

Artículo Original

# Mortalidad en pacientes críticos con síndrome de distrés respiratorio agudo por Covid-19 en la unidad de cuidados intensivos de un hospital público del norte de Perú

## *Mortality in critical patients with acute respiratory distress syndrome by Covid-19 in the intensive care unit of a public hospital in northern Peru*

<https://doi.org/10.52808/bmsa.7e6.622.013>

Marcela S. Alva Vargas <sup>1</sup>

<https://orcid.org/0000-0002-4902-325X>

Gustavo Adolfo Vásquez-Tirado <sup>1</sup>

<https://orcid.org/0000-0002-2109-6430>

Edinson Dante Meregildo-Rodriguez <sup>2</sup>

<https://orcid.org/0000-0003-1814-5593>

Niler Manuel Segura-Plasencia <sup>1</sup>

<https://orcid.org/0000-0002-0872-6696>

Claudia Vanessa Quispe-Castañeda <sup>1</sup>

<https://orcid.org/0000-0003-1522-9409>

Yessenia Katherin Arbayza-Ávalos <sup>1</sup>

<https://orcid.org/0000-0002-1854-9873>

Recibido: 15/12/2021

Aceptado: 27/02/2022

### RESUMEN

**Introducción:** La enfermedad COVID-19 tiene como complicación el de Síndrome Agudo Respiratorio Severo (SDRA), que es considerada la principal causa de mortalidad dentro de las unidades de cuidados intensivos, a pesar de brindar soporte ventilatorio precoz y óptimo. Sin embargo, es necesario identificar los factores que se asocian a mortalidad en estos pacientes. **Objetivo:** Determinar cuáles son los factores asociados a mortalidad en pacientes críticos con Síndrome de distrés respiratorio agudo severo por COVID-19 en unidad de cuidados intensivos. **Material y métodos:** Estudio transversal analítico. Se usó una base de datos obtenida de 176 historias clínicas de los pacientes con distrés respiratorio agudo severo por COVID-19 en un hospital público de Trujillo desde marzo 2020 a junio 2021. Se dividieron un grupo de pacientes que sobreviven y otro grupo de los que fallecen, subdividiéndose según presentaron o no factores de mortalidad asociados. Se realizó un análisis bivariado y con los factores que resultaron estadísticamente significativos se realizó un análisis multivariado para determinar variables asociadas a mortalidad. **Resultados:** Se halló una mortalidad de 57% del total de pacientes, al realizar el análisis multivariado se encontró asociación estadística significativa en la presencia de comorbilidades medidas con el Índice de Charlson (RPa=1,348; IC 95%: 1,01-1,79; p=0,040) y dentro de los parámetros ventilatorios a la presión pico (RPa=1,261 IC; 95%: 1,13-1,40; p<=0,000). Es necesario identificar aquellas variables de riesgo de mortalidad para estratificar a pacientes y optimizar la terapéutica.

**Palabras clave:** Síndrome de Dificultad Respiratoria, COVID-19, factores de riesgo, mortalidad.

### ABSTRACT

**Introduction:** The COVID-19 disease is complicated by severe acute respiratory syndrome (ARDS), which is considered the main cause of mortality within intensive care units, despite providing early and optimal ventilatory support. However, it is necessary to identify the factors associated with mortality in these patients. **Objective:** To determine the factors associated with mortality in critically ill patients with severe acute respiratory distress syndrome due to COVID-19 in the intensive care unit. **Material and methods:** Analytical cross-sectional study. A database obtained from 176 medical records of patients with severe acute respiratory distress due to COVID-19 was used in a public hospital in Trujillo from March 2020 to June 2021. A group of patients who survived and another group of those who died were divided, being subdivided according to whether or not they present associated mortality factors. A bivariate analysis was performed and with the factors that were statistically significant, a multivariate analysis was performed to determine variables associated with mortality. **Results:** A mortality of 57% of the total number of patients was found, when performing the multivariate analysis, a significant statistical association was found in the presence of comorbidities measured with the Charlson Index (RPa = 1.348; 95% CI: 1.01-1.79; p = 0.040) and within the ventilatory parameters at peak pressure (RPa = 1.261 CI; 95%: 1.13-1.40; p <= 0.000). It is necessary to identify those mortality risk variables to stratify patients and optimize therapy.

**Keywords:** Respiratory distress syndrome, COVID-19, risk factors, mortality.

<sup>1</sup> Facultad de Medicina, Universidad Privada Antenor Orrego, Trujillo, Perú

<sup>2</sup> Escuela de Medicina, Universidad César Vallejo, Trujillo, Perú.

\* Autor de correspondencia: [marcelaalvavargas@gmail.com](mailto:marcelaalvavargas@gmail.com)

### Introducción

En la actualidad la enfermedad COVID-19 nos plantea un gran problema de salud global debido a su implicancia en términos de mortalidad y morbilidad, cobrando más de cinco millones de fallecimientos en el mundo (JHCRS, 2021).



El estado hiperinflamatorio en el organismo ha debido a COVID-19, causa daño a nivel sistémico, vascular y sobre todo a nivel pulmonar, ocasionando neumonía en diferentes grados de severidad. Cuando el compromiso e hipoxemia debido a la neumonía es severo, se puede definir la patología pulmonar llamada Síndrome de Distrés Respiratorio Agudo (SDRA) (Lentz *et al.*, 2020).

Por ende, de los pacientes hospitalizados por COVID-19, más del 14% de los pacientes progresan a formas más severas y deben ser ingresados a la Unidad de cuidados intensivos (UCI), donde el 99% requieren ventilación asistida justamente por desarrollar SDRA (Grasselli *et al.*, 2020; Marta-Enguita *et al.*, 2020; Richardson *et al.*, 2020). Entre 15 a 31% de estos pacientes desarrollan SDRA severa (Li & Ma, 2020) y necesitan ser ingresados a UCI para tratar la causa subyacente y brindar ventilación mecánica con ventilación pulmonar protectora (Lentz *et al.*, 2020). El SDRA es considerado, entonces, la principal razón de muerte en pacientes graves, ya que causa una mortalidad de 76% en pacientes jóvenes y 97% en mayores de 65 años (Richardson *et al.*, 2020b), cifras muy superiores a mortalidad por SDRA en la era pre COVID-19, por lo cual es importante reconocer factores de riesgo para mortalidad, con el fin de estratificar a este grupo de pacientes.

Algunos estudios iniciales han identificado algunos factores de riesgo para desarrollar SDRA como la presencia de comorbilidades, edad avanzada, el valor de creatinina, glucosa sérica, disfunción de órganos, puntuación SOFA elevada, valores altos de dímero D, entre otros. Estos factores además son agravantes del cuadro y conllevan a un mayor riesgo de fallecimiento (Wang *et al.*, 2020; Wu *et al.*, 2020; Zhou *et al.*, 2020).

Llama la atención, entonces, la mortalidad por SDRA por COVID-19 que en algunas series llega hasta el 80%, y nos lleva a estratificar los riesgos de muerte de estos pacientes desde su ingreso con el fin de optimizar la terapéutica y administrar correctamente los recursos para atender a esta patología, sobre todo, a los pacientes con SDRA severo que necesiten ingreso a UCI y ventilación mecánica invasiva.

La presente investigación busca evaluar cuáles son los factores asociados a mortalidad en pacientes críticos en ventilación mecánica con SDRA por COVID-19 en unidad de cuidados intensivos.

## **Materiales y métodos**

### **Diseño del estudio**

Se realizó un diseño del estudio transversal analítico, con el fin de identificar factores asociados a mortalidad en pacientes críticos en ventilación mecánica con SDRA severo por COVID-19 en la UCI del Hospital Regional Docente de Trujillo.

### **Población y muestra del estudio:**

Estuvo conformada por los pacientes en ventilación mecánica que presentaron SDRA severo por COVID-19 en UCI del Hospital Regional Docente de Trujillo entre el periodo de marzo 2020 a junio 2021. La muestra estuvo constituida por 176 pacientes. Se incluyeron a todos los pacientes.

### **Criterios de selección:**

Los criterios de inclusión consideraron pacientes mayores de 18 años, con prueba de RT-PCR positiva para COVID-19, diagnosticados con ARDS severo (criterios de Berlín) por COVID-19 con necesidad de ventilación mecánica invasiva. Se excluyó a pacientes fallecieron durante las primeras 48 horas de ingreso, a los que fueron sometidos a ventilación mecánica fuera de UCI por un lapso de más de 72 horas, que tuvieron paro cardíaco antes de la admisión a la UCI, que presentaran enfermedad pulmonar obstructiva crónica con clase 3 o 4 de GOLD u oxigenoterapia domiciliaria, gestantes y casos con pérdida o falta de información.

### **Definición operacional de variables:**

La variable resultado fue la mortalidad, que fue considerada desde el ingreso del paciente hasta los 30 días de su permanencia en UCI. Las variables exposición fueron sexo, edad, puntaje SOFA, la presencia de shock séptico, hemoglobina, glucemia, lactato, creatinina, pH, HCO<sub>3</sub>, comorbilidades medidas mediante el índice de Charlson. Dentro de los parámetros ventilatorios se consideraron las variables de presión plateau, presión pico, presión media, ventilación mecánica en pronó y presión positiva al final de la espiración (PEEP). Todos los datos fueron recogidos dentro de las primeras 72 horas de permanencia en UCI y plasmados en la base de datos. En los parámetros se tomó el valor más alto en tendencia durante el periodo de tiempo.

### **Procedimientos:**

Nuestro hospital fue denominado a nivel regional como referencial para atención especializada de los pacientes con COVID-19. Al ingresar los pacientes a UCI se realizaban los procedimientos médicos de atención especializada como intubación orotraqueal, colocación de catéter venoso central, sondas de medición de diuresis y de alimentación y respectivo monitoreo continuo con monitor multiparámetros, registrando todas las funciones vitales, saturación. El monitoreo ventilatorio se registra en hoja de registro de enfermería de todas las variables ventilatorias necesarias como

modo ventilatorio, presión pico, presión media, presión plateau, driving pressure, compliance estática, PEEP, ciclos de pronos, entre otros. Se evaluaban al ingreso y cada 48 horas de exámenes laboratoriales bioquímicos como hemograma, hemoglobina, plaquetas, glucosa, urea, creatinina, dímero D, proteína C reactiva, las gasometrías eran tomadas 2 o 3 veces al día, según criterio médico. Todos los resultados fueron recolectados por un integrante del equipo de investigación y se elaboró una hoja de Excel para dicho proceso. Se recolectaron los datos de los pacientes internados en la UCI del Hospital Regional Docente de Trujillo admitidos entre marzo del año 2020 y junio del 2021, que cumplían con los criterios de selección.

### Aspectos éticos:

Este trabajo de investigación posee la autorización correspondiente de la Universidad Privada Antenor Orrego y del Hospital Regional Docente de Trujillo. Se priorizó la confidencialidad de la información en la base de datos, respetándose las normas de investigación de la declaración de Helsinki, la Ley general de Salud del Perú y el código de ética y deontología del Colegio Médico del Perú.

### Análisis estadístico:

Se usó el programa estadístico IBM SPSS STATISTICS 25 para procesar la información. Para la asociación bivariada se usó chi cuadrado y U de MannWhitney según corresponda mostrando las medianas además del cálculo del RP crudo. Luego se construyó un análisis multivariado con modelos lineales generalizados para calcular el RP ajustado, con sus respectivos IC, siendo significativo si el valor  $p < 0.05$ .

### Resultados

Al recolectar y analizar la información de 176 pacientes se halló una mortalidad del 57% de los pacientes del estudio. De estos, los varones presentaron un mayor porcentaje de fallecidos, considerándose de esta forma el sexo masculino como un factor de riesgo de mortalidad estadísticamente significativo (RPc 2,14; IC 95% 1,09-4,20;  $p=0,025$ ).

Con respecto a la edad, se obtuvo una mediana de 56 años en los pacientes fallecidos y de 51 años en los sobrevivientes, pero sin asociación estadística con mortalidad ( $p=0,061$ ). El puntaje en la escala SOFA, tuvo una mediana de 8 en grupo de fallecidos y una mediana de 7 en el grupo de sobrevivientes, en esta variable se halló asociación estadística significativa ( $p=0,011$ ). Referente al índice de Charlson, se halló una mediana de 1 punto en los pacientes que fallecieron y de 0 en los pacientes que sobrevivieron, siendo estadísticamente significativo ( $p=0,013$ ). Por otro lado, el diagnóstico de shock séptico no mostró significancia estadística ( $p=0,053$ ).

**Tabla 1: Variables asociadas a la mortalidad en pacientes críticos en ventilación mecánica invasiva con síndrome de distrés respiratorio agudo severo por COVID-19.**

Variables	Mortalidad		RPc (IC 95%)	p	
	Fallecido	Sobreviviente			
Sexo	Hombre	80 (79)	48 (64)	2,14 (1,09-4,20)	<b>0,025</b>
	Mujer	21 (21)	27 (36)		
Edad (años)		56 (48-62)	51 (40-61)	-	0,061
SOFA		8 (7-12)	7 (5-10)	-	<b>0,011</b>
Comorbilidades		1 (0-2)	0 (0-1)	-	<b>0,013</b>
Shock séptico	Sí	58 (57)	32 (43)	1,81 (0,99-3,32)	0,053
	No	43 (43)	43 (57)		
Ventilación mecánica en prono	Sí	73 (73)	50 (68)	1,24 (0,64-2,41)	0,518
	No	27 (27)	23 (32)		
pH		7,3 (7,2-7,4)	7,4 (7,3-7,5)	-	<b>&lt; 0,001</b>
Hemoglobina (gr/dl)		11,6 (8,2-13,3)	11,6 (11,5-13,3)	-	0,672
Lactato (mmol/l)		0,9 (0,8-1,4)	1,3 (0,8-1,6)	-	0,115
Creatinina (mg/dl)		0,6 (0,4-0,9)	0,5 (0,4-0,8)	-	0,808
HCO <sub>3</sub> (mmol/l)		31 (26-35)	29,8 (25,4-33,6)	-	0,386
PCR (mg/dl)		122 (67-217)	149 (86-205,5)	-	0,446
Glucemia (mg/dl)		150 (124-191)	139,5 (112-167)	-	<b>0,048</b>
Presión plateau (mmHg)		28 (24-32)	24 (22-28)	-	<b>&lt; 0,001</b>
Presión pico (mmHg)		31 (28-35)	26 (24-29)	-	<b>&lt; 0,001</b>
Presión media (mmHg)		17 (15-19)	15 (14-16)	-	<b>&lt; 0,001</b>

Variables categóricas: n (%),  $\chi^2$  de Pearson,  $p < 0,05$  significativo; Variables numéricas: mediana (P25 - P75), U de Mann-Whitney,  $p < 0,05$  significativo  
 RPc= RP crudo; Fuente = Base de datos ad hoc

Al analizar los parámetros laboratoriales, los valores de pH mostraron valores estadísticamente significativos ( $p < 0,001$ ) se obtuvo una mediana de 7,3 en los pacientes fallecidos y de 7,4 en los pacientes que sobrevivieron. Las variables hemoglobina ( $p=0,672$ ), lactato ( $p=0,115$ ), creatinina ( $p=0,808$ ),  $\text{HCO}_3$  ( $p=0,386$ ), PCR ( $p=0,446$ ) no mostraron asociación estadística. En cuanto al valor de glucemia, se encontraron valores más altos en el grupo de fallecidos, con una mediana de 150mg/dl, por otro lado, en el grupo de sobrevivientes la mediana fue de 139,5 mg/dl y se halló una relación estadísticamente significativa con mortalidad ( $p=0,048$ ).

En los parámetros respiratorios se halló significancia estadística en las variables de presión plateau ( $p < 0,001$ ), presión pico ( $p < 0,001$ ) y presión media ( $p < 0,001$ ). Las medianas encontradas fueron en la presión plateau: 28 mmHg en los pacientes fallecidos y 24 mmHg en los sobrevivientes; en la presión pico: 31 mmHg en los fallecidos y de 26 mmHg en los pacientes que sobrevivieron y con respecto a la presión media: 17 mmHg en los fallecidos y 15 mmHg en los sobrevivientes. Por otro lado, la asociación de ventilación mecánica en prono con mortalidad no fue estadísticamente significativa ( $p=0,518$ ). Todo esto se encuentra referenciado en la Tabla 1.

**Tabla 2: Análisis multivariado con variables que se comportan como factores asociados a mortalidad.**

Variables	B	Wald	RPa	IC 95%		p
				Inferior	Superior	
Sexo (H)	0,802	3,826	2,230	1,00	4,98	0,050
SOFA	0,061	1,307	1,063	0,96	1,18	0,253
Glucemia	0,000	0,268	1,000	1,00	1,00	0,605
pH	0,003	0,579	1,003	1,00	1,01	0,447
Comorbilidades	0,299	4,223	<b>1,348</b>	1,01	1,79	<b>0,040</b>
Presión plateau	-0,008	0,027	0,992	0,91	1,09	0,869
Presión pico	0,232	17,819	<b>1,261</b>	1,13	1,40	<b>0,000</b>
Presión media	0,030	0,285	1,031	0,92	1,15	0,593
Constante	-8,203	25,389	0,000			0,000

Regresión Logística Múltiple,  $p < 0,05$ ; RPa =RP ajustado; Fuente = Base de datos ad hoc

Al realizar un análisis multivariado con las variables que se comportaron como factores asociados a mortalidad, solo se encontró asociación estadística significativa en las comorbilidades medidas mediante el índice de Charlson ( $\text{RPa}=1.348$ ; IC 95%: 1.01-1.79;  $p=0.040$ ) y en la presión pico ( $\text{RPa}=1.261$  IC; 95%: 1.13-1.40;  $p \leq 0.000$ ). Para más información consultar la Tabla 2.

## Discusión

En la presente investigación encontramos que la presencia de comorbilidades, medida a través del Índice de Charlson, y la presión pico, como parámetro ventilatorio, se asocia a mortalidad en pacientes con SDRA severo por COVID-19 que ingresan a UCI.

La mortalidad global fue del 57% entre los pacientes en UCI, coincidiendo con los porcentajes de mortalidad de 26 a 61,5% referidos en estudios de UCI de otras latitudes, considerando que ha ido disminuyendo a lo largo de la pandemia, encontrando mortalidades similares por SDRA por patología no COVID-19 (Grasselli *et al.*, 2020; Deng *et al.*, 2020).

Dentro de las variables analizadas, no se encontró relación estadística significativa para la edad, una razón es que en nuestro medio la población ingresada fue relativamente más joven y sin comorbilidades en comparación con aquellos estudios que muestran pacientes de mayor edad y con comorbilidades, todo esto debido a la escasez de camas UCI en nuestro medio. Sin embargo, en trabajos como el Zhou *et al.*, (2020) donde se evaluaban factores de riesgo asociados con la muerte intrahospitalaria se encontró que a mayor edad se presentan un mayor riesgo de mortalidad ( $p=0,0043$  ;  $\text{OR}=1,10$ ; IC del 95%: 1,03–1,17).

En el análisis bivariado realizado se encontró significancia estadística para sexo masculino y mortalidad, al igual que en el estudio realizado por Huang *et al.*, (2020) en el que el porcentaje de varones fallecidos fue mayor que los supervivientes ( $p=0,0067$ ). Según Bhopal & Bhopal, (2020) se considera que esto es debido a múltiples factores, como la ocupación, estilos de vida (consumo de tabaco y alcohol), comorbilidades más frecuentes en los hombres, factores hormonales y de la estructura cromosómica que los hace más susceptibles.

La puntuación SOFA que es usada para identificar la insuficiencia orgánica, obtuvo significancia estadística en el análisis bivariado que realizamos. Además, en el estudio de Izcovich *et al.*, (2020) se considera que una Puntuación  $\text{SOFA} > 2$  ( $\text{OR}=1,97$ ; IC del 95%: 1,22-3,2; IC 95% 1,8 - 15), aporta información valiosa para el pronóstico de mortalidad

o de gravedad. Así como en el estudio de Boscolo *et al.*, (2021) donde una mayor puntuación en la escala SOFA al ingresar a UCI se relacionaba con mortalidad, con una puntuación de 6 en fallecidos comparado con 4 en sobrevivientes ( $p < 0,01$ ).

Las comorbilidades evaluadas mediante el índice de Charlson, tuvieron relevancia estadística en el análisis multivariado, siendo asociadas con un aumento de la mortalidad y por lo que este índice puede ser de utilidad para el pronóstico de mortalidad. En el estudio de Huang *et al.*, (2020) los pacientes que fallecían tenían más probabilidades de presentar comorbilidades como hipertensión (60% de los fallecidos en comparación con el 28.7% de los sobrevivientes) así como presentar enfermedades pulmonares crónicas (40% en los fallecidos y 7,4% en los sobrevivientes).

Dentro de los parámetros laboratoriales la glucemia y el pH, fueron significativos en el análisis bivariado. Esto presenta concordancia con el estudio de Huang *et al.*, (2020) que halló niveles significativamente más altos de glucosa plasmática en pacientes fallecidos (5,86 mmol/l) que en los que sobrevivieron (5,03 mmol / l) ( $p = 0,0003$ ). Por otro lado, Lazzeri *et al.*, (2021) hallaron una mayor frecuencia de fallecimientos en pacientes que ingresaban con una glucemia mayor a 180 mg/dl ( $p = 0,036$ ), así como una mayor supervivencia en los pacientes de UCI que presentaban menores variaciones de su glucemia ( $p < 0,001$ ). Sin embargo, en nuestro estudio, al realizar el control de variables confusoras, estas perdieron significancia estadística.

Llama la atención que la ventilación en prono de este grupo de pacientes no muestre asociación estadística. Durante el periodo evaluado casi a totalidad de pacientes fueron sometidos a dicha estrategia ventilatoria incluso aquellos con pronósticos muy reservados, lo cual pudo influir en los resultados. Se contrasta con diversos estudios que han encontrado un efecto positivo en la relación  $PaO_2/FiO_2$ , y parámetros de oxigenación. Como en el estudio de Mathews *et al.*, (2020) en donde los pacientes pronados tempranamente presentaron una menor hipoxia y menor mortalidad (HR 0,84; 95% CI, 0,73–0,97). Este estudio y los existentes no han evaluado la forma de realizar la estrategia del prono en duración, número de ciclos y otros criterios, quedando hasta la fecha un vacío en ello.

Dentro de los parámetros ventilatorios, como estrategia de ventilación mecánica protectora, en el análisis multivariado, la presión pico tuvo significancia estadística sobre la presión media y plateau. Entendiéndose que una mayor presión pico será necesaria en presencia de resistencia de flujo aumentada en las vías respiratorias, por broncoespasmo, secreciones, distensión alveolar, un flujo inspiratorio elevado y la presión intratorácica elevada. El SDRA es una patología compleja que además de lo mencionado muestra una reducción en el volumen funcional ya sea por lesión en los alveolos, edema pulmonar intersticial o atelectasias (Thompson *et al.*, 2017). Por lo que se deduce que a mayor presión pico, hay mayor resistencia de las vías respiratorias y la mortalidad aumenta.

Las limitaciones encontradas fueron no poder evaluar los parámetros bioquímicos clásicos en COVID-19 debido a pérdidas importantes en la data por ausencia de reactivos para dosaje de dímero D, ferritina, proteína C reactiva, procalcitonina, ferritina. Las comorbilidades fueron medidas a través del Índice de Charlson, más no disgregamos cual de ellas estuvo presente en mayor frecuencia.

## Conflicto de intereses

Los autores declaran no presentar conflicto de intereses.

## Agradecimientos

A las instituciones donde realizamos la presente investigación, Hospital Regional Docente de Trujillo y Universidad Privada Antenor Orrego.

## Referencias

- Bhopal, S. S., & Bhopal, R. (2020). Sex differential in COVID-19 mortality varies markedly by age. *The Lancet*, 396(10250), 532-533. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31748-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31748-7)
- Boscolo, A., Pasin, L., Sella, N., Pretto, C., Tocco, M., Tamburini, E., Rosi, P., Polati, E., Donadello, K., Gottin, L., Vianello, A., Landoni, G., & Navalesi, P. (2021). Outcomes of COVID-19 patients intubated after failure of non-invasive ventilation: A multicenter observational study. *Scientific Reports*, 11, 17730. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-96762-1>
- Deng, Y., Liu, W., Liu, K., Fang, Y. Y., Shang, J., Zhou, L., Wang, K., Leng, F., Wei, S., Chen, L., & Liu, H. G. (2020). Clinical characteristics of fatal and recovered cases of coronavirus disease 2019 in Wuhan, China: A retrospective study. *Chinese Medical Journal*, 133(11), 1261-1267. <https://doi.org/10.1097/CM9.0000000000000824>
- Grasselli, G., Zangrillo, A., Zanella, A., Antonelli, M., Cabrini, L., Castelli, A., Cereda, D., Coluccello, A., Foti, G., Fumagalli, R., Iotti, G., Latronico, N., Lorini, L., Merler, S., Natalini, G., Piatti, A., Ranieri, M. V., Scandroglio, A. M., Storti, E., & Pesenti, A. (2020). Baseline Characteristics and Outcomes of 1591 Patients Infected with SARS-CoV-2 Admitted to ICUs of the Lombardy Region, Italy. *JAMA - Journal of the American Medical Association*, 323(16), 1574-1581. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.5394>

- Huang, Y., Guo, H., Zhou, Y., Guo, J., Wang, T., Zhao, X., Li, H., Sun, Y., Bian, X., & Fang, C. (2020). The associations between fasting plasma glucose levels and mortality of COVID-19 in patients without diabetes. *Diabetes Research and Clinical Practice*, 169, 108448. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2020.108448>
- Izcovich, A., Ragusa, M. A., Tortosa, F., Lavena Marzio, M. A., Agnoletti, C., Bengolea, A., Ceirano, A., Espinosa, F., Saavedra, E., Sanguine, V., Tassara, A., Cid, C., Catalano, H. N., Agarwal, A., Foroutan, F., & Rada, G. (2020). Prognostic factors for severity and mortality in patients infected with COVID-19: A systematic review. *PLoS ONE*, 15(11), e0241955. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0241955>
- JHCRS, Johns Hopkins Coronavirus Resource Center. (2021). COVID-19 Map. (2021, noviembre 27). Disponible en: <https://coronavirus.jhu.edu/map.html>
- Lazzeri, C., Bonizzoli, M., Batacchi, S., Di Valvasone, S., Chiostrri, M., & Peris, A. (2021). The prognostic role of hyperglycemia and glucose variability in covid-related acute respiratory distress Syndrome. *Diabetes Research and Clinical Practice*, 175, 108789. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2021.108789>
- Lentz, S., Roginski, M. A., Montrief, T., Ramzy, M., Gottlieb, M., & Long, B. (2020). Initial emergency department mechanical ventilation strategies for COVID-19 hypoxemic respiratory failure and ARDS. *W.B. Saunders*. <https://doi.org/10.1016/j.ajem.2020.06.082>
- Li, X., & Ma, X. (2020). Acute respiratory failure in COVID-19: Is it «typical» ARDS? *BioMed Central Ltd*. <https://doi.org/10.1186/s13054-020-02911-9>
- Marta-Enguita, J., Corroza-Laviñeta, J., & Ostolaza, A. (2020). Risk factors and severity predictors in COVID-19 hospitalized patients: Analysis of 52 patients. *Medicina Clínica (English Edition)*, 155(8), 360-361. <https://doi.org/10.1016/j.medcle.2020.06.018>
- Mathews, K. S., Soh, H., Shaefi, S., Wang, W., Bose, S., Coca, S., Gupta, S., Hayek, S. S., Srivastava, A., Brenner, S. K., Radbel, J., Green, A., Sutherland, A., Leonberg-Yoo, A., Shehata, A., Schenck, E. J., Short, S. A. P., Hernán, M. A., & Chan, L. (2021). Prone Positioning and Survival in Mechanically Ventilated Patients With Coronavirus Disease 2019–Related Respiratory Failure. *Critical care medicine*, 49(7), 1026-1037. <https://doi.org/10.1097/CCM.0000000000004938>
- Richardson, S., Hirsch, J. S., Narasimhan, M., Crawford, J. M., McGinn, T., Davidson, K. W., Barnaby, D. P., Becker, L. B., Chelico, J. D., Cohen, S. L., Cookingham, J., Coppa, K., Diefenbach, M. A., Dominello, A. J., Duer-Hefele, J., Falzon, L., Gitlin, J., Hajizadeh, N., Harvin, T. G., ... Zanos, T. P. (2020a). Presenting Characteristics, Comorbidities, and Outcomes among 5700 Patients Hospitalized with COVID-19 in the New York City Area. *JAMA - Journal of the American Medical Association*, 323(20), 2052-2059. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.6775>
- Richardson, S., Hirsch, J. S., Narasimhan, M., Crawford, J. M., McGinn, T., Davidson, K. W., Barnaby, D. P., Becker, L. B., Chelico, J. D., Cohen, S. L., Cookingham, J., Coppa, K., Diefenbach, M. A., Dominello, A. J., Duer-Hefele, J., Falzon, L., Gitlin, J., Hajizadeh, N., Harvin, T. G., ... Zanos, T. P. (2020b). Presenting Characteristics, Comorbidities, and Outcomes among 5700 Patients Hospitalized with COVID-19 in the New York City Area. *JAMA - Journal of the American Medical Association*, 323(20), 2052-2059. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.6775>
- Thompson, B. T., Chambers, R. C., & Liu, K. D. (2017). Acute Respiratory Distress Syndrome. *The New England Journal of Medicine*, 377(6), 562-572. <https://doi.org/10.1056/NEJMra1608077>
- Wang, Y., Wang, Y., Chen, Y., & Qin, Q. (2020). Unique epidemiological and clinical features of the emerging 2019 novel coronavirus pneumonia (COVID-19) implicate special control measures. *John Wiley and Sons Inc*. <https://doi.org/10.1002/jmv.25748>
- Wu, C., Chen, X., Cai, Y., Xia, J., Zhou, X., Xu, S., Huang, H., Zhang, L., Zhou, X., Du, C., Zhang, Y., Song, J., Wang, S., Chao, Y., Yang, Z., Xu, J., Zhou, X., Chen, D., Xiong, W., Song, Y. (2020). Risk Factors Associated With Acute Respiratory Distress Syndrome and Death in Patients With Coronavirus Disease 2019 Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA Internal Medicine*, 180(7), 934. <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2020.0994>
- Zhou, F., Yu, T., Du, R., Fan, G., Liu, Y., Liu, Z., Xiang, J., Wang, Y., Song, B., Gu, X., Guan, L., Wei, Y., Li, H., Wu, X., Xu, J., Tu, S., Zhang, Y., Chen, H., & Cao, B. (2020). Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: A retrospective cohort study. *The Lancet*, 395(10229), 1054-1062. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30566-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30566-3)