



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN

SECRETARÍA DE SALUD

INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES

RESPIRATORIAS

ISMAEL COSÍO VILLEGAS

**“CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y DESENLACES EN
PACIENTES CON NEUMOMEDIASTINO ESPONTÁNEO,
SECUNDARIO A NEUMONÍA POR COVID-19”**

T E S I S

PARA OBTENER EL TÍTULO DE MÉDICO ESPECIALISTA EN:

NEUMOLOGÍA

P R E S E N T A

DR. GUSTAVO IVÁN CENTENO SÁENZ

ASESOR DE TESIS

DR. JOSÉ OMAR BARRETO RODRÍGUEZ

CIUDAD UNIVERSITARIA, CD. MX. 2021





Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

SE AUTORIZA EL PRESENTE TRABAJO COMO TESIS DE POSGRADO AL
DR GUSTAVO IVAN CENTENO SAENZ

Dr. Juan Carlos Vázquez García
Director de Enseñanza
Instituto Nacional de Enfermedades
Respiratorias
Presidente

Dra. Sarai del Carmen Toral Freyre
Directora General de la EFT
Instituto Nacional de Enfermedades
Respiratorias
Secretaria

Dr. José Omar Barreto Rodríguez
Médico Adscrito a la Dirección Médica
Instituto Nacional de Enfermedades
Respiratorias
Vocal

Dr. Sebastián Rodríguez Llamazares
Coordinador del Servicio Clínico 2
Instituto Nacional de Enfermedades
Respiratorias
Sinodal

ÍNDICE

AGRADECIMIENTOS	3
RESUMEN	4
INTRODUCCIÓN	5
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	9
JUSTIFICACIÓN	10
PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	11
OBJETIVOS	12
HIPÓTESIS	13
MATERIALES Y MÉTODOS	14
RESULTADOS	19
DISCUSIÓN	25
LIMITACIONES	28
CONCLUSIÓN	29
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	30
ANEXOS	36

AGRADECIMIENTOS

Al Dr. José Omar Barreto y al Dr. Sebastián Rodríguez, por apoyarme y dirigirme en este proyecto de investigación, ser mi guía académica y humana; por escuchar, apoyar y corregir mis propuestas e ideas. Gracias infinitas por su dedicación, compromiso e impulsarme a ser mejor médico y persona.

Al Dr. Fortunato Juárez, la Dra. Renata Báez, el Dr. José Luis Carrillo, la Dra. Teresa Aguirre, la Dra. Laura Gochicoa, la Dra. Mónica Rodríguez, la Dra. Mayra Mejía, a la Dra. Marcela Muñoz y al Dr. Stanley Vega y al Dr. Rafael Hernández por los conocimientos compartidos, su crítica constructiva y aportaciones intelectuales y humanas durante mi formación como especialista. Mi admiración, cariño y respeto para cada uno de ellos.

A mis compañeros de la especialidad por compartir gratos momentos, así como la oportunidad de intercambiar conocimientos, ideas y opiniones, por trabajar juntos y enfrentar los retos intelectuales y personales.

A mi maravillosa familia y guía, integrada por mi inteligente y asombroso padre Alejandro, mi hermosa y sorprendente madre Norma y mis ingeniosos y extraordinarios hermanos Alex, Irving y Alexis y a mi hermoso sobrino Mateo por su amor y apoyo incondicional, por su fe en mí y en mis proyectos personales y profesionales.

RESUMEN

El SARS-CoV 2 es un beta coronavirus causante de la pandemia por COVID-19, que apareció en la provincia de Hubei China en diciembre del 2019; este virus causa en el ser humano cuadros asintomáticos, neumonía y Síndrome de Insuficiencia Respiratoria Aguda (SIRA), así como otras complicaciones no respiratorias.

A nivel pulmonar, se ha descrito que la ruptura alveolar secundaria a la infección por SARS-CoV 2 puede ser el resultado de un daño difuso al epitelio alveolar con la consecuente fuga de aire al espacio intersticial (efecto Macklin). El aire tiende a seguir el camino de mayor a menor presión, dando lugar al neumomediastino en primer lugar y pudiendo progresar a enfisema subcutáneo y a neumotórax en algunos pacientes. Esta complicación se ha diagnosticado en un lapso de 19.6 +/- 4.6 días desde el inicio de los síntomas en pacientes con neumonía por SARS-CoV, en la mayoría de los casos cuando las lesiones alveolares se encuentran en proceso de resolución.

El neumomediastino tiene una incidencia del 7.4% en los pacientes con SIRA de cualquier etiología y del 11.6% en pacientes con el SARS-CoV del 2002. En el caso de la COVID-19, solo se ha descrito una incidencia del 13% de neumomediastino traumático asociado a barotrauma por ventilación mecánica invasiva, con una mortalidad del 50-56%, sin embargo, se desconoce la incidencia y la mortalidad de neumomediastino espontáneo secundario en pacientes con neumonía por COVID-19.

INTRODUCCIÓN

El SARS-CoV 2 es un virus que apareció por primera vez en China en diciembre del 2019, y se fue propagando internacionalmente desde enero del 2020 hasta la fecha, declarándose una pandemia y problema de salud pública en abril del 2020 por la OMS;¹ este virus causa en el ser humano cuadros asintomáticos, de neumonía y de Síndrome de Insuficiencia Respiratoria Aguda (SIRA),² lo cual representa una alta incidencia a nivel mundial, con un fatal desenlace clínico ya que aún no se encuentra una cura. Las características clínicas de esta enfermedad son fiebre y cefalea asociada a síntomas respiratorios como escurrimiento nasal, tos y disnea.³

Las lesiones pulmonares encontradas en la tomografía a causa de este virus son lesiones en vidrio deslustrado, áreas de consolidación, áreas de empedrado o mixtas, las cuales se pueden encontrar unilaterales o bilaterales, siendo estas últimas las más frecuentes; así mismo de predominio subpleural.⁴ La ruptura alveolar secundaria a la infección por SARS-CoV 2 puede ser el resultado de un daño difuso al epitelio alveolar con la consecuente fuga de aire al espacio intersticial. El aire tiende a seguir el camino de mayor a menor, dando lugar al neumomediastino en primer lugar y pudiendo progresar a enfisema subcutáneo y a neumotórax en algunos pacientes. Esta complicación se ha diagnosticado en un lapso de 23 días desde el inicio de los síntomas, en la mayoría de los casos cuando las lesiones alveolares se encuentran en proceso de resolución.⁵

El neumomediastino es la presencia de aire dentro del espacio mediastínico del tórax, descrito por primera vez por Louis Hamman en 1939, sin embargo esta condición ha existido desde 1819, cuando René Laennec lo reportó en un pacientes.^{6, 7} La patofisiología de esta condición clínica fue descrita en base a lo encontrado en estudios en animales por Charles Macklin en 1944, llevando su nombre al efecto del paso de aire al mediastino.^{8, 9} El neumomediastino puede producirse, en general, por tres diferentes mecanismos: (1) el gas producido por microorganismos presentes en una infección en el mediastino o en áreas adyacentes a este; (2) ruptura (traumática o no) del tejido cutáneo o mucosas, especialmente del esófago o árbol

traqueobronquial, permitiendo el paso de aire al mediastino; (3) la existencia de un cambio del gradiente de presiones entre el alveolo y el intersticio pulmonar que puede resultar en una ruptura alveolar.⁷ Está sobredistensión alveolar e incremento en la presión intra-alveolar, sin expansión de la luz vascular, permite establecer un gradiente de presiones del alvéolo al intersticio pulmonar, permitiendo seguir un camino de mayor a menor presión, el cual está determinado por el alargamiento de los trayectos broncovasculares hacia el hilio pulmonar.⁸

Existen diferentes formas por las cuales el aire alcanza el espacio mediastinal, como son: perforación esofágica, traqueal o bronquial o lesión de alguna víscera abdominal desde el retroperitoneo; el aire también puede proceder por una lesión cervical o torácica, algún procedimiento quirúrgico del cuello o de la cavidad oral. La causa más frecuente es la ruptura no traumática de los alvéolos marginales, permitiendo el paso del aire a través del tejido intersticial, siguiendo las rutas de los vasos bronquiales, secundario a un esfuerzo respiratorio intenso o vasconstricción bronquial, así mismo aumentando la presión intraalveolar durante una maniobra de Valsalva como: tos, vómito, defecación, o un esfuerzo durante el parto o el apoyo mecánico ventilatorio, así mismo durante la maniobra de Mueller producida en los pacientes con asma, donde la presión pleural disminuye más de lo normal; o por la inhalación de drogas. Sin embargo, otro subgrupo de esta enfermedad es el neumomediastino espontáneo primario, en la cual no hay una enfermedad que lo desencadene.^{7, 10}

Esta enfermedad es más frecuente en hombres (aprox. 75%),^{10,11} de mediana edad (18-25 años), debido a que el intersticio es más elástico y laxo,^{9,12} sin embargo la enfermedad por SARS-CoV2 (COVID-19) es más frecuente en adultos mayores, presentándose esta condición en un promedio de 44 +/- 19.7 años.⁵ Las características clínicas son: dolor torácico, dolor cervical, y disnea; así como enfisema subcutáneo,¹² además, puede presentarse el signo de Hamman (Descrito en 1939, Hamman encontró en estos pacientes un sonido áspero, sincrónico con el latido cardíaco, el cual se escucha sobre el precordio por un enfisema en el mediastino producido por el golpe del corazón contra los tejidos que contienen aire).⁷

En un individuo con un buen estado inmunológico que desarrolle una infección pulmonar, la fuga de aire como complicación es infrecuente; sin embargo, esta asociación es más frecuente en neumonías por *Staphylococcus*, influenza, citomegalovirus y por infecciones fúngicas. En pacientes con infección por el virus de inmunodeficiencia humana (VIH), el neumomediastino espontáneo se presenta cuando se presenta una neumonía por *Pneumocystis jirovecii* en el 9.5% y por *Mycobacterium tuberculosis* en el 6.8% de los casos.¹³

El diagnóstico tiene que ser confirmado por un estudio de imagen, por una radiografía posteroanterior y lateral de tórax, siendo necesaria una vista lateral, ya que más del 50% de las radiografías posteroanteriores no confirman el diagnóstico.⁹ Los signos radiológicos encontrados en radiografía de tórax incluyen: bandas de hiperlucencia paralelas al lado izquierdo de la silueta cardiaca con una fina línea radiopaca que indica la elevación de la pleura mediastinal (signo de Naclerio); líneas radiolúcidas que se extienden desde el mediastino al cuello; aire delimitando las estructuras mediastinales como la aorta, tráquea, esófago, o el timo. La presencia de enfisema subcutáneo en tejidos blandos (especialmente en el cuello), el cual se asocia frecuentemente a neumomediastino. La tomografía de tórax es considerado el estándar de oro para detectar neumomediastino, aun cuando este sea pequeño, al visualizar bandas y burbujas con densidad de aire que disecan los planos grasos del mediastino y las vainas peribroncovasculares del intersticio axial.^{7,9}

El neumomediastino espontáneo en pacientes con SIRA descrito en la literatura presenta una incidencia del 7.4% en los pacientes con SIRA de cualquier causa.¹² El neumomediastino espontáneo no traumático se ha reportado aproximadamente en el 11.6% de los pacientes con neumonía por Infección por SARS-CoV, con una media de 19.6 ± 4.6 días desde el inicio de los síntomas, con una mortalidad reportada del 30.8%;¹³ esta complicación se asocia con un mayor número de apoyo ventilatorio mecánico invasivo (80%), así mismo con una mayor mortalidad de aproximadamente el 50%. Dentro de los que sobreviven, la resolución del neumomediastino fue muy lenta.¹³ Sin embargo, desconocemos si la mortalidad en pacientes con

neumomediastino es igual de alta en los pacientes con COVID-19, que lo reportado en los pacientes con SARS-CoV del 2004.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Actualmente se desconoce la incidencia real del neumomediastino espontáneo en pacientes con neumonía por COVID-19, sin embargo, se han notificado algunas series de casos de pacientes con COVID-19 que desarrollan esta complicación.^{5, 14-18} En algunos de estos casos se aplicó la ventilación mecánica invasiva antes del desarrollo del neumomediastino; mientras que en otros casos apareció tras varios días de afección pulmonar, con gran infiltración inflamatoria y formación de quistes o bulas en el parénquima pulmonar.¹⁹ De hecho, solo unas pocas series de casos han descrito la frecuencia de neumomediastino en COVID-19,²⁰ reportando el 13% en pacientes hospitalizados bajo ventilación mecánica invasiva en un promedio de 3.5 (0.25-7.75) días,^{21,22} obteniendo una mortalidad del 50-56%.^{11,21} Para la mayoría de estos pacientes, la ventilación mecánica invasiva o no invasiva probablemente contribuyó a esta incidencia relativamente alta.

Las características clínicas y los desenlaces en pacientes con estas características que no se asocian a la ventilación mecánica o a un trauma en específico de la vía aérea son poco claras. Siendo el neumomediastino una complicación rara de la infección por COVID-19 puede presentar un interés como factor pronóstico de mortalidad.

JUSTIFICACIÓN

Como ya se mencionó anteriormente, no existen datos claros con respecto a la incidencia, factores de riesgo, características clínicas, ni desenlaces en pacientes con COVID-19 que desarrollan neumomediastino durante la evolución de la enfermedad.

Por esta razón, en el presente trabajo, se analizarán las características que comparten este grupo de pacientes, y de esta manera determinar la asociación que existe entre el neumomediastino espontáneo y la mortalidad en los pacientes hospitalizados con neumonía por SARS-CoV2. Esto a su vez nos permitirá en el futuro diseñar más escalas de predicción pronóstica y severidad, que permitan realizar intervenciones oportunas, mejorando los desenlaces clínicos identificados.

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Cuál es la asociación que existe entre el neumomediastino espontáneo y la mortalidad en los pacientes con neumonía por SARS-CoV2 hospitalizados en el Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias (INER) Ismael Cosío Villegas?

OBJETIVOS

Objetivo General

Determinar la asociación entre el neumomediastino espontáneo y la mortalidad en los pacientes con neumonía por SARS-CoV2 hospitalizados en el Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias (INER) Ismael Cosío Villegas.

En tanto los Objetivos secundarios, derivados de lo anterior, son los siguientes:

- 1) Describir las características clínicas y demográficas de los pacientes con diagnóstico de neumomediastino espontáneo con neumonía por SARS-CoV2 hospitalizados en el INER.
- 2) Describir el grado de afección tomográfica y el patrón tomográfico en los pacientes con diagnóstico de neumomediastino espontáneo con neumonía por SARS-CoV2 hospitalizados en el INER.
- 3) Determinar los días de estancia hospitalaria en los pacientes hospitalizados en el INER con neumomediastino espontáneo con neumonía por SARS-CoV2.
- 4) Determinar los días con ventilación mecánica en los pacientes hospitalizados en el INER con neumomediastino espontáneo con neumonía por SARS-COV2.
- 5) Estimar la sobrevida media a 28 días desde el ingreso hospitalario en los pacientes hospitalizados en el INER con neumomediastino espontáneo con neumonía por SARS-COV2.

HIPÓTESIS

Hipótesis alternativa (HA)

El neumomediastino espontáneo aumenta la mortalidad en 30% o más, en pacientes hospitalizados en el Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias (INER) Ismael Cosío Villegas con neumonía por SARS-COV2.

Hipótesis nula (H0)

El neumomediastino espontáneo no tiene una mortalidad mayor del 30% en pacientes hospitalizados en el Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias (INER) Ismael Cosío Villegas con neumonía por SARS-COV2.

MATERIALES Y MÉTODOS

Tipo de estudio

Se realizó un estudio comparativo, observacional de cohorte retrospectiva. Este estudio cumple con los criterios STROBE para el reporte de estudios observacionales como se muestra en el ANEXO 1.

Población

De un universo de 732 pacientes con covid-19 hospitalizados en el INER en el periodo del 01 de abril del 2020 al 15 de abril del 2021, se seleccionaron 458 pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión.

El INER es un hospital de tercer nivel creado para la atención de pacientes con enfermedades respiratorias agudas y crónicas, sin embargo, durante la presente pandemia, ha funcionado como un centro de atención a pacientes con COVID-19, la mayoría de pacientes que llegaron al área de urgencias, contaron con los criterios establecidos para su internamiento (en su mayoría una saturación de oxígeno <75%); el número de camas disponibles en 2020 fue de 195, con una mediana de ocupación mensual de 104-181.

Se consideraron los siguientes criterios de inclusión:

- Hombres o mujeres mayores de 18 años.
- Pacientes que cumplieran la definición de caso confirmado de COVID-19 por la OPS/OMS: confirmación de laboratorio (RT-PCR positiva de muestras clínicas) de infección con el virus SARS-CoV 2 y/o signos y síntomas clínicos de la enfermedad.¹
- Confirmación clínica y radiológica de neumonía de acuerdo a los criterios de la ATS/IDSA,²⁸ complicada o no con neumomediastino.

Criterios de exclusión:

- Sin estudio tomográfico previo a manejo de la vía aérea.
- Pacientes con neumomediastino traumático (posterior a manejo de la vía aérea).
- Pacientes con enfermedad pulmonar crónica concomitante (enfermedad pulmonar obstructiva crónica con enfisema por TC, enfermedad intersticial, enfermedad quística).
- Pacientes embarazadas.

Criterios de eliminación:

- Paciente que decida su alta voluntaria sin terminar el tratamiento médico.

Detección de neumomediastino y extensión de la enfermedad

Una vez incluidos se dividió a los pacientes según la presencia o ausencia de neumomediastino, definido como la presencia de gas en el tejido mediastinal fuera del esófago y el árbol traqueobronquial, identificado por tomografía computarizada (TC) de tórax. ²³

En todos los sujetos, el mismo día de ingreso a urgencias previo a cualquier intervención médica intrahospitalaria se realizó una tomografía computarizada (TC) de tórax. Se realizó con el paciente en posición supina, en fase inspiratoria, mediante un escáner multidetector (SOMATOM Definition AS 128 Dual Energy, versión VA40A, Siemens AG Medical, Forchheim, Alemania). Se adquirieron imágenes bajo modulación mAs, con un promedio de 100 a 150 mAs, con el programa Care Dose 4D (VB10), con voltaje de tubo de 120 kVp; a 1 mm de corte, con las siguientes reconstrucciones iterativas: medio B45f, medio B31f, medio B60 f, estas últimas con ventana para parénquima pulmonar con 0,6 mm de corte.

Para cuantificar la extensión de la enfermedad, se asignó una puntuación de TC en función del área afectada. Se utilizó un sistema de puntuación de gravedad de la TC (**CT severity score CTSS**) que se basa en una evaluación visual subjetiva y semicuantitativa para estimar la afectación pulmonar, realizada por un médico radiólogo experto en tórax, y ciego a los datos clínicos y demográficos de los pacientes.^{24,25}

Las principales afecciones en TC se describieron utilizando la nomenclatura estándar internacional definida por el glosario de la Sociedad Fleischner y la literatura revisada por pares sobre neumonía viral, utilizando términos que incluyen opacidad en vidrio deslustrado, patrón en crazy paving y consolidación.²³ Cada uno de los 5 lóbulos pulmonares se puntuó visualmente de 0 a 5 como: 0, sin afectación; 1, afectación <5%; 2, afección del 5-25%; 3, 26% -49%; 4, 50% -75%; 5, > 75% de afectación. Hubo una puntuación de 0 a 5 para cada lóbulo, con una puntuación total posible de 0 a 25, para cada uno de los tres hallazgos puntuados en cada examen de TC.²⁴⁻²⁵

Desenlaces

Definimos un desenlace principal: mortalidad intrahospitalaria por todas las causas, sin importar el tiempo de hospitalización. Como desenlaces secundarios se analizaron: 1) los días con ventilación mecánica invasiva; 2) los días de estancia hospitalaria; y 3) la sobrevida media a 28 días desde el ingreso hospitalario.

Variables de estudio

Se recolectaron 43 variables independientes, que incluyeron 2 datos demográficos (edad, sexo), 7 comorbilidades (enfermedad pulmonar obstructiva crónica, asma, consumo de tabaco, hipertensión arterial sistémica, diabetes mellitus, enfermedad arterial coronaria, obesidad), 14 relacionados con la sintomatología (tiempo transcurrido desde el inicio de los síntomas hasta la asistencia a urgencias, fiebre, tos, disnea, mialgias, artralgias, cefalea, rinorrea, faringodinia, diarrea, vómito, dolor torácico, anosmia y fatiga), 3 signos vitales a la llegada al servicio de urgencias (frecuencia cardíaca, frecuencia respiratoria, pulsioximetría del aire ambiente), 13

parámetros de laboratorio (Leucocitos, linfocitos, hemoglobina, DHL, albúmina, creatinina, Dímero D, troponina, mioglobina, procalcitonina, fibrinógeno, proteína C reactiva, ferritina) y 4 hallazgos radiológicos en TC de tórax (gravidad de afección tomográfica, neumopericardio, neumotórax y enfisema subcutáneo acompañantes en pacientes con neumomediastino). Todas estas variables se obtuvieron de la revisión retrospectiva de todos los informes médicos de los pacientes durante el servicio de urgencias y estancia en el hospital. En el Anexo 1 se muestra el directorio de variables.

Aspectos bioéticos

Esta tesis se encuentra en revisión por el Comité de Ética del Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias Ismael Cosío Villegas (Ciudad de México, México). Ante las excepcionales circunstancias generadas por la pandemia COVID-19, la urgente necesidad de obtener datos factibles relacionados con esta nueva enfermedad, y el carácter no intervencionista y retrospectivo del proyecto, el requisito de obtener el consentimiento por escrito del paciente para ser incluido en el estudio no fue requerido. Todos los pacientes fueron en estricto cumplimiento de los principios de la Declaración de Helsinki.

Por su carácter retrospectivo, la participación en este protocolo se considera de investigación de riesgo mínimo.

Método estadístico

Para la captura de datos clínicos, demográficos, laboratorio, microbiológicos y radiológicos se utilizó una base de datos en Microsoft® Excel® 2011 para Microsoft versión 14.3.4 (130416).

Para el análisis estadístico el software estadístico IBM® SPSS® Statistics versión 26.0 (SPSS® Chicago, IL, USA), así como el programa Numbers® 09 versión 2.33 (554) para Macintosh® de Apple Inc para la representación de datos.

Análisis de datos

Para el análisis descriptivo se utilizaron medidas de tendencia central y dispersión de acuerdo a cada escalamiento y se determinó la normalidad según pruebas de Kolmogorov-Smirnov y Shapiro-Wilk.

Cuando la distribución fue normal, el análisis inferencial bivariado de grupos independientes se utilizó la prueba de t de Student para las variables continuas y la prueba de χ^2 para las categóricas. En contraparte se utilizaron la U de Mann Whitney y la prueba F de Fisher respectivamente para las variables con distribución no paramétrica. Para las variables ordinales se usó la prueba de Tau de Kendall. Para establecer la frecuencia de la mortalidad (como variable categórica presencia/ausencia) se aplicó regresión logística binaria para explorar las variables asociadas a este desenlace. De igual manera se llevaron a cabo curvas de supervivencia y análisis de Kaplan-Meier y log rank.

RESULTADOS

Población de estudio

Durante el periodo comprendido del 01 de abril del 2020 al 15 de abril del 2021 se obtuvieron los datos de 732 sujetos hospitalizados con diagnóstico de COVID-19 en el Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias, Ismael Cosío Villegas. Se excluyeron 249 pacientes que no cumplieron con los criterios de ingreso al estudio, quedando una población de 483, de los cuales 435 fueron elegidos como grupo control sin neumomediastino y 48 con neumomediastino, sin embargo, de este último grupo fueron excluidos 25 (52%) debido a que no se determinó si la causa fue de origen traumático o espontáneo. La población final analizada fue de 458 pacientes: 23 (5%) pacientes con neumomediastino espontáneo (NME) quienes fueron comparados contra 435 (95%) pacientes sin neumomediastino.

Diagrama de flujo de pacientes

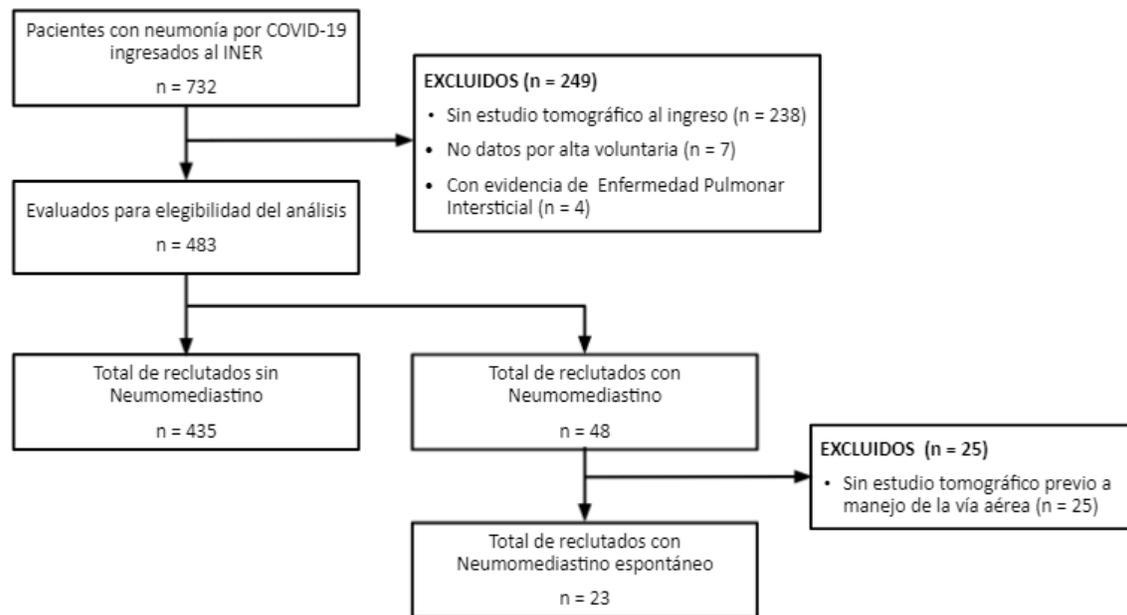


Figura 1 - Diagrama de flujo de inclusión y diseño del estudio. COVID-19: enfermedad por coronavirus 2019.

Características Clínicas

Las características clínicas, los datos radiológicos y los resultados de los 458 pacientes se muestran en la Tabla 1. Los datos de laboratorio clínico se presentan en la Tabla 2.

Los pacientes con NME tuvieron una edad de 59 ± 12 años, $p = 0.009$, siendo mayores que aquellos sin NME (DE, 51 ± 13 años), de igual manera en su mayoría eran de sexo masculino (78% de los que tenían NME frente al 68% de los que no tenían NME, pero sin una diferencia estadísticamente significativa $p = 0.29$).

Las comorbilidades más frecuentes en los sujetos hospitalizados fueron la diabetes tipo 2 en un 24% ($n = 113$), hipertensión arterial sistémica en 22.9% ($n = 105$), y obesidad en un 42% ($n = 194$), sin embargo, solo el 6.3% ($n = 29$) de los sujetos padecía una enfermedad pulmonar crónica (asma en 2.6% y enfermedad pulmonar obstructiva crónica en 1.5%); el 27% ($n = 126$) presentaban antecedente de tabaquismo.

23 pacientes presentaron NME (5%) a su llegada al servicio de urgencias, con una media de 15 ± 6 días desde el inicio de los síntomas, vs 9 ± 4 en pacientes sin neumomediastino, siendo estadísticamente significativo ($p = 0.000$). Entre los signos clínicos de los pacientes al acudir a urgencias destacan la frecuencia respiratoria (33 ± 7 rpm vs 29 ± 9 rpm, $p = 0.023$), y menor saturación de oxígeno al ingreso hospitalario ($p = 0.003$), con una media de saturación de oxígeno de 63% vs 71% en los pacientes sin NME.

Entre las otras variables analizadas encontramos que los pacientes con NME tenían significativamente menor cantidad de linfocitos ($p = 0.01$), y menores niveles séricos de proteína C reactiva ($p = 0.044$). Pero presentaban mayor cantidad de leucocitosis ($15 \pm 5 \times 10^3/\text{mm}^3$, $p = 0.000$), mayores niveles de dímero D ($p = 0.000$) y fibrinógeno ($p = 0.018$). Las demás características clínicas no fueron significativamente diferentes entre los grupos.

Del total de casos analizados, la tomografía de tórax inicial evidenció afectación leve en el 1.7%, moderada en el 21.1% y grave en el 77.2% de los casos, con hallazgos principalmente de infiltrados pulmonares intersticiales y alveolares; en su mayoría opacidades en vidrio deslustrado. De estos, diez casos tenían enfisema subcutáneo concomitante, cuatro tenían neumotórax bilateral espontáneo simultáneo y tres tenían neumotórax unilateral izquierdo espontáneo simultáneo. No se realizó ninguna toracostomía debido a que los neumotórax eran pequeños, y se trató de forma conservadora.

Desenlaces

De los 323 pacientes que requirieron manejo avanzado de la vía aérea, 20 presentaron NME (6.2%) y 14 de ellos fallecieron (60.9%).

Los pacientes con NME presentaron mayor cantidad de días de ventilación mecánica (28 vs 18 días, $p = 0.01$), mayor cantidad de días de estancia hospitalaria (30 vs 19 días, $p = 0.01$), mayor puntuación de SOFA al ingreso hospitalario (4 ± 1 puntos, $p = 0.01$) y por ende, mayor porcentaje de mortalidad por SOFA ($60 \pm 29\%$ vs $47 \pm 30\%$, $p = 0.049$).

Los pacientes con NME que fueron extubados tuvieron una mayor mortalidad asociada a reintubación ($p = 0.026$).

Tabla 1 - Características basales de los pacientes con COVID-19 con neumomediastino espontáneo (NME) y comparación con pacientes con COVID-19 sin neumomediastino espontáneo.

	Total (n = 458)	NME (n = 23)	Sin NME (n = 435)	Valor de p
Edad, años, media y DE	51 ± 13	59 ± 12	51 ± 13	p:0.009, r: +0.12
Sexo, masculino	315 (68%)	18 (78%)	297 (68%)	p: 0.29
Mortalidad, muertos	182 (39%)	14 (60%)	168 (38%)	p:0.027, r+0.1
Días sobrevida, días, media y DE	41 ± 2	39 ± 5	41 ± 2	p: 0.83
Tabaquismo	126 (27%)	6 (26%)	120 (27%)	p: 0.87
Comorbilidades				
Diabetes mellitus tipo 2	113 (24%)	6 (26%)	107 (24%)	p: 0.87
Hipertensión	105 (22.9%)	4 (17%)	101 (23%)	p: 0.50
Obesidad, pacientes	194 (42%)	7 (30%)	187 (42%)	p: 0.17
Enfermedades respiratoria concomitante	29 (6.3)	3 (13%)	26 (5.9%)	p: 0.23
Cardiopatía isquémica previa	13 (2.8%)	0	13 (2.9%)	p: 0.23
Signos vitales a la llegada a urgencias				
Días con síntomas, días, media y DE	9 ± 5	15 ± 6	9 ± 4	p:0.000, r: +0.23
Frecuencia cardiaca, latidos/min, media y DE	107 ± 18	111 ± 24	106 ± 18	p: 0.28
Frecuencia respiratoria, respiraciones/min, media y DE	29 ± 9	33 ± 7	29 ± 9	p:0.023, r: +0.13
Saturación de oxígeno al ingreso, %, media y DE	71 ± 17	63 ± 12	71 ± 17	p:0.003, r: -0.13
Saturación de oxígeno <88%	368 (80%)	23 (100%)	345 (79%)	p:0.002, r: +0.336
SOFA, puntaje, media y DE	3 ± 2	4 ± 1	3 ± 2	p:0.01, r: +0.062

Mortalidad por SOFA, %, media y DE	48 ± 30	60 ± 29	47 ± 30	<i>p:0.049,</i> <i>r: +0.092</i>
Hospitalización				
Días de estancia hospitalaria, días, media y DE	20 ± 15	30 ± 18	19 ± 15	<i>p: 0.01,</i> <i>r: +0.15</i>
Días intubados, días, media y DE	19 ± 13	28 ± 15	18 ± 12	<i>p:0.01,</i> <i>r: +0.05</i>
Días libres de ventilación mecánica invasiva, días	13 ± 6	9 ± 4	13 ± 7	<i>p: 0.000,</i> <i>r: - 0.093</i>
Sobrevida media a 28 días, muertos	138 (30%)	9 (39%)	129 (29%)	p: 0.33
Complicaciones				
Reintubación	10 (2.1%)	4 (17%)	6 (1%)	<i>p: 0.02,</i> <i>r: +0.19</i>
Traqueostomía	50 (10%)	5 (21.7%)	45 (10%)	p: 0.75
Lesión renal aguda	180 (39%)	10 (43%)	170 (39%)	p: 0.69
Terapia de sustitución renal	32 (6.9%)	2 (8%)	30 (6%)	p: 0.69
Infección nosocomial	212 (46%)	12 (52%)	200 (45%)	p: 0.56
Sangrado	14 (3%)	1 (4%)	13 (2%)	p: 0.83
Hallazgos en la tomografía de tórax				
Grados de severidad, graves	353 (77%)	20 (86%)	333 (76%)	p: 0.18
Neumotórax unilateral	NA	18 (78%)	NA	
Neumotórax bilateral	NA	44 (17%)	NA	
Enfisema subcutáneo	NA	10 (43%)	NA	
Neumopericardio	NA	4 (17%)	NA	

Tabla 2 - Hallazgos de laboratorio de los pacientes con COVID-19 con neumomediastino espontáneo (NME) y comparación con pacientes con COVID-19 sin neumomediastino espontáneo.

	Total (n = 458) media y DE	NME (n = 23) media y DE	No NME (n = 435) media y DE	Valor de p
Leucocitos, 10 ³ /mm ³	10.9 ± 6.1	15 ± 5	10.6 ± 6	p:0.000 r: +0.29
Linfocitos, 10 ³ /mm ³	1.1 ± 3.6	0.6 ± 0.3	1.1 ± 3	p:0.01 r: -0.12
Dimero D, ug/ml	2.9 ± 6.3	7 ± 10	2.6 ± 5	p: 0.000 r: +0.18
DHL, UI/L	536 ± 466	617 ± 291	532 ± 474	p: 0.39
Albúmina, gr/dl	4 ± 1.6	2 ± 0.5	4 ± 1.6	p: 0.71
Ferritina, ng/ml	1425 ± 3204	2512 ± 3902	1277 ± 3087	p: 0.13
Proteína C reactiva, mg/dl	17 ± 10	13 ± 8	17 ± 10	p: 0.044 r: - 0.87
Troponina, pg/ml	127 ± 425	116 ± 247	127 ± 434	p: 0.91
Mioglobina, ng/ml	216 ± 913	207 ± 345	216 ± 926	p: 0.92
Procalcitonina, ng/ml	0.5 ± 1.4	0.3 ± 0.6	0.5 ± 1.4	p: 0.57
Fibrinógeno, mg/dl	497 ± 1323	708 ± 269	483 ± 1366	p: 0.018 r: +0.16

DISCUSIÓN

La incidencia de NME en COVID-19 ha sido difícil de documentar. A partir de las series de casos, la incidencia varía entre el 1.3% y el 9%.³⁰⁻³¹ Estas diferencias corresponden a datos mixtos entre pacientes intubados y no intubados. Las cohortes de SIRA de COVID-19 previamente estudiadas han mostrado una mayor incidencia en esta población específica de casi el 13.6%.²¹ Mientras que cinco pacientes con neumomediastino se encontraron como parte de 976 casos de COVID-19 (0.5%) en una institución estadounidense.³¹ En relación con la población de nuestro estudio, la incidencia fue del 5% en pacientes con NME.

Estudios realizados en el 2004 en pacientes con infección por SARS-CoV observaron que la mortalidad de los pacientes con NME era mayor, sin embargo, no mostró una diferencia estadísticamente significativa (66.8% vs. 10.1% $p = 0.057$),¹³ otro estudio realizado en pacientes con CoV-ARDS (ARDS from COVID-19) se observó que la mortalidad intrahospitalaria en los pacientes que presentaban NM no espontáneo no fue significativamente mayor (56.5% vs. 50%, $p = 0.46$).²¹ Sin embargo, en nuestro estudio identificamos que la mortalidad sí fue estadísticamente significativa mayor en aquellos pacientes con presencia de NME al ingreso a urgencias que los que no lo presentaban. Aunque los estudios iniciales de COVID-19 con muestras muy pequeñas han encontrado diferencias en la supervivencia entre pacientes con NME y sin él asociado a COVID-19,¹¹ otros estudios recientes,³² no han podido encontrar diferencias en la mortalidad, debido a que solo han sido reportes de casos y de pequeñas muestras publicadas actualmente, siendo nuestro estudio uno de las cohortes más grandes de pacientes con NME y COVID-19.

La probabilidad de encontrar NME aumenta conforme avanza el tiempo desde la infección, ya que la infección viral por SARS-CoV2 conduce a mecanismos de daño pulmonar (efecto Macklin, respuesta inflamatoria exagerada e hipercoagulabilidad),³³ en nuestro estudio pudimos observar que se presentó una notable diferencia en cuanto al tiempo transcurrido desde el inicio de los síntomas hasta su llegada a urgencias con el NME (15 vs 9, $p = 0.000$), lo que nos hace corroborar que la

inflamación sistémica se presenta en una etapa avanzada de la enfermedad aguda (la tercera fase ~10 días).³³ Durante un proceso hiperinflamatorio, la ruptura alveolar es un resultado posible; por lo tanto, podría plantearse la hipótesis de que los pacientes con una mayor respuesta inflamatoria en la infección por SARS-CoV2 podrían tener un mayor riesgo de desarrollar daño pulmonar a favor del NM. Nuestro estudio midió un número reducido de biomarcadores inflamatorios (ya que este no era su objetivo principal), encontramos recuentos de leucocitos en sangre, fibrinógeno y dímero D significativamente más altos, así como, linfopenia y concentraciones de proteína C reactiva sérica más baja en pacientes que desarrollaron NME, los cuales fueron significativamente diferentes entre ambos grupos.

En una revisión rápida realizada por Daniel E. Laisman ³⁴ et al describieron el patrón inflamatorio en la insuficiencia respiratoria inducida por COVID-19 y compararon este perfil con otros síndromes inflamatorios agudos, en donde demostraron los distintos fenotipos hipoinflamatorios e hiperinflamatorios del SIRA, difirieron en función de los perfiles inflamatorios sistémicos. El fenotipo hiperinflamatorio se asoció con concentraciones aumentadas de IL-6, IL-8, receptor 1 de TNF soluble, leucocitos, Dímero D y ferritina, pero presentaron concentraciones más bajas de proteína C reactiva; lo que es consistente con lo encontrado en este estudio.

Una observación interesante en nuestros casos es la aparición tardía de NME desde el inicio de la infección sintomática (día 15 vs día 9, respectivamente). Los pacientes con SARS-CoV que desarrollaron NME también mostraron un retraso similar, con una media de 19.6 ± 4.6 días desde el inicio de los síntomas.¹³

La alta velocidad de instalación de la inflamación y el grado de severidad con la presencia de lesiones en vidrio deslustrado, áreas de consolidación, áreas de empedrado o mixtas en el parénquima pulmonar documentado por tomografía de tórax, no parecen ser fundamentalmente diferentes entre ambos grupos; lo que nos hace pensar que el daño endotelial y alveolar es secundario al proceso inflamatorio local de la enfermedad.⁴

Los pacientes con COVID-19 que desarrollan NM presentaban con más frecuencia taquipnea e hipoxemia, pero todas estas características son muy comunes en pacientes con COVID-19 grave. Curiosamente, el dolor en el tórax se presentó con mucha menos frecuencia en relación con el desarrollo del NME. Por otro lado, otra característica clínica más distintiva del NME en pacientes con COVID-19 con respecto a la población sin NME fue la edad avanzada.

Con respecto al cuadro clínico, los síntomas derivados de la propia infección por SARS-CoV2 fueron, en general, las características más distintivas (que incluyen: cefalea, fiebre, fatiga, diarrea y anosmia)¹; aunque la disnea, fiebre, taquipnea e hipoxemia fueron más frecuentes en pacientes con NME, el dolor torácico, la diarrea y vómito fueron las quejas menos frecuentes en esta población.

En todas las series de casos evaluados se observó peores desenlaces (mortalidad, mayor tiempo de ventilación mecánica, más días de estancia intrahospitalaria) para los pacientes COVID-19 con NME.¹⁴⁻¹⁸ A diferencia de las series de casos reportadas, en nuestro estudio se observó una diferencia significativa entre los días de estancia hospitalaria y los días de ventilación mecánica, secundario al estado inflamatorio, sin embargo, no se observó una diferencia en la sobrevida media a los 28 días, lo que nos hace pensar que no hay una diferencia en la mortalidad en cuanto a la temporalidad de la enfermedad, sino en la presencia o no de NME.

Los pacientes con COVID-19 que desarrollaron NME fueron los pacientes más gravemente enfermos medidos por SOFA y especialmente en términos de respuesta inflamatoria y la edad son los parámetros que contribuyeron a mayor mortalidad en este grupo de pacientes.

LIMITACIONES

Este estudio tiene varias limitaciones. En primer lugar, el número de casos (pacientes COVID-19 con NME) fue muy bajo. Este es un factor limitante importante para este estudio y significó que todas las asociaciones con mortalidad en pacientes con NME se estimaron de manera muy imprecisa.

En segundo lugar, el estudio se realizó desde el inicio de la pandemia, hasta principios del 2021, en donde aproximadamente en el mes de junio del 2020 se empezó a utilizar el tratamiento con esteroides sistémicos como parte del tratamiento en pacientes con hipoxemia.

En tercer lugar, se realizó en un solo centro reconvertido en la atención de pacientes con neumonía por COVID-19 con criterios de ingreso estrictos, en su mayoría desaturación arterial, por lo que es necesaria la validación externa en otros centros antes de generalizar nuestros hallazgos a la población mundial.

CONCLUSIONES

Este estudio sugiere que el neumomediastino es una complicación rara de COVID-19. A pesar de las limitaciones del estudio, el NME parece ser un marcador independiente de mal pronóstico y concluimos que la mortalidad es mayor en aquellos pacientes que presentaron NME al ingreso hospitalario. Por lo tanto, la hiper-respuesta inflamatoria causada por la infección por SARS-CoV2 puede tener un papel primordial en la patogenia del NME. No hay síntomas clínicos característicos de NME, sin embargo, aquellos pacientes con COVID-19 que presentan taquipnea e hipoxemia, deben ser evaluados con un estudio de imagen de tórax para descartar la presencia o ausencia de NME.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Nuevo coronavirus 2019 Information on COVID-19, the infectious disease caused by the most recently discovered coronavirus <https://www.who.int/es/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019>
2. Grasselli, G., Tonetti, T., Protti, A., Langer, T., Girardis, M., Bellani, G., Laffey, J., Carrafiello, G., Carsana, L., Rizzuto, C., Zanella, A., Scaravilli, V., Pizzilli, G., Grieco, D. L., Di Meglio, L., de Pascale, G., Lanza, E., Monteduro, F., Zompatori, M., ... Seccafico, C. (2020). Pathophysiology of COVID-19-associated acute respiratory distress syndrome: a multicentre prospective observational study. *The Lancet Respiratory Medicine*. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30370-2](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30370-2)
3. Kimberly E. Hanson, Angela M. Caliendo, Cesar A. Arias, Janet A. Englund, Mark J. Lee, Mark Loeb, Robin Patel, Abdallah El Alayli, Mohamad A. Kalot, Yngve Falck-Ytter, Valéry Lavergne, Rebecca L. Morgan, M. Hassan Murad, Shahnaz Sultan, Adarsh Bhimraj, Reem A. Mustafa. *Infectious Diseases Society of America Guidelines on the Diagnosis of COVID-19 Published by IDSA, 5/6/2020*
4. Li M, Lei P, Zeng B, Li Z, Yu P, Fan B, Wang C, Li Z, Zhou J, Hu S, Liu H. Coronavirus Disease (COVID-19): Spectrum of CT Findings and Temporal Progression of the Disease. *Acad Radiol*. 2020 May;27(5):603-608.
5. Shan, Shi, Guangming, Li, Wei, Lei, Xuedong, Yang. (2020). Spontaneous pneumomediastinum, pneumothorax and subcutaneous emphysema in COVID-19: case report and literature review. *Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo*, 62, e76. Epub October 09, 2020
6. Hamman L. Spontaneous mediastinal emphysema. *Bull Johns Hopkins Hospital* 1939;64:1—21

7. Macia I, Moya J, Ramos R, Morera R, Escobar I, Saumench J, Perna V, Rivas F. Spontaneous pneumomediastinum: 41 cases. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2007 Jun;31(6):1110-4.
8. Macklin, madge thurlow; macklin, charles c. Malignant interstitial emphysema of the lungs and mediastinum as an important occult complication in many respiratory diseases and other conditions, *Medicine*: December 1944 - Volume 23 - Issue 4 - p 281-358
9. Arellano Aguilar, Gregorio, Mora Constantino, Jorge, Magaña Reyes, Jorge, Diez de Sollano Gutiérrez, José Humberto, Domínguez Carrillo, Luis Gerardo. (2017). Neumomediastino espontáneo. Revisión con un caso ilustrativo. *Acta médica Grupo Ángeles*, 15(4), 287-295.
10. Kouritas, V. K., Papagiannopoulos, K., Lazaridis, G., Baka, S., Mpoukovinas, I., Karavasilis, V., Lampaki, S., Kioumis, I., Pitsiou, G., Papaiwannou, A., Karavergou, A., Kipourou, M., Lada, M., Organtzis, J., Katsikogiannis, N., Tsakiridis, K., Zarogoulidis, K., & Zarogoulidis, P. (2015). Pneumomediastinum. *Journal of thoracic disease*, 7(Suppl 1), S44–S49.
11. Juárez-Lllochla JP, et al. Spontaneous Pneumopericardium and Pneumomediastinum in Twelve COVID-19 Patients. *Arch Bronconeumol*. 2020
12. Park, S. J., Park, J. Y., Jung, J., & Park, S. Y. (2016). Clinical Manifestations of Spontaneous Pneumomediastinum. *The Korean journal of thoracic and cardiovascular surgery*, 49(4), 287–291. <https://doi.org/10.5090/kjtcs.2016.49.4.287>
13. Chu CM, Leung YY, Hui JY, Hung IF, Chan VL, Leung WS, Law KI, Chan CS, Chan KS, Yuen KY. Spontaneous pneumomediastinum in patients with severe acute respiratory syndrome. *Eur Respir J*. 2004 Jun;23(6):802-4.

14. Zhou C, Gao C, Xie Y, Xu M. COVID-19 with spontaneous pneumomediastinum. *Lancet Infect Dis*. 2020 Apr;20(4):510. doi: 10.1016/S1473-3099(20)30156-0. Epub 2020 Mar 9.
15. Wang, W., Gao, R., Zheng, Y., & Jiang, L. (2020). COVID-19 with spontaneous pneumothorax, pneumomediastinum and subcutaneous emphysema. *Journal of travel medicine*, 27(5), taaa062.
16. López Vega, J. M., Parra Gordo, M. L., Diez Tascón, A., Ossaba Vélez, S. (2020). Pneumomediastinum and spontaneous pneumothorax as an extrapulmonary complication of COVID-19 disease. *Emergency radiology*, 27(6), 727–730.
17. Wang, J., Su, X., Zhang, T., & Zheng, C. (2020). Spontaneous Pneumomediastinum: A Probable Unusual Complication of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Pneumonia. *Korean journal of radiology*, 21(5), 627–628.
18. Lei, P., Mao, J., & Wang, P. (2020). Spontaneous Pneumomediastinum in a Patient with Coronavirus Disease 2019 Pneumonia and the Possible Underlying Mechanism. *Korean journal of radiology*, 21(7), 929–930.
19. Sun, R., Liu, H., & Wang, X. (2020). Mediastinal Emphysema, Giant Bulla, and Pneumothorax Developed during the Course of COVID-19 Pneumonia. *Korean journal of radiology*, 21(5), 541–544.
20. Gorospe, L., Ayala-Carbonero, A., Ureña-Vacas, A., Fra Fernández, S., Muñoz-Molina, G. M., Arrieta, P., Almonacid-Sánchez, C., Ramos-Sánchez, A., Filigheddu, E., & Pérez-Fernández, M. (2020). Neumomediastino espontáneo en pacientes con COVID-19: una serie de cuatro casos [Spontaneous Pneumomediastinum in Patients With COVID-19: A Case Series of Four Patients]. *Archivos De Bronconeumología*, 56(11), 754–756.

21. Lemmers, D., Abu Hilal, M., Bnà, C., Prezioso, C., Cavallo, E., Nencini, N., Crisci, S., Fusina, F., Natalini, G. (2020). Pneumomediastinum and subcutaneous emphysema in COVID-19: barotrauma or lung frailty?. *ERJ Open Research*, 00385-2020.
22. Wali A, Rizzo V, Bille A, Routledge T, Chambers AJ. Pneumomediastinum following intubation in COVID-19 patients: a case series. *Anaesthesia*. 2020 Aug;75(8):1076-1081. doi: 10.1111/anae.15113. Epub 2020 Jun 11.
23. Fleischner Society: Glossary of Terms for Thoracic Imaging David M. Hansell, Alexander A. Bankier, Heber MacMahon, Theresa C. McLoud, Nestor L. Müller, and Jacques Remy. *Radiology* 2008 246:3, 697-722.
24. Chang YC, Yu CJ, Chang SC, Galvin JR, Liu HM, Hsiao CH, Kuo PH, Chen KY, Franks TJ, Huang KM, Yang PC. Pulmonary sequelae in convalescent patients after severe acute respiratory syndrome: evaluation with thin-section CT. *Radiology* 2005;236(3):1067-1075. doi: 10.1148/radiol.2363040958.
25. Pan F, Ye T, Sun P, et al. Time Course of Lung Changes at Chest CT during Recovery from Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *Radiology*. 2020;295(3):715-721. doi:10.1148/radiol.2020200370.
26. ARDS Definition Task Force. Acute respiratory distress syndrome: the Berlin Definition. *JAMA* 2012; 307: 2526–2533.
27. Roca O, Caralt B, Messika J, Samper M, Sztrymf B, Hernández G, García-de-Acilu M, Frat JP, Masclans JR, Ricard JD. An Index Combining Respiratory Rate and Oxygenation to Predict Outcome of Nasal High-Flow Therapy. *Am J Respir Crit Care Med*. 2019 Jun 1;199(11):1368-1376. doi: 10.1164/rccm.201803-0589OC. PMID: 30576221.
28. Metlay JP, Waterer GW, Long AC, Anzueto A, Brozek J, Crothers K, Cooley LA, Dean NC, Fine MJ, Flanders SA, Griffin MR, Metersky ML, Musher DM, Restrepo

MI, Whitney CG. Diagnosis and Treatment of Adults with Community-acquired Pneumonia. An Official Clinical Practice Guideline of the American Thoracic Society and Infectious Diseases Society of America. *Am J Respir Crit Care Med*. 2019 Oct 1;200(7):e45-e67. doi: 10.1164/rccm.201908-1581ST. PMID: 31573350; PMCID: PMC6812437.

29. Ferreira FL, Bota DP, Bross A, Mélot C, Vincent JL. Serial evaluation of the SOFA score to predict outcome in critically ill patients. *JAMA*. 2001 Oct 10;286(14):1754-8. doi: 10.1001/jama.286.14.1754. PMID: 11594901.

30. Miró Ò, Llorens P, Jiménez S, Piñera P, Burillo-Putze G, Martín A, Martín-Sánchez FJ, García-Lamberetchs EJ, Jacob J, Alquézar-Arbé A, Mòdol JM, López-Díez MP, Guardiola JM, Cardozo C, Lucas Imbernón FJ, Aguirre Tejedó A, García García Á, Ruiz Grinspan M, Llopis Roca F, González Del Castillo J; Spanish Investigators on Emergency Situations Team (SIESTA) Network. Frequency, Risk Factors, Clinical Characteristics, and Outcomes of Spontaneous Pneumothorax in Patients With Coronavirus Disease 2019: A Case-Control, Emergency Medicine-Based Multicenter Study. *Chest*. 2021 Mar;159(3):1241-1255. doi: 10.1016/j.chest.2020.11.013. Epub 2020 Nov 20. PMID: 33227276; PMCID: PMC7678420.

31. Martinelli AW, Ingle T, Newman J, Nadeem I, Jackson K, Lane ND, Melhorn J, Davies HE, Rostron AJ, Adeni A, Conroy K, Woznitza N, Matson M, Brill SE, Murray J, Shah A, Naran R, Hare SS, Collas O, Bigham S, Spiro M, Huang MM, Iqbal B, Trenfield S, Ledot S, Desai S, Standing L, Babar J, Mahroof R, Smith I, Lee K, Tchakian N, Uys S, Ricketts W, Patel ARC, Aujayeb A, Kokosi M, Wilkinson AJK, Marciniak SJ. COVID-19 and pneumothorax: a multicentre retrospective case series. *Eur Respir J*. 2020 Nov 19;56(5):2002697. doi: 10.1183/13993003.02697-2020. PMID: 32907891; PMCID: PMC7487269.

32. Eperjesiova B, Hart E, Shokr M, Sinha P, Ferguson GT. Spontaneous Pneumomediastinum/Pneumothorax in Patients With COVID-19. *Cureus*. 2020 Jul 3;12(7):e8996. doi: 10.7759/cureus.8996. PMID: 32642391; PMCID: PMC7336633.
33. Akhmerov A, Marbán E. COVID-19 and the Heart. *Circ Res*. 2020 May 8;126(10):1443-1455. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.120.317055. Epub 2020 Apr 7. PMID: 32252591.
34. Leisman DE, Ronner L, Pinotti R, Taylor MD, Sinha P, Calfee CS, Hirayama AV, Mastroiani F, Turtle CJ, Harhay MO, Legrand M, Deutschman CS. Cytokine elevation in severe and critical COVID-19: a rapid systematic review, meta-analysis, and comparison with other inflammatory syndromes. *Lancet Respir Med*. 2020 Dec;8(12):1233-1244. doi: 10.1016/S2213-2600(20)30404-5. Epub 2020 Oct 16. PMID: 33075298; PMCID: PMC7567529.

ANEXOS

ANEXO 1. Directorio de variables

Edad: Tiempo que ha vivido una persona u otro ser vivo contando desde su nacimiento.

Sexo: Condición orgánica que distingue a los hombres de las mujeres.

Tiempo de evolución de los síntomas: Tiempo desde el inicio de los síntomas de una enfermedad hasta la atención hospitalaria.

Tiempo de estancia hospitalaria: Número de días que permanecen los pacientes internados en el hospital.

Neumonía: Se define generalmente como una consolidación pulmonar de reciente aparición demostrada por imagen, junto con dos o más de los siguientes síntomas: presencia de tos, producción de esputo, dificultad para respirar, dolor pleurítico en el tórax, confusión, fiebre, estertores y leucocitosis.

Días a la ventilación mecánica: Tiempo desde el ingreso hospitalario hasta apoyo de la ventilación mecánica invasiva.

Apoyo de ventilación mecánica invasiva: Es el procedimiento de respiración artificial, mediante el cual se conecta un respirador al paciente a través de un tubo endotraqueal o de una traqueostomía con el fin de sustituir la función ventilatoria.

Elección de VMI vs Oxígeno: Los pacientes elegibles para VMI, fueron intubados mediante secuencia rápida de intubación, y se inició la ventilación mecánica de acuerdo con recomendaciones internacionales, con volumen corriente (VT) programado de 4–8 ml/kg de peso corporal predicho (recomendación AI) y buscando metas de protección alveolar con presiones de meseta de <30 cmH₂O, delta de presión <15 cmH₂O (recomendación AII).²⁶ A todos los pacientes con VMI con sedación profunda y bloqueo neuromuscular. Los pacientes elegibles para

manejo con oxígeno suplementario a bajo (puntas nasales simples o mascarilla simple) o alto flujo (por medio de puntas nasales de alto flujo; mayor de 60 litros por minuto) fueron de acuerdo a criterios clínicos y por índice de ROX.²⁷

Desenlace clínico: Aquellos indicadores utilizados en investigación clínica enfocados en el paciente (mortalidad, alta hospitalaria, recuperación de los síntomas).

Mortalidad: Número de defunciones que ocurrieron en los pacientes enrolados en el estudio.

Días libres de ventilación mecánica (DLVM): Parámetro que otorga un punto por cada día durante el período de medición (28 días) que los pacientes están vivos y libres de ventilación mecánica. DLVM=0: Si el paciente muere antes de los 28 días. DLVM= (28-x): si el paciente es destetado con éxito de la ventilación mecánica dentro de 28 días, donde x es el número de días transcurridos recibiendo ventilación mecánica. DLVM=0: si el paciente requiere ventilación mecánica durante 28 días o más.

SOFA (Puntaje de fallo orgánico secuencial): Puntuación objetiva y simple para describir la disfunción de órganos individuales en forma continua, que se puede utilizar a través del tiempo para medir la evolución de la insuficiencia de órganos individuales o múltiples en ensayos clínicos en la sepsis. Predice la mortalidad hospitalaria.²⁹

Diabetes Mellitus tipo 2: Se caracteriza por la presencia de niveles de glucemia (glucosa en sangre) altos debida a una producción insuficiente de insulina o resistencia a ésta.

Hipertensión Arterial Sistémica: Enfermedad crónica caracterizada por un incremento continuo de las cifras de la presión sanguínea por arriba de los límites sobre los cuales aumenta el riesgo cardiovascular.

Consumo de tabaco: Consumo de más de 100 cigarrillos en toda su vida.

Índice Tabáquico (IT): Cantidad de cigarrillos fumados por día por la cantidad de años fumando/20 = número de paquetes-año, la cual sirve para evaluar el nivel de riesgo en relación con el consumo de tabaco.

Índice de Masa Corporal (IMC): Se definió el peso en kilogramos entre la estatura en metros al cuadrado y se definió peso normal con un IMC menor a 24.9 kg/m², sobrepeso 25 a 29.9 kg/m² y obesidad mayor a 30 kg/m².

Fiebre: Elevación de la temperatura normal del cuerpo ($\geq 38^{\circ}\text{C}$)

Tos: Expulsión súbita y ruidosa de aire de los pulmones.

Disnea: Dificultad para respirar.

Mialgias: Dolor muscular, que puede afectar a uno o varios músculos del cuerpo; puede acompañarse en ocasiones de debilidad o pérdida de la fuerza y dolor a la palpación

Artralgias: Dolor articular, que puede afectar a una o a varias articulaciones del cuerpo.

Cefalea: Dolor de cabeza, de diferente intensidad.

Rinorrea: Secreción excesiva de moco por la nariz.

Faringodinia: Dolor en la faringe.

Diarrea: Síntoma que consiste en evacuaciones de vientre líquidas y frecuentes.

Vómito: Expulsión violenta por la boca de material contenido en el estómago.

Fatiga: Cansancio; molestia ocasionada por un esfuerzo más o menos prolongado o por otras causas.

Anosmia: Pérdida completa o parcial del olfato.

Índice de oxigenación: Relación de la presión arterial de oxígeno y fracción inspirada de oxígeno (PaO₂/FiO₂).

Gravedad de afección tomográfica: Gravedad según el estudio tomográfico de acuerdo al porcentaje de afectación por lóbulo: 1: < 5%, 2: 5-25%, 3: 25-50%, 4: 50-75% 5: > 75% (grado de afectación: Leve: < 5 puntos, Moderado: 5-15 puntos, Severo: > 15 puntos).²⁴⁻²⁵

Vidrio deslustrado: Aumento de la atenuación en forma deslustrada, que permite visualizar los márgenes bronquiales y vasculares.²³

Consolidación: Aumento homogéneo de la atenuación parenquimatosa pulmonar que oculta los márgenes de los vasos y las paredes de las vías respiratorias.²³

Empedrado (Crazy Paving): Engrosamiento de los septos interlobulillares e intralobulillares que se superponen a un fondo en vidrio deslustrado, de forma irregular, en forma de empedrado.²³

Neumomediastino: Presencia de gas en el tejido mediastinal fuera del esófago y el árbol traqueobronquial. Que puede ser causado por ruptura espontánea alveolar, con diseminación posterior de aire a lo largo del intersticio broncovascular en el mediastino.²³

Enfisema Subcutáneo: Acumulación de aire en el tejido celular subcutáneo.

Enfisema intersticial: Se caracteriza por disección de aire dentro del intersticio del pulmón, típicamente en las vainas peribroncovasculares, tabiques interlobulillares y pleura visceral.²³

Neumotórax: Presencia de gas en el espacio pleural.²³

Neumopericardio: Es la presencia de gas en el espacio pericárdico.²³

Neumonía Organizada: Consolidación del espacio aéreo, su distribución es normalmente subpleural y basal y a veces broncocéntrica.²³

Criterios de Berlín: Inició menor de una semana, radioopacidades bilaterales no explicadas por derrame pleural, atelectasia o nódulos pulmonares, falla respiratoria no causada por falla cardíaca o sobrecarga de líquidos (evaluación objetiva con ecocardiograma), PaO₂/FiO₂ menor de 300 mmHg con PEEP o CPAP ≥ 5 cmH₂O.²⁶

Tabla 1 de variables

	Cualitativa	Cuantitativa	Tipos
Edad		Años cumplidos	Discreta
Sexo	Hombre o mujer		Nominal
Tiempo de evolución de los síntomas		En días	Discreta
Tiempo de estancia hospitalaria		En días	Discreta
Apoyo de ventilación mecánica invasiva	Si o No		Nominal
Tiempo de ventilación mecánica		En días	Discreta
Días libres de ventilación mecánica (DLVM)		En días	Discreta
Días a la ventilación mecánica		En días	Discreta
Desenlace clínico	Mejoría o Defunción		Nominal
SOFA (Sequential Organ Failure Assessment)		Puntaje	Discreta
Diabetes Mellitus tipo 2	Si o No		Nominal
Hipertensión Arterial Sistémica	Si o No		Nominal
Consumo de tabaco	Si o No		Nominal
Índice Tabáquico		Paquetes-año	Discreta
Índice de Masa Corporal		Kg/m ²	Discreta
Asma	Si o No		Nominal
Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica	Si o No		Nominal
Fiebre	Si o No		Nominal
Tos	Si o No		Nominal
Disnea	Si o No		Nominal
Mialgias	Si o No		Nominal
Artralgias	Si o No		Nominal
Cefalea	Si o No		Nominal

Rinorrea	Si o No		Nominal
Faringodinia	Si o No		Nominal
Diarrea	Si o No		Nominal
Vómito	Si o No		Nominal
Dolor torácico	Si o No		Nominal
Fatiga	Si o No		Nominal
Anosmia	Si o No		Nominal
Días de uso de esteroides		En días	Discreta
Frecuencia Cardiaca		latidos por minuto	Discreta
Frecuencia Respiratoria		Respiraciones por minuto	Discreta
Saturación		% de saturación	Discreta
Índice de oxigenación		(Presión arterial de oxígeno/ Fracción Inhalada de oxígeno)	Discreta
Leucocitos inicial		$10^3/mm^3$	Discreta
Linfocitos inicial		$10^3/mm^3$	Discreta
DHL inicial		UI/L	Discreta
Creatinina inicial		mg/dl	Discreta
Dímero D inicial		ug/ml	Discreta
Mioglobina inicial		ng/dl	Discreta
Troponina inicial		pg/dl	Discreta
Proteína C Reactiva inicial		mg/dl	Discreta
Creatin Fosfoquinasa (CPK) inicial		UI/L	Discreta
Glucosa inicial		mg/dl	Discreta
Gravedad de afección tomográfica	Leve, moderado o severo		Nominal
Enfisema Subcutáneo	Si o No		Nominal
Neumotórax	Si o No		Nominal