



Afectación tomográfica y curso clínico en nativos de elevada altitud con síndrome de distrés respiratorio agudo severo por SARS-CoV-2

Tomographic involvement and clinical course in high-altitude natives with severe acute respiratory distress syndrome due to SARS-CoV-2

Afetação tomográfica e evolução clínica em nativos de grandes altitudes com síndrome de dificuldade respiratória aguda grave por SARS-CoV-2

Cándida Yasmín Jiménez Guevara,* Netzahualcóyotl González Pérez,* Lilia López Carrillo,* Oliver Yemen Domínguez Flores,* Jadiel Almaraz Ruíz,* Héctor Carlos Camacho Aguirre*

RESUMEN

Introducción: en pacientes con síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA) severa por SARS-CoV-2 el curso clínico parece estar influenciado por la aclimatación a la altitud.

Material y métodos: estudio observacional, retrospectivo, longitudinal, comparativo, en pacientes con SDRA severo por SARS-CoV-2. Se analizó el grado de afectación tomográfica, días de ventilación mecánica (VM), días de estancia en la unidad de cuidados intensivos (UCI), días de hospitalización y probabilidad de supervivencia en nativos de baja, media y elevada altitud.

Resultados: los nativos de baja y media altitud requirieron 4.3 días más de VM, 4.2 días más de estancia en UCI y 2.6 días más de estancia hospitalaria cuando se compararon con aquellos aclimatados a la elevada altitud ($p = 0.286$, $p = 0.302$, $p = 0.893$ respectivamente). La afectación tomográfica severa ocurrió en 100% de los pacientes nativos de baja y media altitud vs en 71.4% de los nativos de elevada altitud ($p = 0.159$). La supervivencia en nativos de baja, media y elevada altitud, fue de 50, 62.5 y 68% respectivamente ($p = 0.872$).

Conclusión: los pacientes aclimatados a la elevada altitud con SDRA severo por SARS-CoV-2 tienden a un curso clínico más favorable con una mayor supervivencia cuando se comparan con nativos de menor altitud.

Palabras clave: síndrome de distrés respiratorio agudo severo, SARS-CoV-2, altitud, supervivencia.

ABSTRACT

Introduction: in patients with severe acute respiratory distress syndrome (ARDS) due to SARS-CoV-2, the clinical course seems to be influenced by altitude acclimatization.

Material and methods: observational, retrospective, longitudinal, comparative study in patients with severe ARDS due to SARS-CoV-2. The degree of tomographic involvement, days of mechanical ventilation (MV), days of stay in the intensive care unit (ICU), days of hospitalization and probability of survival in natives of low, medium and high altitudes were analyzed.

Results: natives of low and medium altitudes required 4.3 more days of MV, 4.2 more days of stay in the ICU and 2.6 more days of hospital stay when compared with those acclimatized to high altitude ($p = 0.286$, $p = 0.302$, $p = 0.893$ respectively). Severe CT involvement occurred in 100% of patients native to low and medium altitude vs 71.4% of those native to high altitude ($p = 0.159$). Survival in natives of low, medium and high altitude was 50, 62.5 and 68% respectively ($p = 0.872$).

Conclusion: patients acclimatized to high altitude with severe ARDS due to SARS-CoV-2 tend to have a more favorable clinical course with higher survival when compared to natives of lower altitude.

Keywords: severe acute respiratory distress syndrome, SARS-CoV-2, altitude, survival.

RESUMO

Introdução: em pacientes com síndrome de dificuldade respiratória aguda grave (SDRA) devido ao SARS-CoV-2, o curso clínico parece ser influenciado pela aclimação à altitude.

Material e métodos: estudo observacional, retrospectivo, longitudinal e comparativo em pacientes com SDRA grave por SARS-CoV-2. Foram analisados o grau de comprometimento tomográfico, dias de ventilação mecânica (VM), dias de permanência na unidade de terapia intensiva (UTI), dias de internação e probabilidade de sobrevivência em nativos de baixa, média e alta altitude.

Resultados: os nativos de baixa e média altitude necessitaram de 4.3 dias a mais de VM, 4.2 dias a mais de internação na UTI e 2.6 dias a mais de internação hospitalar quando comparados aos aclimatados a alta altitude ($p = 0.286$, $p = 0.302$, $p = 0.893$ respectivamente). A afetação tomográfica grave ocorreu em 100% dos pacientes nativos de baixa e média altitude vs. 71.4% dos pacientes nativos de alta altitude ($p = 0.159$). A sobrevivência em nativos de baixa, média e alta altitude foi de 50%, 62.5% e 68% respectivamente ($p = 0.872$).

Conclusão: pacientes aclimatados a grandes altitudes com SDRA grave devido ao SARS-CoV-2 tendem a ter uma evolução clínica mais favorável e com maior sobrevida quando comparados aos nativos de menores altitudes.

Palavras-chave: SDRA grave, SARS-CoV-2, altitude, sobrevivência.

Abreviaturas:

SRA = síndrome de dificultad respiratoria aguda

PaO₂ = presión parcial de oxígeno

SaO₂ = saturación arterial de oxígeno

msnm = metros sobre el nivel del mar

HIF-1 = factor inducible por hipoxia tipo 1

ACE2 = enzima convertidora de angiotensina 2

TC = tomografía computarizada

SOFA = Sepsis Related Organ Failure Assessment

VM = ventilación mecánica

UCI = unidad de cuidados intensivos

INTRODUCCIÓN

El síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA) severo tiene una tasa de morbilidad y mortalidad hospitalaria de 35 a 40%,^{1,2} y si a esta situación sumamos el hecho de que los pacientes pueden tener valores más bajos de presión parcial de oxígeno (PaO₂) y de saturación arterial de oxígeno (SaO₂) en altitudes > 1,500 metros sobre el nivel del mar (msnm) que, a nivel del mar,³ la complejidad de la enfermedad es mayúscula. De hecho, algunos estudios midieron la presión arterial pulmonar en pacientes a una altitud de 1,600 msnm y encontraron que 45% de ellos tenían una presión arterial pulmonar media ≥ 18 mmHg, que es significativamente mayor que la de los pacientes en áreas de menor altitud. Por lo tanto, se ha propuesto una altura de 1,500 msnm como límite entre las condiciones de altitud fisiológicas y patológicas.⁴

* Instituto de Seguridad Social del Estado de México y Municipios (ISSEMYM). México.

Recibido: 11/09/2024. Aceptado: 25/09/2024.

Citar como: Jiménez GCY, González PN, López CL, Domínguez FOY, Almaraz RJ, Camacho AHC. Afectación tomográfica y curso clínico en nativos de elevada altitud con síndrome de distrés respiratorio agudo severo por SARS-CoV-2. Med Crit. 2024;38(8):632-635. <https://dx.doi.org/10.35366/120008>

Los mecanismos que parecen diferenciar a los residentes de la altitud adaptados a la hipoxia hipobárica crónica y a los enfermos críticos del nivel del mar sometidos a hipoxia aguda son que los primeros han mejorado su transporte de oxígeno a nivel celular, pero esto no sólo parece depender de la mejora en la entrega y el consumo de oxígeno, sino también en la mejor utilización de menores cantidades de oxígeno secundario a una mejor actividad del factor inducible por hipoxia tipo 1 (HIF-1).⁵

Las personas que viven en altitudes superiores a los 2,500 msnm tienen una mortalidad por COVID-19 baja y tienen menos probabilidades de desarrollar efectos graves.^{6,7} Se ha demostrado que el nivel de expresión de la enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE2) en las células epiteliales del pulmón se correlaciona positivamente con la tasa de infección de la primera variante del SARS-CoV-2. Los niveles de ACE2 se reducen en los pulmones de los montañeses (es decir, personas que viven bajo exposición crónica a condiciones hipoxicas).⁷

El grado de afectación tomográfica puede ser determinado de acuerdo a las imágenes de tomografía computarizada (TC) mediante una evaluación semicuantitativa.⁸ Este método de puntuación simple basado en la TC puede ayudar a clasificar a los pacientes y detectar a quienes necesitan un tratamiento más agresivo y un seguimiento más estrecho.⁹

MATERIAL Y MÉTODOS

Tipo de estudio: observacional, retrospectivo, longitudinal, comparativo. **Criterios de inclusión:** pacientes nativos de su municipio, mayores de 18 años, que ingresaron a la UCI con SDRa severo por SARS-CoV-2 con requerimiento de ventilación mecánica, en el periodo comprendido de abril 2020 a diciembre 2023. **Criterios de exclusión:** aquéllos que ingresaron a la unidad de cuidados intensivos (UCI) con una mortalidad calculada mayor a 90% de acuerdo a la escala pronóstica SOFA (Sepsis Related Organ Failure Assessment). Pacientes con enfermedad pulmonar crónica, enfermedad renal crónica o enfermedades hematológicas. **Criterios de eliminación:** pacientes cuyo expediente se encontró incompleto, o en quienes no fue posible la realización de una TC dentro la primera semana del ingreso hospitalario, pacientes que permanecieron en la UCI por menos de 72 horas o en quienes el seguimiento a 90 días no fue posible. **Hipótesis:** hay una menor afectación tomográfica y mayor supervivencia en pacientes con SDRa severo por SARS-CoV-2 que están aclimatados a la elevada altitud, en comparación con aquéllos originarios de lugares de media y baja altitud, en una UCI de un hospital de tercer nivel. **Objetivo principal:** determinar qué supervivencia tienen los pacientes con

SDRa severo por SARS-CoV-2 aclimatados a la elevada altitud. **Objetivos secundarios:** determinar qué supervivencia tienen los pacientes con SDRa severo por SARS-CoV-2 aclimatados a baja y media altitud. Determinar cuál es la media de días de ventilación mecánica (VM), estancia en UCI, estancia hospitalaria y quienes requieren ventilación mecánica prolongada en grupos categorizados en base a la altitud geográfica de origen y grado de afectación tomográfica. **Operacionalización de variables:** el SDRa severo secundario a SARS-CoV-2 en la altitud fue definido como una relación $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 100$ mmHg con PEEP > 5 cm H_2O en un paciente con neumonía por SARS-CoV-2 confirmado por reacción en cadena de la polimerasa (PCR); la determinación del grado de afectación tomográfica por COVID-19 fue realizada por un único médico especialista en radiología para evitar el sesgo interobservador, realizó una evaluación semicuantitativa del porcentaje de afectación pulmonar (en sus porciones superior, media e inferior para cada pulmón) en una escala de 0 a 4, determinándose como afectación leve 1-5 puntos, afectación moderada 6-15 puntos y afectación severa 16 o más puntos. La altitud fue clasificada como sigue: baja altitud $< 1,500$ msnm, media altitud de 1,500 a 2,500 msnm, elevada altitud de 2,500 a 3,500 msnm, gran altitud de 3,500 a 5,800 msnm y extrema altitud encima de 5,800 msnm. **Análisis estadístico:** los pacientes se categorizaron con base en su gravedad al momento del ingreso a terapia intensiva utilizando la escala SOFA, fueron agrupados con base en la altitud del lugar de residencia y al grado de afectación tomográfica. Se analizó la media de días de ventilación mecánica, días de estancia en UCI y días de estancia hospitalaria, aplicando la prueba de Levene de igualdad de varianzas y la prueba t de Student entre los grupos de residentes de las distintas altitudes y grado de afectación tomográfica. Se determinó la relación entre la altitud de residencia y el grado de afectación tomográfica mediante la prueba χ^2 de Pearson. La necesidad de ventilación mecánica prolongada entre grupos se evaluó mediante la prueba χ^2 de Pearson. Finalmente, se calculó la probabilidad de supervivencia individual acumulada a lo largo del tiempo con el método de Kaplan-Meier en pacientes con SDRa severo por SARS-CoV-2 con base en la altitud geográfica del lugar de origen y a la afectación tomográfica, y mediante la prueba Log Rank se determinó si existía diferencia significativa en la supervivencia entre grupos. Aspectos éticos: el estudio se registró con el número 161/24 en la Unidad de Educación e Investigación y fue aprobado por los integrantes del Comité de Investigación en Salud y Ética en Investigación del hospital sede del estudio en la sesión ordinaria número 265, asentado en el oficio 207C0401010200S/UUEM/0403/2024. La aplicación del instrumento se realizó en las instalaciones del propio hospital, en el servicio de terapia inten-

Tabla 1: Características basales de los pacientes nativos de las distintas altitudes.

	Baja y media altitud < 2,500 msnm (n = 10)	Elevada altitud > 2,500 msnm (n = 35)	p*
Edad, años	44.1	44.5	0.643
SOFA inicial	5.2	5.4	0.627
Días de VM	20.0	15.7	0.286
Días de estancia en UCI	20.6	16.4	0.302
Días de hospitalización	27.3	24.7	0.893

msnm = metros sobre el nivel del mar. SOFA = *Sepsis Related Organ Failure Assessment*. UCI = unidad de cuidados intensivos. VM = ventilación mecánica.

* Se aplicó la prueba de Levene de igualdad de varianzas, los valores de p fueron calculados con la prueba t de Student.

Tabla 2: Características basales de los pacientes con distinto grado de afectación tomográfica.

	Afectación		
	Moderada (n = 10)	Severa (n = 35)	p*
Edad, años	42.3	45.0	0.095
SOFA al ingreso	5.6	5.3	0.627
Días de VM	15.5	17.0	0.707
Días de estancia en UCI	15.5	17.9	0.536
Días de hospitalización	25.3	25.2	0.476

SOFA = *Sepsis Related Organ Failure Assessment*. UCI = unidad de cuidados intensivos. VM = ventilación mecánica.

* Se aplicó la prueba de Levene de igualdad de varianzas, los valores de p fueron calculados con la prueba t de Student.

siva, de acuerdo con los principios éticos establecidos en la 18ª Asamblea Médica Mundial (Helsinki, 1964), la información se consideró de carácter confidencial, sin utilizar los nombres propios que contienen los expedientes elegidos. Por tratarse de un estudio de tipo observacional, sin ningún tipo de intervención, no requirió de consentimiento informado.

RESULTADOS

Se reclutaron 45 pacientes con criterios de SDRA severo secundario a SARS-CoV-2, 32 hombres y 13 mujeres, con una edad media de 44.4 años (rango de 26-63 años), 10 fueron nativos de baja y media altitud ($\leq 2,500$ msnm) y 35 aclimatados a elevada altitud ($\geq 2,500$ msnm). La puntuación media de SOFA fue de 5.4 (rango de 4-9). Las características particulares de los pacientes se describen en las *Tablas 1 y 2*.

Con respecto al grado de afectación tomográfica y su relación con la altitud del lugar de origen, 100% de los pacientes (n = 10) nativos de baja y media altitud tuvieron afectación severa, mientras que aquellos residentes de elevada altitud 28.5% (n = 10) tuvieron una afectación moderada y 71.4% (n = 25) afectación severa, no

observando diferencia significativa entre grupos (χ^2 de Pearson p = 0.159).

Entre los pacientes de baja altitud, cinco (50%) requirieron VM prolongada, mientras que en el grupo de elevada altitud ocho (29.6%) permanecieron con VM prolongada (χ^2 de Pearson 0.095). Entre los pacientes con afectación tomográfica moderada, dos (20%) requirieron VM prolongada, mientras que aquellos con afectación severa 11 (31.4%) requirieron más de 21 días de VM (χ^2 de Pearson p = 0.492).

En el grupo de nativos de baja y media altitud se presentaron cuatro defunciones, en el grupo de nativos de elevada altitud ocho defunciones, la supervivencia a 90 días fue de 60 y 77.1%, respectivamente (*Figura 1*). Los pacientes nativos de baja y media altitud que fallecieron lo hicieron en promedio en el día 64.6, mientras que quienes fallecieron en el grupo de aclimatados a la elevada altitud lo hicieron en promedio en el día 75.

Se realizó un subanálisis de la supervivencia entre pacientes con criterios de severidad en las imágenes tomográficas, descartando aquellos con afectación moderada, de esta forma, la muestra se redujo a 35 pacientes, de los cuales, dos eran nativos de baja altitud, ocho de media altitud y 25 de elevada altitud, la supervivencia fue de 50, 62.5 y 68% respectivamente (*Figura 2*).

El promedio en días en que ocurrió la defunción fue de 57 en nativos de baja altitud, 66.5 en nativos de media altitud y de 69 días entre nativos de elevada altitud.

DISCUSIÓN

Se estima que aproximadamente 2% de la población mundial vive en una altitud superior a los 1,500 msnm,⁴

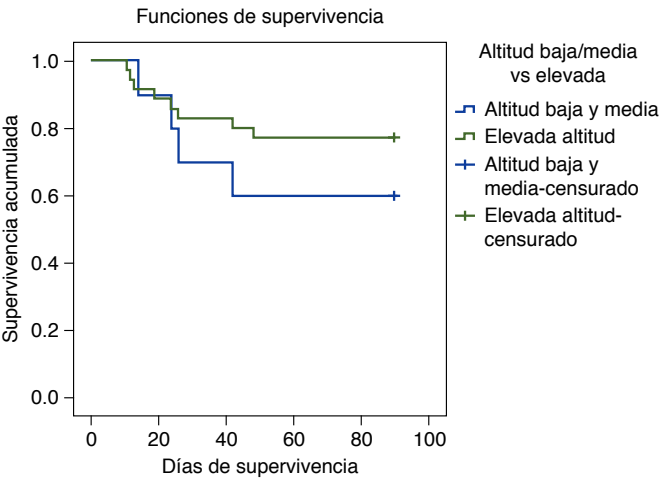


Figura 1: Curva de Kaplan-Meier que muestra una mayor supervivencia entre los nativos de elevada altitud (verde) cuando se comparan con nativos de baja/media altitud (azul), p = 0.313, independientemente de la severidad tomográfica.

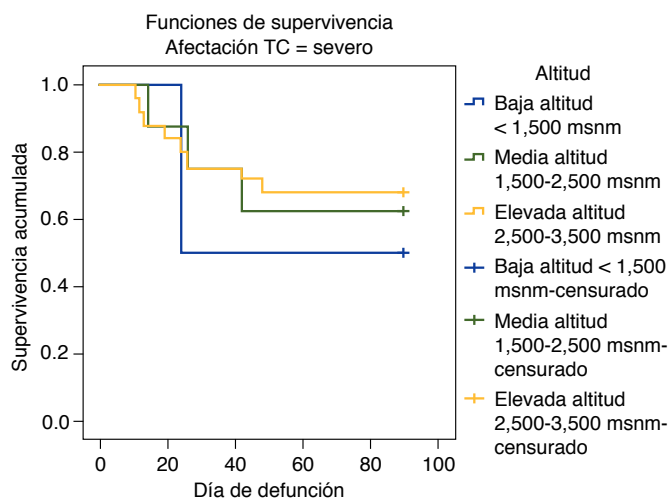


Figura 2: Curva de Kaplan-Meier que muestra mayor supervivencia entre nativos de elevada altitud con afectación tomográfica severa (café), cuando se compara con nativos de baja y media altitud con la misma severidad tomográfica (verde, azul) $p = 0.872$. msnm = metros sobre el nivel del mar. TC = tomografía computarizada.

y los estándares de diagnóstico y tratamiento del SDRA por SARS-CoV-2 en esta población siguen siendo poco claros, lo que parece ser un hecho es que las adaptaciones fisiológicas (por ejemplo, disminución de la expresión de ACE2 en el endotelio pulmonar) y los factores ambientales (por ejemplo, la radiación ultravioleta de la gran altitud que condiciona un acortamiento de la vida media de cualquier virus, reduciendo su virulencia) pueden conducir a una evolución clínica más favorable, tal como se describe en el análisis epidemiológico de Arias-Reyes y colaboradores, quienes observaron una disminución de la prevalencia y el impacto de la infección por SARS-CoV-2 en poblaciones que viven a una altitud superior a los 3,000 msnm,⁷ situación que también fue observada en nuestro estudio, evidenciando una mayor supervivencia entre nativos de elevada altitud (> 2,500 msnm), en quienes además la estancia en hospitalización, estancia en UCI y días de ventilación mecánica fueron menores.

Consideramos importante resaltar que, para altitudes > 1,000 msnm, los criterios de Berlín proponían un factor de corrección para el cálculo de la $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$, relación actualmente utilizada para clasificar la gravedad del SDRA ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \times [\text{presión barométrica}/760]$); para pacientes en áreas de gran altitud, el uso de una relación $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ no corregida da como resultado falsos positivos en la estratificación de la gravedad del SDRA a gran altitud.¹ Con base en lo an-

terior, se aconseja que los intensivistas de la elevada altitud tomen en cuenta los cambios fisiopatológicos que suceden en la altitud.

CONCLUSIONES

Los pacientes nativos de baja y media altitud con SDRA severo por SARS-CoV-2 tienden a una mayor afectación tomográfica, mientras que los aclimatados a la elevada altitud tienden a una mayor supervivencia incluso cuando sólo se consideran a aquellos con afectación tomográfica severa. Los nativos de baja y media altitud requirieron más días de estancia en UCI, más días de estancia hospitalaria y más días de ventilación mecánica, incluso ventilación mecánica prolongada cuando se compararon con nativos de elevada altitud.

REFERENCIAS

1. Liu X, Pan C, Si L, et al. Definition of acute respiratory distress syndrome on the plateau of xining, qinghai: a verification of the berlin definition altitude- $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ -corrected criteria. *Front Med (Lausanne)*. 2022;9:648835.
2. Bellani G, Laffey JG, Pham T, et al. Epidemiology, patterns of care, and mortality for patients with acute respiratory distress syndrome in intensive care units in 50 countries. *JAMA*. 2016;315(8):788-800. doi: 10.1001/jama.2016.0291. Erratum in: *JAMA*. 2016;316(3):350. doi: 10.1001/jama.2016.6956. Erratum in: *JAMA*. 2016;316(3):350.
3. Ortiz G, Bastidas A, Garay-Fernández M, et al. Correlation and validity of imputed $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ and $\text{SpO}_2/\text{FiO}_2$ in patients with invasive mechanical ventilation at 2600m above sea level. *Med Intensiva (Engl Ed)*. 2021;21:S0210-5691(21)00100-5.
4. Guo L, Sun J, He Z, et al. Understanding acute respiratory distress syndrome in high-altitude environments: a comprehensive review of diagnosis and treatment. *Med Sci Monit*. 2023;29:e939935.
5. Berger MM, Grocott MPW. Facing acute hypoxia: from the mountains to critical care medicine. *Br J Anaesth*. 2017;118(3):283-286.
6. Masuda Y, Tatsumi H, Imaizumi H, et al. Effect of prone positioning on cannula function and impaired oxygenation during extracorporeal circulation. *J Artif Organs*. 2014;17(1):106-109.
7. Arias-Reyes C, Zubieta-DeUrioste N, Poma-Machicao L, et al. Does the pathogenesis of SARS-CoV-2 virus decrease at high-altitude? *Respir Physiol Neurobiol*. 2020;277:103443.
8. Wang Y, Dong C, Hu Y, et al. Temporal changes of CT findings in 90 patients with COVID-19 pneumonia: a longitudinal study. *Radiology*. 2020;296(2):E55-E64.
9. Yuan M, Yin W, Tao Z, Tan W, Hu Y. Association of radiologic findings with mortality of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *PLoS One*. 2020;15(3):e0230548. doi: 10.1371/journal.pone.0230548.

Financiamiento: ninguno.

Conflicto de intereses: los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Correspondencia:
Netzahualcóyotl González Pérez
E-mail: netza2014@outlook.com