PONTIFICIA UNIVERSIDAD CATÓLICA DEL ECUADOR

FACULTAD DE SALUD Y BIENESTAR

TRABAJO DE TITULACIÓN PREVIO A LA OBTENCIÓN DEL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN MEDICINA CRÍTICA Y CUIDADOS INTENSIVOS

SUBMODALIDAD: TESIS

TEMA:

"COMPARACIÓN ENTRE LA SEVERIDAD DE LA INFLAMACIÓN Y LA FALLA RESPIRATORIA COMO PREDICTORES DE MORTALIDAD AL INGRESO A UCI EN ADULTOS CON COVID-19 DEL HOSPITAL PABLO ARTURO SUÁREZ DURANTE EL PERIODO 2020-2022"

AUTOR (ES): ERICK OMAR TUTÍN MINIGUANO

DIRECTOR: JUAN PABLO ROJAS VIEIRA

QUITO-ECUADOR

2026

DERECHOS DE AUTOR

Por medio del presente documento certifico que he leído todas las políticas y manuales de la Pontificia Universidad Católica del Ecuador, y estoy de acuerdo con su contenido, por lo que los derechos de propiedad intelectual del presente trabajo quedan sujetos a lo dispuesto en esas políticas.

Asimismo, cedo los derechos en línea patrimoniales de mi trabajo de titulación, con fines de difusión pública, además apruebo la reproducción dentro de las regulaciones de la Pontificia Universidad Católica del Ecuador y de conformidad a lo dispuesto en el artículo 144 de la Ley Orgánica de Educación Superior.



Firma del estudiante: _____

Nombre: Erick Omar Tutín Miniguano

DEDICATORIA

A mis pacientes, por enseñarme que detrás de cada monitor y cada alarma hay una vida que merece entrega total tanto cuando luchamos para mantenerlos en este plano terrenal como cuando nos esforzamos en proveer medidas de confort para que su paso sea lo más pacífico.

A mi madre, ejemplo de entrega y paciencia que me enseño la templanza para mantenerme dentro del camino que considero correcto en este campo.

A mi padre, quien me enseñó el significado de responsabilidad y resistencia para poder cumplir cada una de mis metas.

A mis hermanos, quienes han logrado labrar el camino para hacérmelo más sencillo de transitar y por ayudar formando lo que soy.

A Rubí, mi novia, quien me recordó el significado de ternura y cariño mientras me acompañó en este proceso formativo.

A todos aquellos que luchan en el limbo de la vida: este trabajo es un homenaje a su resiliencia y fortaleza.

AGRADECIMIENTOS

A mis maestros, por su rigor y paciencia, guías firmes en las tormentas académicas.

Al equipo de las UCIs –médicos, enfermeras, fisioterapistas y auxiliares–, porque la mejor lección se aprende junto a la cama del enfermo y con un equipo que busque lo mejor para los pacientes.

A mis compañeros residentes de años menores, con quienes compartí el cansancio, el aprendizaje y la gratitud de salvar vidas.

Y a quienes ya no están, pero cuya memoria nos impulsa a ser mejores cada día.

ÍNDICE GENERAL

DERECHOS DE AUTOR 2
DEDICATORIA 3
AGRADECIMIENTOS 4
ÍNDICE GENERAL 5
ÍNDICE DE TABLAS 8
ÍNDICE DE FIGURAS 9
Resumen 10
Abstract 12
Capítulo I 14
1. Introducción 14
Capítulo II 16
2. Marco teórico 16
2.1. Cambios fisiológicos en la altitud 16
2.2. Inflamación y COVID-19 18
2.3. Falla Respiratoria en COVID-19 19
2.4. Evidencia Local y Vacíos de Conocimiento 19
2.4.1. Biomarcadores inflamatorios como predictores de mortalidad en altitud 19
2.4.2. Biomarcadores hematológicos como predictores de mortalidad en altitud 20
2.4.3. Escalas clínicas tradicionales como predictores de mortalidad en altitud 21
2.5. Bases para el Análisis Comparativo 22
Capítulo III 24
3. Materiales y métodos 24
3.1. Justificación 24
3.2. Problema de investigación 25
3.3. Objetivos 26
3.3.1. Objetivo general 26
3.3.2. Objetivos específicos 26
3.4. Hipótesis 26
3.5. Variables 27
3.6. Población 28
3.7. Muestra 28

3.8. Tipo de muestreo 29
3.9. Tipo de estudio 29
3.10. Fuente de información 30
3.11. Criterios de selección 30
3.12. Análisis Estadístico 30
3.12.1. Recolección de datos 30
3.12.2. Análisis estadístico 30
3.13. Aspectos Bioéticos 32
3.13.1. Medidas para garantizar los derechos de los individuos 32
3.13.2. Tratamiento de los datos 33
3.14. Aspectos de género 33
3.14.1. Representación de sexo en la muestra 33
3.14.2. Análisis de subgrupos por sexo 34
3.14.3. Enfoque inclusivo en la recolección de datos 34
3.14.4. Interpretación de resultados con perspectiva de género 34
3.14.5. Impacto potencial en políticas de salud 34
Capítulo IV 36
4. Resultados 36
4.1. Características generales de la población de estudio 36
4.2. Descripción de las variables de inflamación y falla respiratoria 36
4.3. Asociación entre inflamación y mortalidad 37
4.4. Asociación entre falla respiratoria y mortalidad 37
4.5. Comparación de la precisión predictiva: inflamación vs. falla respiratoria 38
4.6. Análisis de subgrupos por sexo 38
Capítulo V 40
5. Discusión 40
5.1. Interpretación de los hallazgos principales 40
5.2. Comparación con la literatura existente 40
5.3. Análisis de subgrupos por sexo 42
5.4. Implicaciones clínicas y prácticas 42
5.5 Fortalezas y limitaciones 43
5.6. Líneas de investigación futuras 44

Capítulo VI..... 45
6. Conclusiones..... 45
DECLARACIÓN DE CONFLICTO DE INTERÉS..... 46
PLAN DE PUBLICACIÓN..... 47
Referencias..... 48
Anexos..... 55

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Operacionalización de las variables 55

Tabla 2. Características clínicas al ingreso a UCI en grupos de no sobrevivientes y sobrevivientes 57

Tabla 3. Características de marcadores de inflamación al ingreso a UCI en grupos de no sobrevivientes y sobrevivientes 58

Tabla 4. Características de falla respiratoria al ingreso a UCI en grupos de no sobrevivientes y sobrevivientes 59

Tabla 5. Regresión logística para predecir OR de mortalidad basado en marcadores de inflamación y falla respiratoria 60

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Diagrama de flujo de la muestra y población del estudio 61
Figura 2. Curva ROC comparativa entre variables asociadas a mortalidad. 62

Resumen

Introducción: Durante la pandemia de COVID-19, la identificación temprana de predictores de mortalidad en pacientes críticos ha sido fundamental. Sin embargo, existe escasa evidencia sobre el valor predictivo comparado de la inflamación sistémica frente a la falla respiratoria en entornos de elevada altitud (2850 m), como el Hospital Pablo Arturo Suárez en Quito, Ecuador.

Objetivo: Comparar la severidad de la inflamación y la falla respiratoria como predictores de mortalidad al ingreso a unidad de cuidados intensivos (UCI) en adultos con COVID-19.

Metodología: Estudio observacional retrospectivo de cohortes. Se incluyeron 323 pacientes adultos con COVID-19 confirmado ingresados a UCI entre 2020 y 2022. Se recogieron variables demográficas, clínicas, marcadores inflamatorios (procalcitonina, IL-6, ferritina, dímero-D, LDH, conteo de neutrófilos y linfocitos, relación neutrófilo/linfocito) y de falla respiratoria (PaO_2/FiO_2, SOFA, APACHE II). Se realizaron pruebas de Mann-Whitney U, regresión logística univariada y multivariada, curvas ROC con cálculo de AUC y prueba de DeLong.

Resultados: La mediana de edad fue 51.00 años (Q1-Q3: 34.00-68.00). La mortalidad global fue del 17.30% (56/323). Los no sobrevivientes presentaron mayores niveles de procalcitonina ($p=0.003$), IL-6 ($p=0.016$) y LDH ($p=0.035$), así como menor PaO_2/FiO_2 ($p<0.001$) y mayores puntuaciones SOFA y APACHE II ($p<0.001$). En el análisis multivariado, SOFA ≥8.5 (OR=4.96; IC 95%:1.20, 20.41) y PaO_2/FiO_2 ≤237.5 (OR=3.20; IC 95%:1.13, 9.05) fueron predictores independientes de mortalidad, mientras que LDH ≥328.00 mostró significación marginal (OR=2.91; IC 95%:1.00, 8.48; $p=0.050$). El área bajo la curva ROC fue

mayor para LDH (AUC=0.702) que para SOFA (0.684) y PaO_2/FiO_2 (0.659), sin diferencias estadísticamente significativas entre ellas (prueba de DeLong p=0.406).

Conclusiones: En pacientes críticos con COVID-19 a 2850 m de altitud, tanto la inflamación sistémica (especialmente LDH) como la falla respiratoria (SOFA y PaO_2/FiO_2) se asocian con mortalidad, pero no se demostró superioridad de un dominio sobre el otro. La evaluación conjunta de ambos perfiles podría optimizar la estratificación pronóstica y la asignación de recursos en unidades de cuidados intensivos de elevada altitud y recursos limitados.

Palabras clave: COVID-19, altitud, inflamación, insuficiencia respiratoria, mortalidad.

Abstract

Introduction: During the COVID-19 pandemic, early identification of predictors of mortality in critically ill patients has been essential. However, there is limited evidence on the comparative predictive value of systemic inflammation versus respiratory failure in high-altitude settings (2850 m), such as the Hospital Pablo Arturo Suárez in Quito, Ecuador.

Objective: To compare the severity of inflammation and respiratory failure as predictors of mortality upon admission to the intensive care unit (ICU) in adults with COVID-19.

Methodology: Retrospective observational cohort study. We included 323 adult patients with confirmed COVID-19 admitted to the ICU between 2020 and 2022. Demographic, clinical, inflammatory markers (procalcitonin, IL-6, ferritin, D-dimer, LDH, neutrophil and lymphocyte counts, neutrophil-to-lymphocyte ratio) and respiratory failure markers (PaO_2/FiO_2, SOFA, APACHE II) were collected. Mann-Whitney U tests, univariate and multivariate logistic regression, ROC curves with AUC calculation, and DeLong's test were performed.

Results: Median age was 51.00 years (Q1-Q3: 34.00-68.00). Overall mortality was 17.30% (56/323). Non-survivors had higher levels of procalcitonin ($p=0.003$), IL-6 ($p=0.016$), and LDH ($p=0.035$), as well as lower PaO_2/FiO_2 ($p<0.001$) and higher SOFA and APACHE II scores ($p<0.001$). In multivariate analysis, SOFA ≥8.5 (OR=4.96; 95% CI: 1.20, 20.41) and PaO_2/FiO_2 ≤237.5 (OR=3.20; 95% CI: 1.13, 9.05) were independent predictors of mortality, while LDH ≥328.00 showed marginal significance (OR=2.91; 95% CI: 1.00, 8.48; $p=0.050$). The area under the ROC curve was higher for LDH (AUC=0.702) than for SOFA (0.684) and PaO_2/FiO_2 (0.659), with no statistically significant differences between them (DeLong's test $p=0.406$).

Conclusions: In critically ill COVID-19 patients at 2850 m of altitude, both systemic inflammation (especially LDH) and respiratory failure (SOFA and PaO_2/FiO_2) are associated with mortality, but no superiority of one domain over the other was demonstrated. Combined assessment of both profiles could optimize prognostic stratification and resource allocation in high-altitude, resource-limited intensive care units.

Keywords: COVID-19, altitude, inflammation, respiratory insufficiency, mortality.

Capítulo I

1. Introducción

La fisiología humana descrita en la variedad de los textos médicos se encuentra orientada hacia los individuos que habitan a nivel del mar o en niveles cercanos a este, puesto que es de donde se encuentra la mayor cantidad de estudios fisiológicos, sin embargo se pueden encontrar diferencias conforme se realizan estudios a diferentes altitudes. Las diferencias del comportamiento de las células de acuerdo a la disponibilidad de oxígeno es un tema ampliamente estudiado que ha sido merecedor de múltiples reconocimientos entre los que destaca el premio Nobel de Medicina y Fisiología en el 2019, sin embargo estos descubrimientos todavía no son utilizables dentro de la práctica clínica médica actual aunque múltiples investigaciones se encuentran en curso. Estas diferencias descritas pueden utilizarse para orientar de distinta manera las afecciones respiratorias a distintos niveles de altitud donde la disponibilidad de oxígeno puede cambiar el panorama de la fisiología respiratoria en situaciones patológicas (Q. Zhang et al., 2019).

La pandemia de COVID-19 ha evidenciado la necesidad de identificar predictores tempranos de mortalidad en pacientes críticos, los cuales han sido ya descritos en diferentes partes del mundo, sin embargo se tiene poca evidencia en entornos de elevada altitud como en los países de Latinoamérica, y en este caso en el Hospital Pablo Arturo Suárez ubicado en Quito – Ecuador a 2850 metros sobre el nivel del mar. Aunque la inflamación sistémica y la falla respiratoria se asocian con mal pronóstico, no está claro cuál de estos factores tiene mayor valor predictivo en este contexto (Li et al., 2020; Wu et al., 2020). Es por esto que este estudio busca llenar este vacío de conocimiento en la literatura médica para optimizar la atención en unidades

de cuidados intensivos (UCI) y la asignación de recursos, especialmente enfocado en entornos de poca disponibilidad de recursos como corresponde la localidad donde se desarrollará el estudio.

Capítulo II

2. Marco teórico

La pandemia de COVID-19 ha evidenciado la importancia de identificar predictores tempranos de mortalidad en pacientes críticos, y aunque se han logrado evidenciar algunos predictores, estos no siempre pueden ser aplicados a otras poblaciones, especialmente en entornos de elevada altitud como el Hospital Pablo Arturo Suárez (Quito, 2850 msnm). Este estudio se fundamenta en la necesidad de comparar dos factores clave asociados al pronóstico fatal de la enfermedad: la severidad de la inflamación sistémica y la falla respiratoria aguda, ambos ampliamente documentados en la literatura como determinantes de la evolución clínica en pacientes con COVID-19 ingresados a UCI (Huang et al., 2020; Ruan et al., 2020; F. Zhou et al., 2020).

2.1. Cambios fisiológicos en la altitud

La exposición crónica a gran altitud induce una serie de respuestas adaptativas encaminadas a preservar la oxigenación tisular frente a la reducción mantenida de la presión parcial de oxígeno ambiental. El primer mecanismo compensatorio consiste en la activación de los quimiorreceptores periféricos carotídeos producto de la hipoxemia arterial, lo que incrementa la ventilación alveolar y eleva la presión alveolar de oxígeno. Esta hiperventilación inicial genera hipocapnia y alcalosis respiratoria, fenómeno que tiende a atenuar el estímulo ventilatorio central; sin embargo, tras varios días de exposición, el riñón incrementa la excreción de bicarbonato y reduce la concentración plasmática de este anión, permitiendo la corrección parcial de la alcalosis y facilitando el mantenimiento de una hiperventilación sostenida como parte del proceso de aclimatación ventilatoria. Asimismo, puede observarse un incremento transitorio del

gasto cardíaco y de la capacidad difusiva pulmonar, contribuyendo adicionalmente a mejorar el transporte de oxígeno (Hall & Hall, 2021; Linda S. Costanzo, 2011).

Al mismo tiempo, la hipoxia renal estimula la síntesis de eritropoyetina por las células peritubulares corticales, promoviendo eritropoyesis medular y aumento progresivo de la masa eritrocitaria. Este proceso se traduce en elevación de la concentración de hemoglobina y del hematocrito, incrementando el contenido arterial de oxígeno pese a una presión arterial de oxígeno constantemente disminuida. En forma concomitante, los eritrocitos aumentan su concentración intracelular de 2,3-bisfosfoglicerato, desplazando la curva de disociación de la oxihemoglobina hacia la derecha y favoreciendo la liberación periférica de oxígeno (Hall & Hall, 2021; Linda S. Costanzo, 2011).

Actualmente se ha descubierto que la exposición crónica a la hipoxia hipobárica activa al factor inducible por hipoxia (HIF), un heterodímero compuesto por subunidades α y β, que constituye el principal regulador transcripcional de la adaptación celular a bajas tensiones de oxígeno en grandes altitudes (Z. Zhou et al., 2024). En condiciones de normoxia, las subunidades HIF-α son hidroxiladas por enzimas prolil hidroxilasa (PHD) y degradadas por el proteasoma; sin embargo, bajo hipoxia sostenida, este proceso se inhibe, permitiendo la translocación de HIF-α al núcleo y la consecuente activación de múltiples genes blanco involucrados en la eritropoyesis, angiogénesis, metabolismo energético y remodelación vascular (Lee, 2024). Particularmente, la isoforma HIF-2α regula la expresión del gen de la eritropoyetina (EPO), estimulando la producción de glóbulos rojos y aumentando la capacidad de transporte de oxígeno, mientras que HIF-1α modula la expresión del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) promoviendo la neoformación de vasos y mejorando la perfusión tisular (Pamenter et al., 2020; Zheng et al., 2026). Estudios genómicos en poblaciones adaptadas a la altura, como los

tibetanos y andinos, han identificado variantes en los genes EPAS1 (que codifica HIF-2α) y EGLN1 (que codifica una prolil hidroxilasa), asociadas con una menor respuesta eritrocítica excesiva y una optimización de la ventilación y la oxigenación tisular, evidenciando la relevancia evolutiva de la vía HIF en la aclimatación exitosa a la hipocronía de gran altitud (Gu et al., 2025; Storz, 2021). En conjunto, el sistema HIF representa un nodo molecular central que integra las respuestas fisiológicas compensatorias frente al déficit crónico de oxígeno, y su desregulación se ha vinculado con patologías de altura como la eritrocitosis excesiva, la hipertensión pulmonar hipóxica y el edema pulmonar de altura (Milano et al., 2026; Su et al., 2015). Esta vía de señalización constituye, por tanto, un blanco de interés tanto para comprender los mecanismos adaptativos como para desarrollar potenciales intervenciones terapéuticas en enfermedades asociadas a hipoxia crónica (Smith et al., 2008).

2.2. Inflamación y COVID-19

La respuesta inflamatoria sistémica excesiva ("tormenta de citocinas") es un sello distintivo de los casos graves de enfermedad por COVID-19. Marcadores como la proteína C reactiva (PCR), el dímero-D y la interleucina-6 (IL-6) se han asociado con daño orgánico múltiple y mayor mortalidad (Guan et al., 2020; Li et al., 2020). Estudios previos en poblaciones de baja altitud sugieren que niveles elevados de estos biomarcadores predicen complicaciones como trombosis y falla orgánica (Guan et al., 2020; Li et al., 2020). Sin embargo, en entornos de elevada altitud, la hipoxia crónica podría modular esta respuesta, alterando su valor predictivo (Molano-Franco et al., 2025). Por ejemplo, Molano-Franco et al. (2025) demostraron que la inflamación, más que la hipoxemia, era el principal predictor de mortalidad en UCI a elevada altitud lo cual podría ser un factor a considerar en escenarios distintos al panorama mundial en

base al cual se elaboran las recomendaciones generales de la enfermedad (Molano-Franco et al., 2025).

2.3. Falla Respiratoria en COVID-19

El síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA) es la principal causa de ingreso a UCI en COVID-19. Esta condición es valorada principalmente por el índice PaO_2/FiO_2 y la escala SOFA respiratorio que son herramientas validadas para evaluar su gravedad y pronóstico (Li et al., 2020). En poblaciones generales, un PaO_2/FiO_2 <200 mmHg se asocia con mortalidad del 40-60% (Guan et al., 2020). No obstante, en altitudes elevadas, la hipoxia ambiental podría enmascarar la verdadera severidad de la falla respiratoria, subestimando su impacto pronóstico ya que al ser una población con condiciones ambientales diferentes los valores de oxigenación varían (Molano-Franco et al., 2025). Esto plantea la hipótesis de que, en este contexto, la inflamación podría ser un predictor más robusto que los parámetros respiratorios.

2.4. Evidencia Local y Vacíos de Conocimiento

En el contexto global se han publicado distintos estudios que han comparado ambos factores, pero existe escasa evidencia en el contexto de elevada altitud (Guan et al., 2020; Li et al., 2020; Wu et al., 2020).

2.4.1. Biomarcadores inflamatorios como predictores de mortalidad en altitud

Diversos estudios han evaluado el papel de los biomarcadores inflamatorios en la predicción de mortalidad en pacientes con COVID-19 grave sometidos a ventilación mecánica, particularmente en condiciones de altitud. En una cohorte retrospectiva realizada en Quito (2850 m), identificaron que los valores de ferritina ≥1225 ng/dl a las 24 horas de ingreso en UCI se asociaron con un incremento significativo del riesgo de muerte (OR 3.38; IC 95% 1.40-7.79), mientras que la interleucina-6 (IL-6) ≥11 pg/ml mostró una odds ratio de 9.65 (IC 95% 1.94-

47.13), lo que indica un fuerte poder predictivo. Asimismo, estos autores reportaron que la relación PaFiO2 ≤164 mmHg a las 72 horas constituyó un predictor independiente de mortalidad (OR 4.12; IC 95% 1.74-9.76)(Vélez-Páez, Baldeón-Rojas, et al., 2023). En un segundo estudio del mismo grupo, se observó que los pacientes con peso normal presentaban niveles de ferritina significativamente más elevados (1259.8 ng/ml) en comparación con los pacientes obesos (1064.45 ng/ml), y que la ferritina a las 24 horas fue un predictor independiente de mortalidad en el grupo normopeso (OR 1.01 por cada ng/dl; p=0.043). En la población obesa, en cambio, la ferritina también resultó predictora (OR 1.03; p=0.014), lo que sugiere que la respuesta inflamatoria medida por ferritina tiene un valor pronóstico relevante independientemente del índice de masa corporal, aunque con diferencias en los puntos de corte (Vélez-Páez, Aguayo-Moscoso, et al., 2023). Por su parte, un tercer estudio confirmó que la IL-6 ≥11 pg/ml a las 24 horas incrementa 8.3 veces la probabilidad de morir a los 28 días (OR 8.3; IC 95% no reportado), y que los niveles de LDH a las 24 horas fueron significativamente más altos en los no supervivientes (887 U/L) que en los supervivientes (773 U/L; p=0.001)(Vélez-Páez, Pelosi, et al., 2023). En conjunto, estos hallazgos subrayan que los biomarcadores inflamatorios, especialmente la IL-6 y la ferritina con puntos de corte específicos, son herramientas útiles para la estratificación pronóstica en pacientes críticos con COVID-19 que residen en altitudes elevadas, incluso en entornos de recursos limitados.

2.4.2. Biomarcadores hematológicos como predictores de mortalidad en altitud

Los marcadores hematológicos derivados del hemograma han mostrado un notable valor pronóstico en la COVID-19 grave, destacando particularmente la relación neutrófilo/linfocito (NLR). En un estudio se determinó que un NLR ≥22 a las 24 horas de ingreso en UCI predijo mortalidad con una odds ratio de 7.29 (IC 95% 3.04-17.49), mientras que a las 72 horas un NLR

≥16 mostró un OR de 4.46. Además, reportaron que el NLR presentó una sensibilidad del 82% y una especificidad del 52% para el punto de corte de 22 a las 24 horas (Vélez-Páez, Baldeón-Rojas, et al., 2023). En una investigación centrada en pacientes obesos, el NLR fue un predictor independiente de mortalidad en el grupo con obesidad (OR 1.06 por cada unidad de incremento; $p<0.001$), lo que indica que cada aumento unitario del NLR eleva el riesgo de muerte en un 6%. Los pacientes obesos fallecidos mostraron valores de NLR significativamente más altos en comparación con los supervivientes (Vélez-Páez, Aguayo-Moscoso, et al., 2023). Por otro lado, un estudio corroboró que un NLR ≥22 a las 24 horas se asoció con un incremento de 3.8 veces en la mortalidad a 28 días (OR 3.8), y que un NLR ≥14 a las 72 horas también fue predictivo (OR 3.8). En contraste, otros parámetros hematológicos como el volumen plaquetario medio (VPM) no mostraron diferencias significativas entre supervivientes y no supervivientes en ninguno de los tiempos evaluados, y la relación VPM/plaquetas perdió su significación en el análisis multivariado. Estos resultados coinciden con la evidencia previa que señala al NLR como un marcador de inflamación sistémica de bajo costo, fácilmente disponible y con alta capacidad predictiva en pacientes críticos con COVID-19, incluso en condiciones de hipoxia hipobárica propia de la altitud (Vélez-Páez, Pelosi, et al., 2023).

2.4.3. Escalas clínicas tradicionales como predictores de mortalidad en altitud

Las escalas de gravedad ampliamente utilizadas en cuidados intensivos, como el Sequential Organ Failure Assessment (SOFA) y el Acute Physiology and Chronic Health Evaluation (APACHE) II, han mostrado un desempeño limitado en la predicción de mortalidad en pacientes con COVID-19 grave en altura. En un estudio se encontraron diferencias significativas en los puntajes SOFA entre supervivientes y no supervivientes a las 24, 48 y 72 horas ($p=0.006$, $p=0.002$ y $p=0.000$ respectivamente), el análisis multivariado reveló que el

SOFA a las 72 horas ≥6 no mantuvo su capacidad predictiva independiente (p=0.059), a diferencia de los biomarcadores inflamatorios (Vélez-Páez, Baldeón-Rojas, et al., 2023). Asimismo, el APACHE II al ingreso mostró diferencias significativas entre grupos (18.79 vs 16.42; p=0.010), pero no logró predecir mortalidad de forma independiente. En la cohorte que incluyó pacientes con diferentes categorías de IMC, ni el SOFA ni el APACHE II resultaron predictores independientes de mortalidad en ninguno de los subgrupos (normopeso, sobrepeso u obesidad), con valores de OR cercanos a 1 y sin significación estadística (Vélez-Páez, Aguayo-Moscoso, et al., 2023). Por último, otro estudio confirmó que, a pesar de que los pacientes fallecidos presentaban puntuaciones SOFA y APACHE II significativamente más altas en el análisis bivariado (p<0.001 y p=0.010 respectivamente), estas escalas no fueron capaces de predecir la mortalidad de manera independiente en el modelo de regresión logística multivariado (Vélez-Páez, Pelosi, et al., 2023). Los autores sugieren que esta falta de poder predictivo podría deberse a que las escalas tradicionales no incorporan completamente las características fisiopatológicas específicas de la COVID-19, como los fenómenos trombóticos e inflamatorios exacerbados, y que en condiciones de altitud la respuesta hipóxica crónica modifica los parámetros habituales de disfunción orgánica. Por lo tanto, se recomienda complementar o sustituir estas escalas con biomarcadores más específicos en esta población (Vélez-Páez, Pelosi, et al., 2023).

2.5. Bases para el Análisis Comparativo

El Hospital Pablo Arturo Suárez, al atender una población en elevada altitud, ofrece una oportunidad única para evaluar si las dinámicas fisiopatológicas difieren de las reportadas en otras regiones lo cual podría representar un importante vacío del conocimiento. Trabajos como el de Wu et al. (2020) destacan la relevancia de adaptar los predictores de mortalidad a entornos

específicos, mientras que Li et al. (2020) enfatizan la necesidad de considerar comorbilidades locales y acceso a recursos (Li et al., 2020).

Este estudio se alinea con hallazgos recientes que cuestionan la universalidad de los predictores de mortalidad en COVID-19. Por ejemplo, Grasselli et al. (2020) identificaron que la inflamación y la falla respiratoria tenían pesos variables según la disponibilidad de terapias avanzadas. En un hospital con recursos limitados y condiciones ambientales particulares, como el estudiado, esta comparación adquiere relevancia práctica para priorizar intervenciones.

Capítulo III

3. Materiales y métodos

3.1. Justificación

Esta investigación está dada por la necesidad de optimizar la atención en UCI de pacientes con COVID-19, donde la identificación temprana de predictores de mortalidad es crucial para la toma de decisiones clínicas sobre cuáles pacientes se podrían beneficiar de mayores intervenciones terapéuticas (Huang et al., 2020). Aunque se han estudiado diversos factores asociados con la mortalidad, aún no se tiene claro cuál de estos marcadores tiene mayor utilidad en el contexto local del Hospital Pablo Arturo Suárez (F. Zhou et al., 2020). Este estudio busca llenar un vacío de conocimiento, proporcionando evidencia que permita dar prioridad a intervenciones y mejorar los protocolos de atención en UCI a los pacientes con mayores riesgos.

Conveniencia: Los resultados de este estudio permitirán al personal de la salud identificar con mayor agudeza a los pacientes con mayor riesgo de mortalidad al ingreso a UCI, lo que mejorará la asignación de recursos y la consideración de tratamientos oportunos (Ruan et al., 2020).

Relevancia social: La pandemia de COVID-19 ha tenido un impacto significativo en los sistemas de salud que llegó a mostrar las deficiencias dentro de los mismos, y este estudio contribuirá a mejorar la atención de pacientes críticos en entornos de elevada altitud, reduciendo la mortalidad y optimizando el uso de recursos limitados (World Health Organization, 2020a).

Implicaciones prácticas: Los resultados de este trabajo podrían ser utilizados para modernizar los algoritmos de manejo en UCI, tanto en el Hospital Pablo Arturo Suárez como en otros centros de salud con características similares (Grasselli et al., 2020).

Valor teórico: Este estudio aportará nueva evidencia sobre la interacción entre la inflamación, la falla respiratoria y la mortalidad en pacientes con COVID-19, contribuyendo a la literatura médica y abriendo nuevas líneas de investigación (Wu et al., 2020).

Utilidad metodológica: La metodología utilizada en este estudio (análisis retrospectivo de cohortes) puede ser replicada en otros trabajos para evaluar predictores de mortalidad en diferentes poblaciones y enfermedades (Li et al., 2020).

3.2. Problema de investigación

Durante la pandemia de COVID-19 se evidenció la necesidad de identificar factores predictivos de mortalidad, aunque se estudiaron diversos predictores, aún no tenemos claridad sobre cuál es el más preciso y aún menos en entornos hospitalarios a elevada altitud (Huang et al., 2020; F. Zhou et al., 2020). La severidad de la inflamación y la falla respiratoria son variables con importancia en la evolución de estos pacientes, pero no sabemos cuál de ellas tiene mayor impacto en la predicción de mortalidad al ingreso a UCI (Grasselli et al., 2020; Ruan et al., 2020). Esta falta de evidencia dificulta la estandarización de protocolos y destinación de recursos en contextos de alta demanda y pocos recursos, como en el periodo 2020-2022 en el Hospital Pablo Arturo Suárez (World Health Organization, 2020a).

Este problema se requiere investigar por ausencia de evidencia sobre cuál de estos dos factores tiene mayor valor predictivo en la mortalidad de pacientes con COVID-19 en UCI. Aunque ambos han sido estudiados de manera independiente, no existen muchos estudios comparativos que determinen cuál es más relevante en el contexto local del Hospital Pablo Arturo Suárez al ser un centro a elevada altitud (2850 metros) (Molano-Franco et al., 2025; Wu et al., 2020). Además, con este estudio podría rectificar datos que podrían estar sobreestimando o subestimando la relevancia de estos factores (Li et al., 2020). Finalmente, el estudio también

busca ratificar conocimientos sobre la relación entre estos marcadores y la mortalidad, aportando evidencia que pueda utilizarse para los protocolos de atención (Huang et al., 2020; Molano-Franco et al., 2025). El problema es real y factible, porque se basa en datos clínicos de una población específica, se formula de manera clara y sin ambigüedad, estableciendo relación entre variables. El estudio se considera viable con el tiempo y recursos planificados.

¿La severidad de la inflamación es un predictor de mortalidad más preciso que la falla respiratoria en adultos con COVID-19 al ingreso a UCI en el Hospital Pablo Arturo Suárez durante el periodo 2020-2022?

3.3. Objetivos

3.3.1. Objetivo general

Comparar la severidad de la inflamación y la falla respiratoria como predictores de mortalidad al ingreso a UCI en adultos con COVID-19 en el Hospital Pablo Arturo Suárez durante el periodo 2020-2022.

3.3.2. Objetivos específicos

- Determinar la relación entre la severidad de la inflamación y la mortalidad en pacientes con COVID-19 ingresados a UCI.

- Evaluar la relación entre la falla respiratoria y la mortalidad en pacientes con COVID-19 ingresados a UCI.

- Comparar la precisión predictiva de la severidad de la inflamación y la falla respiratoria en la mortalidad de pacientes con COVID-19.

- Proponer recomendaciones para la optimización de protocolos de atención en UCI basados en los hallazgos del estudio.

3.4. Hipótesis

La severidad de la inflamación al ingreso a UCI es un predictor más preciso de mortalidad en adultos con COVID-19 que la falla respiratoria en el Hospital Pablo Arturo Suárez durante el periodo 2020-2022.

3.5. Variables

Variable principal

- Mortalidad intrahospitalaria: Definida como el fallecimiento por cualquier causa durante la hospitalización en UCI. Registrada como variable dicotómica (sobreviviente/no sobreviviente) mediante revisión de historias clínicas.

Variables independientes (predictoras)

- Marcadores de inflamación:

- Procalcitonina (PCT): Nivel sérico (ng/ml) al ingreso, medido por inmunoensayo cuantitativo al ingreso.

- Interleucina-6 (IL-6): Concentración plasmática (pg/mL) al ingreso, medida por ELISA.

- Conteo de linfocitos: Recuento total en sangre periférica (células/μL) al ingreso.

- Conteo de neutrófilos: Recuento total en sangre periférica (células/μL) al ingreso.

- Relación neutrófilo/linfocito: Razón de neutrófilos absolutos (células/μL) / Linfocitos absolutos (células/μL) al ingreso.

- Dímero-D: Nivel plasmático (ng/mL) al ingreso, medido por inmunoanálisis al ingreso.

- Ferritina: Nivel plasmático (ng/mL) al ingreso, medido por inmunoanálisis al ingreso.

- Lactato deshidrogenasa: Concentración sérica de la enzima lactato deshidrogenasa medida en una muestra de sangre, expresada en unidades por litro (U/L) al ingreso.

- Indicadores de falla respiratoria:

- PaO_2/FiO_2: Relación al ingreso (mmHg), calculada con gasometría arterial y FiO_2 registrada al ingreso.

- Puntaje SOFA: Calculado dentro de las primeras 24 horas de ingreso (rango 0–24).

- Puntaje APACHE II: Calculado dentro de las primeras 24 horas (rango 0–71).

Variables de confusión controladas

- Edad: Años cumplidos al ingreso (registrada como continua).

- Sexo: Categorizada como masculino y femenino.

- Índice de masa corporal: Medida de asociación entre el peso y la talla de una persona al ingreso.

La operacionalización de las variables se puede consultar en la sección de tablas como *Tabla 1* para mayor organización.

3.6. Población

Adultos mayores de 18 años con diagnóstico confirmado de COVID-19 ingresados a UCI en el Hospital Pablo Arturo Suárez durante el periodo 2020-2022.

3.7. Muestra

Se calculó el tamaño muestral utilizando la fórmula para estudios de cohortes, considerando una prevalencia estimada de mortalidad del 30%, un nivel de confianza del 95% y un margen de error del 5%.

La fórmula general para calcular el tamaño muestral en estudios de cohortes es:

$$n = \frac{Z^2 \cdot p \cdot (1-p)}{E^2}$$

Donde:

n = tamaño de la muestra.

Z = valor Z correspondiente al nivel de confianza deseado (para un nivel de confianza del 95%, Z=1.96). p = prevalencia estimada de mortalidad en la población (proporción de pacientes que fallecen).

E = margen de error aceptable (expresado como proporción, por ejemplo, 0.05 para un 5%).

Pasos para el cálculo

Definir la prevalencia de mortalidad (p): Supongamos que, según estudios previos, la mortalidad en pacientes con COVID-19 ingresados a UCI es del 30% (0.30).

Establecer el nivel de confianza (Z): Para un nivel de confianza del 95%, el valor Z es 1.96.

Definir el margen de error (E): Un margen de error del 5% (0.05) es común en estudios clínicos. Aplicar la fórmula:

$$n = \frac{(1.96)^2 \cdot 0.30 \cdot (1 - 0.30)}{(0.05)^2}$$

$$n = \frac{3.8416 \cdot 0.30 \cdot 0.70}{0.0025}$$

$$n = \frac{0.806736}{0.0025} = 322.69$$

Redondear el resultado:

Dado que no se pueden tener fracciones de pacientes, se redondea al número entero más cercano. Por lo tanto, el tamaño muestral mínimo requerido sería de 323 pacientes.

3.8. Tipo de muestreo

Muestreo no probabilístico basado en la exposición.

3.9. Tipo de estudio

Estudio observacional retrospectivo de cohortes.

3.10. Fuente de información

Para garantizar la confidencialidad y protección de los datos de los participantes, este estudio utilizará una base de datos anonimizada previamente por el hospital, donde se habrán eliminado todos los identificadores personales directos e indirectos, cumpliendo así con la normativa vigente de protección de datos y los principios éticos de la investigación.

3.11. Criterios de selección

Criterios de inclusión

- Pacientes adultos (≥18 años) con diagnóstico confirmado de COVID-19.

- Ingresados a UCI durante el periodo 2020-2022.

Criterios de exclusión

- Pacientes con comorbilidades graves no relacionadas con COVID-19 que puedan influir en la mortalidad.

- Pacientes adolescentes y niños (<18 años).

3.12. Análisis Estadístico

3.12.1. Recolección de datos

El investigador principal procederá a recoger de los registros clínicos las siguientes variables PCT (ng/ml), IL-6 (pg/mL), linfocitos (células/μL), neutrófilos (células/μL), PaO_2/FiO_2 (mmHg), dímero-D (ng/mL), ferritina (ng/ml), puntaje de SOFA y APACHE II (primeras 24 h) y mortalidad (sí/no). Para esto se utilizarán los siguientes instrumentos: Hoja de cálculo elaborada por el investigador principal en PSPP.

3.12.2. Análisis estadístico

El investigador principal junto con el asesor metodológico utilizó los siguientes modelos para determinar la relación entre las variables:

- Regresión logística: Para evaluar asociación independiente de inflamación y falla respiratoria con mortalidad.

- Curvas ROC: Comparar el área bajo la curva (AUC) de marcadores inflamatorios y respiratorios como predictores.

Procedimientos por Objetivo Específico

Objetivo 1: Relación entre inflamación y mortalidad

- Agrupar datos: El investigador principal categorizará los distintos mediadores inflamatorios.

- Análisis: El investigador principal junto con el asesor metodológico utilizará t de Student o Mann U Whitney dependiendo de la distribución de cada marcador de inflamación y regresión logística multivariante (odds ratio ajustado).

Objetivo 2: Relación entre falla respiratoria y mortalidad

- Agrupar datos: El investigador principal clasificará los distintos marcadores de falla respiratoria.

- Análisis: El investigador principal junto con el asesor metodológico usará t de Student o Mann U Whitney dependiendo de la distribución de cada marcador de falla respiratoria para comparar mortalidad y, regresión logística multivariante (odds ratio ajustado).

Objetivo 3: Comparar precisión predictiva

- Evaluar: El investigador principal junto con el asesor metodológico comparó AUC de los marcadores inflamatorios y respiratorios con prueba de DeLong y estableció puntos de corte óptimos con índice de Youden.

Objetivo 4: Recomendaciones para protocolos

- Síntesis de hallazgos: El investigador principal junto con el director del trabajo de titulación identificó los predictores más fuertes.

- Propuestas: El investigador principal junto con el director del trabajo de titulación y el asesor metodológico propondrán: Si inflamación es clave: Recomendar medición rutinaria de IL-6 en ingreso. Si falla respiratoria domina: Sugerir umbrales de PaO_2/FiO_2 para intubación temprana.

- Validación clínica: El investigador principal junto con el director del trabajo de titulación y el asesor metodológico presentarán resultados al comité de UCI del hospital para discusión de viabilidad.

Paquete estadístico que se utilizará para el procesamiento y análisis de los datos obtenidos: PSPP 2.0.1 es un programa para el análisis estadístico de datos muestreados. Es un reemplazo de código abierto y libre de la propiedad del programa SPSS, y comparte apariencia similar con algunas excepciones.

3.13. Aspectos Bioéticos

3.13.1. Medidas para garantizar los derechos de los individuos

En este estudio, se tendrán en cuenta las siguientes medidas para garantizar los derechos de los participantes, acorde con los principios éticos de investigación médica en seres humanos:

Riesgo mínimo: El estudio se basa en el análisis retrospectivo de datos clínicos ya existentes, por lo que no se realizarán intervenciones adicionales ni se expondrá a los pacientes a riesgos físicos, psicológicos o sociales. Los datos se obtendrán de una base de datos previamente recolectada, minimizando cualquier riesgo asociado con la participación (World Medical Association, 2013).

Autonomía: Aunque el estudio es retrospectivo y no requiere la participación activa de los pacientes, se garantizará el respeto a su autonomía. El derecho a la autonomía y la confidencialidad se garantizan mediante la utilización de una base de datos debidamente codificada, donde se elimina cualquier identificador personal directo o indirecto. Los investigadores se comprometen a utilizar la información exclusivamente para los fines científicos descritos en este protocolo (Consejo de Organizaciones Internacionales de las Ciencias Médicas, 2017).

Confidencialidad: Se implementarán medidas estrictas para proteger la confidencialidad de los datos. Toda la información personal de los pacientes será eliminada o codificada antes del análisis. Solo el equipo de investigación tendrá acceso a los datos codificados, y estos se almacenarán en una base de datos segura con acceso restringido (Pérez-Miravete, 1981).

3.13.2. Tratamiento de los datos

Almacenamiento seguro: Los datos anonimizados se almacenarán en una base de datos electrónica protegida con contraseña y acceso restringido al equipo de investigación. Además, se realizarán copias de seguridad encriptadas para prevenir la pérdida de información (Health and Human Services, 2025).

Uso de los datos: Solo se utilizarán los datos anonimizados para el análisis estadístico y la redacción de los resultados del estudio. En ningún caso se publicará o compartirá información que permita identificar a los pacientes (International Committee of Medical Journal Editors, 2021).

3.14. Aspectos de género

3.14.1. Representación de sexo en la muestra

Se tratará que la muestra incluya una proporción equilibrada de hombres y mujeres, reflejando la distribución de sexo en la población de pacientes con COVID-19 ingresados a UCI en el Hospital Pablo Arturo Suárez durante el periodo 2020-2022. Esto permitirá identificar posibles diferencias en los predictores de mortalidad (inflamación y falla respiratoria) entre ambos sexos (Gebhard et al., 2020).

3.14.2. Análisis de subgrupos por sexo

Si el tamaño muestral lo permite, se realizará un análisis exploratorio por subgrupos (hombres vs. mujeres) para evaluar si existen diferencias significativas en la relación entre la severidad de la inflamación, la falla respiratoria y la mortalidad. Este análisis podría proporcionar datos valiosos sobre cómo el sexo influye en la evolución de la enfermedad (Jin et al., 2020).

3.14.3. Enfoque inclusivo en la recolección de datos

Se garantizará que los datos clínicos recolectados no discriminen por género y que se respete la identidad de género de los pacientes. En caso de que los registros médicos incluyan información sobre identidad de género o sexo biológico, se manejará con sensibilidad y confidencialidad (World Health Organization, 2020b).

3.14.4. Interpretación de resultados con perspectiva de género

Al interpretar los resultados del estudio, se considerará la literatura existente sobre las diferencias de sexo y género en la respuesta inflamatoria y la función respiratoria en pacientes con COVID-19. Esto permitirá contextualizar los hallazgos y evitar generalizaciones que no tengan en cuenta las particularidades de cada sexo y género (Pradhan & Olsson, 2020).

3.14.5. Impacto potencial en políticas de salud

Si se identifican diferencias significativas entre sexos y géneros, los resultados del estudio podrían contribuir al desarrollo de políticas de salud más inclusivas y equitativas, asegurando que las intervenciones en UCI sean adecuadas para las necesidades específicas cada grupo (United Nations, 2020).

Capítulo IV.

4. Resultados

4.1. Características generales de la población de estudio

En este estudio se incluyeron 323 pacientes con COVID-19 ingresados a UCI entre 2020 y 2022, aunque se contaban con 330 registros se descartaron 7 pacientes debido a los criterios de exclusión del estudio, el diagrama de flujo se presenta como *Figura 1*. En la *Tabla 2* se resumen las características clínicas basales de los pacientes al ingreso, comparadas entre el grupo de no sobrevivientes y el de sobrevivientes. Se observaron diferencias estadísticamente significativas en la edad mediana (66.00 [Q1-Q3: 54.50-76.00] vs. 48.00 [Q1-Q3: 31.50-64.50]; p = 0.001), así como en las puntuaciones de gravedad APACHE II (23.00 [Q1-Q3: 15.00-26.00] vs. 12.00 [Q1-Q3: 6.00-18.00]; p = 0.001) y SOFA (10.50 [Q1-Q3: 7.00-13.00] vs. 5.00 [Q1-Q3: 2.00-8.00]; p = 0.001), todas evaluadas mediante la prueba U de Mann-Whitney debido a distribución no normal de los datos. Por el contrario, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos en cuanto al sexo (p = 0.598, χ^2 de Pearson), la distribución de comorbilidades (DM2, HTA u otras; p = 0.226) ni el índice de masa corporal (mediana: 25.95 [Q1-Q3: 22.70-28.02] vs. 26.40 [Q1-Q3: 22.75-30.50]; p = 0.269).

4.2. Descripción de las variables de inflamación y falla respiratoria

Se reportan estadísticos descriptivos considerando los datos disponibles para cada variable. Debido a la alta proporción de valores perdidos en algunos marcadores (PCT 80.50%, IL-6: 97.20%, dímero-D: 81.40%, ferritina 91.30%, LDH 59.45%), valores extremos y distribución no normal, se optó por presentar medianas y rangos intercuartílicos (IQR) junto con el número de casos válidos: PCT (ng/ml): mediana 10.00 (Q1-Q3: 1.19-67.40), n = 63 (19.5% válidos); IL-6 (pg/mL): mediana 82.4 (Q1-Q3: 20.90-185.00), n = 9 (2.8% válidos); dímero-D

(ng/mL): mediana 17934 (Q1-Q3: 1112.25-4711.10), n = 60 (18.6% válidos); ferritina (ng/ml): mediana 1049 (Q1-Q3: 167.75-1924.25), n = 28 (8.7% válidos); contaje de neutrófilos (células/µL): mediana 8590.00 (Q1-Q3: 5465.00-14405.00), n = 323 (100.0% válidos); contaje de linfocitos (células/µL): mediana 1160 (Q1-Q3: 655.00-2115.00), n = 323 (100.0% válidos); PaO_2/FiO_2 (mmHg): mediana 297.00 (Q1-Q3: 227.50-343.00); n = 323 (100.0% válidos); SOFA: mediana 6.00 (Q1-Q3: 3.00-10.00), n = 323 (100.0% válidos). APACHE II; mediana 13.00 (Q1-Q3: 7.00-20.00), n = 323 (100.0% válidos).

4.3. Asociación entre inflamación y mortalidad

En la *Tabla 3* se comparan los niveles de marcadores inflamatorios entre los pacientes no sobrevivientes y sobrevivientes al ingreso. Mediante la prueba U de Mann-Whitney, se observaron diferencias estadísticamente significativas en los niveles de procalcitonina (mediana: 59.90 [Q1-Q3: 13.25-100.00] vs. 7.02 [Q1-Q3: 0.50-24.40] ng/mL; p = 0.003), interleucina-6 (185.00 [Q1-Q3: 143.00-242.00] vs. 20.01 [Q1-Q3: 15.71-29.16] pg/mL; p = 0.016) y lactato deshidrogenasa (382.00 [Q1-Q3: 251.00-690.00] vs. 280.00 [Q1-Q3: 214.00-403.00] U/L; p = 0.035), todos ellos más elevados en el grupo de no sobrevivientes. En contraste, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos en cuanto a los niveles de ferritina (p = 0.094), dímero-D (p = 0.820), contaje de linfocitos (p = 0.871), contaje de neutrófilos (p = 0.477) ni relación neutrófilo/linfocito (p = 0.900).

4.4. Asociación entre falla respiratoria y mortalidad

En la *Tabla 4* se comparan los parámetros de falla respiratoria al ingreso entre los pacientes no sobrevivientes y sobrevivientes. La mediana del cociente PaO_2/FiO_2 fue notablemente más baja en el grupo de no sobrevivientes (221.00 [Q1-Q3: 139.00-306.50]) en comparación con los sobrevivientes (304.00 [Q1-Q3: 243.50-348.00]), lo que indica una

hipoxemia más severa al ingreso en aquellos que fallecieron. Asimismo, las puntuaciones de gravedad APACHE II y SOFA fueron significativamente más altas en los no sobrevivientes (23.00 [Q1-Q3: 15.00-26.00] y 10.50 [Q1-Q3: 7.00-13.00], respectivamente) frente a los sobrevivientes (12.00 [Q1-Q3: 6.00-18.00] y 5.00 [Q1-Q3: 2.00-8.00]). Las diferencias observadas en las tres variables resultaron estadísticamente significativas según la prueba U de Mann-Whitney ($p < 0.001$ en todos los casos).

4.5. Comparación de la precisión predictiva: inflamación vs. falla respiratoria

En la *Figura 2* se muestra que se realizó un análisis de curvas ROC para evaluar la capacidad de diferentes marcadores clínicos y analíticos para predecir la mortalidad en la UCI, así como para determinar sus puntos de corte óptimos mediante el índice de Youden. El marcador que mostró el mejor rendimiento diagnóstico fue la lactato deshidrogenasa (LDH), con un área bajo la curva (AUC) de 0.702 (IC 95%: 0.494 – 0.910) y un punto de corte óptimo de 328.00 U/L. Le siguieron la escala SOFA (AUC = 0.684; IC 95%: 0.474 – 0.894) con un punto de corte de 8.50, la relación PaO_2/FiO_2 (AUC = 0.659; IC 95%: 0.403 – 0.915) con punto de corte de 237.50, la procalcitonina (AUC = 0.652; IC 95%: 0.426 – 0.877) con punto de corte de 14.10 ng/mL, y finalmente el APACHE II (AUC = 0.639; IC 95%: 0.414 – 0.864) con punto de corte de 14.50.

4.6. Análisis de subgrupos por sexo

Se evaluó si el sexo modifica la asociación entre los predictores y la mortalidad. La muestra incluyó 134 hombres (41.5%) y 189 mujeres (58.5%). Se realizó un análisis estratificado que no demostró diferencias significativas entre los distintos marcadores y, adicionalmente, se probó la interacción en los modelos de regresión logística sin embargo no fue posible por el tamaño muestral.

Capítulo V

5. Discusión

5.1. Interpretación de los hallazgos principales

En el presente estudio, realizado en una población adulta ingresada en condición crítica con diagnóstico de COVID-19 a la Unidad de Cuidados Intensivos del Hospital Pablo Arturo Suárez (Quito, 2850 msnm), se comparó la capacidad predictiva de la severidad de la inflamación sistémica y la falla respiratoria aguda al ingreso sobre la mortalidad durante la hospitalización en UCI. Las características demográficas no difieren significativamente entre los grupos, con excepción de la edad lo cual era esperable. Los resultados muestran que los marcadores inflamatorios (PCT, IL-6, dímero-D y LDH) presentan una asociación con el desenlace fatal al igual que los parámetros de oxigenación (PaO_2/FiO_2) y disfunción orgánica respiratoria (SOFA y APACHE II), de los cuales LDH, SOFA y PaO_2/FiO_2 mantuvieron una asociación con mortalidad en un modelo multivariado. Además, la precisión predictiva, evaluada mediante el área bajo la curva ROC, fue mayor para el marcador inflamatorio de LDH (AUC 0,702) que para los marcadores de falla respiratoria, aunque con una diferencia no estadísticamente significativa ($p = 0,406$ con prueba de DeLong) para el siguiente marcador que fue la puntuación de SOFA (AUC 0.684). Estos hallazgos no respaldan la hipótesis planteada de que, en el contexto de elevada altitud, la respuesta inflamatoria sistémica podría ser un predictor más robusto de mortalidad que la falla respiratoria aislada aunque sus resultados deberían ser tomados con cautela debido a las limitaciones del estudio.

5.2. Comparación con la literatura existente

La literatura médica ha identificado consistentemente la “tormenta de citocinas” como un mecanismo central en la progresión a falla multiorgánica y muerte en COVID-19 (Del Valle et

al., 2020; Huang et al., 2020). Nuestros resultados concuerdan con estudios previos que señalan a los marcadores inflamatorios (PCT, la IL-6 y LDH) al igual que los marcadores de falla respiratoria (APACHE II, SOFA y PaO_2/FiO_2) son factores independientes de mal pronóstico (Ruan et al., 2020; L. Zhang et al., 2020).

En trabajos realizados en altitud, como el de Molano-Franco et al. (2025), se sugiere que la hipoxia crónica podría atenuar el valor pronóstico de la hipoxemia aguda, desplazando el peso predictivo hacia los fenómenos inflamatorios, al igual que el estudio de Pacheco-Fuentes muestra que la altitud podría proporcionar un factor protector contra la hipoxemia generada en la enfermedad por COVID-19 (Molano-Franco et al., 2025; Pacheco-Fuentes et al., 2024). Nuestro estudio trató de aportar evidencia en esta misma línea: encontrando que efectivamente la LDH, un marcador de inflamación, tiene mayor capacidad discriminatoria cuando se comparó con los marcadores inflamatorios y de falla respiratoria, aunque sin una diferencia estadísticamente significativa. Este fenómeno se esperaba por la aclimatación fisiológica (aumento de la ventilación minuto, eritropoyesis compensadora) que modifica la relación entre la presión parcial de oxígeno arterial y la gravedad del daño pulmonar, por lo que no cumplió con las expectativas y este estudio muestra similitudes a los factores pronósticos descritos en las guías internacionales en escenarios de baja altitud (Millet et al., 2020; Ortiz-Prado et al., 2021).

La superioridad del modelo inflamatorio sobre el respiratorio también ha sido documentada en entornos con recursos limitados, donde la disponibilidad de ventilación mecánica avanzada o terapias de rescate (prono, ECMO) puede modificar el desenlace de los pacientes con SDRA grave (Grasselli et al., 2020). En nuestro centro, durante los años 2020-2022, el acceso a ciertas intervenciones fue limitado, lo que podría haber magnificado la

relevancia de la respuesta inflamatoria temprana como determinante final de la evolución, lo cual no se pudo demostrar con significancia estadística en este estudio.

5.3. Análisis de subgrupos por sexo

Este estudio trató de evidenciar una posible interacción entre el sexo y la fuerza de asociación de los predictores. No obstante no se documentaron diferencias en las asociaciones entre los distintos marcadores con respecto a la mortalidad una vez que se ajustó la variable de sexo. A pesar que estas diferencias podrían haber sido relacionadas con variaciones en la respuesta inmunitaria y la expresión de receptores de angiotensina-2 (ACE2) entre sexos, como ha sido sugerido por estudios previos (Haitao et al., 2020; Takahashi et al., 2020). Además, factores hormonales (estrógenos con efecto inmunomodulador) podrían explicar una menor letalidad global en mujeres y una modificación en el peso relativo de los mecanismos fisiopatológicos (Bwire, 2020). A pesar de nuestros resultados se subraya la importancia de incorporar la perspectiva de género en el análisis de predictores pronósticos, tal como se planteó en los aspectos metodológicos del estudio.

5.4. Implicaciones clínicas y prácticas

Los hallazgos tienen implicaciones directas en la práctica clínica en instituciones de elevada altitud:

Priorización de intervenciones: Dado que la inflamación sistémica y la severidad de la falla respiratoria son predictores de mortalidad en la unidad de cuidados intensivos se debería orientar hacia su identificación temprana (determinación de PCT, IL-6 y LDH) y su modulación (corticoides, inmunomoduladores), al igual que el manejo de acuerdo a la gravedad de la hipoxemia (Horby et al., 2021).

Estratificación de riesgo: La inclusión de un “puntaje inflamatorio” con énfasis en la LDH junto con la clasificación de la falla respiratoria en los sistemas de triaje y en los protocolos de ingreso a UCI podría mejorar la asignación de recursos en contextos de alta demanda.

Adaptación de escalas pronósticas: Las escalas tradicionales como APACHE II o SOFA, que otorgan un peso importante a la oxigenación, podrían requerir ajustes locales para reflejar mejor la realidad fisiopatológica de la altitud aunque se ha visto que conserva su utilidad en nuestro escenario de elevada altitud.

5.5 Fortalezas y limitaciones

Fortalezas

Es uno de los primeros estudios en comparar directamente la precisión predictiva de la inflamación frente a la falla respiratoria en pacientes críticos con COVID-19 a elevada altitud.

Se utilizaron métodos estadísticos robustos, incluyendo regresión logística multivariada y curvas ROC con comparación de AUC mediante prueba de DeLong.

Se incorporó la perspectiva de género mediante análisis estratificados y prueba de interacción.

Limitaciones

Naturaleza retrospectiva: Aunque se minimizó el sesgo mediante la selección de criterios claros y la revisión de registros estandarizados, la asociación no puede establecerse con certeza.

Datos faltantes: Los marcadores inflamatorios presentaron una proporción de valores perdidos muy altos, lo que pudo reducir el poder estadístico en los modelos multivariados. No obstante, esto demuestra fielmente la realidad operativa de un hospital público durante el colapso de la pandemia.

Generalización: Los hallazgos son específicos de un único centro de alta altitud con características sociodemográficas particulares; su extrapolación a otras regiones debe hacerse con cautela.

Falta de estandarización de terapias: Durante el período de estudio (2020-2022), los protocolos de manejo fueron evolucionando (uso de corticoides, inmunomoduladores, posición prono), lo que podría haber influido en la asociación entre los predictores y la mortalidad.

No se realizó corrección por comparaciones múltiples en los análisis univariados, por lo que algunos hallazgos de significación marginal podrían deberse al azar.

5.6. Líneas de investigación futuras

Los resultados abren nuevas preguntas que deberán abordarse en estudios posteriores:

Validación externa de la superioridad predictiva del fenotipo inflamatorio en otras cohortes de altitud.

Evaluación de modelos predictivos combinados (inflamación + falla respiratoria + comorbilidades) mediante técnicas de machine learning.

Estudios prospectivos que incorporen mediciones seriadas de marcadores inflamatorios para determinar si la evolución dinámica (trayectorias) es aún más discriminante que los valores al ingreso.

Investigación traslacional que explore los mecanismos moleculares que explican la interacción entre sexo y respuesta inflamatoria en COVID-19 en altura.

Capítulo VI

6. Conclusiones

La severidad de la inflamación y la falla respiratoria como predictores de mortalidad al ingreso a UCI en adultos con COVID-19 en el Hospital Pablo Arturo Suárez durante el periodo 2020-2022 mostraron un rendimiento bajo.

La relación entre la severidad de la inflamación (LDH) y la mortalidad en pacientes con COVID-19 ingresados a UCI se pudo demostrar en el análisis multivariado por lo que se consideraría un adecuado predictor.

La relación entre la falla respiratoria y la mortalidad en pacientes con COVID-19 ingresados a UCI en escenarios de elevada altitud sigue teniendo un papel muy importante a pesar de lo que se podría suponer por adaptaciones fisiológicas a este nivel.

La precisión predictiva de la severidad de la inflamación y la falla respiratoria en la mortalidad de pacientes con COVID-19 no muestran diferencias significativas por lo que se podrían utilizar cualquiera de los dos perfiles para determinar el pronóstico.

En entornos de elevada altitud y con recursos limitados, el triaje debe priorizar la evaluación de marcadores de inflamación (LDH) junto con la evaluación gasométrica de la falla respiratoria (PaO_2/FiO_2) además de las escalas pronósticas ya estandarizadas para pacientes críticos (SOFA).

DECLARACIÓN DE CONFLICTO DE INTERÉS

El autor del presente trabajo de titulación, Erick Omar Tutín Miniguano, declara que no existe ningún conflicto de interés de carácter económico, personal, académico, institucional o de cualquier otra índole que pudiera haber influido en el diseño, la recolección, el análisis, la interpretación de los datos, la redacción del manuscrito o la decisión de publicar los resultados de este trabajo de investigación.

Asimismo, se manifiesta que no se ha recibido financiamiento externo, patrocinio, becas, equipos, materiales, asesoría ni apoyo de entidades con intereses comerciales o particulares que pudieran comprometer la objetividad e integridad del estudio.

PLAN DE PUBLICACIÓN

1. Extraer el artículo de la tesis: Se convertirá la tesis en un manuscrito tipo IMRyD (Introducción, Métodos, Resultados, Discusión). Se limitará las tablas/figuras a 4-5 como en la mayoría de artículos científicos, se dejará el resto como material suplementario. Se resumirá la discusión en 6-8 párrafos donde se incluyen las limitaciones e implicaciones clínicas.

2. Seleccionar revista objetivo: Se priorizarán revistas indexadas en PubMed/Scopus. Se tratará de enviar el manuscrito a la Acta Colombiana de Cuidado Intensivo que es la revista de la Asociación Colombiana de Medicina Crítica y Cuidado Intensivo.

3. Adaptar formato y documentos: Se enviará un resumen estructurado (250 palabras) junto con la declaración de conflictos de interés (sin conflictos) así como la aprobación ética del Comité de Ética de la Investigación en Seres Humanos de la Pontificia Universidad Católica del Ecuador. Checklist según diseño STROBE que se aplicaría para este estudio.

4. Cronograma: Se espera que el tiempo destinado hasta una contestación final sea de 3 meses donde se determinaría si el artículo se publicaría o no en dicha revista.

Referencias

Bwire, G. M. (2020). Coronavirus: Why Men are More Vulnerable to Covid-19 Than Women? *SN Comprehensive Clinical Medicine*, *2*(7), 874–876. https://doi.org/10.1007/S42399-020-00341-W

Consejo de Organizaciones Internacionales de las Ciencias Médicas. (2017). *Pautas éticas internacionales para la investigación relacionada con la salud con seres humanos Elaboradas por el Consejo de Organizaciones Internacionales de las Ciencias Médicas (CIOMS) en colaboración con la Organización Mundial de la Salud (OMS)*. www.paho.org/permissions

Del Valle, D. M., Kim-Schulze, S., Huang, H. H., Beckmann, N. D., Nirenberg, S., Wang, B., Lavin, Y., Swartz, T. H., Madduri, D., Stock, A., Marron, T. U., Xie, H., Patel, M., Tuballes, K., Van Oekelen, O., Rahman, A., Kovatch, P., Aberg, J. A., Schadt, E., … Gnjatic, S. (2020). An inflammatory cytokine signature predicts COVID-19 severity and survival. *Nature Medicine*, *26*(10), 1636–1643. https://doi.org/10.1038/S41591-020-1051-9

Gebhard, C., Regitz-Zagrosek, V., Neuhauser, H. K., Morgan, R., & Klein, S. L. (2020). Impact of sex and gender on COVID-19 outcomes in Europe. *Biology of Sex Differences*, *11*(1). https://doi.org/10.1186/S13293-020-00304-9

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). https://doi.org/10.1001/jama.2020.5394

Gu, W., Lawrence, E. S., Evans, A. M., & Simonson, T. S. (2025). Genetic adaptations shaping survival, pregnancy, and life at high altitude and sea level. *Philosophical Transactions of the Royal Society of London. Series B, Biological Sciences*, *380*(1933). https://doi.org/10.1098/RSTB.2024.0170

Guan, W., Ni, Z., Hu, Y., Liang, W., Ou, C., He, J., Liu, L., Shan, H., Lei, C., Hui, D. S. C., Du, B., Li, L., Zeng, G., Yuen, K.-Y., Chen, R., Tang, C., Wang, T., Chen, P., Xiang, J., … Zhong, N. (2020). Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *New England Journal of Medicine*, *382*(18). https://doi.org/10.1056/nejmoa2002032

Haitao, T., Vermunt, J. V., Abeykoon, J., Ghamrawi, R., Gunaratne, M., Jayachandran, M., Narang, K., Parashuram, S., Suvakov, S., & Garovic, V. D. (2020). COVID-19 and Sex Differences: Mechanisms and Biomarkers. *Mayo Clinic Proceedings*, *95*(10), 2189–2203. https://doi.org/10.1016/J.MAYOCP.2020.07.024

Hall, J. E., & Hall, M. E. (2021). Guyton & Hall. Tratado de fisiología médica. *Guyton y Hall. Tratado de Fisiología Médica*.

Health and Human Services. (2025, March). *Summary of the HIPAA Privacy Rule | HHS.gov*. https://www.hhs.gov/hipaa/for-professionals/privacy/laws-regulations/index.html

Horby, P., WS, L., JR, E., M, M., JL, B., L, L., N, S., C, B., A, U., E, E., B, P., C, G., T, F., D, C., K, R., C, F., LC, C., SN, F., T, J., … MJ, L. (2021). Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid-19. *The New England Journal of Medicine*, *384*(8), 693–704. https://doi.org/10.1056/NEJMOA2021436

Huang, C., Wang, Y., Li, X., Ren, L., Zhao, J., Hu, Y., Zhang, L., Fan, G., Xu, J., Gu, X., Cheng, Z., Yu, T., Xia, J., Wei, Y., Wu, W., Xie, X., Yin, W., Li, H., Liu, M., … Cao, B. (2020).

Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *The Lancet*, *395*(10223). https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30183-5

International Committee of Medical Journal Editors. (2021). *Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing, andPublication of Scholarly Work in Medical Journals*.

Jin, J. M., Bai, P., He, W., Wu, F., Liu, X. F., Han, D. M., Liu, S., & Yang, J. K. (2020). Gender Differences in Patients With COVID-19: Focus on Severity and Mortality. *Frontiers in Public Health*, *8*. https://doi.org/10.3389/FPUBH.2020.00152

Lee, F. S. (2024). Hypoxia Inducible Factor pathway proteins in high-altitude mammals. *Trends in Biochemical Sciences*, *49*(1), 79–92. https://doi.org/10.1016/J.TIBS.2023.11.002

Li, X., Xu, S., Yu, M., Wang, K., Tao, Y., Zhou, Y., Shi, J., Zhou, M., Wu, B., Yang, Z., Zhang, C., Yue, J., Zhang, Z., Renz, H., Liu, X., Xie, J., Xie, M., & Zhao, J. (2020). Risk factors for severity and mortality in adult COVID-19 inpatients in Wuhan. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, *146*(1). https://doi.org/10.1016/j.jaci.2020.04.006

Linda S. Costanzo. (2011). Fisiologia de Constanzo. In *Journal of Petrology* (Vol. 4, Number 1).

Milano, G., Ottolenghi, S., Zubieta-Calleja, G., Beghetti, M., & Samaja, M. (2026). Mechanisms Underlying Altitude-Induced and Group 3 Pulmonary Hypertension. *International Journal of Molecular Sciences 2026, Vol. 27, 27*(2), 572. https://doi.org/10.3390/IJMS27020572

Millet, G. P., Debevec, T., Brocherie, F., Burtscher, M., & Burtscher, J. (2020). Altitude and COVID-19: Friend or foe? A narrative review. *Physiological Reports*, *8*(24), e14615. https://doi.org/10.14814/PHY2.14615

Molano-Franco, D., Masclans Enviz, J. R., Viruez-Soto, A., Gomez, M., Rojas, H., Beltran, E., Nieto, V., Aliaga-Raduan, F., Iturri, P., Arias-Reyes, C., & Soliz, J. (2025). Inflammation severity, rather than respiratory failure, is strongly associated with mortality of ARDS

patients in high-altitude ICUs. *Frontiers in Physiology*, *15*. https://doi.org/10.3389/fphys.2024.1520650

Ortiz-Prado, E., Simbaña-Rivera, K., Barreno, L. G., Diaz, A. M., Barreto, A., Moyano, C., Arcos, V., Vásconez-González, E., Paz, C., Simbaña-Guaycha, F., Molestina-Luzuriaga, M., Fernández-Naranjo, R., Feijoo, J., Henriquez-Trujillo, A. R., Adana, L., López-Cortés, A., Fletcher, I., & Lowe, R. (2021). Epidemiological, socio-demographic and clinical features of the early phase of the COVID-19 epidemic in Ecuador. *PLOS Neglected Tropical Diseases*, *15*(1), e0008958. https://doi.org/10.1371/JOURNAL.PNTD.0008958

Pacheco-Fuentes, P. J., Vásquez-Tirado, G. A., Pisfil- Farronay, Y. A., Guzmán-Aguillar, W. M., Pacheco-Fuentes, P. J., Vásquez-Tirado, G. A., Pisfil- Farronay, Y. A., & Guzmán-Aguillar, W. M. (2024). High-altitude as factor associated with mortality in COVID-19 patients in Peru. *Revista Chilena de Infectología*, *41*(3), 356–364. https://doi.org/10.4067/S0716-10182024000300117

Pamenter, M. E., Hall, J. E., Tanabe, Y., & Simonson, T. S. (2020). Cross-Species Insights Into Genomic Adaptations to Hypoxia. *Frontiers in Genetics*, *11*, 535453. https://doi.org/10.3389/FGENE.2020.00743/XML

Pérez-Miravete, A. (1981). *Principios éticos en investigación experimental con seres humanos*. https://iris.paho.org/handle/10665.2/17142

Pradhan, A., & Olsson, P. E. (2020). Sex differences in severity and mortality from COVID-19: are males more vulnerable? *Biology of Sex Differences*, *11*(1). https://doi.org/10.1186/S13293-020-00330-7

Ruan, Q., Yang, K., Wang, W., Jiang, L., & Song, J. (2020). Clinical predictors of mortality due to COVID-19 based on an analysis of data of 150 patients from Wuhan, China. In *Intensive Care Medicine* (Vol. 46, Number 5). https://doi.org/10.1007/s00134-020-05991-x

Smith, T. G., Robbins, P. A., & Ratcliffe, P. J. (2008). The human side of hypoxia-inducible factor. *British Journal of Haematology*, *141*(3), 325–334. https://doi.org/10.1111/J.1365-2141.2008.07029.X

Storz, J. F. (2021). High-Altitude Adaptation: Mechanistic Insights from Integrated Genomics and Physiology. *Molecular Biology and Evolution*, *38*(7), 2677–2691. https://doi.org/10.1093/MOLBEV/MSAB064

Su, J., Li, Z., Cui, S., Ji, L., Geng, H., Chai, K., Ma, X., Bai, Z., Yang, Y., Wuren, T., Ge, R. L., & Rondina, M. T. (2015). The Local HIF-2α/EPO Pathway in the Bone Marrow is Associated with Excessive Erythrocytosis and the Increase in Bone Marrow Microvessel Density in Chronic Mountain Sickness. *High Altitude Medicine & Biology*, *16*(4), 318–330. https://doi.org/10.1089/HAM.2015.0015

Takahashi, T., Ellingson, M. K., Wong, P., Israelow, B., Lucas, C., Klein, J., Silva, J., Mao, T., Oh, J. E., Tokuyama, M., Lu, P., Venkataraman, A., Park, A., Liu, F., Meir, A., Sun, J., Wang, E. Y., Casanovas-Massana, A., Wyllie, A. L., … Iwasaki, A. (2020). Sex differences in immune responses that underlie COVID-19 disease outcomes. *Nature*, *588*(7837), 315–320. https://doi.org/10.1038/S41586-020-2700-3

United Nations. (2020). *Policy Brief: The Impact of COVID-19 on Women*. https://unsdg.un.org/resources/policy-brief-impact-covid-19-women

Vélez-Páez, J. L., Aguayo-Moscoso, S. X., Castro-Bustamante, C., Montalvo-Villagómez, M., Jara-González, F., Baldeón-Rojas, L., Zubieta-DeUrioste, N., Battaglini, D., & Zubieta-

Calleja, G. R. (2023). Biomarkers as predictors of mortality in critically ill obese patients with COVID-19 at high altitude. *BMC Pulmonary Medicine*, *23*(1), 112-. https://doi.org/10.1186/S12890-023-02399-3/FIGURES/2

Vélez-Páez, J. L., Baldeón-Rojas, L., Cañadas Herrera, C., Montalvo, M. P., Jara, F. E., Aguayo-Moscoso, S., Tercero-Martínez, W., Saltos, L., Jiménez-Alulima, G., Guerrero, V., & Pérez-Galarza, J. (2023). Receiver operating characteristic (ROC) to determine cut-off points of clinical and biomolecular markers to discriminate mortality in severe COVID-19 living at high altitude. *BMC Pulmonary Medicine*, *23*(1). https://doi.org/10.1186/S12890-023-02691-2

Vélez-Páez, J. L., Pelosi, P., Battaglini, D., & Best, I. (2023). Biological Markers to Predict Outcome in Mechanically Ventilated Patients with Severe COVID-19 Living at High Altitude. *Journal of Clinical Medicine 2023, Vol. 12, 12*(2). https://doi.org/10.3390/JCM12020644

World Health Organization. (2020a). Clinical management of severe acute respiratory infection (SARI) when COVID-19 disease is suspected. Interim guidance. In *Pediatria i Medycyna Rodzinna* (Vol. 16, Number 1). World Health Association. https://doi.org/10.15557/PiMR.2020.0003

World Health Organization. (2020b). *Gender and COVID-19: Advocacy brief*. https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-Advocacy_brief-Gender-2020.1

World Medical Association. (2013). *WMA Declaration of Helsinki – Ethical Principles for Medical Research Involving Human Participants – WMA – The World Medical Association*. https://www.wma.net/policies-post/wma-declaration-of-helsinki/

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). https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2020.0994

Zhang, L., Yan, X., Fan, Q., Liu, H., Liu, X., Liu, Z., & Zhang, Z. (2020). D-dimer levels on admission to predict in-hospital mortality in patients with Covid-19. *Journal of Thrombosis and Haemostasis : JTH*, *18*(6), 1324–1329. https://doi.org/10.1111/JTH.14859

Zhang, Q., Yan, Q., Yang, H., & Wei, W. (2019). Oxygen sensing and adaptability won the 2019 Nobel Prize in Physiology or medicine. *Genes & Diseases*, *6*(4), 328. https://doi.org/10.1016/J.GENDIS.2019.10.006

Zheng, Q., Li, Y., & Li, J. (2026). Current research on the HIF-2α-EPO–Hb axis in hypoxic environments: from molecular mechanisms to clinical. *Frontiers in Medicine*, *13*, 1780669. https://doi.org/10.3389/FMED.2026.1780669/XML

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). https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30566-3

Zhou, Z., Sun, F., & Jiang, B. (2024). [Research Progress in the Role of Hypoxia-Inducible Factor 1 in Altitude Sickness and the Mechanisms Involved]. *Sichuan Da Xue Xue Bao. Yi Xue Ban = Journal of Sichuan University. Medical Science Edition*, *55*(6), 1424–1435. https://doi.org/10.12182/20241160303

Anexos

Tablas

Tabla 1

Operacionalización de las variables

Variable	Definición	Indicador	Escala	Tipo
Edad	Tiempo transcurrido desde el nacimiento hasta el ingreso a UCI.	Años cumplidos al momento del ingreso.	Numérica (continua)	Cuantitativa
Sexo	Característica biológica del paciente.	Masculino (1) / Femenino (2).	Nominal	Cualitativa
Índice de masa corporal	Peso (kg) / Talla $(m)^2$	Valor numérico en kg/m^2	Numérica (continua)	Cualitativa
Procalcitonina (PCT)	Marcador de inflamación sistémica.	Nivel sérico (ng/mL).	Numérica (continua)	Cuantitativa
Ferritina	Marcador de inflamación sistémica.	Nivel sérico (ng/mL).	Numérica (continua)	Cuantitativa
Interleucina-6 (IL-6)	Citocina proinflamatoria asociada a gravedad en COVID-19.	Nivel sérico (pg/mL).	Numérica (continua)	Cuantitativa
Dímero-D	Producto de degradación de fibrina, indicador de coagulopatía e inflamación.	Nivel sérico (ng/mL).	Numérica (continua)	Cuantitativa
Lactato deshidrogenasa (LDH)	Concentración sérica de la enzima lactato deshidrogenasa medida en una muestra de sangre.	Nivel sérico (U/L)	Numérica (continua)	Cuantitativa
Contaje de linfocitos	Número total de linfocitos en	Células/µL.	Numérica (continua)	Cuantitativa

	sangre periférica.			
Contaje de neutrófilos	Número total de neutrófilos en sangre periférica.	Células/µL.	Numérica (continua)	Cuantitativa
Relación neutrófilo/linfocito	Neutrófilos absolutos / Linfocitos absolutos	Razón	Numérica (continua)	Cuantitativa
SOFA	Escala para evaluar disfunción orgánica en UCI.	Suma de puntos (0-24) por sistema orgánico (respiratorio, cardiovascular, etc.).	Numérica (continua)	Cuantitativa
APACHE II	Escala de pronóstico de mortalidad en UCI.	Suma de puntos (0-71) basada en variables fisiológicas, edad y comorbilidades.	Numérica (continua)	Cuantitativa
PaO_2/FiO_2	Índice de oxigenación para evaluar falla respiratoria.	Relación entre presión arterial de O_2 y fracción inspirada de O_2 (mmHg).	Numérica (continua)	Cuantitativa
Mortalidad	Estado vital del paciente al egreso de UCI.	Sobreviviente (1) / No sobreviviente (2).	Nominal	Cualitativa (dicotómica)

Tabla 2

Características clínicas al ingreso a UCI en grupos de no sobrevivientes y sobrevivientes

	Total	Condición al egreso		Valor de *p*
		No sobrevivientes	Sobrevivientes	
Edad (mediana (Q1-Q3))	51.00 (34.00-68.00)	66.00 (54.50-76.00)	48.00 (31.50-64.50)	0.001[1]
Sexo (n(%))				0.598[2]
Masculino	134 (41.5%)	25 (44.6%)	109 (40.8%)	
Femenino	189 (58.5%)	31 (55.4%)	158 (59.2%)	
Comorbilidades (n(%))				0.226[2]
DM2	48 (21.8%)	13 (30.2%)	35 (19.8%)	
HTA	74 (33.6%)	13 (30.2%)	61 (34.5%)	
Otras	88 (40.0%)	17 (39.5%)	71 (40.5%)	
IMC (mediana (Q1-Q3))	26.20 (22.80-30.00)	25.95 (22.70-28.02)	26.40 (22.75-30.50)	0.269[1]
APACHE II (mediana (Q1-Q3))	13.00 (7.00-20.00)	23.00 (15.00-26.00)	12.00 (6.00-18.00)	0.001[1]
SOFA (mediana (Q1-Q3))	6.00 (3.00-10.00)	10.50 (7.00-13.00)	5.00 (2.00-8.00)	0.001[1]

1. Mann-Whitney U. 2. Prueba de Chi-cuadrado de Pearson. Q1-Q3: Cuartil inferior-Cuartil superior, DM2: diabetes mellitus tipo 2, HTA: hipertensión arterial, IMC: índice de masa corporal, APACHE II: Evaluación de la fisiología aguda y la salud crónica II, SOFA: Evaluación secuencial del fallo orgánico.

Tabla 3

Características de marcadores de inflamación al ingreso a UCI en grupos de no sobrevivientes y *sobrevivientes*

	Total	**Condición al egreso**		**Valor de *p***
		No sobrevivientes	**Sobrevivientes**	
Procalcitonina (mediana(Q1-Q3)) ng/mL	10.00 (1.19-67.4)	59.90 (13.25-100.00)	7.02 (0.50-24.40)	0.003[1]
Ferritina (mediana(Q1-Q3)) ng/mL	1049.00 (167.75-1924.30)	1857.00 (373.00-2000.00)	486.00 (140.60-1392.00)	0.094[1]
Interleucina-6 (mediana(Q1-Q3)) pg/mL	82.40 (20.90-185.00)	185.00 (143.00-242.00)	20.01 (15.71-29.16)	0.016[1]
Dímero-D (mediana(Q1-Q3)) ng/mL	1794.00 (1112.25-4711.10)	2381.00 (1113.25-4658.00)	1686.00 (1161.00-4699.30)	0.820[1]
Lactato deshidrogenasa (mediana(Q1-Q3)) U/L	298.00 (217.00-440.50)	382.00 (251.00-690.00)	280.00 (214.00-403.00)	0.035[1]
Conteo de linfocitos (mediana(Q1-Q3)) Células/µL	1160.00 (655.00-2115.00)	1355.00 (480.00-2462.00)	1160.00 (725.00-2096.00)	0.871[1]
Conteo de neutrófilos (mediana(Q1-Q3)) Células/µL	8590.00 (5465.00-14405.00)	9330.00 (5860.00-16327.00)	8350.00 (5455.00-14080.00)	0.477[1]
Relación neutrófilo/linfocito (mediana(Q1-Q3))	7.41 (3.20-14.20)	7.08 (3.06-15.87)	7.44 (3.24-14.12)	0.900[1]

1. Mann-Whitney U. Q1-Q3: Cuartil inferior-Cuartil superior.

Tabla 4

Características de falla respiratoria al ingreso a UCI en grupos de no sobrevivientes y sobrevivientes

	Total	Condición al egreso		Valor de *p*
		No sobrevivientes	Sobrevivientes	
PaO_2/FiO_2 (mediana(Q1-Q3))	297.00 (227.50-343.00)	221.00 (139.00-306.50)	304.00 (243.50-348.00)	0.001[1]
APACHE II (mediana(Q1-Q3))	13.00 (7.00-20.00)	23.00 (15.00-26-00)	12.00 (6.00-18.00)	0.001[1]
SOFA (mediana(Q1-Q3))	6.00 (3.00-10.00)	10.50 (7.00-13.00)	5.00 (2.00-8.00)	0.001[1]

1. Mann-Whitney U. Q1-Q3: Cuartil inferior-Cuartil superior.

Tabla 5

Regresión logística para predecir OR de mortalidad basado en marcadores de inflamación y falla respiratoria

Variables	**Univariado**				**Multivariado**			
	OR	OR-IC 95%		Valor *p*	**OR**	**OR-IC 95%**		**Valor *p***
		LI	LS			**LI**	**LS**	
APACHE II ≥ 14.50	6.97	3.51	13.85	0.001	1.67	0.40	6.95	0.479
SOFA ≥ 8.50	8.49	4.41	16.33	0.001	4.96	1.20	20.41	0.026
Procalcitonina ≥ 14.10	6.40	1.89	21.59	0.003	4.26	0.48	37.34	0.190
LDH ≥ 328.00	3.63	1.42	9.26	0.007	2.91	1.00	8.48	0.050
$PaO_2/FiO_2 \leq 237.50$	4.02	2.21	7.30	0.001	3.20	1.13	9.05	0.028

OR: razón de momios, IC: intervalo de confianza, LI: límite inferior, LS: límite superior, APACHE II: Evaluación de la fisiología aguda y la salud crónica II, SOFA: Evaluación secuencial del fallo orgánico, LDH: Lactato deshidrogenasa.

Figuras

Figura 1

Diagrama de flujo de la muestra y población del estudio

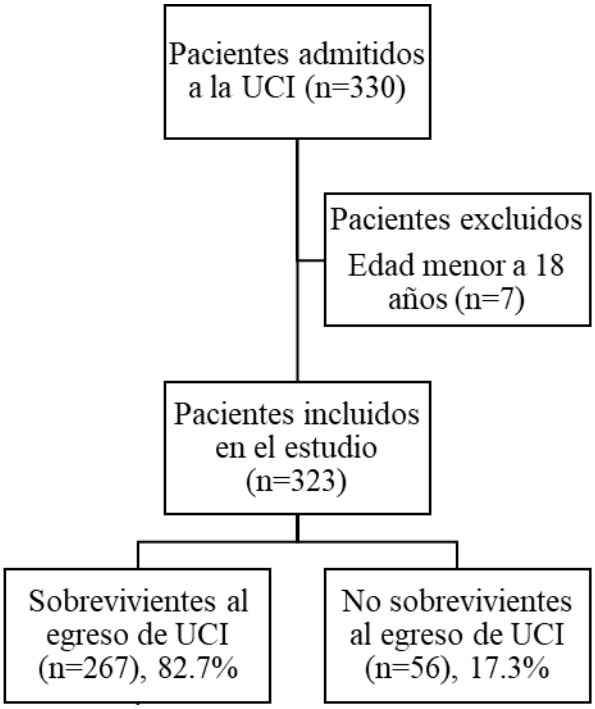


Figura 2

Curva ROC comparativa entre variables asociadas a mortalidad.

