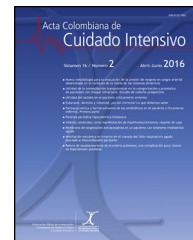




Acta Colombiana de Cuidado Intensivo

www.elsevier.es/acci



ORIGINAL

Predictores de mortalidad en pacientes críticos con neumonía grave por coronavirus 2019 (COVID-19): un estudio observacional multicéntrico en Colombia

Francisco José Molina^{a,b,*}, Luz Elena Botero^a, Juan Pablo Isaza^a, Lucelly López^a, Marco Antonio González^{a,c}, Bladimir Alejandro Gil^{a,d}, Juan Luis Echeverri^{a,e}, Juan David Uribe^{a,f}, Victoria E. Ángel^{a,g}, Nelson Javier Fonseca^{h,i,j}, Sindy Sitton^h, Aurelio González^h, Juan Miguel Arias^h, Francisco Luis Zapata^a, Jhon Alexander Gallego^a, Ana Sofía Cortés^a, Daniel Giraldo^a, Andrea Mazo^a, Catalina Aguilar^a, Valentina Ruiz^a, Juan José Molina^a, Isabella Vélez^a, Luisa María García^a, Darcy Dariani Archbold^a, Paula Andrea Alarcón^a, Leidy Tamayo^a, Lina Marcela Hoyos^a, Juan Pablo Acosta^a, Luisa María Escobar^a y Antoni Torres^{k,l}

^a Escuela de Ciencias de la Salud, Facultad de Medicina, Universidad Pontificia Bolivariana. Medellín, Colombia

^b Unidad de Cuidados Intensivos, Clínica Universitaria Bolivariana, Universidad Pontificia Bolivariana. Medellín, Colombia

^c Unidad de Cuidados Intensivos, Hospital La María. Medellín, Colombia

^d Unidad de Cuidados Intensivos, Clínica las Américas Auna. Medellín, Colombia

^e Unidad de Cuidados Intensivos, Clínica Medellín Occidente, Grupo Quirón Salud. Medellín, Colombia

^f Unidad de Cuidados Intensivos, Clínica CardioVID. Medellín, Colombia

^g Unidad de Cuidados Intensivos, Hospital Manuel Uribe Ángel, Envigado, Colombia

^h Facultad de Medicina, Universidad CES. Medellín, Colombia

ⁱ Unidad de Cuidados Intensivos, Clínica Sagrado Corazón, Medellín, Colombia

^j Unidad de Cuidados Intensivos, Clínica Rosario Tesoro, Medellín, Colombia

^k Neumología, Universidad de Barcelona, Barcelona, España

^l Unidad de Cuidados Respiratorios e Intensivos, Hospital Clinic de Barcelona, Barcelona, España

Recibido el 25 de junio de 2023; aceptado el 8 de diciembre de 2023

PALABRAS CLAVE

Coronavirus 2019;
Unidades de cuidados

Resumen

Introducción: Los pacientes en ventilación mecánica invasiva (VMI) con COVID-19 tienen una alta mortalidad. Falta información sobre cuáles son los factores asociados a mortalidad en estos pacientes con estancia hospitalaria menor de 48 horas que refleje la gravedad de la enfermedad.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: francisco.molina@upb.edu.co (F.J. Molina).

<https://doi.org/10.1016/j.acci.2023.12.010>

0122-7262/© 2023 Asociación Colombiana de Medicina Crítica y Cuidado Intensivo. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

intensivos;
Mortalidad;
Ventilación
mecánica;
Neumonía

Objetivo: Identificar las variables asociadas con la mortalidad en los pacientes ingresados en la unidad de cuidados intensivos (UCI), en VMI con neumonía grave por COVID-19.

Materiales y métodos: Estudio prospectivo realizado del 1 de marzo al 30 de julio de 2021, en 9 UCI de la ciudad de Medellín, Colombia. Se incluyeron los pacientes adultos que requirieron VMI al ingreso en la UCI, con estancia hospitalaria menor de 48 horas. Se estudiaron las siguientes variables: antecedentes personales, exámenes de laboratorio, complicaciones durante la estancia y el tratamiento médico. Un análisis multivariado fue realizado en un modelo de regresión de Poisson con errores robustos.

Resultados: El 35,8% de los 148 pacientes incluidos en el estudio fallecieron. Los factores de riesgo relacionados con la mortalidad en el análisis multivariado fueron: mayores de 65 años (RR: 2,15 [1,36-3,41]), continuar con VMI al día 7 de la estancia (RR: 3,13 [1,13-8,69]) y antecedente de enfermedad renal crónica (RR: 2,09 [1,2-3,64]). Los pacientes con un valor de proteína C reactiva mayor de 10 mg/dl tuvieron menor mortalidad (RR 0,65 [0,44-0,95]).

Conclusiones: Continuar con VMI al día 7, tener más de 65 años o enfermedad renal crónica fueron los factores de riesgo asociados con mortalidad.

© 2023 Asociación Colombiana de Medicina Crítica y Cuidado Intensivo. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

KEYWORDS

Coronavirus 2019;
Intensive care units;
Mortality;
Mechanical
ventilation;
Pneumonia

Mortality predictors in critically ill patients with severe COVID-19 pneumonia: A multicenter observational study in Colombia

Abstract

Introduction: Patients on invasive mechanical ventilation (IMV) with COVID-19 have a high mortality. There is a lack of information on the factors associated with mortality in these patients with a hospital stay of less than 48 hours, which reflects the severity of the disease.

Objective: To identify the variables associated with mortality in patients admitted to the intensive care unit (ICU) in IMV with severe pneumonia due to COVID-19.

Materials and methods: Prospective study conducted from March 1 to July 30, 2021, in nine ICUs in the city of Medellín, Colombia. Adult patients who required IMV upon admission to the ICU, with a hospital stay of less than 48 hours, were included. The following variables were studied: personal history, laboratory tests, complications during the stay, and medical treatment. A multivariate analysis was performed in a Poisson regression model with robust errors.

Results: Of the 148 patients admitted to the study, 35.8% died. The risk factors related to mortality in the multivariate analysis were: older than 65 years [RR 2.15 (1.36 - 3.41)], continuing with IMV on day 7 of stay [RR 3.13 (1, 13 - 8.69)], and a history of chronic kidney disease [RR 2.09 (1.2 - 3.64)]. Patients with a C-reactive protein value greater than 10 mg/dL had lower mortality [RR 0.65 (0.44 - 0.95)].

Conclusions: Continuing IMV on day 7, being over 65 years of age, or chronic kidney disease were the risk factors associated with mortality.

© 2023 Asociación Colombiana de Medicina Crítica y Cuidado Intensivo. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Introducción

A finales de 2019 en la ciudad de Wuhan, China, se documentaron los primeros casos de una neumonía producida por el virus SARS-CoV-2, que progresaba a insuficiencia respiratoria, en lo que hoy denominamos la enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19)¹. El crecimiento exponencial en el número de casos llevó a que el 11 de marzo de 2020 fuera declarada la pandemia por la Organización Mundial de la Salud (OMS)². Desde entonces se han notificado más de 600 millones de infectados, con 6,7 millones de muertes en todo el mundo³. En Colombia la proporción es similar; hasta el 8 de enero de 2023 cerca de 6,3 millones de

infecciones confirmadas y 142.259 pacientes han fallecido por la infección, con una tasa de mortalidad alrededor del 2,7%³.

Chang et al., en un metaanálisis, reportaron que la tasa de ingreso en la unidad de cuidados intensivos (UCI) fue del 21% (IC 95%: 12-34%) y el 69% de los pacientes necesitaron ventilación mecánica invasiva (VMI) (IC 95%: 61- 75%); la mortalidad en UCI fue del 28,3% (IC 95%: 25-32%) y de los que requirieron VMI fue del 43% [IC 95%: 29-58%]⁴. Elsayed et al. realizaron un metaanálisis con el mayor número de pacientes en VMI, demostrando que el uso de VMI para pacientes con COVID-19 y el síndrome de dificultad respiratorio aguda grave conllevan a una alta mortalidad, con una

variabilidad en las tasas de mortalidad entre los diferentes países (oscilando entre el 21% y el 100%), incluso dentro de sus propias regiones, las cuales han mejorado en los estudios más recientes⁵.

Además de la VMI, otros estudios en UCI han descrito otras variables asociadas con la mortalidad. En la región de Lombardía, Italia, Grasselli et al. reportaron una serie de casos donde la tasa de mortalidad fue más alta entre los mayores⁶. Mahendra et al., de la India, en 560 pacientes con neumonía grave que ingresaron en la UCI, describieron como factores asociados a mortalidad los siguientes: $\text{SpO}_2/\text{FiO}_2 < 400$, edad > 50 años, duración del síntomas > 4 días, ferritina sérica $> 450 \mu\text{g/l}$, la presencia de comorbilidades y el no uso de remdesivir⁷. Ferrando et al., en 30 UCI de España, describieron como factores asociados a mortalidad el fallo renal agudo (FRA) (OR: 2,468 [1,628, 3,741], $p < 0,01$) y el choque séptico (OR: 3,224 [1,486, 6,994], $p = 0,002$)⁸. El estudio global UNITE-COVID encontró que la edad avanzada y la FRA fueron los predictores fuertes de mortalidad⁹. Lim et al., en un metaanálisis de 69 estudios, demostraron que la mortalidad en los ≤ 40 años fue del 47,9% (IC 95%: 46,4-49,4%), mientras que en los mayores de 80 años fue del 84,4% (IC 95%: 83,3-85,4%)¹⁰.

Durante la primera ola en Colombia se reportó una alta tasa de mortalidad (38,4%), relacionada principalmente con la edad avanzada, el soporte vasopresor y la terapia de reemplazo renal¹¹. Nosotros pretendemos identificar los factores asociados con la mortalidad en los pacientes ingresados en la UCI, que requieren VMI y que no hayan estado hospitalizados por más de 48 horas; se incluyeron pacientes en VMI porque según la evidencia descrita es donde hay claridad del mayor riesgo de mortalidad. No incluimos a los pacientes con estancia hospitalaria mayor de 48 horas, ya que existe la probabilidad que la mortalidad sea mayor por causas diferentes a la misma enfermedad (ejemplos: atención limitada por falta de camas en la UCI y las posibles complicaciones nosocomiales).

Pacientes y métodos

Diseño del estudio

Realizamos un estudio prospectivo de 148 pacientes con neumonía por SARS-CoV-2 hospitalizados entre el 1 de marzo al 30 de julio de 2021, durante la tercera ola de la pandemia, en 9 UCI de Medellín, Colombia. Los criterios de inclusión fueron: pacientes mayores de 18 años con COVID-19 grave según los criterios NIH¹², que requirieron VMI en las primeras 24 horas de estancia en la UCI, y que no estuvieran hospitalizados durante más de 48 horas antes del ingreso en la UCI. Definimos estos criterios porque el estudio también buscó determinar la concordancia entre los cultivos y el Panel FilmArray® Pneumonia de BioFire® en coinfección pulmonar¹³; por este motivo, fueron excluidos los pacientes que habían recibido alguna dosis de antimicrobiano empírico (fig. 1). Los datos clínicos se recopilaban de los registros médicos en las historias clínicas electrónicas. Las siguientes fueron las variables analizadas:

Antecedentes personales: diabetes mellitus, hipertensión arterial, insuficiencia cardíaca crónica, enfermedad

renal crónica (ERC), enfermedad cerebrovascular, hepatopatía crónica, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), enfermedades reumatológicas, neoplasias, VIH, uso crónico de esteroides (más de 10 mg/día/15 días) y uso de antibióticos en los últimos 3 meses.

Exámenes de laboratorio: se tomaron muestras de sangre en el día 1 de la estancia en la UCI para pruebas de laboratorio que incluyeron: hemoleucograma (HLG), proteína C reactiva (PCR), procalcitonina, ferritina, creatina-fosfocinasa, dímero D, creatinina, nitrógeno ureico, transaminasas, bilirrubinas, deshidrogenasa láctica (DHL), troponina, triglicéridos, gases arteriales, ácido láctico y albúmina. Los terapeutas respiratorios de cada UCI tomaron muestras del tracto respiratorio inferior en el primer día de intubación con mini-lavado broncoalveolar (mini-BAL) o aspirado endotraqueal para cultivo convencional y panel FilmArray® Pneumonia (FA-PNEU) con el fin de determinar la concordancia entre las 2 muestras. También se recolectaron muestras de sangre venosa al ingreso en la UCI y 7 días después, con el fin de medir los niveles de un panel de 10 citoquinas. Los resultados de estos 2 estudios ya fueron publicados^{13,14}.

Complicaciones durante la estancia en UCI: tromboembolismo pulmonar, otras trombosis venosas o arteriales, sobreinfección pulmonar y si se encontraba en ventilación mecánica al séptimo día de estancia en UCI.

Tratamiento: esteroides como dexametasona 6 mg/día o como metilprednisolona 1 mg/kg/día, anticoagulación o dosis intermedias y tocilizumab.

Detección de enfermedad por coronavirus 2019

La prueba de SARS-CoV-2 se realizó de hisopados nasofaríngeos con la prueba de reacción en cadena de polimerasa en tiempo real (RT-PCR), siguiendo el protocolo de la OMS y/o CDC, en un ensayo Allplex SARS-CoV-2 (Seegene, Inc. Corea) para amplificar los genes E, RdRp/s y N del SARS-CoV-2.

Análisis estadístico

Las variables continuas se presentaron como medianas y percentiles 25 y 75 o media con desviación estándar (DE) en función de la distribución de normalidad de las variables. Las variables categóricas fueron presentadas como frecuencias y porcentajes. En la comparación de las variables cuantitativas con mortalidad se utilizó la prueba «t» de Student o U de Mann-Whitney o en función de la normalidad. En la comparación de las variables cualitativas con mortalidad se utilizó la prueba Chi cuadrado de Pearson o el test exacto de Fisher. El análisis multivariado fue realizado en un modelo de regresión de Poisson con errores robustos con las variables que después de ser dicotomizadas tuvieron como punto de corte una significación estadística enfermedad por coronavirus 2019 $< 0,25$. Los datos se analizaron con SPSS versión 26.0.

Resultados

De los 148 pacientes que cumplieron el criterio de ingreso (fig. 1) el 57,4% fueron hombres y el 70,3% eran menores

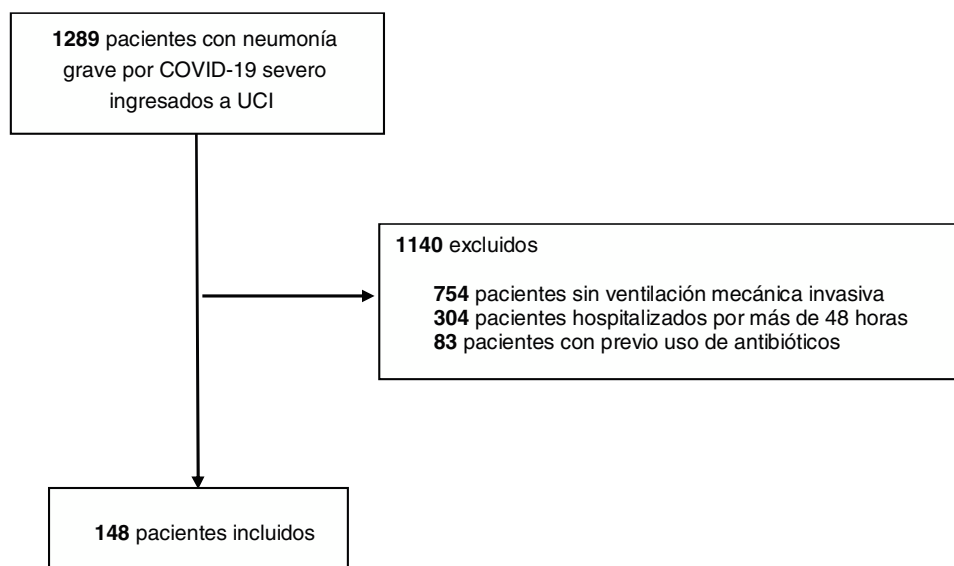


Figura 1 Flujograma de ingreso.
UCI: Unidad de cuidados intensivos.

de 65 años. Las comorbilidades más frecuentes fueron la hipertensión arterial (35,8%) y la diabetes mellitus (23,6%) (tabla 1). De los exámenes de laboratorio la mediana de la PCR fue de 16,53 mg/dl (9,89-24,18), de la ferritina fue de 955,4 ng/dl (589,3-1.500,00), del dímero D 1204 ng/dl (770-2.110), y de la PaFi fue de 79 mm Hg (63-111). El 35,8% de los pacientes fallecieron y sus complicaciones más frecuentes fueron: la sobreinfección pulmonar en el 35,14% y el tromboembolismo pulmonar en el 10,14%.

En el análisis de mortalidad con las variables dicotomizadas encontramos significación estadística con las siguientes variables: mayores de 65 años con un RR 2,65 (1,76-3,98), ERC con un RR 2,23 (1,41-3,55) y un BUN mayor de 30 mg/dl con un RR 1,98 (1,33-2,96). Los pacientes con un valor de proteína C reactiva mayor de 10 mg/dl tuvieron menor mortalidad con un RR 0,56 (0,37-0,86) (tabla 2).

En el análisis de mortalidad con las variables cuantitativas encontramos significación estadística con las siguientes variables: la PCR se encontró más baja en los que fallecieron, con una mediana de 12,9 mg/dl (7,25-19,92) vs. 18,1 mg/dl (11,6-25,30); el BUN se encontró más alto en los que fallecieron, con una mediana de 25,80 mg/dl (18-36,02) vs. 18,7 mg/dl (13,6-24,85) y la bilirrubina directa se encontró más alta en los que fallecieron, con una mediana de 0,27 mg/dl (0,19-0,38) vs. 0,21 mg/dl (0,15-0,29) (tabla 3).

En el análisis multivariado se encontró que continuaba la significación estadística para aumentar la mortalidad las siguientes variables: mayores de 65 años (RR: 2,15), pacientes que continuaban con VMI al día 7 de estancia (RR: 3,13) y pacientes con ERC (RR: 2,09). Por otro lado, aquellos pacientes que cursaban con elevación de PCR tenían menor mortalidad (RR: 0,65). No hubo diferencias estadísticamente significativas por género o presencia de sobreinfección entre el tercer y décimo día (tabla 4).

Discusión

El presente estudio demostró que los predictores que se asociaron a mortalidad en los pacientes con menos de 48 horas de hospitalización con neumonía grave por COVID-19 que requirieron ventilación mecánica fueron: edad mayor de 65 años, enfermedad renal crónica (ERC) y soporte ventilatorio a los 7 días de la estancia en UCI. Los pacientes que tuvieron un valor de PCR al ingreso en la UCI mayor de 10 mg/dl tuvieron menor mortalidad. La mortalidad hospitalaria en el grupo de estudio fue del 35,8%, y las complicaciones más frecuentes en la UCI fueron la sobreinfección pulmonar en el 35,8% y el tromboembolismo pulmonar en el 10,14%.

Las comorbilidades más frecuentes fueron la hipertensión arterial (35,8%) y la diabetes mellitus (23,6%), lo que se asemeja a la prevalencia en reportes previos^{8,15,16}. Otras comorbilidades como la EPOC, la enfermedad oncológica y la enfermedad reumatológica fueron más frecuentes dentro del grupo de los fallecidos, sin embargo la única comorbilidad asociada de forma independiente a mortalidad fue la ERC.

Un metaanálisis que incluyó 73 estudios que evaluó la asociación entre disfunción multiorgánica y el desarrollo de COVID-19, reveló que los pacientes con ERC eran más susceptibles a desarrollar SARS-CoV-2 grave [OR: 1,84 [IC 95%: 1,47-2,30]]¹⁷. Un análisis del registro internacional *Health Outcome Predictive Evaluation for COVID-19* (HOPECOVID-19), que determinó el impacto de la función renal en el ingreso y la mortalidad en 758 pacientes con infección por SARS-CoV-2, demostró que los pacientes con disfunción renal al ingreso hospitalario presentaron mayor incidencia de complicaciones. En dicho estudio el 8,5% de los pacientes tenían historia de fallo renal crónico, pero el 30% tenían lesión renal al ingreso. Los pacientes fueron

Tabla 1 Características demográficas y clínicas de los pacientes incluidos en el estudio

Variable	n (%)
<i>Variable</i>	
Género masculino	85 (57,4)
Edad < 65 años	104 (70,3)
<i>Comorbilidades</i>	
EPOC	2 (1,4)
Hipertensión arterial	53 (35,8)
Diabetes mellitus	35 (23,6)
Insuficiencia cardíaca	1 (0,7)
Enfermedad cerebrovascular	2 (1,4)
Enfermedad renal crónica	8 (5,4)
Hepatopatía crónica	1 (0,7)
Enfermedad reumatológica	3 (2,0)
Neoplasia	3 (2,0)
VIH	2 (1,4)
Antibióticos previos	7 (5,1)
Uso crónico de esteroides	4 (3,3)
<i>Laboratorio ingreso en UCI Me (RIC)</i>	
Leucocitos-células × 106/ml	10.200 (7.410-13.550)
Neutrófilos (%)	87,2 (82,6-91)
Linfocitos (%)	7,20 (5,0-11)
Plaquetas-células × 106/ml	254.500 (195.000-322.500)
Proteína C reactiva-mg/dl	16,53 (9,89-24,18)
Nitrógeno ureico-mg/dl	21,30 (14,6-28,5)
Glucemia-mg/dl	143,3 (123-186)
Deshidrogenasa láctica-mg/dl	475 (337-621)
Troponina-ng/dl	0,100 (0,100-4,670)
Procalcitonina-ng/dl	0,22 (0,09-0,62)
Ferritina-ng/dl	955,40 (589,3-1.500,00)
Lactato-mmol	2,09 (1,45-2,92)
Bilirrubina total- mg/dl	0,48 (0,37-0,65)
AST-UL	47,20 (33,0-63,50)
ALT-UL	37,0 (26,0-61,0)
Dímero D-ng/dl	1.204,00 (770-2.110)
PaO ₂ /FiO ₂ -mm Hg	79,00 (63,00-111,00)
CPK-UL	157,5 (104,0-407)
Triglicéridos-mg/dl	172,0 (132,0-241)
Albúmina-mg/dl	2,97 (2,74-3,30)
<i>Estado de egreso hospitalario</i>	
Mortalidad	53 (35,8)
<i>Tratamiento</i>	
Dexametasona	63 (42,6)
Metilprednisolona	85 (57,4)
Dosis intermedia o anticoagulación	102 (68,9)
Uso de tocilizumab	1 (67,7)
<i>Complicaciones</i>	
Tromboembolia pulmonar	15 (10,14)
Sobreinfección	52 (35,14)
Coinfección	36 (24,32)

%: porcentaje, ALT: alanino aminotransferasa; AST: aspartato aminotransferasa; dl: decilitro; EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; Me: mediana; mmol: milimol; mg: miligramo; mm Hg: milímetros de mercurio; n: muestra parcial; ng: nanogramo; RIC: rango intercuartílico; UL: unidades por litro; VIH: virus de la inmunodeficiencia humana.

estratificados en 3 grupos de acuerdo con la tasa de filtración glomerular (TFG) al ingreso: ausencia de enfermedad renal significativa (TFG > 60 ml/min/1,73 m²), enfermedad renal moderada (TFG 30-60 ml/min/1,73 m²) y enfermedad renal grave (TFG < 30 ml/min/1,73 m²); la incidencia de sepsis fue

de 11,9 vs. 26,4 vs. 40,8% respectivamente (p < 0,001) y la de insuficiencia respiratoria fue de 35,4 vs. 72,2 vs. 62,0%, respectivamente (p < 0,001)¹⁸.

Otro metaanálisis de 90 estudios¹⁹ encontró que los pacientes con ERC, con o sin terapia de remplazo renal

Tabla 2 Asociación de características clínicas y demográficas con mortalidad

Variable	Discriminación por mortalidad	Mortalidad n/N (%)	RR (IC 95%)	Valor p
Género	Masculino	34/85 (40,0)	1,33 (0,84-2,10)	0,217
	Femenino	19/63 (30,2)		
Edad	> 65 años	28/44 (63,6)	2,65 (1,76-3,98)	< 0,001
	Menor 65 años	25/104 (24,0)		
EPOC	Sí	2/2 (100,0)	2,86 (2,29-3,57)	0,253
	No	51/146 (34,9)		
Diabetes mellitus	Sí	14/35 (40,0)	0,62 (0,34-1,06)	0,554
	No	39/113 (34,5)		
Insuficiencia cardíaca	Sí	0/1 (0,0)	Indeterminado	
	No	53/147 (36,1)		
Enfermedad cerebrovascular	Sí	0/2 (0,0)	Indeterminado	
	No	53/146 (36,3)		
Hipertensión	Sí	28/68 (41,2)	1,32 (0,86-2,03)	0,209
	No	25/80 (31,3)		
Enfermedad renal crónica	Sí	6/8 (75,0)	2,23 (1,41-3,55)	0,017
	No	47/140 (33,6)		
Enfermedad reumatológica	Sí	2/3 (66,7)	1,90 (0,83-4,35)	0,583
	No	51/145 (35,2)		
Neoplasia	Sí	2/3 (66,7)	1,90 (0,83-4,35)	0,583
	No	51/145 (35,2)		
Antibióticos previos	Sí	3/7 (42,9)	1,24 (0,51-3,01)	0,664
	No	45/130 (34,6)		
Uso crónico de esteroides	Sí	2/4 (50,0)	1,28 (0,47-3,51)	0,683
	No	46/118 (39,0)		
VMI al día 7	Sí	49/128 (38,3)	3,45 (0,92-12,96)	0,024
	No	2/18 (11,1)		
Metilprednisolona	Sí	33/85 (38,8)	1,4 (0,78-2,48)	0,234
	No	24/63 (38,1)		
Dexametasona	Sí	24/63 (38,1)	1,1 (0,72-1,7)	0,655
	No	29/85 (34,1)		
Dosis intermedia o anticoagulación	Sí	35/102 (34,3)	0,89 (0,56-1,41)	0,617
	No	17/44 (38,6)		
Tocilizumab	Sí	1/1 (100,0)	2,81 (2,26-3,49)	0,361
	No	52/146 (35,6)		
Creatinina mg/dl ^m	Sí	36/111 (32,4)	0,71 (0,45-1,10)	0,138
	No	17/37 (45,9)		
Coinfección ⁿ	Sí	16/36 (44,4)	1,35 (0,86-2,11)	0,214
	No	37/112 (33,0)		
Sobreinfección ^ñ	Sí	23/52 (44,2)	1,42 (0,92-2,16)	0,116
	No	30/96 (31,3)		
Leucocitos células × 106/ml ^o	Sí	12/32 (37,5)	1,06 (0,64-1,77)	0,822
	No	41/116 (35,3)		
PCR mg/dl ^p	Sí	32/108 (29,6)	0,56 (0,37-0,86)	0,011
	No	20/38 (52,6)		
BUN mg/dl ^q	Sí	20/34 (58,8)	1,98 (1,33-2,96)	0,002
	No	33/111 (29,7)		
Ferritina ng/dl ^r	Sí	22/55 (40,0)	1,4 (0,86-2,29)	0,179
	No	20/70 (28,6)		

%; porcentaje; BUN: nitrógeno ureico; dl: decilitro; EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; IC: intervalo de confianza; mg: miligramo; ml: mililitro; mmol: milimol; n: muestra parcial; N: muestra total; ng: nanogramo; PCR: proteína C reactiva; RR: riesgo relativo; VIH: virus inmunodeficiencia humana; VMI: ventilación mecánica invasiva.

En negrita: con significancia estadística.

^m Si valores de creatinina mayores de 0,95 mg/dl en mujeres y mayores de 1,17 mg/dl en hombres.

ⁿ Si resultado positivo del cultivo y/o del panel BioFire® FilmArray® neumonía.

^ñ *Si resultado de cultivo positivo de muestra de tracto respiratorio inferior tomada después de 48 horas de ventilación mecánica.

^o Si valores de leucocitos de 15.000 células × 106/ml.

^p Si valores de PCR mayores de 10 mg/dl.

^q Si valor de BUN mayor de 30 mg/dl.

^r Si valor de ferritina mayor de 1.000 ng/dl.

Tabla 3 Diferencias de valores de laboratorio entre vivos y muertos

Variable	Vivos. Me (RIC)	Muertos. Me (RIC)	Valor p
Hematocrito (%)	38 (37-40)	44 (38-45)	0,051
Leucocitos -células $\times 106/\text{ml}$	9.970 (7.200-13.500)	11.240 (8.390-14.750)	0,188
Plaquetas-células $\times 106/\text{ml}$	252.000 (199.000-307.000)	272.000 (190.000-348.000)	0,364
PCR-mg/dl	18,1 (11,6-25,30)	12,9 (7,25-19,92)	0,007
BUN-mg/dl	18,7 (13,6-24,85)	25,80 (18-36,02)	0,001
Deshidrogenasa láctica-mg/dl	437 (334-599)	493 (380-669)	0,19
Troponina-ng/dl	0,1 (0,1-4,68)	0,1 (0,1-2,58)	0,76
Procalcitonina- ng/dl	0,21 (0,11-0,58)	0,24 (0,08-0,71)	0,668
Ferritina-ng/dl	949,25 (557,30-1333)	1049 (680,95-1666)	0,188
Lactato-mmol	1,96 (1,39-3,04)	2,4 (1,81-2,90)	0,28
Bilirrubina total- mg/dl	0,47 (0,39-0,64)	0,53 (0,33-0,67)	0,99
Bilirrubina directa- mg/dl	0,21 (0,15-0,29)	0,27 (0,19-0,38)	0,045
AST-UI	45 (33-60)	55,60 (41-74,90)	0,08
ALT-UI	36,5 (26-58,5)	39 (26-64)	0,089
Dímero D-ng/dl	1.172 (750-2.046)	1.272 (940-2.247)	0,68
PaFi- mm Hg	81,4 (63-112,60)	78,4 (62,85-110,55)	0,759
CPK-UI	145 (104-407)	183 (114-327)	0,785
Triglicéridos-mg/dl	184 (137,5-241)	144,2 (121,7-239)	0,451
Albúmina-g/dl	2,9 (2,70-3,3)	3 (2,77-3,14)	0,705

ALT: alanino transferasa; AST: aspartato transferasa; BUN: nitrógeno ureico; CPK: creatina fosfocinasa; dl: decilitro; g: gramo; Me: mediana; mg: miligramo, ml: mililitro; mmol: milimoles; ng: nanogramo; PCR: proteína C reactiva; RIC: rango intercuartílico; UI: unidades por litro.

En negrita: con significancia estadística.

Tabla 4 Factores asociados con mortalidad

Variable	RR crudo	RR ajustado	Valor p
Género	1,33 (0,84-2,10)	1,28 (0,82-1,98)	0,26
Edad > 65 años	2,65 (1,76-3,98)	2,15 (1,36-3,41)	0,001
VMI al día 7	3,45 (0,92- 12,96)	3,13 (1,13-8,69)	0,029
PCR mg/dl	0,56 (0,37-0,047)	0,65 (0,44-0,95)	0,028
Sobreinfección	1,42 (0,92-2,16)	1,4 (0,95 2,075)	0,093
Enfermedad renal crónica	2,23 (1,41-3,55)	2,091 (1,20-3,64)	0,009
BUN mg/dl	1,98 (1,33-2,96)	1,34 (0,85-2,11)	0,215

dl: decilitro; mg: miligramo; RR: riesgo relativo, VMI: ventilación mecánica invasiva.

En negrita: con significancia estadística.

crónico, tuvieron una enfermedad más severa, con mayor mortalidad. Considerando estos resultados es importante tener en cuenta el antecedente de ERC en el momento del ingreso, estratificarlos de acuerdo al estadio, realizar un seguimiento estricto de su función renal, optimizar las estrategias de reanimación y evitar fármacos nefrotóxicos con el objetivo de evitar la progresión de la enfermedad renal de base.

Otro hallazgo del presente estudio fue que la edad mayor a 65 años fue un predictor independiente de mortalidad, lo que es consistente con lo reportado por otros estudios como el realizado por la Red de UCI española para COVID-19 o el realizado en Francia, Bélgica y Suiza^{8,16}.

Permanecer al día 7 en ventilación mecánica también se asoció con mayor mortalidad. Si bien no encontramos otro estudio que determine la asociación de mortalidad con el tiempo en ventilación mecánica, se ha definido ventilación mecánica prolongada si la duración es

mayor de 7 días, y esto ha sido asociado con mayor mortalidad²⁰.

Se ha descrito la asociación de la mortalidad con los marcadores de inflamación o coagulación, sin embargo, en el presente estudio se encontró que niveles altos de PCR se asocian con una menor mortalidad lo que se contradice con lo descrito en la mayoría de las publicaciones hasta la fecha^{21,22}. En un metaanálisis que agrupó 25 estudios, con un total de 5.350 pacientes, evaluaron varios biomarcadores relacionados con desenlaces favorables en enfermedad por SARS CoV2, y una PCR elevada ($\geq 10 \text{ mg/l}$) se asoció con un peor desenlace compuesto (riesgo relativo [RR] 1,84 (1,45, 2,33), $p < 0,001$; I^2 : 96%); sin embargo, el aumento de la PCR no se asoció con un aumento de la mortalidad (RR 2,95 [0,90-9,68], $p = 0,07$; I^2 : 99%, $p < 0,001$)²³.

Hallazgos similares al nuestro fueron reportados en un estudio en pacientes con síndrome de dificultad respiratoria del adulto en el cual, al evaluar la sobrevida a los 60 días,

los niveles de PCR fueron significativamente mayores en los sobrevivientes vs. no sobrevivientes (mediana 17,6 mg/dl vs. mediana 13,3 mg/dl, $p=0,02$)²⁴. Estudios *in vitro* han sugerido que la PCR puede desempeñar un rol inhibiendo la quimiotaxis de neutrófilos o modulando la permeabilidad vascular, convirtiéndose así en modulador de la respuesta inflamatoria²⁵. Lo anterior puede explicar por qué la mortalidad fue más alta en pacientes con valores más bajos de PCR, en los cuales se puede esperar un mayor infiltrado neutrofílico alveolar con empeoramiento de la inflamación alveolar y peor pronóstico. Otra explicación al hallazgo en nuestro estudio es que el pico inflamatorio en los pacientes que tuvieron mayor mortalidad ya hubiese sucedido, incluso antes de que aparezcán los síntomas graves de la enfermedad, y así sus concentraciones sean bajas con valores < 10 mg/dl. También se ha demostrado que la mortalidad es menor cuando hay una respuesta antiinflamatoria más potente o una más baja¹⁴. En este estudio los pacientes con valores de niveles de IL-1 β más bajos de 1.365 pg/ml tenían mayor mortalidad. Sin embargo, ninguna de las citoquinas que medimos también al ingreso a la UCI se correlacionó con los valores de PCR.

Otros marcadores inflamatorios, de trombosis y de lesión celular que han sido descritos como factores de riesgo de mortalidad como la ferritina, el dímero D y la DHL^{8,15,16} no mostraron en este estudio una asociación con el desenlace de forma significativa.

La mortalidad por COVID-19 en los pacientes que requieren VMI es alta, aunque no es peor que las pandemias previas, como la del síndrome respiratorio del medio oriente (MERS) que fue de 72%^{26,27}. En la COVID-19 el porcentaje de mortalidad es amplio, entre el 21-100%, como fue informado en un meta-análisis de 21 estudios en el que se incluyó una población combinada de 37.359 pacientes, de los cuales 5.800 estuvieron en VMI. La estimación combinada por efectos aleatorios sugirió una mortalidad hospitalaria del 70% (IC 95%: 60,8 a 79,7; $I^2=98\%$)⁵. Encontraron variación de la mortalidad según los estudios del país de origen, así en los 8 estudios chinos fue del 97% (IC 95%=94-100), en los de Italia del 61,1% (IC 95%: 57,5-64,7), mientras que los últimos estudios más grandes procedentes de los EE. UU. fue del 60,1% (IC 95%=43,4-76,7). La mortalidad global en nuestra serie es comparable con la descrita en cohortes tales como el proyecto CIBERESUCICOVID, en el que participaron 60 UCI de España, con una tasa de mortalidad hospitalaria del 34%²⁸, y con las cohortes de Francia y del Reino Unido con mortalidades en UCI del 31% y 43% respectivamente^{16,29}.

En Argentina, un país con recursos similares a Colombia, en un estudio multicéntrico, la mortalidad fue más elevada, del 57%, en el que se incluyeron pacientes que requirieron VMI¹⁵. En nuestra cohorte la menor mortalidad puede ser explicada en parte primero porque el estudio fue realizado con una aparición tardía de casos respecto a otras zonas del mundo, lo que permitió a la ciudad la preparación de los recursos humanos y técnicos necesarios para afrontar la pandemia. Segundo, porque como se mencionó, la mortalidad de los pacientes con VMI mejoró con el tiempo⁵; nuestros resultados reflejaron la atención durante la tercera ola de contagios. En un análisis de pacientes en Houston, Texas, la mortalidad hospitalaria fue menor durante el segundo aumento, en comparación con el primero (5% vs. 12%), pero la diferencia en la mortalidad en la UCI no fue significativa

(23% vs. 28%)³⁰. En otra cohorte francesa de más de 4.000 pacientes en estado crítico, la mortalidad disminuyó del 42% al 25% durante un período de 4 meses¹⁶.

Finalmente, las variaciones de la mortalidad en los estudios pueden estar afectadas por las cargas de comorbilidad de los pacientes, las diferencias de los países en los recursos de atención en salud, sus protocolos de atención, las disponibilidades de camas en las UCI, la relación enfermera-paciente y médico-paciente en la atención en la UCI y las diversidades de las organizaciones (públicas vs. privadas), entre otros factores. Existen otras características que pueden impactar en los resultados como son: el momento de la intubación, si fue temprano o tardío³¹, y si los pacientes estaban o no vacunados, lo que se ha asociado con menor mortalidad³²; en nuestra serie solo el 8% de los pacientes en ese momento se encontraba con alguna vacuna aplicada. Por todos estos motivos la mortalidad observada en un país en particular no puede ser extrapolada a otras regiones sin tomar en cuenta las variables descritas.

Como fortalezas de nuestro estudio están: 1) que es un estudio latinoamericano multicéntrico; 2) todos los pacientes estaban en ventilación mecánica, lo cual denota la gravedad de los pacientes; 3) el hecho de que ningún paciente tenía más de 48 horas de estancia hospitalaria, nos puede eliminar otros factores de confusión de mortalidad tales como: los retrasos en la ubicación de los pacientes en UCI, los eventos adversos asociados a los medicamentos y/o los relacionados a la atención en salud, entre otros; 4) que se tuvo en cuenta todas las variables epidemiológicas posibles (antecedentes, exámenes de laboratorio, tratamiento y complicaciones); 5) que se excluyeron pacientes con previo uso de antibióticos y, finalmente, todos los pacientes recibieron esteroides de tratamiento médico.

Como debilidades de nuestro estudio están que podría considerarse el bajo número de pacientes, y que no realizamos asociación dinámica en varios momentos de la evolución de los valores de laboratorio con mortalidad. Sin embargo, nuestro estudio pretende demostrar las variables predictivas de mortalidad en el momento de ingreso en la UCI, que orienten a los médicos a identificar a los pacientes con peor pronóstico.

En conclusión, los pacientes con menos de 48 horas de hospitalización que ingresan en la UCI y requieren ventilación mecánica, que sean mayores de 65 años, padezcan de ERC, continúen con soporte ventilatorio a los 7 días de su estancia en la UCI y cuyo valor al ingreso de su PCR sea < 10 mg/dl tienen mayor probabilidad de fallecer.

Ética

Este estudio se realizó de acuerdo con las normas del Comité de Ética de la Universidad Pontificia Bolivariana y los comités de cada una de las instituciones participantes. Se obtuvo el consentimiento informado del paciente o su representante legal para el manejo de muestras y para acceder a la información registrada en las historias clínicas.

Financiación

Este estudio fue financiado por Minciencias, Colombia, 121084468048.

Autoría

FJM, LEB, JPI, LEC, LL y AT participaron en el diseño y planificación del proyecto. FJM, LEB, LL, MAG, BAG, JLE, JDU, VA, GDL, NJF, FLZ, JAG, ASC, AM, CA, VR, JJM, IV, LMG, DDA y PAA recogieron los datos; FJM, LL, LMH, LME y JPA realizaron los análisis estadísticos. Todos los autores revisaron el artículo y aprobaron la versión final para su publicación. Todos los autores leyeron y aprobaron el manuscrito final.

Conflicto de intereses

Los autores declaramos que no tenemos conflicto de intereses.

Agradecimientos

Los autores agradecen a los siguientes colaboradores de las instituciones participantes: Clínica Universitaria Bolivariana, Marcela Cortés y Norles Mesa; Clínica Soma, Gloria Cepeda y María Isela Mazo; Clínica El Rosario Tesoro, Álvaro Ochoa; Clínica Sagrado Corazón, Verónica Sepúlveda y Yiseth Inés Ricardo; Clínica Las Américas AUNA, Paula Meneses; Clínica Medellín, Carolina Duque; Hospital Manuel Uribe Ángel, Adriana María García; Hospital Pablo Tobón Uribe, Gisella de la Rosa.

Bibliografía

1. Epidemiology Working Group for NCIP Epidemic Response, Chinese Center for Disease Control and Prevention. The epidemiological characteristics of an outbreak of 2019 novel coronavirus diseases (COVID-19) in China. *Zhonghua Liu Xing Bing Xue Za Zhi*. 2020;41:145–51.
2. World Health Organization. WHO Director-General's opening remarks at the media briefing on COVID-19-11 March 2020 [Internet] [consultado 17 Sep 2022]. Disponible en: <https://www.who.int/director-general/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-covid-19-11-march-2020>
3. Worldometer. COVID Live - Coronavirus Statistics - Worldometer [Internet] [consultado 8 Ene 2023]. Disponible en: <https://www.worldometers.info/coronavirus/>
4. Chang R, Elhusseiny KM, Yeh YC, Sun WZ. COVID-19 ICU and mechanical ventilation patient characteristics and outcomes-A systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2021;16:e0246318.
5. Elsayed HH, Hassaballa AS, Ahmed TA, Gumaa M, Sharkawy HY, Moharram AA. Variation in outcome of invasive mechanical ventilation between different countries for patients with severe COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2021;16:e0252760.
6. 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*. 2020;323:1574–81.
7. Mahendra M, Nuchin A, Kumar R, Shreedhar S, Mahesh PA. Predictors of mortality in patients with severe COVID-19 pneumonia - a retrospective study. *Adv Respir Med*. 2021;89:135–44.
8. Ferrando C, Mellado-Artigas R, Gea A, Arruti E, Aldecoa C, Bordell A, et al. Patient characteristics, clinical course and factors associated to ICU mortality in critically ill patients infected with SARS-CoV-2 in Spain: A prospective, cohort, multicentre study. *Rev Esp Anestesiología Reanim (Engl Ed)*. 2020;67:425–37.
9. Greco M, de Corte T, Ercole A, Antonelli M, Azoulay E, Citerio G, et al. Clinical and organizational factors associated with mortality during the peak of first COVID-19 wave: the global UNITE-COVID study. *Intensive Care Med*. 2022;48:690–705.
10. Lim ZJ, Subramaniam A, Ponnappa Reddy M, Blecher G, Kadam U, Afroz A, et al. Case fatality rates for patients with COVID-19 requiring invasive mechanical ventilation. A Meta-analysis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2021;203:54–66.
11. Henríquez A, Accini J, Baquero H, Molina F, Rey A, Ángel VE, et al. Clinical features and prognostic factors of adults with COVID-19 admitted to intensive care units in Colombia: A multicentre retrospective study during the first wave of the pandemic. *Acta Colomb Cuid Intensivo*. 2022;22:95–9.
12. Pletz MW, Blasi F, Chalmers JD, de la Cruz CS, Feldman C, Luna CM, et al. International perspective on the new 2019 American Thoracic Society/Infectious Diseases Society of America Community-Acquired Pneumonia Guideline: A critical appraisal by a global expert panel. *Chest*. 2020;158:1912–8.
13. Molina FJ, Botero LE, Isaza JP, Cano LE, López L, Tamayo L, et al. Diagnostic concordance between BioFire® FilmArray® Pneumonia panel and culture in patients with COVID-19 pneumonia admitted to intensive care units: The experience of the third wave in eight hospitals in Colombia. *Crit Care*. 2022;26:130.
14. Molina FJ, Botero LE, Isaza JP, Cano LE, López L, Hoyos LM, et al. Cytokine levels as predictors of mortality in critically ill patients with severe COVID-19 pneumonia: Case-control study nested within a cohort in Colombia. *Front Med (Lausanne)*. 2022;9:1005636.
15. Estenssoro E, Loudet CI, Ríos FG, Kanoore Edul VS, Plotnikow G, Andrian M, et al. Clinical characteristics and outcomes of invasively ventilated patients with COVID-19 in Argentina (SATI-COVID): A prospective, multicentre cohort study. *Lancet Respir Med*. 2021;9:989–98.
16. COVID-ICU Group on behalf of the REVA Network and the COVID-ICU Investigators. Clinical characteristics and day-90 outcomes of 4244 critically ill adults with COVID-19: A prospective cohort study. *Intensive Care Med*. 2021;47:60–73.
17. Wu T, Zuo Z, Kang S, Jiang L, Luo X, Xia Z, et al. Multi-organ dysfunction in patients with COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *Aging Dis*. 2020;11:874–94.
18. Uribarri A, Núñez-Gil JJ, Aparisi A, Becerra-Muñoz VM, Feltes G, Trabattini D, et al. Impact of renal function on admission in COVID-19 patients: An analysis of the international HOPE COVID-19 (Health Outcome Predictive Evaluation for COVID 19) Registry. *J Nephrol*. 2020;33:737–45.
19. Pecly IMD, Azevedo RB, Muxfeldt ES, Botelho BG, Albuquerque GG, Diniz PHP, et al. COVID-19 and chronic kidney disease: A comprehensive review. *J Bras Nefrol*. 2021;43:383–99.
20. Hill AD, Fowler RA, Burns KEA, Rose L, Pinto RL, Scales DC. Long-term outcomes and health care utilization after prolonged mechanical ventilation. *Ann Am Thorac Soc*. 2017;14:355–62.
21. Tjendra Y, Al Mana AF, Espejo AP, Akgun Y, Millan NC, Gomez-Fernandez C, et al. Predicting disease severity and outcome in COVID-19 patients: A review of multiple biomarkers. *Arch Pathol Lab Med*. 2020;144:1465–74.
22. Fu Y, Zhong W, Liu T, Li J, Xiao K, Ma X, et al. Early prediction model for critical illness of hospitalized COVID-19 patients based on machine learning techniques. *Front Public Health*. 2022;10:880999.
23. Huang I, Pranata R, Lim MA, Oehadian A, Alisjahbana B. C-reactive protein, procalcitonin, D-dimer, and ferritin in severe coronavirus disease-2019: A meta-analysis. *Ther Adv Respir Dis*. 2020;14, 1753466620937175.
24. Bajwa EK, Khan UA, Januzzi JL, Gong MN, Thompson BT, Christiani DC. Plasma C-reactive protein levels are associated with improved outcome in ARDS. *Chest*. 2009;136:471–80.

25. Buchta R, Fridkin M, Pontet M, Contessi E, Scaggiante B, Romeo D. Modulation of human neutrophil function by C-reactive protein. *Eur J Biochem.* 1987;163:141–6.
26. Arabi YM, Al-Omari A, Mandourah Y, Al-Hameed F, Sindi AA, Alraddadi B, et al. Critically ill patients with the middle east respiratory syndrome: A multicenter retrospective cohort study. *Crit Care Med.* 2017;45:1683–95.
27. Arabi YM, Mandourah Y, Al-Hameed F, Sindi AA, Almekhlafi GA, Hussein MA, et al. Corticosteroid therapy for critically ill patients with middle east respiratory syndrome. *Am J Respir Crit Care Med.* 2018;197:757–67.
28. Ceccato A, Pérez-Arnal R, Motos A, Barbé F, Torres A. *Intensive Care Med.* 2022;48:366–8.
29. Doidge JC, Gould DW, Ferrando-Vivas P, Mouncey PR, Thomas K, Shankar-Hari M, et al. Trends in Intensive Care for Patients with COVID-19 in England, Wales, and Northern Ireland. *Am J Respir Crit Care Med.* 2021;203:565–74.
30. Vahidy FS, Drews AL, Masud FN, Schwartz RL, Askary BB, Boom ML, et al. Characteristics and outcomes of COVID-19 patients during initial peak and resurgence in the Houston Metropolitan Area. *JAMA.* 2020;324:998–1000.
31. Zirpe KG, Tiwari AM, Gurav SK, Deshmukh AM, Suryawanshi PB, Wankhede PP, et al. Timing of invasive mechanical ventilation and mortality among patients with severe COVID-19-associated acute respiratory distress syndrome. *Indian J Crit Care Med.* 2021;25:493–8.
32. Grapsa E, Adamos G, Andrianopoulos I, Tsolaki V, Giannakoulis VG, Karavidas N, et al. Association between vaccination status and mortality among intubated patients with COVID-19-related acute respiratory distress syndrome. *JAMA Netw Open.* 2022;5:e2235219.