

RECIBIDO:
28 diciembre 2020
APROBADO:
3 febrero 2021

Neumonía por SARS-CoV-2 en cuidados intensivos a tres niveles de altitud en Latinoamérica. Presentación y desenlace clínico

SARS-CoV-2 Pneumonia in Critical Care at Three Altitude Levels in Latin America. Presentation and Clinical Outcome

José Antonio Viruez Soto¹, Daniel Molano Franco², Mario Gómez Duque², Alfredo Merino Luna³, Amílcar Tinoco Solorzano⁴

1. Unidad de Cuidados Intensivos Adulto-Pediátrica COVID-19 del Hospital del Norte, El Alto, La Paz (Bolivia)
2. Unidad de Cuidados Intensivos COVID-19 del Hospital San José y Clínica Los Cobos Medical Center, Bogotá (Colombia)
3. Unidad de Cuidados Intensivos COVID-19 de la Clínica San Pablo Sede Huaraz (Perú)
4. Unidad de Cuidados Intensivos del Hospital Nacional "Ramiro Prialé Prialé", Huancayo (Perú) Grupo de Investigación de Medicina Intensiva en Altitud (GIMIA)

AUTOR RESPONSABLE:

José Antonio Viruez Soto. antonioviruez@hotmail.com

Resumen

Las diferentes posiciones sobre el rol de la hipoxia barométrica en la presentación y evolución de los pacientes con COVID-19 motivan el presente trabajo, el cual incluye pacientes con neumonía por SARS-CoV-2 ingresados a unidades de cuidados intensivos a tres niveles de altitud en Latinoamérica: Bogotá (Colombia) a 2.650 msnm, Huaraz (Perú) a 3.100 msnm y El Alto (Bolivia) a 4.150 msnm. Estudio observacional, descriptivo, transversal, retrospectivo, multicéntrico. Se incluyeron 120 pacientes, 40 en Bogotá, 40 en Huaraz y 40 en El Alto. El 67,5% corresponde al sexo masculino. La mediana de edad fue de 57,6 años (rango intercuartílico 20,17 años). La comorbilidad más frecuente fue la hipertensión arterial sistémica presente en el 35%. Se presentó variabilidad en los tres grupos en cuanto a las características clínicas respiratorias, con nivel más profundo de desaturación paralelo al incremento de la altitud desde Bogotá, Huaraz y El Alto (89% vs. 80% vs. 76% $p < 0.001$, respectivamente) así como un aumento progre-

1. **Utilidad del UAT como herramienta diagnóstica**
Adrián Ceccato, España
2. **Factores de riesgo para NAC**
Jordi Almirall, España
3. **Vacunas para prevenir la neumonía**
Carlos Luna, Argentina

sivo de la frecuencia respiratoria (16 vs. 20 vs. 28 ciclos por minuto $p < 0.001$, respectivamente). El 93,4% de los pacientes recibió ventilación mecánica. La mortalidad global fue del 43,3% con variaciones importantes entre la ciudad de Huaraz (17,5%) vs. Bogotá y el Alto (55% y 57,5%, respectivamente). Existió una gran variabilidad en el manejo tanto ventilatorio como farmacológico. El desarrollo de guías locales, basadas en las características propias, resulta de vital importancia para enfrentar la pandemia COVID-19.

Palabras claves: COVID-19, neumonía, cuidados intensivos, altitud.

Abstract

The different positions on the role of barometric hypoxia in the presentation and evolution of patients with COVID-19 motivate this paper, which includes patients with SARS-CoV-2 pneumonia admitted to Intensive Care Units at three altitude levels in Latin America: Bogotá (Colombia) at 2.650 masl, Huaraz (Peru) at 3.100 masl and El Alto (Bolivia) at 4.150 masl. A multicenter, retrospective, descriptive, and observational study was performed. A total of 120 patients were included, 40 in Bogota, 40 in Huaraz and 40 in El Alto. 67.5% were male. The median age was 57.6 years (interquartile range was 20.17 years). The most common comorbidity was chronic hypertension in 35%. Variability was presented in all 3 groups in terms of respiratory clinical characteristics, with a deeper level of desaturation parallel to the increase in altitude from Bogota, Huaraz, and El Alto (89% vs 80% vs 76% $p < 0.001$, respectively) as well as a progressive increase in respiratory rate (16 vs 20 vs 28 cycles per minute $p < 0.001$, respectively). 93.4% of patients received mechanical ventilation. Overall mortality was 43.3% with significant variations among the city of Huaraz (17.5%), Bogotá and El Alto (55% and 57.5%, respectively). There

was great variability in management, both ventilatory and pharmacological. The development of local guides, based on our own characteristics, is of vital importance facing the COVID-19 pandemic.

Keywords: COVID-19, pneumonia, intensive care, altitude.

Introducción

El 11 de marzo de 2020, la Organización Mundial de la Salud (OMS) declaró a la enfermedad por coronavirus del 2019 (COVID-19), causada por el coronavirus tipo 2 del síndrome respiratorio agudo severo (SARS-Cov-2), como una nueva pandemia debido a su rápida propagación fuera de China.¹ El COVID-19 constituye una urgencia de salud pública sin precedentes que llegó a Latinoamérica el 26 de febrero de 2020.² En estudios previos, como en el caso de China, se reportó el predominio de afectación al sexo masculino, media de edad 56 años, 26% requirió admisión a cuidados intensivos con una mortalidad a su vez del 28%.³ En el mismo sentido, en Estados Unidos, en el área de Nueva York, se reportó predominancia en el sexo masculino, media de edad 63 años, 14,2% requirió admisión a cuidados intensivos, 12,2% recibió ventilación mecánica invasiva, con mortalidad en general del 21%. Llamó la atención la mortalidad de pacientes en ventilación mecánica que fue inicialmente del 88,1%.⁴ Por su parte, Italia en sus reportes coincidió en la predominancia del sexo masculino con mayor mortalidad en pacientes por encima de los 70 años y comorbilidades destacando cardiopatía isquémica y diabetes mellitus.⁵ En relación con la hipoxia barométrica asociada a la altitud, un estudio de COVID-19 llevado a cabo en Estados Unidos y México reportó una mortalidad de 12,3 versus 3,2 por cada 100.000 personas ($p < 0.001$) en altitud mayor a 2000 metros sobre el nivel del mar (msnm) versus altitud menor a 1500 msnm, respectivamente.⁶ Por otro lado, existen reportes epidemiológicos que señalan una disminución en la transmisión del COVID-19 debido a polimorfismos en el gen de la enzima convertidora de angiotensina tipo 2 así como por el efecto “desinfectante” propio de la mayor radiación ultravioleta y sobre la producción de vitamina D, sin embargo, la mortalidad no se vería afectada por la altitud.^{7,8} Estas interesantes posiciones sobre el rol de la hipoxia barométrica en la presentación y evolución de los pacientes con COVID-19 motivan el presente trabajo que busca contribuir con

información acerca de la presentación y el desenlace clínico de pacientes ingresados a unidades de cuidados intensivos a tres niveles de altitud en Latinoamérica: Bogotá (Colombia) a 2.650 msnm, Huaraz (Perú) a 3.100 msnm y El Alto (Bolivia) a 4.150 msnm.

Material y métodos

Estudio multicéntrico llevado a cabo en unidades de cuidados intensivos de referencia para atención de casos COVID-19 a tres niveles de altitud en Latinoamérica:

1. Hospital San José y Clínica Los Cobos en Bogotá (Colombia) a 2.650 msnm.
2. Clínica San Pablo Sede Huaraz (Perú) a 3.100 msnm.
3. Hospital del Norte, El Alto (Bolivia) a 4.150 msnm.

Se realizó un estudio observacional, descriptivo, transversal, retrospectivo entre los meses de abril y agosto de 2020 con un tamaño de muestra de 120 pacientes que cumplieron los criterios de inclusión (mayor de 18 años, residente de la altitud al menos durante el último año, con diagnóstico de neumonía por SARS-Cov-2 e ingresado a cuidados intensivos). Se excluyeron pacientes con diagnóstico diferente a COVID-19. No se empleó cálculo estadístico del tamaño muestral "a priori" sino un muestreo no probabilístico pareado de forma consecutiva por conveniencia con la misma cantidad de pacientes en cada centro asistencial durante la pandemia por el nuevo coronavirus tipo 2. Los investigadores diseñaron una base de datos electrónica en Excel v.19 que incluyó información demográfica, comorbilidades, datos clínicos, datos de laboratorio, escalas pronóstico estándares, tratamiento farmacológico, ventilación mecánica invasiva, pronación, además de la mortalidad como desenlace final. Asimismo, la base fue exportada al programa estadístico STATA versión 16.0® (StataCorp LP, TX, USA) para su análisis. En las variables categóricas se aplicó distribución de frecuencias absolutas y relativas. Para las variables numéricas se utilizó la media, mediana y desviación estándar, previa evaluación de la normalidad con el test Shapiro-Wilk.

Para el análisis de la diferencia entre los datos numéricos cuantitativos entre más de dos grupos se utilizó el análisis de la varianza (ANOVA) y la prueba de Kruskal-Wallis. Las variables categóricas se expresan como frecuencias y porcentajes. La prueba de chi cuadrado (para datos con distribución normal) y la prueba exacta de Fisher (para datos con distribución no-normal) fueron empleadas para comparar varia-

bles categóricas. El nivel de significancia estadística considerado fue $p < 0.05$. Se respetó lo descrito en la Declaración de Helsinki para investigación en seres humanos así como la confidencialidad de los datos manteniendo la identidad de los pacientes de forma anónima. El estudio cuenta con la aprobación del Comité de Bioética en Investigación Institucional de cada centro asistencial de acuerdo a regulaciones locales.

Resultados

En total se incluyeron 120 pacientes, 40 en Bogotá, 40 en Huaraz y 40 en El Alto. El 67,5% corresponde al sexo masculino. La mediana de edad fue de 57,6 años con rango intercuartílico (IQR) de 20,17 años. La comorbilidad más frecuente fue la hipertensión arterial sistémica presente en el 35%. La mortalidad en promedio resultó del 43%. El resto de las características demográficas se encuentran en la Tabla 1, las variables de laboratorio y ventilatorias en la Tabla 2, así como las escalas pronóstico, el tratamiento y la mortalidad se encuentran en la Tabla 3, todas disgregadas según lugar de recolección de datos y nivel de significancia estadística.

Discusión

El presente es el primer estudio que compara la evolución de pacientes críticos ingresados a unidades de cuidados intensivos a diferentes niveles de altitud en Latinoamérica en un mismo lapso de tiempo. De forma similar a la literatura consultada, la mayor parte de los pacientes corresponde al sexo masculino con media de edad más avanzada, de forma similar a los reportes de Estados Unidos de América⁴ y a los reportes provenientes de China.³ Sin embargo, a diferencia de los anteriores reportes, así como de los provenientes de Italia,⁵ la comorbilidad más frecuente que acompaña a los pacientes es la hipertensión arterial sistémica.

Si bien se podría pensar "a priori" que existirían, con diferencias estadísticamente significativas, variables con cambios progresivos que acompañan al ascenso en altitud, esto solo ocurre con relación a la frecuencia respiratoria (cuanto mayor sea la altitud menor el valor de pCO_2)⁹ y poder mecánico (que a su vez se ve influenciada de sobremanera por la frecuencia respiratoria y subsecuente riesgo de lesión pulmonar inducida por la ventilación).¹⁰ De todas maneras, no existe una relación evidente entre la mortalidad y

Tabla 1.

Características demográficas según lugar de recolección de datos (n=120).

Variable	Bogotá		Huaraz		El Alto		p ^a
	p50	IQR	p50	IQR	p50	IQR	
Edad (años)	60,0	23,0	58,0	24,0	55,0	13,5	0.279*
Tiempo en UCI (h)	135,5	68,0	216,0	129,0	188,0	125,0	<0.001 *
Cuadro clínico (h)	72,0	34,0	120,0	33,5	168,0	120,0	<0.001 **
	n	%	n	%	n	%	p ^a
Sexo							0.115 †
Femenino	16	40,0	8	20,0	15	37,5	
Masculino	24	60,0	32	80,0	25	62,5	
Diabetes Mellitus 2							0.053 ¶
No	38	95,0	38	95,0	32	80,0	
Si	2	5,0	2	5,0	8	20,0	
Hipertensión arterial							0.267 †
No	24	60,0	30	75,0	24	60,0	
Si	16	40,0	10	25,0	16	40,0	

^a Comparación entre tres grupos: Colombia, Perú y Bolivia / * Anova test / ** Kruskall Wallis test /

† Chi square test / ¶ Fisher's exact test / p50 = mediana / IQR = rango intercuartílico.

el ascenso en la altitud en concordancia con otros estudios previos en ventilación mecánica invasiva.¹¹ La aplicación de ventilación mecánica resulta completamente heterogénea, sin embargo, dentro de los modos ventilatorios de inicio, se destaca la predominancia de ventilación controlada por volumen en el grupo correspondiente a Huaraz, población con mayor supervivencia, de manera similar a un estudio en el cual reportaron la programación inicial predominante en distrés respiratorio agudo en ventilación controlada por volumen.¹²

Vale la pena enfatizar que en los tres grupos el poder mecánico, que resulta en promedio de 19,85 Joules/min, está muy por encima de la cifra límite recomendada de 12 Joules/min, sin embargo, es similar a 17,7 Joules/min de un estudio también observacional en COVID-19 realizado en los Países Bajos.^{10,13,14} El manejo farmacológico de los pacientes con COVID-19 ha tenido múltiples enfoques desde el inicio de la pandemia debido al desconocimiento de los fenómenos fisiopatológicos en su integridad. En nuestro estudio se presenta una situación similar, con uso generalizado de anticoagulación plena, esteroides, antibióticos empíricos y antivirales; disminuyó su uso a un porcentaje menor a medida que la evidencia fue in-

corporada a la toma de decisiones terapéuticas. Un ejemplo de lo anterior es el mayor nivel de evidencia sobre el uso de esteroides, ya que el 87% (105 de los pacientes) recibió el esquema de dexametasona 6 mg/día durante 10 días.¹⁵

El 74% de los pacientes recibió anticoagulación basada ya sea en niveles de dímero D o según el puntaje de coagulopatía inducida por sepsis. Las complicaciones hemorrágicas asociadas a este manejo fueron menores al 5%, similar a lo reportado en la literatura.^{15,16}

El uso empírico de antibióticos se aplicó en el 86% de los pacientes, con protocolos de uso racional institucional, con estrategias de de-escalamiento o suspensión de la terapia en casos de cultivos negativos.^{15,16}

El grupo de Huaraz, con menor mortalidad, también presentó una menor frecuencia de administración de plasma hiperinmune, concordante con la ausencia de beneficio ya reportada de esta terapia.¹³ En resumen, en comparación con otros registros internacionales, encontramos datos similares ya que Du RH et al., en una serie de 109 pacientes en China, reporta la utilización de antibióticos empíricos en el 100%, antivirales en el 96%, glucocorticoides en el 66% y anti-

Tabla 2.

Variables de laboratorio y ventilatorias según lugar de recolección de datos (n=120).

Variable	Bogotá		Huaraz		El Alto		p ^a
	p50	IQR	p50	IQR	p50	IQR	
Lactato en mmol/L (i)	1.4	0.4	2.5	0.9	2.3	1.1	<0.001 **
Lactato en mmol/L (6 h)	1.1	0.5	2.1	1.0	1.9	0.6	<0.001 **
Sat O ₂ % (i)	80.0	6.0	89.0	3.5	76.0	18.5	<0.001 **
Sat O ₂ % (6 h)	90.0	5.0	90.5	1.0	91.0	4.5	0.972**
SO ₂ / FiO ₂ (i)	84.0	44.0	89.0	3.5	95.1	55.8	0.201**
SO ₂ / FiO ₂ (6 h)	94.0	30.3	152.0	58.6	99.5	59.5	0.003*
PaO ₂ / FiO ₂ (i)	102.0	83.5	68.0	8.5	69.6	41.5	<0.001 **
PaO ₂ / FiO ₂ (6 h)	131.0	59.2	108.7	29.8	76.9	51.0	<0.001 **
PaCO ₂ en mmHg (i)	33.0	8.0	38.9	12.5	29.0	10.1	<0.001 **
PaCO ₂ en mmHg (6 h)	31.5	11.5	37.0	7.3	28.0	7.7	<0.001 **
FR ciclos por minuto (i)	16.0	4.0	20.0	3.5	28.0	9.0	<0.001 **
FR ciclos por minuto (6 h)	16.0	6.0	21.0	2.0	26.0	7.0	<0.001 *
Volumen tidal en ml (i)	440.0	80.0	400.0	40.0	404.0	82.5	<0.001 **
Volumen tidal en ml (6 h)	440.0	95.0	400.0	40.0	424.0	90.5	<0.001 **
PEEP en cmH ₂ O (i)	14.0	5.0	12.0	2.0	12.0	2.0	0.078
PEEP en cmH ₂ O (6 h)	14.0	4.0	12.0	2.0	10.0	4.0	<0.001 *
Poder mecánico J/min (i)	17.561	5.903	18.110	38.024	24.778	12.086	<0.001 **
Poder mecánico J/min (6 h)	16.317	10.133	18.463	39.08	20.773	13.544	0.018
Tiempo pronación (horas)	21.0	20.0	36.0	0.0	18.0	14.0	<0.001 *
	n	%	n	%	n	%	p^a
Modo ventilatorio (i)							<0.001 ¶
PCV	0	0.0	1	2.5	13	32.5	
VCV	28	77.8	39	97.5	4	10.0	
PSV	0	0.0	0	0.0	15	37.5	
SIMS + PS(SIMV)	8	22.2	0	0.0	0	0.0	
CNAF/VNI	0	0.0	0	0.0	8	20.0	
I:E al ingreso							0.001 ¶
1 a 1 - 1 a 1.9	1	2.8	11	27.5	0	0.0	
1 a 2 - 1 a 2.9	34	94.4	28	70.0	22	95.7	
1 a 3 - 1 a 3.9	1	2.8	1	2.5	1	4.3	

^a Comparación entre tres grupos: Colombia, Perú y Bolivia / * Anova test / ** Kruskal Wallis test / * Chi square test / ¶ Fisher's exact test / p50 = mediana / IQR = rango intercuartílico / (i) al ingreso / (6 h) a las 6 horas del ingreso / PCV: Ventilación controlada por presión / CMV: Ventilación controlada por volumen / SIMV: Ventilación mandatoria intermitente sincrónica / PS: Presión soporte / CNAF: Cánula nasal de alto flujo / VNI: Ventilación no invasiva.

coagulación en el 51%.¹⁷ Yang et al., también en China, reporta el uso de antivirales en 44%, antibióticos en 94% y esteroides en 58%.¹⁸ Finalmente, el grupo REVA en Francia reportó el uso de esteroide en el 41% de los pacientes de su serie.¹⁹

Estos datos demuestran la gran variabilidad en

el manejo farmacológico en diferentes regiones del mundo, tendiendo como base los antivirales, antibiótico, esteroides y anticoagulantes, sin que se logre determinar con total certeza el impacto de estos tratamientos sobre la mortalidad o progresión de la enfermedad.

Tabla 3.

Escalas pronóstico, tratamiento y mortalidad según lugar de recolección de datos (n=120).

Variables	Bogotá		Huaraz		El Alto		p ^a
	p50	IQR	p50	IQR	p50	IQR	
SOFA al ingreso	8.0	4.0	12.0	2.0	12.0	5.5	<0.001 **
SOFA a las 48 h	10.0	4.0	14.0	2.0	13.0	6.0	<0.001 **
APACHE II a las 24 h	19.5	10.5	28.0	4.0	16.0	6.0	<0.001 *
APACHE II a las 48 h	22.0	15.0	33.0	4.0	16.0	9.0	<0.001 **
	n	%	N	%	n	%	p^a
Desenlace al egreso							<0.001 †
Superviviente	18	45.0	33	82.5	17	42.5	
Fallecido	22	55.0	7	17.5	23	57.5	
Tipo ventilatorio							<0.001 †
VMNI	4	10.0	0	0.0	17	42.5	
VMI	36	90.0	40	100.0	23	57.5	
Tratamiento antiviral							<0.001 †
No	35	87.5	5	12.5	27	67.5	
Si	5	12.5	35	87.5	13	32.5	
Tratamiento antimalárico							0.053 ¶
No	32	80.0	38	95.0	38	95.0	
Si	8	20.0	2	5.0	2	5.0	
Tratamiento antibiótico							<0.001 †
No	14	35.0	2	5.0	0	0.0	
Si	26	65.0	38	95.0	40	100.0	
Tratamiento esteroide							<0.001 ¶
No	13	32.5	2	5.0	0	0.0	
Si	27	67.5	38	95.0	40	100.0	
Plasma hiperinmune							0.002 ¶
No	37	92.5	39	97.5	29	72.5	
Si	3	7.5	1	2.5	11	27.5	
Anticoagulación							<0.001 †
No	29	72.5	2	5.0	0	0.0	
Si	11	27.5	38	95.0	40	100.0	
SopORTE vasopresor							<0.001 †
No	13	32.5	29	72.5	3	7.5	
Si	27	67.5	11	27.5	37	92.5	
SopORTE inotrópico							<0.001 †
No	24	60.0	31	77.5	40	100.0	
Si	16	40.0	9	22.5	0	0.0	
SopORTE transfusional							0.335 †
No	33	82.5	34	85.0	29	72.5	
Si	7	17.5	6	15.0	11	27.5	

^a Comparación entre tres grupos: Colombia, Perú y Bolivia / * Anova test / ** Kruskal Wallis test / † Chi square test / ¶ Fisher's exact test / p50 = mediana / IQR = rango intercuartilico / SOFA: Sequential organ failure assessment / APACHE II: Acute physiological and chronic health evaluation II.

El estudio tiene importantes limitaciones. En los centros asistenciales de El Alto y Bogotá se presentó un evidente colapso en la atención de pacientes críticos al tratarse de las ciudades densamente pobladas, con escasa disponibilidad de camas en la UCI, lo cual no se evidenció en Huaraz, donde se contó con atención oportuna y disponibilidad de camas UCI de forma permanente, lo cual probablemente tuvo impacto en la mortalidad global.

Conclusión

El trabajo presenta datos de irremplazable valor acerca de la presentación y la forma en que se realiza el tratamiento de la neumonía por COVID-19 en Latinoamérica. Se demuestra un comportamiento heterogéneo tanto en el tratamiento médico como en la programación del ventilador mecánico, queda demostrado el importante compromiso pulmonar expresado en los valores altos del poder mecánico en los 3 grupos. Sin embargo, en comparación con los reportes a niveles menores de altitud, no parece que la altitud se acompañe de mayor supervivencia ni tampoco de mayor mortalidad en pacientes críticamente enfermos. Se recomienda expandir la base de datos a otras ciudades de Latinoamérica para profundizar y continuar en la búsqueda de las mejores estrategias para el tratamiento de la neumonía por COVID-19 con necesidad de ingreso a cuidados intensivos, enfermedad de la cual, sin duda queda aún mucho por aprender.

Conflictos de interés: los autores declaran que no tienen conflictos de intereses.

Referencias

1. Cucinotta D, Vanelli M. WHO Declares COVID-19 a Pandemic. *Acta Biomed* 2020;91:157-60. doi:10.23750/abm.v91i1.9397.
2. De La Cruz-Vargas JA. Protegiendo al personal de la salud en la pandemia Covid-19. *Rev Fac Med Hum* 2020; 20(2):173-4.
3. Zhou F, Yu T, Du R et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet* 2020; 395 (10229):1054-62. doi:10.1016/S0140-6736(20)30566-3.
4. Richardson S, Hirsch J, Narasimhan M et al. Presenting Characteristics, Comorbidities, and Outcomes Among 5700 Patients Hospitalized With COVID-19 in the New York City Area. *JAMA* 2020;E1:E8. doi:10.1001/jama.2020.6775.
5. Onder G, Rezza G, Brusaferro S. Case-Fatality Rate and Characteristics of Patients Dying in Relation to COVID-19 in Italy. *JAMA* 2020; 323(18):1775-76.
6. Woolcott OO, Bergman RN. Mortality Attributed to COVID-19 in High-Altitude Populations. *High Alt Med Biol* 2020; 21(4):409-16. doi:10.1089/ham.2020.0098.
7. Segovia-Juarez J, Castagnetto JM, and Gonzales GF. High altitude reduces infection rate of COVID-19 but not case-fatality rate. *Respir Physiol Neurobiol* 2020; 281:103494. doi:10.1016/j.resp.2020.103494.
8. Pun M, Turner R, Strapazzo G, Brugger H, Swenson ER. Lower incidence of COVID-19 at high altitude: Facts and confounders. *High Alt Med Biol* 2020; 21:217-22.
9. Viruez-Soto JA, Jiménez-Torres F, Sirpa-Choquehuanca V, Casas-Mamani R, Medina-Vera M, Vera-Carrasco O. Gasometría arterial en residentes a gran altura, El Alto-Bolivia 2020. *Cuadernos* 2020; 61(1):38-43.
10. Gómez-Ramírez JI, Monares-Zepeda E, González-Carmona BG, Camarena-Alejo G, Aguirre-Sánchez JS, Franco-Granillo J. Determinación del poder mecánico en pacientes en ventilación mecánica invasiva en modalidad espontánea. *Med Crit* 2018; 32(1):20-26.
11. Jibaja M, Ortiz-Ruiz G, García F et al. Hospital Mortality and Effect of Adjusting PaO₂/FiO₂ According to Altitude Above the Sea Level in Acclimatized Patients Undergoing Invasive Mechanical Ventilation. A Multicenter Study. *Arch Bronconeumol* 2020; 56(4):218-224. doi: 10.1016/j.arbres.2019.06.024.
12. Esteban A, Anzueto A, Frutos F T et al. Characteristics and Outcomes in Adult Patients Receiving Mechanical Ventilation. A 28-Day International Study. *JAMA* 2002; 287:345:355. doi: 10.1001/jama.287.3.345.
13. Simonovich VA, Burgos-Prax LD, Scibona P et al. A Randomized Trial of Convalescent Plasma in Covid-19 Severe Pneumonia. *N Engl J Med* 2020; 24:NEJMoa2031304. doi: 10.1056/NEJMoa2031304.
14. Botta M, Tsonas AM, Pillay J et al. Ventilation management and clinical outcomes in invasively ventilated patients with COVID-19 (PROVENT-COVID): a national, multicentre, observational cohort study. *Lancet* 2020;23:S2213-2600(20)30459-8. doi: 10.1016/S2213-2600(20)30459-8.
15. Huang C, Wang Y, Li X et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet* 2020;395(10223):497-506. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30183-5.
16. Dentali F, Mumoli N, Prisco D, Fontanella A, Dario-Di-Minno MN. Efficacy and safety of extended thromboprophylaxis for medically ill patients. A meta-analysis of randomised controlled trials. *Thromb Haemost* 2017;117:606-617. doi: 10.1160/TH16-08-0595.
17. Du RH, Liu LM, Yin W et al. Hospitalization and Critical Care of 109 Decedents with COVID-19 Pneumonia in Wuhan, China. *Ann Am Thorac Soc* 2020; 17(7):839-846. doi:10.1513/AnnalsATS.202003-225OC.
18. Yang X, Yu Y, Xu J et al. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study. *Lancet* 2020;8(5):475-481. doi: 10.1016/S2213-2600(20)30079-5. Erratum in: *Lancet* 2020;8(4):e26. doi: 10.1016/S2213-2600(20)30103-X.
19. COVID-ICU Group on behalf of the REVA Network and the COVID-ICU Investigators. Clinical characteristics and day-90 outcomes of 4244 critically ill adults with COVID-19: a prospective cohort study [published online ahead of print, 2020 Oct 29]. *Intensive Care Med* 2021;47 (1):60-73. doi: 10.1007/s00134-020-06294-x.

