

Universidad Autónoma de Baja California

Facultad de Medicina Mexicali

Maestría en Ciencias en Biomédicina

*Índices de Oxigenación en pacientes con diagnóstico de
insuficiencia respiratoria severa por COVID-19 de Hospital General
de Mexicali, de marzo 2020 a agosto 2020.*

Presenta:

Alexis Emmanuel Ocampo Peña

Médico

Director de Tesis:

Dra. en C. Gladys Eloísa Ramírez

Rosal es Doctor en Ciencias

Biomédicas Médico

Departamento de Fisiología

Sí nodales:

Dra. en C. Ximena Castillo Tovar

Dr. Hiram Javier Jaramillo Ramírez

Mexicali, Baja California a 26 de septiembre del 2022

Índice

1	Introducción.	4
2.1.1	El Coronavirus Tipo 2 Causante de Síndrome Respiratorio Agudo Severo	7
2.1.2	Agente Etiológico	7
2.1.3	Composición virológica.	8
2.1.4	La enfermedad por Coronavirus 2019 (COVID-19)	11
2.1.5	Epidemiología de la COVID-19.	11
2.1.6	Clasificación clínica.	12
2.1.7	El síndrome de Insuficiencia respiratoria aguda secundaria a COVID-19.	12
2.2	Oxigenación	14
2.3.1	Hipoxemia	15
2.3.2	Métodos de cuantificación de oxígeno	15
2.3.3	El gradiente Alveolo-arterial ($A-aDO_2$)	16
2.3.5	El índice PaO_2/FiO_2	18
2.3.5	El radio alveolo-arterial (A/a)	18
2.4	Insuficiencia Respiratoria	18
2.5.1	Clasificación	19
2.5.2	Tipo 1 (Hipoxémica)	20
2.5.3	Tipo 2 (Hipercapnica).	20
2.5.4	Tipo 3 (Perioperatoria)	21
2.5.5	Tipo 4 (hipoperfusión o estado de choque)	21
2.6	Correlación Fisiopatológica-Gasométrica.	21
2.7	Correlación fisiopatológica-clínica	22
2.8	Índices Pronósticos Usados en la Clínica.	23
2.9	Epidemiología de la insuficiencia respiratoria	24
3.	Justificación	25
4.	Plantamiento del Problema	26
5.	Hipótesis.	26

6. Objetivos.	27
6.2 Específicos:	27
7. Metodología.	28
7.1 Diseño de Investigación.	28
7.2 Recolección de datos	28
7.3 Criterios de Inducción, exducción y eliminación.	29
7.4 Operacionalización de variables.	31
8. Análisis Estadístico.	34
9. Resultados.	34
10. Discusión	42
11. Conclusión	45
12. Referencias Bibliográficas.	46

1 Introducción

La oxigenación es el proceso de difusión pasiva del oxígeno de los alvéolos a los capilares pulmonares, ya se ha unido a la proteína transportadora hemoglobina contenida en los eritrocitos o disuelta en el plasma sanguíneo (Theodore, 2020). La Hipoxemia se define como un nivel anormal de Presión Arterial de Oxígeno gaseoso en sangre, generalmente por debajo de 80 mm de Mercurio (Theodore, 2020; Wagner, 2015). Suele ser resultado de uno o más mecanismos fisiopatológicos, ya sea por alteración anatómica o funcional de uno o varios de los componentes del aparato respiratorio que intervienen en el intercambio de gases (Contreras Zúñiga et al., 2008; David Hernández-López et al., 2015; Díaz Monrové, 2017). La insuficiencia respiratoria se entiende como la incapacidad del aparato respiratorio de poder llevar a cabo el intercambio gaseoso; es el punto final de diversas patologías, por lo que no es un síntoma sino un síndrome, donde la principal causante es la hipoxemia.

Existen métodos clínicos invasivos y no invasivos, es decir análisis de la oxemia mediante punción directa de los vasos sanguíneos y a través de herramientas, para cuantificar la oxemia de los pacientes. A partir de una gasometría arterial, que es un método invasivo, se pueden obtener niveles de concentración de diversos gases en sangre. Esta herramienta nos facilita el estudio del paciente con hipoxemia, ya que se obtienen diversas variables como la concentración parcial arterial (PaO_2) o venosa (PvO_2) de O_2 , CO_2 , y bicarbonato, por mencionar algunos. A partir de los cuales, podemos utilizar modelos matemáticos que nos ayuden a explicar los procesos fisiopatológicos subyacentes en la insuficiencia respiratoria, estos se conocen como: Índices de Oxigenación, donde destacan el gradiente alveolo arterial ($A-aDO_2$) e índice de Kirby por su relevancia y aplicación clínica.

El $A-aDO_2$ es una medida común de oxigenación, muestra la diferencia entre la cantidad de O_2 en el alvéolo y la concentración parcial de O_2 contenida en sangre arterial, es un indicador global de la capacidad del pulmón como intercambiador de gases. Una revisión sistemática realizada por Harris y Massie, en 2019, donde se analizaron artículos que

induyen a los términos $AaDO_2$, radio presión arterial de oxígeno gaseoso (PaO_2) fracción inspirada de oxígeno (FiO_2) y difusión pulmonar conduyeron que el $AaDO_2$ incrementa cuando hay empeoramiento en la difusión pulmonar (Harris & Massie, 2019).

En 2016, se realizó una cohorte prospectiva multicéntrica en “Clínica Universidad de la Sabana, Hospital Militar Central, Hospital Universitario Clínico San Rafael” en Bogotá, que incluyó a 247 pacientes donde se analizaron los diferentes índices de oxigenación $AaDO_2$, PaO_2/FiO_2 en pacientes con neumonía adquirida en la comunidad bajo ventilación mecánica asistida. Encontraron que valores elevados de $AaDO_2$ se relacionaban con necesidad de ventilación mecánica asistida y severidad de la enfermedad (Martínez et al., 2016). Mammam y colaboradores, encontraron a partir de una cohorte retrospectiva de 2 años (2004-2005) a 255 pacientes diagnosticados con neumonía adquirida en la comunidad del hospital universitario “Centro Médico Regional St. Joseph” que existe una correlación entre los niveles de $AaDO_2$ elevados y la mortalidad de los pacientes (Mammam et al., 2008). En el mismo centro médico, Mahmood y Colaboradores realizaron una cohorte retrospectiva del 2005-2010 que incluyeron a 166 pacientes con diagnóstico de embolismo pulmonar agudo; encontraron que los pacientes que tenían un $AaDO_2$ elevado tenían un riesgo elevado de fallecer durante su estancia hospitalaria (Mahmood et al., 2012).

Una de las patologías que cursan con insuficiencia respiratoria y que ha acaparado la atención de la comunidad científica es la enfermedad «COVID-19» llamada así por sus siglas en inglés [*Corona Virus Disease-19*] causada por un virus de la familia de los Coronaviridae, acuñado “Coronavirus Tipo 2 causante de Síndrome Respiratorio Agudo Severo” [SARS-COV-2, por sus siglas en inglés].

Diversa literatura establece que el $AaDO_2$ y el índice de Kirby son herramientas que pudieran auxiliar a determinar gravedad y pronóstico en los pacientes con patología respiratoria aguda. El siguiente trabajo realizará una revisión de expedientes clínicos ingresado a la unidad hospitalaria de Hospital General de Mexicali durante el periodo de

marzo 2020-agosto 2020 con el diagnóstico de hipoxemia secundaria a COVID-19severo con el fin de analizar los índices de oxigenación en nuestra población.

2.1.1 El Coronavirus Tipo 2 Causante de Síndrome Respiratorio Agudo Severo

En diciembre de 2019, La ciudad de Wuhan, en la provincia de Hubei, China se convirtió en el epicentro de un brote de 27 casos de una neumonía de causa desconocida, que rápidamente captó la atención de no solo dentro de China sino internacionalmente (C Wang et al., 2020). El agente causal fue identificado a través de hisopado nasofaríngeo conducidos por el centro chino para el control y prevención de enfermedades, subsecuentemente fue llamado “Coronavirus- 2- Síndrome Respiratorio Agudo Severo” SARS- COV2, por su similitud con el virus de la misma familia viral.

La Organización Mundial de la Salud (OMS) llamó a la enfermedad causante “COVID-19” (Sohrabi et al., 2020). El 30 de enero del 2020, la OMS, declaró el brote en China de COVID-19 una emergencia de salud pública de carácter internacional con suponiendo en gran riesgo a los sistemas de salud más vulnerables (Sohrabi et al., 2020).

2.1.2 Agente Etiológico

El virus SARS- COV-2 pertenece a la familia viral *Coronaviridae*, del orden de los *Nidovirales*, es una familia de virus de ARN envueltos, monocatenarios y de sentido positivo (Channings et al., 2018). Los Coronavirus (CoV) se dividen en cuatro géneros principales: alfa, beta, gamma y delta coronavirus; a los géneros de coronavirus capaces de infectar humanos se conocen como Coronavirus Humanos (HCoVs [por sus siglas en inglés]) y a este pertenecen dos grupos virales: los alfa coronavirus y los Beta coronavirus a los cuales pertenecen los virus MERS, SARS y SARS-2 (González Hernández, 2020; Mattar & González, 2018; McIntosh et al., 2021).

El nombre de los CoV proviene de su similitud morfológica con una pequeña corona cuando se observa bajo la microscopía electrónica. Esta forma la dan unas glicoproteínas en la superficie viral: espículas o *Spike* (Nath Neerukonda & Katneri, 2020). Los CoV son comunes en todo el mundo y seis de ellos pueden enfermar a los humanos. Algunos han existido por mucho tiempo y son responsables de causar enfermedades respiratorias leves. Los CoV pertenecen a los betacoronavirus: *SARS-coronavirus* y el *MERS-coronavirus* causante de los síndromes respiratorios agudos severos y síndrome respiratorio del medio oriente descubiertos en China en 2002 y en 2012 en Medio Oriente respectivamente (Gorbalya et al., 2020). Por su similitud genética (85%) de este nuevo CoV con el SARS-CoV-1, se le llamó Coronavirus SARS Tipo 2 «SARS-CoV-2». Este nuevo CoV es el séptimo conocido de la familia Coronaviridae en causar síntomas clínicos respiratorios (Mariful Haque et al., 2020).

2.1.3 Composición virológica

Los viriones del SARS-CoV-2 son de tipo esférico, con diámetro de entre 60- 100 nm. La superficie del virión muestra tan característica proyección de espículas de aproximadamente 9-12 nm. Su vida media varía dependiendo de las superficies, siendo una estimada de 1.1-1.2 horas en aire ambiente (Nath Neerukonda & Katneri, 2020; C Wang et al., 2020). Su periodo de incubación va de los 1.6 hasta los 14 días después de la exposición (MCevik et al., 2020; Gibson et al., 2020; Lauer et al., 2020; Massachusetts et al., 2020; *Report of the WHO-China Joint Mission on Coronavirus Disease 2019*, 2020).

Estos virus tienen los genomas virales más largos conocidos con una longitud de 25 a 32 Kbases. La membrana, derivada del hospedero, está rodeada de espículas glicoproteicas que rodean el genoma, el cual está encapsulado en una nucleocápside. La replicación de su genoma ocurre en el citoplasma de la célula del hospedero (Mirtosh et al., 2021; Nath Neerukonda & Katneri, 2020).

El genoma vírico codifica para 5 proteínas estructurales:

1. **Proteína (S) [Spike proteína]**, es una proteína trimerica que forma la espícula que le da la característica de coronada al virus. Es clave en la interacción del virus con la célula del hospedero. Mediante el reconocimiento del receptor, unión y fusión a la célula del hospedero (Huang et al., 2020). Es una molécula altamente antigénica, responsable del aforamiento de anticuerpos neutralizantes del sistema inmunológico del hospedero. Tiene dos receptores de unión las subunidades S1 y S2 (B Hu et al., 2020; Manirul Haque et al., 2020; Nath Neerukonda & Katneri, 2020).
2. **Proteína (M) [membrane proteína]**, proteína de membrana cuya acción es mediar las interacciones proteína-proteína necesarias para el ensamblaje (Manirul Haque et al., 2020).
3. **Proteína (E) [envelope proteína]**, proteína de envoltura, junto con la proteína M ayuda a formar partículas pro-viriones, ya que la proteína M por sí sola no es capaz de realizar esta función (Muge Cevik et al., 2020; Nath Neerukonda & Katneri, 2020).
4. **Proteínas (HE) [Hemaglutinina-esterasa proteína]**, dímero proteico accesorio encontrado solo en algunos Betacoronavirus y su actividad facilitadora de entrada del virus en la célula del hospedero además de facilitar la propagación (Pastorian-Soto, 2020).
5. **Proteína (N) [Nucleocapsid proteína]**. Proteína de nucleocápside (Muge Cevik et al., 2020; Manirul Haque et al., 2020; Nath Neerukonda & Katneri, 2020).

Al igual que el virus del SARS-1, también utiliza como receptor celular la enzima humana convertidora de angiotensina 2 (ECA-2). La ECA-2 es un tipo de glucoproteína de membrana expresada en pulmones, corazón, intestinos y riñones. Fisiológicamente promueve el corte y maduración de hormonas peptídicas involucradas en la regulación del eje renina angiotensina aldosterona. El SARS-CoV-2 se une a la ECA-2 con una afinidad 10-20 veces mayor que el SARS-CoV-1 (Nath Neerukonda & Katneri, 2020; Walls et al., 2020). La unión con la ECA-2 provoca un cambio conformacional que facilita la fusión del virión a las membranas celulares. La internalización del virión ocurre vía endocítica (Manirul Haque et al., 2020). Una vez que la subunidad S1 se une al receptor

ECA-2, la subunidad S2 asiste en los mecanismos de fusión atrayendo los componentes víricos y de la membrana celular del hospedero (Marinul Haque et al., 2020). Cambios conformacionales posteriores en la proteína S e interacciones proteicas ocurren para completar la internalización del genoma vírico en la célula del Hospedero.

2.1.4 La enfermedad por Coronavirus 2019 (COVID-19)

Dentro del espectro de enfermedades como se manifiesta la COVID-19 va desde las infecciones asintomáticas hasta una enfermedad grave. Dentro de los pacientes sintomáticos, la media del periodo de incubación es de 4-5 días aproximadamente y 97.5% de ellos presentan síntomas dentro de los 11.5 días después de la infección (Lauer et al., 2020).

La sintomatología incluye: fiebre, tos, odinofagia, malestar general y mialgias. Algunos pacientes presentan síntomas gastrointestinales como anorexia, náuseas y diarrea (Massachusetts et al., 2020; D. Wang et al., 2020). Las manifestaciones severas de COVID-19 aparecen principalmente una semana después del inicio de los síntomas. La Dsnea es el síntoma común de enfermedad severa y esta seguida acompañado de hipoxemia (Berlin et al., 2020; D. Wang et al., 2020; Zhou et al., 2020).

2.1.5 Epidemiología de la COVID-19

A nivel mundial, según datos del centro de recursos de coronavirus de la universidad de Johns Hopkins en Maryland, E E U U hay registrados 590 millones de personas diagnosticados con COVID-19 y 6.4 millones de muertes relacionadas a COVID-19 al mes de agosto desde el inicio de la pandemia en febrero 2020. (JHU CSSE, 2022). Según datos de este centro internacional epidemiológico, en México hay registradas 6.93 millones de personas infectadas y 329 mil defunciones y de las cuales es 158 mil infecciones y 12 381 defunciones corresponden al estado de Baja California (JHU CSSE, 2022).

2.1.6 Clasificación clínica

La severidad de COVID-19 está clasificada de acuerdo a los siguientes criterios:

- Disnea
- Frecuencia respiratoria >30 respiraciones por minuto
- Saturación por oximetría de pulso $\leq 95\%$
- Radiografía de Tórax con infiltrados multilobares o infiltrados pulmonares ocupando mayor del 50% dentro de las primeras 24-48 horas (*Report of the WHO-China Joint Mission on Coronavirus Disease 2019, 2020*)

2.1.7 El síndrome de Insuficiencia respiratoria aguda secundaria a COVID-19

La insuficiencia respiratoria aguda se desarrolla en muchos pacientes con COVID-19 severo poco después de la disnea y la hipoxemia. Estos pacientes comúnmente alcanzan criterios diagnósticos para “Síndrome de Insuficiencia Respiratoria Aguda (SIRA)”, definida según los criterios de Berlín según: Infiltrado pulmonar bilateral de aparición aguda, edema pulmonar que no es explicado por insuficiencia cardíaca aguda o sobrecarga hídrica (Pareri et al., 2012). El SIRA ocurre como respuesta de inflamación aguda sistémica pudiendo causar lesiones al pulmón de manera directa o indirecta. El exudado presente en las primeras etapas de la enfermedad presenta daño alveolar difuso con destrucción secundaria de las células epiteliales y endoteliales (Gibson et al., 2020; Li & Ma, 2020).

Li y colaboradores describieron que no todas las neumonías por COVID-19 provocan un SIRA compatible con los criterios de Berlín al inicio de la sintomatología. El inicio del SIRA en COVID-19 fue reportado primero en 41 pacientes con inicio de 9 días (8-14 días); Wang y colaboradores reportaron 138 casos donde la media fue de 8 días (6-12 días); Chen y colaboradores al igual y Guan y colaboradores no reportaron SIRA en

neumonías graves por COVID-19. Como tiempo promedio de inicio de los síntomas del SIRA en COVID-19 fue de 8-12 días por lo que el criterio de 1 semana de aparición de síntomas definido por los criterios de Berlín no aplicaba para los pacientes con COVID-19 (Gibson et al., 2020; Y. Hu et al., 2020; Li & Ma, 2020; D. Wang et al., 2020; Zhou et al., 2020).

Un estudio prospectivo observacional realizado en el Hospital Universitario de Oslo, Noruega, en el 2020, donde se compararon las características de distintas escalas de estratificación para sepsis y neumonías aplicada a una cohorte de 175 pacientes con COVID-19 en el departamento de urgencias. El objetivo de este fue evaluar la predicción en la predicción del desarrollo de un COVID-19 severo dentro de los primeros 14 días de estancia intrahospitalaria. Se analizaron los puntajes del puntaje de falla orgánica relacionada a la sepsis (qSOFA [Quick sepsis-related organ failure score, por sus siglas en inglés]), Criterios de Síndrome de Respuesta Inflamatoria Sistémica (SIRS), puntaje CURB-65, Puntuación de Severidad de la Neumonía (PSI), National Early Warning Score 2 (NEWS2), Índice de Horowitz o (radio P/F) y PaO_2/FiO_2 . Concluyeron que NEWS2 > 5 tiene una especificidad, sensibilidad y valor predictivo positivo de 82 (66-92), 60 (51-68), 37 (32-43) respectivamente para determinar gravedad, y para $Pao_2/FiO_2 < 300$ mm Hg 70 (63-81), 73 (63-81), 49 (40-59) respectivamente. (Holtén et al., 2020)

¿Se pueden considerar todos los casos de insuficiencia respiratoria por COVID-19 como SIRA? Estos estudios han dado a dilucidar que existen diferencias entre el SIRA ocasionado por COVID-19 y otros SIRAs causados por otros factores definidos por los criterios de Berlín (Li & Ma, 2020). Sin embargo, se ha introducido un término que se llama SIRA relacionado a COVID-19 [COVID-19 Associated ARDS, por sus siglas en inglés, CARDS]. El cual es diagnosticado cuando algún paciente confirmado con COVID-19 puede ser clasificado con los criterios de SIRA de BERLÍN del 2012 (Gibson et al., 2020). Los cuales son:

A) Insuficiencia respiratoria aguda hipoxémica

B) Presentación de 7 días después de instaurarse el cuadro respiratorio

- C) Infiltrado bilateral en los estudios de imagen, tomografía computada de tórax o radiografía posteroanterior o imagen ultrasonográfica que no explique la sintomatología por derrames lobares, atelectasia o nódulos.
- D) Excluyendo falla cardíaca como primera causa de insuficiencia respiratoria hipoxémica aguda (Ranieri et al., 2012).

Según la definición de Berlín, el SRA se divide en tres etapas según el cociente conocido como «índice de Kirby» PaO_2/FiO_2 : leve $200 \leq 300$ mm Hg; moderada $100 \leq 200$ mm Hg y severa ≤ 100 mmHg (Ranieri et al., 2012).

El SRA se desarrolla en 42% de los pacientes con neumonía por COVID-19. El CARDS sigue una historia natural predecible con una media de intubación de 8.5 días después del inicio de la sintomatología respiratoria, según un estudio en pacientes originarios de Singapur. Algunos otros reportes, mencionan que este SRA se desarrolla a los días 8 o 9 (Gibson et al., 2020; Wu et al., 2020).

El CARDS, típicamente, involucra imágenes radiológicas distintivas con opacidades en vidrio esmerilado bilobulmonares en las tomografías computadas y/o las radiografías de tórax. Además de la insuficiencia respiratoria severa, la enfermedad por COVID-19 se asocia con disfunción orgánica, incluyendo anomalías cardiovasculares, neurológicas y cerebrovasculares y/o disfunción renal (Fortmüller et al., 2020).

2.2 Oxigenación

La oxigenación es el proceso de difusión pasiva del oxígeno (O_2) de los alvéolos a los capilares pulmonares, ya se ha unido a la proteína transportadora hemoglobina (Hb) contenida en los eritrocitos o disuelta en el plasma sanguíneo. Esta debe ser diferenciada del término «hipoxia», que se refiere cuando un tejido u órgano tiene una anormal concentración a la baja de oxígeno. Existen numerosas maneras de medir la falta de oxígeno y que puede condicionar el riesgo incumplir con las demandas metabólicas de los tejidos periféricos (Theodore, 2020).

La sangre transporta O_2 de dos formas. Más del 98 % del O_2 se une normalmente a la Hb en el interior de los eritrocitos, una fracción muy pequeña se disuelve físicamente en las fases acuosas del plasma sanguíneo y del citoplasma de las células sanguíneas (Boron, 2017).

2.3.1 Hipoxemia

La Hipoxemia se define como un nivel anormal de Presión Arterial de Oxígeno gaseoso (PaO_2) en sangre, generalmente por debajo de 80 mm de Mercurio (Hg). Hipoxia, es la condición clínica donde existe una disminución del aporte de O_2 al tejido o al cuerpo entero. La hipoxemia no necesariamente genera hipoxia tisular (Theodore, 2020; Wagner, 2015).

Suele ser resultado de uno o más mecanismos fisiopatológicos, ya sea por alteración anatómica o funcional de uno o varios de los componentes del aparato respiratorio que intervienen en el intercambio de gases. También puede producirse por factores extrapulmonares, hemodinámicos, con descenso del gasto cardíaco derecho y de la perfusión pulmonar o patológicas que afectan la cantidad de Hb. (Contreras Zúñiga et al.,

2008; Hernández-López et al., 2015; Díaz Monrové, 2017).

La saturación de oxígeno (SAO_2) es una medida directa del porcentaje de oxihemoglobina en la sangre usando exámenes laboratoriales en una muestra de sangre arterial, mientras que la Saturación de oximetría de pulso (SpO_2) es un método no invasivo para medir el porcentaje de hemoglobina saturada en la red capilar usando una co-oximetría con oxímetro de pulso, esta no mide el contenido de la molécula saturada de la hemoglobina. El contenido arterial de O_2 incluye tanto el unido a hemoglobina como el disuelto en el plasma. (Theodore, 2020).

2.3.3 El gradiente Alveolo-arterial ($A-aDO_2$)

Es una medida común de oxigenación, muestra la diferencia entre la cantidad de O_2 en el alvéolo y la concentración parcial de O_2 contenida en sangre arterial, es un indicador global de la capacidad del pulmón como intercambiador de gases, se calcula de acuerdo a la siguiente ecuación:

$$A-aDO_2: PAO_2 - PaO_2$$

Donde PAO_2 es la concentración O_2 contenido en el alvéolo [en mm Hg] y PaO_2 corresponde a la concentración arterial de O_2 [en mm Hg]. La PAO_2 , es un parámetro obtenido de la ecuación del gas alveolar:

$$PAO_2 = (F_i O_2 * [PB - PH_2 O] - (PaCO_2 / R)$$

Siendo la presión barométrica (PB) expresada mm Hg que a nivel del mar es de 760 mmHg o 1 atmósfera de presión, $PH_2 O$ es la presión parcial del vapor de agua (47 mm Hg a $37^\circ C$), $PaCO_2$ es la presión arterial de CO_2 y R un cociente respiratorio que aproximadamente es de 0.8 y varía según condiciones de uso de carbohidratos,

proteínas y lípidos y $F_i Q$ la fracción inspirada de oxígeno gaseoso [a 1 atmósfera de presión y a 25 °C] es de 0.21 o 21 %

El valor normal del $A-aDO_2$, es de 10-15 mm Hg, influido por factores como la $F_i Q$, el contenido de O_2 en sangre venosa, la concentración de Hb y la afinidad de O_2 de unirse a la Hb. El $A-aDO_2$ con la edad y puede ser estimada, asumiendo que se inhala aire ambiente según:

$A-aDO_2$ estimado: $2.5 + 0.21 * \text{edad (en años)}$.

El $A-aDO_2$ se describe como el medio generalmente aceptado para diferenciar las hipoxemias debidas a:

- a) Hipoventilación, como: problemas en los centros ventilatorios, patología muscular, patología del esqueleto torácico.
- b) Enfermedades propias del parénquima pulmonar: procesos neumónicos infecciosos, infiltrativos no infecciosos.

La hipoventilación aumenta el CO_2 a nivel alveolar y arterial mientras que el O_2 está disminuido en ambos compartimientos, pero manteniendo la relación y por consiguiente el $A-aDO_2$ no se modifica (Hartizdamantis & Amaro, 2019).

En 2020, Avci y Perincek, en un estudio retrospectivo de 206 pacientes diagnosticados con neumonía adquirida en la comunidad y admitidos al departamento de urgencias del Hospital de Investigación y entrenamiento de la Universidad Sabuncuoglu Serfeddin en Turquía, su objetivo fue evaluar la asociación del $A-aDO_2$ con el riesgo de mortalidad en pacientes hospitalizados bajo el diagnóstico mencionado. Concluyeron que el $A-aDO_2$ es un potente predictor de mortalidad a 30 días en este tipo de pacientes (Avci & Perincek, 2020).

2.3.5 el índice PaO_2/FiO_2

Llamado también índice de Kirby, es otra medida de oxigenación que es más usada en los pacientes con ventilación mecánica asistida. Un índice normal es entre 300-500 mm Hg, valores menores a 300 mm Hg indican un anormal intercambio gaseoso y valores menores de 200 mm Hg indican hipoxemia severa (Morales-Aguirre et al., 2015).

2.3.5 El radio alveolo-arterial (A/a)

Es determinado por la división entre el PaO_2 y la PAO_2 , radio usado para predecir el cambio en la PaO_2 que resultará cuando FiO_2 se modifique. Su valor normal es entre 0.77-0.82 siendo más confiable cuando la FiO_2 es < 0.55 (Theodore, 2020).

2.4 Insuficiencia Respiratoria

Es síndrome clínico caracterizado cuando el aparato respiratorio es incapaz de mantener un adecuado intercambio gaseoso entre la atmósfera y la sangre. No se es posible satisfacer las demandas tisulares de O_2 ni la correcta eliminación de CO_2 . Clásicamente, se define, cuando en reposo, vigilia y respirando aire ambiente, la PaO_2 es menor de 60 mmHg y/o la $PaCO_2$ es mayor 45 mmHg (Arnedillo Muñoz & García Pardo, n.d.; Patiño, 2005).

El punto de corte de 60 mm Hg lo determina la morfología de la curva de disociación de la Hb y corresponde a una saturación de oxígeno arterial del 90%. Por debajo de este punto, el descenso en la PaO_2 se traduce en una marcada reducción de la SpO_2 que puede comprometer el aporte a los tejidos (Dueñas Castañel et al., 2016). Su diagnóstico obligado es mediante la obtención de una gasometría arterial. La gasometría arterial es un examen que mide la PaO_2 , $PaCO_2$, el pH, la saturación de la

oxi hemoglobina y la concentración de bicarbonato, en una muestra de sangre arterial

(Contreras Zúñiga et al., 2008; Patiño, 2005).

Se dice que hay falla respiratoria cuando el sistema respiratorio se hace incapaz de mantener el intercambio gaseoso que es necesario para una actividad vital normal. Tal incapacidad puede ser ocasionada por alteraciones del pulmón o de la pared torácica, o también por los mecanismos neurólogicos de control de la ventilación. Otros estados patológicos del corazón, de la circulación pulmonar o sistémica y de los sistemas de transporte del oxígeno a los capilares, también pueden jugar papel de importancia en el desarrollo de falla respiratoria (Patiño, 2005).

2.5.1 Clasificación

La insuficiencia respiratoria puede clasificarse en diferentes formas, según su rapidez de instauración, parámetros gasométricos, características anatómo-funcionales del aparato respiratorio y su mecanismo fisiopatológico (Contreras Zúñiga et al., 2008; Gutiérrez Muñoz, 2010).

Según su criterio clínico evolutivo (velocidad de instauración) se clasifica en Aguda, que se instaura en pocas horas y se produce sobre un tejido pulmonar sano; se caracteriza por alteraciones en la oxigenación y alteraciones del equilibrio ácido-base. La crónica, cuya velocidad de afectación es en meses o años y se produce en un pulmón patológico poniendo en marcha mecanismos de compensación fundamentalmente renales para corregir las alteraciones ácido-base o incluso una agudización de una crónica, por algún proceso sobre agregado, de carácter infeccioso en la mayoría de los casos.

Según sus parámetros gasométricos, Wood (Wood et al., 1998; Wood & Schmidt, 1992), la clasifica en:

- Hipoxémica (Tipo 1)
- Hipercáptica (Tipo 2)
- Perioperatoria (Tipo 3)

- Por hipoperfusión o estado de choque (Tipo 4)

La presencia de hipercapnia o hipocapnia pueden acompañarse o no de alteraciones ácido base (acidosis o alcalosis de tipo respiratorias) (Wood & Schmidt, 1992).

2.5.2 Tipo 1 (Hipoxémica)

También llamada oxigenatoria o parcial se define como hipoxemia con normocapnia o hipocapnia y un $A-aDO_2$ mayor de 20 mm Hg. Existen diversos mecanismos fisiopatológicos que se pueden encontrar entre ellos: alteración en la V/Q , hipoventilación alveolar, disminución del FiO_2 . Es la causa más habitual de Insuficiencia Respiratoria. La patología se encuentra en el parénquima pulmonar (Gutiérrez Muñoz, 2010).

2.5.3 Tipo 2 (Hipercápnica)

También llamada ventilatoria. Se caracteriza por hipoxemia con $PaCO_2$ elevado y un $A-aDO_2$ normal. El pulmón es intrínsecamente sano y la causa se localiza fuera del parénquima pulmonar (Gutiérrez Muñoz, 2010). Por su mecanismo fisiopatológico subyacente pueden encerrarse en 5 tipos (Gutiérrez Muñoz, 2010):

- a) Por disminución de la FiO_2
- b) Por hipoventilación alveolar
- c) Por alteración de la difusión
- d) Alteración en la relación V/Q
- e) Efecto de cortocircuito pulmonar

2.5.4 Tipo 3 (Perioperatoria)

Se asocia a un aumento del volumen crítico de dióxido de carbono con una disminución de la capacidad vital (Dueñas Castañeda et al., 2016).

2.5.5 Tipo 4 (hipoperfusión o estado de choque)

Existe una disminución de la entrega de oxígeno y disponibilidad de energía a los músculos respiratorios y un incremento en la extracción tisular de oxígeno con una marcada reducción de la presión venosa de dióxido de carbono (P_vCO_2) (Dueñas Castañeda et al., 2016).

2.6 Correlación Fisiopatológica- Gasométrica

La siguiente tabla muestra una relación de los parámetros gasométricos y su mecanismo fisiopatológico (Arnedillo Muñoz & García Polo, n.d.; Gutiérrez Muñoz, 2010).

Mecanismo Fisiopatológico causante de	Presión Arterial de oxígeno (PaO_2)	Presión arterial de dióxido de carbono ($PaCO_2$)	Gradiente de difusión arterial ($A-aDO_2$)
Hipoxemia			
Hipoventilación	disminuida	Aumento marcado	Normal
Alteración de la difusión	disminuida	Normal/disminuida	Aumentada
Shunt	disminuida	Normal/disminuida	Aumentada
Alteración V/Q	disminuida	Normal/disminuida	Aumento marcado
Disminución de la F_iO_2	disminuida	Normal/disminuida	Normal

2.7 Correlación fisiopatológica clínica

La insuficiencia respiratoria tipo 1, comprende una gama de patologías no solamente de carácter infeccioso, vascular, inmunológico. Dentro de ellos los mecanismos fisiopatológicos más frecuentes son:

1. Cortocircuitos
2. Desequilibrio Ventilación (V)/ Perfusión (Q)

La insuficiencia respiratoria Tipo 2 Comprende una serie de patologías dentro de las que se involucra el parénquima pulmonar, por listar algunas:

1. Enfermedad pulmonar Obstructiva
2. Asma bronquial
3. Fibrosis pulmonar
4. Así como lesiones que comprometan directamente la ventilación:
 - a) Lesiones a nivel de Sistema Nervioso Central
 - b) enfermedades autoinmunes como Guillain Barré, miastenia gravis, distrofia muscular (Gutiérrez Muñoz, 2010).

En la práctica de la medicina usualmente hacen se predicciones sobre los pacientes, como el riesgo de adquirir enfermedades, el desenlace clínico asociado con la enfermedad y el potencial de recurrencia de enfermedad (Juthani-Mehra & Quaglini, 2004). Los sistemas de estratificación pueden ser genéricos, o específicos de enfermedad, pueden ser utilizadas como análisis de cohorte o de evaluación individual, pueden ser basados en distribución fisiológica o reasignación de recursos pueden ser simples o complejos (Keegan & Soares, 2016). Para muchas enfermedades, en especial las enfermedades infecciosas, las escalas pronósticas estiman un desenlace clínico que ha sido extensamente estudiado por que tienen un impacto profundo en las decisiones terapéuticas, acompañamiento a familiares en la toma de decisiones (Juthani-Mehra & Quaglini, 2004).

A pesar que las enfermedades infecciosas tienen características clínicas y protocolos de tratamiento y pronósticos específicos, usualmente están basadas en 3 características de las variables: características demográficas y clínicas del paciente como hospedero, procesos del cuidado. La mayoría de los modelos pronóstico y de estratificación estiman el desenlace clínico de acuerdo a >1 de estas tres categorías pronósticas (Braitman & Davidson, 1996; Wasson et al., 1985). Para que los modelos pronósticos sean útiles y relevantes se deben cumplir ciertos criterios. Primero, modelo debe de ser ajustable al paciente evaluado. Segundo, la estimación pronóstica debe de influir en el subsecuente tratamiento de paciente. Tercero, la estimación pronóstica debe ser suficientemente preciso para poder ser reproducible y validado en un grupo de pacientes separados de la población donde se originó (Braitman & Davidson, 1996).

Existen escalas pronósticas muy usadas en pacientes críticos en el contexto de la unidad de cuidados intensivos: la escala APACHE "Acute Physiology and Chronic Health Disease", el SAPS "Simplified Acute Physiology Score" y la MPM "Mortality Probability Model", por sus siglas en inglés o la escala de evaluación de fallo orgánico secuencial "SOFA" por sus siglas en inglés: Sequential Organ Failure Assessment (Juthani-Mehra & Quaglini, 2004; J. L. Vincent et al., 1996). La escala SOFA es una de las más

utilizadas por ser simple, fiable, objetiva, específica para la función de cada órgano y poderse realizar de forma secuencial durante la estancia del individuo en múltiples escenarios clínicos (J. L. Vincent et al., 1996; Jean Louis Vincent et al., 1998; Zepeda et al., 2016).

Específicamente, hablando de los procesos neumónicos, que es una de las enfermedades infecciosas más frecuentes y de mayor mortalidad, diversas escalas han sido descritas en la literatura. En algunos casos, enfermedades no infecciosas de origen extrapulmonar, como el embolismo pulmonar, neoplasias, insuficiencia cardíaca, pueden llevar a una mala orientación diagnóstica y confundirse con procesos neumónicos. Por lo que el rápido diagnóstico y establecimiento de tratamiento eficaz y oportuno.

La frecuencia de la insuficiencia respiratoria no está del todo dilucidada ya que es un síndrome clínico más que un solo proceso patológico. Aparece como parte del punt final de múltiples condiciones clínicas, sobre todo de carácter respiratorio es difícil de acertar. En 2019, un grupo de científicos, indicó que existe una incidencia de insuficiencia respiratoria aguda (IRA) potencialmente mortal de entre 77,6 y 88,6 casos por cada 100.000 habitantes por año. El número de pacientes ingresados con insuficiencia respiratoria menos grave es probablemente mayor, pero todavía no está cuantificado (Papazian et al., 2019).

La falla respiratoria es un problema común, particularmente en pacientes con patología pulmonar previa, o en pacientes en estado peri/postoperatorio. Su mortalidad a 90 días está por arriba del 40% (David Hernández-López et al., 2015; Kempker et al., 2020).

Un estudio multicéntrico retrospectivo realizado en los Estados Unidos durante 2002-2017, determinó que hubo 3,213,030 egresos hospitalarios bajo el diagnóstico de insuficiencia respiratoria aguda (IRA), de estos, 903,745 con uso de ventilación mecánica asistida de manera concomitante (Kempker et al., 2020; Rawal et al., 2016). Una de las patologías que cursan con insuficiencia respiratoria y que ha acaparado la atención de la comunidad científica es la enfermedad «COVID-19» llamada así por sus siglas en inglés [*Corona Virus Disease-19*] causada por un virus de la familia de los

Coronavirus, acuñado “ Coronavirus Tipo 2 causante de Síndrome Respiratorio Agudo Severo” [SARS- COV- 2, por sus siglas en inglés].

Se han utilizado los diferentes índices de oxigenación para estratificar a los pacientes según severidad, se ha empleado el A-aDO₂ e índice de Kirby como factor diagnóstico y pronóstico de patologías pulmonares agudas como el embolismo pulmonar, o neumonías adquiridas en la comunidad como también los niveles del act a o sérico del ácido con la sobrevida de los pacientes.

En la Unidad de Cuidados intensivos de un Hospital Público de tercer nivel de Bogotá, se estudió durante un periodo de 3 meses (octubre-diciembre 2009) a los pacientes que se hospitalizaron con el diagnóstico de insuficiencia respiratoria. Se encontró que una elevación del A-aDO₂ se relacionaba con uso maniobras de ventilación mecánica no invasiva y con gravedad de enfermedad respiratoria (Méndez Izquierdo et al., 2016).

En 2020, Avci y Perincek, en un estudio retrospectivo aún en de 206 pacientes diagnosticados con neumonía adquirida en la comunidad y admitidos al departamento de urgencias del Hospital de Investigación y entrenamiento de la Universidad Sabuncuoglu Serfeddin en Turquía, su objetivo fue evaluar la asociación del A-aDO₂ con el riesgo de mortalidad en pacientes hospitalizados bajo el diagnóstico mencionado. Concluyeron que el A-aDO₂ es un potente predictor de mortalidad a 30 días en este tipo de pacientes (Avci & Perincek, 2020).

Mecdi y colaboradores, en 2020, con el objetivo de desarrollar una herramienta que pueda servir de utilidad para identificar clínicamente a los pacientes con COVID-19, en centros de difícil acceso a una prueba de amplificación de nucleótidos por reacción en cadena del ácido nucleico (PCR), realizaron un estudio transversal de 100 pacientes con sospecha clínica de COVID-19. Encontraron características clínicas como edad, sexo, presencia de tos, expectoración, puntaje del pneumonia severity index (PSI), y comorbilidades por ejemplo hipertensión, presencia de enfermedad pulmonar o cardíaca, así como la

presencia de una o más comorbilidades. Con base en estos parámetros, sugieren se utilicen criterios diagnósticos que anticipen el diagnóstico previo a la positivización de pruebas moleculares (Mecdi et al., 2020).

Resultados preliminares de un estudio prospectivo observacional en el departamento de emergencias del hospital universitario de Bolonia, Italia, donde se analizaron 530 pacientes con diagnóstico de COVID-19. Se concluyó que un $A-aDO_2$ de 24 podría indicar presencia de neumonía, un valor de 27 podría ser indicativo de hospitalización y que un valor de 40 o menor estaba mejor relacionado con supervivencia (Gabriele et al., n.d).

Sin embargo, no se han encontrado evidencia concluyente de asociaciones en pacientes con COVID-19 y no existen estudios en la población mexicana que analice este fenómeno, por lo que el siguiente trabajo nos planteamos evaluar *Índices de Oxigenación en pacientes con diagnóstico de insuficiencia respiratoria severa por COVID-19 de Hospital General de Mexicali, durante el periodo de marzo 2020 a agosto 2020.*

¿Cómo se comportan los Índices de Oxigenación en pacientes con diagnóstico de insuficiencia respiratoria severa por COVID-19 de Hospital General de Mexicali, durante marzo 2020 a agosto 2020?

Los índices oxigenatorios se asocian con la severidad de la insuficiencia respiratoria en pacientes con diagnóstico de COVID-19.

Análizar los índices de Oxigenación en pacientes con diagnóstico de insuficiencia respiratoria severa por COVID-19 de Hospital General de Mexicali, durante marzo 2020 a agosto 2020.

6.2 Específicos:

- a) Describir y analizar las características clínico-demográficas de los pacientes hospitalizados por COVID-19 severo de Hospital General de Mexicali
- b) Determinar los índices de oxigenación de los pacientes hospitalizados por COVID-19 severo de hospital General de Mexicali durante marzo 2020- agosto 2020.
- c) Analizar los índices de oxigenación de los pacientes hospitalizados por COVID-19 severo de hospital general de Mexicali.
- d) Correlacionar los índices de oxigenación obtenidos por: oximetría de pulso y gasometría arterial.
- e) Estratificar la severidad con base a los parámetros fisiológicos gasométricos de acuerdo con la clasificación según la National Heart, Lung and Blood Institute que incluye los índices kirby: (PaO_2/FiO_2) y (SpO_2/FiO_2)

7.1 Diseño de Investigación

Es un tipo de diseño no experimental, transversal con alcance descriptivo-correlacional.

7.2 Recolección de datos

Los expedientes clínicos fueron recabados de marzo 2020-agosto 2020 de todos los pacientes ingresados en la unidad hospitalaria. Los datos fueron obtenidos de los expedientes clínicos, mismos que fueron completados por personal médico calificado. Por la naturaleza retrospectiva del proyecto de investigación y de acuerdo a lo que marca la normatividad no se requiere la realización de un consentimiento informado.

7.3 Criterios de Inclusión, exclusión y eliminación

Estudio retrospectivo de revisión de expedientes clínicos de pacientes ingresados a la unidad hospitalaria de Hospital General de Mexicali, de marzo 2020 a agosto 2020.

Criterios

De Exclusión:

1. Patología crónica previa que pueda alterar resultados gaseométricos:
 - a) Anemia
 - b) Choque hipovolémico
 - c) >50 ml células/uL
 - d) Desequilibrios ácido-base graves
 - e) Procesos oncológicos activos
 - f) Pancreatitis Aguda
 - g) Hipertensión

De Inclusión:

- a) Pacientes mayores de 18 años ingresados a la unidad hospitalaria
- b) Pacientes ingresados con diagnóstico clínico de COVID-19 severo.
- c) Pacientes con diagnóstico clínico de insuficiencia respiratoria aguda

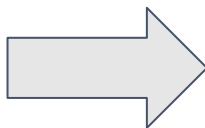
de Eliminación:

- a) Quienes no cuenten con gasometría arterial completa
- b) Pacientes con Expediente clínico incompleto
- c) Pacientes con patología traumática aguda.
- d) Pacientes con diagnóstico molecular negativo para SARS-CoV-2

**Obtención de los siguientes
datos del expediente clínico
de muestras gasometría
arterial**

[Gasometría tomada por personal
médico calificado]

1. Presión parcial arterial de O₂
2. Presión parcial arterial de CO₂
3. Saturación de Oxígeno
4. Contenido arterial de Oxígeno
5. Concentración de Hemoglobina
6. Fracción Inspirada de Oxígeno
7. Concentración de lactato arterial



**Obtención/ cálculo de los
siguientes parámetros:**

1. Clasificación fisiopatológica de la IR
2. Cálculo de los siguientes índices de oxigenación
 - Presión Inspiratoria de O₂ (P_IO₂) según la siguiente fórmula:
$$(PB - PH_2O) \times F_i O_2$$
 - Presión Alveolar de Oxígeno (PAO₂) según:
$$P_i O_2 - (PaCO_2 / 0.8)$$
 - Gradiente Alveolo-Arterial (A-a DO₂) según: $PAO_2 - PaO_2$
 - Índice de Kirby (PaO₂/ P_IO₂)

7.4 Definición de variables

Nombre de la variable	Definición Operacional	Indicador	Valor final	Escala de Medición	Obtención
Presión parcial arterial de Oxígeno gaseoso (P_{aO_2})	Concentración de oxígeno contenida en sangre arterial.	Cuantitativa	Continua	Milímetros de mercurio (mmHg)	Tomada de la gasometría arterial.
Presión parcial arterial de dióxido de Carbono (P_{aCO_2})	Concentración de dióxido de carbono contenida en sangre arterial.	Cuantitativa	Continua	Milímetros de mercurio (mmHg)	Tomada de la gasometría arterial.
Presión parcial arterial de dióxido de Carbono (P_{aCO_2})	Concentración de dióxido de carbono contenida en sangre arterial.	Cuantitativa	Continua	Milímetros de mercurio (mmHg)	Tomada de la gasometría arterial.
Saturación de Oxi hemoglobina	Relación entre las concentraciones de hemoglobina oxigenada y la	Cuantitativa	Discreta	Porcentaje	Tomada de la gasometría arterial.
Fración inspirada de oxígeno (F_{iO_2})	Proporción de oxígeno en la mezcla de aire inspirado.	Cuantitativa	Discreta	Porcentaje	Tomada de la gasometría arterial.
Presión inspirada de oxígeno (P_{iO_2})	Presión con la que el oxígeno ingresa a las vías aéreas, dada por el producto de la resta de la presión barométrica y la presión de vapor de agua por la	Cuantitativa	Continua	Milímetros de mercurio	Calculada según la siguiente fórmula $(P_B - P_{H_2O}) \times F_{iO_2}$
Presión alveolar de oxígeno (P_{AO_2})	Presión necesaria para mantener abiertos los alveolos, dada según la fórmula del gas alveolar, siendo la diferencia de la presión inspirada de oxígeno y de	Cuantitativa	Continua	Milímetros de mercurio	Calculada según la siguiente fórmula $F_{iO_2} - (P_{aCO_2} / 0.8)$

	dí óxi do de carbono y el coá ente de los gases: $PAO_2 = P_aO_2$				
Gradiente alveoloarterial (AaDO ₂)	La diferencia que existe entre la presión alveolar y la presión arterial, refleja estado de difusión del gas, dada por la ecuación	Cuantitativa	Continua	Milímetros de mercurio	Calculado según: $PAO_2 - PaO_2$
Gradiente alveolo arterial estimado	Es la estimación por edad del gradiente alveolo- arterial según la fórmula	Cuantitativa	Continua	Milímetros de mercurio	Calculado según: $2.5 + 0.21 * \text{edad (en años)}$.
Edad	Tiempo transcurrido a partir del nacimiento.	Cuantitativa	Discreta	Años	Obtenida del expediente clínico
Sexo	Conjunto de peculiaridades que identifican biológicamente a un organismo.	Cualitativa	No nominal	Masculino/ femenino	Obtenida del expediente clínico
Peso	Cantidad de masa que contiene un	Cuantitativa	Continua	Kilogramos (kg)	Obtenida del expediente clínico
Índice de Masa Corporal		Cuantitativa	Continua	Sin unidad	Calculada según: (Peso en kg/ $Talla^2$ en metros ²)
Presencia de comorbilidades	Existencia de enfermedad alterna	Cualitativa	No nominal		Obtenida del expediente clínico
Comorbilidad	Tipo de enfermedad alterna	Cualitativa	Ordinal	Cardiovascular Respiratoria Endocrina	Obtenida del expediente clínico
Motivo de egreso	Cualidad por la cual terminó estancia	Cualitativa	No nominal	Mejoría Defunción Traslado	Obtenida del expediente clínico

Días de estancia hospitalaria	Tiempo transcurrido desde el ingreso hospitalario hasta su egreso	Cuantitativa	Discreta	Días	Obtenida del expediente clínico
Saturación por oximetría de pulso	Medida no invasiva de la estimación de saturación de oxígeno cuantificado por un	Cuantitativa	Discreta	Porcentaje	Obtenida del expediente clínico
Hipoxemia	Disminución de oxígeno en sangre arterial	Cuantitativa	Discreta	Mm Hg	Tomada de la gasometría arterial.

Para su estudio el AaDO₂ fue clasificado en dos, tomando como punto de corte 20 mm Hg, en anormal (≥ 20 mm Hg) y normal (≤ 19.99 mm Hg). El AaDO₂ también fue comparado con su estimado para la edad contra el valor real.

La Hipoxemia se clasificó en 4 según su clasificación clínica en normoxemia (80-100 mm Hg), Hipoxemia leve (60-79.99 mm Hg), Hipoxemia moderada (40-59.99 mmHg) e Hipoxemia severa (≤ 39.99 mmHg).

Se tomaron los resultados de dos gasometrías arteriales, al ingreso y la última gasometría registrada antes del egreso hospitalario.

Con respecto a las características clínico-demográficas, fueron tomados del expediente clínico, la presencia de comorbilidades será dividida en 2 grupos, (con presencia de comorbilidades y sin presencia de comorbilidades), posteriormente, el grupo de "presencia de comorbilidades" será subdividido en: 1 comorbilidad, 2 comorbilidades, 3 comorbilidades, el mismo subgrupo "presencia de comorbilidades" será clasificada en: respiratoria, cardiovascular, endocrina y otras.

Los días de estancia hospitalaria fueron clasificados en rangos, según: 0-1 día, 2-4 días, 5-10, días, 11-15 días, 16-20 días, >20 días.

El estado nutricional de los pacientes fue clasificado según su IMC en acuerdo a la escuela propuesta por la organización mundial de la Salud, en desnutrición (≤ 18.499), eutrófico (18.5- 24.99) sobre peso (25-29.99), Obesidad (30-39.99) y Obesidad Mórbida (≥ 40).

El motivo de egreso fue clasificado en, alta por mejoría, alta por defunción o traslado de unidad hospitalaria.

Para el análisis de los datos se utilizó el programa estadístico de uso libre R studio licencia AGPLv3. Los datos fueron probados para normalidad utilizando la prueba de Shapiro-Wilk. La homogeneidad de varianzas se realizó con pruebas de Fisher y Bartlett para variables con dos grupos y 3 o más grupos respectivamente. Las muestras independientes de 2 subgrupos o menos fueron analizadas mediante la prueba de T de Student para muestras independientes y T apareada para muestra pareadas, las variables independientes con 3 o más grupos fueron analizadas mediante un análisis de varianzas ANOVA, para variables cualitativas se utilizó la prueba de Chi cuadrada, para las variables paramétricas, para aquellas donde la transformación no haya sido posible se utilizaron pruebas no Paramétricas según el caso, prueba de Wilcoxon para variables de apareadas o no de 2 o menos grupos, Kruskal Wallis para aquellas variables con 3 o más grupos. Se interpreta como resultado estadísticamente significativo aquel con un valor de $p < 0.005$.

Se obtuvo una recopilación de 236 expedientes clínicos de marzo 2020 a agosto 2020, de pacientes hospitalizados bajo el diagnóstico de COVID-19 Severo. De los 236 expedientes recabados, se analizaron 118 por falta de datos.

Como lo muestra el cuadro 1, la media de edades según los grados de hipoxemia fue de 59-62 años de edad, sin embargo, los rangos oscilaron entre 33-87 años para el grupo de normoxemia, de 17 a 81 años para el grupo de hipoxemia leve, 30-85 años para el grupo de hipoxemia moderada y 45-94 años para el grupo de hipoxemia severa, esta media no tuvo diferencia significativa entre los grupos. En cuanto al sexo, hubo una proporción más elevada de hombres que fueron hospitalizados con 73 casos de todos los recopilados, mostrando una diferencia estadísticamente significativa. La media de días de estancia hospitalaria para normoxemia fue de 4 días, con un rango de 0-7 días de estancia intrahospitalaria para el grupo de hipoxemia leve, la media fue de 5.8 días, con un rango de 5-7 días; para el grupo de hipoxemia moderada la media fue de 4.9 días, con un rango de 1-7 días; el grupo de hipoxemia severa tuvo una media de días de estancia intrahospitalaria de 3.1 días, con un rango 0-7 días, se encontró una diferencia estadísticamente significativa entre los 4 grupos de < 0.001 . En cuanto al pronóstico de los pacientes, el grupo que tuvo el mayor número de pacientes egresados por mejoría fue el grupo de hipoxemia leve, seguido por normoxemia con 42.24% y 40.3% respectivamente; por el contrario el grupo de pacientes que tuvo la tasa de defunciones fue el de hipoxemia moderada seguido de hipoxemia severa con 74.35% y 66.67% respectivamente.

En cuanto a la presencia de comorbilidades, 63.9% de todos los pacientes recopilados ($n = 71$) presentaban alguna enfermedad crónica. De estos, el grupo que más presentó pacientes enfermos fue aquel de la hipoxemia leve con 77% seguido del de hipoxemia moderada con 71%.

El número de comorbilidades fue al igual contabilizado según los 4 grupos de hipoxemia, siendo el grupo de normoxemia el que menor presentó más de una comorbilidad. Mientras que el grupo de hipoxemia moderada fue el que más presentó pacientes con más de una comorbilidad siendo la máxima 2 comorbilidades con 111 pacientes. La enfermedad cardiovascular fue el grupo de enfermedades que mayormente se presentaron en los 4 grupos seguidas de enfermedades metabólicas como diabetes mellitus tipo 2, hablando de enfermedades respiratorias, fue el grupo que se presentaron en menor medida en estos pacientes.

El estado nutricional de los pacientes, la obesidad, fue la que más se presentó en los 4 grupos, y obesidad mórbida fue la segunda enfermedad más frecuente para el grupo de hipoxemia moderada, como se describe en el cuadro 2.

Las características ventilatorias de los pacientes, expuestas en el cuadro 3, se describen a continuación. Las medias de PaO_2 al ingreso hospitalario fueron de 96, 79, 50 y 20 mm Hg para los grupos de normoxemia, hipoxemia leve, hipoxemia moderada e hipoxemia severa teniendo unos rangos de 80-98, 60-79, 40-59 y 16-38 mm Hg respectivamente. La saturación por oximetría de pulso tuvo una media de 80% entre los 4 grupos y medias individuales de 85%, 82%, 82% y 71% para los grupos de normoxemia, hipoxemia leve, hipoxemia moderada e hipoxemia severa respectivamente.

El $Aa-DQ_2$ calculado al ingreso hospitalario tuvo una media de 80 mm Hg. Teniendo medias por grupo de 14.67 mm Hg, 35 mm Hg, 50.32 mm Hg y 70.53 para los grupos de normoxemia, hipoxemia leve, hipoxemia moderada e hipoxemia severa respectivamente, mientras que los rangos fueron de 10-19 mm Hg, 21-40 mm Hg, 41-60 mm Hg, 62-84 mm Hg.

El cuadro 1 muestra un aumento en el $Aa-DQ_2$ al ingreso hospitalario contra el esperado por edad, esto con una diferencia estadísticamente significativa de < 0.001 . El cuadro 2, muestra la distribución de los pacientes según su grado de hipoxemia, donde se observa que la hipoxemia moderada fue el grupo que más pacientes presentaron seguido de hipoxemia leve. La concentración de la presión arterial de oxígeno va en decremento según los grados de

estificación como descrito en el cuadro 3. El cuadro 4, muestra la diferencia entre el AaDO₂ al ingreso hospitalario contra el gradiente al previo al egreso, esta diferencia no fue estadísticamente significativa.

Cuadro 1. Características clínicas de los pacientes con COVID-19

Pacientes	N	Total de Pacientes	Normoxemia (80-100 mm Hg)	Hipoxemia Leve (60-80 mm Hg)	Hipoxemia moderada (40-60 mm Hg)	Hipoxemia severa (< 40 mm Hg)	Valor de P
Edad (años)	Media	118	24	35	40	19	0.785
	Min-Max						
			33-87	27-81	30-85	45-94	
Sexo							0.029*
Masculino		73	13	17	32	11	
Femenino		45	11	18	8	8	
Rango de Días de estancia hospitalaria							<0.0001
0-1 día			1	6	6	2	
2 -4 días			7	6	7	7	
5-10 días			7	7	1	3	
11-15 días			5	6	6	1	
16-20 días			0	5	4	0	
>20 días			4	5	5	6	
Pronóstico							<0.0001
Mejoría			9	14	10	6	
Defunción			13	19	29	13	
Traslado			1	2	1	0	<0.0001
Comorbilidades							
Presentes			13	27	25	6	
Ausentes			11	8	15	6	

Cuadro 1. Característica de clínicas de los pacientes con COVID-19 de Hospital General de Mexicali, el valor de P < 0.05 corresponde a un análisis de varianzas ANOVA de un factor.

Cuadro 2. Características clínicas de las comorbilidades de los pacientes con COVID-19

Pacientes	N	Total de Pacientes 118	Normoxemia (80-100 mm Hg) 24	Hipoxemia Leve (60-80 mm Hg) 35	Hipoxemia moderada (40-60 mm Hg) 40	Hipoxemia severa (<40 mm Hg) 19	Valor de P
Número de Comorbilidades							<0.0001
0			11	8	14	6	
1			7	12	14	6	
2			6	12	11	6	
3			0	2	0	1	
Endocrina							
(Diabetes)			8	14	14	3	
Cardiovascular			13	22	20	12	
Otras			1	0	0	5	
Respiratoria			0	3	0	1	
Fumadores							
Si			1	4	2	1	
Edo. Nutricional							<0.0001
Desnutrición			0	0	0	1	
Eutrófico			1	6	5	3	
Sobrepeso			10	11	9	8	
Obesidad			9	11	14	4	
Obesidad Mórbida			4	6	11	3	

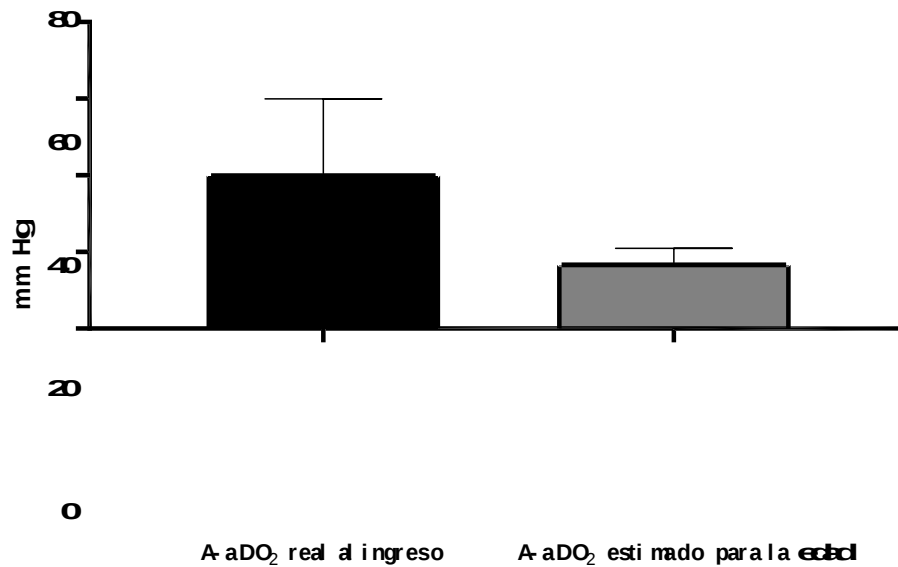
Cuadro 2. Característica de clínicas de las comorbilidades de los pacientes con COVID-19 de Hospital General de Mexicali, el valor de P < 0.05 corresponde a un análisis de varianzas ANOVA de un factor.

Cuadro 3. Características ventilatorias de los pacientes con COVID-19 al ingreso

Pacientes	N	Total de Pacientes 118	Normoxemia (80-100 mm Hg) 24	Hipoxemia Leve (60-80 mm Hg) 35	Hipoxemia moderada (40-60 mm Hg) 40	Hipoxemia severa (<40 mm Hg) 19	Valor de p
Presión parcial arterial de O₂ al ingreso en mm Hg (PaO₂)			96	79	50	29	
Media							<0.0001
Min-Max			80-98	60-79	40-59	16-38	
Fracción inspirada de O₂ (en porcentaje)			46	52	55	39	0.256
Saturación de O₂ por oximetría (en porcentaje)			85	82	82	71	0.088
			40-96	46-98	40-98	35-96	
Gradiente Alveolo-arterial			14.67	3	50.32	70.53	<0.0001
				21-40	41-60	62-84	
Índice de Kirby al Ingreso			269.13	207.76	136.02	109	<0.0001
Índice de Kirby por rangos							
leve (300 >200 mm Hg)			2	5	14	0	0.131
Moderada (200 > 100 mm Hg)			5	4	6	12	
Severa (<100 mm Hg)			5	14	20	7	
SpO₂/FiO₂			271.61	246.11	211.92	259.08	0.34

Cuadro 3. Características ventilatorias de los pacientes con COVID-19 de Hospital General de Mexicali, el valor de P < 0.05 corresponde a un análisis de varianzas ANOVA de un factor.

Figura 1. Gradiente Alveolo Arterial real al ingreso hospitalario y el estimado para la edad en pacientes con COVID-19 de Hospital general de Mexicali durante marzo 2020- agosto 2020



Gradiente Alveolo arterial (A-aDO₂)

Figura 1. Gradiente Alveolo-arterial de los pacientes con COVID-19 de Hospital General de Mexicali, *el valor de $P < 0.05$ corresponde a una prueba T de student pareada. Encontrándose una diferencia estadísticamente significativa entre el grupo con A-aDO₂ al ingreso.

Figura 2 Pacientes Hospitalizados en Hospital General de Mexicali clasificados según su grado de Hipoxemia de marzo 2020 a agosto 2020.

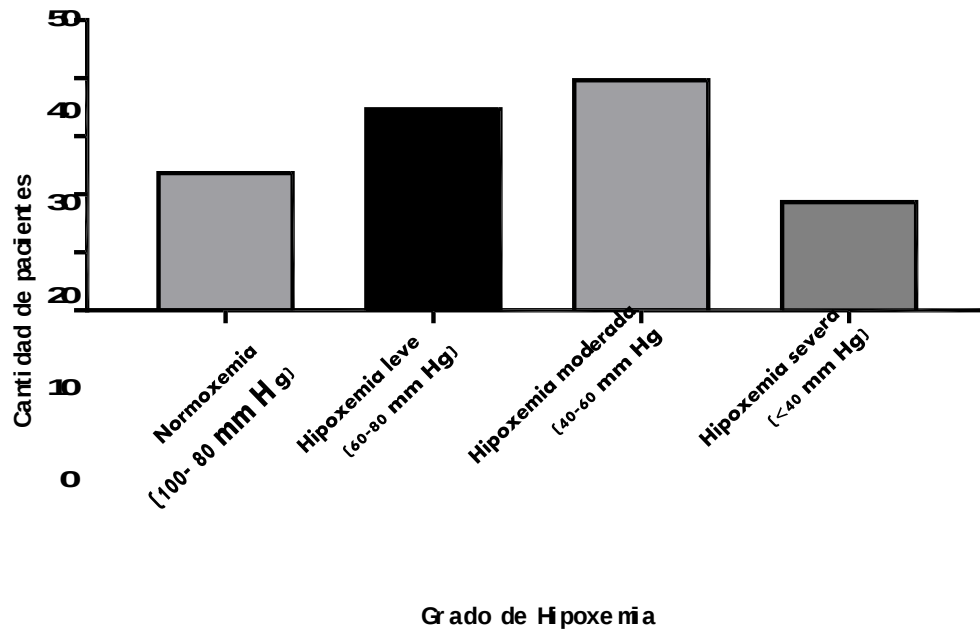


Figura 2. Gradiente Alveolo-arterial de los pacientes con COVID-19 de Hospital General de Mexicali, *el valor de $P < 0.05$ corresponde a una prueba de Anova de un factor. En este grupo no se encontró diferencia estadísticamente significativa.

Figura 3. Estratificación de la concentración arterial de oxígeno gaseoso (PaO_2) según el grado de hipoxemia de los pacientes hospitalizados en Hospital General de Mexicali de marzo 2020 a agosto 2020

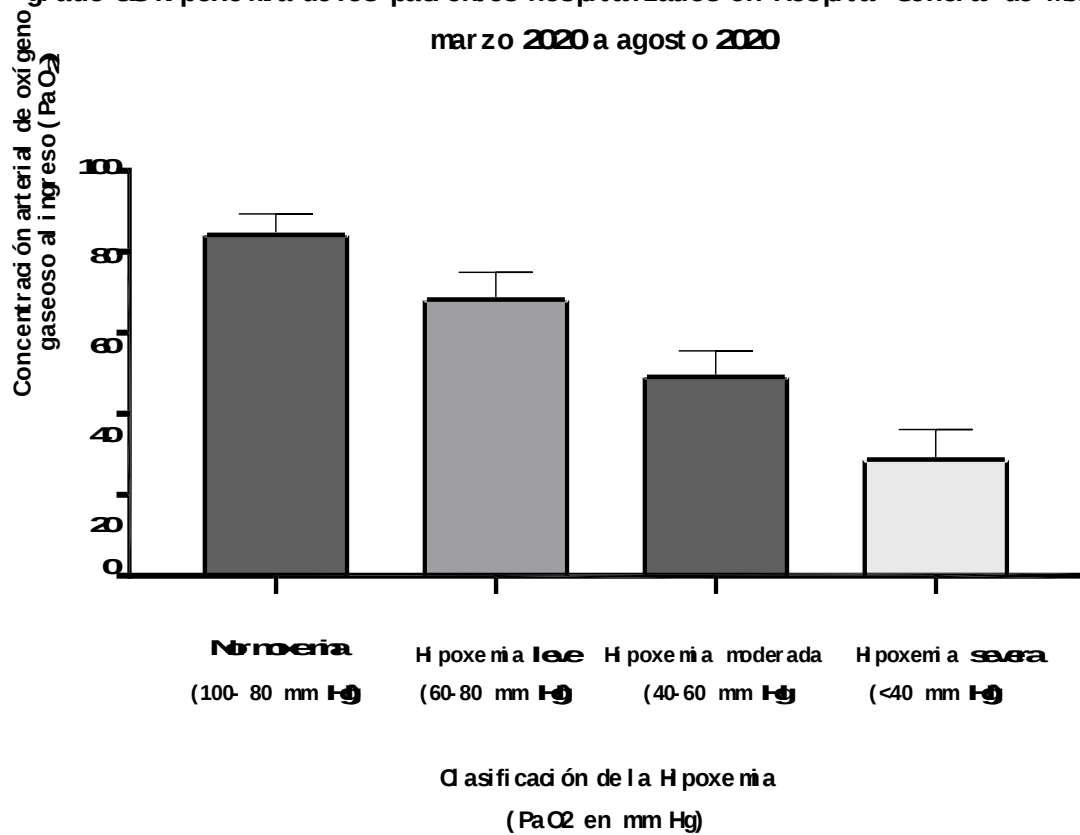


Figura 3. Gradiente Alveolo-arterial de los pacientes con COVID-19 de Hospital General de Mexicali, *el valor de $P < 0.05$ corresponde a una prueba de análisis de varianzas ANOVA de un factor. No se encontró diferencia significativa entre los 4 grupos.

Figura 4. Gradientes alveolo arterial ($A-aDO_2$) reales al ingreso y último previo al egreso hospitalario en pacientes con COVID-19 de Hospital General de Mexicali, marzo 2020 a agosto

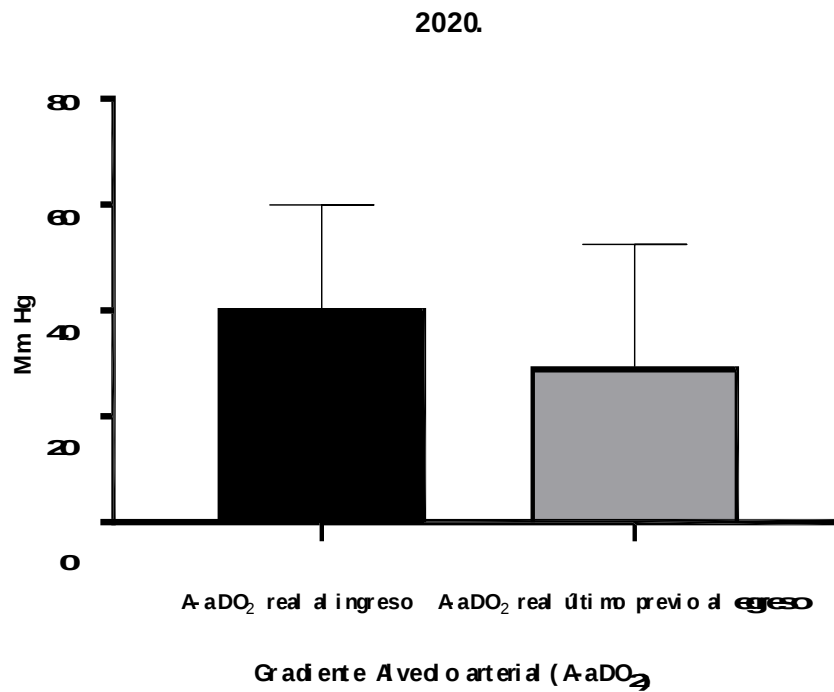


Figura 4. Gradiente Alveolo arterial de los pacientes con COVID-19 de Hospital General de Mexicali, *el valor de $P < 0.05$ corresponde a una prueba T de student pareada. Se encontró una diferencia estadísticamente significativa para el grupo de $A-aDO_2$ real al ingreso contra el previo al egreso.

10. Discusión

Como bien describe, en la revisión sistemática realizada por Harris y Massie en 2019, el A-a DO₂ aumenta cuando existe empeoramiento de la función pulmonar. La COVID-19 severa es una patología de origen respiratorio que en casos severos va afectar la hematosis, provocando disfunciones en la ventilación/perfusión y provocando aumentos en los A-a DO₂. Las gasometrías arteriales son de fácil acceso en los departamentos de urgencias y forman parte crucial del protocolo de diagnóstico y tratamiento de las patologías de origen respiratorio y proveen de información sobre la respiratoria mecánica. Nosotros decidimos tomar el A-a DO₂ como medida de hipoxemia contra la PaO₂ por su mejor capacidad de destacar la presencia de un desequilibrio en la ventilación/perfusión⁽³²⁾.

En 1991, Tamburro y colaboradores realizaron una cohorte observacional de 4 años, en la unidad de cuidados intensivos del centro médico pediátrico "Le Bonheur" donde encontraron que un valor elevado de A-aDO₂ puede servir de valor predictivo en la insuficiencia respiratoria aguda. Mis mismos resultados que concuerdan con lo que hemos encontrado, que en los casos de la COVID-19 severa, un valor por encima de 20 está relacionado con la aparición de insuficiencia respiratoria⁽⁶³⁾.

Más tarde, en 2008, Moammar y su equipo de trabajo encontraron a partir de una cohorte retrospectiva de 2 años, donde siguieron a 255 pacientes diagnosticados con neumonía adquirida en la comunidad del hospital universitario "Centro Médico Regional St Joseph" que existe una correlación fuerte entre los niveles de A-aDO₂ elevados y la mortalidad de los pacientes. En el caso de la población mexicana que estudiamos, encontramos resultados similares para la COVID-19 severa, donde el aumento del gradiente A-aDO₂ está correlacionado positivamente con la mortalidad, que aquellos resultados donde se evalúa la neumonía adquirida en la comunidad. En ese mismo centro, Mahmood y su equipo de trabajo encontraron que los pacientes con diagnóstico de embolismo pulmonar que tenían un A-aDO₂ elevado tenían más riesgo de fallecer durante su estancia hospitalaria con respecto a los pacientes con COVID-19 severo la diferencia fue marcada solo entre el grupo de normoxemia y el resto de las hipoxemias, relacionando que, a mayor grado de hipoxemia, mayor A-aDO₂ y mayor riesgo de mortalidad⁽⁵¹⁾.

Como lo describió Shalaby en 2016, donde comparó diversos parámetros gasométricos como pH, PaCO₂, PaO₂, SO₂ y los niveles de lactato y que a partir de estos parámetros calculó el

A-aDO₂ comparándolos con entre pacientes que sobrevivieron y fallecieron a causa de una insuficiencia respiratoria aguda, encontró que los niveles de lactato sérico y de A-aDO₂ se relacionan con los días de estancia intrahospitalaria para los pacientes con COVID-19 de nuestra población, nosotros no encontramos una relación directa entre el A-aDO₂ y los días de estancia intrahospitalaria ⁽⁶¹⁾

Los resultados que encontramos concuerdan con lo descrito en 2013, por Bok Shin y colaboradores donde en un estudio de 126 pacientes ingresados con diagnóstico de neumonía adquirida en la comunidad propusieron que el A-aDO₂ es una herramienta útil de predicción de severidad. (8) Al mismo tiempo, concuerdan con los resultados descritos por Martínez y colaboradores en 2016, quienes realizaron una cohorte multicéntrica prospectiva donde incluyeron 247 pacientes y analizaron diferentes índices de oxigenación como el A-aDO₂ en pacientes con neumonía adquirida en la comunidad y el uso de ventilación mecánica asistida, ellos encontraron que un A-aDO₂ elevado se relaciona con la necesidad de implementar estrategias de ventilación asistida mismos encontrados en nuestro grupo de pacientes con COVID-19 severa. ⁽⁴⁶⁾

Resultados de un estudio retrospectivo realizado en 2020 por Aidi y Perincek de 206 pacientes ingresados al departamento de urgencias del Hospital de Investigación y entrenamiento de la Universidad Sabuncuoglu Serfeddin en Turquía, concluyeron que un aumento del A-aDO₂ es un potente predictor de mortalidad a 30 días en pacientes con diagnóstico de neumonía adquirida en la comunidad. Mientras que nosotros no tuvimos la posibilidad de evaluar la mortalidad a corto plazo de nuestra población, podemos argumentar que un aumento en el A-aDO₂ al momento del ingreso hospitalario se relaciona con peor pronóstico. (5)

En el 2020, Gabriele y su equipo de trabajo realizó un estudio prospectivo observacional donde incluyeron a 530 pacientes con diagnóstico de COVID-19 ingresado al departamento de urgencias del hospital universitario de Bolonia Italia. Resultados preliminares concluyen que un A-aDO₂ de 24 mm Hg podría indicar la presencia de un proceso neumónico, un valor de 27 mm Hg podría ser indicativo de hospitalización y que un valor por encima de 40 mm Hg o menor estaba relacionado con mejor supervivencia. Establecieron estos puntos de cohorte para la población italiana, en cuanto a población más frecuente obtuvimos datos similares donde la mayoría de los pacientes fueron hombres con una media de edad de 60 años y cuyas principales comorbilidades fueron las cardiovasculares seguidas de diabetes mellitus tipo 2. En cuanto a los parámetros ventilatorios, la media de PaO₂ encontrada por Gabriele y

cdaboradores fue de 72 mm Hg y en nuestros pacientes fue de 61, 25 mm Hg mientras que la media su A-aDO₂ fue de 35 mm Hg y el nuestro de 80 mm Hg. La mortalidad de esta cohorte de pacientes fue de 14.7% mientras que para nuestra población fue de 62.7%⁽²⁴⁾

Lo reportado por el grupo italiano concuerda con las características demográficas de nuestra población: población mayor con presencia de obesidad y comorbilidades tipo cardiovasculares y metabólicas, sin embargo, las características poblacionales de ambos grupos son distintas, mientras que se muestran características demográficas y clínicas muy parecidas como presencia de hipertensión o diabetes mellitus, es posible que el curso de estas comorbilidades haya sido un agravante para nuestra población o que nuestra población presentara estados clínicos más avanzados dichas comorbilidades.

En 2021, Gupta y colaboradores, realizaron un estudio retrospectivo observacional donde incluyeron pacientes con neumonía por COVID-19 aguda y que requirieron ventilación mecánica no invasiva cuyo objetivo fue determinar la utilidad del A-aDO₂ como predictor de mortalidad a 28 días, ellos concluyeron que el A-aDO₂ es una herramienta que puede servir como predictor significativo de mortalidad en pacientes con neumonía por COVID-19.⁽²⁹⁾

El $A-aDO_2$ es una medida importante de la función pulmonar que puede ayudar a determinar el pronóstico en pacientes con COVID-19. En este grupo de pacientes se encontró que un gradiente por arriba del normal (mayor a 20 mm Hg) es indicativo no sólo de disfunción pulmonar pero también de mal pronóstico de egreso (muerte). Sin embargo, no se encontró una diferencia entre el valor del gradiente y la causa de egreso hospitalario, traduciendo que mientras es un valor indicativo de disfunción, su valor aumentado no está en relación con un peor pronóstico.

Cabe recordar que las características ventilatorias de estos pacientes ocurrieron en la primera ola de la pandemia, en pacientes infectados por la primera cepa viral y sin acceso a la vacunación.

Es probable que en pacientes inmunizados las características ventilatorias cambien, por lo que puede ser buen campo de estudio analizar y comparar pacientes inmunizados contra pacientes no inmunizados.

12 Referencias Bibliográficas

1. Abdelghany, E A, Ohman, A M, Abdelatah, R A, Magdy, M- E, Abd Elghany, H S, & Hgazi, M M (2019). *Can alveolar-arterial oxygen gradient predict severity of pulmonary embolism?* https://doi.org/10.4103/ehb.b_62_18
2. Arnedillo Muñoz, A, & García Pdq C (n.d). *Insuficiencia Respiratoria Asociación de Neumología y Cirugía Torácica Del Sur.*
3. Avci, S, & Perincek, G. (2020). The alveolar-arterial gradient, pneumonia severity scores and inflammatory markers to predict 30-day mortality in pneumonia. *American Journal of Emergency Medicine*, 38(9), 1796–1801. <https://doi.org/10.1016/j.ajem.2020.05.048>
4. Berlin, D, Glick, R, & Martinez, F. (2020). Severe COVID-19. *New England Journal of*
5. *Medicine*, 388(25), 2451–2460. <https://doi.org/10.1056/NEJMcip2009575>
6. Bok Shin, J., Jeong Lee, W, Ho Park, J., Hll Chdi, S, Kyung Jung, S, & Hee Wbo, S (2013). The Prognostic Value of Alveolar-arterial Oxygen Gradient for Community-acquired Pneumonia in the ED. *The Korean Society of Emergency Medicine*, 24(5), 571–578.
7. Boron, W (2017). Oxygen and Carbon Dioxide Transport in the Blood. In *Medical Physiology* (3rd ed., pp. 647–659). Elsevier.
8. Bratman, L E, & Daviddoff, F. (1996). Predicting Clinical States in Individual Patients. In *Annals of Internal Medicine* (Vol. 125, Issue 5, pp. 406–412). American College of Physicians. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-125-5-199609010-00008>
9. Cevik, M, Bamford, C G. G, & Ho, A (2020). COVID-19 pandemic a focused review for clinicians. *Clinical Microbiology and Infection*, 26, 842–847. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2020.04.023>

10. Cevik, Muge, Kuppalli, K., Kndrachuk, J., & Peiris, M (2020). Virology, transmission, and pathogenesis of SARS-CoV-2. *The BMJ*, 371. <https://doi.org/10.1136/bmj.n8862>
11. Chamings, A, Nelson, T. M, Vlin, J, Wile, M, Kaassen, M, & Alexandersen, S (2018). Detection and characterisation of coronaviruses in migratory and non-migratory Australian wild birds. *Nature Scientific Reports* <https://doi.org/10.1038/s41598-018-24407-x>
12. Contreras Zúñiga, E, Cristina I., Quiroga, C, Xmena, S, Martínez, Z, & Mantilla, J. M (2008). Diagnóstico y manejo de la insuficiencia respiratoria aguda. *NEUMOLOGÍA Y CIRUGÍA DE TÓRAX Diagnóstico y manejo de la insuficiencia respiratoria aguda* (Vol. 67, Issue 1). www.medigraphic.com
13. CSSE Johns Hopkins. (2020). *COVID-19 Map - Johns Hopkins Coronavirus Resource Center*. Johns Hopkins Coronavirus Resource Center. <https://coronavirus.jhu.edu/map.html>
14. David Hernández-López, G, Zamora Gómez, S E, Gorordo, L A, Sol, D, Teresa, M, García-Román, A, Jiménez-Ruiz, A, Israel, B, Guevara, T., & Intensivos, C (2015). Síndrome de insuficiencia respiratoria aguda. In *Rev Hosp Jua Mex* (Vol. 82, Issue1).
15. Díaz Monrovié, J. (2017). Fisiopatología de la Insuficiencia Respiratoria Aguda. In *Tratado de Medicina Intensiva* (1st ed., pp. 265–283). Elsevier.
16. Dueñas Castell, C, Mejía Bermúdez, J, Coronel, C, & Ortiz Ruiz, G (2016). Insuficiencia Respiratoria Aguda (Revisión). *Acta Colombiana de Cuidado Intensivo*, 16(S1), 1–24 <https://doi.org/10.1016/j.aci.2016.05.001>
17. Gabriele, F, Ganstefani, A, Salvatore, V, Anzietti, M, Baldassari, F, Belffi, M, Cannizzari, A M, Casadei, E, Fantini, J, Tubertini, E, Nava, S, & Gostra, F. (n.d.). *Arterial Oxygen Gradient: role in the management of COVID-19 infection in the population*.

18. Gibson, P., Qin, L., & Pua, S. H. (2020). *COVID-19 acute respiratory distress syndrome (ARDS): clinical features and differences from typical pre-COVID-19 ARDS*. <https://doi.org/10.5694/ajia250674>
19. González Hernández, N. (2020). *Virología del Coronavirus*. *Coronavirus Virology*, 11(1). <https://doi.org/10.21608/AEJI.2020.93432>
20. Gorbalenya, A. E., Baker, S. C., Baric, R. S., de Groot, R. J., Drosten, C., Gulyaeva, A. A., Haagmans, B. L., Lauber, C., Leontovich, A. M., Neuman, B. W., Penzar, D., Perlman, S., Poon, L. L. M., Samborskiy, D. V., Sidorov, I. A., Sida, I., & Zebuhr, J. (2020). The species Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus: classifying 2019-nCoV and naming it SARS-CoV-2. In *Nature Microbiology* (Vol. 5, Issue 4, pp. 536–544). Nature Research. <https://doi.org/10.1038/s41564-020-0695-z>
21. Gupta, B., Jain, G., Chandrakar, S., Gupta, N., Agarwal, A. Arterial Blood Gas as a Predictor of Mortality in COVID Pneumonia Patients Initiated on Noninvasive Mechanical Ventilation: A Retrospective Analysis. *Indian J Crit Care Med*. 2021; 25(8): 866-871. doi:10.5005/jp-journals-10071-23917
22. Gutiérrez Muñoz, F. (2010). Insuficiencia Respiratoria Aguda. *Acta Médica Peruana*, 27(4), 286–297. www.scielo.org.pe/pdf/amp/v27n4/a13v2724
23. Hantzi-damantis, P. J., & Amaral, E. (2019). Physiology, Alveolar to Arterial Oxygen Gradient (Aa Gradient). In *StatPearls*. StatPearls Publishing. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31424737>
24. Harris, D., & Massie, M. (2019). Role of Alveolar-Arterial Gradient in Partial Pressure of Oxygen and PaO₂/Fraction of Inspired Oxygen Ratio Measurement in Assessment of Pulmonary Dysfunction. *American Association of Nurse Anesthetists*, 87(3), 214–221.
25. Holten, A. R., Nore, K. G., Tvæten, C. E. V., W. K., Øasveengen, T. M., & Tonby, K. (2020). Predicting severe COVID-19 in the Emergency Department. *Resuscitation*, 4, 100042. <https://doi.org/10.1016/j.resplu.2020.100042>

26. Hu, B, Guo, H, Zhou, P., & Shi, Z L (2020). Characteristics of SARS-CoV-2 and COVID-19. In *Nature Reviews Microbiology*. Nature Research.
<https://doi.org/10.1038/s41579-020-00459-7>
27. Hu, Y., Liang, W, Liu, L., & Li, L (2020). Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med*, 18, 1708–1728.
<https://doi.org/10.1056/NEJMoa2002032>
28. Huang, Y., Yang, C, Xu, X-F, Xu, W, & Liu, S-W (2020). *Structural and functional properties of SARS-CoV-2 spike protein potential antivirus drug development for COVID-19*. <https://doi.org/10.1038/s41401-020-0485-4>
29. Jen, T. H, Chi, M C, Shih, T. C, Hui, W C, Nye, J. C, Ho, W C, & Chang, M C (2006). Prognostic role of alveolar-arterial oxygen pressure difference in acute pulmonary embolism. *Circulation Journal*, 70(12), 1611–1616.
<https://doi.org/10.1253/circj.70.1611>
30. Juthani-Mehra, M, & Quagliarello V. J. (2004). *Prognostic Scoring Systems for Infectious Diseases: Their Applicability to the Care of Older Adults*.
<https://academic.oup.com/cid/article/38/5/692/280925>
31. Keegan, M T., & Soares, M (2016). What every intensivist should know about prognostic scoring systems and risk-adjusted mortality. In *Revista Brasileira de Terapia Intensiva* (Vol. 28, Issue 3, pp. 264–269). Associação de Medicina Intensiva Brasileira- AMB. <https://doi.org/10.5935/0103-507X.20160052>
32. Kempker, J. A, Abril, M K, Chen, Y, Kramer, M R, Waller, L A, & Martin, G S (2020). The Epidemiology of Respiratory Failure in the United States 2002–2017: A Serial Cross-Sectional Study. *Critical Care Explorations*, 2(6).
<https://doi.org/10.1097/CCE.0000000000000128>
33. Lauer, S A, Grantz, K H, Bi, Q, Jones, F K, Zheng, Q, Meredith, H R, Azman, A S, Reich, N G, & Lessler, J. (2020). *The Incubation Period of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) From Publicly Reported Confirmed Cases: Estimation and Application*. <https://doi.org/10.7326/M20-0504>

34. Li, X, & Ma, X (2020). Acute Respiratory Failure in COVID-19: is it "typical" ARDS? *Critical Care*, 24(198). <https://doi.org/10.1186/s13054-020-02911-9>
35. Mahmood, N, Azam H, Ali, M, DeBari, V. A, & Khan, M. A (2012). Alveolar-arterial Oxygen Gradient As a Prognostic Indicator in Pulmonary Embolism. *American Journal of Critical Care Medicine*, 185.
36. Manirul Haque, S, Ashwaq, Q, Sarief, A, & Kalam Azad John Mohamed, A (2020). A comprehensive review about SARS-CoV-2. *Future Virology*, 15, 625–648. <https://doi.org/10.2217/fvl-2020-0124>
37. Martínez, G, Casas, D, Bastidas, A, Oliveros, H, Rilla, P, Calderón, W, & Cuervo, F. (2016). Índices de oxigenación como predictores de ventilación mecánica en neumonía a 26000 metros de altitud. *Acta Médica Colombiana*, 41, 169–175. <http://www.scielo.org.co/pdf/amc/v41n3/v41n3a06.pdf>
38. Massachusetts F., Solomon, C. G., Gandhi, R. T., Lynch, J. B., & Del Rio, C (2020). Mild or Moderate COVID-19. *New England Journal of Medicine*, 18, 1757–1766. <https://doi.org/10.1056/NEJMp2009249>
39. Mattar, S, & González, M (2018). Zoonotic emergence of coronavirus: a potential public risk for Latin America. Emergencia zoonótica de coronavirus: un potencial riesgo público para América Latina. *Revista MVZ Córdoba*. <https://doi.org/10.21897/rmvz.1408>
40. McIntosh, K, Hirsch, M, & Bloom, A (2021). Coronaviruses. In *Update. Update*.
41. Méndez Izquierdo, G, García Muñoz, A. I., & Romero Díaz, S. A (2016). Circuito pulmonar, índice arterio-alveolar y gradiente alveolo-arterial de oxígeno previa ventilación mecánica no invasiva. *Investigaciones Andina*, 18(33), 1697–1708.
42. Moammar, M. Q, Azam H. M, Bamoun, A. I., Rashid, A. O, Ismail, M, Khan, M. A, & DeBari, V. A (2008). Alveolar-arterial oxygen gradient, pneumonia severity index and outcomes in patients hospitalized with community acquired pneumonia. *Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology*, 35(9), 1032–1037. <https://doi.org/10.1111/j.1440-1681.2008.04971.x>

43. Morales-Aguirre A M, Márquez-González H, Salazar-Rosalés H, Álvarez-Valencia J. L, Muñoz-Ramírez C M, & Zárate-Castañón, P. (2015). Códice PaO₂/FiO₂ índice de Kirby. Determinación y uso. *El Residente*, 10(2), 88–92
44. Nath Neerukonda, S, & Katneri, U (2020). A Review on SARS-CoV-2 Virology, Pathophysiology, Animal Models, and Anti-Viral Interventions. *Pathogens*. <https://doi.org/10.3390/pathogens9060426>
45. Papazian, L, Aubron, C, Brochard, L, Chiche, J.-D, Combes, A, Dreyfuss, D, Ford, J.-M, Guérin, C, Jaber, S, Mekontso-Dessap, A, Mercat, A, Richard, J.-C, Roux, D, Veillard-Baron, A, & Faure, H (2019). Formal guidelines: management of acute respiratory distress syndrome. *Annals of Intensive Care*, 9(1). <https://doi.org/10.1186/s13613-019-0540-9>
46. Pastrian-Soto, G (2020). Bases Genéticas y Moleculares del COVID-19 (SARS-CoV-2). Mecanismos de Patogénesis y de Respuesta Inmune. *International Journal of Odontostomatology*, 14(3), 331–337. <https://doi.org/10.4067/s0718-381x2020000300331>
47. Patiño, J. (2005). *Gases Sanguíneos. Fisiología de la Respiración e Insuficiencia Respiratoria Aguda* (7th ed). Médica Panamericana
48. Fortmueller, C A, Spinetti, T, Urban, R D, Luedi, M M, & Scheffold, J. C (2021). COVID-19-associated acute respiratory distress syndrome (CARDS): Current knowledge on pathophysiology and ICU treatment – A narrative review In *Best Practice and Research Clinical Anaesthesiology*. Balliere Tindall Ltd <https://doi.org/10.1016/j.bpa.2020.12.011>
49. Ranieri, V. M, Rubenfeld, G D, Thompson, B T, Ferguson, N D, Caldwell, E, Fan, E, Camporota, L, & Sutsky, A S (2012). Acute respiratory distress syndrome: The Berlin definition. *JAMA - Journal of the American Medical Association*, 307(23), 2526–2533. <https://doi.org/10.1001/jama.2012.5669>

50. Rawal, G, Yadav, S, & Kumar, R (2016). Acute respiratory distress syndrome: An update and review *Journal of Translational Internal Medicine*, 6(2), 74–77. <https://doi.org/10.1515/jtim-2016-0012>

51. *Report of the WHO China Joint Mission on Coronavirus Disease 2019*. (2020). <https://www.who.int/docs/default-source/coronavirus/who-china-joint-mission-on-covid-19-final-report.pdf>

52. Shalaby, A, Khalafallah, Q, Galal, M, Assal, H H, & Ahmed, N (2016). Correlation between serum lactate and other oxygenation indices as a predictor of outcome in respiratory ICU patients. *Egyptian Journal of Chest Diseases and Tuberculosis*, 65(3), 695–700. <https://doi.org/10.1016/j.ejcd.2016.04.010>

53. Sohrabi, C, Alsafi, Z, O'Neill, N, Khan, M, Kerwan, A, Al-Jabir, A, Iosifidis, C, & Agha, R (2020). World Health Organization declares global emergency: A review of the 2019 novel coronavirus (COVID-19). In *International Journal of Surgery* (Vol. 76, pp. 71–76). Elsevier Ltd <https://doi.org/10.1016/j.ijsu.2020.02.034>

54. Tamburro, R F., Bugnitz, M C, & Sidham, G L (1991). *Aveolar-arterial oxygen gradient as a predictor of outcome in patients with nonneonatal pediatric respiratory failure*.

55. Theodore, A (2020). *Measures of oxygenation and mechanisms of Hypoxemia*. <https://www.uptodate.com/content/measures-of-oxygenation-and-mechanisms-of-hypoxemia>

56. Vecchi, T, Oliveira Filho, C M de, Berger, M, Saad, M P, Salvador, P. A, Arizelli, L B, Giveldaro, P. C de F., Butzke, M, Zappellini, R de S, Seligman, B G dos S, & Seligman, R (2020). A predictive score for COVID-19 diagnosis using clinical, laboratory and chest image data. *Brazilian Journal of Infectious Diseases*, 24(4), 343–348. <https://doi.org/10.1016/j.bjid.2020.06.009>

57. Vincent, J. L, Moreno, R, Takala, J., Willatts, S, De Mendonça, A, Bruining, H, Reinhart, C K, Suter, P. M, & Thijs, L G (1996). The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure. *Intensive Care Medicine*, 22(7), 707–710. <https://doi.org/10.1007/BF01709751>

58. Vincent, Jean Louis, De Mendonça, A, Cantraine, F., Moreno, R, Takala, J., Suter, P. M, Sprung, C L, Colardyn, F., & Becher, S (1998). Use of the SOFA score to assess the incidence of organ dysfunction/failure in intensive care units: Results of a multicenter, prospective study. In *Critical Care Medicine* (Vol. 26, Issue 11, pp 1793–1800). Lippincott Williams and Wilkins. <https://doi.org/10.1097/00003246-199811000-00016>
59. Wagner, P. D (2015). The physiological basis of pulmonary gas exchange: Implications for clinical interpretation of arterial blood gases. *European Respiratory Journal*, 45(1), 227–243. <https://doi.org/10.1183/09031936.00039214>
60. Walls, A C, Park, Y. J., Tortoriello, M A, Wall, A, McGuire, A T., & Veale, D (2020). Structure, Function, and Antigenicity of the SARS-CoV-2 Spike Glycoprotein. *Cell*, 181(2), 281-292 e6. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.02.058>
61. Wang, C, Horby, P. W, Hayden, F. G, & Gao, G F. (2020). A novel coronavirus outbreak of global health concern. In *The Lancet* (Vol. 395, Issue 10223, pp. 470–473). Lancet Publishing Group. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30185-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30185-9)
62. Wang, D, Hu, B, Hu, C, Zhu, F, Liu, X, Zhang, J., Wang, B, Xiang, H, Cheng, Z, Xiong, Y., Zhao, Y., Li, Y., Wang, X, & Peng, Z (2020). Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA | Original Investigation | Caring for the Critically Ill Patient*. *JAMA*, 323(11), 1061–1069. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.1585>
63. Wasson, J. H, Sox, H C, Neff, R K, & Goldman, L (1985). Clinical Prediction Rules: Applications and Methodological Standards. *The New England Journal of Medicine*, 313(13), 793–799. <https://doi.org/10.1056/NEJM198509263131306>
64. Wood, L, Hall, J., & Schmidt, G (1998). The Pathophysiology and Differential Diagnosis of Acute Respiratory Failure. In *Principles of Critical Care*. McGrawHill.

66. Wood, & Schmidt. (1992). Classification of Acute Respiratory Failure In *Principles of Critical Care*. McGrawHill.
67. Wu, C, Chen, X, Cai, Y., Jia an Xia ;, Zhou, X, Xu, S, Huang, H, Zhang, L, Zhou ; Xia, Du, C, Zhang, Y., Song, J., Wang, S, Chao, Y., Yang, Z, Xu, J., Zhou ; Xin, Chen ; Dechang, 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 Supplemental content. *JAMA Intern Med*, 180(7), 934–943. <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2020.0994>
68. Zepeda, E M, Heriberto, J., Guillén, R, Guerrero, A V., Alfredo, C, Martín, G, Corrales Brenes, E J., & Cruz, A S (2016). *Validación de la “escala evaluación de fallo orgánico secuencial” (SOFA) con modificación del comportamiento cardiovascular en la Unidad de Terapia Intensiva del Hospital San Ángel Inn Universidad.*
69. 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, 1054–1062. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30566-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30566-3)