



**MORTALIDAD EN PACIENTES CON INFECCIÓN RESPIRATORIA AGUDA
POR SARS-CoV-2 SEGÚN ÍNDICE DE OXIGENACIÓN SpO_2/FiO_2 Y VALORES
HEMATOMÉTRICOS DE INGRESO A 2500 m s.n.m.**

**ANDRÉS FELIPE PATIÑO ALDANA
PAULA ESTEFANÍA RODRÍGUEZ ALVARINO
ISABELLA SANCLEMENTE MARIÑO**

**UNIVERSIDAD DEL ROSARIO
ESCUELA DE MEDICINA Y CIENCIAS DE LA SALUD**

**UNIVERSIDAD CES
FACULTAD DE MEDICINA**

MAESTRÍA EN EPIDEMIOLOGÍA

BOGOTÁ, JULIO DE 2021

**MORTALIDAD EN PACIENTES CON INFECCIÓN RESPIRATORIA AGUDA
POR SARS-CoV-2 SEGÚN ÍNDICE DE OXIGENACIÓN SpO₂/FiO₂ Y VALORES
HEMATOMÉTRICOS DE INGRESO A 2500 m s.n.m.**

**Trabajo de investigación para optar al título de
MAESTRÍA EN EPIDEMIOLOGÍA**

**Presentado por
Andrés Felipe Patiño Aldana
Paula Estefanía Rodríguez Alvarino
Isabella Sanclemente Mariño**

**Tutor temático
Dr. David René Rodríguez Lima**

**Tutor metodológico
Dra. Ángela María Pinzón Rondón
Dr. Nicolás Molano González**

**UNIVERSIDAD DEL ROSARIO
ESCUELA DE MEDICINA Y CIENCIAS DE LA SALUD**

**UNIVERSIDAD CES
FACULTAD DE MEDICINA**

MAESTRÍA EN EPIDEMIOLOGÍA

BOGOTÁ JULIO DE 2020

La Universidad del Rosario y la Universidad CES no se hacen responsables de los conceptos emitidos por los investigadores en su trabajo, solo velará por el rigor científico, metodológico y ético del mismo en aras de la búsqueda de la verdad y la justicia.

CONTENIDO

RESUMEN	8
1. FORMULACIÓN DEL PROBLEMA	10
1.1 Planteamiento del problema.....	10
1.2 Justificación.....	12
1.3 Pregunta de investigación.....	14
2. MARCO TEÓRICO.....	15
2.1 Adaptaciones y repercusiones fisiológicas de la altitud	15
2.2 Infección y complicaciones por SARS-CoV-2.....	17
2.3 Síndrome de distrés respiratorio del adulto (SDRA)	19
2.4 COVID-19 y altitud	22
3. HIPÓTESIS	25
4. OBJETIVOS	26
4.1 Objetivo general.....	26
4.2 Objetivos específicos	26
5. METODOLOGÍA	27
5.1 Enfoque metodológico de la investigación.....	27
5.2 Tipo de estudio.....	27
5.3 Población	28
5.4 DISEÑO MUESTRAL.....	29
5.4.1 Tamaño muestral.....	29
5.5 DESCRIPCIÓN DE LAS VARIABLES.....	29
5.5.1 Diagrama de variables	29
5.5.2 Tabla de variables.....	30
5.6 Técnicas de recolección de información.....	30
5.6.1 Fuentes de información.....	30
5.6.2 Instrumento de recolección de información	30
5.6.3 Proceso de obtención de la información (qué, quién, cómo, cuándo).....	30
5.7 Prueba piloto.....	31
5.8 Control de errores y sesgos	31

5.9	Técnicas de procesamiento y análisis de los datos	32
5.10	Divulgación de resultados	33
6.	CONSIDERACIONES ÉTICAS	34
6.1	Categoría de la investigación.....	34
6.2	Población sujeta de investigación.....	34
6.3	Proceso de obtención del consentimiento informado	34
6.4	Uso de datos personales	35
6.5	Riesgos y beneficios.....	35
6.6	Titularidad de la información y los productos	35
7.	RESULTADOS	36
7.2	Características sociodemográficas, clínicas y paraclínicas de los pacientes.....	36
7.3	Variables sociodemográficas, clínicas y paraclínicas de ingreso hospitalario según su condición al egreso	39
8.	DISCUSIÓN	56
9.	CONCLUSIONES	66
	REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	68
	ANEXOS	77
	Anexo 1. Tabla de variables	77
	Anexo 2. Detalle del modelo con interacción	80
	Anexo 3 Gráfico cuantil-cuantil del modelo aditivo generalizado	80

LISTA DE TABLAS

	Pág.
TABLA 1 MEDIDAS DE FRECUENCIA ABSOLUTA Y RELATIVA DE CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS ...	36
TABLA 2 DATOS DE INGRESO PACIENTES HOSPITAL UNIVERSITARIO MAYOR MÉDERI.....	37
TABLA 3 CARACTERÍSTICAS DE PACIENTES SEGÚN CONDICIÓN AL EGRESO.....	39
TABLA 4 MODELO ADITIVO GENERALIZADO: TÉRMINOS LINEALES	46
TABLA 5 MODELO ADITIVO GENERALIZADO: TÉRMINOS NO LINEALES	47
TABLA 6 MODELO ADITIVO GENERALIZADO: INTERACCIÓN ENTRE TÉRMINOS NO LINEALES.....	49
TABLA 7 PRUEBA DE BONDAD DE AJUSTE HOSMER LEMESHOW.....	49
TABLA 8 EVALUACIÓN DEL MODELO GAM	49
TABLA 9 EVALUACIÓN DE LA CONCURVIDAD.....	49
TABLA 10 MEDIDAS DE ASOCIACIÓN DE LOS VALORES DE HEMOGLOBINA CON LA MORTALIDAD	51
TABLA 11 MEDIDAS DE ASOCIACIÓN DE LOS VALORES DE SPO2/FIO2 CON LA MORTALIDAD.....	52
TABLA 12 MEDIDAS DE ASOCIACIÓN DE LOS VALORES DE NEUTRÓFILOS/LINFOCITOS CON LA MORTALIDAD.....	53

LISTA DE GRÁFICOS

	Pág.
FIGURA 1 DIAGRAMA DE LA METODOLOGÍA	28
FIGURA 2 DIAGRAMA DE VARIABLES	29
FIGURA 3 DIFERENCIAS DE PROPORCIÓN DE MORTALIDAD SEGÚN CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS	41
FIGURA 4 SIGNOS VITALES Y CLÍNICOS AL INGRESO SEGÚN MORTALIDAD	42
FIGURA 5 VALORES HEMATOMÉTRICOS DE INGRESO SEGÚN MORTALIDAD	43
FIGURA 6 VALORES HEMATOMÉTRICOS PORCENTUALES AL INGRESO SEGÚN MORTALIDAD	44
FIGURA 7 DIAGRAMA DE CONFUSIÓN DE LA RESPUESTA INFLAMATORIA EN EL EFECTO DE LA OXIGENACIÓN SOBRE LA MORTALIDAD	45
FIGURA 8 EVALUACIÓN DE LINEALIDAD DE LAS VARIABLES CONTINUAS CON EL DESENLACE CONDICIÓN DE EGRESO	45
FIGURA 9 EFECTOS PARCIALES DE LAS COVARIABLES CONTINUAS SOBRE LA PROBABILIDAD DE MUERTE--	47
FIGURA 10 LOG (ODDS) DE MORTALIDAD SEGÚN HEMOGLOBINA DE INGRESO	51
FIGURA 11 LOG (ODDS) DE MORTALIDAD SEGÚN SPO2/FIO2 DE INGRESO	52
FIGURA 12 LOG (ODDS) DE MORTALIDAD SEGÚN RELACIÓN NEUTRÓFILOS/LINFOCITOS DE INGRESO	53
FIGURA 13 ÁRBOL DE CLASIFICACIÓN DE MORTALIDAD	54

RESUMEN

Introducción: La infección respiratoria aguda (IRA) por el SARS-CoV-2 es responsable del COVID 19. Sus principales manifestaciones ocurren a nivel respiratorio y su expresión más grave es el síndrome de distrés respiratorio del adulto (SDRA). El desarrollo de IRA y SDRA en altitud, es un reto fisiológico en donde convergen mecanismos adaptativos, hemodinámicos y ventilatorios a la hipoxia hipobárica con los procesos fisiopatológicos y compensatorios frente a la enfermedad; a medida que aumenta la altitud, la presión parcial de oxígeno disminuye. La hipoxia ambiental podría asociarse con hipoxemia más severa lo que empeora el pronóstico de la enfermedad, sin embargo, se ha propuesto que los mecanismos adaptativos a la hipoxia hipobárica pueden generar resistencia a la hipoxemia mejorando la entrega y uso eficiente del O₂. Se desconoce cuáles son las implicaciones fisiopatológicas y pronósticas en la IRA por SARS-CoV-2 de las características hematológicas de pacientes crónicamente expuestos a hipoxia hipobárica.

Objetivos: En este estudio se busca caracterizar los pacientes con infección respiratoria aguda por SARS-CoV-2 según las variables hematométricas y de oxigenación al ingreso y su relación con la mortalidad en el Hospital Universitario Mayor Méderi entre marzo y julio de 2020.

Metodología: Se realizó un estudio observacional descriptivo con componente analítico de fuente secundaria sobre la base de datos del estudio "*Síndrome de Distrés Respiratorio Agudo (SDRA) por SARS-CoV-2 y resultados clínicos a 2500 metros de altura*". Se describió la información sociodemográfica, clínica y paraclínica de ingreso y el desenlace de la estancia hospitalaria hasta el egreso vivo o el fallecimiento. Se describieron las características de la población y se establecieron medidas de asociación con el desenlace de mortalidad según el tipo de variable, posteriormente se realizaron modelos multivariados exploratorios para controlar la confusión y/o evaluar la interacción de variables relacionadas con la mortalidad.

Resultados: En este estudio se han descrito las características sociodemográficas, clínicas y paraclínicas de ingreso; se reportaron análisis exploratorios que establecen asociaciones de la edad, el sexo, la historia de hipertensión y relaciones no lineales de la SpO₂/FiO₂, hemoglobina y la relación neutrófilos/linfocitos, con la mortalidad de los pacientes con IRA por SARS-CoV-2 admitidos al HUM entre marzo y julio de 2020. Además, se describieron los grupos de pacientes con mayor y menor probabilidad de fallecer en la estancia hospitalaria, según sus niveles de oxigenación, hemoglobina, edad y relación neutrófilos/linfocitos de ingreso.

Palabras Clave: Altitude, COVID-19, Hypoxia, Mortality

1. FORMULACIÓN DEL PROBLEMA

1.1 Planteamiento del problema

El SARS-CoV-2, virus originado en la ciudad de Wuhan-China en diciembre de 2019 ha afectado a más de 137 millones de personas y es responsable de más de 3.7 millones de muertes en el transcurso de la pandemia. (1,2) En Colombia, para el 5 de junio de 2021 se reportaron 3.5 millones de casos y más de 91.000 fallecidos tras más de un año de aparición del primer caso en el país. La tasa de letalidad de la enfermedad en Colombia es similar a la global, entre el 2 y 3% con algunas diferencias regionales. (1–3)

La infección respiratoria aguda (IRA) por el SARS-CoV-2 es responsable del COVID-19. Los síntomas más frecuentes de esta enfermedad son: fiebre, astenia, tos seca y disnea; sus principales manifestaciones ocurren a nivel respiratorio y puede ocasionar el síndrome de distrés respiratorio agudo (SDRA). (4) Se ha descrito también compromiso directo e indirecto del virus a nivel neurológico, cardiovascular, gastrointestinal, hematológico y renal. Adicionalmente, se puede manifestar con síntomas neurológicos menores pero frecuentes como la anosmia y la ageusia o puede acarrear complicaciones más severas como la falla renal, miocarditis, síndromes coronarios, eventos tromboembólicos, entre otros. (5)

El SDRA es un síndrome caracterizado histológicamente por daño alveolar difuso que compromete la capacidad de oxigenación del paciente y se diagnostica mediante los Criterios de Berlín publicados en el año 2012. El SDRA es un cuadro de insuficiencia respiratoria menor a 7 días de evolución, con opacidades imagenológicas compatibles con edema pulmonar no cardiogénico y evidencia de compromiso en la oxigenación. Para esto se propone en la definición el uso de la relación entre la Presión arterial de Oxígeno (PaO_2) y la Fracción Inspirada de Oxígeno (FiO_2) (PaO_2/FiO_2) para definir la severidad del SDRA. (6)

Los pacientes con PaO_2/FiO_2 entre 300 y 200 cursan con un trastorno leve de la oxigenación, mientras que entre 200 y 100 es moderado y menor a 100 corresponde a un trastorno severo. (6) La relación entre la saturación arterial de oxígeno (SpO_2) y la FiO_2 se ha propuesto como un indicador más accesible que permite el monitoreo temprano y continuo de la oxigenación en los pacientes neumópatas. Este índice tiene una correlación directa con la PaO_2/FiO_2 , permite su estimación y seguimiento clínico no invasivo en los pacientes con trastorno de la oxigenación. La mortalidad

de pacientes con SDRA se correlaciona negativamente con los índices de oxigenación. (7–10)

Algunos estudios han descrito una asociación entre la altitud y mayor mortalidad por COVID-19 comparando datos poblacionales de EE. UU. y México a > 2000 y < 1500 m s.n.m. (11) Por otra parte, dos grupos analizaron datos poblacionales del Perú y llegaron a conclusiones distintas según el intervalo de tiempo que analizaron. Escalante y colaboradores describieron una asociación inversa de la altitud con la mortalidad e incidencia de la infección por SARS-CoV-2, mientras que Castagnetto y colaboradores no encontraron asociación. Estos hallazgos provienen de estudios ecológicos y son contradictorios entre sí. (12,13) Es conocido, que en la altitud existe una exposición crónica a hipoxia hipobárica, lo que desencadena una serie de cambios fisiológicos; que según la cronicidad de la exposición se denominan procesos de aclimatización o adaptación los cuales facilitan la homeostasis del organismo en condiciones extremas. (14)

Dentro de los mecanismos de aclimatización que se desencadenan frente a la exposición aguda a la altitud se destaca el efecto eritropoyético mediado por el incremento en los niveles del factor inducible por hipoxia 1α (HIF- 1α). Adicionalmente, el cuerpo desarrolla un mecanismo de hemoconcentración mediante la redistribución del agua corporal; este incremento en la concentración de hemoglobina busca compensar la caída de la SpO_2 . (14) Las personas que residen permanentemente en altitud tienden a estabilizar la respuesta eritropoyética y desarrollan además una respuesta ventilatoria a la hipoxia incrementando la frecuencia y profundidad de la respiración. De esta forma, se optimizan los mecanismos de ventilación y transporte de O_2 . Sin embargo, la articulación de estos mecanismos compensatorios varía según la etnicidad y la ancestría de los individuos. (14–16)

La concentración de hemoglobina se relaciona con la morbilidad y la mortalidad, en poblaciones tibetanas cuya adaptación a la hipoxia ha sido bastante prolongada se ha desarrollado una respuesta ventilatoria a la hipoxia mucho más sensible y eficiente, con menores niveles de hemoglobina comparado con población andina. (17,18) Estudios pareados han demostrado una menor expectativa de vida en pacientes con policitemia chuvash relacionado con la presentación frecuente de eventos tromboembólicos. (14) Por otra parte, se ha descrito que durante el SDRA la deformación, agregación y lisis de los eritrocitos, así como los niveles altos de hemoglobina libre favorecen los eventos trombóticos, inflamatorios, oxidativos y vasoactivos que se desarrollan en el proceso fisiopatológico de la entidad. (19)

Respecto al COVID-19, un metaanálisis de 4 estudios observacionales con 1210 pacientes reportó menores niveles medios de hemoglobina en los pacientes con casos severos, uno de los estudios incluidos reportó una mayor concentración media de hemoglobina en los pacientes que fallecieron. (20)

El desarrollo de IRA y SDRA en un ambiente de hipoxia hipobárica por la altitud es un reto fisiológico en donde convergen mecanismos adaptativos, fisiopatológicos y compensatorios frente a la enfermedad. En este estudio se realizó una descripción de un grupo de pacientes habitantes de Bogotá y municipios ubicados sobre los 2500m al s.n.m. con diagnóstico de infección respiratoria aguda por SARS-CoV-2, y que fueron admitidos al Hospital Universitario Mayor Méderi entre marzo y julio de 2020; se exploró la relación entre los valores hematométricos y de oxigenación de ingreso en relación con la mortalidad.

1.2 Justificación

La rápida transmisión del virus SARS-CoV-2 ha sobrepasado la capacidad de detección y atención de los sistemas de salud. El exceso de mortalidad es un indicador que nos muestra el cambio relativo de la mortalidad por todas las causas en el año en curso respecto al promedio de años previos. Por citar algunos ejemplos, el exceso de mortalidad semanal en países como Ecuador ha superado el 400%, España ha sido mayor al 150%, el Reino Unido ha estimado más del 100% en exceso de mortalidad y México ha llegado hasta el 120% comparado con el promedio de mortalidad de años previos. En Colombia, el pico máximo en exceso de mortalidad supera el 100% respecto a los años previos. (21)

El espectro clínico del COVID-19 es amplio e incluye desde casos asintomáticos hasta manifestaciones severas que amenazan la vida. Yang y colaboradores realizaron un metaanálisis de estudios observacionales donde encontraron mayor riesgo de severidad de la enfermedad en pacientes mayores de 60 años (OR: 8.5 IC 95% 1.6-44.8), con historia de hipertensión (OR 2.36), enfermedad respiratoria crónica (OR 2.46) y enfermedad cardiovascular (OR 2.46). (22) También se ha reportado que la historia de tabaquismo (OR: 14.2 IC 95% 1.5-25), presencia de obesidad, el asma, la enfermedad renal crónica, hipotiroidismo y el sexo masculino son factores de riesgo para presentar manifestaciones más severas de la enfermedad. (4,5)

Se ha propuesto el uso de escalas y biomarcadores para la estratificación del riesgo de progresión y severidad de la enfermedad; escalas clínicas como el NEWS 2 permiten la estratificación del riesgo a partir de información de los signos vitales del paciente. Otras escalas como el Call score incorpora variables paraclínicas como la LDH que pueden ser marcadores de hipoperfusión o lesión tisular. (23) Otros biomarcadores paraclínicos asociados son la linfopenia, elevación de la proteína C reactiva (PCR), dímero D, ferritina sérica, hiperbilirrubinemia, elevación de transaminasas, azoemia o elevación de enzimas cardíacas que se asocian con peor pronóstico de la enfermedad. (24,25)

Se ha estimado que el 80% de los casos son enfermedad leve a moderada, 15% requerirá algún grado de oxigenoterapia y 5% presentan enfermedad crítica. (26) En una cohorte retrospectiva en Brasil se reportó una mortalidad general intrahospitalaria del 38%; esta se elevó a 59% en pacientes que requirieron cuidado crítico y fue del 80% en aquellos con requerimiento de ventilación mecánica invasiva (VMI). (20) El metaanálisis desarrollado por Tan y colaboradores reportó que el 76.1% (IC 95%, 65.7-85.2) de los pacientes que ingresaron a UCI desarrolló de SDRA y el 67.7% (IC 95%, 59.1-75.7) requirió VMI. (27)

El desarrollo de edema, necrosis y fibrosis alveolar en el SDRA limita la capacidad de intercambio gaseoso pulmonar. (19) Los pacientes con SDRA leve, moderado y severo tienen una mortalidad de 27% (IC 95%, 24%-30%), 32% (IC 95%, 29%-34%) y 45% (IC 95% 42%-48%) respectivamente $p < 0.001$). (6) Sin embargo, la capacidad discriminativa de la mortalidad de esta definición es apenas moderada con un AUC = 0.57 (IC 95%, 0.561- 0.593). La definición operativa es útil para la estratificación y clasificación en estudios clínicos pero su aplicación pronóstica aún es limitada; se han descrito subgrupos en el SDRA con comportamiento clínico heterogéneo en niveles similares de oxigenación. Algunos marcadores de la función ventilatoria permiten distinguir subgrupos de mayor severidad y peor pronóstico. (6,19)

Marcadores hematométricos como el ancho de distribución eritrocitaria o la presencia de células rojas nucleadas se han asociado a mayor mortalidad a 30 días OR 2.33, IC 95% (1.15-4.75). También se asocian a menor distensibilidad pulmonar, mayor severidad de la enfermedad, mayor tiempo en cuidado intensivo y mayor tiempo en ventilación mecánica. (28,29) Algunos autores han propuesto mecanismos fisiopatológicos del virus ligado a la hemoglobina y blancos terapéuticos ligados al metabolismo del grupo hemo; sin embargo, la relación con la severidad, mortalidad y complicaciones aún no es clara. (20,30–32) Explorar la

relación de la oxigenación y marcadores hematométricos en una población crónicamente expuesta a hipoxia hipobárica por la altitud superior a los 2500m s.n.m. permitirá profundizar en el conocimiento del comportamiento clínico de la enfermedad investigando el papel de factores posiblemente asociados con la severidad o los desenlaces y postular biomarcadores que, tras ser validados, permitan optimizar la estratificación del pronóstico clínico de los pacientes con SDRA en el contexto del COVID-19.

1.3 Pregunta de investigación

¿Cuál es la relación entre las características hematométricas y de oxigenación de ingreso con la mortalidad de los pacientes con infección respiratoria aguda por SARS-CoV-2 admitidos al Hospital Universitario Mayor entre marzo y julio de 2020?

2. MARCO TEÓRICO

2.1 Adaptaciones y repercusiones fisiológicas de la altitud

La altitud se define como la distancia vertical que existe entre un punto de la tierra y el nivel del mar. (33) Durante la exposición aguda a la hipoxia hipobárica por la altitud, se desarrollan mecanismos de aclimatización. La hipoxia produce una elevación en la concentración de hemoglobina mediante la reducción del volumen plasmático, lo que mejora el transporte de oxígeno. Este mecanismo relativamente rápido (en cuestión de semanas), provee a los montañistas un mecanismo compensatorio frente a la caída dramática de la saturación arterial de oxígeno en la altitud por el descenso de la presión atmosférica. La concentración de hemoglobina puede aumentar aproximadamente 2 g/dL mediante este mecanismo de redistribución de agua corporal. (16) Adicionalmente, la hipoxia incrementa los niveles de HIF-1 α , el cual regula positivamente la expresión de eritropoyetina. (14)

Las personas que residen permanentemente en altitud desarrollan mecanismos adaptativos frente a las bajas presiones atmosféricas de oxígeno. Entre los mecanismos compensatorios descritos están el incremento en la ventilación y en la concentración de eritrocitos en sangre. (15) Los mecanismos y la capacidad adaptativa frente a la altitud difieren según la etnicidad y la ancestría de los individuos. Estudios comparativos entre poblaciones tibetanas, expuestas por más 50000 años a gran altitud y poblaciones Andinas, que han habitado a altitud similar desde hace 9000 a 12000 años, han descrito que los tibetanos alcanzan mejores niveles de saturación de oxígeno tanto en reposo y en ejercicio; con mejor respuesta frente a la hipoxia e hipercapnia, pulmones más grandes, mayor capacidad de difusión pulmonar, así como mayor capacidad aeróbica en la altitud. (17) Además, tienen menores concentraciones de hemoglobina, menor incidencia de hipertensión pulmonar hipóxica y mayores niveles de saturación arterial de oxígeno (SpO₂) y óxido nítrico exhalado. (18,34,35)

Lo anterior resalta el papel del tiempo de exposición en la modulación epigenética para el desarrollo de mecanismos adaptativos a la hipoxia hipobárica y que la influencia de esta exposición ocurre a lo largo de generaciones. (36) En poblaciones tibetanas, los mecanismos adaptativos principales se basan en la respuesta ventilatoria a la hipoxia con menores concentraciones de hemoglobina; incluso se ha generado una fuerza de selección natural que ha favorecido individuos con menor hemoconcentración, la poliglobulia se ha asociado a menor supervivencia.

(14,18) Es interesante que las observaciones indican que estas capacidades adaptativas están presentes en tibetanos que nacen en altitud, pero también en aquellos que nacen a baja altura y son expuestos posteriormente a altitud, reafirmando que son mecanismos desarrollados con bases genéticas presentes al nacimiento. (17)

Residir en altura se relaciona con hipoxemia alveolar y arterial. Una persona a nivel del mar alcanza una presión alveolar de oxígeno (PAO₂) entre 90-100 mm Hg mientras que un residente a 3100 m s.n.m. (Leadville, USA) alcanzará una PAO₂ de 64 mm Hg. Con alturas de 5100 m s.n.m. (La Rinconada, Perú) la presión arterial de oxígeno desciende hasta 43 mm Hg. (15) A nivel del campamento base del Everest (5300 m s.n.m.) la presión parcial de oxígeno es la mitad que a nivel del mar y en su mayor altitud (8850 m s.n.m.) es apenas un tercio de la presión parcial de oxígeno a nivel del mar. (16)

Los mecanismos adaptativos permiten la supervivencia de poblaciones condicionadas a estos ambientes mediante adaptaciones cardiovasculares, ventilatorias y hematopoyéticas. Sin embargo, se ha propuesto que, pese a la existencia de mecanismos compensatorios, existen repercusiones fisiológicas de la hipoxemia crónica. Aún más, se ha observado que a medida que residentes de gran altitud descienden se produce un aumento en el consumo máximo de oxígeno (VO₂max). Este cambio ha sido observado en habitantes de Cerro de Pasco (4300 m s.n.m.) y La Paz (3650 m s.n.m) con un incremento de hasta el 30% en el VO₂max al descender hasta el nivel del mar. Esto pone en evidencia la condición fisiológicamente desafiante que impone la altura para la captación y utilización de oxígeno. (15)

Por otra parte, se ha reportado una relación entre la altitud, las funciones reproductivas y complicaciones en el embarazo; la exposición a altitud se ha observado consistentemente como un factor que influye en el riesgo de desarrollar preeclampsia condicionado por la reducción de flujo sanguíneo uterino, el aumento de factores placentarios circulantes, el estrés oxidativo placentario y la alteración de la sensibilidad vascular. (37,38) Se ha observado un efecto de riesgo entre el nivel de altitud, los niveles de hemoglobina (Hb) y el riesgo de preeclampsia; con Hb mayores de 14,5 y altitud menor de 2000 m s.n.m. (OR: 1.73; IC95%:1.06-2.81); entre 2000 y 3000 m de altitud (OR: 1.95; IC95%: 1.44-2.64); y más de 3000 m de altitud (OR: 1.42; IC95%: 1.17-1.73). Se reporta que por cada 1000 metros de aumento de altitud aumenta la concentración de Hb en 1.52 g/dL; este aumento de la viscosidad de la sangre disminuye el flujo uteroplacentario. (39–41)

De la misma forma, se ha asociado la altitud con bajo peso al nacer. Las observaciones indican que aproximadamente por cada 1000 metros de aumento de altitud el peso al nacer disminuye en 102g-120g. (39–41) El análisis de estadísticas de natalidad a partir de datos de la *Division of Vital Statistics, National Center for Health Statistics* observó que entre 304.8-761.7 m s.n.m. se presentaba una disminución de 18.41 gramos (IC 95% –22.8, –14.0) comparado con niños que nacían a menos de 304.8 m s.n.m. Entre 762-1218.9 m s.n.m. los recién nacidos fueron en promedio 51.61 gramos (IC 95% = –62.3, –41.0) menores y los niños nacidos a más de 1219.2 m s.n.m. fueron en promedio 80.84 gramos (IC 95% – 95.3, –66.4) menores que los niños nacidos a menos de 304.8 m s.n.m. (42) Esta relación se acentúa desde los 2500 m s.n.m. desde donde un mayor descenso de la PaO₂ y SpO₂, condiciona un mayor riesgo de bajo peso al nacer. (41,43)

Incluso se ha descrito que la exposición a altitud tiene influencia en las funciones cognitivas de los individuos. Estudios realizados en poblaciones pareadas por etnicidad, edad, género, educación y estado socioeconómico, han mostrado diferencias en el desempeño en pruebas de memoria de trabajo, habilidades perceptuales, razonamiento, fluencia verbal, tiempos de reacción y velocidad psicomotora; se ha resaltado que estos cambios son más prominentes con la exposición aguda. Estudios neuro imagenológicos de Resonancia Magnética Funcional (fMRI) en secuencia *blood oxygen level dependent* (BOLD) han evidenciado una menor activación de regiones cerebrales relacionadas con funciones cognitivas en residentes a mayor altura. También se ha observado una reversibilidad de estas reducciones de las funciones cognitivas con la disminución de la altitud tras un periodo de aclimatización. (15,44)

2.2 Infección y complicaciones por SARS-CoV-2

El SARS-CoV-2 es un nuevo beta-coronavirus que afecta a los humanos, es un virus RNA monocatenario y cuenta con aproximadamente 30000 pares de bases en su genoma el cual codifica para proteínas estructurales y no estructurales. El mecanismo de invasión es a través de la proteína Spike viral la cual reconoce el receptor de la enzima convertidora de angiotensina (ACE) y permite el ingreso a la célula. Se ha propuesto que diferencias en el genoma viral o del huésped están relacionadas con la manifestación de síntomas o la severidad del cuadro. (5,45,46)

La proporción de pacientes asintomáticos varía ampliamente en la literatura reportada, se encuentran proporciones de casos asintomáticos desde 5 hasta el

80% del total de casos. Considerando la velocidad de transmisión del virus, su capacidad mutacional, los determinantes variables de la transmisión como la tasa de contacto poblacional o la adherencia a medidas de autocuidado sumado a la limitada capacidad de detección del sistema, la evaluación en tiempo real de la frecuencia de casos subestima la incidencia de la enfermedad. (47–49)

La estimación de la verdadera frecuencia y proporción de casos asintomáticos puede ser evaluada mediante estudios de seroprevalencia. El estudio de seroprevalencia coordinado por el Instituto Nacional de Salud en Colombia plantea dentro de sus objetivos específicos la estimación de casos asintomáticos, sin embargo, los reportes preliminares vigentes han permitido concluir que ciertas poblaciones como Barranquilla o Leticia han alcanzado una seropositividad de hasta el 50%. Las cifras oscilan en las diferentes regiones con un rango entre el 24% y el 59% de seropositividad, aunque no discrimina por caso sintomático o asintomático. (50)

La mortalidad por COVID-19 está estrechamente relacionada con el desarrollo de complicaciones, alteraciones funcionales y falla orgánica múltiple. Kunutsor y colaboradores reportaron mediante una revisión sistemática y metaanálisis una incidencia de falla cardíaca del 17.6% (IC 95% 14.2-21.2%) seguido de la injuria miocárdica con una frecuencia del 16.3% (IC 95% 11.8-21.3%) y arritmias con 6.2% (IC 95% 1.8-12.3) en 5818 pacientes entre diciembre 2019 y mayo de 2020. (51) Datos más recientes reportan una incidencia agrupada de injuria miocárdica de 17.85% y de falla cardíaca de 22.34%. (52) Respecto a la incidencia de complicaciones renales, Kunutsor y colaboradores reportan que la hipercalemia es la complicación más frecuente con 12.5% (10.1–15.0) de incidencia agrupada en 2-28 días de seguimiento. Posteriormente, la complicación más frecuente fue la injuria renal aguda en un 11.0% (7.4–15.1) y con requerimiento de terapia de reemplazo renal en el 6.8% (1.0–17.0) de los casos. (53)

La infección por SARS-CoV-2 puede manifestarse con compromiso a nivel del sistema nervioso central o periférico. Los síntomas neurológicos a nivel del sistema nervioso periférico pueden ser menores pero frecuentes como la anosmia y la ageusia o manifestaciones más severas como el dolor neuropático o polineuropatías desmielinizantes tipo Guillan-Barré. A nivel central se han reportado asociado a la infección síntomas como mareo, cefalea o compromisos más serios como la alteración del estado de consciencia, episodios convulsivos o ataques cerebrovasculares. (54,55)

A nivel hematológico Al-Samkari y colaboradores desarrollaron un estudio de cohorte retrospectivo multicéntrico con 400 pacientes. Reportaron una frecuencia de 9.5% (IC 95%, 6.8-12.8) para eventos tromboembólicos en general, siendo el más frecuente el tromboembolismo venoso 4.8% (IC 95%, 2.9-7.3), especialmente en el paciente crítico donde su frecuencia aumentaba a 7.6% (IC 95%, 3.9-13.3). La frecuencia general de eventos tromboembólicos fue mayor que la de eventos hemorrágicos los cuales se presentaron en el 4.8% de los casos (IC 95%, 2.9-7.3), correspondiendo el 2.3% (IC 95% 1.0-4.2) a sangrados mayores. (56) Un metaanálisis que incluyó 3342 pacientes con COVID-19 estimó una frecuencia de 16.5% (IC 95% 11.6, 22.9) para tromboembolismo pulmonar y de 14.8% (IC 95% 8.5, 24.5; I² = 0.94) para trombosis venosa profunda. (57)

Aproximadamente el 80 % de los pacientes afectados con COVID-19 son asintomáticos o tienen una enfermedad moderada (26). Se ha reportado una mortalidad de los pacientes con infección por SARS-Cov-2 del 38% para pacientes intrahospitalarios, 59% en pacientes admitidos a unidad de cuidado intensivo y del 80% entre quienes tienen requerimiento ventilación mecánica invasiva. (20) En el metaanálisis de Tan y colaboradores el 76% de los pacientes admitidos a unidad de cuidado intensivo desarrolló síndrome de distrés respiratorio del adulto (SDRA), 70% requirió ventilación mecánica invasiva, 65% soporte vasopresor, 17% requirió terapia de reemplazo renal y el 6.5% fueron llevados a terapia de oxigenación por membrana extracorpórea. (27)

2.3 Síndrome de distrés respiratorio agudo (SDRA)

El síndrome de distrés respiratorio agudo (SDRA) consiste en una falla respiratoria aguda ocasionada por la inflamación, aumento de la permeabilidad capilar y consecuente edematización pulmonar y alveolar que ocasiona una coexistencia de regiones de alveolos colapsados y reclutables y otras regiones no reclutables. A nivel histopatológico se describe inflamación, edema, necrosis y fibrosis alveolar. El edema, la pérdida de surfactante, la consolidación y atelectasia de zonas alveolares llenas de líquido y sangre forman áreas que no son ventiladas correctamente comprometiendo la oxigenación. (58,59) El edema pulmonar incrementa el peso del órgano y la compresión de las regiones posteriores y basales precipitando el colapso y las atelectasias por compresión. La reducción del área pulmonar y alveolar ventilada ocasiona hipoxemia y se relaciona con los hallazgos imagenológicos típicos como los infiltrados pulmonares bilaterales. (60)

La definición de Berlín del SDRA indica que se trata de un cuadro clínico con al menos una semana de evolución consistente en síntomas respiratorios que se acompañan de hallazgos imagenológicos como opacidades bilaterales, la exclusión de causas cardiogénicas o sobrecarga hídrica y la alteración de la oxigenación medida por el índice $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 300$ mm Hg con una Presión de final de espiración positiva PEEP de al menos 5 cm H_2O . (6,61) Los pacientes con SDRA leve, moderado y severo tienen una mortalidad de 27% (IC 95%, 24%-30%), 32% (IC 95% 29%-34%) y 45% (IC 95% 42%-48%) respectivamente; $P < 0.001$). (6)

La mecánica ventilatoria es un proceso que depende de las propiedades físicas de la caja torácica, el tejido pleuro-pulmonar, la contractibilidad de los músculos inspiratorios y parámetros ambientales como la presión barométrica. Durante la fase inspiratoria la presión alveolar y transpulmonar descienden a niveles subatmosféricos lo que permite la ventilación fisiológica. (62) La Presión arterial de oxígeno (PaO_2) se relaciona inversamente con la altitud. A niveles de 2600 m s.n.m. la PaO_2 está alrededor de 60 mmHg. Con un incremento de la altitud a 3650 m s.n.m. la PaO_2 desciende a 54mmHg y llega hasta 43 mmHg en altitudes extremas (5100 m s.n.m.) (15)

La definición clásica de la lesión pulmonar aguda y el SDRA, además de no tener una validación ajustada a la altitud, puede tener unas limitaciones muy importantes, especialmente en locaciones de escasos recursos, ya que incluye parámetros ventilatorios o de gases arteriales que pudieran no estar disponible. Actualmente se recomienda que para sitios que están ubicados a más de 1000 metros sobre el nivel del mar, debe corregirse mediante la ecuación $[\text{PaO}_2/\text{FIO}_2 \times (\text{presión barométrica}/760)]$ ajustando la presión barométrica según el nivel de altitud. (6) La $\text{PaO}_2/\text{FIO}_2$ ha demostrado un adecuado rendimiento para determinar el requerimiento de VMI en pacientes con neumonía adquirida en la comunidad a 2600 m s.n.m. (63)

Dada la poca disponibilidad de recursos en ciertos escenarios para la medición de la $\text{PaO}_2/\text{FIO}_2$ se ha estudiado la correlación del índice de oxigenación SpO_2 (saturación de oxígeno) / FiO_2 (Fracción inspirada de O_2) $\text{SpO}_2/\text{FiO}_2$ con la $\text{PaO}_2/\text{FIO}_2$ para la definición del SDRA y la estadificación del trastorno de la oxigenación. El estudio desarrollado por Rice y colaboradores estimó una correspondencia entre la $\text{SpO}_2/\text{FiO}_2 < 315$ y la $\text{PaO}_2/\text{FIO}_2 < 300$ y entre $\text{SpO}_2/\text{FiO}_2 < 235$ y la $\text{PaO}_2 / \text{FIO}_2 < 200$ para la definición de la severidad del SDRA. Pandharipande et al estimaron puntos de corte de la $\text{SpO}_2/\text{FiO}_2$ de 357 y 214 para una $\text{PaO}_2/\text{FIO}_2$ de 300 y 200 respectivamente. (8,10)

Estas estimaciones han permitido proponer la modificación de Kigali para la definición de SDRA en contexto de escasos recursos. (7) Los métodos de estimación de la PaO_2/FiO_2 a partir de la SpO_2/FiO_2 han sido validados para su aplicación en herramientas clínicas de estratificación de riesgo como el SOFA con un adecuado desempeño. (8) Recientemente Brown et al evaluaron el rendimiento diagnóstico de los métodos de estimación incluyendo modelos lineales, log-lineales y no lineales, encontrando que el método de estimación no lineal podría tener un mejor desempeño para la estimación de la PaO_2/FiO_2 . (64)

Debe resaltarse que estos métodos de estimación y validación han sido desarrollados en poblaciones que residen a < 1000 m s.n.m. Sin embargo, en Bogotá, la SpO_2/FiO_2 ha demostrado ser un predictor sensible para mortalidad y requerimiento de ventilación mecánica en otras condiciones respiratorias como el EPOC. (65) La correlación entre SpO_2/FiO_2 y PaO_2/FiO_2 en altitud se ha estudiado únicamente en modelos animales sometidos a trauma y series despresurización, en los cuales se ha estimado una adecuada correspondencia entre ambos índices. (9)

El SDRA es un síndrome con gran heterogeneidad fisiopatológica y clínica. Las definiciones y estratificación de severidad propuestas en la definición de Berlín buscan facilitar y homogeneizar las definiciones operativas del síndrome. Sin embargo, su rendimiento discriminativo a nivel pronóstico es apenas moderado $AUC = 0.57$ (IC 95% , 0.561- 0.593). Incluso se han descrito subgrupos de mayor riesgo entre las categorías de severidad ya propuestas al incluir algunos indicadores de la función ventilatoria. (6)

Análisis posthoc mostraron la identificación de subgrupos de riesgo, especialmente en el SDRA severo, cuando se incorporaban mediciones como la distensibilidad del sistema respiratorio o el volumen minuto expirado. Los pacientes con menor distensibilidad y menores volúmenes alcanzaron una mortalidad de hasta el 52% (IC 95% 48%-56%). Mientras que los pacientes que no alcanzaban estos criterios, pese a estar en el mismo grupo de severidad definido por la PaO_2 /FiO_2 su mortalidad estuvo alrededor de 37% (IC95% 33-41%). (6)

Se ha establecido una relación fisiopatológica entre los parámetros hematométricos de línea roja y la severidad del SDRA. Durante la instauración del cuadro, el proceso inflamatorio y oxidativo ocasiona modificaciones estructurales a nivel de la membrana eritrocitaria. Específicamente, la peroxidación de lípidos de membrana facilita la entrada de calcio al eritrocito, disminuye los niveles de 2,3 difosfoglicerato,

limita la entrega de O₂ a nivel tisular y promueve la agregación a nivel de los capilares. Por otra parte, la lisis eritrocitaria aumenta los niveles de hemoglobina libre la cual media procesos de vasoconstricción, oxidación y daño endotelial lo cual acentúa la disfunción orgánica. (19)

Pese a la asociación fisiopatológica expuesta, el papel de las concentraciones de hemoglobina en el COVID-19 no son claras. Algunos autores han propuesto incluso, mediante modelos computacionales, que las proteínas estructurales del SARS-CoV2 tienen la capacidad de desplazar el hierro del grupo hemo o competir por el citocromo con una repercusión directa sobre el transporte de oxígeno y la cadena de electrones. Sin embargo, esta hipótesis ha sido discutida y su validez implica una serie de asunciones como por ejemplo la capacidad infectiva del virus por vías alternas al receptor ACE2 como la interacción Spike-CD147 sobre los eritrocitos o la interacción proteína receptor post-hemólisis. (32)

De Martino y colaboradores abordaron este problema estimando las curvas de disociación de la hemoglobina en pacientes con COVID-19 y controles pareados con SDRA. No encontraron diferencias en las curvas estimadas de disociación de la hemoglobina ni en otros marcadores como la LDH; haptoglobina, bilirrubinas, hierro o ferritina. (31) En COVID-19 un metaanálisis reciente estimó una diferencia media ponderada que indicaba que los pacientes con cuadros más severos tendían a tener concentraciones de hemoglobina más bajas. (20)

Existen asociaciones de algunos parámetros hematométricos como el número de células nucleadas de línea roja o el ancho de distribución eritrocitario con la severidad y la duración del cuadro clínico del SDRA. Se ha propuesto que estos son marcadores del daño oxidativo e inflamatorio crónico y agudizado que se relacionan con la mortalidad de la enfermedad. Sin embargo, son estudios pequeños, retrospectivos que tienen limitaciones como el sesgo de selección en las muestras estudiadas. (28,29,66)

2.4 COVID-19 y altitud

Se conoce que a medida que aumenta la altitud, la presión parcial de oxígeno disminuye, esto conlleva a pensar que la hipoxia ambiental en ciudades mayores a 1000m s.n.m. puede desencadenar mecanismos que modifiquen la presentación y los desenlaces de la infección por SARS-CoV-2. Inicialmente, la hipoxia hipobárica asociada a la enfermedad favorece la hipoxemia severa y podría empeorar su pronóstico aumentando la mortalidad. Por otra parte, la exposición crónica

desencadena mecanismos adaptativos que mejoran la entrega y utilización de oxígeno, por lo que se ha argumentado que podría haber cierta resistencia a la hipoxemia, lo que podría contribuir favorablemente al desenlace de la enfermedad. (67) Los estudios disponibles al respecto son escasos y contradictorios. (11–13,68)

Woolcott y colaboradores, abordaron esta problemática en una cohorte retrospectiva de 40168 pacientes y compararon las tasas de mortalidad atribuidas a COVID-19 en poblaciones a distintas alturas en diferentes condados de Estados Unidos y municipios de México. Al realizar el análisis, documentaron que las tasas de mortalidad fueron más altas en los condados de EE. UU ubicados a una elevación de ≥ 2.000 m s.n.m. en comparación con los ubicados a < 1.500 m s.n.m. (12.3 vs 3.2 por 100.000; $p < 0.001$), se observó un comportamiento similar en los municipios de México, con tasas de mortalidad de 5.3 vs 3.9 por 100.000; $p < 0.001$, respectivamente. (11)

También determinaron la asociación entre la altitud y la mortalidad por COVID-19 ajustando los factores de riesgo relacionados con COVID-19 en la población mexicana, encontrando que entre los individuos menores de 65 años el riesgo de muerte fue 36% mayor en aquellos que vivían a ≥ 2.000 m s.n.m. versus aquellos que vivían a < 1.500 m s.n.m. (razón de tasa de incidencia ajustada [TIR]: 1.36; IC 95%, 1.05 –1.78; $p = 0.022$). Adicionalmente se reportó una asociación en la mortalidad general por COVID-19 en hombres donde el riesgo de muerte fue 31% mayor a ≥ 2.000 m versus < 1.500 m (TIR ajustada: 1.31; IC 95%, 1.03-1.66; $p = 0.025$), esta asociación no se observó en las mujeres. (11)

En Perú, Acinelli y Leon-Abarca, evidenciaron una relación inversa entre la altura de residencia y el número de casos y de decesos por cada 100.000 habitantes en las 24 regiones políticas del Perú, donde por cada 500 m de ascenso en las distintas poblaciones peruanas, la tasa de casos por COVID-19 disminuye un 22% y la tasa de fallecidos disminuye un 40%. La relación de casos y muertes por regiones por debajo y encima de los 2.500 m s.n.m. es de 4.5 y 10.9, observando 3.450 versus 774 casos y 76 versus 7 muertes, respectivamente ($p < 0,05$). Es importante observar que por encima de los 2.600 m s.n.m. la mortalidad por COVID-19 se estimó menor de 1/100.000 habitantes ($p < 0,0001$). (69) De igual forma, Arias-Reyes y colaboradores, postularon que la capacidad infectiva del SARS-CoV-2 se disminuye en ciudades a grandes alturas en Bolivia y Ecuador, debido a la aclimatización fisiológica de sus habitantes, y debido a características ambientales particulares. (68)

Escalante y colaboradores, realizaron un estudio ecológico en el cual evaluaron la influencia de la altitud y la densidad de población en la evolución de la tasa de letalidad (CFR) y la prevalencia de COVID-19 en Perú. En concordancia con lo reportado previamente, se documentó una menor prevalencia de la enfermedad en las regiones ubicadas a 2500 m s.n.m. o más. Sin embargo, contradictorio a los hallazgos de Woolcott y colaboradores, en este estudio, la altitud se asoció negativamente con la letalidad del COVID-19 ($\beta = -8.5 \times 10^{-6}$; $p < 0.001$). (11,12)

Se ha postulado que la menor afección de poblaciones a mayor altitud puede estar asociado con factores que disminuyen la transmisión del virus como mayor adherencia a los elementos de protección personal, hipoxia ambiental crónica, radiación ultravioleta, aridez, bajas temperaturas o mejor desenlace clínico como consecuencia de una mayor concentración de hemoglobina para el transporte de O_2 . Sin embargo, los hallazgos no son consistentes en esa dirección. Además, factores como la polución, densidad demográfica, estado socioeconómico, capacidad de respuesta del sistema o polimorfismos genéticos del ACE2, podrían explicar las diferencias observadas entre las poblaciones que residen a diferente altitud. (11–13)

Por su parte, Castagnetto y colaboradores, indagaron los casos de infección por COVID-19 en 535.946 individuos, ubicados a altitudes entre 5 y 4.705 m s.n.m., observaron que a altitudes < 1.000 m s.n.m. existe una relación inversa entre la altitud e infección por COVID-19 ($R^2 = 0.0362$; $p < 0.001$). En el grupo de 1.000 a 2.500 m s.n.m. y > 2500 se observó un $R^2 = 0.0016$ $p = 0.537$ y $R^2 = 0.0027$; $p = 0.120$ respectivamente; mostrando que la asociación no estaba presente en estos grupos de altitud. Además, considerando el coeficiente de determinación (R^2) en el grupo < 1000 m s.n.m. demuestra que la altitud solo puede explicar $\sim 3\%$ de la variabilidad total. Además, al ver el comportamiento de los otros dos grupos de mayor altura los autores consideran que el hallazgo descrito podría tratarse de un falso positivo. (13)

Por lo anterior, los resultados controversiales no permiten establecer con claridad la relación de la altura con la infección, el curso clínico y pronóstico del COVID-19. Aún más, se desconocen las implicaciones fisiopatológicas y pronósticas de los cambios hematológicos adaptativos secundarios a la hipoxia hipobárica en la IRA y el SDRA.

3. HIPÓTESIS

Las características hematométricas y de oxigenación de ingreso se relacionan con la mortalidad de los pacientes con infección respiratoria aguda por SARS-CoV-2 admitidos al Hospital Universitario Mayor entre marzo y julio de 2020.

4. OBJETIVOS

4.1 Objetivo general

Caracterizar los pacientes con infección respiratoria aguda por SARS-CoV-2 según las variables hematométricas y de oxigenación al ingreso y su relación con la mortalidad en el Hospital Universitario Mayor Méderi entre marzo y julio de 2020.

4.2 Objetivos específicos

1. Describir las características sociodemográficas, clínicas y paraclínicas de los pacientes con infección respiratoria aguda por SARS-CoV-2 a 2500 m s.n.m. admitidos al Hospital Universitario Mayor Méderi entre marzo y julio de 2020.
2. Contrastar las variables sociodemográficas, clínicas y paraclínicas de ingreso hospitalario según la mortalidad de los pacientes con infección respiratoria aguda por SARS-CoV-2 admitidos al Hospital Universitario Mayor Méderi entre marzo y julio de 2020.
3. Examinar la relación entre las características hematométricas y de oxigenación con la mortalidad de los pacientes con infección respiratoria aguda por SARS-CoV-2 admitidos al Hospital Universitario Mayor Méderi entre marzo y julio de 2020.

5. METODOLOGÍA

5.1 Enfoque metodológico de la investigación

El enfoque metodológico de esta tesis de grado es cuantitativo. Se realizó un estudio observacional descriptivo con un componente analítico a partir de una fuente secundaria de datos. En el estudio “*Síndrome de Distrés Respiratorio Agudo (SDRA) por SARS-CoV-2 y resultados clínicos a 2500 metros de altura*” se incluyó la cohorte de los primeros mil pacientes que consultaron al Hospital Universitario Mayor Méderi. Se recolectó información sociodemográfica, clínica y paraclínica de ingreso de los registros clínicos y se hizo seguimiento de las transiciones y su estado clínico durante la estancia hospitalaria. En este estudio se describieron las características clínicas y paraclínicas de ingreso y se exploró su relación con la mortalidad en los pacientes con diagnóstico de infección respiratoria aguda por SARS-CoV-2 admitidos al Hospital Universitario Mayor Méderi entre marzo y julio de 2020.

5.2 Tipo de estudio

Estudio observacional descriptivo con componente analítico.

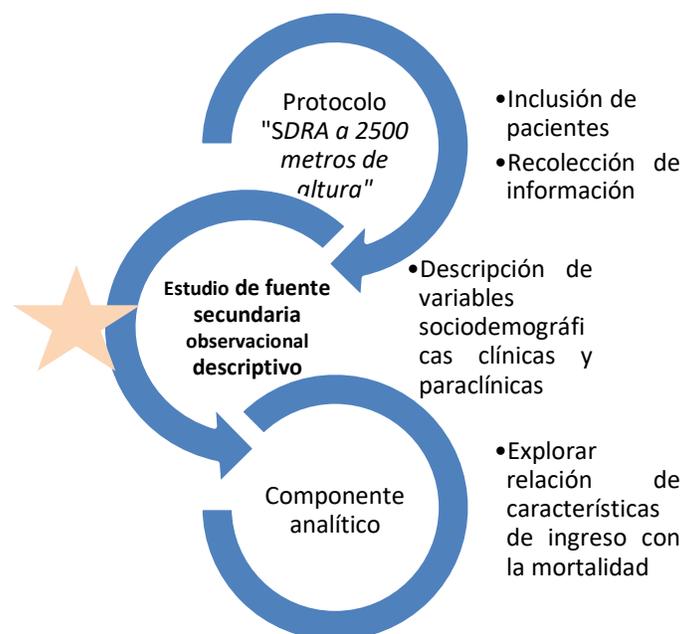


Figura 1 Diagrama de la metodología

5.3 Población

Pacientes con infección respiratoria aguda por SARS-CoV-2 confirmada por RT-PCR o prueba de antígeno atendidos en el Hospital Universitario Mayor Méderi entre marzo y julio 2020.

- Criterios de inclusión

Pacientes mayores de edad que consultaron al Hospital Universitario Mayor Méderi entre marzo y julio de 2020 con prueba diagnóstica (RT-PCR o Antígeno) positivo para SARS-CoV-2.

- Criterios de exclusión

Pacientes con síndromes mielodisplásicos o linfoproliferativos
 Pacientes con historia de síndrome anémicos
 Pacientes que residan permanentemente a < 2500 m s.n.m.

5.4 DISEÑO MUESTRAL

Muestreo no probabilístico accidental o consecutivo.

5.4.1 Tamaño muestral

Se definió un tamaño muestral por conveniencia de acuerdo con los datos registrados en el estudio “*Síndrome de Distrés Respiratorio Agudo (SDRA) por SARS-CoV-2 y resultados clínicos a 2500 metros de altura*”. En dicha base de datos se incluyó la información de los primeros 1000 pacientes que consultaron al Hospital Universitario Mayor Méderi con diagnóstico de infección por SARS-CoV-2. El tamaño muestral definitivo definido a conveniencia fue determinado tras la aplicación de los criterios de inclusión y exclusión.

5.5 DESCRIPCIÓN DE LAS VARIABLES

5.5.1 Diagrama de variables

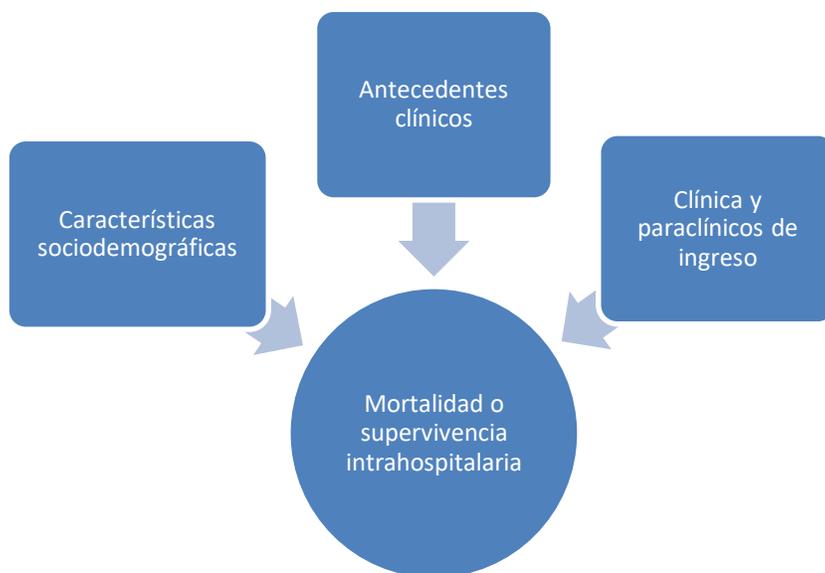


Figura 2 Diagrama de variables

5.5.2 Tabla de variables

Ver anexo No. 1

5.6 Técnicas de recolección de información

5.6.1 Fuentes de información

Este estudio se realizó mediante una fuente de datos secundaria. En el estudio “*Síndrome de Distrés Respiratorio Agudo (SDRA) por SARS-CoV-2 y resultados clínicos a 2500 metros de altura*” se realizó la inclusión, registro y seguimiento de los pacientes con diagnóstico de infección por SARS-CoV-2 durante la estancia hospitalaria. Dicha información fue obtenida de los registros clínicos de cada paciente y registrada en la plataforma Caspio por los investigadores del proyecto involucrando espacios de investigación formativa con el semillero de investigación clínica. Para el presente estudio se hizo un corte de la información registrada de los pacientes que ingresaron a la institución hasta julio de 2020. Dicha base de datos fue anonimizada de forma irreversible para la ejecución de este proyecto. A cada sujeto se le asignó consecutivamente un número entre 10001 y 1000_n como identificador anónimo. La reversibilidad de la información de identificación la conservará únicamente el investigador principal del protocolo SDRA con el fin de continuar la ejecución de dicho estudio.

5.6.2 Instrumento de recolección de información

Para el desarrollo del presente estudio no se recolectó información adicional a la que se encuentra registrada en la plataforma Caspio del estudio “*Síndrome de Distrés Respiratorio Agudo (SDRA) por SARS-CoV-2 y resultados clínicos a 2500 metros de altura*”.

5.6.3 Proceso de obtención de la información (qué, quién, cómo, cuándo)

El registro de información en la base de datos estuvo a cargo de los investigadores del proyecto “*Síndrome de Distrés Respiratorio Agudo (SDRA) por SARS-CoV-2 y resultados clínicos a 2500 metros de altura*” y se asoció a actividades de investigación formativa en el semillero de investigación clínica. Los investigadores

del proyecto de SDRA han sido tutores temático y metodológico de este protocolo. Los investigadores del trabajo de grado fueron los encargados de conducir los análisis propuestos con información anonimizada de forma irreversible y dirigida específicamente a los objetivos propuestos. Los resultados obtenidos serán presentados y discutidos con los tutores del estudio y en los espacios de investigación formativa del semillero de investigación clínica.

5.7 Prueba piloto

No se realizó prueba piloto en este estudio.

5.8 Control de errores y sesgos

Sesgo de selección

En el presente estudio se trabajó con una fuente secundaria de información que proviene de una población intrahospitalaria seleccionada mediante un muestreo no probabilístico consecutivo y con un tamaño muestral por conveniencia, definido por la disponibilidad de información. En consecuencia, se identificó un sesgo de selección lo que indica que las conclusiones del estudio no son necesariamente extrapolables a una población más amplia, sino que describieron el fenómeno de interés en la población de estudio especificada. Es posible que se encuentren representados algunos subgrupos poblacionales como los que tienen menor severidad de la enfermedad y no requirieron observación intrahospitalaria.

Sesgo de información

Dado que se trató de un estudio de fuente secundaria es importante señalar que los datos provienen de registros clínicos, por lo que no se controló la medición de cada variable mediante un cuestionario estructurado, sino que estas provenían de la atención médica. Por lo tanto, están sujetos a una variabilidad inter observador y fueron dirigidas por el criterio clínico del médico tratante por lo que existe un riesgo de sesgo de información. Adicionalmente estuvo presente el sesgo de recuerdo durante la anamnesis para el registro en la historia clínica.

Durante el proceso de registro de información en el estudio se realizó un control de la calidad de los datos. Para este proceso, se establecieron reglas de validación de los datos las cuales consistieron en límites teóricos (mínimo y máximo) para variables cuantitativas y relaciones condicionales entre variables cualitativas con dependencia o exclusión implícita entre ellas (Ej. sexo masculino y embarazo). Los

datos fueron evaluados constantemente durante su digitación aplicando estas reglas de validación, retroalimentando al equipo de investigación y corregidos en los casos de error. Se revisaron adicionalmente los valores extremos incluidos en los límites teóricos y fueron verificados en la fuente de información del estudio principal (historia clínica).

Sesgo de confusión

Al explorar la asociación entre las características hematométricas, la oxigenación y los desenlaces de mortalidad en pacientes con IRA por SARS-CoV-2 pudo haber lugar a efectos de confusión por variables conocidas como factores pronósticos de la enfermedad. Entre estas se destacan la edad, el sexo o la presencia de enfermedades crónicas. Estas variables fueron tenidas en cuenta e incorporadas en el análisis exploratorio multivariado para el control de un posible efecto de confusión.

5.9 Técnicas de procesamiento y análisis de los datos

Se utilizaron medidas de estadística descriptiva según el tipo de variable, se presentaron frecuencias absolutas y relativas para las variables categóricas, y medidas de tendencia central, dispersión y posición para las variables cuantitativas. Se aplicó la prueba de Shapiro-Wilk para determinar la distribución normal o no normal de los datos según los grupos del desenlace mortalidad.

Para contrastar las características sociodemográficas clínicas y paraclínicas de ingreso hospitalario se presentaron para cada condición de egreso (vivo o muerto) las frecuencias relativas, mediana y rango intercuartílico según la naturaleza de la variable. Adicionalmente se aplicaron pruebas de hipótesis exploratorias. Específicamente se usó la prueba chi-cuadro, la diferencia de proporciones en variables categóricas y la U de Mann-Whitney para las diferencias de medianas en variables cuantitativas.

Para examinar la relación entre las características hematométricas y de oxigenación con la mortalidad de los pacientes con IRA por SARS-CoV-2 admitidos al HUM Méderi entre marzo y julio de 2020 se realizaron modelos estadísticos multivariados. Se realizó un modelo de regresión logística, para esta modelación se implementó el proceso propuesto por Hosmer, Lemeshow y Sturdivant para una selección con propósito de las variables.

Este procedimiento para el modelamiento consta de siete pasos. Inicia por los análisis bivariados (Paso 1) como fueron explicados previamente, a partir de estos análisis se seleccionaron variables por relevancia clínica y/o estadística a un nivel

de significancia de 0.25 y se ajustó un modelo multivariado con ellas. De allí se seleccionaron variables significativas a nivel de 0.05 para ajustar un nuevo modelo (Paso 2). Con este modelo reducido, se evaluó la posibilidad de efectos de confusión acorde con la definición de un factor de tal clase y valorando el cambio en la magnitud del coeficiente $> 20\%$ (Paso 3).

A continuación, se evaluaron aquellas variables inicialmente no incluidas en el modelo multivariado por no estar asociadas a la mortalidad, tras este paso se llegó al modelo de efectos principales preliminar (Paso 4). Con el modelo de efectos principales preliminar se evaluó para cada variable cuantitativa incluida en el modelo el supuesto de linealidad. En función de los hallazgos que se describirán en este trabajo se exploró la aplicación de modelos estadísticos alternos (modelos aditivos generalizados y árboles de clasificación) que permitieron analizar las relaciones de interés en este estudio (Paso 5). Posteriormente se evaluó la presencia de interacciones entre las variables (Paso 6) y finalmente se evaluó la bondad de ajuste, significancia y concurvidad del modelo (Paso 7). (70,71) Los análisis estadísticos fueron desarrollados en el Software libre R V. 4.0.2.

5.10 Divulgación de resultados

Para la divulgación de los resultados obtenidos se escribió un artículo científico de investigación original el cuál fue sometido y será publicado en una revista indexada. Adicionalmente, el presente trabajo de grado fue entregado al repositorio de la Universidad del Rosario para su archivo.

6. CONSIDERACIONES ÉTICAS

6.1 Categoría de la investigación

Se decidió clasificar el riesgo de este proyecto como una investigación sin riesgo según la resolución 8430 de 1993 ya que implica el uso de datos desde fuentes secundarias anonimizadas y su análisis mediante la aplicación herramientas bioinformáticas y software de análisis estadístico que no condicionó ningún perjuicio ni para los sujetos de investigación, sus datos o los investigadores.

6.2 Población sujeta de investigación

El presente estudio trabajo con la información clínica y paraclínica de los primeros 1000 pacientes que consultaron al Hospital Universitario Mayor Méderi con diagnóstico de infección por SARS-CoV-2 y fueron incluidos en el estudio "*Síndrome de Distrés Respiratorio Agudo (SDRA) por SARS-CoV-2 y resultados clínicos a 2500 metros de altura*". Se tuvo acceso a los datos anonimizados que protegen la confidencialidad de los sujetos de investigación del estudio. Dado que, los datos fueron recogidos de manera previa en un contexto clínico, no se requirió contactar al paciente ni recolectar información nueva lo cual minimizó los riesgos físicos, psicológicos o sociales de su inclusión en el proyecto. No se abordó población vulnerable.

6.3 Proceso de obtención del consentimiento informado

Para la ejecución de este estudio los datos fueron anonimizados de forma irreversible para los investigadores del presente estudio y en él no se registró información adicional. El proceso de consentimiento corresponde al del estudio "*Síndrome de Distrés Respiratorio Agudo (SDRA) por SARS-CoV-2 y resultados clínicos a 2500 metros de altura*" que cuenta con aprobación del Comité de Ética en Investigación y el Centro de Investigaciones de Méderi. Este proyecto se encuentra en ejecución en esta institución, sus investigadores han sido tutores de este estudio y el mismo contempla el uso del consentimiento de ingreso a la institución para el manejo de la información, recopilación y uso de datos. Se adjunta el consentimiento informado de ingreso a la institución.

6.4 Uso de datos personales

No se manipuló información personal durante el presente estudio dado que se trabajó con una base de datos que se encuentra anonimizada. A esta base de datos tuvieron acceso los investigadores y tutores en el marco de la ejecución de este proyecto.

6.5 Riesgos y beneficios

Dado que se trata de un estudio que implica consultar fuentes de datos retrospectivas y el uso de análisis estadístico de datos ya disponibles, consideramos que no existen riesgos significativos a considerar durante la realización de este estudio. El equipo investigador no estuvo expuesto a patógenos o material biológico. La disposición de información ya recolectada no representó ningún riesgo para los sujetos de investigación y sus datos fueron protegidos mediante la anonimización de los registros. Los participantes del estudio no recibieron ningún tipo de remuneración económica o beneficio clínico por haber sido incluidos en el estudio. Como principal beneficio del uso de esta información se generó una contribución a la generación de nuevo conocimiento epidemiológico nacional. El presente protocolo fue sometido al comité de ética de la Escuela de Medicina y Ciencias de la Salud de la Universidad del Rosario.

6.6 Titularidad de la información y los productos

La autoría de los productos de investigación generados del presente protocolo de investigación se definió de acuerdo con los criterios del International Committee of Medical Journal Editors. Consideramos que el presente estudio de investigación se acoge a las directrices establecidas en la declaración de Helsinki de Fortaleza Brasil del año 2013 y las pautas éticas internacionales para la investigación médica como principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos. Se desarrolló en el marco de la Ley 23 de 1981 código de Ética Médica en Colombia y a las disposiciones de la Asociación Médica Mundial en lo referente a procesos de investigación.

7. RESULTADOS

7.1 Definición de la muestra de estudio

La base de datos del estudio SDRA contaba con 1000 pacientes con infección confirmada por SARS-CoV-2 atendidos en el Hospital Universitario Mayor Méderi entre marzo y julio de 2020. De estos 1000 pacientes 457 fueron excluidos del análisis. Estas exclusiones se dieron porque 447 de ellos no tenían registro de hemograma de ingreso, ya que fueron pacientes que no requirieron observación intrahospitalaria y su manejo fue ambulatorio, 3 pacientes no tenían registro de Fio2, 4 tenían historia de anemia, 1 de leucemia, 1 de linfoma no hodking y 1 residía en Fusagasugá a 1750 m s.n.m; esto resultó en un tamaño muestral final de 643 pacientes.

7.2 Características sociodemográficas, clínicas y paraclínicas de los pacientes

Tabla 1 Medidas de frecuencia absoluta y relativa de características demográficas

Variable	N=643	%
Sexo		
Femenino	305	47.43%
Masculino	338	52.56%
Tabaquismo		
Fumador	13	2.04%
Exfumador	40	6.29%
No fumador	582	91.65%
Desconocido	8	1.25%
<u>Antecedente médico</u>	Sí	
Hipertensión	Sí 230	35.76%
Dislipidemia	Sí 14	2.17%
Enfermedad coronaria	Sí 31	4.82%
Falla cardíaca	Sí 25	3.88%
Asma	Sí 9	1.39%
EPOC	Sí 58	9.02%
Diabetes	Sí 117	18.04%
Enfermedad cerebrovascular	Sí 14	2.17%
Fibrilación auricular	Sí 19	2.95%
Enfermedad renal	Sí 38	5.90%
Enfermedad hepática	Sí 4	0.62%
Enfermedad autoinmune	Sí 15	2.33%
Hipotiroidismo	Sí 84	13.06%

VIH	Sí 8	1.24%
Enfermedad psiquiátrica	Sí 12	1.86%
Condición de egreso	Vivo 520	80.87%
	Fallecido 123	19.12%

La muestra de pacientes con infección respiratoria aguda por SARS-CoV-2 que ingresó al hospital Universitario Mayor Méderi entre marzo y julio de 2020 estuvo compuesta en un 52.56% por hombres. Las comorbilidades más frecuentes encontradas en este grupo de pacientes fueron la hipertensión que la padecía el 35.76% de los pacientes, seguido de diabetes (18.04%), EPOC (9.02%) y enfermedad renal crónica (5.90%). La mortalidad en la muestra de pacientes estudiados fue del 19.12% para una incidencia acumulada de 95.6 por cada 500 pacientes admitidos. En la tabla 1 se presentaron las medidas de frecuencia absoluta y relativa de las características demográficas como el sexo y los antecedentes médicos de los pacientes incluidos en el estudio.

En la tabla 2 se resumieron los signos vitales y valores hematométricos de ingreso de los pacientes admitidos al Hospital Universitario Mayor Méderi con infección respiratoria aguda por SARS-CoV-2. Se presentaron medidas de tendencia central, dispersión y posición. Adicionalmente para cada variable cuantitativa se aplicó la prueba de normalidad y se muestra su respectivo valor p.

La media (DE) de la edad en la muestra de pacientes fue de 58.63 (17.84). El paciente más joven tenía 19 años y el más anciano fue un centenario. El 50% de los pacientes tenía edad entre 46 y 73 años, valores que corresponden al percentil 25 y 75 respectivamente. La mediana o percentil 50 fue de 60 años. En este caso, el valor $p < 0.05$ indica que los datos observados son atípicos bajo un modelo estadístico que asume que la hipótesis nula de normalidad de los datos es cierta. Por lo tanto, se rechazó la hipótesis nula de normalidad. Se presentaron en los análisis bivariados mediante la mediana y rango intercuartílico.

Tabla 2 Datos de ingreso pacientes Hospital Universitario Mayor Méderi

Variable	Media (DE)	Mediana (RIQ)	Mínimo-Máximo	Valor p
Edad	58.63 (17.84)	60 (46-73)	19-100	5.2596E-07
Presión arterial sistólica	129.84 (22.07)	128 (116-141)	52-221	1.1738E-09
Presión arterial diastólica	74.46 (13.04)	75 (66-83)	10-115	0.0003491

Variable	Media (DE)	Mediana (RIQ)	Mínimo-Máximo	Valor p
Presión arterial media	92.90 (14.33)	92 (83.7-101.9)	36.7-146.0	0.001362858
Frecuencia cardiaca	94.57 (17.57)	95 (82-106.5)	48-152	0.1597605
Frecuencia respiratoria	20.14 (3.71)	20 (18-20)	2-48	2.5593E-32
Temperatura	36.76 (0.88)	36.5 (36.2-37.1)	34.5-39.8	1.7331E-20
Fracción inspirada de O ₂	23.84 (8.1)	21 (21-21)	21-100	5.2523E-43
Saturación arterial de O ₂	87.37 (10.16)	90 (86-93)	22-99	1.6151E-34
IMC	27.34 (5.37)	26.6 (23.6-30.1)	15.1-53.4	2.2417E-13
SpO ₂ /FiO ₂	391.5 (73.34)	419 (359.5-438)	78-467	1.5813E-28
Leucocitos absolutos	8.00 (3.94)	7.11 (5.29-9.71)	1.33-29.34	3.1021E-21
Eritrocitos absolutos	5.01 (0.74)	5.04 (4.64-5.48)	0.81-7.49	1.4829E-11
Linfocitos absolutos	1.30 (0.94)	1.18 (0.82-1.56)	0.14-18.92	1.1021E-37
Neutrófilos absolutos	6.04 (3.75)	4.96 (3.45-7.73)	0.72-25.56	7.6179E-22
Concentración de hemoglobina	14.60 (2.17)	14.8 (13.5-15.9)	3.2-23.1	2.7815E-10
Hematocrito	44.00 (6.14)	44.4 (40.7-47.5)	9.3-68.8	1.2885E-11
Volumen corpuscular medio	87.89 (5.38)	87.8 (85-91)	46.3-122.7	2.4676E-19
Plaquetas	234.74 (93.79)	221 (177-273)	5-656	1.13898E-16
Porcentaje de neutrófilos	71.88 (14.05)	74.4 (62.4-83.2)	12.9-97.4	7.4483E-13
Porcentaje de basófilos	0.29 (0.26)	0.2 (0.1-0.4)	0-2	2.7118E-27
Porcentaje de linfocitos	19.21 (11.65)	16.7 (10.2-26.35)	0.4-96	2.6211E-15
Porcentaje de monocitos	7.88 (4.81)	7.3 (4.8-10)	0.24-71	6.0664E-29
Porcentaje de eosinófilos	0.54 (1.36)	0.1 (0-0.5)	0-19	1.887E-41
Relación Neutrófilos/Linfocitos	6.4(7.6)	4.4(2.3-8.1)	0.4-114.25	1.8143E-37

Respecto a los signos vitales de ingreso de los pacientes se describe el promedio de presión arterial media de 92.9 (14.33) mmHg, frecuencia cardiaca 95.5 (17.5)

latidos por minuto y frecuencia respiratoria de 20.1 (3.7) respiraciones por minuto. El índice de oxigenación SpO_2/FiO_2 tuvo una media de 391.5 (74.3). En cuanto al índice de masa corporal, el 50% de los pacientes estuvo entre 23.6 y 30.1 Kg/m².

Respecto a los valores de hemograma de ingreso, los leucocitos tuvieron como valor promedio (DE) $8 (3.94) \times 10^3$ células/uL con valor mínimo de 1.33 y máximo de 29.3×10^3 células/uL. Las concentraciones relativas de las diferentes líneas leucocitarias demostraron un promedio de 71.8 (14) % de neutrófilos y 19.21 (11.65) % de linfocitos. La concentración de hemoglobina tuvo una mediana de 14.8 g/dL, el 50% de la población tenía valores inferiores a este. Se calculó la relación entre los valores absolutos de neutrófilos y linfocitos. Esta relación tuvo una media (DE) de 6.4(7.6) y una mediana (RIQ) de 4.4(2.3-8.1).

7.3 Variables sociodemográficas, clínicas y paraclínicas de ingreso hospitalario según su condición al egreso

Tabla 3 Características de pacientes según condición al egreso

Variable	Vivo (n = 520)	Fallecido (n = 123)	Valor p
Sexo n (%)			
Femenino	260 (50%)	45 (37%)	0.0099099
Masculino	260 (50%)	78 (63%)	
Edad Mediana (Rango IQ)	57 (42-69)	74 (62.5-82)	2.2003E-17
Tabaquismo n (%)			
Fumador	12 (2%)	2 (1%)	0.23245534
Exfumador	29 (6%)	11 (9%)	
No fumador	472 (92%)	109 (90%)	
Antecedentes médicos n (%)			
Hipertensión	156 (30.0%)	74 (60.2%)	6.7643E-10
Dislipidemia	8 (1.5%)	6 (4.9%)	0.05253338
Enfermedad coronaria*	25 (4.8%)	6 (4.9%)	1
Falla cardiaca	18 (3.5%)	7 (5.7%)	0.372956649
Asma	8 (1.5%)	1 (0.8%)	0.849977339
EPOC	31 (6.0%)	27 (22.0%)	6.97459E-08
Diabetes	86 (16.5%)	30 (24.4%)	0.0566285
Enfermedad cerebrovascular*	9 (1.7%)	5 (4.1%)	0.21067504
Fibrilación auricular	13 (2.5%)	6 (4.9%)	0.26935789

Variable	Vivo (n = 520)	Fallecido (n = 123)	Valor p
Enfermedad renal	21 (4.0%)	17 (13.8%)	8.6732E-05
Enfermedad hepática	4 (0.8%)	1(0.0%)	0.73525847
Enfermedad autoinmune	10 (1.9%)	5 (4.1%)	0.27873561
Hipotiroidismo	62 (11.9%)	22 (17.9%)	0.10609369
VIH	7 (1.3%)	1 (0.8%)	0.97811535
Enfermedad psiquiátrica*	10 (1.9%)	2 (1.6%)	1
<u>Signos vitales y hemograma de ingreso: Mediana (Rango IQ)</u>			
Presión arterial sistólica	127 (115-140)	131 (119-145)	0.0734791
Presión arterial diastólica	75 (66-84)	72 (63-82)	0.09583034
Presión arterial media	92 (83.6-101.6)	92.1 (82.4-102.6)	0.85007152 1
Frecuencia cardíaca	95 (82-106)	97 (80.5-109.5)	0.51622047
Frecuencia respiratoria	20 (18-20)	20 (18-22.5)	0.00146332
Temperatura	36.5 (36.2-37.1)	36.5 (36.1-37.05)	0.19240053
Fracción inspirada de O₂	21 (21-21)	21 (21-28)	4.8852E-06
Saturación arterial de O₂	91 (87-94)	88 (78-91)	4.8852E-06
SpO₂/FiO₂	424 (386-443)	352 (286.5-426.5)	4.8056E-12
IMC	26.7 (24-30.1)	25.7 (23.1-29.3)	0.17851151 7
Leucocitos absolutos	6.6 (5.23-8.97)	8.62(6.43.11.72)	6.2695E-07
Eritrocitos absolutos	5.06(4.69-5.48)	4.93(4.17-5.48)	0.01916522
Linfocitos absolutos	1.23(0.9-1.62)	0.88(0.60-1.33)	5.9315E-09
Neutrófilos absolutos	4.56 (3.3-7)	6.82 (4.5-9.85)	8.3993E-09
Concentración de hemoglobina	14.9 (13.7-15.9)	14.1 (12.5-15.8)	0.01101855
Hematocrito	44.5 (41.3-47.5)	43 (38.2-47.8)	0.05160715
Volumen corpuscular medio	87.7 (84.9-90.9)	88 (85.2-91.6)	0.10087274
Plaquetas	223.5 (178-272)	209 (160.5-277.5)	0.17929773
Porcentaje de neutrófilos	71.9 (60.6-81.3)	83.2 (75.1-88,3)	4.6688E-13
Porcentaje de basófilos	0.2(0.1-0.4)	0.2(0.1-0.4)	0.59690563

Variable	Vivo (n = 520)	Fallecido (n = 123)	Valor p
Porcentaje de linfocitos	18.5 (11.5-27.8)	9.8 (6.85-16)	5.1527E-14
Porcentaje de monocitos	7.6 (5.1-10.3)	5.7 (4.05- 8.4)	5.6663E-06
Porcentaje de eosinófilos	0.1 (0-0.5)	0 (0-0.3)	0.00224451
Relación Neutrófilos/Linfocitos	3.91(2.2-7.1)	8(4.6-12.9)	6.509E-14

En la tabla 3 se presenta las características sociodemográficas clínicas y paraclínicas de los pacientes según su condición de egreso y se muestra el valor p de pruebas de hipótesis exploratorias para la comparación de proporciones y de medianas. De los 643 pacientes, 123 fallecieron y 520 egresaron vivos. La edad mediana (RIQ) de los fallecidos fue de 74 (62.5-82) y de los que sobrevivieron de 57 (42-69) con una diferencia significativa (Valor p = 2.2003E-17).

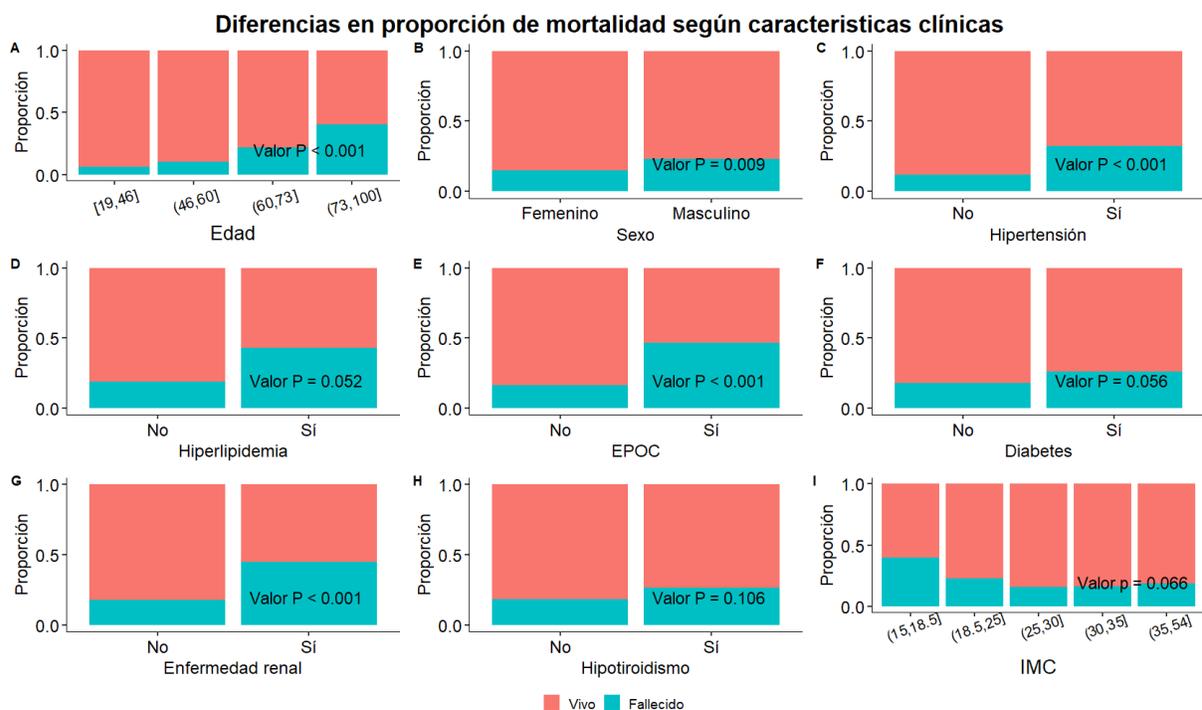


Figura 3 Diferencias de proporción de mortalidad según características clínicas

En la figura 3 se puede observar algunas de las comparaciones de proporciones hechas. Se observa un efecto dosis respuesta con el incremento de la edad categorizada, también se muestra la diferencia de proporciones de mortalidad por sexo con mayor mortalidad en los hombres. Adicionalmente se encontraron diferencias significativas en la proporción de pacientes hipertensos (30% vs 60.2%

$p = 6.7643E-10$), con EPOC (6% vs 22% $p = 6.97459E-08$) y enfermedad renal (4% vs 13.8% $p = 8.6732E-05$), entre los pacientes que egresaron vivos y los que fallecieron respectivamente.

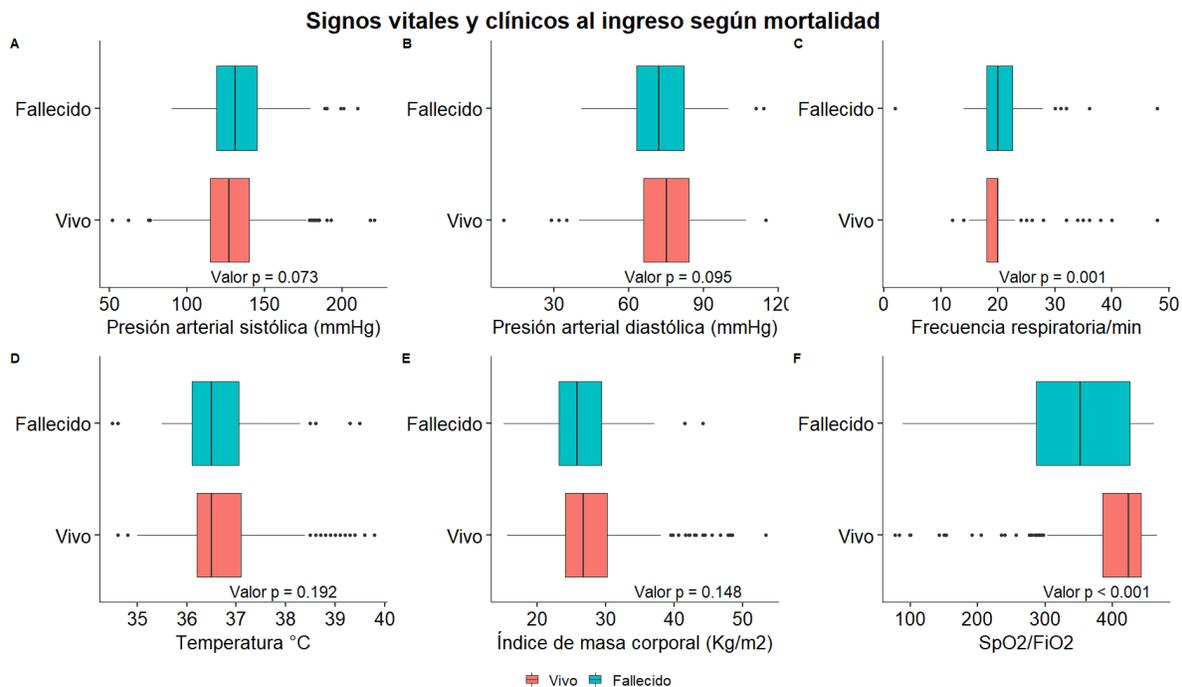


Figura 4 Signos vitales y clínicos al ingreso según mortalidad

En la figura 4 se muestran diagramas de cajas y bigotes de algunos de los contrastes de medianas expuestos en la tabla 3. En cuanto a los signos vitales se identificó una mediana de presión arterial media de 92 (83.6-101.6) y 92.1 (82.4-102.6) para los pacientes que sobrevivieron y los que fallecieron respectivamente, sin diferencias estadísticamente significativas. Tampoco se encontraron diferencias en la frecuencia cardíaca, en la temperatura ni en el IMC. Hubo una diferencia estadísticamente significativa en las medianas (RIQ) del índice de oxigenación $\text{SpO}_2/\text{FiO}_2$ siendo 424 (386-443) y 352 (286-426) $p = 4.8056E-12$ para los pacientes con egreso vivo y para los fallecidos respectivamente.

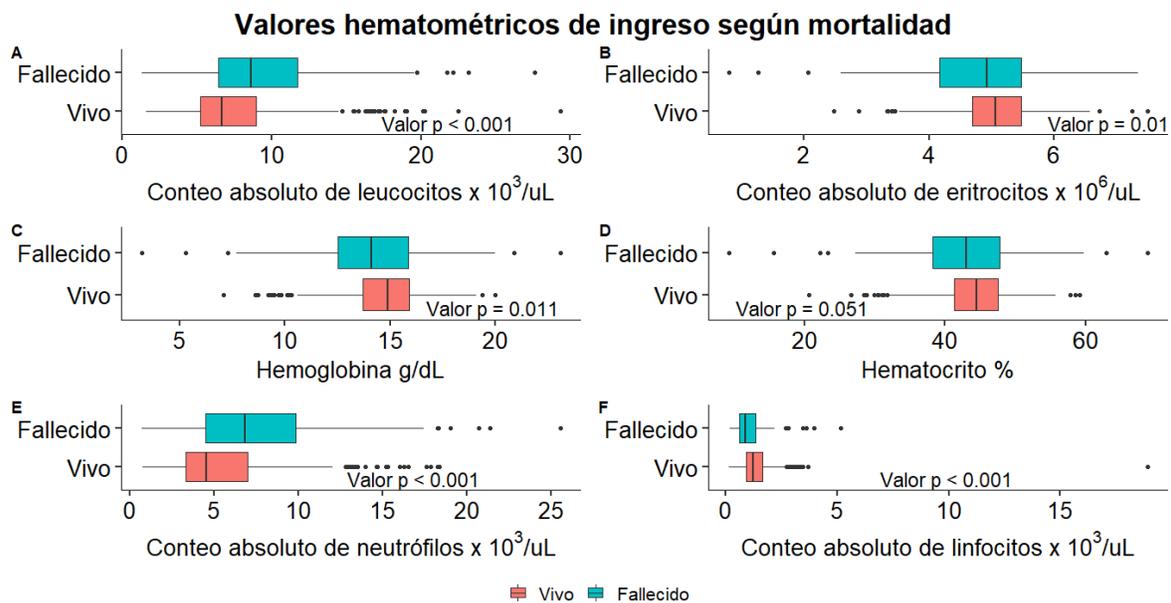


Figura 5 Valores hematométricos de ingreso según mortalidad.

De igual forma, en la figura 5 se puede observar la comparación de medianas (RIQ) para los valores de hemograma de ingreso de los pacientes con infección respiratoria aguda por SARS-CoV-2. Es interesante observar cómo los pacientes que fallecieron presentaban una mayor mediana (RIQ) en los leucocitos absolutos de ingreso 8.62(6.43-11.72) vs 6.6 (5.23-8.97) x 10³ células/uL (p = 6.2695E-07) y a su vez con mayores conteos absolutos de neutrófilos 6.82 (4.5-9.85) vs 4.56 (3.3-7) x 10³ células/uL (p = 8.3993E-09) pero menores valores absolutos de linfocitos 0.88(0.60-1.33) vs 1.23(0.9-1.62) x 10³ células/uL (p = 5.9315E-09) comparados con los pacientes vivos al egreso.

Por su parte, los valores hematométricos de línea roja como el conteo absoluto de eritrocitos, la concentración de hemoglobina y el hematocrito coincidieron en mostrar un menor valor mediano en el grupo de pacientes fallecidos comparado con quienes egresaron vivos. Específicamente la mediana (RIQ) de hemoglobina fue de 14.9 (13.7-15.9) vs 14.1 (12.5-15.8) con una diferencia estadísticamente significativa (p =0.01101855). De igual forma hubo diferencias estadísticamente significativas en la mediana del conteo absoluto de glóbulos rojos con 5.06(4.69-5.48) vs 4.93(4.17-5.48) x 10⁶ células/uL (p = 0.01916522); mientras que el hematocrito no superó el límite de la significancia estadística con una mediana de 44.5 (41.3-47.5) vs 43 (38.2-47.8) (p =0.05160715) para los sobrevivientes y los fallecidos respectivamente.

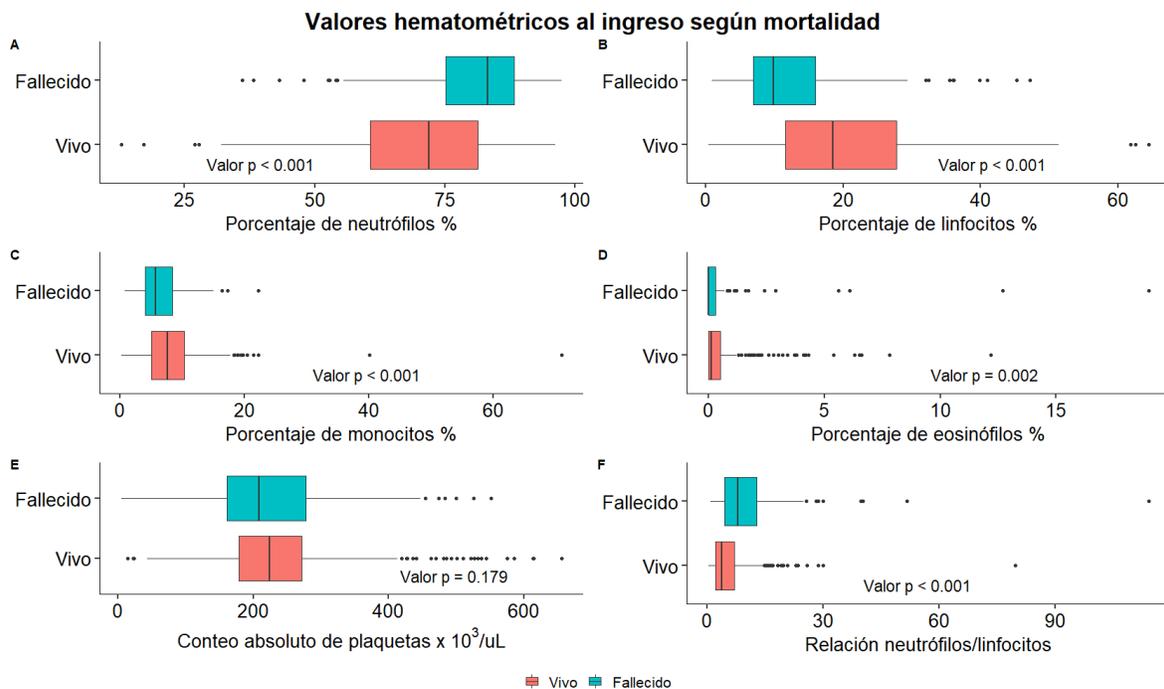


Figura 6 Valores hematométricos porcentuales al ingreso según mortalidad.

En cuanto a los valores porcentuales de las líneas leucocitarias expuestos en la figura 6 se observa una diferencia en la cantidad relativa de neutrófilos, siendo mayor la mediana porcentual de neutrófilos en los fallecidos 83.2% (75.1-88.3) que en los vivos 71.9% (60.6-81.3) ($p = 4.6688E-13$). Por el contrario, la mediana del porcentaje de linfocitos fue mayor en los sobrevivientes que aquellos pacientes que fallecieron 18.5% (11.5-27.8) vs 9.8% (6.85-16) ($p = 5.1527E-14$). Adicionalmente se identificaron diferencias estadísticamente significativas para el porcentaje de eosinófilos, monocitos 7.6% (5.1-10.3) vs 5.7% (4.05- 8.4) y en el cociente de los valores absolutos de neutrófilos y linfocitos 3.91(2.2-7.1) vs 8 (4.6-12.9) ($p = 6.509E-14$). No hubo diferencias estadísticamente significativas en los valores medianos de plaquetas 223.5 (178-272) x 10³ células/uL vs 209 (160.5-277.5) x 10³ células/uL ($p=0.17929773$).

7.4 Relación entre las características hematométricas y de oxigenación con la mortalidad

Acorde con los resultados expuestos del análisis bivariado se inició el análisis multivariado siguiendo los pasos propuestos en el apartado metodológico para la selección de variables del modelo. En el proceso se identificaron como variables con asociación independiente a la mortalidad la edad, el sexo, la historia de hipertensión arterial, los valores del índice de oxigenación SpO₂/FiO₂ y la concentración de hemoglobina al ingreso (g/dL).

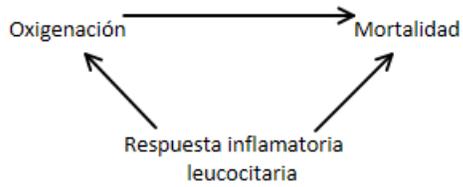


Figura 7 Diagrama de confusión de la respuesta inflamatoria en el efecto de la oxigenación sobre la mortalidad

Durante la construcción del modelo se identificó que los valores hematométricos leucocitarios se comportaban como un factor de confusión del efecto de la SpO_2/FiO_2 como se ilustra en la figura 7 y ocasionando una variación del coeficiente de regresión $>20\%$ en el ajuste del modelo de regresión. Considerando lo anterior, se incluyó en el modelo la relación neutrófilos/leucocitos.

Tras definir el modelo de efectos principales preliminar que incluyó las variables previamente mencionadas, se procedió a evaluar el supuesto de linealidad de las covariables cuantitativas con el desenlace. En la figura 8 se muestran diagramas con funciones suavizadas por regresiones locales que permiten evaluar visualmente el supuesto de linealidad. La edad aparenta tener una relación aproximadamente lineal con el desenlace de mortalidad, sin embargo, el índice de oxigenación, la concentración de hemoglobina y el cociente entre neutrófilos y linfocitos mostraron relaciones que no tenían comportamiento lineal.

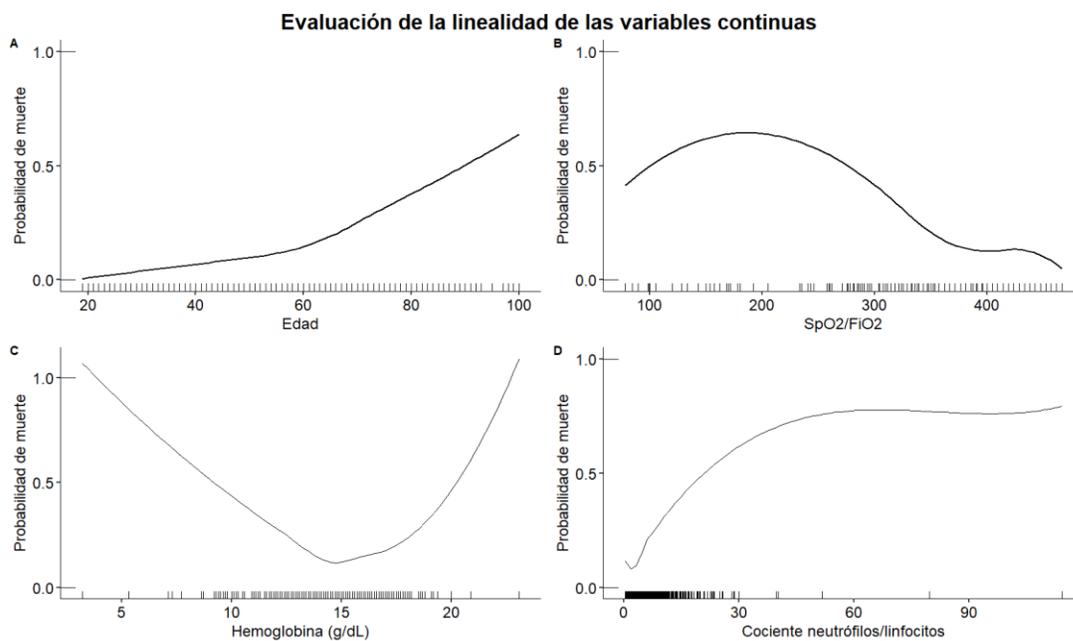


Figura 8 Evaluación de linealidad de las variables continuas con el desenlace condición de egreso

Ante este escenario de transgresión del supuesto de linealidad del modelo de regresión logística y considerando el valor de las variables en su naturaleza cuantitativa en la práctica clínica, se optó por explorar un modelo aditivo generalizado. Este modelo permitió incorporar términos lineales como la edad, sexo e historia de hipertensión y adicionalmente estimó funciones no paramétricas suavizadas para la relación entre las variables cuantitativas y la mortalidad.

De forma general, el uso de términos de regresión suavizados, en lugar de hallar un único coeficiente de regresión para la variable independiente, estima una serie de funciones base en diferentes intervalos de la variable y que en conjunto describen la forma de la relación con la variable dependiente. De esta forma los modelos aditivos generalizados permiten tener en cuenta las relaciones no lineales como las que se han identificado en este estudio. Para los modelos multivariados se centraron las variables cuantitativas a sus respectivos valores promedio.

Tabla 4 Modelo aditivo generalizado: términos lineales

Variable	Coefficiente	Error Estándar	Valor Z	Valor p	Odds Ratio	Límite inferior 95%	Límite superior IC 95%
(Intercepto)	-2.661	0.265	-10.058	8.4531E-24			
EdadC	0.044	0.009	4.821	1.4271E-06	1.05	1.03	1.06
SexoMasculino	0.783	0.272	2.879	0.00399138	2.19	1.28	3.73
HipertensiónSi	0.611	0.257	2.380	0.0173109	1.84	1.11	3.05

En la tabla 4 se presentaron los resultados de los términos lineales incluidos en el modelo aditivo generalizado. En estos casos es posible la estimación directa de los coeficientes de regresión. Considerando la significancia estadística de la prueba de Wald para las variables edad, sexo e hipertensión, se rechaza la hipótesis nula $\beta = 0$. Esto nos indica que la pendiente de la línea de regresión Log (OR) es diferente de 0.

Se presentan adicionalmente medidas de asociación ajustadas. Considerando que las variables fueron centradas a su media, el intercepto representa el valor del Log (Odds) cuando las covariables tienen el valor de su respectiva media y para las categorías de referencia. De esta manera, se puede afirmar que a niveles promedio de SpO_2/FiO_2 , hemoglobina y relación neutrófilos/linfocitos en una mujer no hipertensa, por cada unidad de incremento en la edad el OR de muerte es 1.05 (IC 95% 1.03-1.06). De manera análoga, el OR del sexo masculino para un paciente no hipertenso, de edad, hemoglobina, SpO_2/FiO_2 y relación neutrófilos/linfocitos

promedio es de 2.19 (IC 95% 1.28-3.73) respecto a una mujer con las mismas características clínicas y hematométricas. En cuanto a la historia de hipertensión podemos decir que el OR de muerte es 1.84 (IC 95% 1.11-3.05) para una persona con valores de edad, hemoglobina, SpO₂/FiO₂ y relación neutrófilos/linfocitos promedio respecto a una persona con características similares que no sea hipertenso.

Tabla 5 Modelo aditivo generalizado: términos no lineales

Variable	Grados de libertad	Estadístico F	Valor P
s(Relación_NLC)	1.965	17.056	0.00047597
s(SpO ₂ /FiO _{2c})	3.432	25.218	6.999E-05
s(HemoglobinaC)	3.648	23.891	0.00020094

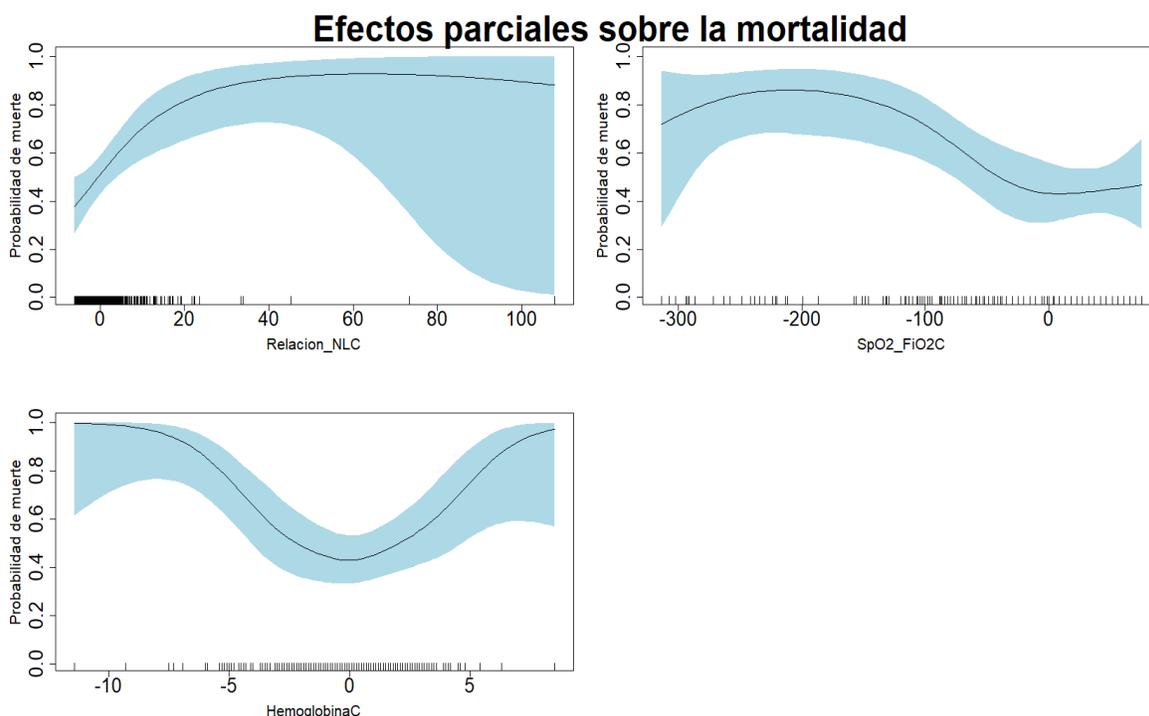


Figura 9 Efectos parciales de las covariables continuas sobre la probabilidad de muerte

Como se ha afirmado previamente, el modelo aditivo generalizado incorpora adicionalmente términos no lineales cuyos resultados pueden detallarse en la tabla 5. En este caso, no se presentan coeficientes de regresión sino valores como los grados de libertad que representan la complejidad de la función suavizada estimada. A mayores grados de libertad, la curva estimada tendrá una mayor ondulación o variabilidad. Se presenta adicionalmente el estadístico de prueba en donde se

evalúa la $H_0: f(x) = 0$, con su respectivo valor p . La significancia estadística observada permite rechazar la hipótesis nula por lo que las funciones suavizadas son significativas en el modelo de regresión.

La interpretación de los términos suavizados del modelo puede hacerse visualmente como se refleja en la figura 9. Debe tenerse presente que en estos gráficos de efectos parciales se muestran los valores de las variables cuantitativas centradas en su media. Una vez centradas, las variables tienen media 0 y el eje x de las gráficas presentadas en la figura 9 se pueden describir como diferencias respecto a la media. La relación de neutrófilos/linfocitos (N/L) demuestra que a niveles promedio de edad, hemoglobina y SpO_2/FiO_2 , para una mujer no hipertensa, la probabilidad de muerte se incrementa a medida que se hace mayor el predominio neutrofílico en esta relación. Sin embargo, a niveles muy altos sobre la media de la estimación es imprecisa con intervalos de confianza amplios dado los pocos datos observados a este nivel.

El efecto de la SpO_2/FiO_2 a valores promedio de neutrófilos/linfocitos, edad y hemoglobina para una mujer no hipertensa exhibe una relación inversa con la probabilidad de muerte. A menores niveles de oxigenación al ingreso mayor probabilidad de fallecer durante la estancia hospitalaria. Sin embargo, a valores muy bajos de SpO_2/FiO_2 hay un ligero descenso de la probabilidad estimada. Por su parte, la hemoglobina muestra una relación interesante ya que a niveles cercanos a la media (14.6 g/dL) la probabilidad de fallecer es baja, sin embargo, cuando se aleja de la media ya sea por anemia o policitemia, esta probabilidad incrementa.

En este punto del proceso de modelamiento se ha llegado a lo que los autores Hosmer, Lemeshow y Sturdivant denominan el modelo de efectos principales. Sobre este modelo se consideró teóricamente que podía existir una interacción entre el índice de oxigenación SpO_2/FiO_2 y la concentración de hemoglobina. Estas variables clínicas representan un indicador de la oxigenación y la concentración del transportador de oxígeno, por lo que se cree que puede haber una modificación del efecto de la SpO_2/FiO_2 sobre la mortalidad según los niveles de hemoglobina dada su función como transportador de O_2 .

Se estimó el modelo de regresión introduciendo un término de interacción tipo tensor para las variables SpO_2/FiO_2 y hemoglobina. Este tipo de interacción es útil para variables que tienen diferentes escalas de medición y podrían requerir diferente número de funciones base suavizadas para la estimación de su función. En la tabla

6 se puede observar la significancia estadística del término de interacción entre las variables continuas. Se presentan únicamente los términos suavizados del modelo con la interacción, dado que los estimados para los términos lineales son los mismos que los expuestos en la tabla 4.

Tabla 6 Modelo aditivo generalizado: interacción entre términos no lineales.

Variable	Grados de libertad	Estadístico F	Valor p
s(Relación_NLC)	2.253	31.489	9.6899E-07
ti(SpO2_FiO2C,HemoglobinaC)	4.750	16.690	0.01158414

La interacción entre dos variables cuantitativas suavizadas puede interpretarse como la dependencia de la pendiente de una variable según el nivel de la variable modificadora del efecto. En el anexo 2 se presenta una visualización tridimensional de este fenómeno de interacción en donde se modela la probabilidad en función de los niveles de ambas variables cuantitativas. Naturalmente esto da origen a una superficie curva (x,y,z) cuya pendiente es diferente según los niveles de la variable modificadora del efecto, en este caso la concentración de hemoglobina.

Tabla 7 Prueba de bondad de ajuste Hosmer Lemeshow.

Hosmer and Lemeshow goodness of fit (GOF) test		
Estadístico X^2	Valor p	gl
11.881	0.15657658	8

Tabla 8 Evaluación del modelo aditivo generalizado.

	k'	Grados de libertad	k-index	Valor P
s(Relación_NLC)	9.0	2.25	1.04	0.96
ti(SpO2_FiO2C,HemoglobinaC)	16.0	4.75	0.95	0.21

Tabla 9 Evaluación de la concurvidad.

s(Relación_NLC)	ti(SpO2_FiO2C,HemoglobinaC)
0.174	0.141
0.143	0.027
0.070	0.025

Tras haber incluido el término de interacción se evaluó la bondad de ajuste y la significancia de las funciones estimadas del modelo final. En la tabla 7 se expone la

prueba de bondad de ajuste de Hosmer Lemeshow en la cual se obtuvo un valor $p = 0.15$ por lo que se considera que el modelo se ajusta adecuadamente a los datos. En la tabla 8 se evaluó la significancia de las funciones base del modelo, los valores p presentados al no ser significativos reflejan la suficiencia de las funciones base (k') estimadas en el modelo.

Posteriormente se evaluó la presencia de concurvidad que puede observarse en la tabla 9. Este fenómeno es análogo de la colinealidad para los términos no lineales y se define como la proporción de una función estimada que es explicada por la presencia de otra función del modelo. Los valores > 0.8 reflejan problemas de concurvidad. En este caso, el modelo no tiene evidencia de concurvidad en sus estimaciones. Adicionalmente se presenta en el anexo 3 el gráfico cuantil-cuantil (qq) del modelo que indica una distribución aproximadamente normal de los residuales.

Respecto a la interacción significativa descrita se debe tener en cuenta varios aspectos. La estimación de esta interacción requiere cantidades grandes de datos. Como se observa en el anexo 2, existen regiones amplias con datos no observados que constituyen áreas de incertidumbre en el comportamiento de la interacción. A pesar de esto puede observarse la modificación de la pendiente de la SpO_2/FiO_2 según la variación en los niveles de hemoglobina. Cuando se quiere estimar una medida de asociación debe considerarse que estas variarán en función de los niveles de ambas variables.

Es interesante mencionar que, al evaluar la calidad del modelo, balanceando entre su complejidad y la bondad de ajuste mediante el criterio de información de Akaike, el modelo de efectos principales tuvo un $AIC = 470$, menor que el modelo que incluyó el término de interacción $AIC = 495$. Teniendo en cuenta esto, se usó el modelo de regresión con los efectos principales para la estimación de medidas de asociación. Como se verá más adelante, se exploraron métodos adicionales que permitirán discutir más a fondo la interacción identificada mediante el modelo de regresión.

La estimación de las medidas de asociación es posible calculando el exponencial de la diferencia del Log (Odds) para incrementos específicos de la variable cuantitativa. En este caso se presentan incrementos del 25% del valor de la variable independiente o, dicho de otra forma, el exponencial de la diferencia en los logaritmos del odds entre los cuartiles de la variable independiente x . Considerando que se han centrado las variables cuantitativas del modelo, se interpretan las

medidas de asociación tomando como referencia los valores promedio de las covariables ajustadas en el modelo y las categorías de referencia mujer y no hipertenso.

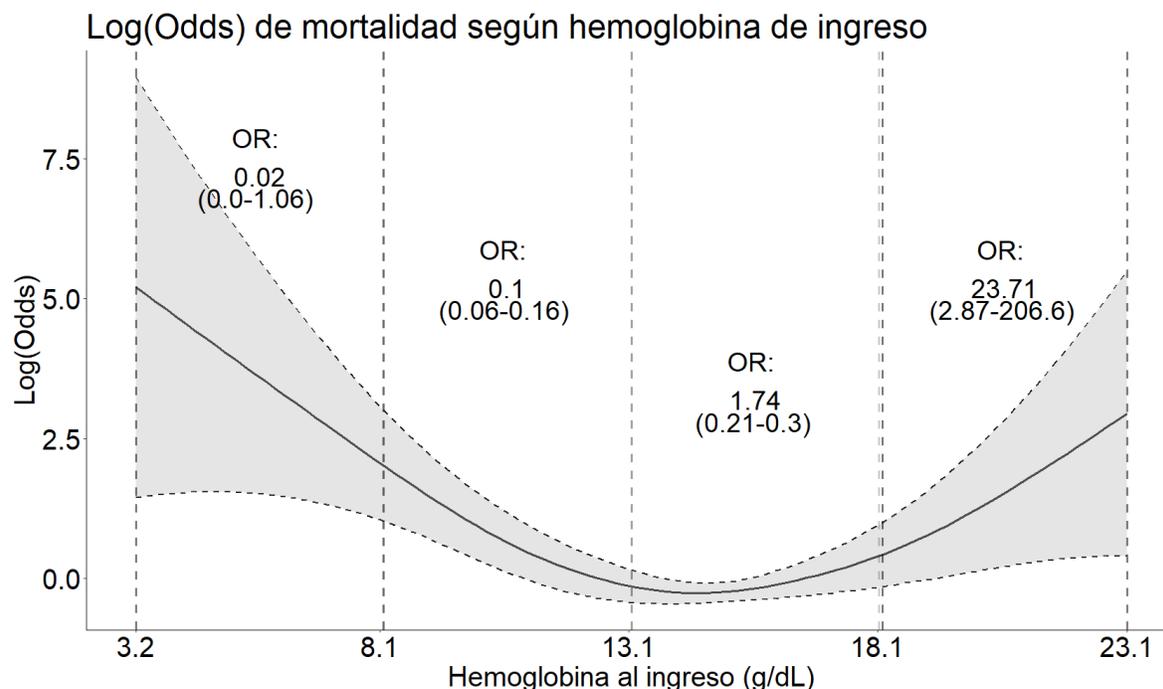


Figura 10 Log (Odds) de mortalidad según hemoglobina de ingreso

Tabla 10 Medidas de asociación de los valores de hemoglobina con la mortalidad

Variable	Valor 1 (Percentil)	Valor 2 (Percentil)	Odds Ratio	IC 95% Límite inferior	IC 95% Límite superior
Hemoglobina (g/dL)	3.2 (0)	8.175 (25)	0.02	0	1.06
	8.175 (25)	13.15 (50)	0.1	0.06	0.16
	13.15 (50)	18.125 (75)	1.74	1.69	1.8
	18.125 (75)	23.1 (100)	24.36	2.87	206.69

En la figura 10 y tabla 10 se puede evidenciar como un incremento en la concentración de hemoglobina desde el valor mínimo observado (3.2 g/dL) hasta el primer cuartil 8.1 g/dL, la probabilidad de muerte se reduce alrededor de un 98%. De forma similar un incremento del 25% desde el primer cuartil hasta el valor mediano de 13.1 g/dL actúa también como un factor protector frente a la mortalidad con un (OR de 0.1 IC 95% 0.06-0.16). De forma contraria, cuando los niveles de hemoglobina incrementan desde la mediana hasta el percentil 75 (18.125 g/dL), los niveles de hemoglobina se comportan como un factor de riesgo de mortalidad OR

1.74 (IC 95% 1.69-1.8), esta asociación se hace más fuerte con el incremento hasta el valor máximo observado de hemoglobina de 23.1 g/dL OR 24.36 (IC 95% 2.87-206.69). Sin embargo, en este punto el grado de incertidumbre es alto lo que se observa en la amplitud de los intervalos de confianza.

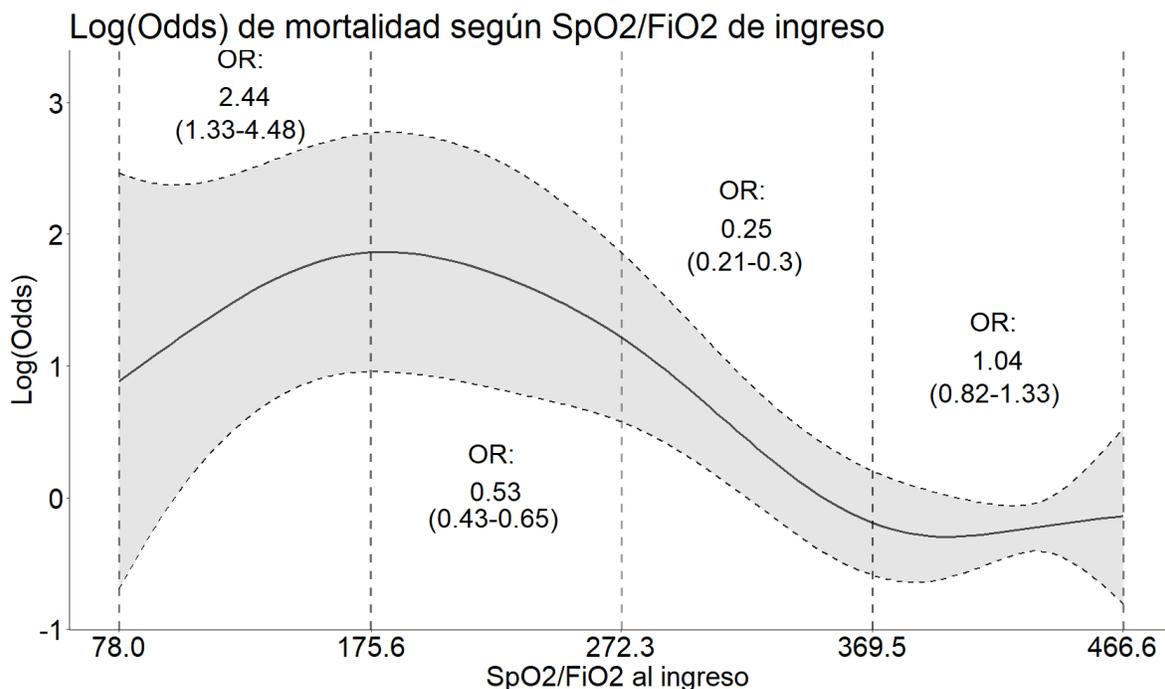


Figura 11 Log (Odds) de mortalidad según SpO₂/FiO₂ de ingreso

Tabla 1111 Medidas de asociación de los valores de SpO₂/FiO₂ con la mortalidad

Variable	Valor 1 (Percentil)	Valor 2 (Percentil)	Odds Ratio	IC 95% Límite inferior	IC 95% Límite superior
SpO ₂ /FiO ₂	78 (0)	175.167 (25)	2.44	1.33	4.48
	175.167 (25)	272.333 (50)	0.53	0.43	0.65
	272.333 (50)	369.5 (75)	0.25	0.21	0.3
	369.5 (75)	466.667 (100)	1.04	0.82	1.33

En cuanto al índice de oxigenación SpO₂/FiO₂ puede observarse la estimación de las asociaciones en la figura 11 y la tabla 11. Considerando como referencia valores promedio de edad, hemoglobina, relación neutrófilos/linfocitos para una mujer no hipertensa, llama la atención la estimación de un OR de riesgo para mortalidad de 2.44 (IC 95% 1.33-4.48) comparando el valor mínimo observado de SpO₂/FiO₂ 78 con el percentil 25 que equivale a valores de 175.6 de SpO₂/FiO₂. Ahora bien, un incremento en el índice de oxigenación del percentil 25 (p.25) al percentil 50 (p.50)

y entre el p.50 y el percentil 75 (p.75) estimaron efectos protectores a mayores niveles de SpO₂/FiO₂. Para un cambio en el índice de oxigenación de 175.6 a 272.3 (p.50) el OR de mortalidad fue de 0.52 (IC 95% 0.43-0.65) y para el ascenso de SpO₂/FiO₂ entre 272.3 y 369.5 (p.75) el OR fue de 0.25 (IC 95% 0.21-0.3). El ascenso del índice de oxigenación por encima del p.75 hasta el valor máximo observado tuvo una medida de asociación no significativa dado que su intervalo de confianza atravesó el valor nulo OR 1.04 (IC 95% 0.82-1.33).

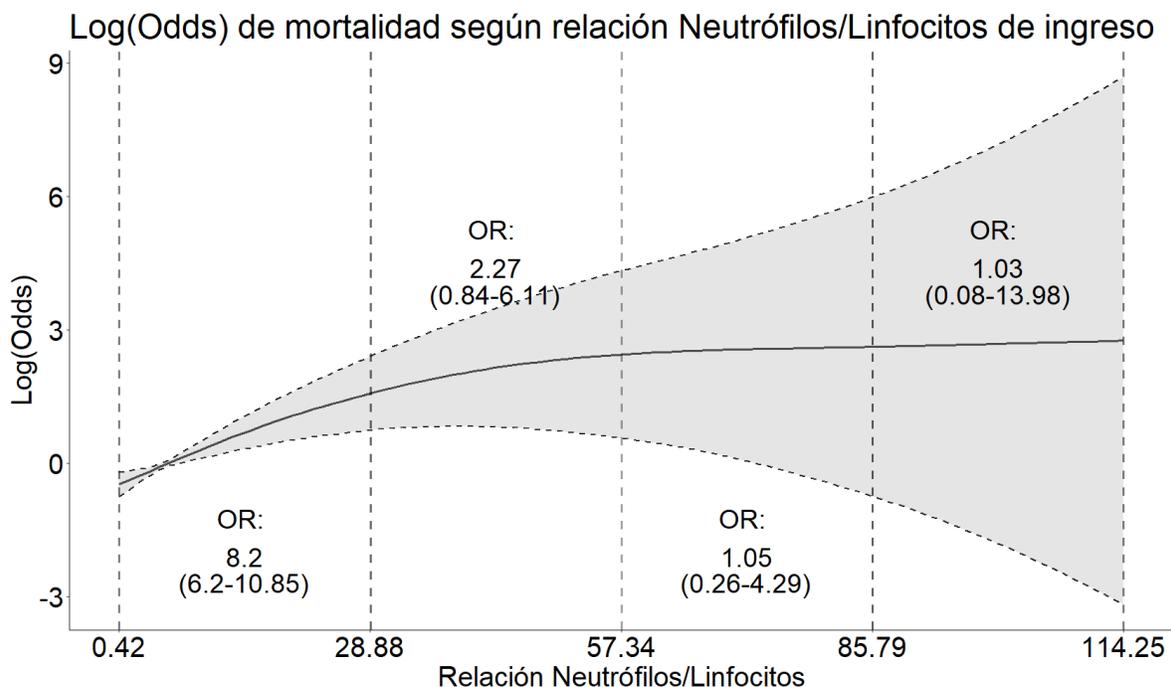


Figura 12 Log (Odds) de mortalidad según relación neutrófilos/linfocitos de ingreso

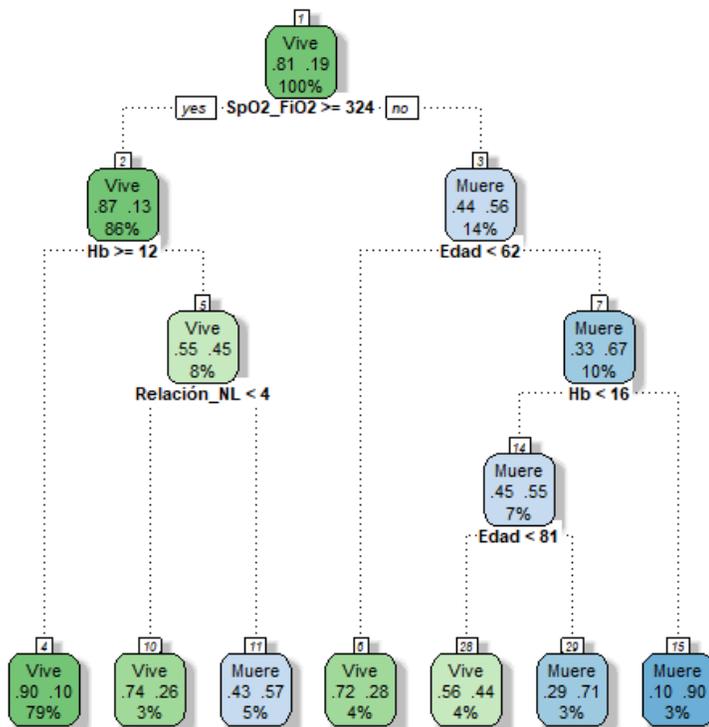
Tabla 12 Medidas de asociación de los valores de Neutrófilos/Linfocitos con la mortalidad

Variable	Valor 1 (Percentil)	Valor 2 (Percentil)	Odds Ratio	IC 95% Límite inferior	IC 95% Límite superior
Relación Neutrófilos/Linfocitos	0.429	28.885	8.2	6.2	10.85
	28.885	57.34	2.27	0.84	6.11
	57.34	85.795	1.05	0.26	4.29
	85.795	114.25	1.03	0.08	13.98

Respecto a la relación neutrófilos/linfocitos (N/L) es llamativo la presencia de una asociación significativa del incremento de la relación leucocitaria como factor de riesgo para la mortalidad. Al comparar sujetos de sexo femenino, no hipertensas, con edad, hemoglobina y SpO₂/FiO₂ promedio, un ascenso del 25% del valor de la

relación neutrófilos/linfocitos entre el valor mínimo observado 0.429 y 28.885 (p.25) mostró un OR de 8.2 (IC 95% 6.2-10.8). No obstante, como puede observarse en la figura 12 y tabla 12, incrementos mayores de esta relación presentaron medidas de asociación no significativas, se puede observar cómo sus intervalos de confianza estimados atraviesan el valor nulo. Adicionalmente, a niveles mayores del percentil 50 de la relación neutrófilos/linfocitos, la estimación es imprecisa con una incertidumbre que se evidencia en la amplitud del intervalo de confianza dado los pocos valores observados a este nivel.

Finalmente, considerando las múltiples relaciones no lineales y el efecto de interacción descrito previamente se decidió realizar un árbol de clasificación y regresión. Este método establece condiciones de decisión en las variables independientes con el objetivo de obtener particiones que homogenicen los grupos en función de la variable dependiente. En cada punto, el árbol estableció el mejor criterio de decisión entre las covariables, segmentando la muestra según la condición de egreso de los pacientes (Figura 13).



Árbol de clasificación mortalidad

Figura 13 Árbol de clasificación de mortalidad

El árbol de clasificación identificó las variables determinantes de la mortalidad en pacientes con infección respiratoria aguda por SARS-CoV-2. Se identificaron tres subgrupos de pacientes con mayor mortalidad (azul) y cuatro con mayor probabilidad de sobrevivir (verde). En primer lugar (13.A), los pacientes con SpO_2/FiO_2 de ingreso ≥ 324 y hemoglobina ≥ 12 g/dL tuvieron una supervivencia del 90% representando el 79% de la muestra de pacientes. En segundo lugar (13.B), el subgrupo de pacientes con $SpO_2/FiO_2 \geq 324$, hemoglobina < 12 g/dL y relación neutrófilos/linfocitos < 4 tuvo una supervivencia del 74% representando el 3% de la muestra. En tercer lugar (13.C), los pacientes que tuvieron también $SpO_2/FiO_2 \geq 324$, hemoglobina < 12 g/dL, pero relación neutrófilos/linfocitos > 4 al ingreso tuvieron una mortalidad del 57% siendo el 5% de la muestra de estudio. Para estos últimos subgrupos puede estimarse un OR 3.77 (IC 95% 1.11-14.09) de mortalidad para la relación neutrófilos/linfocitos > 4 .

Por otra parte, en el subgrupo (13.D) de pacientes que ingresaron con una $SpO_2/FiO_2 < 324$ pero son menores de 62 años, su probabilidad de supervivencia fue del 72% siendo el 4% de los pacientes estudiados. Por otra parte, el subgrupo de pacientes (13.E) que tenían entre 62 y 81 años con hemoglobina de ingreso < 16 g/dL tuvo una supervivencia del 56%. Sin embargo, para estas mismas concentraciones de hemoglobina, en el subgrupo pacientes mayores de 81 años (13.F) hubo una mortalidad del 71% siendo el 3% de la muestra de estudio. Por último, el subgrupo de pacientes con mayor mortalidad (13.G) fueron los pacientes con $SpO_2/FiO_2 < 324$ al ingreso, mayores de 62 años y con hemoglobina > 16 g/dl. En ellos la mortalidad fue del 90% y representaron el 3% de los pacientes estudiados. Es conveniente destacar como el efecto de la SpO_2/FiO_2 sobre la mortalidad es diferente según la concentración de hemoglobina al ingreso.

8. DISCUSIÓN

En el presente estudio, se describieron las características sociodemográficas, clínicas y paraclínicas de ingreso de 643 pacientes, residentes a una altitud de 2.500 m s.n.m. o superior con diagnóstico de COVID-19. Se comparó el comportamiento de estas variables según el desenlace de egreso vivo o muerto; y se exploró la relación de los valores hematométricos y de oxigenación con la condición de egreso a través de modelos multivariados.

De acuerdo con las cifras del Instituto Nacional de Salud INS, para el 5 de junio del presente año, en Bogotá, ciudad ubicada a 2.600 m s.n.m., había un total de 1.004.815 casos confirmados de COVID-19 y 19.657 fallecidos, con una tasa de letalidad cruda de 1.9 % en lo transcurrido de la pandemia. (3) La mortalidad en la muestra de estudio fue del 19.12% que corresponde a los casos hospitalizados que fallecieron. No existen estudios disponibles de la mortalidad por COVID-19 en hospitalizados en Colombia, sin embargo, en el informe de gestión Institucional de Méderi para el 2020 se registró una mortalidad por COVID-19 del 16.57% información que se aproxima a nuestros hallazgos. (3,72)

Los factores sociodemográficos asociados a mortalidad por COVID-19 en el grupo de pacientes estudiados fueron, la edad y el sexo masculino. Este hallazgo ya había sido previamente documentado en diferentes estudios donde en edades más avanzadas se ha presentado una mayor mortalidad por COVID-19. Bonanad y colaboradores, en un metaanálisis de 611.583 pacientes, evidenciaron que todos los grupos de edades tenían una mortalidad significativamente más alta respecto al grupo de edad anterior. El mayor incremento en la mortalidad se observó en pacientes entre 60 a 69 años comparado con el grupo de 50 a 59 años (OR =3.13, IC 95% 2.61-3.76). (73) En este estudio se observó una tendencia similar, con un efecto dosis-respuesta entre la edad y la mortalidad.

Se ha postulado que la edad avanzada favorece la severidad de la enfermedad por SARS-CoV2 mediado por disminución en la función pulmonar, debilidad muscular, sedentarismo y la presencia de patologías crónicas que favorecen peores desenlaces y mayor mortalidad por COVID-19 a mayor edad. (74) Además, se ha demostrado que la edad avanzada favorece mecanismos de inmuno-senescencia que propenden a desarrollar respuestas inflamatorias exageradas. (73,75)

Respecto al sexo masculino, Hannah Peckham y colaboradores realizaron un metaanálisis en el cual incluyeron investigaciones de 46 países. Se reportó una

asociación del sexo masculino con la severidad de la enfermedad por COVID-19 con mayor riesgo de ingreso a UCI y mortalidad; no hubo diferencias en la proporción de casos confirmados entre sexos. (76) En Colombia, la proporción de hombres fallecidos por COVID-19 es del 61.7%. (3) Dato similar a los hallazgos de nuestro estudio donde describimos una proporción de 63% de hombres entre los fallecidos.

La mortalidad superior en hombres había sido observada también en infecciones por otros betacoronavirus como la epidemia del SARS-CoV-1 en 2003 y la del MERS en 2012. (77,78) Se ha propuesto una ventaja femenina frente a la infección debido a la superioridad del sistema inmune adaptativo de las mujeres. Se ha descrito una actividad más efectiva de los linfocitos T citotóxicos CD8, una mayor concentración de células T CD4, y una mayor producción de inmunoglobulinas por parte de los linfocitos B. (22,76,79)

A diferencia de Ivanovich y colaboradores que documentaron el antecedente de tabaquismo como un factor de riesgo para mortalidad por COVID-19 (OR 1.57 CI 95% 1.19-2.07); (74) en nuestra muestra, el tabaquismo no estuvo asociado a la mortalidad por COVID-19 en el grupo de pacientes evaluados. Considerando que la fuente de información del estudio fue una fuente de datos secundaria, que a su vez se basó en los registros clínicos, puede existir un sesgo de información dado que no se controló el diligenciamiento de este dato.

Por otra parte, las comorbilidades que mostraron diferencias significativas según la mortalidad fueron la hipertensión, la enfermedad pulmonar obstructiva crónica y la enfermedad renal, las cuales ya habían sido previamente establecidas como factores de riesgo para la severidad de la enfermedad o mortalidad. (22) De acuerdo con los reportes del INS, las comorbilidades más frecuentes en los fallecidos en orden descendente son hipertensión arterial, seguido por diabetes, enfermedad pulmonar, enfermedad renal, enfermedad cardíaca y obesidad. (3) En la población investigada, si bien coinciden algunas comorbilidades, no se encontraron diferencias significativas en la mortalidad respecto al antecedente de diabetes mellitus.

En un metaanálisis realizado por Lvliang Lu y colaboradores, que incluyó 28 artículos para un total de 16.095 pacientes, se identificó que las comorbilidades que representan los principales factores de riesgo para morir por coronavirus son: diabetes (OR = 3.73, IC 95% 2.35–5.90), enfermedad pulmonar crónica (OR = 3.43, IC 95% 1.80–6.52) e hipertensión (OR = 3.38, IC 95% 2.45–4.67). (80) Estudios han

postulado que las comorbilidades pueden estar relacionadas con la patogénesis, progresión y severidad del COVID-19, dado que convergen mecanismos de la enfermedad infecciosa como estados proinflamatorios y una disminución en el sistema de respuesta inmune adaptativo. (22)

Un hallazgo llamativo para nuestro estudio fue que se observó mayor proporción de pacientes fallecidos con índices de masa corporal entre 15-18.5 Kg/m², sin embargo, esta diferencia no fue estadísticamente significativa ($p = 0.066$). Estudios tempranos en la pandemia reportaron la obesidad como un factor de riesgo para las complicaciones y la mortalidad por COVID-19 (OR 1.41, IC 95% 1.15–1.74) (74,81) No obstante, no todos los estudios han sido consistentes con este hallazgo. Un metaanálisis reciente si reportó mayor riesgo de enfermedad severa, desarrollo de SDRA y requerimiento de ventilación mecánica invasiva en pacientes obesos. Sin embargo, no hubo diferencias en el odds de mortalidad comparado con pacientes no obesos (OR = 0.96, IC 95% 0.74–1.25). (82)

Los mecanismos de esta relación se han hipotetizado en diferentes sentidos. A nivel del tejido adiposo ocurren mecanismos de activación del sistema inmune mediante la producción de citoquinas por parte de los adipocitos. El exceso de tejido adiposo activa estos mecanismos proinflamatorios generando alteraciones metabólicas que promueven la aparición de enfermedades crónicas, con mayor riesgo de contagio, severidad de la enfermedad y posible desenlace fatal. (83) Por otra parte, se ha reportado que la obesidad paradójicamente podría favorecer la supervivencia de pacientes críticos con neumonía adquirida en la comunidad y SDRA. (84,85) Se ha discutido que el mismo estado proinflamatorio en la obesidad de hecho puede crear un ambiente protector que limita los efectos perjudiciales de una reactividad inmune exagerada como la sepsis. (86)

Adicionalmente, índices de masa corporal más bajos pueden estar relacionados con estados de enfermedad crónica, sarcopenia y desnutrición, lo que puede condicionar peores desenlaces clínicos. Los pacientes en desnutrición, al tener una condición de déficit energético y deficiencia de micronutrientes tienen una respuesta inmune deficiente, y por consiguiente una mayor susceptibilidad a infecciones, debido a la imposibilidad de los órganos hematopoyéticos de producir células inmunes, con una subsecuente carencia de linfocitos B y T. (74) Además, como se conoce ampliamente, la desnutrición per sé, es la principal causa de inmunodeficiencia en el mundo y parece estar relacionada con mayores tasas de letalidad por COVID-19 en países con una carga elevada de desnutrición como son los países del África Subsahariana. (87–89)

En Colombia, según reportes del DANE, para el 2020 la pobreza monetaria fue 42.5% y la pobreza monetaria extrema fue 15.1% en el total nacional. (85) Variable directamente relacionada con el estado de desnutrición y posiblemente con la mortalidad por COVID-19. De acuerdo con el boletín epidemiológico del DANE sobre muertes por coronavirus, al 9 de mayo de 2021, el 87.1% de las defunciones relacionadas con COVID-19 se concentran en los estratos 1, 2 y 3 y el 61.5% en los estratos 1 y 2. (90)

En lo que respecta a los signos vitales de ingreso, se encontraron diferencias estadísticamente significativas ($p < 0.001$) en la frecuencia respiratoria (FR). Aunque su valor mediano parece ser el mismo, hay diferencias en el rango intercuartílico; el grupo de fallecidos presentó un aumento en la FR respecto a los supervivientes. Izcovich y colaboradores, en una revisión sistemática que incluyó 207 estudios, identificó 49 variables con factor pronóstico para la severidad y mortalidad por COVID-19, entre ellas definieron la taquipnea >20 rpm como un factor de riesgo (OR 1.21, IC 95% 1.12-1.31). El aumento en la FR es consecuencia de la hipoxemia alveolar y arterial secundario al daño del parénquima pulmonar por la infección del SARS-CoV2 y la respuesta inmune local. (74) Es interesante anotar también que dentro de los mecanismos adaptativos a la hipoxia hipobárica está el aumento del volumen minuto a costa de la frecuencia respiratoria. (15,35)

En este estudio se identificaron diferencias estadísticamente significativas entre la mediana de SpO_2/FiO_2 entre los pacientes que sobrevivieron y quienes fallecieron. Al estimar las medidas de asociación del análisis multivariado se observó un efecto protector del incremento de la SpO_2/FiO_2 entre los percentiles p.25-p.50 y p.50-p.75. Curiosamente, el incremento desde el valor mínimo hasta el p.25 estimó un OR de riesgo. Este contrasentido podría estar relacionado con lo que se ha descrito como hipoxia silente en el COVID-19. (91,92)

La hipoxia silente se describe como la ausencia de signos de dificultad respiratoria en pacientes con hipoxemia. Ante este enmascaramiento de la gravedad de la enfermedad, índices de oxigenación moderados podrían llevar a inicio más tardío del soporte ventilatorio invasivo lo que se relaciona con peores resultados clínicos y mayor mortalidad en el SDRA. (93) Sin embargo, esto es especulativo y sería necesario contar con datos sobre el tiempo a inicio de ventilación para explorar esto, lo que va más allá de los objetivos de este estudio.

El SDRA es una de las complicaciones respiratorias más frecuentes en los pacientes con IRA por SARS-CoV-2. La clasificación del SDRA se basa en el deterioro de la oxigenación medido por la $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$. La severidad de la enfermedad y riesgo de mortalidad se relaciona inversamente con los índices de oxigenación. (6) La $\text{SpO}_2/\text{FiO}_2$ permite el monitoreo continuo y no invasivo de la oxigenación en pacientes con patología pulmonar. Se ha propuesto como una herramienta más accesible para el seguimiento del índice de oxigenación en las afecciones respiratorias. (64)

Algunos estudios han evaluado la correlación entre la $\text{SpO}_2/\text{FiO}_2$ y la $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ reportando diferentes puntos de corte para la severidad del SDRA. (8,10) Incluso, se ha propuesto su uso como subrogado de la $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ para el diagnóstico de SDRA en casos en los que no se cuenta con otros métodos invasivos para hacerlo (gases arteriales, ventilación mecánica). (7) En el caso del COVID-19, Catoire y colaboradores reportaron un adecuado rendimiento de la $\text{SpO}_2/\text{FiO}_2$ para estimar la $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$, en una población de pacientes que ingresaron a urgencias en Bordeaux, Francia, con un AUC de 0.91 (IC 95% 0.885–0.950) y 0.90 (IC 95% 0.872–0.930) para valores de $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ de 300 y 400 con puntos de corte de 350 y 475 de $\text{SpO}_2/\text{FiO}_2$ respectivamente. (94)

Debe tenerse en cuenta que las definiciones actuales del SDRA están propuestas con puntos de corte establecidos en poblaciones que residen a $< 1000\text{m s.n.m}$ y se recomienda corregir la $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ multiplicándola por la presión barométrica / 760. (6) Los estudios de correlación entre la $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ y la $\text{SpO}_2/\text{FiO}_2$, también se han realizado en poblaciones a nivel del mar o baja altitud $< 1500\text{m s.n.m}$. (7,8,10) No hay estudios que validen la clasificación de la severidad del SDRA en la altitud.

Sin embargo, si se ha descrito un adecuado rendimiento de la $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 180$ para predecir el requerimiento de ventilación mecánica invasiva en las primeras 72 horas del ingreso en pacientes con neumonía a 2600m s.n.m . (63) También se ha reportado un adecuado rendimiento de la $\text{SpO}_2/\text{FiO}_2$ como predictor de requerimiento de ventilación mecánica invasiva y mortalidad en pacientes con EPOC exacerbado a 2600m s.n.m . (65) La correlación entre la $\text{SpO}_2/\text{FiO}_2$ y la $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ en condiciones de hipoxia hipobárica se ha estudiado únicamente en modelos animales sometidos a trauma y despresurización aguda simulando transporte aeromédico en experimentación militar. Estos estudios han estimado una adecuada correspondencia entre ambos índices en los modelos animales. (9)

Es interesante resaltar que en la definición actual de SDRA se reconoce una limitada capacidad discriminativa en términos de pronóstico AUC = 0.57 (IC 95% 0.561-0.593). Se han descrito subgrupos de severidad dentro de la clasificación. Por ejemplo, los pacientes con SDRA severo ($\text{PaO}_2 / \text{FiO}_2 < 100$) y distensibilidad pulmonar $< 20 \text{ mL/cmH}_2\text{O}$ o volumen espiratorio por minuto $\geq 13 \text{ L/min}$ tienen una mortalidad del 52% mientras que los pacientes con SDRA severo ($\text{PaO}_2 / \text{FiO}_2 < 100$) pero sin estos criterios de gravedad tienen una mortalidad del 37%. Sin embargo, estos criterios acarrearán un problema similar al que ya se discute con la definición actual, la necesidad de contar con métodos invasivos y avanzados para poder estimarlos. (6,7)

En este sentido, se han explorado otros biomarcadores asociados a la fisiopatología y severidad de la enfermedad. Entre estos, ha llamado la atención el papel de los marcadores hematométricos de línea eritrocitaria. (28,29,66) Un metaanálisis de cuatro estudios observacionales estimó una diferencia media ponderada de -7.11 g/L (-8.33 - 5.89) de hemoglobina en los pacientes con cuadros de COVID-19 más severos comparados con casos más leves. Tres de los estudios incluidos habían reportado diferencias significativas en este mismo sentido, mientras que el cuarto no encontró diferencias significativas. Sin embargo, hubo una alta heterogeneidad entre ellos. ($I^2 = 81\%$; $p < 0.001$) (20)

Estudiando el efecto de la hemoglobina en la gravedad del COVID-19, algunos autores postularon mediante simulación *in silico*, que las proteínas del SARS-CoV-2 ORF1ab, ORF10, y ORF3a podrían interactuar con la cadena beta 1 del grupo hemo de la hemoglobina, generando una remoción del hierro; lo que conduciría una pérdida funcional de la hemoglobina con una acumulación tóxica de hierro, hemólisis, estrés oxidativo y deterioro del transporte de oxígeno hacia los tejidos y de la cadena de electrones. (30,32)

Sin embargo, esta hipótesis ha sido ampliamente criticada dado que propone un mecanismo de degradación de la hemoglobina por interacción proteína-proteína que no se ha descrito experimentalmente, además supone reacciones hemolíticas en la infección por SARS-CoV-2 que no se han descrito. Las falencias metodológicas de esta simulación bioinformática han sido descritas por Read y colaboradores. (95) De igual forma, De Martino y colaboradores desestimaron esta hipótesis comparando las curvas de disociación de la hemoglobina en pacientes con SDRA por COVID-19 y controles con SDRA por otras causas. No encontraron diferencias en las curvas estimadas de disociación de la hemoglobina ni en

marcadores de hemólisis como la LDH; haptoglobina, bilirrubinas, hierro o ferritina. (31)

Desde otra perspectiva, Janz y colaboradores han discutido un rol más preciso de los eritrocitos y la hemoglobina en el desarrollo y severidad del SDRA. El aumento de la permeabilidad capilar y el daño endotelial ocasiona ocupación alveolar por fluidos proteicos e inflamatorios, con alto contenido celular leucocitario y eritrocitario. Durante el proceso inflamatorio los glóbulos rojos sufren cambios, como la peroxidación de lípidos y daño de bombas de membrana, lo que limita su deformabilidad facilitando su agregación y la aparición de micro trombos que contribuyen a la disfunción orgánica en el SDRA. (19)

Adicionalmente, la lisis eritrocitaria ocasiona la liberación de hemoglobina. La hemoglobina libre se ha asociado a daño orgánico, consumo de óxido nítrico, vasoconstricción periférica, daño endotelial inflamatorio mediado por la activación de la vía de NF-kB con la consecuente producción de citoquinas proinflamatorias y daño oxidativo mediado por la oxidación de la molécula de hierro del estado ferroso (Fe 2+) al ferril (Fe 4+), el cual actúa como radical libre. (19) Por otra parte, la policitemia se ha asociado a mayor frecuencia de eventos tromboembólicos. (14,96)

Otros marcadores, como el ancho de distribución eritrocitaria (RDW) > 14.5 % se ha asociado como predictor independiente de la mortalidad a 30 y 90 días en SDRA (OR 1.91 IC95% 1.08–3.39) y (OR 2.56 IC95% 1.50–4.37) respectivamente. (28) Xue-Shu Yu y colaboradores reportaron resultados consistentes con estas observaciones con un OR 2.33 (IC 95% 1.15-4.75) para un punto de corte de RDW > 15.05% controlando por covariables mediante el pareamiento por puntaje de propensión. En este estudio el RDW no se asoció con mayor tiempo de estancia en unidad de cuidado intensivo. (66)

Asimismo, se ha descrito una asociación entre la presencia y el número de células rojas nucleadas (CRN) en el torrente sanguíneo como un marcador de severidad y mal pronóstico en el SDRA. Las CRN son las células progenitoras de la línea eritroide y su presencia en sangre está relacionada con hipoxemia arterial e inflamación. En un estudio retrospectivo de la SDRA German Network se reportó una mortalidad de 50.8% vs 27.3% $p < 0.001$ en pacientes con y sin presencia de CRN respectivamente. El número de CRN fue mayor en los cuadros de SDRA moderados y severos comparados con los casos leves. Adicionalmente a mayor severidad las CRN circulantes fueron detectables por más tiempo. Hubo una correlación negativa del número de CRN circulantes con el tiempo de supervivencia

(ρ spearman = - 0.31; $p < 0.001$). La positividad de CRN circulantes se identificó como un predictor independiente de la mortalidad OR 2.03 IC 95% 1.16-3.53. (29)

Pese al papel fisiopatológico descrito y las asociaciones de biomarcadores reportadas, la relación de los niveles de hemoglobina con la mortalidad por SDRA y específicamente en la IRA por SARS-CoV-2 no se ha explorado en detalle. En este estudio se reportó una asociación independiente y no lineal de la hemoglobina con la mortalidad por COVID-19, que además modifica el efecto de la oxigenación (SPO_2/FiO_2) sobre el desenlace.

La modificación del efecto de la SPO_2/FiO_2 sobre la mortalidad que ejerce la concentración de hemoglobina puede observarse en el cambio de la pendiente según los valores de hemoglobina en el anexo 2 o puede detallarse en el árbol de clasificación donde se evidencia que el efecto de la $SPO_2/FiO_2 < 0 >$ de 324 sobre la mortalidad depende de la concentración de hemoglobina al ingreso. Además, se estimaron medidas de asociación independientes con las que se evidenció un efecto protector de niveles promedio de hemoglobina, pero mayor riesgo de mortalidad tanto en pacientes anémicos como con policitemia.

Se conoce que la exposición crónica a altitud desencadena mecanismos adaptativos como el aumento de la ventilación y la hemoconcentración por reducción del volumen plasmático. Adicionalmente, la exposición a hipoxia hipobárica estimula la actividad del HIF1- α el cual regula positivamente la síntesis de proteínas del metabolismo, angiogénesis y la eritropoyesis. (14,15,18) De forma llamativa, el HIF1- α también estimula la expresión del ACE1 y tiene una acción bidireccional sobre el ACE2; incrementando su expresión en fases tempranas de la hipoxia y posteriormente regulándolo a la baja. (97)

Aunque en este estudio no es posible atribuir ningún efecto a la exposición crónica a la altitud, dado que no existe un grupo de comparación no expuesto a la hipoxia hipobárica, es interesante cuestionarse si las diferencias en las características hematométricas en poblaciones a diferente altitud podría asociarse con los desenlaces de la IRA y el SDRA; pues aquí convergen mecanismos adaptativos a la hipoxia y fisiopatológicos que interactúan y se asocian con el desenlace de la enfermedad

Otro hallazgo interesante de las características hematométricas en la población estudiada fue en la línea blanca. Se documentaron diferencias en el conteo de leucocitos y neutrófilos absolutos que mostraron tener una relación directa con la

mortalidad, mientras que se encontró una relación inversa con el conteo de linfocitos. Adicionalmente, al calcular el índice de neutrófilos a linfocitos (NLR), también se evidenció una diferencia significativa. Se ha descrito que el aumento de los neutrófilos y la linfopenia se debe a una prolongación en la respuesta inmune innata (mediada por polimorfonucleares como los neutrófilos) y una pobre respuesta inmune adaptativa (mediada por linfocitos T y B). (98,99)

De manera similar a lo encontrado en nuestro análisis, Jingyuan Liu y colaboradores, en un estudio que incluyó 61 pacientes con COVID-19 tratados en el Hospital Ditan de Beijing, documentaron valores de $NLR > 3.13$ en pacientes mayores de 50 años fue un marcador pronóstico de complicación y necesidad de acceso a UCI. (100) Consistente con lo anterior, en un estudio con 125 pacientes realizado en el Hospital Renmin de la Universidad de Wuhan, se hallaron respuestas inmunes adaptativas defectuosas en el grupo de fallecidos por COVID-19, describiendo hallazgos como la linfopenia, conteos de CD4+ y CD8+ bajos e IgG baja. (101)

La disminución en el conteo absoluto y el porcentaje de linfocitos en los pacientes fallecidos refleja un pobre desarrollo de la inmunidad adaptativa mediada por citoquinas tipo 2 y se presume que tienen una respuesta celular de los linfocitos T y B defectuosa que no logra limitar la replicación viral y provoca respuestas proinflamatorias prolongadas asociadas a desenlaces desfavorables. En nuestro estudio se identificó la respuesta inflamatoria como un factor de confusión del efecto de la SpO_2/FiO_2 sobre la mortalidad. De este modo se plantea que un aumento en el NLR en los fallecidos indica un desequilibrio en la respuesta inflamatoria y un marcador de gravedad en COVID-19. De hecho, como se mencionó previamente, a partir del árbol de clasificación puede estimarse que en los pacientes con $SpO_2/FiO_2 \geq 324$ y hemoglobina < 12 g/dL, el $NLR > 4$ fue un factor de riesgo de mortalidad OR 3.77 (IC 95% 1.11-14.09). Debe tenerse en cuenta que estos grupos representaron únicamente el 5 y 3% de la muestra estudiada.

Es necesario considerar algunas de las limitaciones de este estudio. En primer lugar, los datos de las variables analizadas fueron tomados de una fuente secundaria, que a su vez se basó en las historias clínicas de los pacientes admitidos al Hospital Universitario Mayor. Puede existir un sesgo de información en las variables provenientes de la anamnesis, como el tabaquismo o los antecedentes médicos ya que su registro proviene de la atención clínica y no es controlada por los investigadores. Por otra parte, en los dispositivos de oxigenoterapia de bajo flujo la estimación de la FiO_2 son aproximaciones de la práctica clínica. Autores han

descrito la variabilidad de este dato según la frecuencia respiratoria y la mezcla de aire que ocurre con la boca abierta durante el aporte de O₂ en este tipo de dispositivos. (102) Esto podría relacionarse con algunos valores extremos observados y podría existir confusión residual.

En segundo lugar, es importante resaltar que los antecedentes farmacológicos no fueron tenidos en cuenta durante el análisis dado que no estaban disponibles en la fuente de datos; se desconoce por ejemplo el antecedente de consumo de corticoides que podría alterar los valores del hemograma al ser un medicamento modulador de la respuesta inflamatoria. En tercer lugar, la ausencia de información imagenológica o de parámetros ventilatorios limita el diagnóstico de SDRA en nuestra población y lo enmarca específicamente en el contexto de la infección respiratoria aguda. Finalmente, dado que se trata de una muestra por conveniencia, las conclusiones del estudio no son necesariamente generalizables a una población más amplia, para esto se requieren estudios adicionales analíticos, con muestreo probabilístico y estimación a priori del tamaño muestral necesario que reproduzcan los análisis presentados.

Nuestro estudio contribuye al conocimiento del comportamiento de la enfermedad por SARS-CoV2 que ha conducido a la emergencia sanitaria actual y que ha cobrado más de 3.700.000 muertes alrededor del mundo. Este es el primer estudio en Colombia que explora las características hematométricas y de oxigenación en pacientes con COVID-19 que habitan sobre los 2.500m s.n.m., no se ha descrito previamente la relación entre la hemoglobina y su interacción con la oxigenación (SpO₂/FiO₂) en la probabilidad de morir durante la hospitalización por IRA por SARS-CoV-2.

Para finalizar, en este estudio se han descrito las características sociodemográficas, clínicas y paraclínicas de ingreso; se reportaron análisis exploratorios que permitieron establecer asociaciones de la edad, el sexo y la historia de hipertensión y modelar las relaciones no lineales de la SpO₂/FiO₂, hemoglobina y la relación neutrófilos/linfocitos, con la mortalidad de los pacientes con IRA por SARS-CoV-2 admitidos al Hospital Universitario Mayor Méderi entre marzo y julio de 2020 a 2500m s.n.m. Además, se describieron los grupos de pacientes con mayor y menor probabilidad de fallecer en la estancia hospitalaria, según sus niveles de oxigenación, hemoglobina, edad y relación neutrófilos/linfocitos de ingreso.

9. CONCLUSIONES

- En el grupo de pacientes con infección respiratoria aguda por SARS-CoV-2 el 75% de los pacientes ingresó sin criterios para SDRA por índices de oxigenación $SpO_2/FiO_2 > 359$ mmHg y con hemoglobina entre 13.5-15.9 g/dL, valores aproximadamente normales o con un ligero incremento en la concentración de hemoglobina.
- En el grupo de pacientes estudiados que ingresan por COVID-19, residentes en alturas superiores a los 2500 m s.n.m. se encontraron diferencias significativas la mortalidad por variables sociodemográficas como la edad y el sexo y variables clínicas como historia de hipertensión, EPOC y enfermedad renal.
- La SpO_2/FiO_2 , la concentración de hemoglobina y la relación neutrófilos/linfocitos se asociaron de forma no lineal a la mortalidad de los pacientes admitidos al HUM con infección respiratoria aguda por SARS-CoV-2.
- La mortalidad por COVID-19 presenta una relación directa con el conteo absoluto de leucocitos y neutrófilos e indirecta con el conteo de linfocitos.
- En el grupo de pacientes de estudio más del 80% de los pacientes ingresó con $SpO_2/FiO_2 > 324$ mmHg, sin embargo, cuando esto se asoció con hemoglobina < 12 g/dL y relación neutrófilos/linfocitos > 4 la probabilidad de muerte fue del 57%.
- Aproximadamente el 14% de los pacientes ingreso con una $SpO_2/FiO_2 < 324$, si además tenían más de 81 años su probabilidad de morir fue del 71%, aún más, en los mayores de 62 años y con hemoglobina > 16 g/dL su probabilidad de fallecer fue del 90%.
- Se identificó que la concentración de hemoglobina modifica el efecto de la SpO_2/FiO_2 sobre la mortalidad de los pacientes con infección respiratoria aguda por SARS-CoV-2 en la muestra de estudio.
- El uso de modelos estadísticos flexibles permitió modelar y entender las relaciones complejas y no lineales entre las características hematométricas, clínicas y de oxigenación con la mortalidad de los pacientes con infección respiratoria aguda por SARS-CoV-2.

- Se requieren estudios adicionales que correlacionen los índices de oxigenación y la severidad del SDRA en la altitud, así como comparar estos parámetros a diferente altitud y su asociación con la mortalidad en la IRA y el SDRA.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Worldometer. Coronavirus Update (Live): Cases and Deaths from COVID-19 Virus Pandemic [Internet]. 2021 [cited 2021 Apr 12]. Available from: <https://www.worldometers.info/coronavirus/>
2. Coronavirus (COVID-19) Cases - Statistics and Research - Our World in Data [Internet]. 2021 [cited 2021 Apr 12]. Available from: <https://ourworldindata.org/covid-cases>
3. Instituto Nacional de Salud. Coronavirus Colombia [Internet]. 2021 [cited 2021 Apr 12]. Available from: <https://www.ins.gov.co/Noticias/paginas/coronavirus.aspx>
4. Ye Q, Wang B, Mao J, Fu J, Shang S, Qiang J, et al. Epidemiological analysis of COVID-19 and practical experience from China. *J Med Virol*. 2020;
5. Ortiz-Prado E, Simbaña-Rivera K, Gómez-Barreno L, Rubio-Neira M, Guaman LP, Kyriakidis NC, et al. Clinical, molecular, and epidemiological characterization of the SARS-CoV-2 virus and the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19), a comprehensive literature review. Vol. 98, *Diagnostic Microbiology and Infectious Disease*. Elsevier Inc.; 2020. p. 115094.
6. Ranieri VM, Rubenfeld GD, Thompson BT, Ferguson ND, Caldwell E, Fan E, et al. Acute respiratory distress syndrome: The Berlin definition. *JAMA - J Am Med Assoc*. 2012;307(23):2526–33.
7. Riviello ED, Kiviri W, Twagirumugabe T, Mueller A, Banner-Goodspeed VM, Officer L, et al. Hospital incidence and outcomes of the acute respiratory distress syndrome using the Kigali modification of the Berlin definition. *Am J Respir Crit Care Med*. 2016;193(1):52–9.
8. Pratik P, Pandharipande, Shintani AK, Hagerman HE, Jacques PJS, Rice TW, Sanders NW, et al. Derivation and validation of SpO₂ /FiO₂ ratio to impute for PaO₂ / FiO₂ ratio in the respiratory component of the Sequential Organ Failure Assessment (SOFA) Score. *Bone* [Internet]. 2008;23(1):1–7. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3624763/pdf/nihms412728.pdf>
9. Batchinsky AI, Wendorff D, Jones J, Beely B, Roberts T, Choi JH, et al. Noninvasive SpO₂/FiO₂ ratio as surrogate for PaO₂/FiO₂ ratio during simulated prolonged field care and ground and high-altitude evacuation. *J Trauma Acute Care Surg*. 2020;89(2S Suppl 2):S126–31.
10. Rice TW, Wheeler AP, Bernard GR, Hayden DL, Schoenfeld DA, Ware LB. Comparison of the SpO₂/FIO₂ ratio and the PaO₂/FIO₂ ratio in patients with acute lung injury or ARDS. *Chest*. 2007;132(2):410–7.
11. Woolcott OO, Bergman RN. Mortality Attributed to COVID-19 in High-Altitude Populations. *High Alt Med Biol*. 2020;21(4):409–16.
12. Intimayta-Escalante C, Rojas-Bolivar D, Hanco I. Letter to the Editor: Influence of Altitude on the Prevalence and Case Fatality Rate of COVID-19

- in Peru. *High Alt Med Biol.* 2020;21(4):426–7.
13. Castagnetto JM, Segovia-Juarez J, Gonzales GF. Letter to the Editor: COVID-19 Infections Do Not Change with Increasing Altitudes from 1,000 to 4,700 m. *High Alt Med Biol.* 2020;21(4):428–30.
 14. Windsor JS. Heights and haematology: the story of haemoglobin at altitude. *Postgr Med J [Internet].* 2007 [cited 2021 Feb 26];83:148–51. Available from: www.postgradmedj.com
 15. West JB. Are Permanent Residents of High Altitude Fully Adapted to Their Hypoxic Environment? *High Alt Med Biol.* 2017;18(2):135–9.
 16. Grocott M, Montgomery H, Vercueil A. High-altitude physiology and pathophysiology: Implications and relevance for intensive care medicine [Internet]. Vol. 11, *Critical Care. Crit Care*; 2007 [cited 2021 Mar 19]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17291330/>
 17. Wu T, Kayser B. High Altitude Adaptation in Tibetans. *High Alt Med Biol [Internet].* 2006 Sep;7(3):193–208. Available from: <http://www.liebertpub.com/doi/10.1089/ham.2006.7.193>
 18. Beall CM, Brittenham GM, Strohl KP, Blangero J, Williams-Blangero S, Goldstein MC, et al. Hemoglobin concentration of high-altitude Tibetans and Bolivian Aymara. *Am J Phys Anthropol.* 1998;106(3):385–400.
 19. Janz DR, Ware LB. The role of red blood cells and cell-free hemoglobin in the pathogenesis of ARDS [Internet]. Vol. 3, *Journal of Intensive Care.* BioMed Central Ltd.; 2015 [cited 2021 Feb 26]. p. 20. Available from: <http://www.jintensivecare.com/content/3/1/20>
 20. Lippi G, Mattiuzzi C. Hemoglobin value may be decreased in patients with severe coronavirus disease 2019. *Hematol Transfus Cell Ther [Internet].* 2020;42(2):116–7. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.htct.2020.03.001>
 21. Our World in Data. Excess mortality during the Coronavirus pandemic (COVID-19) - Statistics and Research - [Internet]. Internet. 2021 [cited 2021 Apr 5]. Available from: <https://ourworldindata.org/excess-mortality-covid>
 22. Yang J, Zheng Y, Gou X, Pu K, Chen Z, Guo Q, et al. Prevalence of comorbidities and its effects in coronavirus disease 2019 patients: A systematic review and meta-analysis. *Int J Infect Dis [Internet].* 2020 May 1 [cited 2021 Apr 13];94:91–5. Available from: [/pmc/articles/PMC7194638/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32837364/)
 23. Ministerio de Salud y Protección Social. Lineamientos para la detección y manejo de casos de COVID-19 por los prestadores de servicios de salud en Colombia. 2020;1–14.
 24. Asociación Colombiana de Infectología, Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud. Consenso colombiano de atención, diagnóstico y manejo de la infección por SARS-CoV-2/ Recomendaciones basadas en consenso de expertos. *Infectio.* 2020;244(3):156.
 25. Stawicki S, Jeanmonod R, Miller A, Paladino L, Gaieski D, Yaffee A, et al. The 2019–2020 novel coronavirus (severe acute respiratory syndrome coronavirus 2) pandemic: A joint american college of academic international medicine-world academic council of emergency medicine multidisciplinary COVID-19 working group consensus paper. *J Glob Infect Dis [Internet].* 2020

- Apr 1 [cited 2021 Apr 13];12(2):47. Available from: <http://www.jgid.org/text.asp?2020/12/2/47/284626>
26. Organización Mundial de la Salud OMS. Manejo clínico de la COVID-19: Orientaciones provisionales. 2020 May.
 27. Ranzani OT, Bastos LSL, Gelli JGM, Marchesi JF, Baião F, Hamacher S, et al. Characterisation of the first 250 000 hospital admissions for COVID-19 in Brazil: a retrospective analysis of nationwide data. *Lancet Respir Med* [Internet]. 2021 [cited 2021 Feb 26];0(0). Available from: <http://www.thelancet.com/article/S2213260020305609/fulltext>
 28. Wang B, Gong Y, Ying B, Cheng B. Relation between Red Cell Distribution Width and Mortality in Critically Ill Patients with Acute Respiratory Distress Syndrome. *Biomed Res Int* [Internet]. 2019 [cited 2021 Mar 19];2019. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31016186/>
 29. Menk M, Giebelhäuser L, Vorderwülbecke G, Gassner M, Graw JA, Weiss B, et al. Nucleated red blood cells as predictors of mortality in patients with acute respiratory distress syndrome (ARDS): an observational study. *Ann Intensive Care* [Internet]. 2018 Dec 1 [cited 2021 Mar 19];8(1):42. Available from: </pmc/articles/PMC5869325/>
 30. Maiti BK. Heme/Hemeoxygenase-1 System Is a Potential Therapeutic Intervention for COVID-19 Patients with Severe Complications. *ACS Pharmacol Transl Sci*. 2020;3(5):1032–4.
 31. DeMartino AW, Rose JJ, Amdahl MB, Dent MR, Shah FA, Bain W, et al. No evidence of hemoglobin damage by SARS-CoV-2 infection. *Haematologica*. 2020;105(12):2769–73.
 32. Wenzhong L, Hualan L. COVID-19: Attacks the 1-Beta Chain of Hemoglobin and Captures the Porphyrin to Inhibit Human Heme Metabolism. *ChemRxiv*. 2020;105.
 33. Diccionario de la lengua española | RAE. altitud | Definición | [Internet]. [cited 2020 Feb 24]. Available from: <https://dle.rae.es/altitud>
 34. Beall CM, Brittenham GM, Macuaga F, Barragan M. Variation in Hemoglobin Concentration Among Samples of High-Altitude Natives in the Andes and the Himalayas. *Am J Hum Biol*. 1990;651:639–51.
 35. Beall CM, Strohl KP, Blangero J, Williams-Blangero S, Almasy LA, Decker MJ, et al. Ventilation and hypoxic ventilatory response of Tibetan and Aymara high altitude natives. *Am J Phys Anthropol*. 1997;104(4):427–47.
 36. Moore LG. Human genetic adaptation to high altitudes: Current status and future prospects. *Quat Int* [Internet]. 2017;461:4–13. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.quaint.2016.09.045>
 37. Zamudio S. High-altitude hypoxia and preeclampsia. Vol. 12, *Front Biosci*.
 38. Bailey B, Euser AG, Bol KA, Julian CG, Moore LG, Bailey B, et al. High-altitude residence alters blood-pressure course and increases hypertensive disorders of pregnancy hypertensive disorders of pregnancy. *J Matern Neonatal Med* [Internet]. 2020;0(0):1–8. Available from: <https://doi.org/10.1080/14767058.2020.1745181>
 39. Julian CG. High Altitude During Pregnancy. *Clin Chest Med* [Internet].

- 2011;32(1):21–31. Available from:
<http://dx.doi.org/10.1016/j.ccm.2010.10.008>
40. Gonzales GF. Impact of high altitude on pregnancy and newborn parameters. *Rev Peru Med Exp Salud Publica*. 2012;29(2):242–9.
 41. Moore LG, Charles SM, Julian CG. Humans at high altitude: Hypoxia and fetal growth. *Respir Physiol Neurobiol* [Internet]. 2011;178(1):181–90. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.resp.2011.04.017>
 42. Zahran S, Breunig IM, Link BG, Snodgrass JG, Weiler S. A quasi-experimental analysis of maternal altitude exposure and infant birth weight. *Am J Public Health*. 2014;104(SUPPL. 1):166–75.
 43. Mortola JP, Frappell PB, Aguero L, Armstrong K. Birth weight and altitude: A study in Peruvian communities. *J Pediatr*. 2000;136(3):324–9.
 44. Pun M, Guadagni V, Bettauer KM, Drogos LL, Aitken J, Hartmann SE, et al. Effects on cognitive functioning of acute, subacute and repeated exposures to high altitude. *Front Physiol*. 2018;9(AUG):1–15.
 45. Zhang X, Cai H, Hu J, Lian J, Gu J, Zhang S, et al. Epidemiological, clinical characteristics of cases of SARS-CoV-2 infection with abnormal imaging findings. *Int J Infect Dis* [Internet]. 2020 May 1 [cited 2021 Apr 13];94:81–7. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.03.040>
 46. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. 2020;395(10223):497–506.
 47. Carl Heneghan, Jon Brassey, Jefferson T. COVID-19: What proportion are asymptomatic? - The Centre for Evidence-Based Medicine [Internet]. 2020 [cited 2021 Feb 26]. Available from: <https://www.cebm.net/covid-19/covid-19-what-proportion-are-asymptomatic/>
 48. He J, Guo Y, Mao R, Zhang J. Proportion of asymptomatic coronavirus disease 2019: A systematic review and meta-analysis. *J Med Virol* [Internet]. 2021 Feb 1 [cited 2021 Feb 26];93(2):820–30. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32691881/>
 49. Yanes-Lane M, Winters N, Fregonese F, Bastos M, Perlman-Arrow S, Campbell JR, et al. Proportion of asymptomatic infection among COVID-19 positive persons and their transmission potential: A systematic review and meta-analysis. Serra R, editor. *PLoS One* [Internet]. 2020 Nov 3 [cited 2021 Feb 26];15(11):e0241536. Available from: <https://dx.plos.org/10.1371/journal.pone.0241536>
 50. Instituto Nacional de Salud GC. Seroprevalencia de SARs-CoV-2 durante la epidemia: Estudio país. Reporte preliminar No 5 [Internet]. Bogotá; 2021 [cited 2021 Feb 26]. Available from: <http://www.ins.gov.co/BibliotecaDigital/Informe-seroprevalencia-SARS-CoV-2-durante-la-epidemia-en-Colombia.pdf>
 51. Kunutsor SK, Laukkanen JA. Cardiovascular complications in COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *J Infect* [Internet]. 2020 [cited 2021 Apr 13];81:e139–41. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2020.05.068>
 52. Sahranavard M, Rezat AA, Bidary MZ, Omranzadeh A, Rohani F,

- Farahani RH, et al. Cardiac complications in COVID-19: A systematic review and meta-analysis [Internet]. Vol. 24, Archives of Iranian Medicine. Academy of Medical Sciences of I.R. Iran; 2021 [cited 2021 Apr 13]. p. 152–63. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33636985/>
53. Kunutsor SK, Laukkanen JA. Renal complications in COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Ann Med* [Internet]. 2020 [cited 2020 Sep 22];52(7):345–53. Available from: <https://www.tandfonline.com/action/journalInformation?journalCode=iann20>
 54. Mao L, Jin H, Wang M, Hu Y, Chen S, He Q, et al. Neurologic Manifestations of Hospitalized Patients with Coronavirus Disease 2019 in Wuhan, China. *JAMA Neurol*. 2020;77(6):683–90.
 55. Esteban Molina A, Mata Martínez M, Sánchez Chueca P, Carrillo López A, Sancho Val I, Sanjuan-Villarreal TA. Guillain-Barré Syndrome Associated with SARS-CoV-2 infection. *Med Intensiva* [Internet]. 2020 Nov 1 [cited 2021 Apr 13];44(8):513–4. Available from: <http://www.medintensiva.org/es-sindrome-guillain-barre-asociado-infeccion-por-articulo-S0210569120301546>
 56. Al-Samkari H, Karp Leaf RS, Dzik WH, Carlson JCT, Fogerty AE, Waheed A, et al. COVID-19 and coagulation: Bleeding and thrombotic manifestations of SARS-CoV-2 infection. *Blood* [Internet]. 2020 Jul 1 [cited 2021 Apr 13];136(4):489–500. Available from: <http://ashpublications.org/blood/article-pdf/136/4/489/1749047/bloodbld2020006520.pdf>
 57. Suh YJ, Hong H, Ohana M, Bompard F, Revel M-P, Valle C, et al. Pulmonary Embolism and Deep Vein Thrombosis in COVID-19: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Radiology* [Internet]. 2021 Feb 1 [cited 2021 Apr 13];298(2):E70–80. Available from: <http://pubs.rsna.org/doi/10.1148/radiol.2020203557>
 58. Katzenstein A-LA, Bloor CM, Leibow AA. Diffuse Alveolar Damage-The Role of Oxygen, Shock, and Related Factors A Review. *Am J Pathol*. 1976;85(1):210–24.
 59. Thille AW, Esteban A, Fernández-Segoviano P, Rodríguez JM, Aramburu JA, Vargas-Errázuriz P, et al. Chronology of histological lesions in acute respiratory distress syndrome with diffuse alveolar damage: A prospective cohort study of clinical autopsies. *Lancet Respir Med* [Internet]. 2013 Jul 1 [cited 2020 Aug 15];1(5):395–401. Available from: <http://www.thelancet.com/article/S2213260013700535/fulltext>
 60. Matthay MA, Zemans RL, Zimmerman GA, Arabi YM, Beitler JR, Mercat A, et al. Acute respiratory distress syndrome. *Nat Rev Dis Prim* [Internet]. 2018 Mar 14 [cited 2021 Apr 13];5(1):1–22. Available from: www.nature.com/nrdp
 61. Setten M, Plotnikow GA, Accoce M. Prone position in patients with acute respiratory distress syndrome. *Rev Bras Ter Intensiva*. 2016;28(4):452–62.
 62. Levitzky MG. Mechanics of Breathing. In: *Pulmonary Physiology*, 9e [Internet]. New York, NY: McGraw-Hill Education; 2017. Available from: <http://accessmedicine.mhmedical.com/content.aspx?aid=1160935887>
 63. Gloria M. Martínez, Diana P. Casas, Alirio Rodrigo Bastidas, Paola A. Pinilla, Wilmer J. Calderón, Francisco Cuervo. Índices de oxigenación como

- predictores de ventilación mecánica en neumonía a 2600 metros de altitud. *Acta Médica Colomb.* 2016;41(3):169–75.
64. Brown SM, Grissom CK, Moss M, Rice TW, Schoenfeld D, Hou PC, et al. Nonlinear Imputation of PaO₂ /FIO₂ From SpO₂ /FIO₂ Among Patients With Acute Respiratory Distress Syndrome. *Chest* [Internet]. 2016 [cited 2021 Feb 26];150:307–13. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.chest.2016.01.003>
 65. Mantilla BM, Arturo Ramírez C, María B, Cardozo M, Arturo C, Sierra R, et al. SO₂ /FIO₂ como predictor de mortalidad en pacientes con exacerbación de EPOC atendidos en el Hospital Militar Central. Vol. 42, *Acta Med colomb.* 2017.
 66. Yu XS, Chen ZQ, Hu YF, Chen JX, Xu WW, Shu J, et al. Red blood cell distribution width is associated with mortality risk in patients with acute respiratory distress syndrome based on the Berlin definition: A propensity score matched cohort study. *Hear Lung* [Internet]. 2020 Sep 1 [cited 2021 Mar 19];49(5):641–5. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32434701/>
 67. Pun M, Turner R, Strapazzon G, Brugger H, Swenson ER. Lower Incidence of COVID-19 at High Altitude: Facts and Confounders. *High Alt Med Biol.* 2020;21(3):217–22.
 68. Arias-Reyes C, Zubieta-DeUrioste N, Poma-Machicao L, Aliaga-Raduan F, Carvajal-Rodriguez F, Dutschmann M, et al. Does the pathogenesis of SARS-CoV-2 virus decrease at high-altitude? *Respir Physiol Neurobiol.* 2020 Jun 1;277:103443.
 69. Accinelli RA, Leon-Abarca JA. At High Altitude COVID-19 Is Less Frequent: The Experience of Peru. *Arch Bronconeumol (English Ed.* 2020 Nov 1;56(11):760–1.
 70. Scott AJ, Hosmer DW, Lemeshow S. *Applied Logistic Regression.* Vol. 47, Biometrics. 1991. 1632 p.
 71. Wood SN. *Generalized additive models.* 2° Ed. Blitzstein JK, Faraway JJ, Tanner M, Zidek J, editors. Vol. 1, *Statistical Science.* CRC Press; 1986. 297–310 p.
 72. Hospital Universitario Mayor Méderi. Informe de gestión 2020 [Internet]. 2020 [cited 2021 Jun 15]. Available from: <https://www.mederi.com.co/sites/default/files/Informe-Gestion-2020.pdf>
 73. Bonanad C, García-Blas S, Tarazona-Santabalbina F, Sanchis J, Bertomeu-González V, Fácila L, et al. The Effect of Age on Mortality in Patients With COVID-19: A Meta-Analysis With 611,583 Subjects. *J Am Med Dir Assoc* [Internet]. 2020 Jul 1 [cited 2021 Jun 15];21(7):915–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32674819/>
 74. Izcovich A, Ragusa MA, Tortosa F, Marzio MAL, Agnoletti C, Bengolea A, et al. Prognostic factors for severity and mortality in patients infected with COVID-19: A systematic review. *PLoS One* [Internet]. 2020 Nov 1 [cited 2021 Jun 15];15(11 November). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33201896/>

75. Fulop T, Larbi A, Dupuis G, Page A Le, Frost EH, Cohen AA, et al. Immunosenescence and inflamm-aging as two sides of the same coin: Friends or Foes? [Internet]. Vol. 8, *Frontiers in Immunology*. Frontiers Media S.A.; 2018 [cited 2021 Jun 15]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29375577/>
76. Peckham H, de Gruijter NM, Raine C, Radziszewska A, Ciurtin C, Wedderburn LR, et al. Male sex identified by global COVID-19 meta-analysis as a risk factor for death and ICU admission. *Nat Commun* [Internet]. 2020 Dec 1 [cited 2021 Jun 15];11(1):1–10. Available from: <https://doi.org/10.1038/s41467-020-19741-6>
77. Karlberg J, Chong DSY, Lai WYY. Do Men Have a Higher Case Fatality Rate of Severe Acute Respiratory Syndrome than Women Do? *Am J Epidemiol* [Internet]. 2004 Feb 1 [cited 2021 Jun 15];159(3):229–31. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14742282/>
78. Alghamdi IG, Hussain II, Almalki SS, Alghamdi MS, Alghamdi MM, El-Sheemy MA. The pattern of Middle east respiratory syndrome coronavirus in Saudi Arabia: A descriptive epidemiological analysis of data from the Saudi Ministry of Health. *Int J Gen Med* [Internet]. 2014 Aug 20 [cited 2021 Jun 15];7:417–23. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25187734/>
79. Abdullah M, Chai PS, Chong MY, Tohit ERM, Ramasamy R, Pei CP, et al. Gender effect on in vitro lymphocyte subset levels of healthy individuals. *Cell Immunol* [Internet]. 2012 [cited 2021 Jun 15];272(2):214–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22078320/>
80. Lu L, Zhong W, Bian Z, Li Z, Zhang K, Liang B, et al. A comparison of mortality-related risk factors of COVID-19, SARS, and MERS: A systematic review and meta-analysis [Internet]. Vol. 81, *Journal of Infection*. W.B. Saunders Ltd; 2020 [cited 2021 Jun 15]. p. e18–25. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32634459/>
81. Gao M, Piernas C, Astbury NM, Hippisley-Cox J, O’Rahilly S, Aveyard P, et al. Associations between body-mass index and COVID-19 severity in 6.9 million people in England: a prospective, community-based, cohort study. *Lancet Diabetes Endocrinol* [Internet]. 2021 Jun 1 [cited 2021 Jun 16];9(6):350–9. Available from: www.thelancet.com/diabetes-endocrinology
82. Zhang X, Lewis AM, Moley JR, Brestoff JR. A systematic review and meta-analysis of obesity and COVID-19 outcomes. *Sci Rep* [Internet]. 2021 Dec 1 [cited 2021 Jun 17];11(1):7193. Available from: <https://doi.org/10.1038/s41598-021-86694-1>
83. de Lucena TMC, da Silva Santos AF, de Lima BR, de Albuquerque Borborema ME, de Azevêdo Silva J. Mechanism of inflammatory response in associated comorbidities in COVID-19. *Diabetes Metab Syndr Clin Res Rev* [Internet]. 2020 Jul 1 [cited 2021 Jun 15];14(4):597–600. Available from: [/pmc/articles/PMC7215143/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7215143/)
84. Singanayagam A, Singanayagam A, Chalmers JD. Obesity is associated with improved survival in community-acquired pneumonia. *Eur Respir J* [Internet]. 2013 Jul 1 [cited 2021 Jun 17];42(1):180–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23811111/>

- <http://ow.ly/kFUQu>
85. Guo Z, Wang X, Wang Y, Xing G, Liu S. “Obesity paradox” in acute respiratory distress syndrome: Asystematic review and meta-analysis [Internet]. Vol. 11, PLoS ONE. Public Library of Science; 2016 [cited 2021 Jun 17]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27684705/>
 86. Ball L, Serpa Neto A, Pelosi P. Obesity and survival in critically ill patients with acute respiratory distress syndrome: A paradox within the paradox [Internet]. Vol. 21, Critical Care. BioMed Central Ltd.; 2017 [cited 2021 Jun 16]. Available from: </pmc/articles/PMC5440996/>
 87. França TGD, Ishikawa LLW, Zozella-Pezavento, Chisuo-Minicucci F, da Cunha MLRS, Sartori A. Impact of malnutrition on immunity and infection. *J Venom Anim Toxins incl Trop Dis*. 2009 Aug 31;15(3):374–90.
 88. Bourke CD, Berkley JA, Prendergast AJ. Immune Dysfunction as a Cause and Consequence of Malnutrition [Internet]. Vol. 37, Trends in Immunology. Elsevier Ltd; 2016 [cited 2021 Jun 15]. p. 386–98. Available from: </pmc/articles/PMC4889773/>
 89. Mertens E, Peñalvo JL. The Burden of Malnutrition and Fatal COVID-19: A Global Burden of Disease Analysis. *Front Nutr* [Internet]. 2021 Jan 21 [cited 2021 Jun 15];7:619850. Available from: www.frontiersin.org
 90. Departamento Administrativo Nacional de Estadística. Pobreza y desigualdad [Internet]. 2021 [cited 2021 Jun 15]. Available from: <https://www.dane.gov.co/index.php/estadisticas-por-tema/pobreza-y-condiciones-de-vida/pobreza-monetaria>
 91. Tobin MJ, Laghi F, Jubran A. Why COVID-19 silent hypoxemia is baffling to physicians. *Am J Respir Crit Care Med* [Internet]. 2020 Aug 1 [cited 2021 Jun 19];202(3):356–60. Available from: </pmc/articles/PMC7397783/>
 92. Rahman A, Tabassum T, Araf Y, Abdullah ., Nahid A, Ullah MA, et al. Silent hypoxia in COVID-19: pathomechanism and possible management strategy. *Mol Biol Rep* [Internet]. 2021 [cited 2021 Jun 19];48:3863–9. Available from: <https://doi.org/10.1007/s11033-021-06358-1>
 93. Kangelaris KN, Ware LB, Wang CY, Janz DR, Zhuo H, Matthay MA, et al. Timing of intubation and clinical outcomes in adults with acute respiratory distress syndrome. *Crit Care Med* [Internet]. 2016 Jan 1 [cited 2021 Jun 19];44(1):120–9. Available from: </pmc/articles/PMC4774861/>
 94. Catoire P, Tellier E, de la Rivière C, Beauvieux MC, Valdenaire G, Galinski M, et al. Assessment of the SpO₂/FiO₂ ratio as a tool for hypoxemia screening in the emergency department. *Am J Emerg Med* [Internet]. 2021 Jun 1 [cited 2021 Jun 17];44:116–20. Available from: </pmc/articles/PMC7865090/>
 95. R R. Flawed methods in “COVID-19: Attacks the 1-Beta Chain of Hemoglobin and Captures the Porphyrin to Inhibit Human Heme Metabolism.” 2020 Apr 14 [cited 2021 Jun 19]; Available from: <https://europepmc.org/article/PPR/PPR151013>
 96. Folsom AR, Wang W, Parikh R, Lutsey PL, Beckman JD, Cushman M. Hematocrit and incidence of venous thromboembolism. *Res Pract Thromb*

- Haemost [Internet]. 2020 Mar 1 [cited 2021 Jun 20];4(3):422–8. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/rth2.12325>
97. Zhang R, Wu Y, Zhao M, Liu C, Zhou L, Shen S, et al. Role of HIF-1 α in the regulation ACE and ACE2 expression in hypoxic human pulmonary artery smooth muscle cells. *Am J Physiol - Lung Cell Mol Physiol* [Internet]. 2009 [cited 2021 Jun 20];297(4). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19592460/>
 98. Yang AP, Liu J ping, Tao W qiang, Li H ming. The diagnostic and predictive role of NLR, d-NLR and PLR in COVID-19 patients. *Int Immunopharmacol* [Internet]. 2020 Jul 1 [cited 2021 Jun 15];84. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32304994/>
 99. Vafadar Moradi E, Teimouri A, Rezaee R, Morovatdar N, Foroughian M, Layegh P, et al. Increased age, neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR) and white blood cells count are associated with higher COVID-19 mortality. *Am J Emerg Med* [Internet]. 2021 Feb 1 [cited 2021 Jun 15];40:11–4. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33333477/>
 100. Liu J, Liu Y, Xiang P, Pu L, Xiong H, Li C, et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio predicts critical illness patients with 2019 coronavirus disease in the early stage. *J Transl Med* [Internet]. 2020 May 20 [cited 2021 Jun 15];18(1):206. Available from: <https://doi.org/10.1186/s12967-020-02374-0>
 101. Zhao Y, Nie HX, Hu K, Wu XJ, Zhang YT, Wang MM, et al. Abnormal immunity of non-survivors with COVID-19: Predictors for mortality. *Infect Dis Poverty* [Internet]. 2020 Aug 3 [cited 2021 Jun 15];9(1). Available from: </pmc/articles/PMC7396941/>
 102. Wettstein RB, Shelledy DC, Peters JI. Delivered oxygen concentrations using low-flow and high-flow nasal cannulas. *Respir Care*. 2005;50(5):604–9.

ANEXOS

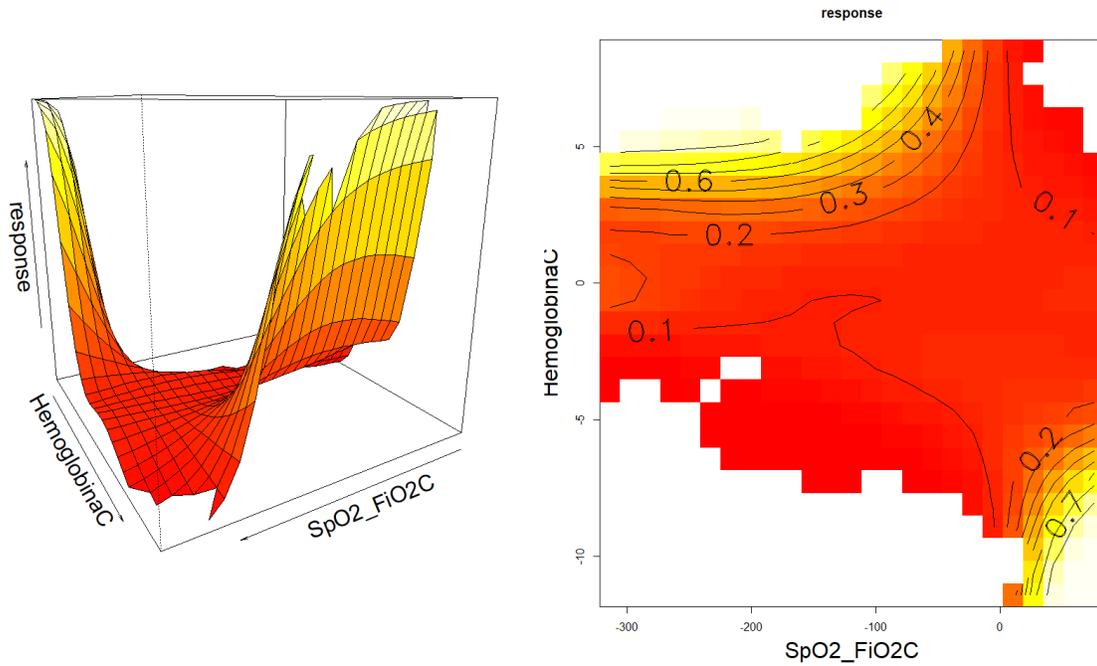
Anexo 1. Tabla de variables

Variable	Definición	Tipo de variable	Escala de medición	Unidades	Objetivo por el cual se utiliza
Ciudad de procedencia	Ciudad donde reside	Cualitativa	Nominal	Ciudad	1
Edad	Años cumplidos al ingreso	Cuantitativa	Razón	0-100	1
Sexo	Sexo biológico	Cualitativa	Nominal	Masculino, Femenino	1
Tabaquismo	Antecedente de tabaquismo	Cualitativa	Nominal	No Fuma, Exfumador, Fumador	2
Altura	Estatura en centímetros	Cuantitativa	Razón	110-210	2
Peso	Peso en Kg	Cuantitativa	Razón	30-200	2
Fecha de inicio de síntomas	Fecha de inicio de síntomas	Fecha	Fecha	dd/mm/yyyy	2
Hipertensión	Antecedente por historia clínica	Cualitativa	Nominal	1 = Si 0= No	2
Hiperlipidemia	Antecedente por historia clínica	Cualitativa	Nominal	1 = Si 0= No	2
Enfermedad coronaria	Antecedente por historia clínica de infarto del miocardio, angioplastia percutánea o revascularización miocárdica	Cualitativa	Nominal	1 = Si 0= No	2
Falla cardiaca	Antecedente por historia clínica	Cualitativa	Nominal	1 = Si 0= No	2
Asma	Antecedente por historia clínica	Cualitativa	Nominal	1 = Si 0= No	2
EPOC	Antecedente por historia clínica	Cualitativa	Nominal	1 = Si 0= No	2
Diabetes	Antecedente por historia clínica de diabetes tipo 1 u 2	Cualitativa	Nominal	1 = Si 0= No	2
Enfermedad cerebrovascular	Antecedente por historia clínica de accidente cerebrovascular o	Cualitativa	Nominal	1 = Si 0= No	2

Variable	Definición	Tipo de variable	Escala de medición	Unidades	Objetivo por el cual se utiliza
	accidente isquémico transitorio				
Fibrilación auricular	Antecedente por historia clínica	Cualitativa	Nominal	1 = Si 0= No	2
Enfermedad Renal Crónica	Antecedente por historia clínica de enfermedad renal crónica con o sin terapia de reemplazo renal	Cualitativa	Nominal	1 = Si 0= No	2
Enfermedad Hepática	Antecedente por historia clínica	Cualitativa	Nominal	1 = Si 0= No	2
Enfermedad autoinmune	Antecedente por historia clínica	Cualitativa	Nominal	1 = Si 0= No	2
Hipotiroidismo	Antecedente por historia clínica	Cualitativa	Nominal	1 = Si 0= No	2
VIH	Antecedente por historia clínica	Cualitativa	Nominal	1 = Si 0= No	2
Alcoholismo	Antecedente por historia clínica	Cualitativa	Nominal	1 = Si 0= No	2
Enfermedad psiquiátrica	Antecedente por historia clínica de ansiedad, depresión o esquizofrenia	Cualitativa	Nominal	1 = Si 0= No	2
Otro antecedente médico	Antecedente por historia clínica	Cualitativa	Nominal	Otro ¿Cuál?	2
Presión arterial sistólica	Valor de ingreso	Cuantitativa	Razón	100-250	2
Presión arterial diastólica	Valor de ingreso	Cuantitativa	Razón	10-200	2
Frecuencia cardíaca	Valor de ingreso	Cuantitativa discreta	Razón	10-300	2
Frecuencia respiratoria	Valor de ingreso	Cuantitativa discreta	Razón	0-50	2
Temperatura	Valor de ingreso	Cuantitativa continua	Intervalo	34-41	2
Fracción inspirada de Oxígeno	Valor de ingreso	Cuantitativa discreta	Razón	21-100	2
Saturación arterial de Oxígeno	Valor de ingreso	Cuantitativa discreta	Razón	0-100	2

Variable	Definición	Tipo de variable	Escala de medición	Unidades	Objetivo por el cual se utiliza
Índice de masa corporal	Valor de ingreso	Cuantitativa continua	Intervalo	0-60	2
Saturación arterial de Oxígeno/Fracción inspirada de Oxígeno	Valor de ingreso	Cuantitativa continua	Intervalo	0-500	3
Conteo absoluto de leucocitos	Valor de ingreso	Cuantitativa discreta	Razón	0-440.00	3
Conteo absoluto de eritrocitos	Valor de ingreso	Cuantitativa discreta	Razón	0-8.6	3
Conteo absoluto de linfocitos	Valor de ingreso	Cuantitativa discreta	Razón	0-440.00	3
Conteo absoluto de neutrofilos	Valor de ingreso	Cuantitativa discreta	Razón	0-440.00	3
Concentración de hemoglobina	Valor de ingreso	Cuantitativa continua	Razón	0-26	3
Hematocrito	Valor de ingreso	Cuantitativa discreta	Razón	0-75	3
Volumen corpuscular medio	Valor de ingreso	Cuantitativa continua	Razón	0-130	3
Plaquetas	Valor de ingreso	Cuantitativa discreta	Razón	0-5000	3
Porcentaje de neutrofilos	Valor de ingreso	Cuantitativa discreta	Razón	0-100	3
Porcentaje de basófilos	Valor de ingreso	Cuantitativa continua	Razón	0-100	3
Porcentaje de linfocitos	Valor de ingreso	Cuantitativa continua	Razón	0-100	3
Porcentaje de monocitos	Valor de ingreso	Cuantitativa continua	Razón	0-100	3
Porcentaje de eosinófilos	Valor de ingreso	Cuantitativa continua	Razón	0-100	3
Condición al egreso	Estado vital al finalizar el seguimiento intrahospitalario	Cualitativa nominal	Nominal	Alive, Died	4

Anexo 2. Interacción SpO₂/FiO₂ Hemoglobina



Anexo 3. Gráfico cuantil-cuantil del modelo aditivo generalizado

