

**Rendimiento de la deuda de oxígeno (DEOx) para mortalidad a 28 días y falla orgánica múltiple en pacientes con COVID-19.**

**Oxygen debt (DEOx) yield for 28-day mortality and multiple organ failure in patients with COVID-19.**

Tipo de Manuscrito: Investigación Original

Listado completo de Autores: Perez-Garzon, Michel; Universidad de La Sabana Campus del Puente del Común y Fundación Clínica Shaio, Cuidado Critico. Poveda-Henao, Claudia; Fundación Clínica Shaio, Cuidado Critico y Cardiología. Bastidas-Goyes, Alirio; Universidad de La Sabana Campus del Puente del Común, Neumología y Msc Epidemiologia Clínica.

Categoría: COVID-19, Critical care, Mortality

Michel Perez Garzon

Asesor:

Alirio Rodrigo Bastidas Goyes

Universidad de La Sabana

2023

## Contenido

<b>Resumen</b> .....	3
<b>Introducción</b> .....	4
<b>Materiales y métodos</b> .....	4
<b>Tipo de estudio</b> .....	4
<b>Población de estudio</b> .....	4
<b>Variables de estudio</b> .....	5
<b>Tamaño de muestra</b> .....	5
<b>Análisis estadístico</b> .....	5
<b>Resultados</b> .....	6
<b>Características de la Población estudio</b> .....	6
<b>Hallazgos de valores de DEOx en análisis multivariado</b> .....	6
<b>Rendimiento de mortalidad a 28 días y FOM del APACHE II, SOFA, 4C y DEOx</b> .....	6
<b>Discusión</b> .....	7
<b>Conclusión</b> .....	8
<b>Información del suplemento</b> .....	8
<b>Archivos adicionales:</b> .....	8
<b>Agradecimientos</b> .....	8
<b>Contribuciones de los autores</b> .....	9
<b>Financiación</b> .....	9
<b>Disponibilidad de datos y materiales</b> .....	9
<b>Declaraciones</b> .....	9
<b>Aprobación ética</b> .....	9
<b>Consentimiento para publicación</b> .....	9
<b>Conflicto de intereses</b> .....	9
<b>Correspondencia del Autor</b> .....	9
<b>Bibliografía</b> .....	10
<b>Tabla</b> .....	15
<b>Figura</b> .....	19

Estudio Original

## **Rendimiento de la deuda de oxígeno (DEOx) para mortalidad a 28 días y falla orgánica múltiple en pacientes con COVID-19.**

Perez-Garzon Michel a,b, Poveda-Henao Claudia a,b,c Bastidas-Goyes Alirio a,

### **Detalles del autor**

- a. School of Medicine, Universidad de La Sabana. Chía Cundinamarca. Colombia.
- b. Critical Medicine and Intensive Care, Msc Mechanical Ventilation and Respiratory Support, Department of Investigation, Fundación Clínica Shaio. Bogotá DC. Colombia.
- c. Clinical Cardiology, Intensive Care Department, Fundación Clínica Shaio. Bogotá DC. Colombia.

### **Resumen**

**Antecedente:** La meta principal de paciente crítico es mantener una adecuada DO<sub>2</sub> a los tejidos, evitando la DEOx como indicador de DO<sub>2</sub> crítico. El objetivo de este estudio es determinar la validez del DEOx a través de un cálculo cuantitativo indirecto para predecir FOM y mortalidad a 28 días en pacientes admitidos en UCI por infección por SARS-CoV-2 en relación al APACHE II, SOFA y 4C Score.

**Métodos:** Estudio cohorte retrospectiva de pacientes con infección por SARS-CoV-2 admitidos en UCI entre el 2020 y 2021. Se calcularon al ingreso a UCI los scores de Acute Physiology and Chronic Health Evaluation (APACHE II), Sequential Organ Failure Assessment (SOFA) y 4C mortality comparando su precisión para predecir mortalidad a 28 días y FOM con el DEOx.

**Resultados:** Se incluyeron 708 pacientes, con una tasa de mortalidad del 44,4% (n = 315), de los cuales 72,5% eran hombres con un valor de DEOx 11,16 mlO<sub>2</sub>/kg. La edad promedio fue de 58,7 (DE 14,51) años. El análisis multivariado se relaciona de manera independiente el DEOx para mortalidad, así como la intubación con OR de 8,69 (IC del 95%, 4.28 – 17.62) y lesión renal de 3,35 (IC del 95%, 2.40 – 4.68), y por cada punto de aumento de la creatinina el riesgo de FOM aumento con OR de 4.1 (IC del 95%, 1.87 – 8.98). Para determinar la precisión de las puntuaciones se realizó un análisis ACOR con una discriminación débil y comportamiento similar para los desenlaces primarios. La escala más precisa para mortalidad y FOM fueron el 4C con un AUC de 0.683 (IC del 95%, 0.64 – 0.72) y APACHE II con un AUC de 0,814 (IC del 95%, 0,77 - 0,85), mientras que el ACOR de DEOx fue 0,612 (IC del 95%, 0,57 – 0,65) y 0.646 (IC del 95%, 0.57 – 0.71) respectivamente.

**Conclusiones:** La DEOx como predictor de FOM y mortalidad a 28 días en paciente críticamente enfermo con SARS CoV 2 fue similar a los scores de APACHE II, SOFA y 4C. La correlación del DEOx con estas escalas puede ser útil para realizar intervenciones tempranas en el paciente crítico.

**Palabras clave:** Cuidado crítico, Mortalidad, Deuda de oxígeno, SOFA, APACHE II, escalas, Falla orgánica múltiple.

**Key words:** Critical care, Mortality, Oxygen debt, SOFA, APACHE II, 4C, Scores, FOM.

## **Introducción**

La enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19) se ha extendido por todo el mundo desde su brote inicial en Wuhan China en diciembre de 2019 (1), con una tasa de mortalidad global del 5% (2). Observándose formas clínicas graves que requieren manejo en unidad de cuidado intensivo (UCI) (3), y que cursan con síndrome de dificultad respiratoria del adulto (SDRA) y/o falla orgánica múltiple (FOM) (4), resaltando la importancia de la UCI en la valoración, estabilización y manejo de estos pacientes durante la pandemia.

Una de las metas principales de la atención de pacientes en UCI, es mantener una adecuada entrega de oxígeno (DO<sub>2</sub>) a los tejidos que permita una producción suficiente de energía celular para garantizar un funcionamiento orgánico adecuado; en otras palabras, corregir la deuda de oxígeno (DEOx) que se genera durante condiciones críticas para mantener los procesos celulares básicos que permita al paciente sobrevivir (5). El concepto DEOx es usado de manera habitual en la UCI, para indicar un cambio de metabolismo aerobio a anaerobio (6,7), pero su utilidad clínica no está totalmente clara (5), siendo una herramienta poco utilizada y en muchos lugares un “termino olvidado”. No obstante, en estudios de choque hemorrágico (8,9) y estados postoperatorios (10,11), la DEOx ha mostrado una correlación con desenlaces clínicos de FOM y mortalidad (11, 12).

En pacientes con infección por SARS-CoV-2 (*Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2*) grave puede existir un déficit en el consumo de oxígeno (VO<sub>2</sub>) (6) y amplia variabilidad en la condición clínica del paciente, la medición de DEOx no se ve alterada por factores como la edad, superficie corporal y temperatura (8,13), pudiendo ser utilizada como una herramienta pronóstica en estos pacientes. La DEOx tiene un cálculo sencillo y reproducible que indica el DO<sub>2</sub> crítico en reposo (13,14), calculado a partir de ecuaciones donde se utilizan los niveles de lactato y base exceso (BE) obtenida a partir de los gases arteriales (8,13); la DEOx no está incluido en scores pronósticos generales como el SOFA Score (*Sequential Organ Failure Assessment score*) (14), APACHE II Score (*Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II*) (15), ni en puntajes específicos para COVID-19 como el 4C (16), lo que abre la posibilidad a que este valor pueda generar información adicional, útil y complementaria a la que brindan estos puntajes. Sin embargo, la DEOx no se ha estudiado de manera amplia y confiable en pacientes con COVID-19 gravemente enfermos, el objetivo de este estudio es determinar la validez del DEOx a través de un cálculo cuantitativo indirecto para predecir FOM y mortalidad a 28 días en pacientes admitidos a UCI.

## **Materiales y métodos**

### **Tipo de estudio**

Se realizó un estudio de cohorte retrospectiva evaluando pacientes admitidos en UCI con diagnóstico de infección por SARS-CoV-2, en la Fundación Clínica Shaio de Bogotá D.C, Colombia, entre el 26 de marzo de 2020 hasta 02 de agosto de 2021.

### **Población de estudio**

Se ingresaron sujetos mayores de 18 años de edad con diagnóstico molecular (RT-PCR) por hisopado nasofaríngeo o secreción respiratoria para infección por SARS-CoV-2, con indicación de ingreso a UCI por requerimiento de soporte vasopresor, ventilación mecánica o ambas; se incluyeron los sujetos con información clínica completa en el sistema de información [EPIMED Monitor Data base®] (17) durante todo el periodo de atención, y que se les pudiera calcular el puntaje de APACHE II (15), SOFA (14), 4C Score (16, 18) y DEOx (5, 19); los datos de mortalidad fueron extraídos de las notificaciones en los registros de defunción. Se excluyeron pacientes que fallecieran en las

primeras 6 horas de su ingreso a UCI, datos de gases arteriales no confiables o de toma venosa, falla hepática o renal crónica en estado terminal a su ingreso, estatus convulsivo, intoxicación por salicilatos, alcohol o cetoacidosis diabética.

### **Variables de estudio**

Se estudiaron características sociodemográficas, comorbilidades con el índice de Charlson (20), variables clínicas de ingreso incluidos signos vitales, hallazgos paraclínicos y radiológicos. Se realizó el cálculo del puntaje APACHE II, SOFA y 4C según lo recomendado por sus estudios originales en las primeras 24 horas de ingreso (Anexo 1 – Calculó el APACHE II, SOFA y 4C), la DEOx fue calculada a través de lo expuesto por Dunham et al (5) que relaciona el lactato y la base exceso a través de la fórmula:  $DEOx = 6.322 (\text{Lactato}) - 2.311 (\text{BE}) - 9.013$ . La falla orgánica múltiple fue definida como un SOFA mayor de 4 puntos que persiste por más de 24 horas o el aumento de un punto con relación a el SOFA de base (18). Además, se analizó los días de estancia en UCI, la presencia delirium, arritmias, lesión renal aguda por los criterios de AKIN (Acute Kidney Injury Network) (21), intubación orotraqueal, requerimiento de ventilación mecánica, soporte vasopresor y oxigenación con membrana extracorpórea (ECMO).

Los datos obtenidos fueron revisados por el equipo investigador verificando que se cumplieran los criterios de ingreso de cada uno los sujetos, que no existieran datos inconsistentes o errores en los cálculos de los puntajes de gravedad.

### **Tamaño de muestra**

Para calcular el tamaño de la muestra se utilizó la ecuación propuesta de Obuchowsky (22) para el cálculo de un intervalo de confianza para pruebas diagnósticas, y los datos de validez de los estudios de Vincent et al. para SOFA (14), Knaus et al. para APACHE II (15), Knight et al. para 4C (16, 17), los cuales reportan una sensibilidad entre el 70 al 90% y una especificidad de 80 al 90%, de estos puntajes para el desenlace de mortalidad. Para un nivel de confianza del 95%, una potencia del 90%, una proporción de muerte 20% (16), un error alfa de 0,05 y una precisión del 10, se requería un total mínimo de 406 Sujetos.

### **Análisis estadístico**

Las variables cualitativas se informaron en frecuencias y porcentajes, mientras que las variables cuantitativas se resumieron en medianas y rangos intercuartílicos (IQR) si su distribución era normal, y en media y desviación estándar (DE) si su distribución no cumplía con los parámetros de normalidad evaluados por la prueba de Shapiro-Wilk. Se realizó un análisis bivariado entre los vivos y muertos a 28 días comparando las variables cuantitativas con la prueba t de student o U de Mann-Whitney de acuerdo con su distribución, mientras las variables cualitativas se compararon utilizando la prueba de Chi-cuadrado. Se realizó un análisis multivariado de regresión logística para variables desenlace de mortalidad a 28 días y desarrollo de falla orgánica múltiple, se incluyeron para este análisis las variables cuya p en el análisis bivariado era  $<0.2$  (23, 24) y las variables en las cuales se considerada tuvieran plausibilidad biológica con el desenlace. La fuerza de asociación de cada variable estudiada con los resultados propuestos se estimó calculando la relación de probabilidades (OR) y la relación de probabilidad ajustada (AOR) usando un modelo de regresión logística. Mediante el uso de las puntuaciones obtenidas de APACHE II, SOFA, 4C y DEOx, se calculó la sensibilidad, la especificidad, el valor predictivo positivo (VPP), el valor predictivo negativo (VPN), razón de verosimilitud positiva (LR+) y razón de verosimilitud negativa (LR-) y las respectivas áreas bajo la curva COR (ACOR) con su respectivo intervalo de confianza del 95%. Finalmente, los ACOR de las diferentes puntuaciones y del DEOx se compararon con la prueba DeLong ajustado por Bonferroni.

Se considero un valor de  $p < 0,05$  estadísticamente significativo. El análisis estadístico fue realizado en STATA (Versión 17.0, Stata corp, College Station, Texas, USA) con licencia para su uso.

## **Resultados**

1116 pacientes fueron admitidos en UCI durante el período de estudio, de los cuales no cumplían criterios de ingreso 408 pacientes, ingresando al análisis final 708 sujetos, donde 315 (44%) fallecieron mostrando un valor promedio de DEOx de 11,16 mlO<sub>2</sub>/kg. En la figura 1 se muestra el flujo de ingreso de sujetos al estudio.

## **Características de la Población estudio**

La edad media de los pacientes fue de 58,7 años (de: 14,51), el 71,7% (508/708) eran hombres, con una distribución similar para el peso y días de estancia en UCI. Las comorbilidades más prevalentes fueron la hipertensión arterial 48,7% y diabetes mellitus 29,4%. Se encontró una relación significativa entre mortalidad y las variables de edad, IMC, hipertensión, diabetes mellitus, dislipidemia, Glasgow, PCR, nivel de plaquetas, albumina, potasio, LDH. En la Tabla 1 resume las características basales de la población y su relación con mortalidad.

La gasometría como los scores pronósticos presentan diferencias estadísticamente significativas entre los pacientes que fallecieron y los sobrevivientes. Así mismo, condiciones clínicas como la lesión renal aguda, el delirium, la presencia de arritmias, necesidad de soporte vasopresor, requerimiento de intubación orotraqueal se relacionaron con una mayor mortalidad. En la tabla 2 se resumen las variables gasométricas, scores de severidad y condiciones clínicas relacionadas con mortalidad.

## **Hallazgos de valores de DEOx en análisis multivariado**

En el análisis multivariado las variables relacionadas de manera independiente con los desenlaces estudiados se muestran en la Tabla 3, la DEOx mostró una relación estadísticamente significativa como variable independiente para mortalidad a 28 días y FOM. En el caso de mortalidad a 28 días las variables con mayor OR fueron para intubación OR 8,69 (IC del 95%, 4.28 – 17.62;  $p < 0.001$ ), para DEOx fue 1,01 (IC del 95%, 1.00 – 1.02;  $p < 0,001$ ) y para lesión renal fue 3,35 (IC del 95%, 2.40 – 4.68;  $p < 0.001$ ). Mientras en el caso de FOM, la variable con el mayor OR fue para la creatinina con 4.1 (IC del 95%, 1.87 – 8.98;  $p < 0.001$ ).

## **Rendimiento de mortalidad a 28 días y FOM del APACHE II, SOFA, 4C y DEOx**

Las ACOR del APACHE II para mortalidad a 28 días y FOM fue 0,675 (IC del 95%, 0.63 – 0.71) y 0.814 (IC del 95%, 0.77 – 0.85) respectivamente, para el puntaje 4C fue de 0,683 (IC del 95%, 0.64 – 0.72) para muerte y 0.625 (IC del 95%, 0.56 – 0.69) para FOM y para SOFA de 0.648 (IC del 95%, 0.60 – 0.68) para mortalidad a 28 días. Mientras que el ACOR de la DEOx fue 0,612 (IC del 95%, 0.57 – 0.65) para muerte y 0.646 (IC del 95%, 0.57 – 0.71) para FOM; la prueba DeLong comparativa de estas áreas para el desenlace de mortalidad fue  $p=0.0228$  (Ajuste bonferroni  $p < 0.006$ ) y para el desenlace de FOM fue de  $p < 0001$  (Ajuste Bonferroni  $p=0.016$ ). La sensibilidad para mortalidad del SOFA fue más alta de 94% y la especificidad para el APACHE II de 42.5%. Por otro lado, para FOM el DEOx tiene mayor sensibilidad 77.2% y el APACHE II especificidad 75.3%. En la tabla 4 y figuras 2 y 3 se muestran los resultados del rendimiento de cada score incluido BE y lactato con relación a la mortalidad a 28 días y FOM.

## Discusión

En nuestro estudio, la DEOx muestra una capacidad predictiva débil como variable única (25, 26), para la predicción de mortalidad a los 28 días para pacientes con infección por SARS-CoV-2 en la unidad de cuidado intensivo, similar a la encontrada con los puntajes APACHE II, SOFA y 4C. Para la predicción de FOM el puntaje de APACHE II mostró el mejor rendimiento discriminatorio. La DEOx fue elevada entre los sujetos que desarrollaron FOM y fallecieron. La mayoría de pacientes evaluados fueron adultos mayores con comorbilidades, hipoxemia moderada a severa en quienes el requerimiento de soporte ventilatorio y lesión renal fueron las variables que se asociaron con mayor mortalidad.

El aumento de DEOx se ha relacionado con mayor requerimiento de ventilación mecánica invasiva en sujetos con COVID-19, aumento de mortalidad en estados posoperatorios y sepsis (10, 27, 28), Shoemaker et al. en una cohorte de pacientes de alto riesgo llevados a cirugía encontraron una deuda de oxígeno en promedio de 33.5 (DE 36.9) en no sobrevivientes Vs una DEOx en promedio menor a 27 en los sobrevivientes (10, 11); Ge H et al. describe que a medida que aumenta la DEOx en el tiempo, hay un mayor riesgo de ventilación mecánica invasiva en pacientes con COVID-19. Un valor de DEOx entre 30 a 50 mlO<sub>2</sub>/kg tiene un HR de 3.79 (2.57 – 16.93) para el requerimiento de ventilación mecánica invasiva y si es mayor a 50 mlO<sub>2</sub>/kg un HR de 10.45 (1.28 – 85.37) (29). Marik et al. reportan un aumento en la mortalidad en pacientes con sepsis severa que presentaban un DEOx elevado (30). En nuestra población se encontró una diferencia 3.37 mlO<sub>2</sub>/kg entre de DEOx entre los sujetos sobrevivientes Vs los que no, lo que sugiere que niveles elevados de esta medición pueden ser utilizados para el reconocimiento de pacientes con riesgo de mortalidad por infección por SARS-CoV-2 y otras condiciones médicas.

La DEOx es la diferencia entre el lactato y la base exceso (5), valores mayores de 3.78 mlO<sub>2</sub>/kg pueden ser indicador de alteración del metabolismo celular asociados a disminución del pH, que puede llevar a FOM y muerte. La interrelación entre el DEOx y el pH se conoce como el DO<sub>2</sub> crítico (31). La DEOx al evaluar en su fórmula los niveles del lactato y de base exceso puede superar los problemas en la evaluación pronóstica de los pacientes críticamente enfermos cuando se utiliza los niveles de lactato o de base exceso de forma independiente. Schork et al. evaluaron de manera simultánea la BE, el pH y el lactato en UCI sin encontrar que estas variables explicaran de manera individual la mortalidad (32); no obstante, la asociación entre la BE y el lactato, mejora la predicción de mortalidad (5), con una mejor apreciación del metabolismo anaerobio generado por la deuda de oxígeno y no por factores que pueden modificar los valores del lactato y BE de manera independiente como puede ser el estatus convulsivo, disfunción hepática, trastornos hidroelectrolíticos, disfunción renal, entre otros (33, 34). Tener una herramienta que de manera específica indique la alteración del metabolismo celular en pacientes críticamente enfermos puede orientar sobre el manejo de los mismo (35, 36), adicionalmente el cálculo del DEOx puede ser realizado de manera sencilla a la cabecera del paciente (44).

Los puntajes de APACHE II, SOFA y 4C mostraron una asociación independiente con la mortalidad, situación que ha sido ampliamente documentada en la literatura médica (14, 15, 16), un APACHE II mayor 15 se relaciona de manera significativa con mortalidad (45), reportándose en la literatura ACOR de este score entre 0.745 a 0.825 para desenlace fatal (46, 47), un SOFA mayor o igual a 4 se relacionada con FOM (48), y las áreas reportadas de este puntaje para mortalidad se encuentran entre 0.679 a 0.814, (46, 47), en nuestro estudio las ACOR de APACHE II, SOFA y del puntaje 4C exclusivo para pacientes con SARS-CoV-2 mostraron un rendimiento menor a lo reportado en la literatura (14, 15, 16), todas las ACOR de estos puntajes mostraron un rendimiento mayor a la

obtenida de DEOx; sin embargo, hay que tener en cuenta que estos puntajes evalúan un mayor número de variables lo que aumentar su rendimiento predictivo. Adicionalmente, si se toma en cuenta los puntos de discriminación para calificar un valor de área bajo la curva ROC de excelente, aceptable, débil y sin capacidad predictiva tanto los puntajes obtenidos como el DEOx entrarían como predictores débiles con el desenlace de mortalidad (25, 26). Resultados diferentes se encontraron al predecir FOM donde el APACHE II mostró un rendimiento superior al puntaje 4C y DEOx, siendo necesario en la interpretación de estas herramientas el contexto clínico del paciente y el desenlace de predicción buscado.

La población de nuestro estudio donde se evaluó el DEOx y el APACHE II, SOFA y 4C, fue de adultos mayores con alta frecuencia de comorbilidad, características similares a la población críticamente enferma donde se han validado la mayoría de escalas pronosticas (46), y donde la mortalidad por COVID-19 fue similar a lo reportado en la literatura la cual se encuentra en estos pacientes entre 25 al 55% (49, 50). El sexo masculino, la dislipidemia, la hipercalemia, la lesión renal, intubación orotraqueal se relacionaron con mortalidad; la creatinina, bilirrubinas, PaCO<sub>2</sub> y DEOx fueron variables independientes relacionadas con FOM, las cuales habitualmente se relacionan con peores desenlaces en pacientes críticamente enfermos (51, 52, 53, 54).

Existen varias limitaciones en nuestro estudio, al ser retrospectivo hay riesgo de sesgo de información ya que se depende de la calidad de los registros, no obstante, el programa de información utilizado por la institución tiene una amplia recolección de variables que se hace de manera concurrente por personal médico entrenado por el grupo de investigación (55, 56). El tiempo de la toma de gases arteriales y evaluación del paciente pudo variar por diferentes circunstancias en la evaluación del paciente como médico o quirúrgico, sin embargo, se consideró para el análisis los datos de gases más cercanos a la fase inicial del deterioro clínico del paciente con infección por COVID-19 donde existe un mayor rango de replicación viral (57). Con los resultados obtenidos son necesarios estudios que validen la DEOx y la utilización en conjunto con los puntajes de riesgo y DEOx en diferentes poblaciones de pacientes críticamente enfermos.

## **Conclusión**

La DEOx como predictor de FOM y mortalidad a 28 días en paciente críticamente enfermo con SARS CoV 2 fue similar a los scores de APACHE II, SOFA y 4C. La correlación del DEOx con estas escalas puede ser útil para realizar intervenciones tempranas en el paciente crítico.

## **Información del suplemento**

### **Archivos adicionales:**

Suplemento Calculó de la muestra del APACHE II, SOFA y 4C

## **Agradecimientos**

Agradecemos a la Fundación Clínica Shaio por poner a disposición sus recursos tecnológicos para desarrollar la recolección de datos en poco tiempo. También a la Universidad de la Sabana por todo el apoyo y asesoramiento metodológico realizado; Y el personal de salud implicados en la atención de pacientes con infección por SARS-CoV-2 que ayudaron al manejo de la pandemia en nuestro país, así como los investigadores involucrados en este trabajo.



## **Contribuciones de los autores**

Perez-Garzon Michel tuvo pleno acceso a todos los datos del estudio y se responsabiliza de la integridad de los datos y precisión del análisis estadístico. Perez-Garzon Michel y Bastidas-Goyes Alirio participaron en la pregunta de investigación y fueron responsables de redactar la versión inicial del manuscrito, así como el análisis estadístico. Perez-Garzon Michel y Poveda-Henao Claudia fueron los responsables de crear la base de datos. Bastidas-Goyes Alirio y Perez-Garzon Michel participaron en la corrección del manuscrito. Poveda-Henao Claudia y Bastidas-Goyes Alirio evaluaron críticamente durante la preparación del manuscrito y revisaron todas las versiones del manuscrito.

## **Financiación**

No se recibió financiación para la realización, desarrollo y análisis del trabajo ni los datos.

## **Disponibilidad de datos y materiales**

El conjunto de datos utilizados y/o analizados durante el estudio están disponibles del autor de correspondencia a pedido razonable.

## **Declaraciones**

### **Aprobación ética**

El estudio fue aprobado por el Comité de Ética de la Fundación Clínica Shaio, Bogotá D.C, Colombia (Código # DIB 47.1) y comité de investigación de la Universidad de La Sabana, realizado de acuerdo con la Declaración de Helsinki modificada, renunciando al consentimiento informado según la naturaleza retrospectiva de acuerdo a los reglamentos locales. Siguiendo las pautas de “Fortalecimiento de la elaboración de informes de estudios observacionales en epidemiología (STROBE)” para estudios observacionales de cohorte (58).

### **Consentimiento para publicación**

No aplica

### **Conflicto de intereses**

El autor declara que no existe ningún conflicto de interés que puedan interferir con algún tipo de duda sobre la calidad o interpretación de los resultados.

### **Correspondencia del Autor**

Michel Perez Garzon, MD, MB, Medicina Crítica y Cuidado Intensivo, Departamento de investigación, Departamento de Cuidado Intensivo. Email: [michelpega@unisabana.edu.co](mailto:michelpega@unisabana.edu.co), [michel.perez@shaio.org](mailto:michel.perez@shaio.org). Fundación Clínica Shaio, Dg 115ª # 70c-75, Bogotá D.C; Colombia, teléfono: +57(1)5938210. Código Postal 111176.

**Abreviatura:** Enfermedad por coronavirus 19 (COVID-19), Deuda de oxígeno (DEOx), Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II (APACHE II), Sepsis related Organ Failure Assessment (SOFA), Unidad de cuidados intensivos (UCI), Síndrome respiratorio agudo severo por coronavirus tipo 2 (SARS-CoV-2), Falla orgánica múltiple (FOM), característica operativa del receptor (ROC), área bajo la curva (AUC), Síndrome de dificultad respiratoria del adulto (SDRA), Entrega de oxígeno (DO<sub>2</sub>), Consumo de oxígeno (VO<sub>2</sub>), Base exceso (BE), Acute Kidney Injury Network (AKIN), Oxigenación con membrana extracorpórea (ECMO), Rangos intercuartílicos (IQR), Desviación

estándar (DS), relación de probabilidades o odds-ratios (OR), Relación de probabilidad ajustada (AOR), Valor predictivo positivo (VPP), Valor predictivo negativo (VPN), Razón de verosimilitud positiva (LR+), Razón de verosimilitud negativa (LR-), Índice de masa corporal (IMC), Lactato deshidrogenasa (LDH), Enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) e Intervalos de confianza (IC).

## **Bibliografía**

1. 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. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA*. 2020 Mar 17;323(11):1061-1069. doi: 10.1001/jama.2020.1585.
2. Alhazzani W, Møller MH, Arabi YM, Loeb M, Gong MN, Fan E, Oczkowski S, Levy MM, Derde L, Dzierba A, Du B, Aboodi M, Wunsch H, Cecconi M, Koh Y, Chertow DS, Maitland K, Alshamsi F, Belley-Cote E, Greco M, Laundry M, Morgan JS, Kesecioglu J, McGeer A, Mermel L, Mammen MJ, Alexander PE, Arrington A, Centofanti JE, Citerio G, Baw B, Memish ZA, Hammond N, Hayden FG, Evans L, Rhodes A. Surviving Sepsis Campaign: guidelines on the management of critically ill adults with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *Intensive Care Med*. 2020 May;46(5):854-887. doi: 10.1007/s00134-020-06022-5.
3. Zhu N, Zhang D, Wang W, Li X, Yang B, Song J, Zhao X, Huang B, Shi W, Lu R, Niu P, Zhan F, Ma X, Wang D, Xu W, Wu G, Gao GF, Tan W; China Novel Coronavirus Investigating and Research Team. A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med*. 2020 Feb 20;382(8):727-733. doi: 10.1056/NEJMoa2001017.
4. Chen N, Zhou M, Dong X, Qu J, Gong F, Han Y, Qiu Y, Wang J, Liu Y, Wei Y, Xia J, Yu T, Zhang X, Zhang L. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet*. 2020 Feb 15;395(10223):507-513. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30211-7.
5. Dunham CM, Siegel JH, Weireter L, Fabian M, Goodarzi S, Guadalupi P, et al. Oxygen debt and metabolic acidemia as quantitative predictors of mortality and the severity of the ischemic insult in hemorrhagic shock. Vol. 19, *Critical Care Medicine*. 1991. p. 231–43.
6. Bassett, David R., Jr. Scientific contributions of A. V. Hill: exercise physiology pioneer. *J Appl Physiol* 93: 1567–1582, 2002; doi 10.1152/jap-physiol.01246.2001.
7. Krogh A, Lindhard J. The changes in respiration at the transition from work to rest. *J Physiol*. 1920;53(6):431–9.
8. Siegel JH, Fabian M, Smith JA, Kingston EP, Steele KA, Wells MR. Oxygen debt criteria quantify the effectiveness of early partial resuscitation after hypovolemic hemorrhagic shock. *J Trauma*. 2003;52(5):862–80.
9. Rixen D, Siegel JH. Bench-to-bedside review: oxygen debt and its metabolic correlates as quantifiers of the severity of hemorrhagic and post-traumatic shock. *Crit Care*. 2005 Oct 5;9(5):441-53. doi: 10.1186/cc3526.
10. Shoemaker WC, Appel PL, Kram HB. Tissue oxygen debt as a determinant of lethal and nonlethal postoperative organ failure. Vol. 16, *Critical Care Medicine*. 1988. p. 1117–20.
11. Shoemaker WC, Appel PL, Kram HB. Role of oxygen debt in the development of organ failure sepsis, and death in high-risk surgical patients. *Chest*. 1992 Jul;102(1):208-15. doi: 10.1378/chest.102.1.208.
12. Crowell JW, Smith EE. Oxygen Deficit and Irreversible Hemorrhagic Shock. *Am J Physiol*.

- 1964;206:313–6.
13. Convertino VA, Lye KR, Koons NJ, Joyner MJ. Physiological comparison of hemorrhagic shock and  $\dot{V}O_2\text{max}$ : A conceptual framework for defining the limitation of oxygen delivery. *Experimental Biology and Medicine*. 2019;244(8):690-701. doi:10.1177/1535370219846425
  14. Vincent JL, de Mendonça A, Cantraine F, Moreno R, Takala J, Suter PM, Sprung CL, Colardyn F, Blecher S. Use of the SOFA score to assess the incidence of organ dysfunction/failure in intensive care units: results of a multicenter, prospective study. Working group on "sepsis-related problems" of the European Society of Intensive Care Medicine. *Crit Care Med*. 1998 Nov;26(11):1793-800. doi: 10.1097/00003246-199811000-00016.
  15. Knaus WA, Draper EA, Wagner DP, Zimmerman JE. APACHE II: a severity of disease classification system. *Crit Care Med*. 1985 Oct;13(10):818-29.
  16. Knight S R, Ho A, Pius R, Buchan I, Carson G, Drake T M et al. Risk stratification of patients admitted to hospital with covid-19 using the ISARIC WHO Clinical Characterisation Protocol: development and validation of the 4C Mortality Score *BMJ* 2020; 370 :m3339 doi:10.1136/bmj.m3339
  17. Zampieri FG, Soares M, Borges LP, Salluh JIF, Ranzani OT. The Epimed Monitor ICU Database®: a cloud-based national registry for adult intensive care unit patients in Brazil. *Rev Bras Ter Intensiva*. 2017 Oct-Dec;29(4):418-426. doi: 10.5935/0103-507X.20170062.
  18. Morello F, Bima P, Giamello JD, Baricocchi D, Risi F, Vesan M, Pivetta EE, DE Stefano G, Chiarlo M, Veglia S, Schivazappa G, Mengozzi G, Lauria G, Podio S, Nazerian P, Aprà F, Ferreri E, Lupia E; CODED Study Investigators. A 4C mortality score based dichotomic rule supports Emergency Department discharge of COVID-19 patients. *Minerva Med*. 2022 Feb 22. doi: 10.23736/S0026-4806.21.07779-X.
  19. JG. Mohler, BW. Armstrong, (1973) The oxygen deficit and debt for normal and non-athletic men, *Respiration Physiology*, Vol 17, Issue 2, Pages 248-262, [https://doi.org/10.1016/0034-5687\(73\)90066-2](https://doi.org/10.1016/0034-5687(73)90066-2).
  20. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis*. 1987;40(5):373-83. doi: 10.1016/0021-9681(87)90171-8.
  21. Cruz DN, Ricci Z, Ronco C. Clinical review: RIFLE and AKIN--time for reappraisal. *Crit Care*. 2009;13(3):211. doi: 10.1186/cc7759.
  22. Obuchowski NA. Sample size calculations in studies of test accuracy. *Stat Methods Med Res*. 1998 Dec;7(4):371-92. doi: 10.1177/096228029800700405.
  23. Kleinbaum, D.G., Klein, M. (2012). *Competing Risks Survival Analysis*. In: *Survival Analysis. Statistics for Biology and Health*. Springer, New York, NY. [https://doi.org/10.1007/978-1-4419-6646-9\\_9](https://doi.org/10.1007/978-1-4419-6646-9_9)
  24. Stephanie Glen. "Hosmer-Lemeshow Test: Definition" From *StatisticsHowTo.com: Elementary Statistics for the rest of us!* <https://www.statisticshowto.com/hosmer-lemeshow-test/>
  25. Landis JR, Koch GG. The measurement of observer agreement for categorical data. *Biometrics*. 1977 Mar;33(1):159-74
  26. Sharrack B, Hughes RA, Soudain S, Dunn G. The psychometric properties of clinical rating scales used in multiple sclerosis. *Brain*. 1999 Jan;122 (Pt 1):141-59. doi: 10.1093/brain/122.1.141.

27. Meng L, Qiu H, Wan L, Ai Y, Xue Z, Guo Q, Deshpande R, Zhang L, Meng J, Tong C, Liu H, Xiong L. Intubation and Ventilation amid the COVID-19 Outbreak: Wuhan's Experience. *Anesthesiology*. 2020 Jun;132(6):1317-1332. doi: 10.1097/ALN.0000000000003296.
28. Evans L, Rhodes A, Alhazzani W, Antonelli M, Coopersmith CM, French C, Machado FR, Mcintyre L, Ostermann M, Prescott HC, Schorr C, Simpson S, Wiersinga WJ, Alshamsi F, Angus DC, Arabi Y, Azevedo L, Beale R, Beilman G, Belley-Cote E, Burry L, Cecconi M, Centofanti J, Coz Yataco A, De Waele J, Dellinger RP, Doi K, Du B, Estenssoro E, Ferrer R, Gomersall C, Hodgson C, Møller MH, Iwashyna T, Jacob S, Kleinpell R, Klompas M, Koh Y, Kumar A, Kwizera A, Lobo S, Masur H, McGloughlin S, Mehta S, Mehta Y, Mer M, Nunnally M, Oczkowski S, Osborn T, Papatheanassoglou E, Perner A, Puskarich M, Roberts J, Schweickert W, Seckel M, Sevransky J, Sprung CL, Welte T, Zimmerman J, Levy M. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock 2021. *Intensive Care Med*. 2021 Nov; 47(11):1181-1247. doi: 10.1007/s00134-021-06506-y.
29. Ge H, Zhou J-c, Lv F, Zhang J, Yi J, Yang C, Zhang L, Zhou Y, Ren B, Pan Q, Zhang Z. 2020. Cumulative oxygen deficit is a novel predictor for the timing of invasive mechanical ventilation in COVID-19 patients with respiratory distress. *PeerJ* 8:e10497 DOI 10.7717/peerj.10497
30. Marik PE, Varon J. The hemodynamic derangements in sepsis: implications for treatment strategies. *Chest*. 1998 Sep;114(3):854-60. doi: 10.1378/chest.114.3.854.
31. Casserly B, Phillips GS, Schorr C, Dellinger RP, Townsend SR, Osborn TM, Reinhart K, Selvakumar N, Levy MM. Lactate measurements in sepsis-induced tissue hypoperfusion: results from the Surviving Sepsis Campaign database. *Crit Care Med*. 2015 Mar;43(3):567-73. doi: 10.1097/CCM.0000000000000742.
32. Schork A, Moll K, Haap M, Riessen R, Wagner R. Course of lactate, pH and base excess for prediction of mortality in medical intensive care patients. *Plos one*. 2021 ;16(12):e0261564. DOI: 10.1371/journal.pone.0261564. PMID: 34929006; PMCID: PMC8687550.
33. Garcia-Alvarez M, Marik P, Bellomo R. Sepsis-associated hyperlactatemia. *Crit Care*. 2014 Sep 9;18(5):503. doi: 10.1186/s13054-014-0503-3.
34. Bangsbo J, Gollnick PD, Graham TE, Juel C, Kiens B, Mizuno M, Saltin B. Anaerobic energy production and O2 deficit-debt relationship during exhaustive exercise in humans. *J Physiol*. 1990 Mar; 422:539-59. doi: 10.1113/jphysiol.1990.sp018000.
35. Asrani P, Eapen MS, Chia C, Haug G, Weber HC, Hassan MI, Sohal SS. Diagnostic approaches in COVID-19: clinical updates. *Expert Rev Respir Med*. 2021 Feb;15(2):197-212. doi: 10.1080/17476348.2021.1823833.
36. Samraj RS, Zingarelli B, Wong HR. Role of biomarkers in sepsis care. *Shock*. 2013 Nov;40(5):358-65. doi: 10.1097/SHK.0b013e3182a66bd6.
37. Gattinoni L, Vasques F, Camporota L, Meessen J, Romitti F, Pasticci I, Duscio E, Vassalli F, Forni LG, Payen D, Cressoni M, Zanella A, Latini R, Quintel M, Marini JJ. Understanding Lactatemia in Human Sepsis. Potential Impact for Early Management. *Am J Respir Crit Care Med*. 2019 Sep 1;200(5):582-589. doi: 10.1164/rccm.201812-2342OC.
38. Castro VM, McCoy TH, Perlis RH. Laboratory Findings Associated With Severe Illness and Mortality Among Hospitalized Individuals With Coronavirus Disease 2019 in Eastern Massachusetts. *JAMA Netw Open*. 2020 Oct 1;3(10):e2023934. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2020.23934.
39. Nardi G, Sanson G, Tassinari L, Guiotto G, Potalivo A, Montomoli J, Schiraldi F. Lactate Arterial-Central Venous Gradient among COVID-19 Patients in ICU: A Potential Tool in the Clinical Practice. *Crit Care Res Pract*. 2020 Sep 25;2020:4743904. doi: 10.1155/2020/4743904.

40. Oh DH, Kim MH, Jeong WY, Kim YC, Kim EJ, Song JE, Jung IY, Jeong SJ, Ku NS, Choi JY, Song YG, Kim JM. Factores de riesgo de mortalidad en pacientes con bajo nivel de lactato y shock séptico. *J Microbiol Immunol Infect.* 2019 junio; 52(3):418-425. DOI: 10.1016/j.jmii.2017.08.009.
41. White NJ, Ward KR, Pati S, Strandenes G, Cap AP. Hemorrhagic blood failure: Oxygen debt, coagulopathy, and endothelial damage. *J Trauma Acute Care Surg.* 2017 Jun;82(6S Suppl 1): S41-S49. doi: 10.1097/TA.0000000000001436
42. Saldanha C. Physiological role of erythrocyte nitric oxide. *Clin Hemorheol Microcirc.* 2016;64(4):517-520. doi: 10.3233/CH-168028
43. Leiman PG, Chipman PR, Kostyuchenko VA, Mesyanzhinov VV, Rossmann MG. Three-dimensional rearrangement of proteins in the tail of bacteriophage T4 on infection of its host. *Cell.* 2004 Aug 20;118(4):419-29. doi: 10.1016/j.cell.2004.07.022.
44. Barbee RW, Reynolds PS, Ward KR. Assessing shock resuscitation strategies by oxygen debt repayment. *Shock.* 2010 Feb;33(2):113-22. doi: 10.1097/SHK.0b013e3181b8569d
45. Seymour CW, Liu VX, Iwashyna TJ, Brunkhorst FM, Rea TD, Scherag A, Rubenfeld G, Kahn JM, Shankar-Hari M, Singer M, Deutschman CS, Escobar GJ, Angus DC. Assessment of Clinical Criteria for Sepsis: For the Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA.* 2016 Feb 23;315(8):762-74. doi: 10.1001/jama.2016.0288.
46. Vicka V, Januskeviciute E, Miskinyte S, Ringaitiene D, Serpytis M, Klimasauskas A, Jancoriene L, Sipylaite J. Comparison of mortality risk evaluation tools efficacy in critically ill COVID-19 patients. *BMC Infect Dis.* 2021 Nov 22;21(1):1173. doi: 10.1186/s12879-021-06866-2.
47. Vedovati MC, Barbieri G, Urbini C, D'Agostini E, Vanni S, Papalini C, Pucci G, Cimini LA, Valentino A, Ghiadoni L, Becattini C. Clinical prediction models in hospitalized patients with COVID-19: A multicenter cohort study. *Respir Med.* 2022 Oct;202:106954. doi: 10.1016/j.rmed.2022.106954.
48. Schlapbach LJ, Straney L, Bellomo R, MacLaren G, Pilcher D. Prognostic accuracy of age-adapted SOFA, SIRS, PELOD-2, and qSOFA for in-hospital mortality among children with suspected infection admitted to the intensive care unit. *Intensive Care Med.* 2018 Feb;44(2):179-188. doi: 10.1007/s00134-017-5021-8.
49. Leazer S, Collen J, Alcover K, Tompkins E, Ambardar S, Allard RJ, Foster B, McNutt R, Leon M, Haynes Z, Bascome M, Williams M, Bunin J, O'Malley PG, Moores LK, Chung KK. Outcomes Associated With Intensive Care and Organ Support Among Patients With COVID-19: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Mil Med.* 2022 May 27;usac143. doi: 10.1093/milmed/usac143.
50. Plečko D, Bennett N, Mårtensson J, Dam TA, Entjes R, Rettig TCD, Dongelmans DA, Boelens AD, Rigter S, Hendriks SHA, de Jong R, Kamps MJA, Peters M, Karakus A, Gommers D, Ramnarain D, Wils EJ, Achterberg S, Nowitzky R, van den Tempel W, de Jager CPC, Nooteboom FGCA, Oostdijk E, Koetsier P, Cornet AD, Reidinga AC, de Ruijter W, Bosman RJ, Frenzel T, Urlings-Strop LC, de Jong P, Smit EGM, Cremer OL, Mehagnoul-Schipper DJ, Faber HJ, Lens J, Brunnekreef GB, Festen-Spanjer B, Dormans T, de Bruin DP, Lalisang RCA, Vonk SJJ, Haan ME, Fleuren LM, Thorat PJ, Elbers PWG, Bellomo R. Rapid Evaluation of Coronavirus Illness Severity (RECOILS) in intensive care: Development and validation of a prognostic tool for in-hospital mortality. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2022 Jan;66(1):65-75. doi: 10.1111/aas.13991.
51. Rokni M, Ahmadikia K, Asghari S, Mashaei S, Hassanali F. Comparison of clinical, para-clinical and laboratory findings in survived and deceased patients with COVID-19: diagnostic role of

- inflammatory indications in determining the severity of illness. *BMC Infect Dis.* 2020 Nov 23;20(1):869. doi: 10.1186/s12879-020-05540-3.
52. Alizadehsani R, Eskandarian R, Behjati M, Zahmatkesh M, Roshanzamir M, Izadi NH, Shoeibi A, Haddadi A, Khozimeh F, Sani FA, Sani ZA, Roshanzamir Z, Khosravi A, Nahavandi S, Sarrafzadegan N, Islam SMS. Factors associated with mortality in hospitalized cardiovascular disease patients infected with COVID-19. *Immun Inflamm Dis.* 2022 Mar;10(3):e561. doi: 10.1002/iid3.561.
  53. Chua EX, Zahir SMISM, Ng KT, Teoh WY, Hasan MS, Ruslan SRB, Abosamak MF. Effect of prone versus supine position in COVID-19 patients: A systematic review and meta-analysis. *J Clin Anesth.* 2021 Nov;74:110406. doi: 10.1016/j.jclinane.2021.110406.
  54. Behesht Aeen F, Pakzad R, Goudarzi Rad M, Abdi F, Zaheri F, Mirzadeh N. Effect of prone position on respiratory parameters, intubation and death rate in COVID-19 patients: systematic review and meta-analysis. *Sci Rep.* 2021 Jul 13;11(1):14407. doi: 10.1038/s41598-021-93739-y.
  55. Tripepi G, Jager KJ, Dekker FW, Zoccali C. Selection bias and information bias in clinical research. *Nephron Clin Pract.* 2010;115(2):c94-9. doi: 10.1159/000312871.
  56. Pannucci CJ, Wilkins EG. Identifying and avoiding bias in research. *Plast Reconstr Surg.* 2010 Aug;126(2):619-625. doi: 10.1097/PRS.0b013e3181de24bc.
  57. Lamers MM, Haagmans BL. SARS-CoV-2 pathogenesis. *Nat Rev Microbiol.* 2022 May;20(5):270-284. doi: 10.1038/s41579-022-00713-0.
  58. Von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtzsche PC, Vandenbroucke JP; STROBE Initiative. Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. *BMJ.* 2007 Oct 20;335(7624):806-8. doi: 10.1136/bmj.39335.541782.AD.

**Tabla 1. Características basales de los pacientes**

<b>Características</b>	<b>Población n= 708</b>	<b>Mortalidad n= 315</b>	<b>Vivos n= 393</b>	<b>Valor p</b>
Edad en años, media (de)	58,7 (14,51)	63,1 (13,18)	55,2 (14,57)	<0,001*
Género masculino, n (%)	508 (71,7%)	237 (75,2%)	271 (68,9%)	0,065
Peso en Kg, media (de)	77,23 (15,95)	76,09 (15,07)	78,13 (16,58)	0,086
Índice de masa corporal, media (de)	23,16 (4,26)	22,82 (4)	23,43 (4,44)	0,054*
Estancia en días UCI - M (IQR)	13,1 (6-17)	12,2 (6-17)	13,8 (5-18)	0,505
<b>Comorbilidades, n (%)</b>				
Hipertensión arterial	345 (48,7%)	174 (55,2%)	171 (43,5%)	0,002*
Diabetes mellitus	207 (29,4%)	80 (25,4%)	127 (32,3%)	0,044*
EPOC	84 (11,8%)	41 (13%)	43 (10,9%)	0,396
Infarto agudo de Miocardio	97 (13,7%)	53 (16,8%)	44 (11,2%)	0,03*
Dislipidemia	87 (12,2%)	49 (15,5%)	38 (9,6%)	0,018*
<b>Signos vitales de ingreso, media (de)</b>				
Frecuencia Cardíaca Lpm	87,65 (21,55)	88,15 (22,73)	87,24 (20,56)	0,58
Frecuencia Respiratoria Rpm	24,4 (7,64)	24,8 (7,9)	24,08 (7,42)	0,217
Presión Arterial Media mmHg	80,48 (15,58)	79,74 (15,53)	81,06 (15,61)	0,26
Temperatura en °C	36,44 (0,68)	36,44 (0,72)	36,42 (0,65)	0,331
Glasgow Score	10,83 (4,71)	10,04 (4,86)	11,46 (4,48)	<0,001*
<b>Paraclínicos, media (ds)</b>				
Proteína C Reactiva mg/l	181,5 (1118,4)	193,4 (120,4)	174,3 (116,6)	0,027*
Leucocitos (10 <sup>9</sup> /l)	10,8 (5,21)	10,1 (5,48)	10,2 (4,98)	0,799
Plaquetas mm <sup>3</sup>	237,5 (94,82)	221,3 (94,14)	250,4 (93,49)	<0,001*
Potasio meq/l	4,4 (0,66)	4,5 (0,73)	4,3 (0,59)	0,002*
Creatinina mg/dl	1,16 (1,19)	1,31 (1,37)	1,04 (1,01)	0,004*
Colesterol mg/dl	118,3 (59,77)	113,6 (50,1)	122 (66,34)	0,053*
Albumina gr/dl	2,10 (0,95)	2,25 (0,73)	1,98 (1,08)	<0,001*
Glicemia mg/dl	154,6 (100,66)	165,7 (123,49)	145,6 (76,68)	0,011*
Ferritina ng/ml	1444,7 (2332,7)	1581,5 (1941)	1375,1 (2601,77)	0,149
Deshidrogenasa láctica u/l	574,7 (448,29)	632,4 (575,07)	528,5 (304,53)	0,003*

ds, desviación estándar; M, mediana; RIC, rango intercuartílico; UCI, Unidad de cuidado intensivo; EPOC, Enfermedad pulmonar obstructiva crónica; °C, Grados celsius; \*p <0,05

**Tabla 2. Características de severidad de la población**

Características	Población n= 708	Mortalidad n= 315	Vivos n= 393	Valor p
<b>Gasometría Ingreso, media (de)</b>				
pH	7,42 (0,9)	7,40 (0,95)	7,43 (0,08)	<0,001*
Presión arterial de CO2 mmHg	41,31 (12,86)	43,13 (13,31)	39,85 (12,3)	<0,001*
Fracción inspirada de Oxígeno %	58,48 (19,78)	61,3 (19,15)	56,22 (20,01)	<0,001*
PaO2/FiO2	116,97 (59,85)	107,95 (55,48)	124,19 (62,26)	<0,001*
<b>Score de Severidad, M (IQR)</b>				
SOFA Score	7 (5-9.5)	8 (6-10)	6 (4-9)	<0,001*
APACHE II Score	18 (14-24)	21 (17-26)	17 (12-22)	<0,001*
4C Score	10 (7-12)	11 (9-11)	9 (6-11)	0,004*
Deuda de oxígeno, DEOx	10 (3-12)	11 (7-15)	9 (2-10)	<0,001*
<b>Condiciones durante la hospitalización, n (%)</b>				
Delirium	84 (11,8%)	28 (8,89%)	56 (14,2%)	0,028*
Lesión renal	221 (31,2%)	143 (45,4%)	78 (19,8%)	<0,001*
Arritmias	74 (10,4%)	41 (13%)	33 (8,4%)	0,046*
Intubación	619 (87,4%)	306 (97,1%)	313 (79,6%)	<0,001*
Vasopresor	362 (51,1%)	191 (60,6%)	171 (43,5%)	<0,001*
ECMO	81 (11,4%)	36 (11,4%)	45 (11,4%)	0,993

de, desviación estandar; M, mediana; IQR, rango intercuartilico; SOFA, Sequential organ failure assessment; APACHE, acute physiology and chronic health disease classification system; PaO2/FiO2, presión arterial de oxígeno/fracción de oxígeno inspirado; SaO2/FiO2, saturación de oxígeno/fracción de oxígeno inspirado; ECMO - Membrana de oxigenación extracorpórea. \*p <0,05



**Tabla 3. Resultados de las variables de puntuación de riesgo**

<b>Desenlace</b>	<b>OR (IC 95%)</b>	<b>Valor p</b>	<b>OR Ajustado (IC 95%)</b>	<b>Valor p</b>
<b>Mortalidad a 28 días</b>				
Edad, años	1,41 (1,02 - 1,05)	<0,001*	1,04 (1,02 - 1,06)	<0,001*
Género, masculino	1,36 (0,98 - 1,90)	0,066*	1,64 (1,05 - 2,56)	0,028*
Estancia en UCI, días	0,98 (0,97 - 0,99)	0,046*	0,96 (0,93 - 1,02)	<0,001*
Dislipidemia	1,72 (1,09 - 2,70)	0,017*	1,98 (1,05 - 3,71)	0,033*
Potasio	1,43 (1,14 - 1,78)	0,002*	1,35 (0,99 - 1,85)	0,014*
Plaquetas	0,99 (0,995 - 0,998)	<0,001*	0,99 (0,996 - 0,999)	0,004*
Colesterol	0,99 (0,99-1,00)	0,061	0,99 (0,98 - 0,99)	0,026*
DEOx	1,01 (1,00 - 1,02)	0,001*	1,03 (0,95 - 0,98)	0,001*
Intubación	8,69 (4,28 - 17,62)	<0,001*	17,29 (5,73 - 52,11)	<0,001*
Delirium	0,58 (0,36 - 0,94)	0,028*	1,33 (0,27 - 0,83)	0,011*
Lesión renal	3,35 (2,40 - 4,68)	<0,001*	1,94 (1,24 - 3,03)	0,004*
<b>Falla orgánica múltiple</b>				
Edad, años	1,00 (0,98 - 1,01)	0,746	1,02 (0,97 - 1,06)	0,334
Género, masculino	0,94 (0,55 - 1,60)	0,84	1,19 (0,51 - 2,78)	0,677
Glasgow	0,44 (0,25 - 0,74)	0,002*	1,38 (0,24 - 0,72)	0,002*
Hemoglobina	0,91 (0,83 - 0,99)	0,04*	0,80 (0,69 - 0,93)	0,004*
Creatinina	4,10 (1,87 - 8,98)	<0,001*	10,3 (2,73 - 39,5)	0,001*
Bilirrubina	1,98 (1,11 - 3,53)	0,02*	2,39 (1,09 - 5,23)	0,029*
PaCO2	1,09 (1,06 - 1,12)	<0,001*	1,09 (1,03 - 1,15)	0,002*
PaO2/FiO2	0,99 (0,98 - 0,99)	<0,001*	0,98 (0,97 - 0,98)	<0,001*
DEOx	1,04 (1,02 - 1,06)	<0,001*	4,11 (1,42 - 11,82)	0,009*

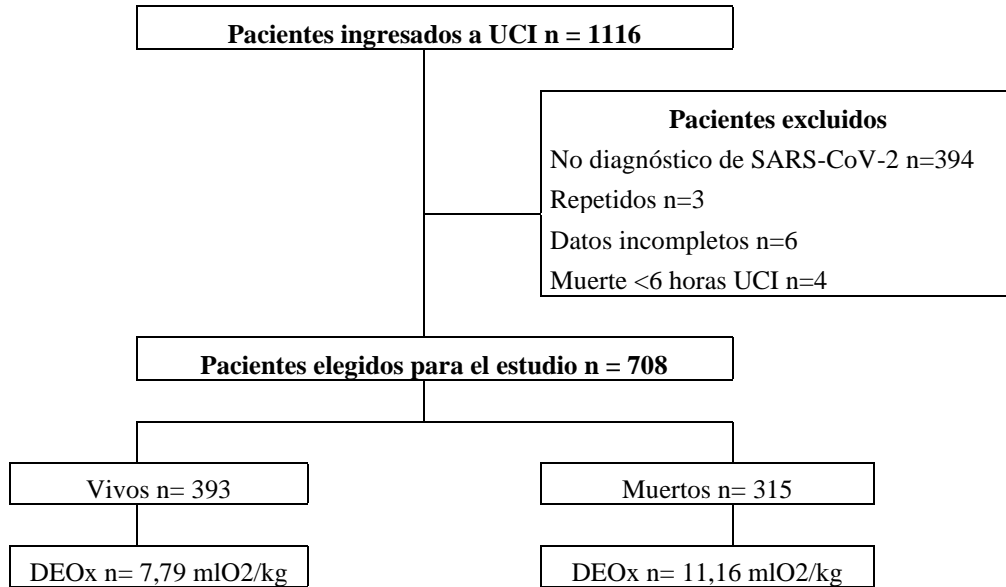
OR, Odds Ratio; IC, intervalo de confianza; DEOx, deuda de oxígeno; PaCO2, presión arterial de dióxido de carbono; PaO2/FiO2, presión arterial de oxígeno/fracción inspirada de oxígeno. \*p<0,05

**Tabla 4. Predicción de mortalidad y FOM por los scores pronóstico**

Mortalidad								
Score	Punto de Corte	S (IC95%)	E (IC 95%)	VPP (IC 95%)	VPN (IC 95%)	RV+ (IC 95%)	RV- (IC 95%)	AUROC (IC95%)
APACH E II	16	81,6% (77,2 - 86,0)	42,5% (37,5 - 47,5)	53,2% (48,7 - 57,8)	74,2% (68,3 - 80,2)	1,42 (1,28 - 1,57)	0,43 (0,33 - 0,56)	0,675 (0,63 - 0,71)
SOFA	4	94,0% (91,2 - 97,8)	14,8% (11,1 - 18,3)	46,9% (42,9 - 50,8)	75,3% (65,1 - 85,6)	1,10 (1,05 - 1,16)	0,41 (0,25 - 0,67)	0,648 (0,60 - 0,68)
4C	8	85,4% (81,3 - 89,4)	34,4% (29,5 - 39,2)	51,0% (46,7 - 55,4)	74,6% (67,9 - 81,2)	1,30 (1,19 - 1,42)	0,43 (0,31 - 0,57)	0,683 (0,64 - 0,72)
DEOx	3,78	84,4% (80,3 - 88,6)	32,8% (28,1 - 37,6)	50,2% (45,8 - 54,4)	72,5% (65,6 - 79,3)	1,26 (1,16 - 1,37)	0,47 (0,35 - 0,64)	0,612 (0,57 - 0,65)
Lactato	2	22,1% (17,9 - 26,4)	30,8% (25,5 - 36,0)	28,5% (23,3 - 33,8)	40,0% (19,8 - 28,3)	0,32 (0,26 - 0,39)	2,53 (2,13 - 3,01)	0,488 (0,45 - 0,61)
Base exceso	<1	77,9% (73,6 - 82,1)	18,4% (13,9 - 22,8)	54,3% (50,1 - 58,5)	48,3% (31,7 - 48,3)	0,95 (0,89 - 1,03)	1,20 (0,89 - 1,62)	0,503 (0,46 - 0,54)
Falla Orgánica Múltiple								
Score	Punto de Corte	S (IC95%)	E (IC 95%)	VPP (IC 95%)	VPN (IC 95%)	RV+ (IC 95%)	RV- (IC 95%)	AUROC (IC95%)
APACH E II	16	73,5% (70,1 - 77,1)	75,3% (65,1 - 85,6)	96,1% (94,2 - 97,9)	25,8% (19,8 - 31,7)	2,98 (2,01 - 4,41)	0,35 (0,29 - 0,42)	0,814 (0,77 - 0,85)
4C	4	75,9% (72,5 - 79,3)	37,7% (26,2 - 49,1)	90,9% (88,3 - 93,4)	16,0% (10,4 - 21,6)	1,22 (1,02 - 1,46)	0,64 (0,46 - 0,88)	0,625 (0,56 - 0,69)
DEOx	3,78	77,2% (73,8 - 80,5)	44,2% (32,4 - 55,9)	91,9% (89,5 - 94,3)	19,1% (13,1 - 25,2)	1,38 (1,13 - 1,69)	0,52 (0,39 - 0,69)	0,646 (0,57 - 0,71)
Lactato	2	23,4% (13,8 - 33,5)	73,7% (70,2 - 77,2)	9,78% (5,2 - 14,3)	88,7% (85,9 - 91,5)	0,89 (0,58 - 1,36)	1,04 (0,91 - 1,19)	0,513 (0,46 - 0,56)
Base exceso	<1	83,1% (74,1 - 92,1)	20,9% (17,8 - 24,2)	11,4% (8,66 - 14,1)	91,0% (86,0 - 96,0)	1,05 (0,94 - 1,17)	0,81 (0,48 - 1,36)	0,535 (0,45 - 0,61)

FOM: Falla orgánica múltiples, S: Sensibilidad, E: Especificidad, VPP: Valor predictivo positivo, VPN: Valor predictivo negativo, RV+: Razón de verosimilitud positiva, RV-: Razón de verosimilitud negativa, AUROC: área bajo la curva de las características de funcionamiento del receptor, SOFA: Sequential organ failure assessment, APACHE: acute physiology and chronic health disease classification system.

**Figura 1. Diagrama de flujo del ingreso de sujetos al estudio**



Definición de abreviación: UCI, unidad de cuidado intensivo; DEOx, deuda de oxígeno; SARS-CoV-2, Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2.

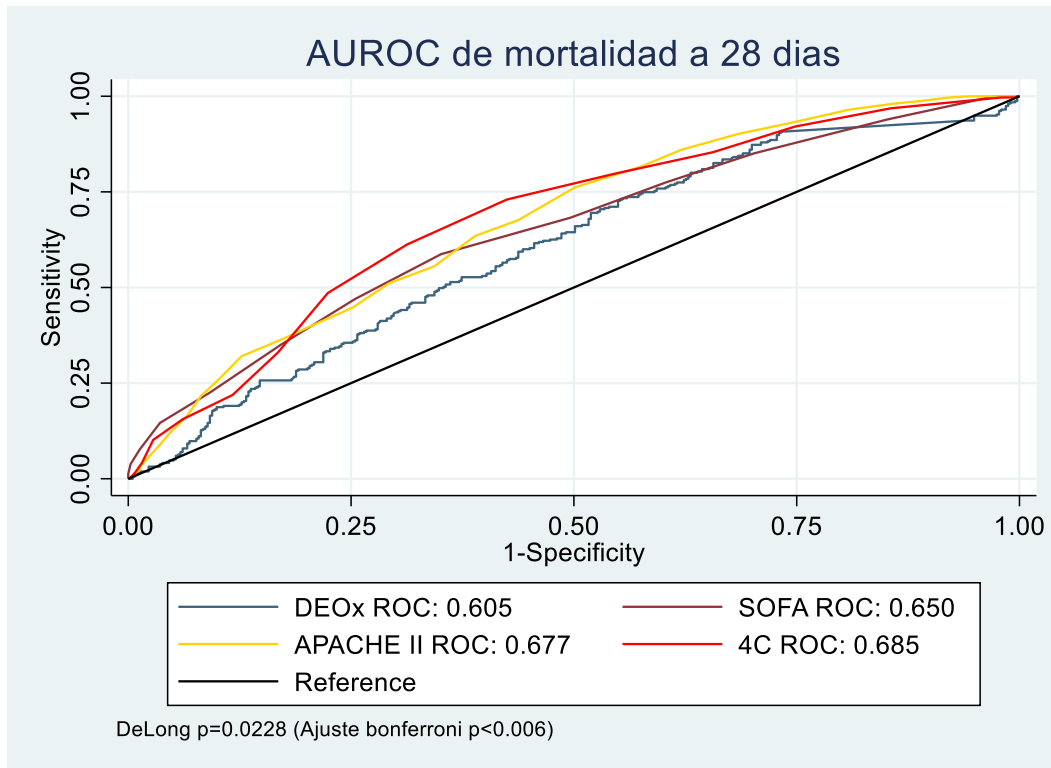


Figura 2. DEOx en comparación con los diferentes scores AUROC, área bajo la curva del receptor características de funcionamiento; SOFA, Sequential organ failure assessment; APACHE, acute physiology and chronic health disease classification system.

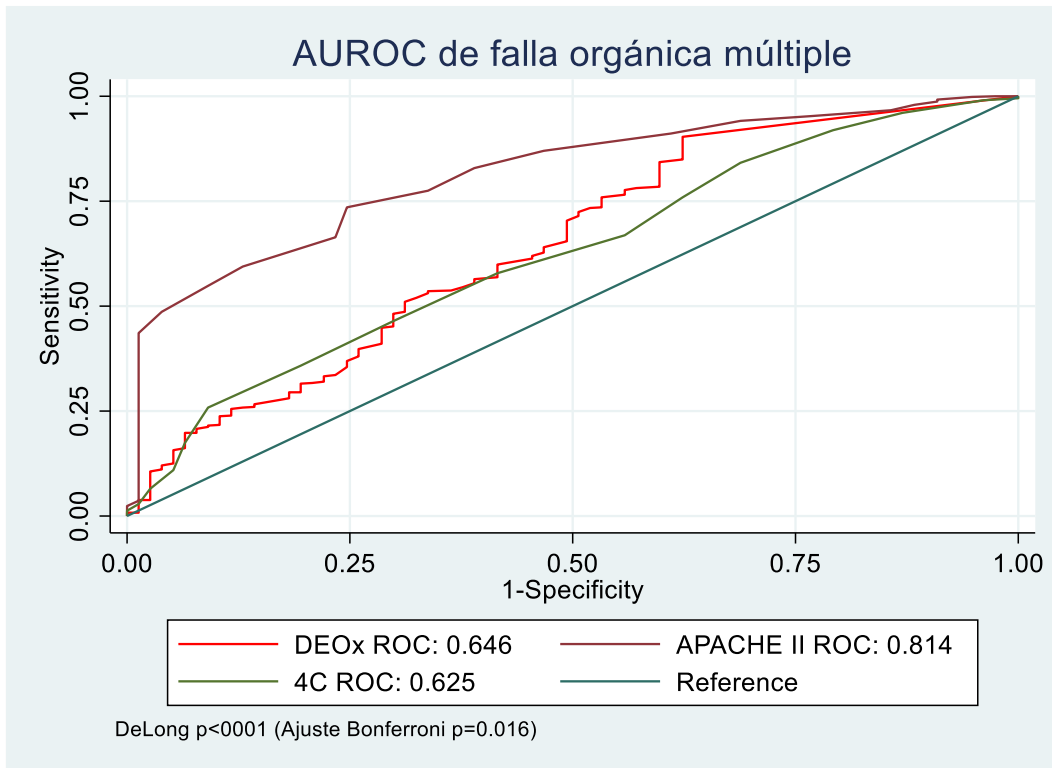


Figura 3. DEOx en comparación con los diferentes scores AUROC, área bajo la curva del receptor características de funcionamiento; APACHE, acute physiology and chronic health disease classification system.