



# Factores de riesgo asociados a mortalidad en pacientes con síndrome de insuficiencia respiratoria aguda severo por COVID-19 en la Unidad de Terapia Intensiva

Risk factors associated with mortality in patients with severe acute respiratory distress syndrome due to COVID-19 in the Intensive Care Unit

Fatores de risco associados à mortalidade em pacientes com SIRA grave por COVID-19 na Unidade de Terapia Intensiva

Abad Quetzalcóatl Ortega Pérez,\* Ilce Magaly Vázquez Padilla,\* Marco Antonio Silva Medina,\* José Nezahualcóyotl Ortega Pérez<sup>‡</sup>

## RESUMEN

**Introducción:** se han reportado múltiples factores de riesgo en ciertas poblaciones alrededor del mundo, en España la mortalidad en Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) fue de 31%, la hipoxemia grave, mayor puntuación en la escala de evaluación de fallo orgánico secuencial (SOFA), así como, estado de choque y arritmias; por su parte en China se reportó la obesidad, edad, comorbilidades graves y el requerimiento de soporte respiratorio avanzado. Por último, en EE. UU. identificaron que las alteraciones radiológicas y tomográficas como los factores asociados a mortalidad más importantes.

**Material y métodos:** estudio observacional, transversal y analítico.

**Resultados:** se incluyeron 193 pacientes de los cuales 50.5% fallecieron. Los factores riesgo de mortalidad que se identificaron fueron: procalcitonina a los 10 días (OR = 28.1, IC 95% 6.9-113.9,  $p < 0.001$ ), choque séptico (OR = 17.3, IC 95% 7.9-38.1,  $p < 0.001$ ), niveles mayores de presión positiva al final de la espiración (PEEP) (OR = 3.7, IC 95% 2.5-5.5,  $p < 0.001$ ) y la tromboembolia pulmonar (OR = 4.7, IC 95% 1.001-22.6,  $p = 0.05$ ). Por último, con respecto a traqueostomía, tuvo un impacto positivo en la mortalidad (OR = 0.1, IC 95% 0.04-0.35,  $p < 0.001$ ).

**Conclusiones:** los factores independientemente asociados a mayor mortalidad fueron la procalcitonina al día 10, choque séptico y tromboembolia pulmonar; la traqueostomía fue un factor protector para mortalidad.

**Palabras clave:** mortalidad, síndrome de insuficiencia respiratoria aguda, SIRA, COVID-19.

## ABSTRACT

**Introduction:** multiple risk factors have been reported in certain populations around the world. In Spain, Intensive Care Unit (ICU) mortality was 31%, severe hypoxemia, higher sequential organ failure assessment scale (SOFA) score, as well as shock and arrhythmias; on the other hand, in China, obesity, age, serious comorbidities and the requirement for advanced respiratory support were reported. Finally, in the US they identified radiological and tomographic alterations like the most important factors associated with mortality.

**Material and methods:** observational, cross-sectional and analytical study.

**Results:** 193 patients were included, 50.5% died. The risk factors for mortality that were identified were: procalcitonin at day 10 (OR = 28.1, 95% CI 6.9-113.9,  $p < 0.001$ ), septic shock (OR = 17.3, 95% CI 7.9-38.1,  $p < 0.001$ ), high PEEP levels (OR = 3.7, 95% CI 2.5-5.5,  $p < 0.001$ ) and pulmonary thromboembolism (OR = 4.7, 95% CI 1.001-22.6,  $p = 0.05$ ). Finally, tracheostomy had a positive impact on mortality (OR = 0.1, 95% CI 0.04-0.35,  $p < 0.001$ ).

**Conclusions:** the factors associated with higher mortality were procalcitonin at day 10, septic shock and pulmonary thromboembolism; Tracheostomy was a protective factor for mortality.

**Keywords:** mortality, acute respiratory distress syndrome, ARDS, COVID-19.

## RESUMO

**Introdução:** relataram-se múltiplos fatores de risco em determinadas populações ao redor do mundo, na Espanha, a mortalidade na UTI foi de 31%,

a hipoxemia grave, maior pontuação na escala SOFA, assim como choque e arritmias; por outro lado, na China, foram relatados a obesidade, idade, comorbidades graves e necessidade de suporte respiratório avançado. Por fim, nos EUA identificaram as alterações radiológicas e tomográficas como os fatores mais importantes associados à mortalidade.

**Material e métodos:** estudo observacional, transversal e analítico.

**Resultados:** incluíram-se 193 pacientes, dos quais 50.5% foram a óbito. Os fatores de risco de mortalidade identificados foram: procalcitonina em 10 dias (OR = 28.1, IC 95% 6.9-113.9,  $p < 0.001$ ), choque séptico (OR = 17.3, IC 95% 7.9-38.1,  $p < 0.001$ ), níveis mais elevados de PEEP (OR = 3.7, IC 95% 2.5-5.5,  $p < 0.001$ ) e tromboembolismo pulmonar (OR = 4.7, IC 95% 1.001-22.6,  $p = 0.05$ ). Por último, em relação à traqueostomia, teve impacto positivo na mortalidade (OR = 0.1, IC 95% 0.04-0.35,  $p < 0.001$ ).

**Conclusões:** os fatores independentemente associados com maior mortalidade foram a procalcitonina no dia 10, choque séptico e tromboembolismo pulmonar; a traqueostomia foi fator protetor para mortalidade.

**Palavras-chave:** mortalidade, síndrome do desconforto respiratório agudo, SDRA, COVID-19.

## INTRODUCCIÓN

Desde la aparición del primer caso de COVID-19 en 2019, se ha buscado poder predecir la mortalidad y el desenlace del cuadro en pacientes con la presentación grave de la enfermedad, para mejorar las estrategias de priorización para ingreso y estancia en la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI), con el objetivo de aportar una atención especializada a pacientes con la mayor posibilidad de supervivencia y, sobre todo, el mejor pronóstico posible, derivado de la saturación de los servicios de salud que implican las oleadas cíclicas de esta enfermedad y el alto costo que involucran los servicios de Medicina Crítica en México.

En un estudio de cohorte retrospectivo y multicéntrico, en el que se incluyó a todos los pacientes adultos hospitalizado con COVID-19 confirmado por laboratorio en China que incluyó 191 casos, de los cuales 54 murieron en el hospital, se observó que 48% tenían una comorbilidad, siendo la hipertensión la más común en 30% de los pacientes, seguida de la diabetes 19% y la enfermedad coronaria 8%. En esta población se reportó incremento de las probabilidades de muerte hospitalaria en pacientes con edad avanzada, con un aumento de 17% por año ( $p = 0.0043$ ).<sup>1</sup>

De igual forma, en China, Yao Yumeng y colaboradores realizaron una regresión multivariable que mostró que el dímero D > 2.0 mg/L al ingreso fue la única variable asociada con una mayor probabilidad de mortalidad

\* Unidad de Terapia Intensiva. Centro Médico «Lic. Adolfo López Mateos». Instituto de Salud del Estado de México (ISEM).

<sup>‡</sup> Servicio de Medicina Interna. Hospital General Regional No. 251, Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS).

Recibido: 18/07/2022. Aceptado: 10/07/2023.

**Citar como:** Ortega PAQ, Vázquez PIM, Silva MMA, Ortega PJN. Factores de riesgo asociados a mortalidad en pacientes con síndrome de insuficiencia respiratoria aguda severo por COVID-19 en la Unidad de Terapia Intensiva. Med Crit. 2023;37(5):384-387. <https://dx.doi.org/10.35366/113046>

( $p = 0.041$ ), y se observó elevación del dímero  $D \geq 0.50$  mg/L en 74.6% de los pacientes;<sup>2,3</sup> en este contexto, se ha reportado que un nivel de dímero  $D > 2.14$  mg/L predijo la mortalidad hospitalaria con una sensibilidad de 88.2% y una especificidad de 71.3%.<sup>4,5</sup>

Otros factores como edad avanzada, hipertensión arterial sistémica, enfermedades cardiovasculares, obesidad y diabetes mellitus, se asociaron con COVID-19 grave y mayor mortalidad.<sup>6</sup> En un metaanálisis publicado en 2020, se concluyó que los factores asociados con la mortalidad por COVID-19 fueron edad  $> 70$  años ( $p < 0.00001$ ), sexo ( $p < 0.32$ ), índice de masa corporal (IMC)  $> 25$  kg/m<sup>2</sup> ( $p < 0.003$ ), comorbilidades graves ( $p < 0.00001$ ), soporte respiratorio avanzado ( $p < 0.00001$ ) y enfermedad crítica ( $p < 0.00001$ ).<sup>7</sup>

Desde el punto de vista de fallas orgánicas, se han identificado algunos parámetros y diagnósticos asociados a mortalidad. En un estudio realizado en Estados Unidos, se analizaron los factores de riesgo en pacientes en terapia intensiva, y se observó un recuento absoluto de linfocitos de menos de 1,000 células/ $\mu$ L.<sup>8</sup>

Algunos reportes de España identificaron una mortalidad general de 31% en la UCI. Al ingreso en la UCI, los no supervivientes presentaron mayor hipoxemia, mayor puntuación en la escala de evaluación de fallo orgánico secuencial (SOFA), choque séptico y arritmias. De igual forma las sobreinfecciones respiratorias por patógenos multidrogosresistentes (MDR), infecciones del torrente sanguíneo y los estados de choque séptico secundarios a éstas, fueron más frecuentes en los no supervivientes. Cada incremento de cinco puntos en la escala APACHE II (*Acute Physiology and Chronic Health Evaluation*) predijo de manera independiente la mortalidad.<sup>9-11</sup>

Por último, en México, los estudios realizados sobre pacientes con factores de riesgo de mortalidad, proponen que 49% de los casos hospitalizados presentaban obesidad y enfermedades crónicas como enfermedad renal crónica y diabetes mellitus, lo que condicionó mayor ingreso en terapia intensiva.<sup>12,13</sup> Namendys y colaboradores reportaron, en un estudio que incluyó 12,018 pacientes hospitalizados en México, que 56.7% requirieron ventilación mecánica y que la mortalidad hospitalaria global fue de 73.7%.<sup>14</sup>

## MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó un estudio cuantitativo, ambispectivo y analítico en pacientes hospitalizados en la UCI COVID del Centro Médico «Lic. Adolfo López Mateos» del ISEM de octubre 2020 a abril 2021.

Se analizaron las características generales de la muestra y con las variables que obtuvieron una  $p < 0.05$ , se realizó un análisis bivariado con la mortalidad para obtener un OR con IC 95%.

## RESULTADOS

Se incluyó un total de 193 pacientes con edad media de  $50.5 \pm 13.9$  años (límites: 16-85 años); 63.7% eran masculinos y 36.3% femeninos. Respecto a las comorbilidades de los pacientes, 16.1% presentaban diabetes mellitus, 16.1% hipertensión, 16.6% combinación de diabetes mellitus e hipertensión, 14.5% otras comorbilidades y 37.3% se referían sin enfermedades al ingreso.

En cuanto a mortalidad entre los pacientes con síndrome de insuficiencia respiratoria aguda (SIRA) severo secundario a COVID-19, 50.5% fallecieron y 49.5% sobrevivieron. Los pacientes que fallecieron presentaban niveles más elevados de procalcitonina, asociado a sobreinfecciones nosocomiales, así como, factores relacionados al soporte mecánico ventilatorio como la programación de PEEP (*Tabla 1*).

También, se compararon las complicaciones de pacientes con SIRA por COVID-19, entre fallecidos y sobrevivientes, no encontrando diferencias significativas en la frecuencia de infecciones nosocomiales (93.6 versus 94.6%,  $p = 0.784$ ), neumonía asociada a ventilación mecánica (88.3 versus 92.4%,  $p = 0.345$ ), infección de vías urinarias (9.6 versus 8.7%,  $p = 0.835$ ), ni en el requerimiento de terapia renal sustitutiva (2.3 versus 6.5%,  $p = 0.290$ ).

Pero los individuos que fallecieron tuvieron significativamente mayor frecuencia de tromboembolia pulmonar (9.6 versus 2.2%,  $p = 0.032$ ) y de choque séptico (89.4 versus 32.6%,  $p = 0.001$ ).

En el análisis bivariado, se encontró que la procalcitonina al día 10, el PEEP, la FiO<sub>2</sub>, la tromboembolia pulmonar y el choque séptico se asociaron con mayor probabilidad de mortalidad ( $p < 0.001$ ); mientras que la traqueostomía fue un factor protector para mortalidad (OR = 0.128, IC 95% 0.047-0.351,  $p < 0.001$ ) (*Tabla 2*).

## DISCUSIÓN

Entre las características sociodemográficas de la muestra predominaron los pacientes masculinos y en su mayoría eran adultos maduros entre 40 y 60 años, entre los cuales la frecuencia de diabetes e hipertensión no fue elevada; incluso fue inferior a lo reportado, pues en otros estudios nacionales e internacionales de pacientes hospitalizados por COVID-19 la presencia de diabetes e hipertensión es mayor.<sup>12,13</sup>

La mortalidad encontrada en nuestros pacientes fue de 50.5%, cifra alta pero no mayor a la informada en la literatura. En un análisis efectuado en México, la mortalidad registrada es de 40-59.8% en pacientes hospitalizados.<sup>12,13</sup> Mientras que otros estudios han indicado tasas de fatalidad de 30-40% en los cuadros graves de la enfermedad; las cifras de mortalidad en nuestro estu-

**Tabla 1:** Comparación de características clínicas entre pacientes fallecidos y sobrevivientes con SIRA severo por COVID-19.

	Fallecidos* N = 94	Sobrevivientes* N = 92	p
Edad (años)	51.4 ± 13.4	49.0 ± 14.2	0.235
Sexo, %			0.422
Masculino	60.6	66.3	
Femenino	39.4	33.7	
Comorbilidades			
Diabetes mellitus (DM) <sup>‡</sup>	15 (16.0)	15 (16.3)	0.949
Hipertensión arterial (HTA) <sup>‡</sup>	10 (10.6)	19 (20.7)	0.060
DM + HTA <sup>‡</sup>	18 (19.1)	14 (15.2)	0.478
Leucocitos (K cel/mL)	7.024 ± 4.3	7.776 ± 5.0	0.279
Linfocitos (K cel/mL)	0.7 ± 0.3	0.7 ± 0.4	0.910
Procalcitonina día 10 (ng/mL)	1.97 ± 2.15	0.33 ± 0.26	< 0.001
PEEP (cmH <sub>2</sub> O)	11.7 ± 0.9	10.7 ± 0.8	< 0.001
FiO <sub>2</sub> (%)	88.79 ± 17.87	73.32 ± 17.00	< 0.001
Días de síntomas	6.1 ± 3.4	6.5 ± 3.2	0.371
APACHE de ingreso (puntos)	10.5 ± 3.2	10.1 ± 3.5	0.375
SOFA de ingreso (puntos)	6.0 ± 1.9	5.5 ± 2.2	0.123
Traqueostomía <sup>‡</sup>	5 (5.3)	28 (30.4)	< 0.001
Días de ventilación mecánica	11.9 ± 6.0	11.3 ± 9.3	0.607
Días de hospitalización	2.3 ± 3.9	2.2 ± 3.0	0.714
Días de estancia en UCI	13.0 ± 6.4	17.9 ± 11.1	< 0.001

DM = diabetes mellitus. HTA = hipertensión arterial. PEEP = presión positiva al final de la espiración. APACHE = *Acute Physiology and Chronic Health Evaluation*. SOFA = escala de evaluación de fallo orgánico secuencial. UCI = Unidad de Cuidados Intensivos.

\* Los datos indican la media ± desviación estándar.

<sup>‡</sup> Datos expresados por frecuencia y porcentaje [n (%)].

dio son similares a algunas reportadas en la literatura y superiores a otras.<sup>15</sup>

Al comparar los niveles de procalcitonina corroboramos que no sólo es un marcador para diagnóstico de patologías infecciosas graves de etiología bacteriana, sino que tiene valor pronóstico y de gravedad de la enfermedad.<sup>16</sup> En la muestra de pacientes con COVID-19 analizados, los niveles séricos de procalcitonina sérica son cuatro veces más altos en pacientes graves que en casos moderados y hasta ocho veces más altos en enfermos críticos que en pacientes moderados.

A su vez, la presencia de choque séptico es un factor de mal pronóstico, ya que en los pacientes con esta entidad se incrementa notablemente la mortalidad. Un estudio reciente comparó las tasas de mortalidad en pacientes con choque séptico antes y durante la pandemia de COVID-19, encontrando que la mortalidad se incrementó de 24.8 a 35.8% en su hospital, lo que atribuyeron al potencial del virus para causar mortalidad, comportamiento similar en la población analizada.<sup>17</sup>

Por otro lado, la presencia de embolismo pulmonar incrementa el riesgo de mortalidad.<sup>18</sup> La prevalencia de tromboembolia pulmonar en nuestro estudio es inferior a la reportada en otros estudios de pacientes con COVID-19 severo-grave, pues se ha estimado que 27% de los individuos ingresados en la UCI desarrollaron tromboembolia pulmonar; un grupo de estudio realizados en Europa estimó una mortalidad de 45.1% en pacientes COVID-19 con tromboembolia pulmonar.<sup>19</sup>

**Tabla 2:** Factores asociados a mortalidad.

Variable	OR	IC 95%		p
		Inferior	Superior	
Procalcitonina día 10	28.144	6.950	113.93	< 0.001
PEEP	3.729	2.495	5.573	< 0.001
FiO <sub>2</sub>	1.053	1.033	1.073	< 0.001
Traqueostomía	0.128	0.047	0.351	< 0.001
TEP	4.765	1.001	22.688	0.05
Choque séptico	17.360	7.900	38.149	< 0.001

PEEP = presión positiva al final de la espiración. FiO<sub>2</sub> = fracción inspirada de oxígeno. TEP = tromboembolia pulmonar.

Por último, en este estudio resultó evidente que la traqueostomía mejoró el pronóstico de los pacientes con COVID-19. La traqueostomía se debe considerar en sujetos con estado pulmonar estable, pero que se presume requerirán intubación prolongada. La tasa de traqueostomías en pacientes que requieren soporte respiratorio en la UCI es de 8-13%, pero en épocas de pandemia se ha reportado en 16-61% de los casos que requieren soporte ventilatorio por COVID-19.<sup>20</sup>

## CONCLUSIONES

Tras el análisis de las características clínicas entre los pacientes que fallecieron y los que sobrevivieron, se encontraron diferencias significativas con los niveles de procal-

citonina al día 10 de estancia en la UCI, niveles de PEEP y requerimiento de  $\text{FiO}_2$ , siendo estas tres variables más altas en el grupo de pacientes que fallecieron. Respecto a las complicaciones, se observó que el choque séptico y la tromboembolia pulmonar se asociaron a mayor mortalidad. Por último, la realización de traqueostomía mostró ser un factor positivo para la reducción de la mortalidad.

### AGRADECIMIENTOS

Agradecemos al Centro Médico «Lic. Adolfo López Mateos» por permitir la realización del presente estudio.

### REFERENCIAS

- Zhou F, Yu T, Du R, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet*. 2020;395(10229):1054-1062.
- Guo YR, Cao QD, Hong ZS, et al. The origin, transmission and clinical therapies on coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak – an update on the status. *Mil Med Res*. 2020;7(1):11.
- Yi Y, Lagniton PNP, Ye S, Li E y Xu RH. COVID-19: what has been learned and to be learned about the novel coronavirus disease. *Int J Biol Sci*. 2020;16(10):1753-1766.
- Wichmann D, Sperhake JP, Lutgehetmann M, et al. Autopsy findings and venous thromboembolism in patients with covid-19: a prospective cohort study. *Ann Intern Med*. 2020;173(4):268-277.
- Zhang L, Yan X, Fan Q, et al. D-dimer levels on admission to predict in-hospital mortality in patients with Covid-19. *J Thromb Haemost*. 2020 18(6):1324-1329.
- Singh AK, Gupta R, Ghosh A, Misra A. Diabetes in COVID-19: Prevalence, pathophysiology, prognosis and practical considerations. *Diabetes Metab Syndr*. 2020;14(4):303-310.
- Hussain A, Mahawar K, Xia Z et al. Obesity and mortality of COVID-19. Meta-analysis. *Obes Res Clin Pract*. 2020;14(4):295-300.
- Arentz M, Yim E, Klaff L, et al. Characteristics and outcomes of 21 critically ill patients with COVID-19 in Washington State. *JAMA*. 2020;323(16):1612-1614.
- Singh AK, Gupta R, Ghosh A y Misra A. Diabetes in COVID-19: prevalence, pathophysiology, prognosis and practical considerations. *Diabetes Metab Syndr*. 2020;14(4):303-310.
- Adapa S, Aeddula NR, Konala VM, et al. COVID-19 and renal failure: challenges in the delivery of renal replacement therapy. *J Clin Med Res*. 2020;12(5):276-285.
- Ferrando C, Mellado-Artigas R, Gea A, et al. Patient characteristics, clinical course and factors associated to ICU mortality in critically ill patients infected with SARS-CoV-2 in Spain: A prospective, cohort, multicentre study. *Rev Esp Anestesiol Reanim*. 2020;67(8):425-437.
- Peña JE, Rascón-Pacheco RA, Ascencio-Montiel IJ, et al. Hypertension, diabetes and obesity, major risk factors for death in patients with COVID-19 in Mexico. *Arch Med Res*. 2021;52(4):443-449.
- Bailly L, Fabre R, Courjon J, Carles M, Dellamonica J y Pradier C. Obesity, diabetes, hypertension and severe outcomes among inpatients with coronavirus disease 2019: a nationwide study. *Clin Microbiol Infect*. 2022;28(1):114-123.
- Ñamendys-Silva SA, Gutiérrez-Villaseñor A, Romero-González JP. Hospital mortality in mechanically ventilated COVID-19 patients in Mexico. *Intensive Care Med*. 2020;46(11):2086-2088.
- Olivas-Martínez A, Cárdenas-Fragoso JL, Jiménez JV, et al. In-hospital mortality from severe COVID-19 in a tertiary care center in Mexico City; causes of death, risk factors and the impact of hospital saturation. *PLoS One*. 2021;16(2): e0245772.
- Gregoriano C, Heilmann E, Molitor A, Schuetz P. Role of procalcitonin use in the management of sepsis. *J Thorac Dis*. 2020;12(Suppl 1):S5-S15.
- Kim JH, Ahn C, Namgung M. Comparative evaluation of the prognosis of septic shock patients from before to after the onset of the COVID-19 pandemic: a retrospective single-center clinical analysis. *J Pers Med*. 2022;12(1):103.
- Gómez CA, Sun CK, Tsai IT, et al. Mortality and risk factors associated with pulmonary embolism in coronavirus disease 2019 patients: a systematic review and meta-analysis. *Sci Rep*. 2021;11(1):16025.
- Kollias A, Kyriakoulis KG, Lagou S, Kontopantelis E, Stergiou GS, Syrigos K. Venous thromboembolism in COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Vasc Med*. 2021;26(4):415-425.
- Williams T, McGrath BA. Tracheostomy for COVID-19: evolving best practice. *Crit Care*. 2021;25(1):316.

#### Correspondencia:

**M. en N.C. Abad Quetzalcóatl Ortega Pérez**

**E-mail:** abad\_q@hotmail.com