. Ruoqing et al. encontraron que la hipertensión es más frecuente en el grupo de COVID-19 grave que en el grupo no grave (45.95% n=188) frente a 15.96% (n=37, P <0.0001), es decir, que la incidencia de hipertensión fue del 45.95 % (17 de 37 pacientes) en el grupo de COVID-19 grave en comparación con el 15.96 % (30 de 188 pacientes) en el grupo no grave. Este hallazgo es consistente con la noción que la hipertensión es de alto riesgo para los pacientes con COVID-19. ^[35] Wang et al informaron que la prevalencia de hipertensión fue significativamente mayor entre los pacientes con COVID-19 que requerían atención en la UCI, comparada con aquellos que no fueron admitidos (58.3% frente a 21.6%; P < 0.001). ^[36] En nuestro estudio, la mayoría de los pacientes contaban con antecedente de hipertensión arterial, 50.8% (n=62), pero no hubo correlación clínica significativa con respecto al riesgo de mortalidad en esta

población de estudio. El mal control de la presión arterial es un riesgo importante para todas las muertes cardiovasculares, y se convierte en un factor de confusión para las muertes por COVID-19 [37].

En lo referente a vacunación, en un estudio retrospectivo de cohorte se estudiaron 894 pacientes, de los cuales 179 tuvieron vacunación completa para SARS CoV-2, 32 reportaron esquema incompleto y 683 no se vacunaron, se evidenció una distribución heterogénea ($p < 0.05$). Los pacientes vacunados presentaron con menor frecuencia un SDRA grave frente a los no vacunados o con vacunación incompleta (10 vs 21% y 18%). [38] En otro estudio se evidenció que entre el total de pacientes (N=5040), 266 (52.8%) no estaban vacunados, y el 61.2% de los no sobrevivientes no estaban vacunados. La prevalencia de pacientes que estaban parcial o completamente vacunados fue mayor entre los sobrevivientes que entre los no sobrevivientes ($p < 0.001$). Solo el 1.5 % de los no sobrevivientes y el 7.1 % de los sobrevivientes estaban completamente vacunados. [39] En nuestro estudio se evidenció que un total de 57 pacientes (46.7%) estaban con vacunación completa, solo 1 paciente (1%) presentaba vacunación incompleta y los pacientes sin vacunación representaban un total de 52.5% (n=64) con un valor significativo, incrementando el riesgo de mortalidad, es decir que la mayoría de la población a estudio no contaban con vacunación, obteniendo un OR 29.87 (24.80-35.99, $p < 0.000$). Es decir que existe una correlación con los resultados de la literatura científica.

En lo referente al requerimiento de vasopresor e inotropia, Angulo y Aramendi describen que la disfunción hemodinámica y el shock son eventos frecuentes en el paciente crítico con COVID-19. Puede presentarse tanto al ingreso a la UCI como durante la estadía en la unidad. En su fisiopatología intervienen diversos factores en mayor o menor medida, tales como: hipovolemia relativa y absoluta (etapas iniciales del shock séptico), vasodilatación (etapas avanzadas del shock séptico), disfunción cardíaca izquierda (sistólica y diastólica) por patología cardíaca previa o asociada a injuria miocárdica aguda, falla de ventrículo derecho (TEP, asistencia respiratoria mecánica con altos niveles de PEEP, SDRA), arritmias, uso de fármacos con efecto inotrópico negativo y vasodilatador, hipertensión intraabdominal (HIA), etcétera [40]. Con respecto al uso de soporte vasopresor, un estudio observacional descriptivo demostró que el 63% de los pacientes necesitó de vasopresor y encontró una correlación entre los sujetos que murieron y un mayor requerimiento de FiO₂, con una diferencia significativa ($p=0.004$), así como en pacientes que requirieron soporte vasopresor ($p=0.000$). [41] Otro estudio demostró que un 50.3% de los pacientes fueron tratados con vasopresor [39] En nuestro estudio el

requerimiento de vasopresor obtuvo un OR 8.37 (IC I_{95%}, 1.44-48.40; p= 0.018), y de inotrópico un OR 40.99 (IC_{95%}, 1.73- 96.79; p= 0.021), indicando riesgo alto de mortalidad para COVID-19; Lo que se correlaciona con la literatura.

De otro lado, la escala de RALE modificada (Evaluación Radiográfica del Edema Pulmonar) de la radiografía de tórax, la cual es una de varias escalas que se ha utilizado para evaluar el grado de compromiso radiológico pulmonar por la COVID-19. Ella cuantifica la extensión del compromiso pulmonar asociado al SARS-CoV-2. Consiste en que la radiografía se divide en ocho cuadrantes (cuatro cuadrantes en cada campo pulmonar), luego se puntúa cada cuadrante para cuantificar la extensión de las opacidades alveolares, considerando que 0 puntos es normal (ningún cuadrante comprometido), 1 a 2 puntos leve, de 3-6 puntos moderado y 7-8 puntos grave .^[42] En este estudio la puntuación se realizó con la primera radiografía de tórax realizada al paciente al momento de ingresar a urgencias o a UCI. En nuestro estudio la puntuación de RALE modificado presentó un puntuación grave (entre 7 – 8 puntos), lo cual en la regresión reportó un OR elevado para mortalidad relacionada con COVID-19 (OR 7.01. IC_{95%}, 1,23- 48.15; p=0.047). Según Kerpel et al. en su estudio retrospectivo demostró que la puntuación general de RALE no identificó a los pacientes con COVID-19 en la presentación. Sin embargo, la puntuación se correlacionó inversamente con un diagnóstico de COVID-19 dentro de ≤ 2 días, y se encontró una correlación positiva seis días después del inicio de los síntomas. El acuerdo entre observadores con respecto a la separación de las radiografía de tórax normales de los anormales fue moderado (k = 0,408) con baja especificidad (25 % y 27 %). El derrame pleural definitivo tuvo un acuerdo casi perfecto (k = 0,833) y redujo sustancialmente las probabilidades de un diagnóstico de COVID-19. La distribución de la enfermedad y la opinión de los expertos sobre el estado de la COVID-19 solo tenían un acuerdo justo entre observadores. La fiabilidad entre observadores de la puntuación RALE fue de moderada a buena (coeficiente de correlación intraclass = 0.745). Una puntuación RALE alta predijo un mal resultado (hospitalización en la unidad de cuidados intensivos, intubación o muerte) en pacientes con COVID-19; una puntuación de ≥ 5 aumentó sustancialmente las probabilidades de tener un mal resultado.^[43]

Por otra parte, en nuestro estudio se decidió implementar el índice neutrófilo-linfocito (INL), este índice tiene como fin determinar la evolución desfavorable en pacientes con COVID-19 con una puntuación ≥ 3 . Basbus et al. realizó un estudio de cohorte retrospectiva con 131 pacientes con

diagnóstico de COVID-19, en 53 casos (40%) se observó un INL ≥ 3 ; del total de la cohorte, 21 enfermos (16%) presentaron uno o más de los criterios de gravedad por COVID-19, de los cuales 9 fueron tratados con asistencia ventilatoria mecánica; en dicho análisis el INL ≥ 3 se asoció al desarrollo de COVID-19 grave independientemente de la edad y de la presencia de hipertensión, OR = 8.64 (IC 95% = 2.22-33.6; $p < 0.001$) ; La sensibilidad (S) del INL para predecir gravedad fue del 81% (IC 95% = 58-95%) y la especificidad (E) del 67% (IC 95% = 58-66). ^[44] Por lo tanto en nuestro estudio se realizó el cálculo del INL, obteniendo un 95.1% en el total de la población con mal pronóstico ≥ 3 con un promedio general de $13,3 \pm 10,0$, conservando una correlación con la literatura, sin embargo en nuestro estudio no hubo una correlación significativa con respecto al riesgo de mortalidad.

Implicancias clínicas del estudio

Los factores reportados en este estudio tienen implicaciones clínicas significativas, semejando lo reportado en otras investigaciones. ES imprescindible desarrollar estrategias que identifiquen factores de riesgo para mortalidad por infección severa por SARS-CoV-2, con el fin de brindar oportunamente herramientas que aporten beneficio al paciente que atraviesa con COVID grave, dentro de las que sobresalen la vacunación como medida preventiva. Los elementos modificables del modelo predictivo desarrollado en este estudio favorecen el pronóstico de esta población.

Limitaciones del estudio

Aunque en este estudio se incluyó un importante número de pacientes que padecieron COVID-19 grave, se requiere incrementar el número de individuos o realizar estudios multicéntricos que brinden una mayor confiabilidad y validez de los resultados.

CONCLUSIÓN.

En distintos investigaciones se han evaluado diferentes factores de riesgo ligados a la mortalidad por COVID-19. En el presente estudio se realizó un enfoque exclusivo sobre los factores relacionados con mortalidad en individuos con COVID-19 grave. Condiciones tales como antecedente de diabetes mellitus, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, enfermedad autoinmune, vacunación incompleta o ausencia de vacunación, requerimiento de soporte vasopresor e inotrópico al ingreso a la UCI y una puntuación RALE modificado mayor de 6 puntos, se asociaron significativamente con un incremento en la mortalidad en este grupo de individuos. El personal de salud que trabaja con este conjunto de

pacientes debe estar atento a la presencia de dichos factores para alertar e intentar disminuir la mortalidad asociada, enfatizando en la necesidad de una vacunación completa para SARS-CoV-2. Asimismo, se deben llevar a cabo estudios con mayor número de sujetos e instituciones, los cuales validen los resultados logrados.

REFERENCIAS.

1. Organización Mundial de la Salud. Temas de salud: Mas información sobre la pandemia de COVID-19 2024. Disponible en: https://www.who.int/es/health-topics/coronavirus#tab=tab_1
2. Hasöksüz M, Kiliç S, Saraç F. Coronaviruses and SARS-COV-2. Turk J Med Sci. 2020;50(SI-1):549-556. doi: 10.3906/sag-2004-127. Disponible en DOI.ORG/: 10.3906/sag-2004-127
3. Abdelrahman Z, Li M, and Wang X. Comparative review of SARS-CoV-2, SARS-CoV, MERS-CoV, and influenza a respiratory viruses. Frontiers in immunology 11 (2020): 552909. Disponible en DOI.ORG/: 10.3389/fimmu.2020.552909
4. Tang G, Liu Z, and Chen D. Human coronaviruses: Origin, host and receptor. Journal of Clinical Virology 155 (2022): 105246. Disponible en DOI.ORG/: 10.1016/j.jcv.2022.105246
5. Organización Mundial de la Salud. Panel de control de la OMS COVID-19 2024. Disponible en: <https://data.who.int/dashboards/covid19/deaths?n=c>
6. Organización Mundial de la Salud. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) Situation Report-51 2020. Disponible en: https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200311-sitrep-51-covid-19.pdf?sfvrsn=1ba62e57_10
7. Institución Nacional de Salud. COVID-19 en Colombia : Panorama reporte diario 2023. Disponible en: <https://www.ins.gov.co/Noticias/Paginas/Coronavirus.aspx>
8. Berlin D, Gulick R, and Martinez F. Severe covid-19. New England Journal of Medicine 383.25 (2020): 2451-2460. Disponible en DOI.ORG/: 10.1056/NEJMcp2009575
9. Gao Y, et al. Risk factors for severe and critically ill COVID-19 patients: a review. *Allergy* 76.2 (2021): 428-455. Disponible en DOI.ORG/: <https://doi.org/10.1111/all.14657>

10. Zhang J, et al. Risk and protective factors for COVID-19 morbidity, severity, and mortality. *Clinical reviews in allergy & immunology* 64.1 (2023): 90-107. Disponible en DOI.ORG/: 10.1007/s12016-022-08921-5
11. Ayón-Aguilar J, et al. Influencia de factores de riesgo sobre mortalidad por COVID-19. *Revista Médica del Instituto Mexicano del Seguro Social* 60.4 (2022): 433. Disponible en DOI.ORG/: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10396048/>
12. Duong-Quy S, et al. Predictive Factors of Mortality in Patients with Severe COVID-19 Treated in the Intensive Care Unit: A Single-Center Study in Vietnam. *Pulmonary Therapy* 9.3 (2023): 377-394. Disponible en DOI.ORG/:10.1007/s41030-023-00231-
13. Asociación Médica Mundial. Declaración de Helsinki. Principios Éticos para las Investigaciones Médicas en Seres Humanos 1964. Available online: <http://bvs.sld.cu/revistas/recursos>. (accessed on 14 Jun 2023).
14. Ministerio de Salud. Resolución 8430 de 1993 República de Colombia 1993. Disponible en: <https://www.invima.gov.co/images/pd>. (accessed on 14 Jun 2023).
15. Wong H, et al. Frequency and distribution of chest radiographic findings in patients positive for COVID-19. *Radiology* 296.2 (2020): E72-E78. Disponible en DOI.ORG/: 10.1148/radiol.2020201160
16. Mayanga-Sausa S, et al. Utilidad de la radiografía de tórax en el contexto de la pandemia por Sars-Cov-2. *Revista de la Facultad de Medicina Humana* 20.4 (2020): 682-689. Disponible en DOI.ORG/: 10.25176/RFMH.v20i4.3034
17. Martínez E, et al. Diagnóstico radiológico del paciente con COVID-19. *Radiología* 63.1 (2021): 56-73. Disponible en DOI.ORG/: 10.1016/j.rx.2020.11.001
18. Wu Z, and McGoogan J. Characteristics of and important lessons from the coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak in China: summary of a report of 72 314 cases from the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *Jama* 323.13 (2020): 1239-1242. Disponible en DOI.ORG/: 10.1001/jama.2020.2648
19. Bialek S et al. Severe outcomes among patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19)—United States, February 12–March 16, 2020. *Morbidity and mortality weekly report* 69.12 (2020): 343-346. Disponible en DOI.ORG/: 10.15585/mmwr.mm6912e2

20. Feijóo M, et al. Impacto de la fragilidad y COVID-19 en una cohorte de gente mayor de la ciudad de Barcelona. *Atención Primaria* 54.9 (2022): 102393. Disponible en DOI.ORG/: 10.1016/j.aprim.2022.102393
21. Taylor E, et al. Factors associated with mortality in patients with COVID-19 admitted to intensive care: a systematic review and meta-analysis. *Anaesthesia* 76.9 (2021): 1224-1232. Disponible en DOI.ORG/: 10.1111/anae.15532
22. Li X, et al. Risk factors for severity and mortality in adult COVID-19 inpatients in Wuhan. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 146.1 (2020): 110-118. Disponible en DOI.ORG/:10.1016/j.jaci.2020.04.006
23. Suleyman G, et al. Clinical characteristics and morbidity associated with coronavirus disease 2019 in a series of patients in metropolitan Detroit. *JAMA network open* 3.6 (2020): e2012270-e2012270. Disponible en DOI.ORG/: 10.1001/jamanetworkopen.2020.12270
24. Roncon L, et al. Diabetic patients with COVID-19 infection are at higher risk of ICU admission and poor short-term outcome. *Journal of Clinical Virology* 127 (2020): 104354. Disponible en DOI.ORG/: 10.1016/j.jcv.2020.104354
25. Rajpal A, Rahimi L, and Ismail-Beigi F. Factors leading to high morbidity and mortality of COVID-19 in patients with type 2 diabetes. *Journal of diabetes* 12.12 (2020): 895-908. Disponible en DOI.ORG/: 10.1111/1753-0407.13085
26. Hayden M. Endothelial activation and dysfunction in metabolic syndrome, type 2 diabetes and coronavirus disease 2019. *Journal of International Medical Research* 48.7 (2020): 0300060520939746. Disponible en DOI.ORG/: 10.1177/0300060520939746
27. Attaway A, Zein J, and Hatipoğlu U. SARS-CoV-2 infection in the COPD population is associated with increased healthcare utilization: an analysis of Cleveland clinic's COVID-19 registry. *EClinicalMedicine* 26 (2020). Disponible en DOI.ORG/: 10.1016/j.eclinm.2020.100515
28. Zhou F, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *The lancet* 395.10229 (2020): 1054-1062. Disponible en DOI.ORG/: 10.1016/S0140-6736(20)30566-3
29. Druyan A, et al. The risk for severe COVID 19 in patients with autoimmune and/or inflammatory diseases: first wave lessons. *Dermatologic therapy* 34.1 (2021): e14627. Disponible en DOI.ORG/: 10.1111/dth.14627

30. Inciarte A, et al. Clinical characteristics, risk factors, and incidence of symptomatic coronavirus disease 2019 in a large cohort of adults living with HIV: a single-center, prospective observational study. *Aids* 34.12 (2020): 1775-1780. Disponible en DOI.ORG/: 10.1097/QAD.0000000000002643
31. Mirzaei H, et al. COVID-19 among people living with HIV: a systematic review. *AIDS and Behavior* 25 (2021): 85-92. Disponible en DOI.ORG/: 10.1007/s10461-020-02983-2
32. Bastard P, et al. Autoantibodies against type I IFNs in patients with life-threatening COVID-19. *Science* 370.6515 (2020): eabd4585. Disponible en DOI.ORG/: 10.1126/science.abd4585
33. Bost P, et al. Host-viral infection maps reveal signatures of severe COVID-19 patients. *Cell* 181.7 (2020): 1475-1488. Disponible en DOI.ORG/: 10.1016/j.cell.2020.05.006
34. Zhang, Qian, et al. "Inborn errors of type I IFN immunity in patients with life-threatening COVID-19." *Science* 370.6515 (2020): eabd4570. Disponible en DOI.ORG/: 10.1126/science.abd4570
35. Li R, et al. Clinical characteristics of 225 patients with COVID-19 in a tertiary Hospital near Wuhan, China. *Journal of Clinical Virology* 127 (2020): 104363. Disponible en DOI.ORG/: 10.1016/j.jcv.2020.104363
36. Wang D, et al. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China. *Jama* 323.11 (2020): 1061-1069. Disponible en DOI.ORG/: 10.1001/jama.2020.1585
37. Gao C, et al. Association of hypertension and antihypertensive treatment with COVID-19 mortality: a retrospective observational study. *European heart journal* 41.22 (2020): 2058-2066. Disponible en DOI.ORG/: 10.1093/eurheartj/ehaa433
38. Rodríguez-Borregán J, et al. Estudio retrospectivo del efecto de la vacunación frente al SARS-CoV-2 en enfermos graves que ingresan en una unidad de cuidados intensivos. *Medicina Clínica* 161.5 (2023): 199-204. Disponible en DOI.ORG/: 10.1016/j.medcli.2023.04.022
39. Do T, et al. Clinical characteristics and mortality risk among critically ill patients with COVID-19 owing to the B. 1.617. 2 (Delta) variant in Vietnam: A retrospective observational study. *PloS one* 18.1 (2023): e0279713. Disponible en DOI.ORG/: 10.1371/journal.pone.0279713
40. Angulo M, and Aramendi I. Recomendaciones sobre fluidoterapia y manejo farmacológico de la disfunción hemodinámica y el shock séptico en COVID-19. *Pautas nacionales para la atención de pacientes adultos con COVID-19* 37.s1 (2021): 39

41. Lasso-Ossa L , et al. Curso clínico y frecuencia de factores de riesgo asociados a mortalidad por SDRA severo por COVID-19 en UCI. Acta Médica Colombiana 48.2 (2023). Disponible en DOI.ORG/: 10.36104/amc.2023.2629
42. Valk C, et al. The RALE score versus the ct severity score in invasively ventilated COVID-19 patients—a retrospective study comparing their prognostic capacities. Diagnostics 12.9 (2022): 2072. Disponible en DOI.ORG/: 10.3390/diagnostics12092072
43. Kerpel Ariel et al. Diagnostic and prognostic value of chest radiographs for COVID-19 at presentation. Western Journal of Emergency Medicine 21.5 (2020): 1067. Disponible en DOI.ORG/: 10.5811/westjem.2020.7.48842
44. Basbus L et al. Índice neutrófilo-linfocito como factor pronóstico de COVID-19. Medicina (Buenos Aires) 80 (2020): 31-36. Disponible en: <https://www.scielo.org.ar/pdf/medba/v80s3/v80s3a05.pdf>