



Clinical characteristics and mortality associated with COVID-19 at high altitude: a cohort of 5161 patients in Bogotá, Colombia

Prediction model for in-hospital mortality in patients at high altitudes with ARDS due to COVID-19

Resilience and quality of life in patients who underwent mechanical ventilation due to COVID-19, one year after discharge: a cross-sectional study

Autor

David Rene Rodríguez Lima

Director

Ángela María Pinzón Rondón, Ángela María Ruiz Sternberg

Doctor en Investigación Clínica

**Escuela de Medicina y Ciencias de la Salud
Doctorado en Investigación Clínica
Universidad del Rosario**

**Bogotá - Colombia
2025**

Tabla de contenido

<i>Portada</i>	1
<i>Tabla de contenido</i>	2
<i>Presentación</i>	3
<i>Introducción</i>	5
<i>Conclusiones</i>	17
<i>Bibliografía</i>	20

Presentación

Este trabajo es el resultado de cuatro años de esfuerzo y dedicación en el estudio del Síndrome de Distrés Respiratorio Agudo en la altura. A lo largo de este tiempo, he tenido la oportunidad de profundizar en un área del conocimiento que ha sido ampliamente ignorada a nivel global, y de enfrentar desafíos que me han permitido crecer tanto en el ámbito profesional como personal. El presente documento recopila los hallazgos y conclusiones obtenidos durante este proceso de investigación, que se llevó a cabo en el contexto de la pandemia provocada por la enfermedad por Coronavirus 2019 (COVID-19), la cual, finalmente, se comportó como una pandemia de SDRA. Este trabajo tiene como objetivo contribuir al conocimiento de la medicina de altura.

Expreso mi más profundo agradecimiento a mi esposa e hijo, así como a todas las personas que han estado a mi lado y me han brindado su apoyo incondicional durante este viaje.

Esta tesis doctoral fue desarrollada bajo la modalidad de *tesis por compendio de publicaciones*, y los resultados de la investigación están presentados en tres trabajos ya publicados.

1. Rodriguez Lima DR, Pinzón Rondón ÁM, Rubio Ramos C, Pinilla Rojas DI, Niño Orrego MJ, Díaz Quiroz MA, Molano-González N, Ceballos Quintero JE, Arroyo Santos AF, Ruiz Sternberg ÁM. Clinical characteristics and mortality associated with COVID-19 at high altitude: a cohort of 5161 patients in Bogotá, Colombia. Int J Emerg Med. 2022 May 21;15(1):22. doi: 10.1186/s12245-022-00426-4. PMID: 35597911; PMCID: PMC9123834. [1]

2. Rodriguez Lima DR, Rubio Ramos C, Yepes Velasco AF, Gómez Cortes LA, Pinilla Rojas DI, Pinzón Rondón ÁM, Ruíz Sternberg ÁM. Prediction model for in-hospital mortality in patients at high altitudes with ARDS due to COVID-19. *PLoS One*. 2023 Oct 26;18(10):e0293476. doi: 10.1371/journal.pone.0293476. PMID: 37883460; PMCID: PMC10602283. [2]
3. Rodriguez Lima DR, Rubio Ramos C, Diaz Quiroz MA, Rodríguez Aparicio EE, Gómez Cortes LA, Otálora González L, Hernández-Herrera G, Pinzón Rondón ÁM, Ruiz Sternberg ÁM. Resilience and quality of life in patients who underwent mechanical ventilation due to COVID-19, one year after discharge: a cross-sectional study. *J Patient Rep Outcomes*. 2024 Jul 12;8(1):70. doi: 10.1186/s41687-024-00748-2. PMID: 38995437; PMCID: PMC11245452. [3]

Introducción

El Síndrome de Distrés Respiratorio Agudo (SDRA) consiste en una falla respiratoria aguda secundaria a un edema agudo inflamatorio de pulmón, con aumento de la permeabilidad capilar y salida de fluidos al intersticio pulmonar y luego al alveolo [4]. Esto produce la aparición de un “shunt” intrapulmonar donde existen unidades alveolares perfundidas, pero no ventiladas; provocando hipoxemia que responde a la utilización de presión positiva al final de la espiración (PEEP). Clínicamente el SDRA se presenta con hipoxemia, infiltrados pulmonares bilaterales en la radiografía de tórax, distensibilidad pulmonar baja, que usualmente requiere soporte ventilatorio con presión positiva elevada [5].

La característica histopatológica clásica del SDRA es el daño alveolar difuso, cuyos elementos son las membranas hialinas, edema y necrosis de células alveolares y endoteliales. En estadios más avanzados se produce depósito de colágeno, proliferación de células tipo II y fibrosis organizada en los casos más graves [6]. Fue descrito por primera vez en 1967[7] como un síndrome caracterizado por historia de un evento catastrófico pulmonar (aspiración, infección masiva, contusión) o no pulmonar (shock, politraumatismo), excluyendo, enfermedad pulmonar crónica e insuficiencia ventricular izquierda (presión en cuña pulmonar < 12 milímetros de mercurio (mmHg)). Debía además tener dificultad respiratoria clínica con taquipnea (> 20 respiraciones/minuto), radiografía de tórax con evidencia infiltrados pulmonares bilaterales (primero intersticiales, luego alveolares) con presión arterial de oxígeno (PaO₂) < 50 mmHg con un fracción inspirada de oxígeno (FiO₂) > 60%, distensibilidad pulmonar < 50 cmH₂O e incremento del espacio muerto. La definición más ampliamente utilizada fue establecida por el Consenso Americano-Europeo en 1994 [8], la cual fue el resultado de una reunión de expertos, y en el 2011 se acuñó la Definición de Berlín [9], que establece la temporalidad para el inicio del síndrome(7 días), requiere la exclusión

de causas de edema hidrostático, recomendando el uso de ecocardiografía y genera 3 categorías de hipoxemia que requiere un mínimo de PEEP (5 cmH₂O): SDRA leve PaO₂/FiO₂ de 200 a 300, SDRA moderado con PaO₂/FiO₂ de 100 a 200 y SDRA severo con PaO₂/FiO₂ < 100. La definición de Berlín, a diferencia de las precedentes, se validó empíricamente en un grupo de 4467 pacientes. Los pacientes con SDRA leve, moderado y severo presentaron mortalidad de 27%, 32% y 45% respectivamente [9].

A pesar de que la definición de Berlín es probablemente mucho mejor que las previas, aún existe una alta variación en incidencia y desenlaces en diversos escenarios clínicos [10]. La incidencia de SDRA va de 1.5 por 100000[11] a 79 por 100000 [12], con incidencias más bajas reportadas en Europa que en Estados Unidos [13]. Estudios en Brasil reportan incidencias de 1.8 a 31 por 100000[14,15].

En diciembre de 2019 la ciudad de Wuhan en la provincia de Hubei (11 millones de habitantes) se convirtió en el epicentro de varios casos de neumonía de causa no aclarada[16]. Las autoridades sanitarias investigaron esos casos, inicialmente relacionados con el mercado local de animales salvajes y mariscos[17] logrando identificar para enero de 2020 un nuevo coronavirus, denominado 2019-nCoV, renombrado para febrero de 2020 como SARS-CoV-2, siendo el agente causal de la enfermedad por coronavirus del 2019 (COVID-19)[18]. Los coronavirus son un amplio grupo de virus que pertenecen a la subfamilia *Orthoviridae* dentro de la familia *Coronaviridae*, y deben su nombre a la forma esférica y la presencia de espículas que dan apariencia de una corona. Se conocen varios tipos de coronavirus, algunos asociados a cuadros de resfriado común (HCoV-229E, HCoV-OC43, HCoV-NL63 y HCoV-HKU1), y otros a cuadros respiratorios graves. Dentro de estos últimos se conocen el SARS-CoV que causó un brote de neumonía viral en 2002, con una mortalidad del 9.6%, y el MERS-CoV que produjo un cuadro similar en 2012, pero, con una mortalidad del 34.5%[19]. Ambos,

SARS-CoV y MERS-CoV lograron ser contenidos, en parte por su menor tasa de contagio y su mayor letalidad, que rápidamente eliminaba al hospedero.

El periodo de incubación del SARSCoV-2 es de 3 a 14 días. Los síntomas son inespecíficos e incluyen fiebre, tos, odinofagia, mialgias, disnea y menos frecuentemente síntomas gastrointestinales[20]. En los casos severos durante la segunda semana de infección puede haber progresión a la hipoxemia, disnea y SDRA. Estos pacientes pueden requerir soporte ventilatorio mecánico hasta en el 5% de los casos de infección.

China, foco inicial del brote, reportó 72314 casos, con 44672 confirmados por PCR en test de hisopado nasofaríngeo positivo y el resto con alta sospecha clínica. La mortalidad en este grupo de pacientes fue del 2.3%. De todos los casos documentados, el 3.8% correspondió a personal de atención sanitaria, presentándose 5 muertes en este grupo. Del total de pacientes, 81% tuvieron enfermedad leve (sin neumonía o neumonía leve), 14% enfermedad severa (disnea, frecuencia respiratoria > 30 por minuto, saturación de oxígeno $\leq 93\%$, $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 300$ y/o infiltrados en ambos campos pulmonares $> 50\%$) y 5% fueron críticos (SDRA o shock séptico). Fue más frecuente entre hombres que mujeres (51.4% vs. 48.6%). Los grupos de mayor riesgo de muerte correspondieron a personas con enfermedad cardiovascular preexistente, hipertensión arterial, diabetes mellitus, enfermedad respiratoria crónica, cáncer, y mayores de 60 años, siendo mucho mayor en los mayores de 80 años. Dentro de aquellos que requirieron ventilación mecánica invasiva (VMI) la mortalidad fue del 49% [20]. A pesar de las intervenciones realizadas en China, se empezaron a encontrar casos internacionales asociados a viajeros infectados, el primero en enero de 2020 en Tailandia, y luego en ciudades chinas diferentes a Wuhan, como Guangdong y Pekín. Estos hallazgos sumados a casos nuevos en Japón, Corea del Sur, Taiwán y Estados Unidos hicieron más probable la transmisión persona a persona[21]. Posteriormente, se empezaron a ver brotes en otros países,

inicialmente europeos. A principio de marzo de 2020 la Organización Mundial de la Salud declaró a la infección por SARS CoV2 como una pandemia. Al 3 de Octubre de 2024 se han reportado en Colombia 6`369916 casos confirmados con 142780 muertes[22]. Italia fue el segundo epicentro de la pandemia, allí la tasa de mortalidad fue mayor al 7% [23], situación explicada por varios factores, como las características demográficas de la población, ya que el 23% de su población es mayor de 65 años, lo que podría explicar la mayor letalidad[24]. En distintas series la mortalidad general para la enfermedad varia desde 2.3 a 7.2 %. La manifestación más severa de esta enfermedad es el SDRA, que se presenta en el 42% de los pacientes con neumonía por COVID-19 y hasta en el 80% de los pacientes que ingresan a cuidado intensivo, con un mortalidad de 65% a 95% de los pacientes que requieren VMI [25]. Las regiones se clasifican de acuerdo con la altitud según los metros de altura sobre el nivel del mar (msnm) donde se ubiquen así: 1500 a 3500 msnm, gran altitud, muy alta altitud entre 3500 a 5500 msnm y altitud extrema > 5500 msnm[26]. A medida que la altitud es mayor, la presión barométrica (PB) es menor. Aunque la FiO₂ se mantiene constante (20.93%), la presión de oxígeno inspirado (PiO₂) disminuye en paralelo con la PB. Al nivel del mar donde la PB es de 760 mmHg, la PiO₂ es de 159.1 mmHg [27], mientras que en Bogotá donde la PB es de 560 mmHg, la PiO₂ es de 117.2 mmHg. Una PiO₂ más baja conduce a una presión de oxígeno alveolar y una PaO₂ más bajas, lo que en teoría puede conducir a hipoxia tisular[28].

Más de 520 millones de personas en el mundo viven en regiones a más de 2500 msnm [29], especialmente en las regiones andinas de América del Sur, y no es claro para esta población con qué niveles de oxigenación se deben tomar conductas clínicas para pacientes con SDRA. La ciudad de Bogotá se encuentra a más de 2500 msnm, por lo cual la definición de Berlín no puede ser aplicada, ya que la PaO₂ promedio basal en Bogotá es de 67 mmHg[30]. Este

fenómeno se conoce como hipoxemia hipobárica que finalmente produce hipoxia tisular e hipoxia celular. Con la exposición progresiva a la hipoxemia el ser humano llega a adaptarse mediante un proceso conocido como aclimatación, el primer mecanismo es el aumento de la frecuencia respiratoria y de su profundidad, es decir hiperventilación, lo que explica la alcalosis respiratoria de los pacientes en al altura, el resto de cambios se producen a lo largo de los días e incluso meses incluyendo el aumento de la concentración de la hemoglobina, en busca de optimizar el transporte de oxígeno[31]. A nivel celular se aumenta la producción del factor inducible de la hipoxia (HIF-1), que regula la expresión génica de procesos de angiogénesis, producción de eritropoyetina, enzimas de procesos metabólicos de nucleótidos y glucosa, todo en búsqueda de garantizar un aporte de oxígeno suficiente para los procesos mitocondriales. Dado esta aclimatación no es claro si la hipoxemia por la altura, por sí misma, se asocia a mayor o menor mortalidad en pacientes con SDRA, ni a partir de que niveles de oxigenación es necesario implementar medidas terapéuticas más agresivas.

Se sabe que los efectos de la altitud sobre otras afecciones respiratorias como la neumonía por influenza y la infección por tuberculosis son pleiotrópicos. La neumonía por influenza a gran altitud se asocia con una mayor mortalidad[32], mientras que otras infecciones respiratorias como la tuberculosis a gran altura muestran tasas de mortalidad inferiores a las del nivel del mar [33]. Además, dados los efectos heterogéneos de la altitud sobre la carga de comorbilidades médicas, como la obesidad[34] y diabetes tipo 2[35], existe una buena base biológica para especular que los predictores de mortalidad por SARS-CoV-2 pueden variar entre la gran altitud y el nivel del mar. Los datos preliminares de los estudios ecológicos sugieren que la altitud puede estar asociada con una menor incidencia y mortalidad de COVID-19 [36–39], sin embargo, la información es controvertida [40], y la

evidencia actual no nos permite reconocer si la hipoxemia hipobárica puede prevenir, tratar o agravar la infección por COVID 19 [41].

Estado del arte

La sobrevida en SDRA ha mejorado con el tiempo [16,42], sin embargo existe una gran variabilidad en la mortalidad hospitalaria según diferentes estudios observacionales[10,11,18]. Esto se puede explicar por diferencias en factores de riesgo, disponibilidad de medios diagnósticos, habilidad para reconocer el SDRA y algunos sesgos de selección[19].

En el 2016 un estudio observacional internacional “Large observational study to UNderstand the Global Impact of Severe Acute respiratory Failure (LUNG SAFE) Study” evaluó la incidencia de SDRA de acuerdo a la definición de Berlín en 459 unidades de cuidado intensivo(UCIs) en 50 países[43]. Para valorar el reconocimiento clínico de SDRA se siguió un algoritmo diagnóstico basado en los criterios de Berlín y luego se comparó con el diagnóstico del médico tratante. De 29144 pacientes evaluados, 4499 tenían falla respiratoria hipoxémica por $PaO_2/FiO_2 < 300$ y de estos 3022 completaban criterios de SDRA. Este estudio reportó una incidencia de SDRA en el 10.4% de los pacientes admitidos a cuidado intensivo y en 23.4% de los pacientes que requirieron VMI. Las mayores incidencias fueron reportadas en Norte América, Oceanía y Europa, comparado con Suramérica, Asia y África. De los pacientes que presentaron SDRA, 30% fue leve, 46.6% moderado y el restante severo. El reconocimiento clínico del SDRA fue de solo el 34% en el día 1 y de 60.2% al egreso de la UCI. En resultados secundarios el LUNG SAFE mostró que 82.6% de los pacientes recibieron PEEP < 12 cmH₂O, 35% fueron ventilados con volumen corriente > 8 ml/kg, la posición prono solo se usó en el 16% de los pacientes, lo que demostró que la mayoría de

pacientes no fueron manejados de manera óptima. La mortalidad hospitalaria promedio fue de 40%, con valor máximo de 46% en SDRA severo. A pesar de la críticas al LUNG SAFE, la conclusión general es que “existe un potencial de mejora en el manejo de pacientes con SDRA”. En 2016, Riviello et al[44], exploraron la incidencia de SDRA en un hospital en Ruanda. Este estudio estudió el comportamiento del SDRA en un país de bajos ingresos y además planteó modificar los criterios de Berlín, por el difícil acceso a gases arteriales y radiografía de tórax en ese país. La primera modificación que propusieron fue que la oxigenación se puede evaluar por la saturación arterial de oxígeno (SaO_2) tomada por pulsioximetrías y no por la PaO_2 de los gases arteriales, validando el diagnóstico de SDRA con $SaO_2/FiO_2 \leq 315$, y además en este trabajo también se validó el uso de ecografía pulmonar con patrón de líneas B o consolidación cuando la radiografía no estaba disponible. De 1046 pacientes evaluados durante 6 semanas, 88 de 126 pacientes con hipoxemia tenían SDRA, la causa más frecuente fue infección, seguido de cirugía y trauma. Solo 30.9% de estos pacientes fueron admitidos a cuidado intensivo y ventilados de manera invasiva. La mortalidad fue de 50% con una edad de presentación media de 37 años. El uso de la SaO_2/FiO_2 y su relación directa con la PaO_2/FiO_2 fue validado por Rice [45], y su uso en la práctica clínica también se ha demostrado en otros escenarios clínicos[46,47], por lo que el uso de la definición de Kigali dada por Riviello [44] es una buena alternativa en escenarios de bajos recursos y además evita la toma de gases arteriales a repetición. Basado en estas publicaciones y los conocimientos aportados por la pandemia de COVID-19, en mayo de 2023 se planteó una nueva definición global de SDRA, que no requiere intubación orotraqueal, un nivel de PEEP determinado ni un dispositivo específico de administración de oxígeno[48].

En Colombia existen pocos datos acerca de la incidencia y comportamiento del SDRA, Varón et al[49], en un estudio observacional, multicéntrico, de una cohorte prospectiva de pacientes mayores de 18 años con diagnóstico médico de SDRA en diferentes UCIs de Colombia en el año 2016, reportó el seguimiento a 70 pacientes, con una mortalidad de 34% a 28 días, con PaO_2/FiO_2 promedio el día de ingreso > 100 , incluyendo pacientes de diferentes ciudades del país, desde ciudades a nivel del mar hasta ciudades cercanas a los 3000 msnm, sin embargo la muestra es pequeña y no permite evidenciar la verdadera magnitud y epidemiología del SDRA en nuestro país. Machado et al [50] en una cohorte multicéntrica en Colombia de pacientes con COVID-19, describe una mortalidad de 38% en pacientes con diagnóstico de SDRA, ser mayor de 65 años e ingreso a cuidado intensivo fueron los dos principales factores de riesgo asociados a mortalidad. Arias et al [51] en una cohorte de un hospital de alta complejidad en la ciudad de Palmira, Colombia, en 158 pacientes con COVID-19 severo reportó una mortalidad de 36%, de estos 63 pacientes requirieron VMI con criterios de SDRA por Berlín y en esta población la mortalidad aumentó a 76%. Díaz et al [52] en una cohorte de 359 pacientes con COVID-19 severo que ingresaron a cuidado intensivo reportó una mortalidad de 60%.

La mayoría de pacientes evaluados en estudios con mayor población, utilizando la definición de Berlín, estaban en ciudades por debajo de los 1000 msnm[9]. Usando la recomendación de ajuste de la PaO_2/FiO_2 para sitios con altura mayor de 1000 msnm, que se hace multiplicando la PaO_2/FiO_2 por la P_b del lugar determinado sobre 760 mmHg (P_b a nivel del mar). Para Bogotá este ajuste recomendado por la definición de Berlín se hace multiplicando la PaO_2/FiO_2 por 0.74 (560mmHg/760mmHg) o sea se requiere un factor de conversión 0.74, cambiando la definición así:

1. SDRA leve = $148 < PaO_2/FiO_2 \leq 222$
2. SDRA moderado = $74 < PaO_2/FiO_2 \leq 148$
3. SDRA severo = $PaO_2/FiO_2 \leq 74$

Esta recomendación no cuenta con referencias, y en la literatura no existe evidencia clínica acerca de cómo ajustar los índices de oxigenación en sitios con más de 1000 msnm y tampoco de cómo son los resultados clínicos en este grupo de pacientes.

Durante la pandemia diferentes series han reportado requerimiento de manejo en UCI del 7 al 32% de los pacientes [53–55], uso de VMI del 1.4 al 22% [56–59], las PaO_2/FiO_2 de ingreso a la UCI reportadas en ciudades a menos de 1000 msnm van de 129 a 172[55,60–62], indicando que incluso en ciudades ubicadas a una altitud similar los protocolos de manejo varían ampliamente.

Los costos de la atención hospitalaria para pacientes con SDRA se reportan entre \$6175 dólares en Taiwán para el año 2011 hasta más de \$450000 en Estados Unidos entre 2005–2016[63], indicando que a pesar de que los resultados clínicos no han cambiado de manera significativa en los últimos 20 años, el costo de atención del SDRA es elevado.

Existen pocas publicaciones del comportamiento del SDRA en la altura, Una publicación de 2022 de una cohorte de 229 pacientes en el Tíbet (China), mostró una mortalidad de 17.7%, 21.4% y 47.3% en SDRA leve, moderado y severo usando la PaO_2/FiO_2 ajustada con un área bajo la curva menor de 0.65[64], indicando que la capacidad de discriminación de la PaO_2/FiO_2 no es óptima. Otra publicación de 2022 desarrollada en Ecuador, comparó pacientes atendidos en la UCI en ciudades a nivel del mar vs ciudades a más de 1500 msnm, encontrando que los pacientes atendidos en la altura presentaron mejores desenlaces clínicos, medidos en mayor probabilidad de sobrevivida al alta hospitalaria, sin embargo no usaron el ajuste de la PaO_2/FiO_2 para establecer la severidad[65].

Con la información publicada, es claro que la PaO_2/FiO_2 por sí sola no es buen indicador pronóstico en pacientes con SDRA, y el pronóstico de estos pacientes debe ser basado en modelos multivariados.

En este contexto, el primer objetivo de esta investigación fue describir el comportamiento clínico, índices de oxigenación y factores de riesgo que se asocian con peor pronóstico clínico en pacientes con SDRA por COVID-19 atendidos en el hospital Universitario Mayor Méderi. Este se logró con la publicación “*Clinical characteristics and mortality associated with COVID-19 at high altitude: a cohort of 5161 patients in Bogotá, Colombia*” [1].

Después de realizar este trabajo notamos que se han desarrollado pocos modelos predictivos multivariados para mortalidad en SDRA con capacidad predictiva aceptable [66,67] y ninguno con población a más de 1000 msnm, sin embargo, su uso generalizado no es global y es probable que en el futuro los pacientes se estratifiquen basados en variables clínicas, demográficas y respuesta a diferentes estrategias de manejo.

Es por esto que como segundo objetivo se desarrolló un modelo predictivo para establecer la probabilidad de muerte intrahospitalaria en pacientes con SDRA por COVID-19 en la altura. Este se logró en la publicación “*Prediction model for in-hospital mortality in patients at high altitudes with ARDS due to COVID-19*” [2].

Además con el pasar de la pandemia observamos una alta mortalidad en pacientes llevados a VMI y se describió el síndrome pos-COVID [68], por lo que se realizó un seguimiento a pacientes durante el año posterior al egreso hospitalario que requirieron VMI con el objetivo de valorar su resiliencia y calidad de vida mediante la escala de Resiliencia de Connor-Davidson (CD-RISC), la escala de Estado Funcional Post-COVID-19 (PCFS) y el cuestionario EuroQol 5 dimensiones 3 niveles (EQ-5D-3L). La *American Psychological*

Association define la resiliencia como "el proceso y el resultado de adaptarse con éxito a experiencias de vida difíciles o desafiantes." [69]. La resiliencia implica que debe estar presente una amenaza real y que debe haber una eventual adaptación o respuesta que se considere adecuada [70,71]. Durante la pandemia se ha demostrado que niveles más altos de resiliencia, medidos por la Escala CD-RISC, ayudaron a las personas a enfrentar mejor el estrés psicológico y la incertidumbre provocados por la crisis [72], y han sido asociados con niveles más bajos de ansiedad, depresión y estrés en los sobrevivientes de COVID-19, particularmente cuando la duración de la enfermedad fue corta [73]. La Organización Mundial de la Salud (OMS) define la calidad de vida como la percepción que tiene un individuo de su bienestar general dentro del contexto cultural y del sistema de valores en el que vive, y en relación con sus metas, expectativas, reglas y preocupaciones. Esta definición subraya que la calidad de vida no se limita a la salud física, sino que abarca factores emocionales, sociales y culturales [74].

Dada la heterogeneidad del COVID-19 y su impacto en la población, se han desarrollado herramientas más simples y reproducibles para evaluar el impacto de los síntomas en la calidad de vida de los pacientes. Un grupo multicéntrico europeo validó en 2020 la Escala de Estado Funcional Post-COVID-19 (PCFS) para los sobrevivientes de COVID-19, la cual puede ser utilizada desde el alta hospitalaria hasta seis meses de seguimiento ambulatorio. Se encontró que esta herramienta es útil para determinar las secuelas funcionales en los pacientes [75,76]. De Jong et al. demostraron la aceptación de la escala PCFS dentro del campo médico, destacando su simplicidad y reproducibilidad como una herramienta para evaluar la calidad de vida. Sus hallazgos proporcionan evidencia de que la PCFS es un instrumento valioso y práctico, que puede implementarse fácilmente en diversos entornos de atención médica [68,75].

El cuestionario EuroQol 5 dimensiones 3 niveles (EQ-5D-3L) es un instrumento mediante el cual el individuo evalúa su calidad de vida relacionada con la salud, calificando sus niveles de severidad en cinco dimensiones: movilidad, autocuidado, actividades diarias, dolor/malestar y ansiedad/depresión. Este cuestionario permite a los pacientes proporcionar una valoración global de su estado de salud en estas áreas clave, ayudando a los profesionales de la salud a obtener una perspectiva más completa de cómo la enfermedad o el tratamiento afecta la vida diaria del paciente [77,78]. Varios estudios han evaluado el rendimiento del cuestionario EQ-5D-3L en sobrevivientes de COVID-19, mostrando un desempeño fiable en la evaluación de la calidad de vida relacionada con la salud en este grupo de pacientes [79,80].

El objetivo principal de este tercer trabajo se logró con la publicación *“Resilience and quality of life in patients who underwent mechanical ventilation due to COVID-19, one year after discharge: a cross-sectional study”* [3].

Conclusiones

De la publicación “*Clinical characteristics and mortality associated with COVID-19 at high altitude: a cohort of 5161 patients in Bogotá, Colombia.*” [1] concluimos que, aunque los índices de oxigenación son más bajos en la ciudad de Bogotá, ubicada a 2500 msnm, debido a la hipoxemia hipobárica, la necesidad de hospitalización, ingreso a la UCI y VMI es similar a la observada en otras regiones a menos de 1000 msnm, excepto en China, donde la mayoría de los datos indican que pacientes con enfermedades menos graves fueron hospitalizados. La mortalidad de los pacientes que recibieron VMI en esta cohorte es alta, pero similar a la reportada en países de altos ingresos al inicio de la pandemia y en otros países de América Latina. Sin embargo, la mortalidad permaneció alta durante toda la pandemia, a diferencia de los países de altos ingresos, donde disminuyó, lo que sugiere que la hipoxemia hipobárica podría no ser el principal factor en la mortalidad por COVID-19 que lleva a la VMI, y que la disponibilidad de recursos es un factor importante en la mortalidad.

En este estudio también se encontró que los niveles de los índices de oxigenación en la altura, que determinan decisiones de manejo como el inicio de la VMI y, por lo tanto, terapias asociadas (por ejemplo, el uso de relajantes neuromusculares y la posición prona), son más bajos que al nivel del mar. No obstante, se deben realizar ensayos clínicos para determinar el punto de corte del índice $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ que ofrezca el mayor beneficio para estas terapias.

En la publicación “*Prediction model for in-hospital mortality in patients at high altitudes with ARDS due to COVID-19.*” [2] se incluyeron un total de 2210 sujetos en el análisis final. Se desarrollaron 2 modelos, el primero con la $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ sin ajustar en la altura y el segundo con la $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ ajustada. El primer modelo incluyó 11 variables sin términos de interacción ni funciones no lineales. Los coeficientes se presentan excluyendo las observaciones

influyentes. La ecuación final para el ajuste del modelo fue $g(x) = \text{edad} (0.04819) + \text{peso} (0.00653) + \text{altura} (-0.01856) + \text{hemoglobina} (-0.0916) + \text{conteo de plaquetas} (-0.003614) + \text{creatinina} (0.0958) + \text{deshidrogenasa láctica} (0.001589) + \text{sodio} (-0.02298) + \text{potasio} (0.1574) + \text{presión sistólica} (-0.00308) + \text{si ARDS moderado} (0.628) + \text{si ARDS severo} (1.379)$, y la probabilidad de muerte hospitalaria fue $p(x) = e^{g(x)} / (1 + e^{g(x)})$. El AUC de la curva ROC fue 0.7601 (intervalo de confianza (IC) del 95% 0.74–0.78). El segundo modelo con la $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ ajustado presentó un AUC de 0.754 (IC del 95% 0.73–0.77). No se encontró una diferencia estadísticamente significativa entre las curvas AUC (valor $p = 0.6795$).

Este estudio presenta un modelo de predicción para pacientes con SDRA por COVID-19 a 2500 msnm utilizando variables de admisión fácilmente disponibles para la estratificación temprana del riesgo de mortalidad hospitalaria. Ajustar la $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ para 2500 msnm mejoró la capacidad predictiva del modelo por lo que no se recomienda ajustar la $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ por altitud.

La tercera publicación “*Resilience and quality of life in patients who underwent mechanical ventilation due to COVID-19, one year after discharge: a cross-sectional study.*” [3] concluye que el 38% de los pacientes ventilados experimentó una disminución notable en su calidad de vida un año después del alta hospitalaria y aquellos con mayores niveles de resiliencia mostraron una mejor calidad de vida un año después del alta. Además, la Escala de Estado Funcional Post-COVID-19 (PCFS) mostró una fuerte correlación con el EQ-5D-3L, lo que indica su utilidad como una herramienta simple y efectiva para evaluar la calidad de vida en esta población.

Conclusión general

La hipoxemia hipobárica en sitios de gran altitud impacta significativamente en la definición, clasificación y terapias aplicadas a pacientes con SDRA incluidos aquellos con COVID-19. Sin embargo, el ajuste recomendado en las guías internacionales para altitudes superiores a 1000 msnm no tiene evidencia clínica sólida que lo respalde y además en el desarrollo de este trabajo no se observó un cambio en la capacidad de predecir la mortalidad en estos pacientes con el ajuste de la PaO_2/FiO_2 .

Dado que la mortalidad hospitalaria en estos contextos sigue siendo extremadamente alta y la calidad de vida de los pacientes después de un año de egreso hospitalario se ve seriamente comprometida, es necesario desarrollar herramientas de clasificación de riesgo específicas para ciudades ubicadas a más de 1000 msnm. Esto permitiría individualizar el manejo de estos pacientes y mejorar tanto las tasas de supervivencia como la calidad de vida a largo plazo.

La evidencia sugiere que una mejor adaptación de las terapias a las condiciones de altitud podría ser clave para reducir los efectos adversos del COVID-19 en estas regiones.

Si estas conclusiones son aplicables a otras causas de SDRA deben determinarse a partir de estudios clínicos en ciudades ubicadas a más de 1000 msnm.

Bibliografía

1. Rodríguez Lima DR, Pinzón Rondón ÁM, Rubio Ramos C, Pinilla Rojas DI, Niño Orrego MJ, Díaz Quiroz MA, et al. Clinical characteristics and mortality associated with COVID-19 at high altitude: a cohort of 5161 patients in Bogotá, Colombia. *Int J Emerg Med.* diciembre de 2022;15(1):22.
2. Rodríguez Lima DR, Rubio Ramos C, Yepes Velasco AF, Gómez Cortes LA, Pinilla Rojas DI, Pinzón Rondón ÁM, et al. Prediction model for in-hospital mortality in patients at high altitudes with ARDS due to COVID-19. Abdel Ghafar MT, editor. *PLOS ONE.* 26 de octubre de 2023;18(10):e0293476.
3. Rodríguez Lima DR, Rubio Ramos C, Díaz Quiroz MA, Rodríguez Aparicio EE, Gómez Cortes LA, Otálora González L, et al. Resilience and quality of life in patients who underwent mechanical ventilation due to COVID-19, one year after discharge: a cross-sectional study. *J Patient-Rep Outcomes.* 12 de julio de 2024;8(1):70.
4. Matthay MA, Ware LB, Zimmerman GA. The acute respiratory distress syndrome. *J Clin Invest.* 1 de agosto de 2012;122(8):2731-40.
5. Janz DR, Ware LB. Approach to the Patient with the Acute Respiratory Distress Syndrome. *Clin Chest Med.* diciembre de 2014;35(4):685-96.
6. Katzenstein ALA, Bloor CM, Leibow AA. Diffuse Alveolar Damage-The Role of Oxygen, Shock, and Related Factors. 1976;85(1):20.
7. Ashbaugh DG, Bigelow DB, Levine BE. ACUTE RESPIRATORY DISTRESS IN ADULTS. :5.
8. Bernard GR, Artigas A, Brigham KL, Carlet J, Falke K, Hudson L, et al. The American-European Consensus Conference on ARDS. Definitions, mechanisms, relevant outcomes, and clinical trial coordination. *Am J Respir Crit Care Med.* marzo de 1994;149(3):818-24.
9. Acute Respiratory Distress Syndrome: The Berlin Definition. *JAMA [Internet].* 20 de junio de 2012 [citado 25 de abril de 2021];307(23). Disponible en: <http://jama.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/jama.2012.5669>
10. on behalf of the ALIEN Network, Villar J, Blanco J, Añón JM, Santos-Bouza A, Blanch L, et al. The ALIEN study: incidence and outcome of acute respiratory distress syndrome in the era of lung protective ventilation. *Intensive Care Med.* diciembre de 2011;37(12):1932-41.
11. for the ALIVE Study Group, Brun-Buisson C, Minelli C, Bertolini G, Brazzi L, Pimentel J, et al. Epidemiology and outcome of acute lung injury in European intensive care units: Results from the ALIVE study. *Intensive Care Med.* enero de 2004;30(1):51-61.
12. Rubenfeld GD, Weaver J, Stern EJ. Incidence and Outcomes of Acute Lung Injury. *N Engl J Med.* 2005;9.
13. Villar J, Blanco J, Kacmarek RM. Current incidence and outcome of the acute respiratory distress syndrome. *Respir Syst.* 2016;22(1):6.
14. Caser EB, Zandonade E, Pereira E, Gama AMC, Barbas CSV. Impact of Distinct Definitions of Acute Lung Injury on Its Incidence and Outcomes in Brazilian ICUs: Prospective Evaluation of 7,133 Patients*. *Crit Care Med.* marzo de 2014;42(3):574-82.
15. The ERICC (Epidemiology of Respiratory Insufficiency in Critical Care) investigators, Azevedo LC, Park M, Salluh JI, Rea-Neto A, Souza-Dantas VC, et al.

Clinical outcomes of patients requiring ventilatory support in Brazilian intensive care units: a multicenter, prospective, cohort study. *Crit Care*. abril de 2013;17(2):R63.

16. Munster VJ, Koopmans M. A Novel Coronavirus Emerging in China — Key Questions for Impact Assessment. *N Engl J Med*. 2020;3.
17. Ji W, Wang W, Zhao X, Zai J, Li X. Cross-species transmission of the newly identified coronavirus 2019-nCoV. *J Med Virol*. abril de 2020;92(4):433-40.
18. Zhu N, Zhang D, Wang W, Li X, Yang B, Song J, et al. A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med*. 20 de febrero de 2020;382(8):727-33.
19. Mahase E. Coronavirus: covid-19 has killed more people than SARS and MERS combined, despite lower case fatality rate. *BMJ*. 18 de febrero de 2020;m641.
20. Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and Important Lessons From the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary of a Report of 72 314 Cases From the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA*. 7 de abril de 2020;323(13):1239.
21. Riou J, Althaus CL. Pattern of early human-to-human transmission of Wuhan 2019 novel coronavirus (2019-nCoV), December 2019 to January 2020. *Eurosurveillance* [Internet]. 30 de enero de 2020 [citado 25 de abril de 2021];25(4). Disponible en: <https://www.eurosurveillance.org/content/10.2807/1560-7917.ES.2020.25.4.2000058>
22. <https://www.ins.gov.co/Noticias/paginas/coronavirus.aspx>.
23. Livingston E, Bucher K. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in Italy. *JAMA*. 14 de abril de 2020;323(14):1335.
24. Porcheddu R, Serra C, Kelvin D, Kelvin N, Rubino S. Similarity in Case Fatality Rates (CFR) of COVID-19/SARS-COV-2 in Italy and China. *J Infect Dev Ctries*. 29 de febrero de 2020;14(02):125-8.
25. Gibson PG, Qin L, Puah SH. COVID -19 acute respiratory distress syndrome (ARDS): clinical features and differences from typical pre- COVID -19 ARDS. *Med J Aust*. julio de 2020;213(2):54.
26. Paralikar S, Paralikar J. High-altitude medicine. *Indian J Occup Environ Med*. 2010;14(1):6.
27. Sharma P, Misra K. High Altitude and Hypoxia. En: *Management of High Altitude Pathophysiology* [Internet]. Elsevier; 2018 [citado 23 de julio de 2021]. p. 3-8. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/B978012813999800001X>
28. Netzer N, Strohl K, Faulhaber M, Gatterer H, Burtscher M. Hypoxia-Related Altitude Illnesses. *J Travel Med*. 1 de julio de 2013;20(4):247-55.
29. Penaloza D. Effects of High-Altitude Exposure on the Pulmonary Circulation. *Rev Esp Cardiol Engl Ed*. diciembre de 2012;65(12):1075-8.
30. Lasso Apráez, MD. JI. Interpretación de los gases arteriales en Bogotá (2.640 msnm) basada en el nomograma de Siggaard-Andersen. Una propuesta para facilitar y unificar la lectura. *Rev Colomb Neumol* [Internet]. 30 de marzo de 2014 [citado 23 de julio de 2021];26(1). Disponible en: <http://sena.metarevistas.org/index.php/rcneumologia/article/view/56>
31. Lippi G, Mattiuzzi C. Hemoglobin value may be decreased in patients with severe coronavirus disease 2019. *Hematol Transfus Cell Ther*. abril de 2020;42(2):116-7.
32. Pérez-Padilla R, García-Sancho C, Fernández R, Franco-Marina F, López-Gatell H, Bojórquez I. The impact of altitude on hospitalization and hospital mortality from pandemic 2009 influenza A (H1N1) virus pneumonia in Mexico. *Salud Pública México*.

febrero de 2013;55(1):92-5.

33. Eisen S, Peeling L, Aldridge RW, Siedner MJ, Necochea A, Leybell I, et al. Effects of Ascent to High Altitude on Human Antimycobacterial Immunity. Pai M, editor. PLoS ONE. 13 de septiembre de 2013;8(9):e74220.
34. Díaz-Gutiérrez J, Martínez-González MÁ, Pons Izquierdo JJ, González-Muniesa P, Martínez JA, Bes-Rastrollo M. Living at Higher Altitude and Incidence of Overweight/Obesity: Prospective Analysis of the SUN Cohort. Schooling CM, editor. PLOS ONE. 3 de noviembre de 2016;11(11):e0164483.
35. Woolcott OO, Castillo OA, Gutierrez C, Elashoff RM, Stefanovski D, Bergman RN. Inverse association between diabetes and altitude: A cross-sectional study in the adult population of the United States: Diabetes at High Altitude. Obesity. septiembre de 2014;22(9):2080-90.
36. Valverde-Bruffau VJ, Cárdenas L, Gonzales GF. The Pathogenicity of COVID-19 Is Independent of Increasing Altitude: The Case of Colombia. Am J Trop Med Hyg [Internet]. 28 de diciembre de 2020 [citado 10 de julio de 2021]; Disponible en: <https://ajtmh.org/doi/10.4269/ajtmh.20-1465>
37. Stephens KE, Chernyavskiy P, Bruns DR. Impact of altitude on COVID-19 infection and death in the United States: A modeling and observational study. Shaman J, editor. PLOS ONE. 14 de enero de 2021;16(1):e0245055.
38. 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. 1 de diciembre de 2020;21(4):428-30.
39. Fernandes JSC, da Silva RS, Silva AC, Villela DC, Mendonça VA, Lacerda ACR. Altitude conditions seem to determine the evolution of COVID-19 in Brazil. Sci Rep. diciembre de 2021;11(1):4402.
40. Cardenas L, Valverde-Bruffau V, Gonzales GF. Altitude does not protect against SARS-CoV-2 infections and mortality due to COVID-19. Physiol Rep [Internet]. junio de 2021 [citado 10 de julio de 2021];9(11). Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.14814/phy2.14922>
41. Millet GP, Debevec T, Brocherie F, Burtscher M, Burtscher J. Altitude and COVID-19: Friend or foe? A narrative review. Physiol Rep [Internet]. enero de 2021 [citado 10 de julio de 2021];8(24). Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.14814/phy2.14615>
42. Wu F, Zhao S, Yu B, Chen YM, Wang W, Hu Y, et al. Complete genome characterisation of a novel coronavirus associated with severe human respiratory disease in Wuhan, China [Internet]. Pathology; 2020 ene [citado 25 de abril de 2021]. Disponible en: <http://biorxiv.org/lookup/doi/10.1101/2020.01.24.919183>
43. Bellani G, Laffey JG, Pham T, Fan E, Brochard L, Esteban A, et al. Epidemiology, Patterns of Care, and Mortality for Patients With Acute Respiratory Distress Syndrome in Intensive Care Units in 50 Countries. 2016;13.
44. 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. enero de 2016;193(1):52-9.
45. Rice TW, Wheeler AP, Bernard GR, Hayden DL, Schoenfeld DA, Ware LB. Comparison of the Sp o₂/F io₂ Ratio and the Pa o₂/F io₂ Ratio in Patients With Acute Lung Injury or ARDS. Chest. agosto de 2007;132(2):410-7.

46. Cardozo BM, Ramírez Sierra CA, Valvuela Benítez S, Muñoz Marrugo L, Hincapié Díaz GA, Bastidas Goyes AR. Saturación de oxígeno/fracción inspirada de oxígeno como predictor de mortalidad en pacientes con exacerbación de EPOC atendidos en el Hospital Militar Central. *Acta Médica Colomb.* 15 de diciembre de 2017;42(4):215-23.
47. Pandharipande PP, Shintani AK, Hagerman HE, St Jacques PJ, 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 score*: *Crit Care Med.* abril de 2009;37(4):1317-21.
48. Matthay MA, Arabi Y, Arroliga AC, Bernard GR, Bersten AD, Brochard LJ, et al. A New Global Definition of Acute Respiratory Distress Syndrome. En: D16 ADVANCING THE SCIENCE OF ARDS AND ACUTE RESPIRATORY FAILURE [Internet]. American Thoracic Society; 2023 [citado 8 de junio de 2023]. p. A6229-A6229. Disponible en: https://www.atsjournals.org/doi/10.1164/ajrccm-conference.2023.207.1_MeetingAbstracts.A6229
49. Varón-Vega FA, Uribe Hernández AM, Palacios Rojas JO. Epidemiología, diferencias clínicas y desenlaces de pacientes con SDRA en unidades de cuidado intensivo de Colombia. *Acta Colomb Cuid Intensivo.* abril de 2019;19(2):74-80.
50. Machado-Alba JE, Valladales-Restrepo LF, Machado-Duque ME, Gaviria-Mendoza A, Sánchez-Ramírez N, Usma-Valencia AF, et al. Factors associated with admission to the intensive care unit and mortality in patients with COVID-19, Colombia. Tan W, editor. *PLOS ONE.* 19 de noviembre de 2021;16(11):e0260169.
51. Arias Ramos D, Restrepo Rueda DL, Rios Quintero EV, Olaya Gómez JC, Cortés Bonilla I. Severe and critical COVID-19 in a tertiary center in Colombia, a retrospective cross-sectional study. *BMC Infect Dis.* diciembre de 2022;22(1):247.
52. Díaz-Guio DA, Salazar-Ospina MA, Salazar-Palacio C, Díaz-Gómez AS, Díaz-Guio Y, Ricardo-Zapata A, et al. Characteristics and outcomes of patients with COVID-19 in intensive care in the first year of the pandemic: A Colombian observational study. *Acta Colomb Cuid Intensivo.* abril de 2023;23(2):95-104.
53. Anesi GL, Jablonski J, Harhay MO, Atkins JH, Bajaj J, Baston C, et al. Characteristics, Outcomes, and Trends of Patients With COVID-19–Related Critical Illness at a Learning Health System in the United States. *Ann Intern Med.* mayo de 2021;174(5):613-21.
54. Yang X, Yu Y, Xu J, Shu H, Xia J, Liu H, et al. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study. *Lancet Respir Med.* mayo de 2020;8(5):475-81.
55. Cummings MJ, Baldwin MR, Abrams D, Jacobson SD, Meyer BJ, Balough EM, et al. Epidemiology, clinical course, and outcomes of critically ill adults with COVID-19 in New York City: a prospective cohort study. 2020;395:9.
56. Garibaldi BT, Fiksel J, Muschelli J, Robinson ML, Rouhizadeh M, Perin J, et al. Patient Trajectories Among Persons Hospitalized for COVID-19: A Cohort Study. *Ann Intern Med.* enero de 2021;174(1):33-41.
57. Zhang XB, Hu L, Ming Q, Wei XJ, Zhang ZY, Chen LD, et al. Risk factors for mortality of coronavirus disease-2019 (COVID-19) patients in two centers of Hubei province, China: A retrospective analysis. Lucas A, editor. *PLOS ONE.* 28 de enero de 2021;16(1):e0246030.
58. Li X, Xu S, Yu M, Wang K, Tao Y, Zhou Y, et al. Risk factors for severity and mortality in adult COVID-19 inpatients in Wuhan. *J Allergy Clin Immunol.* julio de

2020;146(1):110-8.

59. Richardson S, Hirsch JS, Narasimhan M, Crawford JM, McGinn T, Davidson KW, et al. Presenting Characteristics, Comorbidities, and Outcomes Among 5700 Patients Hospitalized With COVID-19 in the New York City Area. *JAMA*. 26 de mayo de 2020;323(20):2052.

60. Gu Y, Wang D, Chen C, Lu W, Liu H, Lv T, et al. PaO₂/FiO₂ and IL-6 are risk factors of mortality for intensive care COVID-19 patients. *Sci Rep*. diciembre de 2021;11(1):7334.

61. Grasselli G, Zangrillo A, Zanella A, Antonelli M, Cabrini L, Castelli A, et al. Baseline Characteristics and Outcomes of 1591 Patients Infected With SARS-CoV-2 Admitted to ICUs of the Lombardy Region, Italy. *JAMA*. 28 de abril de 2020;323(16):1574.

62. COVID-ICU Group on behalf of the REVA Network and the COVID-ICU Investigators. Clinical characteristics and day-90 outcomes of 4244 critically ill adults with COVID-19: a prospective cohort study. *Intensive Care Med*. enero de 2021;47(1):60-73.

63. Robles AJ, Kornblith LZ, Hendrickson CM, Howard BM, Conroy AS, Moazed F, et al. Health care utilization and the cost of posttraumatic acute respiratory distress syndrome care. *J Trauma Acute Care Surg*. julio de 2018;85(1):148-54.

64. Liu X, Pan C, Si L, Tong S, Niu Y, Qiu H, et al. Definition of Acute Respiratory Distress Syndrome on the Plateau of Xining, Qinghai: A Verification of the Berlin Definition Altitude-PaO₂/FiO₂-Corrected Criteria. *Front Med*. 23 de febrero de 2022;9:648835.

65. Jibaja M, Roldan-Vasquez E, Rello J, Shen H, Maldonado N, Grunauer M, et al. Effect of High Altitude on the Survival of COVID-19 Patients in Intensive Care Unit: A Cohort Study. *J Intensive Care Med*. septiembre de 2022;37(9):1265-73.

66. Villar J, González-Martín JM, Ambrós A, Mosteiro F, Martínez D, Fernández L, et al. Stratification for Identification of Prognostic Categories In the Acute RESpiratory Distress Syndrome (SPIRES) Score. *Crit Care Med*. octubre de 2021;49(10):e920-30.

67. Zhang Z, Ni H. Prediction Model for Critically Ill Patients with Acute Respiratory Distress Syndrome. Lazzeri C, editor. *PLOS ONE*. 30 de marzo de 2015;10(3):e0120641.

68. Machado FVC, Meys R, Delbressine JM, Vaes AW, Goërtz YMJ, Van Herck M, et al. Construct validity of the Post-COVID-19 Functional Status Scale in adult subjects with COVID-19. *Health Qual Life Outcomes*. diciembre de 2021;19(1):40.

69. American Psychological Association A. APA Dictionary of Psychology [Internet]. APA Dictionary of Psychology. 2023. Disponible en: <https://dictionary.apa.org/resilience>

70. Killgore WDS, Taylor EC, Cloonan SA, Dailey NS. Psychological resilience during the COVID-19 lockdown. *Psychiatry Res* [Internet]. septiembre de 2020 [citado 4 de junio de 2023];291:113216. Disponible en:

<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S016517812031742X>

71. Wright MO, Masten AS. Resilience Processes in Development. En: Goldstein S, Brooks RB, editores. *Handbook of Resilience in Children* [Internet]. Boston, MA: Springer US; 2005 [citado 7 de junio de 2023]. p. 17-37. Disponible en: http://link.springer.com/10.1007/0-306-48572-9_2

72. Campbell-Sills L, Stein MB. Psychometric analysis and refinement of the connor-davidson resilience scale (CD-RISC): Validation of a 10-item measure of resilience. *J Trauma Stress* [Internet]. diciembre de 2007 [citado 8 de junio de 2023];20(6):1019-28. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/jts.20271>

73. Pérez-Gómez HR, González-Díaz E, Herrero M, De Santos-Ávila F, Vázquez-Castellanos JL, Juárez-Rodríguez P, et al. The Moderating Effect of Resilience on Mental Health Deterioration among COVID-19 Survivors in a Mexican Sample. *Healthcare* [Internet]. 5 de febrero de 2022 [citado 4 de junio de 2023];10(2):305. Disponible en: <https://www.mdpi.com/2227-9032/10/2/305>
74. The World Health Organization quality of life assessment (WHOQOL): Position paper from the World Health Organization. *Soc Sci Med*. noviembre de 1995;41(10):1403-9.
75. De Jong CMM, Le YNJ, Boon GJAM, Barco S, Klok FA, Siegerink B. Eight lessons from two-year use of the Post-COVID-19 Functional Status scale. *Eur Respir J*. 20 de abril de 2023;2300416.
76. Klok FA, Boon GJAM, Barco S, Endres M, Geelhoed JJM, Knauss S, et al. The Post-COVID-19 Functional Status scale: a tool to measure functional status over time after COVID-19. *Eur Respir J*. julio de 2020;56(1):2001494.
77. Wu AW, Jacobson DL, Berzon RA, Revicki DA, van der Horst C, Fichtenbaum CJ, et al. The effect of mode of administration on medical outcomes study health ratings and EuroQol scores in AIDS. *Qual Life Res Int J Qual Life Asp Treat Care Rehabil*. enero de 1997;6(1):3-10.
78. <https://euroqol.org/euroqol/>.
79. Williamson T, Dyer F, Garvey D, Miers A, Morris C, Wells C, et al. P25 The effect of post COVID-19 rehabilitation on health status using the EQ-5D- 5L. En: *Virtual monitoring in COVID-19* [Internet]. BMJ Publishing Group Ltd and British Thoracic Society; 2021 [citado 16 de junio de 2023]. p. A79.1-A79. Disponible en: <https://thorax.bmj.com/lookup/doi/10.1136/thorax-2021-BTSabstracts.135>
80. Ping W, Zheng J, Niu X, Guo C, Zhang J, Yang H, et al. Evaluation of health-related quality of life using EQ-5D in China during the COVID-19 pandemic. *PloS One*. 2020;15(6):e0234850.

