

# Factores de riesgo asociados a mortalidad en síndrome de distrés respiratorio agudo debido a neumonía viral por COVID-19 en ventilación mecánica tratados con prono extendido en la unidad de cuidados intensivos en una clínica privada de Lima

*Risk factors associated with mortality in acute respiratory distress syndrome due to viral pneumonia due to COVID 19 on mechanical ventilation treated with extended prone position in the intensive care unit in a private clinic in Lima*

Gelsing Richard Vásquez-García <sup>1,2</sup>, Ludwin Alexander Chuquimia-Velásquez <sup>1</sup>, Jaime Willy Díaz-Suárez <sup>1,3</sup>

## RESUMEN

**Objetivo:** Determinar los factores de riesgo asociados a mortalidad de nuestros pacientes intubados que fueron sometidos a la pronación extendida de 2 a 7 días, así como saber sus características epidemiológicas, la tasa de mortalidad y curva de supervivencia. **Materiales y métodos:** Estudio observacional, descriptivo, analítico, retrospectivo en los pacientes con diagnóstico de neumonía COVID 19, que ingresaron a UCI COVID desde marzo 2020 a febrero 2022. Para determinar los factores asociados a mortalidad se usó el modelo de riesgos proporcionales de Cox. Se calcularon los cocientes de riesgos instantáneos (Hazard ratio:HR) crudos y ajustados y sus respectivos intervalos de confianza (IC) del 95%. Para evaluar la curva de supervivencia se usó el método de Kaplan-Meier. **Resultados:** Se incluyeron un total de 185 pacientes, lo que representa la muestra aleatoria de un total de 337. El 78.38% de los 185 pacientes fueron de sexo masculino, el 21.62 % fueron de sexo femenino. El análisis multivariado de los factores de riesgo de mortalidad fue: la hipertensión arterial (HRa:1.87, IC 95% 1.098- 3.179, p=0.021), cociente PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> antes de la intubación y ciclo de pronación (HRa: 0.99, IC 95% 0.982- 0.999, p=0.024), tiempo de enfermedad (HRa 1.074, IC 95% 1.02- 1.131, p=0.007). **Conclusiones:** Los factores de riesgo asociados a incremento de mortalidad en este grupo fueron: hipertensión arterial, cociente PaO<sub>2</sub>/fiO<sub>2</sub> antes de la intubación y el tiempo de enfermedad. La tasa de incidencia de mortalidad al año fue de 19.59%. Mientras que la mortalidad a los 90 días fue de 35.68%.

**Palabras clave:** factores de riesgo, COVID-19, síndrome de dificultad respiratoria, posición prona, mortalidad.

## ABSTRACT

**Objective:** To determine the risk factors associated with mortality of our intubated patients who were subjected to extended proning for 2 to 7 days, as well as to know their epidemiological characteristics, mortality rate and survival curve. **Materials and methods:** Observational, descriptive, analytical, retrospective study in patients with a diagnosis of COVID 19 pneumonia, who were admitted to the COVID ICU from march 2020 to february 2022. To determine the factors associated with mortality, the Cox proportional hazards model was used. Crude and adjusted hazard ratios (HR) and their respective 95% confidence intervals (CI) were calculated. The Kaplan-Meier method was used to evaluate the survival curve. **Results:** A total of 185 patients were included, representing a random sample of a total of 337. 78.38% of the 185 patients were male, 21.62% were female. The multivariate analysis of the mortality risk factors were: arterial hypertension (HRa: 1.87, 95% CI 1.098- 3.179, p=0.021), PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> ratio before intubation and pronation cycle (HRa: 0.99, CI 95% 0.982- 0.999, p=0.024), duration of illness (HRa 1.074, 95% CI 1.02- 1.131, p=0.007). **Conclusions:** The risk factors associated with increased mortality in this group were: arterial hypertension, PaO<sub>2</sub>/fiO<sub>2</sub> ratio before intubation and duration of illness. The one-year mortality incidence rate was 19.59%. While the mortality at 90 days was 35.68%.

**Keywords:** risk factors, COVID-19, respiratory distress syndrome, prone position, mortality.

<sup>1</sup> Médico Intensivista de Clínica Internacional, Lima - Perú.

<sup>2</sup> Universidad Científica del Sur, Lima - Perú.

<sup>3</sup> Jefe de la Unidad de Cuidados Intensivos de la Clínica Internacional, Lima - Perú.

**Citar como:** Vásquez-García G, Chuquimia-Velásquez L, Díaz-Suárez W. Factores de riesgo asociados a mortalidad en síndrome de distrés respiratorio agudo debido a neumonía viral por COVID-19 en ventilación mecánica tratados con prono extendido en la unidad de cuidados intensivos en una clínica privada de Lima. *Interciencia méd.* 2024;14(3): 7-18. DOI: [10.56838/icmed.v14i3.214](https://doi.org/10.56838/icmed.v14i3.214)

**Recibido:** 16/01/2024 **Aprobado:** 19/03/2024



Esta obra está bajo una licencia internacional [Creative Commons Atribución 4.0](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/).

## Introducción

A fines de 2019, se identificó un nuevo coronavirus como la causa de un grupo de casos de neumonía en Wuhan, una ciudad en la provincia china de Hubei. Se propagó rápidamente, lo que resultó en una epidemia en toda China. En febrero del 2020 la Organización Mundial de la Salud lo declaró pandemia debido a su rápida diseminación y repercusión, sin discriminación entre países con mayor o menor desarrollo. Un número significativo de enfermos presentan síntomas y signos de insuficiencia respiratoria progresiva, que puede llegar a ser muy grave, lo que ocasiona ingreso a unidades de cuidados intensivos (UCI).<sup>1</sup>

Los informes durante la fase inicial de la pandemia sugieren que entre las personas con COVID-19, hasta el 20 % desarrolla una enfermedad grave que necesitaron hospitalización.<sup>2-9</sup> Entre los que necesitaron hospitalización, hasta una cuarta parte necesitaron admisión en la unidad de cuidados intensivos (UCI), lo que representa aproximadamente del 5 al 8 por ciento de la población total infectada.<sup>3,4,8,10</sup>

La preferencia por usar ventilación en decúbito prono se basa en su eficacia conocida en pacientes con ARDS no relacionado con COVID-19, donde se ha demostrado que mejora tanto la oxigenación como la mortalidad.<sup>11,12</sup> Se ha demostrado que la ventilación mecánica invasiva en decúbito prono con sesiones de 16 horas disminuye la mortalidad en pacientes con síndrome de distrés respiratorio agudo (SDRA) moderado y/o grave.<sup>13</sup>

Como se sabe, durante la pandemia por COVID-19 los profesionales de la salud fuimos sometidos a una gran sobrecarga laboral con un nivel de agotamiento físico y estrés emocional. Sumado a esto hay que añadir la inexperiencia en la práctica de la técnica de pronación por parte del personal que ha reforzado los servicios de medicina intensiva. Ante tal situación, y con el objetivo de mejorar recursos y bajar el riesgo de complicaciones, algunos hospitales, clínicas optaron por crear equipos dedicados específicamente a realizar el procedimiento. En nuestra UCI de clínica internacional sede Lima se optó por efectivizar sesiones de decúbito prono de 72 horas de duración

en vez de las recomendadas 16 horas diarias, con la finalidad de disminuir el número total de cambios de posición. Hubo casos especiales que necesitaron incluso pronación de hasta 168 horas.

Ya antes de la pandemia de COVID-19, cinco estudios describían sesiones de posición prono de una duración superior a 24 horas.<sup>14-18</sup> Durante la pandemia del COVID 19, y seguramente debido al aumento de pacientes que requirieron posición prona, diez centros informaron su implementación de posición prono por una duración superior a 24 horas para el SDRA relacionado con COVID-19 con ventilación mecánica.<sup>19-26</sup>

Un estudio retrospectivo multicéntrico chileno<sup>27</sup> informó la implementación de un protocolo nacional que recomendaba mantener la posición prono durante al menos 48 horas y hasta que la relación PaO<sub>2</sub>/Fio<sub>2</sub> aumentara por encima de 200 mmHg. La duración de la posición prono no se asoció con una mayor reducción en la presión de conducción o el cumplimiento estático entre el inicio de la posición prono y justo antes de regresar a la posición supina. Este punto de corte de 200 se basa en la noción de que la oxigenación frecuentemente disminuye después de colocar a los pacientes en decúbito supino y así minimizar la posibilidad de que el paciente pudiera necesitar una segunda sesión, según Rodrigo A. Cornejo.<sup>27</sup>

En el estudio de Okin y colaboradores<sup>28</sup> los pacientes del grupo de posición prono prolongado experimentaron una tasa de mortalidad a los 3 meses más baja que los pacientes del grupo de duración estándar (índice de riesgo ajustado 0,47; IC del 95 %: 0,34 a 0,67; valor de P < 0,001).

La pronación prolongada tiene varias ventajas potenciales. Una ventaja sería la mejora de la oxigenación podría ser mayor durante la pronación prolongada que durante la pronación estándar, y la ganancia podría ser más sostenida en el tiempo. Otra ventaja sería como estrategia para reducir el número de ciclos de pronación necesarios para un solo paciente, menos carga asistencial para el personal de salud, menos eventos adversos de extubación o extracción accidental del catéter venoso central.<sup>23</sup>

Se recomienda que la mayoría de los pacientes con SDRA requieren posición prona más de 2 días.<sup>29</sup> Al menos 48 h y que deben extenderse hasta que la PaO<sub>2</sub>:FiO<sub>2</sub> esté por encima de 200 mm Hg mientras se está en posición prona. El uso del decúbito prono prolongado en ventilación mecánica son viables y seguros, mostrando resultados satisfactorios. Teniendo en cuenta la evidencia hasta la fecha, creemos que vale la pena investigar el beneficio terapéutico de uso del decúbito prono prolongado durante la pandemia del COVID-19, particularmente cuando se administra de manera estandarizada con una selección adecuada de pacientes y equipos dedicados a la posición prona.

El objetivo de realizar la investigación en la clínica internacional fue analizar los factores de riesgo asociados a mortalidad de nuestros pacientes intubados que fueron sometidos a la pronación extendida de 2 a 7 días, así como saber sus características epidemiológicas, la tasa de mortalidad y curva de supervivencia.

## Materiales y métodos

### Diseños de estudio

Se realizó un estudio observacional, descriptivo, analítico, retrospectivo en los pacientes con diagnóstico de neumonía COVID 19, mediante prueba molecular PCR positiva o prueba antigénica positiva, que ingresaron a UCI COVID desde marzo 2020 a febrero 2022 que cumplían los criterios de inclusión. La investigación fue desarrollada en la UCI de la clínica internacional sede Lima, en el distrito de Cercado de Lima.

### Población

Se calculó el tamaño de la muestra de una población de 337 pacientes. La proporción esperada se tomó del estudio de Vences y colaboradores<sup>30</sup> de donde se reporta una mortalidad de 46.4%, con una precisión absoluta del 5% y un nivel de confianza de 95%, con el programa Epidat se obtuvieron 185 pacientes, cuyos datos se obtuvieron usando el programa Scan Flow (un software en donde se encuentra las historias clínicas escaneadas).

Los criterios de inclusión fueron edad mayor o igual a 16 años, pruebas moleculares o antigénicas más síntomas

de infección de COVID 19, diagnóstico de Síndrome de distrés respiratorio agudo según criterios de Berlín. Se excluyeron los pacientes menores de 16 años, pacientes que no hayan recibido ventilación mecánica invasiva, insuficiencia respiratoria secundaria a otras patologías, pacientes con SDRA que hayan fallecido antes de las 48 horas de ingreso a UCI. El fallecimiento se corroboró a través del certificado de defunción de la historia clínica y el SINADEF (Sistema Informático Nacional de Defunciones).

### Variables de estudio

Se incluyeron variables clínicas como género, edad, peso, comorbilidad, SDRA, tiempo de enfermedad, tiempo de pronación, número de ciclos de pronación, estancia en UCI, estancia hospitalaria, días de ventilación mecánica, mortalidad, cociente PaO<sub>2</sub>/Fio<sub>2</sub> antes de la pronación. No se pudo recolectar todas las mediciones de presión meseta o plateau, driving pressure, compliance estática.

Se revisaron las historias clínicas de manera virtual. Se consideraron factores epidemiológicos: género, edad, comorbilidad. Entre los factores clínicos se analizó el tiempo de enfermedad. Se consideró como evento de interés al fallecimiento, tiempo de pronación del primer ciclo, número de ciclos de pronación, estancia en UCI, estancia hospitalaria, días de ventilación mecánica.

### Procedimientos

La información fue recolectada por los investigadores del estudio en una hoja de cálculo Excel Drive. Se hizo doble digitación para el control de inconsistencias, se detallaron características demográficas, clínicas, el desenlace durante la hospitalización (fallecimiento o sobrevida)

El seguimiento de los casos se hizo durante su estancia total en la clínica, se consideró tiempo cero el momento de ingreso a la clínica internacional y el tiempo final a la ocurrencia de la muerte o el seguimiento hasta los 3,62 años (01 de noviembre 2023).

### Análisis estadístico

Los datos fueron codificados y procesados en Stata versión 17.0 realizándose un análisis descriptivo de las variables estudiadas, utilizando la prueba de Shapiro-Wilks ( $p < 0,05$ ) para evaluar la distribución normal. Los resultados se expresan según la naturaleza de las

variables; las continuas se resumen como media y desviación estándar o mediana y rango Inter cuartil, mientras que las categóricas se expresan como frecuencia y porcentaje. Todas las pruebas de hipótesis fueron de dos colas, con un nivel de significancia de 0,05. La comparación de grupos de los pacientes sobrevivientes y fallecidos se llevó a cabo con la prueba de Chi cuadrado o de Fisher, t de Student o la prueba de Mann Whitney según corresponda la distribución de normalidad o no.

Para determinar los factores asociados a mortalidad a los pacientes que recibieron pronación prolongada en ventilación mecánica, se usó el modelo de riesgos proporcionales de Cox, teniendo como variable temporal a los días transcurridos desde el ingreso a la clínica hasta la muerte o seguimiento hasta los 3.62 años para identificar los cocientes de riesgos instantáneos (HR) crudos y ajustados y sus respectivos intervalos de confianza (IC) del 95%.

Para el análisis multivariado se aplicó regresión de Cox ingresando al modelo estadístico aquellas variables cuyo valor p sea menor a 0,20. La colinealidad de las variables ingresadas a la regresión de Cox fueron calculadas mediante el factor de inflación de la varianza (VIF) teniendo como punto de corte 6.0. Todos los valores de las variables incluidas en la regresión fueron aceptables [hipertensión arterial (VIF=1.25), hipotiroidismo (VIF=1.03), cociente PaO<sub>2</sub>/Fio<sub>2</sub> antes de la pronación (VIF=3.46), tiempo de enfermedad (VIF=3.49)].

Por último, se analizó la curva de supervivencia de los pacientes sometidos a pronación extendida con ventilación mecánica por neumonía COVID-19 mediante el método de Kaplan-Meier. Se comparó la mortalidad entre los grupos de pronación de 1 a 2 ciclos frente a los grupos de pronación 3 a más ciclos. Se utilizó la prueba de log-rank para evaluar las diferencias entre las funciones de supervivencia.

### Aspectos éticos

El trabajo de investigación respeta las normas de Helsinki para la investigación en seres humanos. Se obtuvo la aprobación del protocolo de investigación por parte de la unidad de investigación y docencia de clínica internacional. Debido a la naturaleza retrospectiva y observacional del estudio, no se

solicitó consentimiento informado, además se guardó la confidencialidad de los datos registrados. Se respetó los 4 principios bioéticos: beneficencia, no maleficencia, autonomía y justicia .

### Resultados

Se incluyeron un total de 185 pacientes, lo que representa la muestra aleatoria de un total de 337 pacientes seleccionados en dicho periodo. En la **Tabla 1** se evidencia que el 78.38% de los 185 pacientes fueron de sexo masculino, el 21.62 % fueron de sexo femenino. La mediana de edad fue 58 años, con rango intercuartílico de 16 a 84 años. Mediana de peso fue 80 kg, con rango intercuartílico de 41 a 140 kg.

En nuestro estudio, como se observa en la **Tabla 1**, el 61.08% (113) presentó al menos una comorbilidad. El 38.92% no tuvo comorbilidad. El SDRA moderado se presentó en el 16.22% (30) de los casos y el SDRA severo en el 83.78% (155). En nuestro estudio el cociente PaO<sub>2</sub>/Fio<sub>2</sub> antes de la intubación endotraqueal tuvo una mediana de 88, con rango intercuartílico de 42.4 a 199.25.

Con respecto al tiempo de enfermedad antes del ingreso a UCI COVID de clínica internacional, la mediana fue de 8 días, rango intercuartílico de 3 a 30 días. El tiempo de pronación tuvo una mediana de 72 horas, rango intercuartílico 48 a 168 horas. El número de ciclos de pronación fue de 2 ciclos, rango intercuartílico de 1 a 5 ciclos.

La estancia en UCI tuvo una mediana de 18 días (rango intercuartílico de 4 a 86 días). La mediana de días en ventilación mecánica fue de 15 días (rango intercuartílico de 3 a 84 días). La estancia hospitalaria tuvo una mediana de 25 días (rango intercuartílico de 4 a 91 días). Se concluye que la mortalidad obtenida en nuestra UCI de clínica internacional sede Lima fue de 35.68% (66 pacientes) de los 185 pacientes en estudio.

**Tabla 1**

Características generales de los pacientes con síndrome de distrés respiratorio agudo debido a neumonía viral por COVID 19 tratados con pronó extendido en la unidad de cuidados intensivos de la Clínica Internacional sede Lima, marzo 2020 - febrero 2022

Características	n°	%
<b>Género</b>		
Masculino	145	78.38
Femenino	40	21.62
<b>Edad (mediana y rangos)</b>	58	16-84
<b>Peso (mediana y rangos)</b>	80	41-140
<b>Comorbilidad</b>		
Sin comorbilidad	72	38.92
Con comorbilidad	113	61.08
<b>SDRA</b>		
Leve	0	0
Moderado	30	16.22
Severo	155	83.78
<b>PaO<sub>2</sub>/FIO<sub>2</sub> antes del soporte ventilatorio en pronación (mediana y rangos)</b>	88	42.4 - 199.25
<b>Tiempo de enfermedad (mediana y rangos en días)</b>	8	3 al 30
<b>Tiempo de pronación 1° ciclo (mediana y rangos en horas)</b>	72	48-168
<b>Número de ciclos de pronación (mediana y rangos)</b>	2	1 a 5
<b>Estancia en UCI (mediana y rangos en días)</b>	18	4 a 86
<b>Estancia hospitalaria (mediana y rangos en días)</b>	25	4 a 91
<b>Días de ventilación mecánica (mediana y rangos en días)</b>	15	3 a 84
<b>Fallecimiento</b>		
Sí	66	35.68
No	119	64.32
<b>Tiempo de pronación 1° ciclo</b>		
Menor o igual a 2 días	8	4.32
Mayor o igual a 3 días	177	95.68
<b>Número de ciclos de pronación</b>		
1 a 2 ciclos	131	70.81
3 a más ciclos	54	29.19

Según la **Tabla 2**, el 20.54% (38) de los pacientes tenía hipertensión arterial, 16.76% (31) tuvo diabetes mellitus tipo 2. El 6.49% (12) tenían asma. El 3.78% (7) tenía hipotiroidismo. El resto de las comorbilidades fue 1.62% en el caso de TBC, gota, artritis reumatoide. EL 1.08% tenían

fibrosis pulmonar. Las demás comorbilidades fueron de 0.54% en los casos de enfermedad coronaria, lupus eritematoso, enfermedad renal crónica, trombosis venosa, artrosis, cáncer gástrico, cáncer pulmonar, epilepsia.

**Tabla 2**

Comorbilidad de los pacientes con síndrome de distrés respiratorio agudo debido a neumonía viral por COVID 19 tratados con pronó extendido en la unidad de cuidados intensivos de la Clínica Internacional sede Lima, marzo 2020 - febrero 2022

Comorbilidad	Sí (%)	No (%)
Hipertensión arterial	20.54	79.46
Diabetes mellitus tipo 2	16.76	83.24
Asma	6.49	93.51
Hipotiroidismo	3.78	96.22
Enfermedad coronaria	0.54	99.46
Lupus eritematoso	0.54	99.46
Enfermedad renal crónica	0.54	99.46
TBC	1.62	98.38
Trombosis venosa	0.54	99.46
Gota	1.62	98.38
Artrosis	0.54	99.46
Artritis reumatoide	1.62	98.38
Cáncer gástrico	0.54	99.46
Fibrosis pulmonar	1.08	98.92
Cáncer pulmonar	0.54	99.46
Epilepsia	0.54	99.46

Según la **Tabla 3**, la media de edad (64.65 años) fue diferente en los pacientes que fallecieron en comparación a los que sobrevivieron (50.4 años). Con un p menos de 0.001, esta diferencia fue estadísticamente significativa para la población.

No se observaron diferencias significativas respecto a la mortalidad en pacientes según el género, peso, IMC, comorbilidad, grado de SDRA, tiempo de pronación del primer ciclo, estancia en UCI.

Según la **Tabla 3**, sí hubo diferencias significativas respecto a la mortalidad en pacientes según cociente PaO<sub>2</sub>/FIO<sub>2</sub> antes del ciclo de pronación, número de ciclos de pronación, estancia hospitalaria, días de ventilación mecánica.

**Tabla 3**

Factores asociados a la mortalidad de los pacientes con síndrome de distrés respiratorio agudo debido a neumonía viral por COVID 19 tratados con pronó extendido en la unidad de cuidados intensivos de la Clínica Internacional sede Lima, marzo 2020 - febrero 2022

Características	Mortalidad		p
	SÍ (%)	NO (%)	
Edad (media y desviación estándar)	64.65 (11.23)	50.4 (13.26)	0
<b>Género</b>			
Masculino	52 (35.86)	93 (64.14)	0.92
Femenino	14 (35)	26 (65)	
<b>Peso (mediana y rangos). 184 pacientes.</b>	79 (55-130)	81 (41-140)	0.3244
<b>IMC (mediana y rangos). 147 pacientes</b>	28.89 (22.03-44.43)	29.58 (19.65 - 63.92)	0.6161
<b>Comorbilidad</b>			
Sin comorbilidad	21(29.17)	51(70.83)	0.14
Con comorbilidad	45 (39.82)	68 (60.18)	
<b>SDRA</b>			
Leve	0	0	0.05
Moderado	6 (20)	24(80)	
Severo	60 (38.71)	95 (61.29)	
<b>Cociente PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> antes de la intubación y ciclo de pronación (mediana y rangos)</b>	77.8125 (42.4-180)	96 (46.41-199.25)	0.0009
<b>Tiempo de enfermedad (mediano y rangos)</b>	9 (3-30)	8 (3-15)	0.0916
<b>Tiempo de pronación 1º ciclo (mediana y rangos en horas)</b>	72 (48-120)	72 (48-168)	0.1638
<b>Número de ciclos de pronación (media y desviación estándar)</b>	2.41 (1.16)	1.63 (0.77)	0
<b>Estancia en UCI (mediana y rangos en días)</b>	18.5 (4-64)	17 (7-86)	0.3051
<b>Estancia hospitalaria (mediana y rangos en días)</b>	23 (4-74)	26 (10-91)	0.0106
<b>Días de ventilación mecánica (mediana y rangos en días)</b>	17 (4-60)	13 (3-84)	0.002
<b>Tiempo de pronación 1º ciclo</b>			
Menor o igual a 2 días	3 (37.50)	5 (62.50)	1
Mayor o igual a 3 días	63 (35.59)	114 (64.41)	
<b>Número de ciclos de pronación</b>			
1 a 2 ciclos	33 (25.19)	98 (74.81)	0
3 a más ciclos	33 (61.11)	21 (38.89)	

Los factores asociados a mortalidad en los pacientes con pronación prolongada en ventilación mecánica se evaluaron mediante el análisis de regresión de riesgos proporcionales de Cox. En la **Tabla 4** se muestra el análisis bivariado los siguientes resultados significativos: hipertensión arterial (HR 1.89, IC 95%

1.12-3.199), hipotiroidismo (HR 2.63, IC 95% 1.06-6.56), tiempo de enfermedad (HR 1.08, IC 95% 1.028-1.132), edad (HR 1.07, IC 95% 1.05-1.096), pronación de 3 a más ciclos también se asoció a mortalidad (HR 2.844, IC 95% 1.75-4.62). Las demás variables no tuvieron relación estadísticamente significativa.

**Tabla 4**

Análisis bivariado de los factores de riesgo asociados a la mortalidad de los pacientes con síndrome de distrés respiratorio agudo debido a neumonía viral por COVID 19 tratados con pronó extendido en la unidad de cuidados intensivos de la Clínica Internacional sede Lima, marzo 2020 - febrero 2022

VARIABLES	HR	Intervalo de confianza 95%	p	Significancia estadística
Con comorbilidad	1.51	0.90-2.54	0.119	No
Género femenino	0.98	0.54-1.76	0.938	No
SDRA severo	2.19	0.95 - 5.08	0.067	No
Hipertensión arterial	1.89	1.12-3.199	0.018	Sí
Diabetes mellitus tipo 2	1.07	0.56-2.05	0.834	No
Asma	0.61	0.19 - 1.94	0.401	No
Hipotiroidismo	2.63	1.06-6.56	0.038	Sí
Cociente PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> antes de la intubación y ciclo de pronación	0.99	0.979-0.995	0.002	Sí
Tiempo de enfermedad	1.08	1.028-1.132	0.002	Sí
Edad	1.07	1.05- 1.096	0	Sí
Peso	0.99	0.9797-1.008	0.36	No
IMC	0.98	0.937-1.033	0.52	No
Pronación 3 días a más	0.94	0.295-2.99	0.916	No
Pronación de 3 ciclos a más	2.844	1.75- 4.62	0	Sí

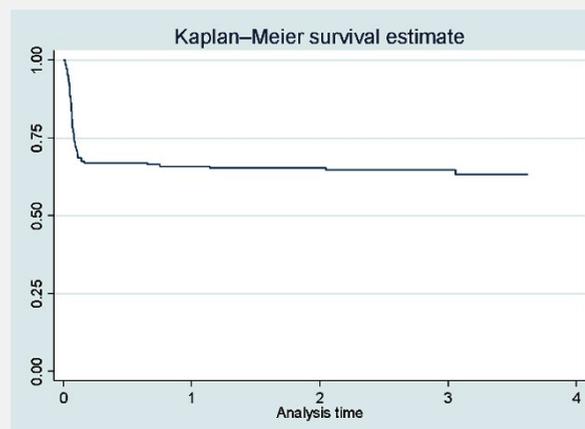
En la **Tabla 5** se muestra el análisis multivariado con HR ajustados, de los pacientes con pronación prolongada en ventilación mecánica con COVID 19, los factores asociados a mortalidad encontrados fueron los siguientes: hipertensión arterial (HR 1.87, IC 95% 1.098-3.179), tiempo de enfermedad (HR 1.074, IC 95% 1.02-1.131), factor protector al cociente PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> antes de la pronación (HR 0.99, IC 95% 0.982-0.999).

Según la **Figura 1**, la probabilidad de supervivencia a los 3.6 años de los pacientes con SDRA debido a neumonía viral por COVID 19 tratados con pronó extendido en ventilación mecánica en nuestra UCI COVID de la clínica internacional sede Lima fue de 63.31% (IC al 95% de 55.51% - 70.12%). La tasa de incidencia de mortalidad por año en nuestra UCI COVID de la clínica internacional sede Lima fue de 19.59% (IC al 95% 15.39%- 24.94%).

**Tabla 5**

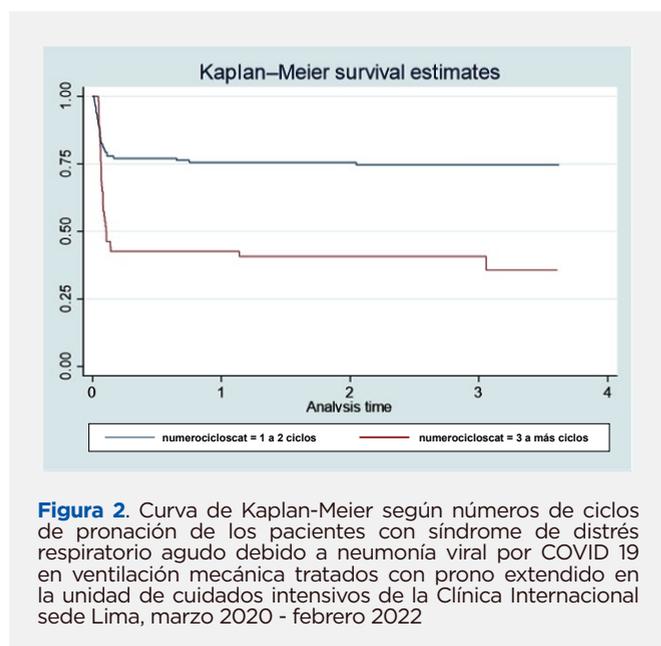
Análisis multivariado de factores de riesgo asociados a la mortalidad de los pacientes con síndrome de distrés respiratorio agudo debido a neumonía viral por COVID 19 tratados con pronó extendido en la unidad de cuidados intensivos de la Clínica Internacional sede Lima, marzo 2020 - febrero 2022

VARIABLES	HR Ajustado	Intervalo de confianza 95%	p
Hipertensión arterial	1.87	1.098- 3.179	0.021
Hipotiroidismo	2.19	0.858- 5.596	0.101
Cociente PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> antes de la intubación y ciclo de pronación	0.99	0.982- 0.999	0.024
Tiempo de enfermedad	1.074	1.02- 1.131	0.007



**Figura 1.** Curva de Kaplan-Meier de los pacientes con síndrome de distrés respiratorio agudo debido a neumonía viral por COVID 19 tratados con pronó extendido en la unidad de cuidados intensivos de la Clínica Internacional sede Lima, marzo 2020 - febrero 2022

Usando la prueba de Log-rank, con  $p=0$ , se evidencia que las dos curvas de supervivencias son diferentes. (Figura 2) La tasa de mortalidad al año de los pacientes que recibieron 1 a 2 ciclos de pronación fue de 12.1%, a comparación de los que recibieron 3 a más ciclos de pronación fue de 51.3%.



**Figura 2.** Curva de Kaplan-Meier según números de ciclos de pronación de los pacientes con síndrome de distrés respiratorio agudo debido a neumonía viral por COVID 19 en ventilación mecánica tratados con prono extendido en la unidad de cuidados intensivos de la Clínica Internacional sede Lima, marzo 2020 - febrero 2022

## Discusión

En el presente estudio se encontró como factores de riesgo asociados a la mortalidad en pacientes con COVID-19 en ventilación mecánica tratados con prono extendido, a la hipertensión arterial, cociente Pa/fio<sub>2</sub> antes de la intubación y pronación, tiempo de enfermedad, los cuales fueron estadísticamente significativos.

La edad fue un factor de riesgo independiente para la mortalidad en los pacientes COVID, por cada año de aumento de edad obtenido, la probabilidad de fallecer fue 7 % mayor. En nuestro estudio se encontró una fuerte asociación para mortalidad y edad en nuestros pacientes en ventilación mecánica sometidos a posición prona. Esto puede deberse a un desequilibrio entre los mecanismos antiinflamatorios y proinflamatorios. También fue corroborado en otros estudios como Amado-Tineo y colaboradores donde la edad fue un factor de riesgo considerable. Al igual en otro hospital público del Perú, según Vences y colaboradores, por

cada 10 años que aumentaba la edad, el riesgo de morir se incrementó en 21 %. En otros estudios en pacientes con pronación prolongada la edad fue un factor de riesgo estadísticamente significativo ( $p= 0.012$ ) como el estudio de Douglas y colaboradores.<sup>31</sup> En Argentina, Estenssoro,<sup>32</sup> reporta un riesgo de 2% mayor (HZ 1,02 , IC del 95%: 1,01-1,03).

La comorbilidad en general no fue un factor de riesgo de mortalidad para los pacientes con prono extendido en ventilación mecánica (HR 1.51, IC 95% 0.90-2.54,  $p = 0.119$ ), los resultados no fueron estadísticamente significativos, probablemente por no ser específica, muchas variables confusoras. Pero indirectamente se puede deducir que los pacientes sin comorbilidad tuvieron una diferencia estadísticamente significativa en sobrevida ( $p<0.0001$ ), como el estudio de Estenssoro.<sup>32</sup>

El género para nuestro estudio no fue un factor de riesgo de mortalidad para los pacientes con prono extendido en ventilación mecánica (ser mujer HR 0.98, IC 95% 0.54-1.76,  $p =0.938$ ). El 35.86% de los pacientes fallecidos fueron de sexo masculino, similar al porcentaje de pacientes fallecidos del sexo femenino (35%). Caso contrario a lo reportado en una revisión sistemática donde el sexo masculino que mostró un riesgo relativo: 1,86 en mortalidad.<sup>30</sup> Sin embargo, en los pacientes con prono extendido bajo ventilación mecánica, el género no fue factor de riesgo en los 2 estudios más grandes con mayor número de pacientes con pronación extendida.<sup>31,32</sup> En nuestro estudio el 78,49% eran de sexo masculino. Los varones fueron los más afectados en UCI COVID. Tal como se refleja en los estudios argentinos de Estenssoro,<sup>32</sup> el 67.8% de 1909 pacientes fueron de sexo masculino. Igual en Chile con Rodrigo A. Cornejo,<sup>27</sup> el 72.2% de 417 pacientes fueron varones.

El grado de SDRA severo tampoco fue un factor de riesgo de mortalidad para los pacientes con prono extendido en ventilación mecánica (HR 2.19, IC 95% 0.95 - 5.08,  $p= 0.067$ ). No hay estudios para comparar, pero la presencia de SDRA en cualquier grado fue estadísticamente significativo ( $p= <0.0001$ ) para mortalidad en el estudio de Douglas, el 92.1% de los pacientes fallecidos tuvo algún grado de SDRA versus el 81.4% de los pacientes que sobrevivieron.<sup>31</sup>

Los pacientes con hipertensión arterial desarrollaron un cuadro clínico más grave y mayor riesgo de mortalidad a diferencias de las demás comorbilidades. A diferencia de Amado Tineo donde reportan la diabetes como factor de riesgo principal, al igual que el metaanálisis de Kumar y colaboradores donde la diabetes se asoció significativamente con la mortalidad con un odds ratio combinado de 1,90.<sup>33</sup> La hipertensión arterial, diabetes mellitus y la obesidad fueron los factores de riesgo más importantes.<sup>30</sup> Con respecto a los pacientes con pronación extendida, en el estudio de Douglas<sup>31</sup> que analizó 87 pacientes no hubo diferencia significativa en los pacientes con hipertensión arterial. Pero en el estudio argentino de Estenssoro<sup>32</sup> donde abarcó 1909 pacientes, el 51.9% de los pacientes fallecidos era hipertensos versus el 40.3% de los pacientes de los sobrevivientes ( $p < 0.0001$ ).

Aunque género, peso e índice de masa corporal son fuertes predictores de mala evolución para enfermedad grave en infectados por COVID 19. En nuestro estudio, no hubo significación estadística de mortalidad con respecto a estos predictores en pacientes sometidos a posición prona extendida mientras recibían ventilación mecánica invasiva.

Con respecto al tiempo de enfermedad en nuestro estudio si hubo asociación, por cada aumento de un día del tiempo de enfermedad, la probabilidad de fallecer fue 7.4 % mayor, ajustado por hipertensión arterial, hipotiroidismo, cociente PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> antes de la intubación y pronación. En cambio, en el estudio de Vences y colaboradores no hubo asociación. Sólo en el estudio de Estenssoro encontraron como factor protector al cociente PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> en el día 1, con un HZ= 0.998 (IC 95% 0.997-0.999). Además, observaron también que en los días 3 y 7 había una mejoría de cociente PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> en los sobrevivientes, la cual no se reflejaba o no era de la misma magnitud en el grupo de no sobrevivientes.<sup>32</sup>

La mortalidad a los 28 días en nuestra UCI de clínica internacional fue de 24.32 %, similar al estudio de Weiss<sup>34</sup> que fue de 21.4%. La mortalidad a los 60 días fue de 35.14% y a los 90 días de 35.68%, más baja con respecto a Vences y colaboradores que fue de 46.4%,<sup>30</sup> 63.8% en el trabajo de Amado y Tineo en el Hospital Nacional

Edgardo Rebagliati Martins,<sup>35</sup> 46.20% en el trabajo de Murrugarra -Suárez en el Hospital del norte del Perú.<sup>36</sup> El 41% de mortalidad en el trabajo de Rodríguez-Cisneros.<sup>37</sup> Incluso por debajo de la mortalidad reportada por Valenzuela Casquino con una mortalidad de 71.83%.<sup>38</sup> En el estudio de Camporota y colaboradores hubo una mortalidad de 45%.<sup>39</sup>

Ahora si comparamos mortalidad y pronación extendida, Douglas<sup>31</sup> reporta que, de sus 61 pacientes, el 31.1% fallecieron hasta los 28 días. En el estudio argentino de Estenssoro<sup>32</sup> el 57,7% de 1 909 pacientes murieron en el hospital. La mortalidad a 28 días fue del 50,6% (966 de 1909 pacientes) y la mortalidad en la UCI fue del 57,0%. Su mortalidad es alta con respecto a la nuestra. A diferencia del estudio chileno de Cornejo<sup>27</sup> la mortalidad a los 90 días fue de 36.2% de 417 pacientes, mortalidad en UCI fue de 31.4%, porcentajes similares a nuestra UCI de clínica internacional sede Lima.

La pronación mejora la saturación de oxígeno, la relación PaO<sub>2</sub>/Fio<sub>2</sub> en los pacientes intubados en ventilación mecánica con diagnóstico de neumonía COVID, como se demuestra en la revisión sistemática de Ee Xin Chua y colaboradores.<sup>40</sup> Hay recomendaciones para la pronación prolongada de 12 a 16 horas diarias prolongadas para los pacientes en ventilación mecánica por COVID 19.<sup>41</sup> En nuestro caso se realizaron pronación de 48 horas hasta 168 horas, con una mortalidad a los 90 días de 35.68%, tasa de mortalidad al año de 19.59%.

Todos los pacientes de nuestro estudio recibieron pronación extendida (más de 24 horas), con una tasa de incidencia de mortalidad al año de 19.59%. Demostramos que el 61.11% de los fallecidos tuvieron 3 a más ciclos de pronación versus el 25.19% de los que recibieron 1 a 2 ciclos de pronación, con  $p=0$ , estadísticamente significativo. Hazard ratio de 2.844, IC 95% 1.75- 4.62,  $p=0$ , estadísticamente significativo. Es decir que la pronación de 3 ciclos a más tuvo una probabilidad de 184% mayor de fallecimiento (las curvas de supervivencia son diferentes). La razón que podría explicar este hallazgo puede deberse a las complicaciones infecciosas, además hay evidencias que no hay aumento de PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> después de tres sesiones de prono. La posición en decúbito prono después de este tiempo puede causar más daño que beneficio según Gleissman.<sup>42</sup> Además, en

el estudio de Estenssoro hubo diferencias de medianas significativas entre el número de ciclos de pronación y mortalidad ( $p=0.041$ ). En nuestro estudio no se reportó complicaciones del prono ni algunos datos de laboratorio, áreas que pueden ser de interés para futuras publicaciones.

La ventilación en decúbito prono prolongado, con sesiones medias de 72 horas, es factible, segura y puede ser una opción ante los casos de neumonía COVID. Así se reduciría los riesgos inherentes al cambio posicional y la carga asistencial del personal de salud. En otros estudios también se aplicó la pronación prolongada como Concha y colaboradores<sup>13</sup> y otros estudios.<sup>23,27,28,31,32,43-47</sup> En la revisión sistemática de Ee Xin Chua y colaboradores donde se incluyó 11 estudios, la media de duración de la ventilación mecánica en decúbito prono osciló entre 14,3 y 24 horas por sesión.<sup>40</sup>

Nuestro estudio presenta algunas limitaciones: se trata de un estudio retrospectivo, monocéntrico sin grupo control. Para generalizar el uso de la pronación extendida fuera de esta situación excepcional se precisan de estudio experimentales con grupo control y focalizados en la seguridad la técnica. No se analizó parámetros de ventilación mecánica y laboratorio, motivo que sería para otra investigación.

## **Conclusiones**

En conclusión, la posición prona mejoró la oxigenación de los pacientes con SDRA COVID-19 que requirieron ventilación mecánica invasiva por un promedio de 72 horas. Los factores de riesgo asociados a incremento de mortalidad en este grupo fueron hipertensión arterial, cociente PaO<sub>2</sub>/fiO<sub>2</sub> antes de la intubación y el tiempo de enfermedad. La tasa de incidencia de mortalidad por año de los pacientes con SDRA debido a neumonía viral por COVID 19 en general en nuestra UCI de la clínica internacional sede Lima fue de 19.59%. Mientras que la mortalidad a los 90 días fue de 35.68%

---

### **Financiamiento**

El estudio no contó con financiamiento.

### **Conflictos de interés**

Ninguno declarado por los autores.

### **Correspondencia:**

Gelsing Richard Vásquez García.  
Avenida Inca Garcilaso de la Vega 1420,  
Cercado de Lima, Lima - Perú.

**E-mail:** [Gelsingrvq@gmail.com](mailto:Gelsingrvq@gmail.com)

## Bibliografía

- Rosales García J, Quiala Rodríguez E, Pérez Manresa SI, Hernández Víctor Y, Companioni Rodríguez MM, Rosales García J, et al. Pronación precoz en pacientes con síndrome de distrés respiratorio por neumonía COVID-19. *Rev Cuba Anestesiol Reanim* [Internet]. diciembre de 2022 [citado 18 de enero de 2023];21(3). Disponible en: [http://scielo.sld.cuscioel.phpscript=sci\\_abstract&pid=S1726-67182022000300008&lng=es&nrm=iso&tlng=es](http://scielo.sld.cuscioel.phpscript=sci_abstract&pid=S1726-67182022000300008&lng=es&nrm=iso&tlng=es).
- Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet Lond Engl*. 15 de febrero de 2020;395(10223):497-506.
- Yang X, Yu Y, Xu J, Shu H, Xia J, Liu H, et al. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study. *Lancet Respir Med*. mayo de 2020;8(5):475-81.
- Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X, Zhang J, et al. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA*. 17 de marzo de 2020;323(11):1061-9.
- Young BE, Ong SWX, Kalimuddin S, Low JG, Tan SY, Loh J, et al. Epidemiologic Features and Clinical Course of Patients Infected With SARS-CoV-2 in Singapore. *JAMA*. 21 de abril de 2020;323(15):1488-94.
- Liu K, Fang YY, Deng Y, Liu W, Wang MF, Ma JP, et al. Clinical characteristics of novel coronavirus cases in tertiary hospitals in Hubei Province. *Chin Med J (Engl)*. 5 de mayo de 2020;133(9):1025-31.
- Chen T, Wu D, Chen H, Yan W, Yang D, Chen G, et al. Clinical characteristics of 113 deceased patients with coronavirus disease 2019: retrospective study. *BMJ*. 26 de marzo de 2020;368:m1091.
- Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and Important Lessons From the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary of a Report of 72 314 Cases From the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA*. 7 de abril de 2020;323(13):1239-42.
- Richardson S, Hirsch JS, Narasimhan M, Crawford JM, McGinn T, Davidson KW, et al. Presenting Characteristics, Comorbidities, and Outcomes Among 5700 Patients Hospitalized With COVID-19 in the New York City Area. *JAMA*. 26 de mayo de 2020;323(20):2052-9.
- Grasselli G, Zangrillo A, Zanella A, Antonelli M, Cabrini L, Castelli A, et al. Baseline Characteristics and Outcomes of 1591 Patients Infected With SARS-CoV-2 Admitted to ICUs of the Lombardy Region, Italy. *JAMA*. 28 de abril de 2020;323(16):1574-81.
- Bell J, William Pike C, Kreisel C, Sonti R, Cobb N. Predicting Impact of Prone Position on Oxygenation in Mechanically Ventilated Patients with COVID-19. *J Intensive Care Med*. julio de 2022;37(7):883-9.
- Concha P, Tresos-Geira M, Esteve-Sala C, Prades-Berengué C, Domingo-Marco J, Roche-Campo F. Ventilación mecánica invasiva y decúbito prono prolongado durante la pandemia por COVID-19. *Med Intensiva* [Internet]. 1 de marzo de 2022 [citado 24 de febrero de 2023];46(3):161-3. Disponible en: <http://www.medintensiva.org/es-ventilacion-mecanica-invasiva-decubito-prono-articulo-S0210569121000012>.
- Concha P, Tresos-Geira M, Esteve-Sala C, Prades-Berengué C, Domingo-Marco J, Roche-Campo F. Ventilación mecánica invasiva y decúbito prono prolongado durante la pandemia por COVID-19. *Med Intensiva*. 1 de marzo de 2022;46(3):161-3.
- Chan MC, Hsu JY, Liu HH, Lee YL, Pong SC, Chang LY, et al. Effects of prone position on inflammatory markers in patients with ARDS due to community-acquired pneumonia. *J Formos Med Assoc Taiwan Yi Zhi*. septiembre de 2007;106(9):708-16.
- Miyamoto K, Kawazoe Y, Yasuda M, Shibata N, Nakashima T, Kida M, et al. Oxygenation improves during the first 8 h of extended-duration prone positioning in patients with respiratory failure: a retrospective study. *J Intensive Care*. 2014;2(1):52.
- Romero CM, Cornejo RA, Gálvez LR, Llanos OP, Tobar EA, Berasaín MA, et al. Extended prone position ventilation in severe acute respiratory distress syndrome: a pilot feasibility study. *J Crit Care*. marzo de 2009;24(1):81-8.
- Lee PH, Kuo CT, Hsu CY, Lin SP, Fu PK. Prognostic Factors to Predict ICU Mortality in Patients with Severe ARDS Who Received Early and Prolonged Prone Positioning Therapy. *J Clin Med*. 26 de mayo de 2021;10(11):2323.
- Lee K, Kim MY, Yoo JW, Hong SB, Lim CM, Koh Y. Clinical meaning of early oxygenation improvement in severe acute respiratory distress syndrome under prolonged prone positioning. *Korean J Intern Med*. marzo de 2010;25(1):58-65.
- Walter T, Zucman N, Mullaert J, Thiry I, Gernez C, Roux D, et al. Extended prone positioning duration for COVID-19-related ARDS: benefits and detriments. *Crit Care Lond Engl*. 8 de julio de 2022;26(1):208.
- Is D, Ca R, Dd S, T H, J O, J B, et al. Safety and Outcomes of Prolonged Usual Care Prone Position Mechanical Ventilation to Treat Acute Coronavirus Disease 2019 Hypoxemic Respiratory Failure. *Crit Care Med* [Internet]. 3 de enero de 2021 [citado 14 de enero de 2024];49(3). Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33405409/>.
- Okin D, Huang CY, Alba GA, Jesudasan SJ, Dandawate NA, Gavralidis A, et al. Prolonged Prone Position Ventilation Is Associated With Reduced Mortality in Intubated COVID-19 Patients. *Chest*. marzo de 2023;163(3):533-42.
- Rezoagli E, Mariani I, Rona R, Foti G, Bellani G. Difference between prolonged versus standard duration of prone position in COVID-19 patients: a retrospective study. *Minerva Anestesiol*. diciembre de 2021;87(12):1383-5.
- Carsetti A, Damia Paciarini A, Marini B, Pantanetti S, Adrario E, Donati A. Prolonged prone position ventilation for SARS-CoV-2 patients is feasible and effective. *Crit Care*. 15 de mayo de 2020;24:225.
- Lucchini A, Russotto V, Barreca N, Villa M, Casartelli G, Marcolin Y, et al. Short and long-term complications due to standard and

- extended prone position cycles in CoViD-19 patients. *Intensive Crit Care Nurs.* abril de 2022;69:103158.
25. Parker EM, Bittner EA, Berra L, Pino RM. Efficiency of Prolonged Prone Positioning for Mechanically Ventilated Patients Infected with COVID-19. *J Clin Med.* 1 de julio de 2021;10(13):2969.
  26. Estenssoro E, Loudet CI, Ríos FG, Kanoore Edul VS, Plotnikow G, Andrian M, et al. Clinical characteristics and outcomes of invasively ventilated patients with COVID-19 in Argentina (SATICOVID): a prospective, multicentre cohort study. *Lancet Respir Med.* septiembre de 2021;9(9):989-98.
  27. Cornejo RA, Montoya J, Gajardo AIJ, Graf J, Alegría L, Baghetti R, et al. Continuous prolonged prone positioning in COVID-19-related ARDS: a multicenter cohort study from Chile. *Ann Intensive Care.* 28 de noviembre de 2022;12(1):109.
  28. Okin D, Huang CY, Alba GA, Jesudasan SJ, Dandawate NA, Gavralidis A, et al. Prolonged Prone Position Ventilation Is Associated With Reduced Mortality in Intubated COVID-19 Patients. *Chest.* 1 de marzo de 2023;163(3):533-42.
  29. Camporota L, Sanderson B, Chiumello D, Terzi N, Argaud L, Rimmelé T, et al. Prone Position in COVID-19 and -COVID-19 Acute Respiratory Distress Syndrome: An International Multicenter Observational Comparative Study. *Crit Care Med.* 1 de abril de 2022;50(4):633-43.
  30. Vences MÁ, Ramos JJP, Otero P, Veramendi-Espinoza LE, Vega-Villafana M, Mogollón-Lavi J, et al. Factores asociados a mortalidad en pacientes hospitalizados con COVID-19: cohorte prospectiva en el Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins. Lima, Perú. 2020 [citado 20 de diciembre de 2023]; Disponible en: <https://preprints.scielo.org/index.php/scielo/preprint/view/1241/>.
  31. Douglas IS, Rosenthal CA, Swanson DD, Hiller T, Oakes J, Bach J, et al. Safety and Outcomes of Prolonged Usual Care Prone Position Mechanical Ventilation to Treat Acute Coronavirus Disease 2019 Hypoxemic Respiratory Failure\*. *Crit Care Med.* marzo de 2021;49(3):490.
  32. Estenssoro E, Loudet CI, Ríos FG, Kanoore Edul VS, Plotnikow G, Andrian M, et al. Clinical characteristics and outcomes of invasively ventilated patients with COVID-19 in Argentina (SATICOVID): a prospective, multicentre cohort study. *Lancet Respir Med.* septiembre de 2021;9(9):989-98.
  33. Kumar A, Arora A, Sharma P, Anikhindi SA, Bansal N, Singla V, et al. Is diabetes mellitus associated with mortality and severity of COVID-19? A meta-analysis. *Diabetes Metab Syndr.* 2020;14(4):535-45.
  34. Weiss TT, Cerda F, Scott JB, Kaur R, Sungurlu S, Mirza SH, et al. Prone positioning for patients intubated for severe acute respiratory distress syndrome (ARDS) secondary to COVID-19: a retrospective observational cohort study. *Br J Anaesth.* enero de 2021;126(1):48-55.
  35. Amado-Tineo J, Ayala-García R, Apolaya-Segura M, Mamani-Quiroz R, Matta-Pérez J, Valenzuela-Rodríguez G, et al. Factores asociados a mortalidad en enfermedad SARS-CoV-2 grave de un hospital peruano. *Rev Cuerpo Méd Hosp Nac Almanzor Aguinaga Asenjo.* julio de 2021;14(3):280-6.
  36. Murrugarra-Suarez S, Lora-Loza M, Cabrejo-Paredes J, Mucha-Hospital L, Fernandez-Cosavalente H. Factores asociados a mortalidad en pacientes Covid-19 en un Hospital del norte de Perú. *Rev Cuerpo Méd Hosp Nac Almanzor Aguinaga Asenjo.* octubre de 2020;13(4):378-85.
  37. Cisneros R, Zacarías E. Mortalidad y características clínicas de pacientes con síndrome de insuficiencia respiratoria aguda severa debida a neumonía viral por covid-19 tratados con pronó extendido en la unidad de cuidados intensivos del centenario Hospital Miguel Hidalgo. 10 de febrero de 2022 [citado 18 de enero de 2023]; Disponible en: <http://bdigital.dgse.uaa.mx:8080/xmlui/handle/11317/2289>.
  38. Valenzuela Casquino K, Espinoza Venero A, Quispe Galvez JC, Valenzuela Casquino K, Espinoza Venero A, Quispe Galvez JC. Mortalidad y factores pronósticos en pacientes hospitalizados por COVID-19 en la Unidad de Cuidados Intermedios de un hospital público de Lima, Perú. *Horiz Méd Lima [Internet].* enero de 2021 [citado 23 de febrero de 2023];21(1). Disponible en: [http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci\\_abstract&pid=S1727-558X2021000100004&lng=es&nrm=iso&tlng=es](http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S1727-558X2021000100004&lng=es&nrm=iso&tlng=es).
  39. Camporota L, Sanderson B, Chiumello D, Terzi N, Argaud L, Rimmelé T, et al. Prone Position in COVID-19 and -COVID-19 Acute Respiratory Distress Syndrome: An International Multicenter Observational Comparative Study\*. *Crit Care Med.* abril de 2022;50(4):633-43.
  40. Chua EX, Wong ZZ, Hasan MS, Atan R, Yunos NM, Yip HW, et al. Prone ventilation in intubated COVID-19 patients: a systematic review and meta-analysis. *Braz J Anesthesiol Elsevier.* 2022;72(6):780-9.
  41. Shelhamer MC, Wesson PD, Solari IL, Jensen DL, Steele WA, Dimitrov VG, et al. Prone Positioning in Moderate to Severe Acute Respiratory Distress Syndrome Due to COVID-19: A Cohort Study and Analysis of Physiology. *J Intensive Care Med.* febrero de 2021;36(2):241-52.
  42. Gleissman H, Forsgren A, Andersson E, Lindqvist E, Lipka Falck A, Cronhjort M, et al. Prone positioning in mechanically ventilated patients with severe acute respiratory distress syndrome and coronavirus disease 2019. *Acta Anaesthesiol Scand.* marzo de 2021;65(3):360-3.
  43. Walter T, Zucman N, Mullaert J, Thiry I, Gernez C, Roux D, et al. Extended prone positioning duration for COVID-19-related ARDS: benefits and detriments. *Crit Care Lond Engl.* 8 de julio de 2022;26(1):208.
  44. Rezoagli E, Mariani I, Rona R, Foti G, Bellani G. Difference between prolonged versus standard duration of prone position in COVID-19 patients: a retrospective study. *Minerva Anesthesiol.* diciembre de 2021;87(12):1383-5.
  45. Lucchini A, Russotto V, Barreca N, Villa M, Casartelli G, Marcolin Y, et al. Short and long-term complications due to standard and extended prone position cycles in CoViD-19 patients. *Intensive Crit Care Nurs.* abril de 2022;69:103158.
  46. Parker EM, Bittner EA, Berra L, Pino RM. Efficiency of Prolonged Prone Positioning for Mechanically Ventilated Patients Infected with COVID-19. *J Clin Med.* 1 de julio de 2021;10(13):2969.
  47. Garg SK, Garg P. Safety of prolonged prone ventilation in critically ill COVID-19 patients: A short report. *J Infect Public Health.* abril de 2022;15(4):397-9.