

**EFFECTIVIDAD DE LAS MODALIDADES VENTILATORIAS Y DE
OXIGENOTERAPIA EN UNA COHORTE DE PACIENTES PEDIATRICOS CON
INSUFICIENCIA RESPIRATORIA AGUDA Y DENGUE QUE INGRESAN A
UCIP EN CALI, COLOMBIA 2010-2018**

ISABEL CRISTINA HURTADO PALACIOS

TRABAJO DE INVESTIGACIÓN PARA OPTAR AL TITULO DE MAGISTER EN
EPIDEMIOLOGÍA

DIRECTORA DE TESIS:
LYDA OSORIO, MD PhD

UNIVERSIDAD DEL VALLE
FACULTAD DE SALUD
ESCUELA DE SALUD PÚBLICA
MAESTRIA EN EPIDEMIOLOGIA
CALI – COLOMBIA
2020

RESUMEN

Introducción: El dengue es una enfermedad viral causada por 4 serotipos del virus dengue (DENV) y transmitida por vectores, principalmente el *Aedes aegypti*. El dengue se clasifica como dengue sin signos de alarma, dengue con signos de alarma y dengue grave. Se han reportado múltiples manifestaciones pulmonares, usualmente con síntomas leves y compromiso de la vía aérea superior, pero también el compromiso torácico, siendo el derrame pleural la afección más común, y la posibilidad de compromiso producido directamente por el virus que lleva a aumento de la permeabilidad endotelial presentándose clínicamente como hipoxemia y edema pulmonar no cardiogénico lo que lleva a síndrome de dificultad respiratorio agudo (SDRA). El tratamiento de esta última condición es extrapolado de otras patologías que cursan con SDRA siendo la piedra angular del mismo la oxigenoterapia. A la fecha, no es claro, cual es la modalidad de oxigenoterapia indicada en pacientes con dengue y SDRA. Este estudio buscó determinar la efectividad de las diferentes modalidades de ventilación comparadas con el uso de oxigenoterapia de alto y bajo flujo en los pacientes pediátricos con dengue y SDRA admitidos a unidades de cuidados intensivos en Cali, Colombia entre 2010 y 2018.

Metodología: Estudio de cohorte retrospectiva entre 2010 y 2018 en pacientes hospitalizados en unidades de cuidados intensivos pediátricas (UCIP) en la ciudad de Santiago de Cali con diagnóstico de dengue y SDRA. La exposición se dividió en: no expuestos a quienes recibieron tratamiento con oxigenoterapia por sistemas de alto o bajo flujo y expuestos a quienes fueron tratados con ventilación mecánica no invasiva o invasiva. La variable respuesta fue empeoramiento gasométrico definida como ausencia de aumento de la PaO₂ por encima de 70 mmHg a las 24 horas de iniciado el tratamiento. Para la recolección de la información se utilizó un formato prediseñado en Epiinfo™ versión 7.2.2.6 con variables sociales y clínicas. Se realizaron análisis descriptivo, bivariado y múltiple con modelos de regresión logística.

Resultados: Se incluyeron 45 pacientes hasta el 20 de marzo de 2020. Debido a la cuarentena obligatoria en Colombia en respuesta a la pandemia de COVID 19 se suspendió el trabajo de campo. De los 45 pacientes incluidos, el rango de edad estuvo entre 1 y 15 años, la mayoría mujeres (n=26 57,7%) y 11 (24,4%) con comorbilidades. Recibieron oxígeno por sistemas de alto o bajo flujo 20 (44,4%), 20 (44,4%) ventilación mecánica no invasiva y 5 (11,2%) ventilación mecánica invasiva. No encontramos diferencias estadísticamente significativas entre los grupos expuesto y no expuesto pero la oportunidad de recibir oxigenoterapia por sistemas de alto y bajo flujo fue menor en los hombres (OR 0,38 IC95% 0,11 – 1,30), los niños con malnutrición (OR 0,76 IC95% 0,23 – 2,46), con comorbilidades (OR 0,58 IC95% 0,15 – 2,29), en quienes la intervención se inició después del ingreso (OR 0,77 IC95% 0,14 – 4,32). En el grupo de sistemas de alto y bajo flujo 9 (45%) pacientes tuvieron empeoramiento desde el punto de vista gasométrico y 11 (55%) necesidad de cambio

de intervención a las 24 horas, en el grupo de VMNI 4 (20%) pacientes presentaron empeoramiento gasométrico y 6 (30%) requirieron cambio de intervención y en el grupo de VMI 2 (40%) pacientes presentaron empeoramiento gasométrico, pero a ninguno se le realizó cambio de terapia. No se encontraron diferencias entre los grupos en la respuesta ventilatoria tanto por gasometría, cambio de modalidad ventilatoria o en la respuesta final. La complicación más común fue la epistaxis (n=12) principalmente en el grupo de oxígeno por sistemas de alto y bajo flujo (n=6), seguido por VMNI (n=4) y VMI (n=2) seguida por la neumonía asociada al ventilador (NAV) que se presentó en 4 pacientes que requirieron VMI posterior a recibir oxígeno por sistemas de alto y bajo flujo y en 1 paciente con VMI desde el inicio, ningún paciente con VMNI presentó NAV.

Conclusiones:

Aunque no se encontraron diferencias estadísticamente significativas, este estudio sugiere que la VMNI es segura y efectiva para ofrecer oxigenoterapia en pacientes entre 1 y 15 años con dengue y compromiso respiratorio dado que se asoció con una respuesta gasométrica adecuada a las 24 horas, una respuesta final adecuada y una menor presencia de complicaciones. Se necesitan nuevos estudios con mayor poder estadístico para determinar la modalidad de oxigenoterapia más adecuada en pacientes con dengue y complicaciones respiratorias secundarias a SDRA.

Tabla de contenido

1. Planteamiento del problema de investigación	7
2. Estado del Arte	9
2.1 Generalidades del dengue	9
2.2. Manifestaciones clínicas del dengue.....	10
2.3. Compromiso pulmonar en dengue	11
2.2 Tratamiento del dengue y el compromiso pulmonar	13
2.2.1. Oxigenoterapia.....	14
2.2.2. Efectividad de intervenciones de soporte ventilatorio en dengue	16
3. Marco teórico	19
4. Objetivos.....	22
4.1 Objetivo general.....	22
4.2 Objetivos específicos	22
5. Metodología	23
5.1 Tipo de Estudio.....	23
5.2 Población y muestra	23
5.2.1. Criterios de inclusión	23
5.2.2. Criterios de exclusión	24
5.3. Cálculo del tamaño de muestra y muestreo	24
5.4 Variables.....	25
5.5 Recolección y control de calidad de la información	27
5.6 Control de sesgos.....	28
5.7 Análisis estadístico	29
6. Consideraciones éticas.....	30
7. Resultados.....	31
7.1 Características de los participantes	31
7.2. Frecuencia y factores asociados al uso de oxigenoterapia y modalidades ventilatorias.....	32
7.3. Asociación entre tipo de intervención y respuesta ventilatoria	35
7.4 Efectos adversos a las intervenciones.....	37
8. Discusión	39

8.1 Hallazgos principales	39
8.3 Fortalezas y limitaciones	43
8.4 Implicaciones clínicas y en salud pública	44
9. Estudios futuros	45
10. Conclusiones	46
11. Bibliografía	47

Lista de tablas

Tabla 1. Modalidades de administración de oxígeno	15
Tabla 2. Variables dependientes	25
Tabla 3. Variables independientes.....	26
Tabla 4. Características de los participantes	32
Tabla 5. Características y desenlaces clínicos de pacientes con dengue de acuerdo al tipo de sistema de oxígeno utilizado	33
Tabla 6. Factores asociados al uso de oxigenoterapia y modalidad ventilatoria	35
Tabla 7. Asociación entre tipo de intervención utilizada y el empeoramiento gasométrico a las 24 horas.....	36
Tabla 8. Asociación entre tipo de intervención utilizada y necesidad de cambio de modalidad de oxigenoterapia.....	36
Tabla 9. Asociación entre tipo de intervención utilizada y condición final.....	36
Tabla 10. Factores asociados a la presencia de empeoramiento gasométrico a las 24 horas.....	37
Tabla 11. Efectos adversos de la terapia con oxígeno según tipo de terapia.....	38

Lista de figuras

Figura 1. Modelo de la fisiopatología de dengue(46).....	20
Figura 2. Modelo de la fisiopatología del daño pulmonar en síndrome de dificultad respiratoria aguda (70)	21
Figura 3. Proceso de selección de participantes	31

Anexos

1. Aprobación del comité de ética
2. Aprobación comité de investigación secretaria de salud departamental
3. Formato de recolección de datos
4. Tabla de características generales de los pacientes
5. Cálculo del poder con muestra alcanzada

Abreviaturas

DENV: Virus del dengue

OMS: Organización Mundial de la Salud

DG: Dengue Grave

SDRA: Síndrome de Dificultad Respiratoria Agudo

UCIP: Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos

ARN: Ácido Ribonucleico

USD: Dólares Estadounidenses

FiO₂: Fracción inspirada de oxígeno

mmHg: Milímetros de mercurio

PaO₂: presión arterial de oxígeno

CPAP: presión positiva continua en las vías respiratorias

VM: Ventilación mecánica

VMNI: Ventilación mecánica no invasiva

TNF: Factor de necrosis tumoral

IL: Interleucina

SatO₂: Saturación arterial de oxígeno

NAV neumonía asociada al ventilador

1. Planteamiento del problema de investigación

El dengue es una enfermedad viral causada por 4 serotipos del virus dengue (DENV) y transmitida por vectores, principalmente el *Aedes aegypti* (1,2). A pesar del subregistro se estima que anualmente se producen entre 50 y 100 millones de infecciones en más de 100 países endémicos, poniendo en riesgo casi a la mitad de la población mundial (3-5). El dengue se presenta como un espectro que varía desde una enfermedad asintomática o un cuadro febril indiferenciado hasta dengue grave (5). Se estima que 500.000 personas con dengue grave requieren hospitalización cada año, y aproximadamente el 2,5% de los afectados sufren una muerte prevenible asociada a dengue (4). Esto se traduce en una mortalidad global aproximada de 37,8 millones de casos tan solo en el 2016 (6). No menos importante es la cantidad de años vividos con discapacidad, que en 2016 llegaron a 982.000, con un aumento del 58% en los últimos 10 años, según el estudio de carga mundial de enfermedades del mismo año (6). La enfermedad representa además un impacto económico en los sistemas de salud, tan solo en Colombia, el costo promedio de hospitalización de un paciente con dengue grave es de aproximadamente \$1160 USD (7,8).

Según los últimos reportes de la OMS durante el 2019 se presentó una de las epidemias más grandes de dengue en las américas con más de 2,7 millones de casos, incluyendo 22.127 casos graves y 1.206 muertes reportadas hasta finales de octubre de 2019 y con evidencia de co-circulación de los 4 serotipos del virus (9). En Colombia para el 2019 el evento estuvo por encima de los valores esperados, para la semana 52 se reportaron en el país 27.553 casos, 61.431 (48,2 %) sin signos de alarma, 64.716 (50,7 %) con signos de alarma y 1.406 (1,1 %) de dengue grave, los departamentos de Meta, Tolima, Huila, Santander, Cesar, Valle del Cauca, Sucre, Norte de Santander, Antioquia y Casanare aportan el 72,4 % (92 404) de los casos de dengue a nivel nacional. Al analizar las características de la población encontramos que el 15,2 % (19 205) de dengue y el 22,5% (316) de dengue grave se presentó en menores de 5 años. Hay 1,3% (1.607) en población indígena, 1,7 % (2.216) en afrocolombianos, 0,3 % (342) ROM-Gitano, 0,1 % (129) raizal y 0,02 % (25) palenquero. El 2,4 % (526) de los casos en mujeres en edad fértil se encuentra en gestación. La incidencia nacional de dengue es de 475,4 casos por cada 100000 habitantes en riesgo. Durante el 2019 se han notificado 261 muertes probables por

dengue, de las cuales habían 87 confirmadas para la semana 52 del 2019 (10). Para el Valle del Cauca en el mismo año se notificaron 7.306 casos, 3.667 (50,2%) con signos de alarma, 73 casos de dengue grave y 13 muertes (11).

La mortalidad por Dengue se debe a la disfunción orgánica, lo que se ha clasificado como dengue grave (DG) siendo la falla respiratoria aguda una de las que más se relaciona con mortalidad (12). El conocimiento sobre la fisiopatología de la afección pulmonar por dengue hasta la fecha es limitado, se conoce que se trata de un compromiso mixto, donde existe daño pulmonar extrínseco e intrínseco. Este último se ha evidenciado en autopsias de pacientes fallecidos con dengue grave donde se observa la presencia de alteraciones pulmonares como formación de membranas hialinas, hemorragia intrapulmonar y edema, que pueden llevar a hipoxemia y como alteración final a Síndrome de Dificultad Respiratoria Agudo (SDRA) (13,14). Este daño pulmonar es atribuido a la inflamación producida por el virus, pero también por daño pulmonar directo evidenciado por antígenos del virus del dengue en células mononucleares del pulmón, presencia de proteína NS1 en los endotelios pulmonares y detección del virus del dengue por PCR en el tejido pulmonar (15, 16). Las consecuencias de este daño pulmonar no han sido bien estudiadas al igual la mejor forma de tratamiento del mismo, se encontraron en la literatura pocos estudios que tratan acerca del tema, con las limitantes de que son reportes o series de casos, por lo cual no se conoce el grado del daño al tejido pulmonar causado directa o indirectamente por el DENV (15). Por esta razón concluimos que no existe evidencia sobre el tratamiento de la afección pulmonar del DENV, dado que no hay antivirales disponibles contra dengue, es necesario identificar ¿cuál es el tratamiento de soporte adecuado para la población pediátrica con compromiso pulmonar por dengue?

Por ello proponemos realizar un estudio para responder si ¿existen diferencias en la efectividad de las diferentes modalidades ventilatorias vs el uso de oxigenoterapia en los pacientes pediátricos con dengue y Síndrome de Dificultad Respiratoria Agudo (SDRA) admitidos a unidad de cuidados intensivos pediátricos (UCIP) en la ciudad de Cali? Con los resultados de este estudio, esperamos contribuir con evidencia para la toma de decisiones sobre el uso de las intervenciones de soporte en dicha población. El uso de soporte basado en evidencia ayudaría a optimizar las diferentes estrategias

y medidas terapéuticas durante el momento crítico de niños con dengue y SDRA y así lograr un impacto en la mortalidad y carga atribuible al dengue.

2. Estado del Arte

2.1 Generalidades del dengue

El Dengue es una partícula viral estructurada por ARN envuelto de cadena positiva, perteneciente al grupo de los flavivirus estrechamente relacionados, denominados DENV 1 hasta el DENV 4, de la familia de los virus *flaviviridae*. Su vector principal es el *Aedes aegypti*, pero existen otras especies de *Aedes* potencialmente transmisores de la enfermedad como el *A. albopictus* o el *A. polynesiensis*. Posterior a la infección puede tomar un curso asintomático o debutar con las manifestaciones clínicas características del Dengue en un periodo de incubación de aproximadamente 5 días (16,17).

En las últimas décadas ha aumentado la incidencia de dengue en el mundo, aunque es conocido que los casos notificados no corresponden a los casos totales. Según datos de la OMS se producen 390 millones de infecciones por dengue cada año, de los cuales 96 millones se manifiestan clínicamente (18). Estos datos van en aumento principalmente debido a la hiperendemicidad definida por la circulación simultánea de dos o más serotipos del virus del dengue. Durante el 2019 se presentó una de las epidemias más grandes de dengue en las américas con más de 2,7 millones de casos, incluyendo 22.127 casos graves y 1.206 muertes reportadas hasta finales de octubre de 2019 y con evidencia de co-circulación de los 4 serotipos del virus (9). Hay que tener en cuenta que en América Latina casi todos los países tienen circulación autóctona del virus y en Colombia representa un problema prioritario en salud pública ya que tenemos múltiples factores de riesgo relacionados con el clima, la circulación de todos los serotipos, la introducción del *Aedes albopictus*, la mayor urbanización de la población y la presencia de ciclos epidémicos. Para el 2019 se notificaron 27 553 casos, 61 431 (48,2 %) sin signos de alarma, 64 716 (50,7 %) con signos de alarma, 1 406 (1,1 %) de dengue grave y 261 muertes probables por dengue, el Valle del Cauca es uno de los 6 departamentos con mayor notificación con 7306 casos de los cuales el 50,2% corresponden a dengue con signos de alarma y el 1% a dengue grave (10).

El dengue no solo tiene un impacto en morbilidad y mortalidad, sino también tiene impacto económico, se estima que los países latinoamericanos gastan en promedio entre US\$72 y US\$1200 por casos ambulatorios y US\$312 y US\$5600 por casos hospitalizados (7), específicamente en Colombia los gastos promedios oscilaron para el 2010 entre US\$87.9 en aquellos pacientes ambulatorios con dengue, US\$ 599 en los de pacientes hospitalizados, y de US\$ 2361 en aquellos de pacientes con dengue grave. Estos costos están representados en exámenes de laboratorio, atención médica y gastos derivados de la hospitalización (19), lo cual deja de lado los costos indirectos de esta patología derivados del ausentismo escolar y laboral, que según algunos estudios pueden representar para América Latina un costo anual promedio fue de más de USD 3.000 millones y afectar tanto a pacientes hospitalizados con dengue grave como a pacientes ambulatorios con dengue sin signos de alarma (20)

2.2. Manifestaciones clínicas del dengue

Las manifestaciones clínicas del dengue se clasifican de acuerdo a su severidad. En 1997, la OMS estratificó la enfermedad en dengue, dengue con fiebre hemorrágica y síndrome de choque por dengue; sin embargo, dicha clasificación subestimaba la gravedad de los pacientes sin manifestaciones hemorrágicas. (17) En las guías del 2009, en un nuevo intento de esquematización, se categorizó la enfermedad en: dengue sin signos de alarma, dengue con signos de alarma y dengue grave. Dicha clasificación tenía como finalidad mejorar la clasificación en el triage y el manejo de esta patología en forma temprana (16).

Según la OMS, se puede realizar un diagnóstico presuntivo de dengue sin signos de alarma si el paciente ha presentado fiebre y dos de las siguientes manifestaciones: náuseas, vómitos, erupción, dolor de cabeza, dolor retrocular, artralgias, mialgias, leucopenia (< 4500 células/ml) o prueba del torniquete positiva. Para el Dengue con signos de alarma se debe tener los criterios previamente mencionados y uno de los siguientes signos: dolor o sensibilidad abdominal, vómitos persistentes, derrame pleural, ascitis, sangrado de la mucosa, letargo o inquietud, hepatomegalia mayor a 2 cm, o descenso plaquetario con aumento del hematocrito (16). Finalmente, los pacientes con dengue grave incluyen las manifestaciones de los pacientes de infección por dengue y al menos uno de los siguientes: choque o acumulación de

líquido con dificultad respiratoria, sangrado grave o compromiso de órganos como miocarditis, hepatitis y encefalitis (4).

2.3. Compromiso pulmonar en dengue

Se han reportado múltiples manifestaciones pulmonares en pacientes con dengue, aunque estos síntomas son usualmente leves y afectan la vía aérea superior, se puede presentar compromiso torácico, siendo el derrame pleural la afección más común y forma parte de la poliserositis que se presenta en esta patología (15). Aunque poco usual (1,8%) se ha reportado compromiso directo por el virus evidenciado por detección del virus por PCR o su antígeno NS1 en macrófagos pulmonares y en células endoteliales pulmonares (15,16, 20), llevando a aumento de la permeabilidad endotelial (21), presentándose clínicamente como hipoxemia y edema pulmonar no cardiogénico lo que lleva a síndrome de dificultad respiratorio agudo (SDRA) (22). El SDRA se define como la presencia de síntomas de menos de 1 semana de evolución o empeoramiento de los mismos asociado a opacidades bilaterales no explicados por derrame, colapso lobar o nódulos asociados a falla respiratoria no explicada totalmente por falla cardíaca o sobrecarga hídrica y dividida en tres categorías mutuamente excluyentes basadas en el grado de hipoxemia: leve ($\text{PaO}_2 / \text{FIO}_2 \leq 300 \text{ mmHg}$), moderada ($\text{PaO}_2 / \text{FIO}_2 \leq 200 \text{ mmHg}$), y grave ($\text{PaO}_2 / \text{FIO}_2 \leq 100 \text{ mmHg}$) las cuales se relacionan con la mortalidad siendo menor para leve (27%; IC95% 24%-30%), media para moderada (32%; IC95% 29%-34%) y alta para SDRA grave (45%; IC95% 42%-48%) (23).

Algunas series han demostrado compromiso pulmonar por imágenes encontrando derrame pleural, opacidades en vidrio esmerilado, consolidaciones, nódulos, engrosamiento septal, engrosamiento peribroncovascular, hemorragias pulmonares y edema comprobados en algunos de los casos con patología postmortem (24) demostrando así el compromiso diverso que puede tener el virus en el lecho pulmonar.

Los pacientes con dengue grave y SDRA suelen cursar con la sintomatología característica del dengue, es decir, un cuadro auto limitado y breve de fiebre alta con cefalea, inyección conjuntival, mialgias y artralgias generalizadas, después de

algunos días el cuadro se acompaña de disnea, taquipnea y tos que aumentan en severidad. En los diferentes reportes de caso encontrados, la trombocitopenia y la acumulación de plasma en peritoneo y pleura son hallazgos clínicos frecuentes (22,25,26). Dentro del amplio espectro de manifestaciones clínicas con las que se presenta el dengue en la población pediátrica, el compromiso del sistema respiratorio corresponde al 9% de los casos, y la manifestación clínica principal es la disnea en el 37% de los casos (24,27,28), aunque suele debutar con síntomas como tos, rinorrea, congestión faríngea, sibilancias, cianosis y roncus (27,29). Además del SDRA, dentro del compromiso pulmonar en el dengue se puede presentar hemorragia alveolar difusa que se define por la presencia de hemoptisis, infiltrados pulmonares nuevos en los rayos X de tórax y anemia producido por el sangrado difuso en la porción acinar del pulmón (15).

Algunas series han analizado las características de los pacientes que debutan con SDRA, demostrando que solo en 0.7% puede corresponder a dengue (30), lo que demuestra que, aunque no es la principal causa si es una causa a tener en cuenta en los pacientes con esta sintomatología y diagnóstico no claro.

Para descartar, de manera rápida, si el paciente pediátrico presenta dificultad para respirar u otras condiciones que amenacen la vida, se debe realizar una evaluación clínica apropiada que incluya: apariencia (manifestaciones leves y severas de hipoxemia, inquietud, ansiedad, agresividad, somnolencia o letargo), respiratorio (alteración a la auscultación, el uso de músculos accesorios, posición de trípode) y finalmente la frecuencia y el patrón respiratorio, los cuales nos indican la necesidad de manejo con ventilación mecánica (29). La restauración de la ventilación y la perfusión adecuadas al tejido pulmonar es crítica para el tratamiento del SDRA en dengue, esto evitando sobrecarga hídrica que puede empeorar el proceso y brindando tratamiento adecuado a las sobreinfecciones que se pueden presentar. Por esta razón el tratamiento del SDRA está enfocado en brindar una adecuada reanimación hídrica y soporte de oxígeno adecuado, minimizando el riesgo de presentar condiciones adicionales asociadas al cuidado de la salud y tratándolas prontamente en el caso en el que se presenten (31).

El pronóstico de esta afección en dengue no está muy bien descrito, en un estudio en China en el que incluyeron 606 pacientes adultos con dengue, el SDRA se presentó en el 1,8% de ellos pero con una mortalidad del 72% en este grupo de pacientes (22), mientras que en otro estudio realizado por Laoprasopwattana en Tailandia en el que incluyeron 3488 pacientes pediátricos con dengue se encontró SDRA en el 1,03% de los casos con una mortalidad en este grupo del 61% (31). Al comparar estas cifras con pacientes con SDRA de otros orígenes donde la mortalidad varía entre 36 - 60% (32) observamos cifras más altas posiblemente porque aún no está muy claro cuál es el manejo ideal en estos pacientes.

2.2 Tratamiento del dengue y el compromiso pulmonar

Si bien hay múltiples estudios de posibles terapias antivirales en curso, hasta el momento, no se cuenta con una terapia específica para el dengue (33), por lo que su manejo es de soporte y su base es la reanimación hídrica (16). Se han establecido pautas de tratamiento que incluyen la clasificación de los pacientes en grupos de riesgo según las comorbilidades del paciente y la presencia o no de signos de alarma y la administración de líquidos orales y/o intravenosos que difieren en cantidad según la gravedad del paciente y acetaminofén para el control sintomático de la fiebre y el dolor (16,34).

Cuando hay afección pulmonar, especialmente SDRA no hay tratamiento farmacológico que haya demostrado ser efectivo (35), por lo cual el tratamiento se basa en tratamiento de soporte, que incluye además de la correcta administración de líquidos para mejorar la fuga plasmática, corrección de la coagulopatía y oxigenoterapia (36), esta última tiene varias modalidades (oxigenoterapia por sistemas de alto y bajo flujo, ventilación mecánica no invasiva y ventilación mecánica invasiva) y según el estado clínico, el tipo de compromiso y la disponibilidad de las mismas, se define la modalidad a usar (37).

2.2.1. Oxigenoterapia

El objetivo general de la oxigenoterapia es mantener una adecuada oxigenación a los

tejidos minimizando el trabajo cardiopulmonar. La corrección de la oxigenación se produce elevando los niveles de oxígeno en los alveolos y la sangre y minimizando el trabajo cardiopulmonar el cual se produce disminuyendo la carga del sistema de compensación manifestado por aumento de la ventilación y el gasto cardiaco. En términos fisiológicos esta debe usarse cuando existe una PaO_2 inferior a 55 - 60 mmHg lo que se corresponde con una saturación de hemoglobina del 90% ya que por debajo de estas cifras la afinidad de la hemoglobina por el oxígeno disminuye y el contenido total de oxígeno y el aporte de éste a los tejidos disminuye (38), en los niños es inadecuado decir que el único parámetro que determina la necesidad de oxígeno suplementario es la PaO_2 ya que las condiciones clínicas también pueden sugerir necesidad de suplementación (37,39,40).

La administración de oxígeno puede producirse mediante sistemas de bajo y alto flujo o mediante ventilación mecánica invasiva o no. Los sistemas de bajo flujo son aquellos que suministran oxígeno puro a un flujo menor que el flujo inspiratorio del paciente, el oxígeno administrado se mezcla con el aire inspirado y, como resultado, se obtiene una concentración de oxígeno inhalado variable dependiendo del dispositivo utilizado y del volumen del aire inspirado por el paciente, se recomienda en pacientes con poca taquipnea y con patrón respiratorio estable. Estos sistemas incluyen la cánula nasal y las diferentes máscaras de oxígeno simple. Los sistemas de alto flujo proporcionan la totalidad del oxígeno inspirado, dado que el paciente solamente respira el oxígeno suministrado por el dispositivo, estos incluyen sistemas cerrados como la cámara cefálica, el dispositivo bolsa-válvula-mascarilla y sistemas abiertos como el sistema Venturi y la cánula de alto flujo (37).

Otra manera de administrar oxígeno y a la vez disminuir el trabajo respiratorio es la ventilación mecánica, la ventilación mecánica no invasiva es una modalidad de ventilación que se basa en la aplicación cíclica o continua de presión positiva en la vía aérea sin requerir de vía aérea artificial por lo que se usa como interfaz una mascarilla nasal, naso-bucal o facial, mientras que la ventilación mecánica invasiva si requiere de vía aérea artificial para lo cual se debe realizar intubación endotraqueal o mascara laríngea, La clave del éxito de la una sobre la otra radica en la cuidadosa selección de los pacientes, la monitorización adecuada, la disponibilidad del material

y la experiencia del equipo tratante (41,42).

En la tabla 1 se muestran las diferentes modalidades de administración de oxígeno, los litros de oxígeno usado y el porcentaje de fracción inspirada de oxígeno administrada.

Tabla 1. Modalidades de administración de oxígeno

Modalidad	Litros de oxígeno usado	% de oxígeno
Sistemas de bajo flujo		
Cánula nasal	1 – 5	24 - 40
Máscara de oxígeno	5 – 7	40 – 60
Máscara de oxígeno con reservorio reinhalatoria	8 – 12	60 – 80
Máscara de oxígeno con reservorio no reinhalatoria	8 - 12	80 – 99
Sistemas de alto flujo		
Sistema venturi	8 - 15	24 - 50
Cánula nasal de alto flujo	5 - 20	50 - 90
Cámara cefálica	10 - 12	60 - 90
Bolsa Válvula Mascarilla	15	100
Ventilación mecánica		
Ventilación mecánica no invasiva		21 - 100
Ventilación mecánica invasiva		21 - 100

El empleo de O₂ se ha implicado en la patogénesis de la enfermedad pulmonar ya que resulta en la formación de radicales libres con el consecuente daño tisular. Esta toxicidad celular puede traducirse en síndromes respiratorios agudos (traqueo bronquitis y SDRA) o crónicos (además de la displasia broncopulmonar o enfermedad pulmonar crónica, trastornos inflamatorios similares en los adultos con enfisema y fibrosis) y también en retinopatía (fibroplasia retrolental) en pacientes prematuros. Se desconoce cuál es la concentración o la duración de la exposición al O₂ necesaria para inducir daño pulmonar, algunos estudios sugieren que una FiO₂ de entre 0,8 y 1,0 durante 24 h se asociaba al desarrollo de displasia broncopulmonar, pero ha sido

difícil de replicar. Otros posibles efectos secundarios son los relacionados con el almacenamiento y el tratamiento del O₂. Los flujos altos de O₂ administrados con cánula nasal pueden dar lugar a sequedad y a irritación de la mucosa nasal; esto ocurre con más frecuencia con flujos superiores a 3 l/min (43). Las principales complicaciones de la ventilación mecánica están relacionadas con la aplicación inadecuada de la misma: volutrauma, atelectrauma y barotrauma, y las infecciones, en el caso de la ventilación mecánica invasiva se le suman las relacionadas con la intubación orotraqueal, en el caso de la ventilación mecánica no invasiva la mayoría de complicaciones están relacionadas con la dermatitis secundaria al uso de la interfaz y la incomodidad de que esta supone (44,45).

2.2.2. Efectividad de intervenciones de soporte ventilatorio en dengue

El propósito de instaurar una terapia de soporte de oxígeno o una modalidad ventilatoria es asegurar una PaO₂ adecuada (PaO₂ > 70 mmHg), hasta que el problema de base se solucione, por ejemplo, se ha descrito que la presión positiva al final de la espiración mejora la oxigenación en pacientes con síndrome de dificultad respiratoria ya que optimiza la relación ventilación perfusión, estabilizando los alveolos comprometidos y evitando lesiones adicionales en la apertura y cierre de estos (46,47).

A pesar de que de manera tradicional se ha confiado más en la ventilación mecánica invasiva para lograr una mejor oxigenación se ha demostrado que la ventilación mecánica no invasiva e incluso los sistemas de oxigenoterapia de alto flujo pueden ser útiles en el tratamiento del SDRA evitando la intubación endotraqueal y sus riesgos asociados como daños en la vía aérea, barotrauma y neumonía asociada al ventilador. Existen estudios que apoyan el uso de la ventilación mecánica no invasiva en pacientes con SDRA al demostrar que se logran adecuados índices de oxigenación (PaO₂ > 70 mmHg), mayores al ser comparadas con sistemas de oxigenoterapia de alto flujo (127 vs 77 mmHg p = 0,002), menos días de hospitalización (de UCI -5,59 días, IC95% -7,90 a -3,28 y de hospitalización -6.04 días, IC95% -9,5 a -1,77) y menos complicaciones (menor incidencia de neumonía asociada al ventilador RR 0,25, IC95% 0,15 – 0,43 y de intubación 17% vs 7% P = 0,045) al ser comparados con

sistemas de oxigenoterapia de alto flujo o con ventilación mecánica invasiva (48–53). Un comité celebrado por reconocidas asociaciones de intensivistas y cirujanos de tórax lanzó una serie de recomendaciones al respecto, en ellas, las medidas no invasivas son una alternativa para el manejo con falla respiratoria aguda, cómoda y segura (38).

Aún no se conocen con certeza los efectos benéficos de este tipo de intervenciones en pacientes con insuficiencia respiratoria hipoxémica de nueva aparición y SDRA, tal es el caso de los pacientes pediátricos con dengue y SDRA, aunque, algunos autores afirman que la ventilación no invasiva tiene una mayor probabilidad de mortalidad a los 90 días al ser comparada con cánula nasal de alto flujo (HR 2,5 IC95% 1,31–4,78 $p = 0,006$) y mayores tasas de intubación al ser comparadas con cánula nasal de alto flujo en pacientes con hipoxemia severa definida como $PaO_2/FiO_2 < 200$ mmHg (HR 2,57 IC95% 1,37–4,84 $p = 0,009$) (54,55). Pero hay pocos estudios que constaten esta teoría, Soong en 1993 describe una serie de casos donde compara en niños con bronquiolitis y falla respiratoria aguda el uso de presión positiva continua de la vía aérea (CPAP) vs cánula nasal mostrando mejoría en los síntomas, signos y parámetros fisiológicos (frecuencia respiratoria, frecuencia cardíaca, PaO_2 e índice de oxigenación) después de 2 horas de uso del mismo (56) y Hartmann y cols en 1994 realizaron un estudio en niños con bronquiolitis donde encontraron que después de 1 hora de intervención con ventilación mecánica no invasiva hubo una reducción en los requerimientos de oxígeno (RR 10,7, IC95% 0,6 a 183,9), es importante aclarar que este estudio no se midieron variables clínicas o fisiológicas que pudieran ser confusores (57). Los datos en bronquiolitis nos pueden ser útiles ya que comparten puntos comunes en fisiopatología, aunque por diferir en otros se necesitan estudios específicos en dengue para poder sacar conclusiones.

Específicamente, en dengue, en 2002, Cam et al. llevó a cabo un ensayo aleatorizado que comparaba la oxigenoterapia con máscara de oxígeno simple y la ventilación no invasiva mediante CPAP, en el que evidenció que los pacientes tratados con la última estrategia tenían una adecuada respuesta al tratamiento definida como mejoría en la PaO_2 después de 30 minutos (6/19 en el grupo de máscara nasal y 14/18 en el grupo de CPAP $p < 0,001$), con una disminución significativa en la frecuencia respiratoria al

ser comparados con el grupo de máscara de oxígeno ($p < 0,05$). Sin embargo, el estudio tuvo serias limitaciones en cuanto al tiempo de seguimiento de los pacientes, al definir el desenlace inicial asociado a un bajo tamaño de muestra (19 pacientes en el grupo de máscara nasal y 18 en el grupo de CPAP) (58). No se encontraron más estudios que compararan las diversas modalidades de oxigenoterapia (sistemas de alto y bajo flujo, ventilación mecánica no invasiva y ventilación mecánica invasiva) en pacientes con dengue y compromiso pulmonar.

Posteriormente, en 2013, Shah, realizó en conjunto con Cochrane una revisión sistemática con el propósito de comparar la ventilación por presión extratorácica negativa continua o la presión positiva continua en la vía aérea con la ventilación convencional en pacientes con falla respiratoria hipoxémica aguda debida a distintas etiologías como bronquiolitis y dengue en niños; sin embargo, el intento fue infructuoso debido a que la mayoría de estudios carecían de diseños metodológicos adecuados o consistían en ensayos no aleatorizados, por lo que no se pudo determinar la eficacia de estas modalidades ventilatorias (59).

En un estudio publicado en 2019 en pacientes con síndrome de dificultad respiratoria aguda pediátrico de cualquier etiología se evidencio que entre los pacientes con SDRA leve y moderado la mortalidad era similar para los pacientes con ventilación mecánica invasiva o no invasiva, mientras que para los pacientes con SDRA severo era mayor en los que recibían ventilación mecánica no invasiva (33% IC95% 26 – 41 vs 25% IC95% 16-36) (60). En el mismo año otros autores refieren que el uso de ventilación mecánica invasiva en niños con SDRA se asociaba a altas tasas de falla (77.4%) asociado a mayores días de estancia en cuidados intensivos (15.0 [9.5-26.5] días vs 4.5 [3.0-6.8] días; $P < 0.001$) y mayores días de estancia hospitalaria (26.0 [17.0-39.0] días vs 10.5 [5.5-22.3] días; $P = 0.004$), todo esto especialmente en pacientes con SDRA asociado a sepsis, poniendo en duda el uso de la ventilación mecánica no invasiva pero especialmente en esta última población (61).

Ni en las guías colombianas para el manejo del dengue ni en las guías de la Organización Mundial de la Salud se hace mención a cuál debe ser la elección para el manejo de los pacientes con dengue con falla respiratoria aguda o SDRA (62,63).

Debido a esto en las diferentes unidades de cuidado intensivo se utilizan los métodos de suministro de oxígeno basado en las habilidades y conocimiento del personal a cargo.

3. Marco teórico

Para comprender el efecto de las diferentes modalidades de oxigenoterapia en dengue es necesario conocer aspectos clave de la fisiopatología pulmonar y de la fisiopatología del dengue. Desde el aspecto fisiológico, los pulmones regulan el movimiento del fluido para mantener un equilibrio entre el líquido intersticial y los alveolos, el cual se rige bajo la ecuación de Starling, que a su vez está determinada por los gradientes de presión osmótica e hidrostática (1,2) producida por las proteínas intravasculares que mantienen un gradiente oncótico que favorece la reabsorción, las uniones estrechas entre las células del epitelio alveolar que evitan fugas en espacios aéreos, y la capacidad del sistema linfático del pulmón para transportar líquido a la circulación (1,64). Por lo tanto, la relación ventilación perfusión varía de acuerdo a la presión hidrostática y a la distribución del flujo sanguíneo.

La ecuación de Starling: $Q = K \times [(P_{mv} - P_{pmv}) - r_c (\pi_{mv} - \pi_{pmv})]$

Donde:

Q = flujo neto transvascular de fluido

K = la permeabilidad de la membrana endotelial

P_{mv} = la presión hidrostática dentro de la luz de los microvasos

P_{pmv} = la presión hidrostática en el espacio perimicrovascular

r_c = el coeficiente de reflexión de la barrera capilar

π_{mv} = la presión oncótica en la circulación

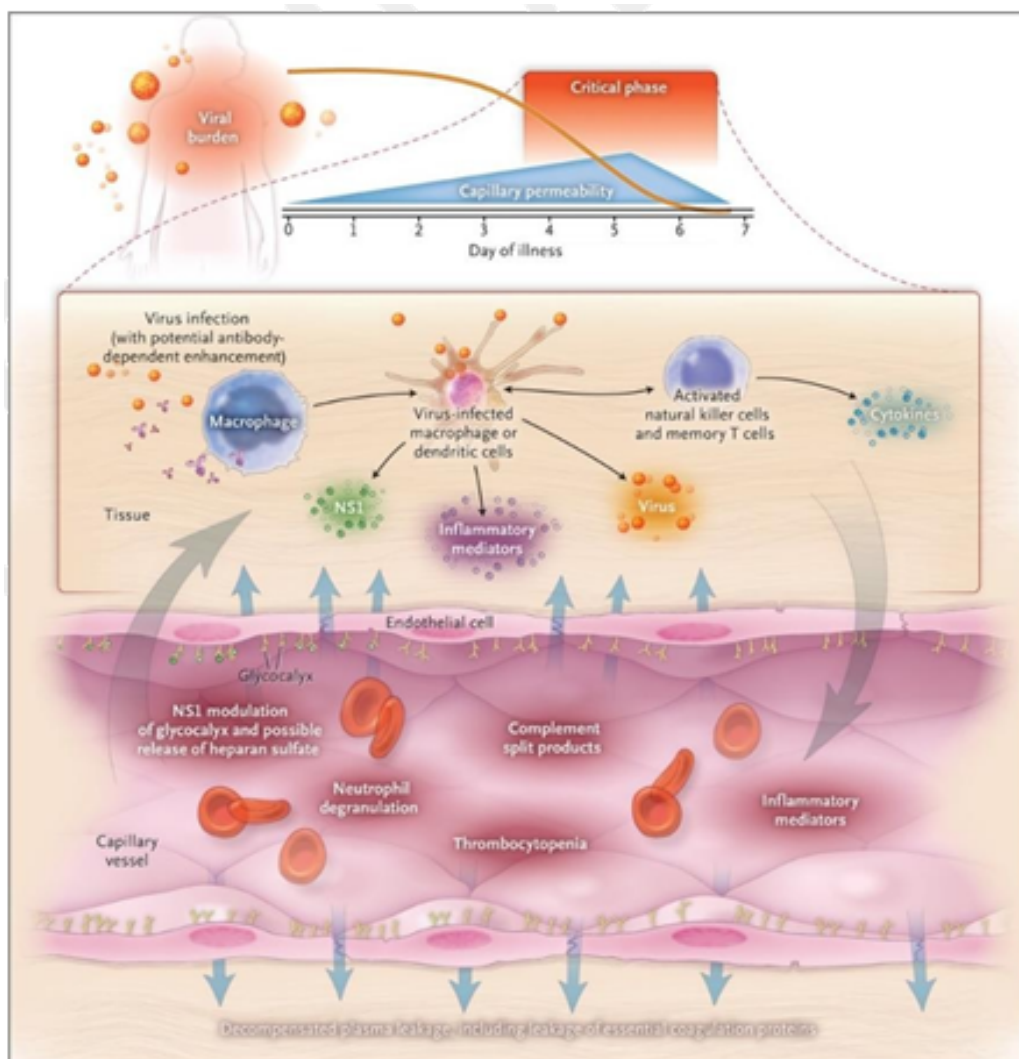
π_{pmv} = la presión oncótica en el compartimento perimicrovascular.

Posterior a una injuria endotelial pulmonar se produce aumento de la permeabilidad vascular y pasaje de líquido rico en proteínas, células y macromoléculas al espacio alveolar donde inactivan el surfactante, formando las típicas membranas hialinas, la barrera epitelial también se altera, y se activa una respuesta inflamatoria con secreción de $TNF-\alpha$, $IL-1\beta$, e $IL-6$, y otros mediadores, con subsiguiente activación de neutrófilos y pasaje hacia los espacios alveolares, potenciando el daño inicial. Hay factores externos que pueden perpetuar este daño inicial como la injuria secundaria a la oxigenoterapia y las infecciones. El balance entre los factores de daño y de reparación marcará el pronóstico: desde un curso no complicado, a fibrosis pulmonar aguda irreversible en 10-15% de los pacientes, con muerte por hipoxemia

refractaria(32).

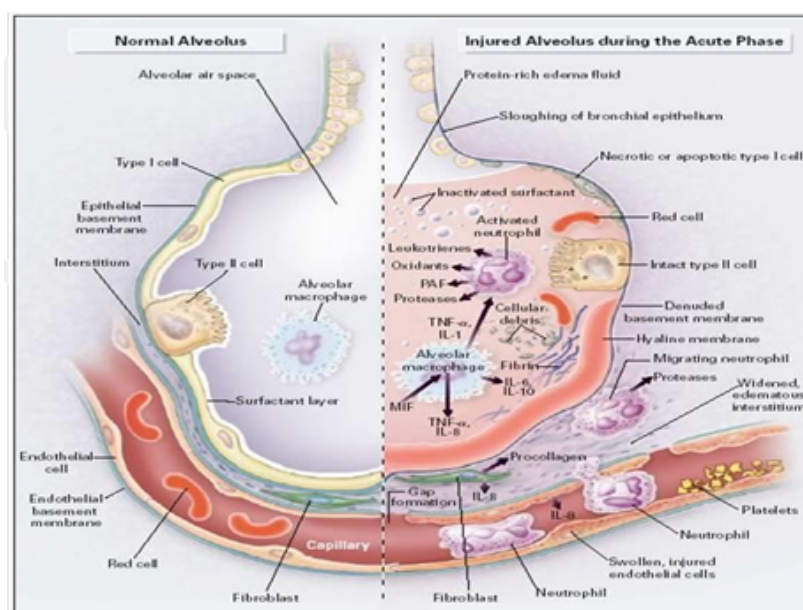
El dengue grave, incluyendo el compromiso tisular, es más común posterior al primer episodio de dengue, dado que en estos se produce un aumento de la respuesta inmune humoral la cual progresa conjuntamente con los niveles del virus, entre más células estén infectadas hay una mayor producción de reactantes de fase aguda incluyendo citoquinas, quimoquinas, degranulación de neutrófilos y consumo de plaquetas con la subsecuente generación de complejos inmunes, consumo del complemento y liberación de especies reactivas de oxígeno, todo esto creando un ambiente pro inflamatorio teniendo como consecuencia el aumento de la permeabilidad vascular llevando a disfunción endotelial. (Figura 1)

Figura 1. Modelo de la fisiopatología de dengue (46)



Aunque no están completamente dilucidados los mecanismos inmunopatogénicos que llevan al SDRA en el dengue, se postula que se asocia a factores que pueden causar lesión pulmonar difusa de manera directa o indirecta. En relación a la manera indirecta, la lesión es provocada por la inflamación del endotelio capilar, consecuencia de la activación de diferentes factores implicados en la patogénesis del dengue como quimoquinas, citoquinas, beta trombina, histamina y oxidantes. Dichas interleuquinas reclutan los polimorfonucleares que migran a los pulmones donde liberan mediadores tóxicos que dañan tanto el endotelio capilar como el epitelio alveolar. (13,20,21,54,56–60) Por otra parte la coagulación local, lleva a la expresión del factor tisular e inhibición de la fibrinólisis, todas estas sustancias generan un ambiente pro inflamatorio, desencadenando una lesión en las células epiteliales, alterando el transporte de sodio y destruyendo los neumocitos tipo I. En algunos pacientes se produce un daño difuso en una fase aguda o exudativa secundario al daño del endotelio y la pérdida de la función de barrera del pulmón, consecuentemente conlleva a un edema entre los espacios alveolares, inactivación del surfactante lo que provoca colapso alveolar, anomalías en el intercambio de gases e hipoxemia ya que el aumento del espacio muerto afecta la eliminación del dióxido de carbono llevando a SDRA (12). (Figura 2)

Figura 2. Modelo de la fisiopatología del daño pulmonar en síndrome de dificultad respiratoria aguda (70)



Otro mecanismo teóricamente relacionado subyace en el aumento de la presión hidrostática secundaria a la resucitación vigorosa con fluidos, ya que al aumentar la volemia se genera una mayor presión en la aurícula izquierda que puede causar crecimiento de la presión en los capilares pulmonares, lo cual contribuye a la disfunción de la barrera endotelial y llevar finalmente el edema pulmonar, derrame pleural, usualmente bilateral, secundarios a la fuga plasmática, la ascitis que pueden llevar a restricción de la capacidad pulmonar y las infecciones sobreagregadas (71).

Dado que se han encontrado partículas y RNA viral en los neumocitos tipo I y II (14) en los macrófagos pulmonares y en las células endoteliales pulmonares se cree que hay afección directa del virus a nivel pulmonar pero los efectos de la infección directa del virus a nivel pulmonar no están completamente entendidos (71).

3. Objetivos

3.1 Objetivo general

Determinar la efectividad de las diferentes modalidades de ventilación comparadas con el uso de oxigenoterapia de alto y bajo flujo en los pacientes pediátricos con dengue y SDRA admitidos a unidades de cuidados intensivos en Cali, Colombia entre 2010 y 2018

3.2 Objetivos específicos

- a. Establecer la frecuencia de uso de oxigenoterapia y de las diferentes modalidades ventilatorias en los pacientes de estudio
- b. Identificar los factores asociados al uso de oxigenoterapia, ventilación mecánica no invasiva y ventilación mecánica invasiva en la población de estudio.
- c. Identificar la asociación entre el tipo de intervención utilizada y la respuesta ventilatoria en la población de estudio.
- d. Determinar los efectos adversos asociados con la oxigenoterapia, la ventilación mecánica invasiva y la ventilación mecánica no invasiva en la población de estudio.

5. Metodología

5.1 Tipo de Estudio

Estudio de cohorte retrospectiva entre 2010 y 2018 a pacientes hospitalizados en unidades de cuidados intensivos pediátricas (UCIP) en la ciudad de Santiago de Cali con diagnóstico de dengue y síndrome de dificultad respiratoria aguda. El estudio de cohorte es apropiado para responder la pregunta de investigación dado que permite determinar asociación mediante temporalidad, al medir primero la exposición y luego el desenlace. Una desventaja es que la incidencia de dengue grave es menor al 10%, lo que limita el tamaño de la muestra, por lo cual puede afectar el poder estadístico del estudio. Para aumentar el número de pacientes elegibles a ingresar a la cohorte se incluyeron varios años de estudio tanto epidémicos como interepidémicos.

Se dividieron los pacientes en 3 grupos según la exposición:

1. Pacientes con dengue y SDRA tratados con oxigenoterapia por sistemas de alto o bajo flujo
2. Pacientes con dengue y SDRA tratados con ventilación mecánica no invasiva
3. Pacientes con dengue y SDRA tratados con ventilación mecánica invasiva

Se considerará como no expuestos a los pacientes del grupo 1 y como expuestos a los pacientes del grupo 2 y 3.

5.2 Población y muestra

El estudio se desarrolló en hospitales de Nivel 3 y 4 de la ciudad de Cali donde se atiende población pediátrica. La población de estudio está conformada por mayores a 28 días hasta los 18 años que ingresaron al hospital o que fueron diagnosticados con SDRA y dengue durante su estancia en la unidad.

5.2.1. Criterios de inclusión:

- Diagnóstico de dengue al ingreso o durante la hospitalización realizado por su médico tratante.
- Falla ventilatoria (Cianosis + SatO_2 menor 93 PaO_2 <70 + opacidades en los rayos x + signos de dificultad respiratoria (retracciones severas, aleteo nasal)

más al menos 1 de los siguientes: alteración a la auscultación, el uso de músculos accesorios, posición de trípode.

5.2.2. Criterios de exclusión:

- Falla respiratoria por neumonía de otro origen (con prueba microbiológica confirmatoria)
- Choque cardiogénico
- Respiración de Kussmaul

5.3. Cálculo del tamaño de muestra y muestreo

Para el cálculo del tamaño de muestra se tuvieron en cuenta los siguientes parámetros:

- Incidencia anticipada de falla en el grupo de máscara facial (oxigenoterapia por sistema de alto flujo): 60% (P_1)
- Incidencia anticipada de falla en el grupo de VMNI 30% (P_2)

se tomó un poder del 90% (error beta 10%)

error alfa a 2 colas del 5%

Radio 2 expuesto por cada 1 expuesto.

Y se usó la siguiente fórmula

$$n' = \frac{[z_{1-\alpha/2}\sqrt{(r+1)P_M(1-P_M)} - z_{1-\beta}\sqrt{rP_1(1-P_1) + P_2(1-P_2)}]^2}{r(P_1 - P_2)^2}$$

Dónde: donde $P_M = (P_1 + rP_2)/(r + 1)$, r = a la cantidad de no expuestos por cada expuesto, P_1 a la probabilidad anticipada de falla en el grupo de máscara facial y P_2 a la probabilidad anticipada de falla en el grupo de VMNI.

Se realizó el cálculo del tamaño de muestra en Epidat versión 4.1 (Xunta de Galicia, OPS, universidad CES) mediante comparación de dos proporciones independiente usando los parámetros previamente mencionados dando como resultado n de 43 pacientes para el grupo de no expuestos y 84 pacientes para el grupo de expuestos

Por problemas con el acceso a la información secundaria a la pandemia de COVID – 19 no se logró completar el tamaño de la muestra por lo que se dejó a conveniencia.

Desenlaces

- **Desenlace principal:** empeoramiento gasométrico definida como ausencia de aumento de la PaO₂ por encima de 70 mmHg 24 horas posterior al inicio de la oxigenoterapia
- **Desenlaces secundarios**
 - Factores asociados al uso de oxigenoterapia
 - Tiempo de instalación de oxigenoterapia
 - Sobrevida al alta de la UCIP
 - Necesidad de cambio de tratamiento
 - Complicaciones secundarias al soporte respiratorio.

5.4 Variables

Tabla 2. Variables dependientes

Nombre	Definición	Tipo	Valores	Fuente
Presión arterial de oxígeno al ingreso	Valor de PaO ₂ según gases arteriales	Cuantitativa continua	Valor de PaO ₂ (20-500)	Historia clínica
Presión arterial de O ₂ a las 24 horas	Presión arterial de O ₂ a las 24 horas	Presión arterial de O ₂ a las 24 horas	Presión arterial de O ₂ a las 24 horas	Historia clínica
Empeoramiento de la PaO ₂ a las 24 horas	Presión arterial de O ₂ a las 24 horas < 70 mmHg según los gases arteriales	Categórica dicotómica	No=0 Sí =1	Historia clínica
Fecha de Estabilización de la presión arterial de Oxígeno	Día/Mes/Año en que paciente alcanzó PaO ₂ >70 mmHg en los gases arteriales	Cuantitativa continua	Día/mes/año	Historia clínica
Fecha de inicio de Oxígeno suplementario	Día/mes/año de inicio de intervención respiratoria	Cuantitativa continua	Día/mes/año	Historia clínica

Fecha de terminación de oxígeno suplementario	Día/mes/año de terminación de intervención respiratoria	Cuantitativa continua	Día/mes/año	Historia clínica
Necesidad de cambio de intervención antes o al completar las 24 horas	Paciente con un sistema de oxigenoterapia en quien el personal médico decide cambiar a uno de mayor flujo	Categórica dicotómica	No=0 Si =1	Historia clínica
Cambio de intervención	Tipo de intervención respiratoria a la que se cambió después de instaurar la medida inicial.	Categórica Nominal	0 Oxígeno por bajo flujo. 1 Oxígeno por alto flujo 2 Ventilación mecánica no invasiva 3 Ventilación mecánica invasiva 88. sin dato99. no aplica	Historia clínica
Neumonía	Presencia de neumonía secundaria a la modalidad ventilatoria definida según criterios del CDC	Categórica dicotómica	No=0 Si =1	Historia clínica
Epistaxis	Presencia de epistaxis secundaria a la modalidad ventilatoria o método de oxigenoterapia	Categórica dicotómica	No=0 Si =1	Historia clínica
Alteraciones de la mucosa nasal	Presencia de alteraciones de la mucosa nasal secundarias a la modalidad ventilatoria o método de oxigenoterapia	Categórica dicotómica	No=0 Si =1	Historia clínica
Barotrauma	Presencia de barotrauma (neumotórax, neumopericardio o neumomediastino) secundario a la modalidad ventilatoria o método de oxigenoterapia	Categórica dicotómica	No=0 Si =1	Historia clínica

Tabla 3. Variables independientes

VARIABLE	DEFINICIÓN OPERACIONAL	TIPO DE VARIABLE	VALORES POSIBLES	MÉTODO DE RECOLECCIÓN
Tipo de intervención al ingreso a UCI	Modalidad ventilatoria o tipo de oxigenoterapia utilizada tras el ingreso a la UCI.	Categórica nominal	0 Oxígeno por bajo flujo. 1 Oxígeno por alto flujo 2 Ventilación mecánica no invasiva 3 Ventilación mecánica invasiva 88. sin dato 99. no aplica	Historia clínica
Edad	Edad en años según lo reportado en la historia clínica al momento del ingreso	Cuantitativa continua	Edad en años. (0,00 – 18,00)	Historia clínica
Sexo	Sexo biológico reportado en la historia clínica	Categórica dicotómica	Masculino =0 Femenino =1	Historia clínica
Peso	Peso en Kg según lo reportado en la historia clínica de ingreso	Cuantitativa continua	Peso en Kg	Historia clínica
Volumen de líquidos endovenosos administrados en las primeras 24 horas	Volumen de líquidos administrados en litros según historia clínica en las primeras 24 horas de ingreso a hospitalización	Cuantitativa Continua	Cantidad en mililitros	Historia clínica
Presencia de comorbilidades	Presencia de otras enfermedades diferentes al dengue que puedan influir en el desenlace	Cualitativa nominal	Nombre de la comorbilidad	Historia clínica
Fecha de ingreso a la UCI	Día/mes/año que ingreso a la UCI	Cuantitativa continua	Día/mes/año	Historia clínica
Fecha de egreso de la UCI	Día/mes/año que egresó de la UCI	Cuantitativa continua	Día/mes/año	Historia clínica
Condición de egreso de la UCI	Condición del paciente al egreso de la UCI: vivo o muerto	Categórica nominal	Vivo=0 Muerto=1	Historia clínica
Fecha de toma de gases arteriales al ingreso	Día/mes/año en que se tomó los primeros gases arteriales tras el ingreso a la UCI.	Cuantitativa continua	Día/mes/año	Historia clínica

5.5 Recolección y control de calidad de la información

Para la recolección de la información se utilizó un formato prediseñado exclusivamente para tal fin que incluyeron las variables anteriormente mencionadas. Dicho formulario se creó en Epiinfo™ versión 7.2.2.6 (Centers for Disease Control and Prevention)

Se realizó una prueba piloto donde se identificó las necesidades de mejora en el formulario y se calculó el tiempo de diligenciamiento. Posterior a esto, realizó el proceso de recolección formal por parte del investigador y un asistente previamente capacitados por medio de revisión de las historias clínicas de las UCIP participantes y fueron consignados en el formulario anteriormente descrito.

Como estrategia para minimizar errores en la digitación de los datos se realizó doble digitación en variables priorizadas en una muestra aleatoria de los registros, al identificarse inconsistencias se realizaron las correcciones pertinentes y se continuó la revisión en una muestra aleatoria de registros hasta que no se encontraron inconsistencias.

Posterior al diligenciamiento de la base de datos se creó un documento donde se explica el manejo de la base de datos, dicho documento esta preservado, junto con todos los documentos relacionados con este trabajo, en un disco duro y se conservará por un mínimo de 10 años posterior a la finalización del mismo, está custodiado por la investigadora principal y está disponibles para otros investigadores que los soliciten previa autorización de la Universidad del Valle.

5.4 Control de sesgos

Los resultados se recogieron a partir de una fuente secundaria de información se tuvieron en cuenta los siguientes sesgos:

- Sesgo de información: Dado que se trata de un estudio de cohorte retrospectiva, la información fue obtenida de las historias clínicas por lo que existió información incompleta o faltante, las historias clínicas con variables faltantes que pudieran afectar el desenlace se excluyeron del análisis.

- Sesgo de selección diferencial: Este es un potencial sesgo de los estudios de cohorte retrospectivo, pues dado que el evento ya ocurrió es posible que se seleccione a los pacientes con base en el evento, para minimizar este riesgo se tienen criterios específicos de inclusión y exclusión

Para minimizar la posibilidad de sesgos se realizaron capacitaciones frecuentes al personal encargado de la recolección de datos y una evaluación de calidad de la información de manera constante.

Con el fin de controlar factores de confusión como como las co-infecciones por otros virus o bacterias que en ocasiones no se pueden confirmar microbiológicamente o los desequilibrios hidroelectrolíticos que pueden no tener una manifestación clínica diferente a la IRA, se decidió excluir a los pacientes con co-infección bacteriana comprobada y se analizaron los principales electrolitos dentro de las variables a considerar para controlarlos durante el análisis estadístico.

5.7 Análisis estadístico

La información fue analizada con Stata versión 14 (SE; Stata corporation, College Station, Texas). Para ello se agruparon en 3 grupos que comprenden 1. oxigenoterapia por sistemas de alto y bajo flujo 2. Ventilación mecánica no invasiva y 3. Ventilación mecánica invasiva.

Se realizó un análisis exploratorio con la finalidad de identificar valores atípicos, forma de la distribución, concentraciones de valores, valores faltantes, aleatoriedad de los datos. Posteriormente, se realizó el análisis descriptivo para cuantificar la frecuencia de uso y efectos adversos de cada uno de los diferentes soportes ventilatorios; se expresan por medio de frecuencias absolutas, relativas con su correspondiente intervalo de confianza del 95%. Para el análisis univariado en las variables cuantitativas se realizaron los estadísticos de tendencia central y dispersión, para las variables con distribución normal se realizaron promedios y desviaciones estándar, en caso de no tener una distribución normal se realizaron medianas y rangos intercuartílicos. Las variables cualitativas fueron medidas y analizadas mediante proporciones con su correspondiente intervalo de confianza del 95%.

Posteriormente se realizó un análisis bivariado comparando la oxigenoterapia con las modalidades ventilatorias no invasivas e invasivas, con las variables demográficas y clínicas con el fin de identificar factores asociados con su uso. Para este primer análisis se estimaron los OR con sus correspondientes intervalos de confianza del 95%. Se realizó otro análisis bivariado comparando la variable dependiente (empeoramiento gasométrico) con las variables demográficas, clínicas y la exposición a oxigenoterapia. Para este análisis se calcularon los OR con sus correspondientes intervalos de confianza del 95%. En ambos análisis se utilizó la prueba chi-2 de diferencia de proporciones en variables cualitativas. Diferencias entre variables cuantitativas con distribución normal fueron analizadas con la prueba t de student y para las que no tienen distribución normal se utilizó la prueba no paramétrica U de Mann Whitney.

Posteriormente, se ejecutó un análisis multivariado con regresión logística, en el que se incluyeron en el modelo inicial las variables que hubiesen resultado con una P menor a 0,2 en el análisis bivariado o aquellas que se consideraron clínicamente significativas, que según los modelos teóricos para el análisis de factores de riesgo son edad y comorbididades. Se utilizó el método backward retirando una a una las variables y comparando los modelos con la prueba Likelihood Ratio para después seleccionar el modelo más parsimonioso, para el cual se tuvieron en cuenta los OR ajustados con su correspondiente intervalo de confianza del 95% y su significancia estadística con la prueba Wald. Las pruebas estadísticas se consideraron significativas a un valor $p < 0.05$.

6. Consideraciones éticas

De acuerdo al Artículo 11 de la Resolución 8430 de 1993 del Ministerio de Salud, en la cual se establece las normas científicas, técnicas y administrativas para la investigación, el estudio se clasifica como investigación sin riesgo ya que se ejecutó una revisión documental retrospectiva en la cual no se realizó intervención o modificación de las variables del individuo que participa en el estudio, obteniendo los datos de fuentes secundarias como historias clínicas.

Los resultados tendrán como beneficiarios a la población pediátrica SDRA secundaria a dengue, el conocimiento generado contribuye al tratamiento ventilatorio más eficaz, con menos efectos adversos y que justifique la implementación de intervenciones ventilatorias no invasivas en pacientes con falla respiratoria secundaria a dengue. A pesar que los sujetos de investigación son niños, quienes son por definición son consideradas personas con autonomía disminuida, todos los registros se tomaron de la historia clínica por lo que no se realizaron intervenciones sobre los participantes.

En el presente proyecto no se realizó intervención alguna, además se garantizó la confidencialidad de la información obtenida de las historias clínicas. Con el fin de asegurar privacidad de los datos se omitieron nombres, los datos de los registros fueron manejados por número consecutivo y el número de la historia clínica se mantuvo encriptado, usando la inicial del primer nombre, la inicial del primer apellido y los últimos 4 números del documento de identidad, el uso de la información del estudio fue estrictamente para los fines de la investigación.

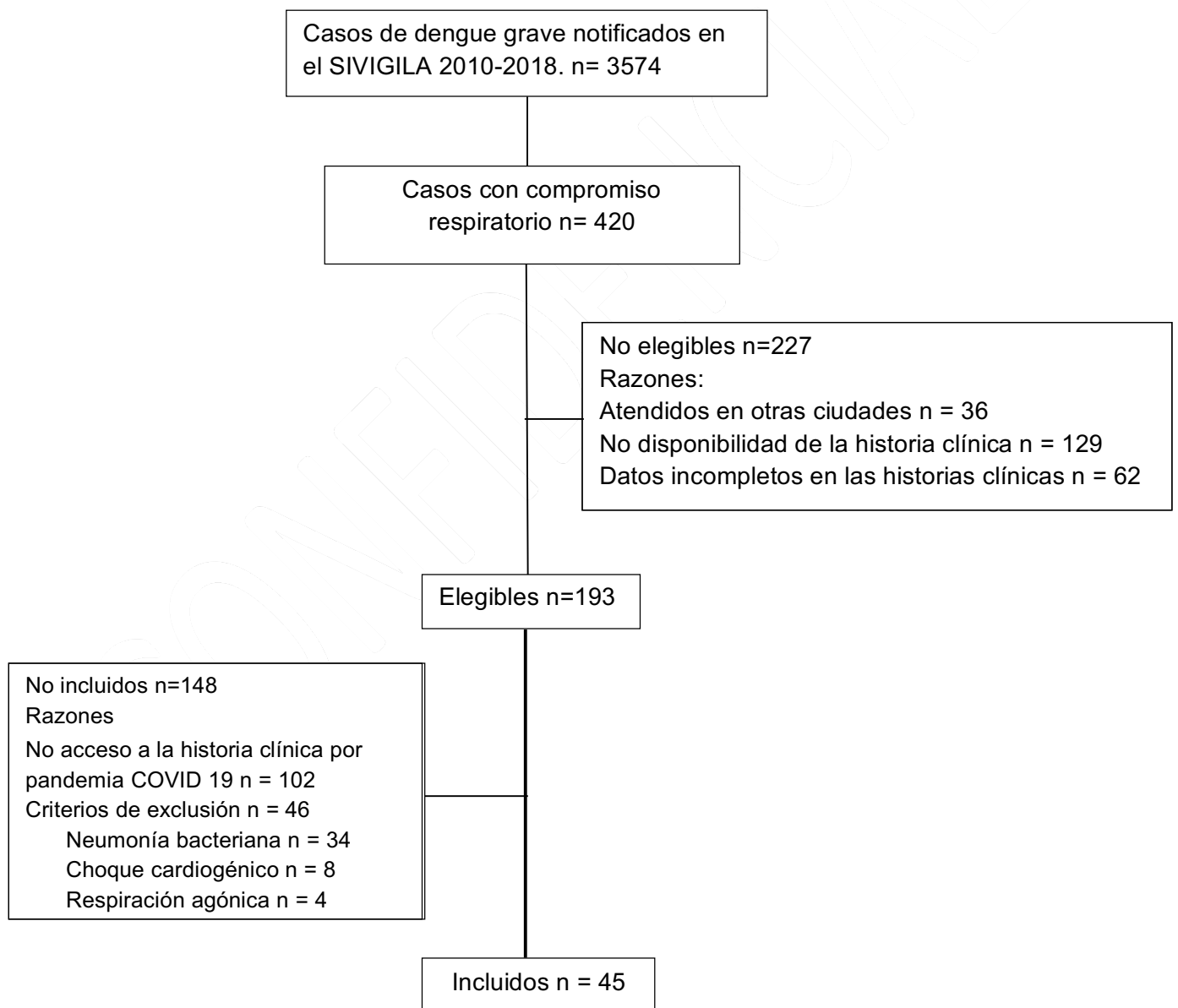
El proyecto fue aprobado por el comité de ética de la Universidad del Valle mediante acta 021-019 del 21.10.19 y por comité de investigación de la secretaria de salud departamental, dado que se utilizaron las historias clínicas que llegan a la secretaria de salud departamental para análisis por mortalidad grave por dengue por medio del sistema nacional de vigilancia en salud pública no se requirió aprobación del comité de ética de cada una de las instituciones, en caso de tener información faltante se solicitó dicha información por medio del sistema de vigilancia a cada una de las instituciones.

7. Resultados

7.1 Características de los participantes

Se tamizaron un total de 420 historias clínicas, de las cuales fueron elegibles 253 e ingresaron 45 hasta la fecha de recolección. La recolección de datos fue suspendida el 20 de marzo de 2020 debido a la cuarentena obligatoria en Colombia en respuesta a la pandemia de COVID 19. (Figura 3)

Figura 3. Proceso de selección de participantes



De los 45 pacientes incluidos, el rango de edad estuvo entre 1 y 15 años, la mayoría mujeres (n=26 57,7%) y 11 (24,4%) con comorbilidades. Entre las comorbilidades encontradas están drepanocitosis (n=3), asma (n=2) y otras (n=6) como parálisis cerebral infantil, cardiopatía congénita, síndrome de Down, secuelas de síndrome de Guillain Barré, parálisis del IV par craneal y anemia hemolítica autoinmune (Tabla 1).

Tabla 4. Características de los participantes

Características	Total
Edad en años, promedio ($\pm$ DE)	8,42 ($\pm$ 3,4)
Mujeres, n (%)	26 (57,7)
Comorbilidades, n (%)	11 (24,4)
Cuales comorbilidades	
Drepanocitosis	3 (27,2)
Asma	2 (18,1)
Otras	6 (54,7)
Tiempo de ingreso al momento del inicio de la oxigenoterapia	
0 días, n (%)	39 (86,6)
≥ 1 día, n (%)	6 (13,0)
Características generales de la hospitalización	
Días de estancia hospitalaria, promedio ($\pm$ DE)	5,1 ($\pm$ 7,1)
Duración del soporte ventilatorio en días, promedio ($\pm$ DE)	4,6 ($\pm$ 8,5)
PaO ₂ inicial, promedio ($\pm$ DE) mmHg	51,6 (24,7)
PaO ₂ a las 24 horas del inicio de la oxigenoterapia mmHg	57,2 (37,5)
Evidencia de fuga plasmática, n(%)	30 (66,6)
Año de ingreso a UCI	
2013	2
2014	2
2015	11
2016	9
2017	8
2018	13
Condición final	
Muerto, n(%)	10 (22,2)

7.2. Frecuencia y factores asociados al uso de oxigenoterapia y modalidades ventilatorias

Del total de participantes, 20 (44,4%) recibieron oxígeno por sistemas de alto o bajo flujo, 20 (44,4%) ventilación mecánica no invasiva y 5 (11,2%) ventilación mecánica

invasiva. La edad promedio fue similar en todos los grupos, el paciente más pequeño fue de 1 año y requirió oxigenoterapia inicial por sistema de bajo flujo y los mayores fueron 2 pacientes de 15 años quienes requirieron de manera inicial oxigenoterapia por sistemas de alto flujo (Sistema venturi y CPAP, respectivamente). En cuanto al sexo se encontró en general una mayor proporción de mujeres, siendo los hombres solo predominantes en el grupo de oxigenoterapia por sistemas de alto y bajo flujo. La presencia de comorbilidades fue un poco mayor en el grupo de sistemas de alto y bajo flujo donde se situó en un 30%. A la mayor parte de los pacientes se les inició la intervención el mismo día de la consulta: sistemas de alto y bajo flujo (n=17/20 85%), VMNI (n=19/20, 95) y VMI (n=3/5). La mediana de PaO₂ inicial fue menor en el grupo de sistemas de alto y bajo flujo siendo de 43 mmHg, seguido por el grupo de VMNI siendo 49 mmHg y en el grupo de VMI de 57 mm Hg. (Tabla 5)

Tabla 5. Características y desenlaces clínicos de pacientes con dengue de acuerdo al tipo de sistema de oxígeno utilizado

Características	Sistema alto y bajo flujo n=20	VMNI n= 20	VMI n = 5
Sexo, n (%)			
Femenino	9 (45,0)	13 (65,0)	4 (80,0)
Masculino	11 (55,0)	7 (35,0)	1 (20,0)
Edad, promedio (±DE)	8,0 (±3,4)	8,30 (±3,3)	10,2 (±3,5)
Peso [Kg], mediana (RIC)	24 (16,5-43,5)	27(21,5-46,5)	40 (33 – 68)
Comorbilidades, n (%)	6 (30,0)	4 (20,0)	1 (20,0)
Tiempo entre ingreso e inicio de la intervención, n (%)			
0 días	17 (85,0)	19 (95,0)	3 (60,0)
1 día o más	3 (15,0)	1 (5,0)	2 (40,0)
PaO₂ inicial [mmHg], mediana (RIC)	43 (33,5-66,5)	49(33-67)	57 (38-87)
Ionograma a las 24 horas			
Potasio a las 24 horas [mEq/L], mediana (RIC)	4,0 (3,0-4,0)	4,0 (4,0-5,0)	4,0 (4,0-4,0)
Calcio a las 24 horas [mEq/L], mediana (RIC)	9,0 (8,5-9,1)	8,1 (8,0-9,0)	8,0 (8,0-9,0)
Sodio a las 24 horas [mEq/L], mediana (RIC)	140 (137-142)	136 (128-142)	135(133-138)
Evidencia de fuga plasmática	12 (60,0)	13 (65,0)	5 (100)
Empeoramiento gasométrico después de las 24 horas, n (%)	9 (45,0)	4 (20,0)	2 (40,0)
Necesidad de cambio de intervención, n(%)	11 (55,0)	6 (30,0)	0 (0,0)
Tipo de intervención secundaria, n (%)			
Manejo sin intubación	2 (10,0)	1 (5,0)	0 (0,0)

Intubados	9 (45,0)	5 (25,0)	0 (0,0)
No requirieron manejo adicional	9 (45,0)	14 (60,0)	5 (100)
Duración del soporte de oxígeno en días, mediana (RIC)	3 (1,5-5,5)	3 (2,0-9,0)	2 (1,0-2,0)
Días de estancia hospitalaria, mediana (RIC)	3 (2,0-7,5)	2 (1,0-2,0)	3 (1,0-3,0)
Muerte, n(%)	6 (20,0)	3 (15,0)	1 (20,0)

En cuanto a los desenlaces a las 24 horas, se observó que la mediana de niveles de potasio fue similar en los 3 grupos, los niveles de calcio y sodio fueron menores en el grupo de VMI siendo 8 mEq/L y 135,5 mEq/L respectivamente, seguidos por el grupo de VMNI con una mediana de 8,1 mEq/L y 136 mEq/L y encontrando valores más elevados en el grupo de sistemas de alto y bajo flujo con 9 mEq/L y 140 mEq/L respectivamente. En cuanto a la PaO₂ de las 24 horas esta fue mayor en el grupo de VMI con una mediana de 80,5 mmHg, seguido del grupo de VMNI con una mediana de 47 mmHg siendo la más baja para el grupo de sistemas de alto y bajo flujo con una mediana de 43,5 mmHg. En el grupo de sistemas de alto y bajo flujo 9 (45%) pacientes tuvieron empeoramiento desde el punto de vista gasométrico y 11 (55%) necesidad de cambio de intervención a las 24 horas, en el grupo de VMNI 4 (20%) pacientes presentaron empeoramiento gasométrico y 6 (30%) requirieron cambio de intervención y en el grupo de VMI 2 (40%) pacientes presentaron empeoramiento gasométrico, pero a ninguno se le realizó cambio de terapia. La duración del soporte de oxígeno fue similar en el grupo de sistemas de alto y bajo flujo y VMNI con una mediana de 3 días y un poco menor en el grupo de VMI con una mediana de 2 días, aunque se notó un uso mayor en días en los pacientes con sistemas de alto y bajo flujo. En total 10 pacientes fallecieron, 6 (30%) en el grupo de sistemas de alto y bajo flujo, 3 (15%) en el grupo de VMNI y 1 (20%) en el grupo de VMI.

Al evaluar los factores asociados a la uso de las modalidades de oxígeno suplementario comparando a los pacientes que recibieron oxígeno por sistemas de alto y bajo flujo con los pacientes que recibieron ventilación mecánica (tanto invasiva como no invasiva) no encontramos diferencias estadísticamente significativas, pero la oportunidad de recibir oxigenoterapia por sistemas de alto y bajo flujo fue 61% menor en los hombres que en las mujeres (IC95% 0,11 – 1,30), los niños con malnutrición (sobrepeso, obesidad, riesgo de desnutrición global y desnutrición global) tuvieron una oportunidad 24% menor de recibir oxigenoterapia por sistemas de alto y bajo flujo

sobre los niños que tienen una nutrición adecuada (IC95% 0,23 – 2,46), los pacientes con comorbilidades tienen menor oportunidad de recibir oxigenoterapia por sistemas de alto y bajo flujo en un 42% (IC95% 0,15 – 2,29), los pacientes en quienes la intervención se inició más allá del día del ingreso tuvieron una oportunidad 23% menor de recibir oxigenoterapia por sistemas de alto y bajo flujo (IC95% 0,14 – 4,32). En el análisis multivariado (ajustado por sexo, edad y comorbilidades) los resultados fueron similares al bivariado. (Tabla 6).

Tabla 6. Factores asociados al uso de oxigenoterapia y modalidad ventilatoria

	Sistemas de alto y bajo flujo n 20 (%)	Ventilación n 25 (%)	OR crudo (IC 95%)	Valor p	OR Ajustado* IC 95%	Valor P
Sexo				0,12		0,15
Mujer	9 (45,0)	17 (68,0)	1,00			
Hombre	11 (55,0)	8 (32,0)	0,39 (0,11 – 1,30)		0,38 (0,10- 1,42)	
Nutrición				0,64		
Normal	9 (45,0)	13 (52,0)	1,00			
Malnutrición	11 (52,0)	12 (52,0)	0,76 (0,23 – 2,46)			
Comorbilidades				0,44		0,36
No	14 (70,0)	20 (80,0)	1,00			
Si	6 (30,0)	5 (20,0)	0,58 (0,15 – 2,29)		0,50. (0,11- 2,02)	
Tiempo entre ingreso e intervención				0,77		
0 días	17 (85,0)	22 (88,0)	1,00			
1 día o más	3 (15,0)	3 (12,0)	0,77 (0,14 – 4,32)			
Edad				0,52		0,34
Media (diferencia de medias, DE)	8,05	8,72	0,67 (+/- 3,4)		1,03 (+/- 0,25)	

* Se ajustó por sexo, edad y comorbilidades

7.3. Asociación entre tipo de intervención y respuesta ventilatoria

De los 20 pacientes en el grupo de sistemas de alto y bajo flujo 9 (45%) tuvieron empeoramiento gasométrico a las 24 horas y 11 (55%) requirieron cambio de modalidad ventilatoria a ventilación mecánica no invasiva, 9 de ellos requirieron

intubación orotraqueal. Hubo una mejor respuesta entre los 20 pacientes del grupo de ventilación mecánica no invasiva, de quienes 4 (20%) pacientes presentaron empeoramiento gasométrico a las 24 horas y 6 (30%) pacientes requirieron cambio de modalidad ventilatoria, 5 de ellos con necesidad de intubación orotraqueal. En el grupo de ventilación mecánica invasiva 2 (40%) presentaron empeoramiento gasométrico. No se encontraron diferencias entre los grupos en la respuesta ventilatoria tanto por gasometría (Tabla 7), cambio de modalidad ventilatoria (Tabla 8) o en la respuesta final (Tabla 9).

Tabla 7. Asociación entre tipo de intervención utilizada y el empeoramiento gasométrico a las 24 horas

Empeoramiento gasométrico	Sistemas de alto Y bajo flujo (n 20)	VMNI (n 20)	VMI (n 5)	Valor p
No n (%)	11 (55%)	16 (80%)	3 (60%)	0,23
Si n (%)	9 (45%)	4 (20%)	2 (40%)	

Tabla 8. Asociación entre tipo de intervención utilizada y necesidad de cambio de modalidad de oxigenoterapia

Cambio de modalidad de oxígeno	Sistemas de alto Y bajo flujo (n 20)	VMNI (n 20)	VMI (n 5)	Valor p
Cambio n(%)	11 (55%)	6 (30%)	0 (0%)	0,06
Permanencia n(%)	9 (45%)	14 (70%)	5 (100%)	

Tabla 9. Asociación entre tipo de intervención utilizada y condición fina

Respuesta terapéutica final	Sistemas de alto Y bajo flujo (n 20)	VMNI (n 20)	VMI (n 5)	Valor p
Muerto n(%)	6 (30%)	3 (15%)	1 (20%)	0,51
Vivo n(%)	14 (70%)	17 (85%)	4 (80%)	

En los factores asociados con un empeoramiento gasométrico a las 24 horas se puede observar que los pacientes con ventilación mecánica tienen 61% menos oportunidad de empeorar que los pacientes con oxigenoterapia por sistemas de alto y bajo flujo (IC95% 0,11 – 1,28), los hombres tienen 0,31 veces la oportunidad de empeorar (IC95% 0,38 – 4,58), los malnutridos 0,14 veces (IC95% 0,33 – 3,95), las personas con comorbilidades 0,19 (IC95% 0,29 – 4,96) y no encontramos asociación entre el tiempo de instalación de la oxigenoterapia y la oportunidad de empeorar (OR 1,00

IC95% 0,16 – 6,19). La edad era ligeramente menor en el grupo de los que no empeoraban con una diferencia de medias de 0,74. Ninguno de estos valores tuvo significancia estadística y todos los intervalos de confianza atraviesan la unidad (Tabla 10) Dado que solo uno de los factores tuvo un valor de p menor a 0,2 y no encontramos consistencias en la literatura sobre los factores clínicamente importantes no se realizó análisis múltiple.

Tabla 10. Factores asociados a la presencia de empeoramiento gasométrico a las 24 horas

	Empeoramiento Si n (%)	Empeoramiento No n (%)	OR Crudo (IC 95%)	Valor P
Modalidad ventilatoria				0,14
Sistemas de alto y bajo flujo	9 (45,0)	11 (55,0)	1,00	
Ventilación mecánica	6 (24,0)	19 (76,0)	0,39 (0,11 – 1,38)	
Sexo				0,67
Mujer	18 (60,0)	8 (53,3)	1,00	
Hombre	12 (40,0)	7 (46,7)	1,31 (0,38 – 4,58)	
Nutrición				0,83
Normal	15 (50,0)	7 (46,7)	1,00	
Malnutrición	15 (50,0)	8 (53,3)	1,14 (0,33 – 3,95)	
Comorbilidades				0,81
No	23 (76,7)	11 (73,3)	1,00	
Si	7 (23,3)	4 (26,7)	1,19 (0,29 – 4,96)	
Tiempo entre ingreso e intervención				1,00
0 días	26 (86,7)	13 (86,7)	1,00	
1 día o más	4 (13,3)	2 (13,3)	1,00 (0,16 – 6,19)	
Edad				0,54
Media (Diferencia de medias, DE)	8,67	7,93	0,74 (±3,5)	

7.4 Efectos adversos a las intervenciones

Cuando se analizaron las complicaciones no se encontraron diferencias significativas en los grupos (Tabla 11), en total 8 personas de los que recibieron oxígeno por sistemas de alto y bajo flujo presentaron 11 complicaciones, de estas 8 personas 6 presentaron la complicación al ser cambiadas de método de administración de

oxígeno. En el grupo de VMNI, 5 pacientes presentaron 5 complicaciones y en el grupo de VMI 2 pacientes presentaron 4 complicaciones. Al entrar en detalle encontramos que 4 pacientes que pasaron de oxígeno por sistemas de alto y bajo flujo a ventilación mecánica no invasiva presentaron neumonía asociada al ventilador mientras que de los pacientes que fueron intubados desde el inicio solo 1 paciente presentó esta complicación, estas neumonías fueron diagnosticadas según criterios del Centro para el control de enfermedades de Atlanta (CDC) y en ninguna de ellas se logró aislamiento microbiológico ni en sangre ni por cultivos de esputo. El único paciente que presentó daño en el septo nasal secundario a la VMNI fue un paciente que inicialmente recibió manejo con oxígeno por sistema Venturi (sistema de alto flujo). La complicación más común fue la epistaxis que se presentó en 12 personas, 6 en el grupo de oxígeno por sistemas de alto y bajo flujo, 4 en el grupo de VMNI y 2 en el grupo de VMI. Ningún paciente presentó sobreinfección bacteriana diferente a la NAV.

Tabla 11. Efectos adversos de la terapia con oxígeno según tipo de terapia

Complicaciones, n(%)	Sistemas de alto y bajo flujo, n=20	VMNI, n= 20	VMI, n = 5	Valor p
Epistaxis	6 (30,0)	4 (20,0)	2 (40,0)	0,7
Neumonía asociada al ventilador	4 (20,0)	0 (0,0)	1 (20,0)	0,61
Alteraciones nasales	1 (5,0)	0 (0,0)	1 (20,0)	
Barotrauma	0 (0,0)	1 (5,0)	0 (0,0)	

8. Discusión

8.1 Hallazgos principales

Este estudio propuso evaluar la efectividad de diferentes sistemas de oxigenoterapia en pacientes pediátricos con dengue y SDRA. Se lograron evaluar 45 historias clínicas de pacientes que cumplían con los criterios de inclusión y no tenían criterios de exclusión durante los años seleccionados; a pesar de que el dengue en un evento endémico en este departamento, el compromiso ventilatorio, al excluir el producido por derrame pleural, no es muy frecuente (8,5% de los casos de dengue grave notificados entre el 2010 y el 2018), especialmente al excluir la sobreinfección dentro del algoritmo diagnóstico, lo cual es concordante con la poca cantidad de datos en la literatura, mostrando que el SDRA no es de las complicaciones más usuales del dengue tanto en la población adulta como en la pediátrica (72,73), este número limitado de historias clínicas afecta el poder del estudio (64,5 con el número de pacientes actuales) pero nos orienta hacia el uso adecuado del oxígeno en este tipo de pacientes. Es importante tener en cuenta que estos hallazgos pueden cambiar una vez se alcance el tamaño total y se tenga un poder adecuado. A pesar de su baja prevalencia, el compromiso pulmonar extenso y los signos de dificultad respiratoria se relacionan con formas graves de la enfermedad (15,74)

En este estudio no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en términos de empeoramiento gasométrico, cambio de modalidad de oxigenoterapia y mortalidad en cada uno de los grupos, pero si notamos que los pacientes con sistemas de alto y bajo flujo y VMI presentan mayor empeoramiento gasométrico (45% vs 40% vs 20), mayor necesidad de cambio de modalidad de oxigenoterapia al ser comparados (55% vs 39) y mayor mortalidad (30% vs 20% vs 15%). Es importante completar el tamaño de muestra para así aumentar el poder estadístico y determinar si existe evidencia de las diferencias hasta ahora observadas.

Solo se encontró un estudio que compare diferentes modalidades de oxigenoterapia en pacientes con dengue que incluía 19 pacientes en el grupo de oxígeno por máscara facial y 18 en el grupo de ventilación mecánica no invasiva (CPAP), concluyendo que el uso de CPAP era útil para mejorar el tratamiento de la insuficiencia respiratoria

aguda en niños con dengue (6/19 en el grupo de máscara nasal y 14/18 en el grupo de CPAP $p < 0,001$), en un metanálisis en pacientes con falla respiratoria hipoxémica de múltiples causas ($n = 3459$) se encontró que el uso de VMNI (1681 pacientes) comparada con la oxigenoterapia convencional (968) disminuye las tasas de intubación (OR 0,52, IC95% 0,34 to 0,79, $P = 0,002$) sin diferencias en la mortalidad y comparada con la VMI (810) no mostró mejores resultados (75). En el presente estudio se incluyeron 20 pacientes en el grupo de oxigenoterapia por sistemas de alto y bajo flujo, 20 en el grupo de VMI y 5 en el grupo de VM, muy similar a lo referido en los estudios mencionados donde los tipos de oxigenoterapia más comunes fueron la VMNI y la oxigenoterapia convencional, y aunque no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en empeoramiento, mortalidad o efectos adversos si hay una tendencia a que los pacientes con VMNI tuvieran menor empeoramiento gasométrico a las 24 horas, menor probabilidad de cambio de intervención y menor mortalidad.

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas al buscar factores asociados entre el tipo de intervención utilizada y la respuesta ventilatoria en la población de estudio, la ausencia de significancia estadística es producida por el bajo poder del estudio secundario al pequeño número de participantes pero sugiere que factores como la malnutrición (sobrepeso, obesidad, riesgo de desnutrición y desnutrición global), la presencia de comorbilidades y el retraso en el uso de oxigenoterapia con respecto a los días de ingreso del paciente son factores que favorecen la instauración inicial de ventilación mecánica en cualquiera de sus dos modalidades. Estudios realizados en pacientes pediátricos con insuficiencia respiratoria aguda de orígenes diferentes a dengue han mostrado que la presencia de comorbilidades como drepanocitosis en pacientes con bronquiolitis requiere uso de sistemas de oxigenoterapia “más agresivos” con el fin de mantener saturaciones de oxígeno más altas (76).

Los pacientes con dengue y SDRA son principalmente escolares, teniendo el de mayor edad 15 años, la literatura sugiere que los pacientes con complicaciones secundarias al dengue tales como miocarditis, encefalitis, hepatitis entre otras son personas jóvenes, en la edad pediátrica se han identificado las complicaciones en

niños alrededor de 8 años de edad consistente con lo reportado en este estudio, (72,73,77) especialmente en la parte pulmonar, dado que la mayoría de reportes de SDRA y dengue se presentan escolares y prescolares similar a lo aquí reportado (58,72,73).

En este estudio 17 (37,7%) pacientes requirieron cambio de modalidad de oxigenoterapia sin diferencias significativas en cada uno de los grupos, aunque con una tendencia que esto fuese mayor en el grupo de oxigenoterapia de alto y bajo flujo, la literatura sugiere que los pacientes con falla respiratoria hipoxémica que reciben VMNI tienen menor posibilidad de intubación o ascenso en la oxigenoterapia (75). En este estudio también se evidenció que la respuesta gasométrica no es la única razón para el cambio de modalidad de oxígeno, ya que el número de pacientes que requirieron cambio de modalidad es mayor al número de pacientes que presentaron empeoramiento a las 24 horas; sin embargo, no se exploraron las razones porque esto sucede. En la literatura se mencionan que variables como anemia, la presencia de signos de dificultad respiratoria, confusión o cianosis pueden indicar inicio o cambio en la modalidad de oxigenoterapia (40), se sugiere tener en cuenta estas otras variables para futuros estudios.

Los resultados sugirieron una mejor respuesta global en el grupo de ventilación mecánica no invasiva. Al revisar la literatura para otras patologías se encuentran resultados diversos, un estudio aleatorizado y controlado no encontró diferencias en cuanto a mejoría clínica en pacientes que recibieron oxigenoterapia estándar vs ventilación mecánica no invasiva (78) mientras que un estudio de cohorte en niños que ingresaron a UCI evidenció que los pacientes que reciben ventilación mecánica no invasiva como primera línea de terapia tienen menor mortalidad y mayor respuesta a la oxigenoterapia (79) y una revisión sistemática publicada en 2015 en pacientes con SDRA pediátrico demuestra la utilidad de la VMNI sobre la VMI en pacientes con SDRA no severo dado que mejora el intercambio gaseoso y mejora el desenlace final (80). Estos dos últimos estudios sugieren datos similares a los nuestros, aunque la evidencia total no es sólida y la decisión de la estrategia de oxigenoterapia es individualizada. Es importante tener estudios con mayores tamaños de muestra que

demuestran la utilidad de cada una de las modalidades de oxigenoterapia en pacientes con dengue.

Al realizar el análisis para encontrar factores de riesgo de empeoramiento a las 24 horas notamos que, nuevamente sin diferencias estadísticamente significativas, los niños más pequeños, con malnutrición y con comorbilidades tienen mayor riesgo de tener dicho empeoramiento, nuevamente poniendo estos 3 factores en contra para el manejo adecuado de los pacientes, la edad y las comorbilidades son factores de riesgo conocidos de mal pronóstico en niños con SDRA y no son afectados por el tipo de virus que lleve a esta complicación (81,82). Encontramos que los pacientes que reciben oxigenoterapia por sistemas de alto y bajo flujo como modalidad ventilatoria inicial tienen mayor probabilidad de tener una respuesta terapéutica final no efectiva y mayor probabilidad de morir, existe en la literatura evidencia similar para otras patologías que cursan con insuficiencia respiratoria aguda donde los pacientes que recibieron oxigenoterapia por sistemas de alto o bajo flujo tienen los peores desenlaces (80).

A pesar de no existir diferencias estadísticamente significativas al evaluar las complicaciones se pudo observar que la mayoría se encontraron en pacientes que recibieron inicialmente sistemas de oxigenoterapia de alto y bajo flujo, especialmente en aquellos que requirieron cambio de modalidad, sugiriendo que el uso de varias modalidades de oxígeno tiene algo que ver con la presencia de complicaciones. Las demás complicaciones son similares a lo descrito en la literatura donde las complicaciones más usuales eran la presencia de alteraciones en la mucosa nasal y la neumonía asociada al ventilador y no eran diferentes según el tipo de oxigenoterapia usada (55,83)

8.2 Otros hallazgos

La mayoría de los pacientes 29 (64%) presentaban signos de fuga plasmática al inicio de la estrategia de oxigenoterapia indicando un estado de gravedad inicial. La literatura sugiere que en pacientes con dengue y compromiso respiratorio la VMNI es

adecuada en aquellos pacientes con derrame pleural o edema intersticial porque el uso de ventilación mecánica no invasiva ejerce una presión sobre la vía aérea favorece la expansión pulmonar y el drenaje del líquido del derrame hacia el sistema linfático (58). En nuestro estudio se sugiere que los pacientes con signos de fuga plasmática responden mejor a las estrategias ventilatorias que incluyen presión positiva (VMNI o VMI). Se necesitan estudios con mayor poder estadístico para poder responder a esta pregunta.

A 39 (86%) de los pacientes se les inicio la oxigenoterapia en el día de ingreso al hospital, esto sugiere que desde el ingreso se hace diagnóstico de dengue grave asociado a deterioro respiratorio, la literatura sugiere que las complicaciones del dengue y el dengue grave se presentan alrededor del 4 a 7 día de enfermedad (16,72), por la información recolectada en este estudio desconocemos si lo evidenciado en estos pacientes es similar y no podemos definir por la información recolectada si fue oportuno o no, si es importante tener en cuenta que la instauración de oxígeno se relaciona principalmente con saturaciones menores al 90% o signos de dificultad respiratoria como aleteo nasal, confusión, taquicardia y alteraciones en el patrón respiratorios en otros estudios sería importante explorar estas variables clínicas y su relación con la instauración de la oxigenoterapia, al igual que el número de consultas previas o de días de enfermedad de estos menores ya que en otras patologías encontramos que el retraso en el inicio de la oxigenoterapia se asocia a peores desenlaces clínicos y a mayores requerimientos de ventilación mecánica (80).

La duración de la estancia hospitalaria fue mayor en los pacientes que recibieron oxigenoterapia por sistemas de alto y bajo flujo, llegando a tener pacientes con hospitalización hasta de 44 días y teniendo 4 pacientes con una hospitalización muy superior a lo esperado que es en promedio entre 3 a 7 días (84–86). La duración de la oxigenoterapia en los pacientes de este estudio fue mayor en el grupo de oxigenoterapia de alto y bajo flujo, seguido del grupo de VMI y siendo menor en el grupo de VMNI, a pesar que no hay estudios en dengue, en los pacientes pediátricos con SDRA agudo la duración de la oxigenoterapia varía según la etiología entre 7 a 9 días (87,88), siendo superior a la encontrada en este estudio.

La frecuencia de comorbilidades en este estudio fue alta en los 3 grupos para lo

reportado en otras series de la literatura de paciente con dengue, llegando a un 24,4% para la cohorte en general, estando presentes en un 30% en el grupo de sistemas de alto y bajo flujo y 20% en los grupos de VMNI y VMI. La literatura sugiere que las comorbilidades en pacientes pediátricos con dengue oscilan en un 9 – 15,6% (89,90). No son claras las razones porque la población de este estudio tiene mayor presencia de comorbilidades, pero posiblemente se relacionan con la condición socioeconómica de los países y la consulta tardía que hace que las patologías se deriven hacia patologías crónicas dado que las series encontradas en la literatura son en países con mejores ingresos per cápita. Es claro en la literatura que los pacientes con dengue y comorbilidades tienen más riesgo de progresar a dengue grave y morir (91,92), por lo que requieren un seguimiento cercano y son establecidos como pacientes de alto riesgo por las guías de manejo de la OMS (16,93). La comorbilidad más frecuentemente encontrada en esta población fue la drepanocitosis distante de la que sugiere la literatura que es la enfermedad renal crónica, posiblemente por la prevalencia de anemia de células falciformes en la población Vallecaucana (prevalencia 2.56/100.000 habitantes) que es superior a la mencionada a la de Colombia (0.02/ 100.000 habitantes) (94) y a la de otras regiones del mundo (95). De los 6 pacientes con comorbilidades que recibieron oxígeno por sistemas de alto y bajo flujo, 2 fallecieron y 5 requirieron cambio de sistema (uno de ellos con desenlace fatal), el único que presentó un desenlace adecuado, fue en paciente con desnutrición crónica, que aunque representa una comorbilidad lleva consigo un proceso de homeorresis lo que genera una estabilidad en todos los sistemas, incluyendo el sistema inmunológico del niño (96). En el grupo de VMNI se presentaron 4 pacientes con comorbilidades, de estos 2 requirieron cambio a VMI y 1 falleció; Los dos pacientes que no requirieron cambio tenían sus patologías de base bajo control lo que posiblemente contribuyó a la adecuada respuesta clínica. En el grupo de VMI 1 paciente tenía comorbilidades y falleció. Lo anterior sugiere que los pacientes con dengue y comorbilidades compensadas deben iniciar con oxigenoterapia por VMNI y aquellos que tengan sus comorbilidades no compensadas deberían iniciar con VMI dado que tienen mayor riesgo de complicaciones propias del dengue, deterioro clínico a pesar del manejo y muerte, es importante analizar esto con mayor profundidad por lo que se necesitan más estudios para comprobar esta teoría.

8.3 Fortalezas y limitaciones

La principal limitación de este estudio es el bajo tamaño de la muestra que afecta de forma significativa el poder y por ende los resultados haciendo que las observaciones no sean precisas. El bajo tamaño de la muestra se debió a múltiples factores siendo estos la no disponibilidad de historias clínicas electrónicas del 30% de los pacientes, el brote más grande de dengue en el departamento de Valle del Cauca se presentó en el 2010 – 2011 y el 70,5% (91/129) de las historias clínicas elegibles no disponibles pertenecían a este periodo, para dicho momento no era obligatorio tener historia clínica electrónica por lo cual las instituciones tenían historia clínica en papel, estas historias clínicas deben ser resguardadas según la ley 1438 de 2011 por mínimo 5 años en el archivo de gestión y por mínimo 15 años en el pasivo, el ingreso a este último requiere de permisos y trámites adicionales que nos hicieron imposible el acceso a dichas historias clínicas. De las historias clínicas restantes no se pudo obtener la historia clínica posiblemente por problemas en el diligenciamiento de los datos generales en la ficha del SIVIGILA que era nuestra fuente principal del dato y encontramos pacientes que fueron atendidos en otras regiones, pero notificados en el Valle del Cauca por residir (y haberse infectado) en este departamento. Cuando contábamos con un número importante de historias clínicas para ser analizadas inicio la pandemia por COVID 19 lo que impidió nuestro acceso a algunas de las instituciones para recolección de los datos de la historia clínica. Esta disminución del tamaño de la muestra hace que se deban tomar con prudencia los resultados y se necesiten más estudios para confirmar lo aquí descrito. Se planea completar el tamaño de muestra y realizar los análisis para la publicación.

Es importante mencionar que todos los diagnósticos de dengue se hicieron de forma clínica, es decir a decisión del médico tratante, no se tuvieron en cuenta los resultados de las pruebas inmunocromatográficas rápidas de antígenos ni de anticuerpos, esto puede hacer que algunos de los pacientes no cursarán con dengue sino con otras patologías similares, aun así la literatura previa ha evidenciado que las pruebas serológicas por inmunocromatografía para dengue tienen sensibilidades que varían entre 30-96% con especificidad que varía entre 86 – 92% lo que deja una probabilidad de falsos negativos y positivos por lo cual el diagnóstico clínico se convierte en una

de las formas más precisas de identificar esta patología, de hecho la definición de dengue en las guías de la OMS es una definición estrictamente clínica siendo las pruebas de detección de anticuerpos o las pruebas serológicas ayudas diagnósticas complementarias (92,93).

Otro de los problemas son los sesgos de información secundarios a la calidad del dato, todos los datos fueron obtenidos de historias clínicas, en algunos de los casos sin lograr verificación de las fuentes primarias de información (resultados directos de los estudios de laboratorio), para tratar de disminuir este sesgo se excluyeron las historias clínicas con datos incompletos, los datos extremos se verificaron en el documento fuente (resultados de laboratorio) y las personas encargadas de la recolección de datos eran personas con experticia en pediatría, enfermedades infecciosas y cuidado intensivo lo que hacía que al comprender el tema pudiesen reconocer errores o inexactitudes con mayor facilidad impactando así en el sesgo de información. Además, la plantilla de recolección de datos contenía algunos parámetros de doble digitación para garantizar el ingreso de datos correctos.

Otra de las limitaciones es la relacionada con variables que no pudimos incluir en la recolección de los datos pero que pueden ser clínicamente importantes como la FiO₂ para poder calcular la severidad del SDRA y la hemoglobina para determinar otros factores asociados a la demanda de oxígeno. Se sugiere incluirlos en próximos estudios.

La principal fortaleza de este estudio es que se trata de un estudio innovador en el tema, en la literatura se encontraron múltiples estudios que trataron de definir la mejor forma de oxigenoterapia en pacientes con insuficiencia respiratoria aguda y crónica pero solo uno en dengue y dado que la fisiopatología del compromiso respiratorio en esta infección es diferente a la mayoría de patologías agudas infecciosas y no infecciosas sigue siendo importante definir cuál es el mejor método para estos pacientes en particular. Esto es pertinente porque el dengue es una infección endémica en nuestro departamento con periodos epidémicos intermitentes y el compromiso respiratorio es una de sus complicaciones conocidas por lo que

manejarla de la manera más apropiada nos podría llevar a salvar vidas.

Otra fortaleza que tiene este estudio es la inclusión dentro de la evaluación los efectos adversos de la intervención pues estos son una causa importante del fallo de las intervenciones y se conjugan con los efectos deseables para ofrecer que el resultado esperado sea el mejor.

8.4 Implicaciones clínicas y en salud pública

Esta investigación permite sensibilizar acerca de la importancia de la falla respiratoria como uno de los signos de dengue grave y de la importancia de darle un manejo adecuado para impactar la morbilidad y mortalidad de los pacientes. En las guías de dengue de la OMS el compromiso respiratorio es mencionado en 2 capítulos especialmente incita a generar nuevos estudios al respecto no solo orientados a su tratamiento sino a conocer de forma precisa su fisiopatología y las diferentes variables que pueden incidir en él.

A pesar que ninguno de nuestros resultados fue estadísticamente significativo si se encontró una menor necesidad de cambio sistema asociado a una respuesta adecuada y con menores efectos adversos en el grupo de ventilación mecánica no invasiva, esto es importante para el desenlace final del paciente, pues elegir la modalidad de oxigenoterapia adecuada puede favorecer la evolución clínica y así disminuir el impacto en términos de morbilidad y mortalidad que tiene la patología y disminuir las complicaciones que esta trae, es importante tener en cuenta que estas complicaciones inciden de forma negativa en la salud individual de cada una de las personas que cursan con dengue y SDRA pero también se traducen en un aumento en el consumo de los recursos de salud y en un aumento del gasto tanto del sistema como del gasto de bolsillo de las familias afectadas, se necesitan estudios específicos en este campo para poder evaluar este impacto.

9. Estudios futuros

El compromiso respiratorio en dengue es uno de los marcadores de dengue grave menos estudiados, es importante conocer su fisiopatología, cuales son los factores que influyen en su presentación y si existen diferencias clínicas según el tipo de fisiopatología implicada pues dichas características pueden influir en la respuesta al tratamiento influyendo el tipo de oxigenoterapia otorgada.

Dado que ninguno de los resultados fue estadísticamente significativo lo principal es realizar un estudio de características similares con un tamaño de muestra apropiado que pueda comprobar con métodos estadísticos precisos cual es la modalidad de el relacionado con derrame pleural o hemorragia pulmonar y la evidencia sobre su manejo es limitada. Este estudio evidencia su presencia en la población pediátrica e oxigenoterapia más apropiada para los menores de edad con dengue y compromiso respiratorio.

Los resultados anteriormente expuestos sugieren que la ventilación mecánica no invasiva es adecuada y segura en pacientes entre 1 y 15 años con dengue y compromiso respiratorio, aunque el modo más usado fue la cánula de alto flujo también se usaron y existen reportados múltiples modos de uso de este modalidad de oxigenoterapia, a futuro sería explorar cuál de los diferentes modos de la ventilación mecánica no invasiva es el más adecuado, eficaz y costo efectivo para usar en estos pacientes, especialmente teniendo en cuenta que el dengue es una enfermedad prevalente en países de medianos y bajos ingresos con recursos limitados.

Sería importante conocer además cuales son los factores de riesgo para responder a cada una de las modalidades de oxigenoterapia, ya que esto le facilitaría al clínico la decisión de uso de la oxigenoterapia frente a las características individuales de los pacientes.

10. Conclusiones

- Aunque no se encontraron diferencias estadísticamente significativas, este estudio sugiere que la VMNI es segura y efectiva para ofrecer oxigenoterapia en pacientes entre 1 y 15 años con dengue y compromiso respiratorio dado que se asoció con una respuesta gasométrica adecuada a las 24 horas, una respuesta final adecuada y una menor presencia de complicaciones
- Los datos sugieren los pacientes con dengue y comorbilidades compensadas deben iniciar con oxigenoterapia por VMNI y aquellos que tengan sus comorbilidades no compensadas deberían iniciar con VMI dado que tienen mayor riesgo de complicaciones propias del dengue, deterioro clínico a pesar del manejo y muerte.
- La respuesta en términos gasométricos fue mayor en el grupo de VMI aunque sin ser estadísticamente diferente con respecto a los otros dos grupos. Se requieren estudios que además incluyan otras variables como la presencia de signos de dificultad respiratoria, confusión, la necesidad de cambio o la presencia de complicaciones pueden incidir en esta decisión.
- Notamos que, aunque sin diferencias estadísticamente significativas los niños más pequeños, con malnutrición y con comorbilidades tienen mayor riesgo de tener empeoramiento gasométrico, por lo cual se podrían requerir estrategias de oxigenoterapia con ventilación tanto invasiva como no invasiva desde el inicio en dichos pacientes.
- La mayoría de complicaciones se produjeron en pacientes que requirieron cambio de modalidad ventilatoria, lo que sugiere que la elección acertada desde el inicio incide positivamente en la morbilidad de los pacientes pediátricos con dengue y SDRA.

11. Bibliografía

1. Pinheiro FP, Corber SJ. Global situation of dengue and dengue haemorrhagic fever, and its emergence in the Americas. *World Health Stat Q.* 1997;50(3–4):161–9.
2. Ebi KL, Nealon J. Dengue in a changing climate. *Environ Res.* 2016; 151:115–23. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.envres.2016.07.026>
3. Bhatt S, Gething PW, Brady OJ, Messina JP, Farlow AW, Moyes CL, et al. The global distribution and burden of dengue. 2013;496(7446):504–7.
4. WHO. Dengue. Guías para la atención de enfermos en la región de las américas 2nd ed. 2015 [cited 2018 Apr 8]. 1–144 p. Available from: http://iris.paho.org/xmlui/bitstream/handle/123456789/28232/9789275318904_esp.pdf?sequence=1&isAllowed=y
5. Guzman MG, Gubler DJ, Izquierdo A, Martinez E, Halstead SB. Dengue infection. *Nat Rev Dis Prim.* 2016;2:1–26.
6. Metrics GH. Global , regional , and national age-sex specific mortality for 264 causes of death , 1980 – 2016 : a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. 2017;1980–2016.
7. Shepard DS, Coudeville L, Halasa YA, Zambrano B, Dayan GH. Economic Impact of Dengue Illness in the Americas. 2011;84(2):200–7.
8. Castañeda-Orjuela C, Díaz H, Alvis-Guzman N, Olarte A, Rodriguez H, Camargo G, et al. Burden of Disease and Economic Impact of Dengue and Severe Dengue in Colombia, 2011. *Value Heal Reg Issues.* 2012 Dec;1(2):123–8.
9. OPS/OMS | El dengue en las Américas alcanza el mayor número de casos registrados en la historia [Internet]. [cited 2020 Aug 17]. Available from: https://www.paho.org/hq/index.php?option=com_content&view=article&id=15593:dengue-in-the-americas-reaches-highest-number-of-cases-recorded&Itemid=1926&lang=es
10. Boeltin epidemiologico semana 52 [Internet]. [cited 2020 Aug 17]. Available from: https://www.ins.gov.co/buscador-eventos/BoletinEpidemiologico/2019_Boletin_epidemiologico_semana_52.pdf
11. Informe anual ETV 2019. Secretaria de salud departamental de Valle del Cauca
12. Laoprasopwattana K, Chaimongkol W, Pruekprasert P, Geater A. Acute respiratory failure and active bleeding are the important fatality predictive factors for severe dengue viral infection. *PLoS One.* 2014 Dec;9(12):e114499.
13. Goh A, Chan P, Lum L RoM. Incidence of acute respiratory distress syndrome comparison of two definitions. [cited 2018 May 5]; Available from: <https://drive.google.com/drive/folders/1yxmxBIWR0fzdFsB3DbWxJCzFdyaEN Ncc>

14. Póvoa TF, Alves AMB, Oliveira CAB, Nuovo GJ, Chagas VLA, Paes M V. The Pathology of Severe Dengue in Multiple Organs of Human Fatal Cases: Histopathology, Ultrastructure and Virus Replication. Jin X, editor. PLoS One [Internet]. 2014 Apr 15 [cited 2018 Apr 8];9(4):e83386. Available from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24736395>
15. de Almeida RR, Paim B, de Oliveira SA, Souza AS, Gomes ACP, Escuissato DL, et al. Dengue Hemorrhagic Fever: A State-of-the-Art Review Focused in Pulmonary Involvement. *Lung*. 2017;195(4):389–95.
16. OPS/OMS. Guías de atención para enfermos de dengue en la región de las Américas. La Paz; 2009. 1–54.
17. Geneva WHO, Organization WHO. Dengue haemorrhagic fever: diagnosis, treatment, prevention and control. Geneva World Heal Organ. 1997.
18. Brady OJ, Gething PW, Bhatt S, Messina JP, Brownstein JS, Hoen AG, et al. Refining the Global Spatial Limits of Dengue Virus Transmission by Evidence-Based Consensus. Reithinger R, editor. PLoS Negl Trop Dis [Internet]. 2012;6(8):e1760. Available from: <http://dx.plos.org/10.1371/journal.pntd.0001760>
19. Bello S, Díaz E, Malagón-Rojas J, Romero M, Salazar V. Medición del impacto económico del dengue en Colombia: una aproximación a los costos médicos directos en el periodo 2000-2010. *Rev Biomédica*. 2011;31:36.
20. Laserna A, Barahona-Correa J, Baquero L, Castañeda-Cardona C, Rosselli D. Economic impact of dengue fever in Latin America and the Caribbean: a systematic review. *Rev Panam Salud Publica*. 2018;42:e111
21. Puerta-Guardo H, Glasner DR, Espinosa DA, Biering SB, Patana M, Ratnasiri K, et al. Flavivirus NS1 Triggers Tissue-Specific Vascular Endothelial Dysfunction Reflecting Disease Tropism. *Cell Rep* [Internet]. 2019;26(6):1598-1613.e8. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2019.01.036>
22. Wang C, Liu S, Liao S, Lee I, Liu J, Lin A, et al. Acute Respiratory Failure in Adult Patients with Dengue Virus Infection. *Am J Trop Med Hyg*. 2007;77(1):151–8.
23. Ranieri VM, Rubenfeld GD, Thompson BT, Ferguson ND, Caldwell E, Fan E, et al. Acute respiratory distress syndrome: The Berlin definition. *J Am Med Assoc*. 2012;307(23):2526–33.
24. Rodrigues RS, Brum ALG, Paes MV, Póvoa TF, Basilio-de-Oliveira CA, Marchiori E, et al. Lung in dengue: computed tomography findings. Costa C, editor. PLoS One. 2014 May;9(5):e96313.
25. Devarajan T V, Prashant PS, Mani AK, Victor SM, Shabeena Khan P. Dengue with ARDS. *Journal, Indian Acad Clin Med*. 2008;9(2):146–9.
26. Ali F, Bashir Bhatti A, Faisal Ahmad Tarfarosh S. Dengue Hemorrhagic Fever And Acute Respiratory Distress Syndrome. *Int J Curr Res*. 2015;7(05):16157–9.

27. Halsey ES, Marks MA, Gotuzzo E, Fiestas V, Suarez L, Vargas J, et al. Correlation of Serotype-Specific Dengue Virus Infection with Clinical manifestations. *PLoS Negl Trop Dis*. 2012;6(5):e1638
28. Méndez Á, González G. Manifestaciones clínicas inusuales del dengue hemorrágico en niños. *Biomédica*. 2006;26,1:61-70
29. Mustafa B, Hani AWA, Chem YK, Mariam M, Khairul AH, Abdul Rasid K, et al. Epidemiological and clinical features of dengue versus other acute febrile illnesses amongst patients seen at government polyclinics. *Med J Malaysia*. 2010;65(4):291–6.
30. Magazine R, Rao S, Chogtu B, Venkateswaran R, Shahul HA, Goneppanavar U. Epidemiological profile of acute respiratory distress syndrome patients: A tertiary care experience. *Lung India*. 2017;34(1):38–42.
31. Kumar N, Gadpayle A, Trisal D. Atypical respiratory complications of dengue fever. *Asian Pac J Trop Med* [Internet]. 2013;6:839–40. Available from: <http://oaji.net/articles/2016/3555-1477614134.pdf>
32. Cardinal-Fernández P, Correger E, Villanueva J, Rios F. Acute Respiratory Distress: from syndrome to disease. *Med intensiva* [Internet]. 2016;40(3):169–75. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0210569115002508>
33. Idrees S, Ashfaq UA. RNAi: antiviral therapy against dengue virus. *Asian Pac J Trop Biomed*. 2013 Mar;3(3):232–6.
34. World Health Organization. Prevention and Control of Dengue and Dengue Haemorrhagic Fever. 2011.
35. Fan E, Brodie D, Slutsky AS. Acute respiratory distress syndrome advances in diagnosis and treatment. *Journal of the American Medical Association*. American Medical Association; 2018. p. 698–710. Available from: <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2673154>
36. Lum LCS, Thong MK, Cheah YK, Lam S. Dengue-associated adult respiratory distress syndrome. *Ann Trop Paediatr*. 1995;15(4):335–9. Available from: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/02724936.1995.11747794>
37. World Health Organization. Oxygen therapy for children. *Oxyg Ther Child a Man Heal Work*. 2016;57. Available from: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/204584/1/9789241549554_eng.pdf
38. International Consensus Conferences in Intensive Care Medicine: Noninvasive Positive Pressure Ventilation in Acute Respiratory Failure. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001 Jan;163(1):283–91.
39. Hayes D, Wilson KC, Krivchenia K, Hawkins SMM, Balfour-Lynn IM, Gozal D, et al. Home oxygen therapy for children an official American Thoracic Society clinical practice guideline. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. American Thoracic Society; 2017. 645–61.
40. Walsh BK, Smallwood CD. Pediatric oxygen therapy: A review and update *Respiratory Care*, 2017, 62(6):645-661

41. Prado AF, Salinas FP, Pizarro TG, Campos OC, Zenteno AD. Asistencia ventilatoria no invasiva en pediatría. *Rev Chil pediatría*. 2008;79(6):580–92. Available from: http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0370-41062008000600002&lng=en&nrm=iso&tlng=en
42. Castillo A. Ventilación mecánica invasiva en el paciente pediátrico. *Neumol pediatr*. 2017;12(1):15–22.
43. Luna Paredes MC, Asensio de la Cruz O, Cortell Aznar I, Martínez Carrasco MC, Barrio Gómez de Agüero MI, Pérez Ruiz E, et al. Fundamentos de la oxigenoterapia en situaciones agudas y crónicas: indicaciones, métodos, controles y seguimiento. *An Pediatría [Internet]*. 2009;71(2):161–74. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1695403309003294>
44. International Consensus Conferences in Intensive Care Medicine: Noninvasive Positive Pressure Ventilation in Acute Respiratory Failure. *Am J Respir Crit Care Med [Internet]*. 2001;163(1):283–91. Available from: <http://www.atsjournals.org/doi/abs/10.1164/ajrccm.163.1.ats1000>
45. Reina Ferragut C, López-Herce J. Complicaciones de la ventilación mecánica. *An Pediatría*. 2003;59(2):160–5. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1695403303787414>
46. Simmons CP, Farrar JJ, van Vinh Chau N, Wills B. Dengue. *N Engl J Med*. 2012 Apr 12;366(15):1423–32. Available from: <http://www.nejm.org/doi/abs/10.1056/NEJMra1110265>
47. Fielding-Singh V, Matthay MA, Calfee CS. Beyond Low Tidal Volume Ventilation: Treatment Adjuncts for Severe Respiratory Failure in Acute Respiratory Distress Syndrome HHS Public Access. *Crit Care Med*. 2018;46(11):1820–31.
48. Caples SM, Gay PC. Noninvasive positive pressure ventilation in the intensive care unit: a concise review. *Crit Care Med [Internet]*. 2005;33(11):2651–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16276193>
49. Masclans JR, Pérez-Terán P, Roca O. Papel de la oxigenoterapia de alto flujo en la insuficiencia respiratoria aguda. *Med Intensiva [Internet]*. 2015;39(8):505–15. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0210569115001217>
50. Yañez LJ, Yunge M, Emilfork M, Lapadula M, Alcántara A, Fernández C, et al. A prospective, randomized, controlled trial of noninvasive ventilation in pediatric acute respiratory failure*. *Pediatr Crit Care Med [Internet]*. 2008;9(5):484–9. Available from: <https://insights.ovid.com/crossref?an=00130478-200809000-00004>
51. Prado A F, Godoy R MA, Godoy P M, Boza C ML. Ventilación no invasiva como tratamiento de la insuficiencia respiratoria aguda en Pediatría. *Rev Med Chil [Internet]*. 2005;133(5):525–33. Available from: http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-98872005000500003&lng=en&nrm=iso&tlng=en

52. Derwall M, Martin L, Rossaint R. The acute respiratory distress syndrome: pathophysiology, current clinical practice, and emerging therapies [Internet]. Vol. 12, Expert Review of Respiratory Medicine. Taylor and Francis Ltd;2008. p. 1021–9. Available from: <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/17476348.2018.1548280>
53. Ma K, Patel K, Naddour M, Virani A, Adurty R, Alhajhusain A, et al. Acute Respiratory Distress Syndrome Novel Therapies. Crit Care Nurs Q [Internet]. 2019;42(4):411–6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31449151/>
54. Curley GF, Laffy JG, Zhang H, Slutsky AS. Noninvasive respiratory support for acute respiratory failure-high flow nasal cannula oxygen or non-invasive ventilation? J Thorac Dis. 2015;7(7):1092–7.
55. Frat J-P, Thille AW, Mercat A, Girault C, Ragot S, Boulain T, et al. High-Flow Oxygen through Nasal Cannula in Acute Hypoxemic Respiratory Failure. n engl j med [Internet]. 2015:2185–96. Available from: <https://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMoa1503326>
56. Soong WJ, Hwang B, Tang RB. Continuous positive airway pressure by nasal prongs in bronchiolitis. Pediatr Pulmonol [Internet]. 1993;16(3):163–6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8309740>
57. Hartmann H, Samuels MP, Noyes JP, Southall DP. Negative extrathoracic pressure ventilation in infants and young children with central hypoventilation syndrome. Eur Respir J. 1994;7(18):379.
58. Cam B V, Tuan DT, Fonsmark L, Poulsen A, Tien NM, Tuan HM, et al. Randomized comparison of oxygen mask treatment vs. nasal continuous positive airway pressure in dengue shock syndrome with acute respiratory failure. J Trop Pediatr [Internet]. 2002;48(6):335–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12521274>
59. Ps S, Ohlsson A, Jp S. Continuous negative extrathoracic pressure or continuous positive airway pressure compared to conventional ventilation for acute hypoxaemic respiratory failure in children. Cochrane Database Syst Rev. 2013 Nov 4;2013(11)
60. Khemani RG, Smith L, Lopez-Fernandez YM, Kwok J, Morzov R, Klein MJ, et al. Paediatric acute respiratory distress syndrome incidence and epidemiology (PARDIE): an international, observational study. Lancet Respir Med [Internet]. 2019;7(2):115–28. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30361119/>
61. Zeng JS, Qian SY, Wong JJ, Ong JS, Gan CS, Anantasit N, et al. Non-Invasive Ventilation in Children with Paediatric Acute Respiratory Distress Syndrome. Ann Acad Med Singapore. 2019;48(7):224–32.
62. Oms 2009. Dengue Guías Para El Diagnostico, Tratamiento, Prevención Y Control. Oms Y Programa Espec Para Investig Y Capacit Enfermedades Trop. 2009;113–5.
63. Guía para la atención clínica integral del paciente con dengue. Minsalud. [cited 2018 Aug 14]. Available from: <https://www.minsalud.gov.co/Documentos>

- y Publicaciones/Guía para la atención clínica integral del paciente con dengue.pdf
64. Piantadosi CA, Schwartz DA. The Acute Respiratory Distress Syndrome. *Ann Intern Med.* 2004 Sep;141(6):460.
 65. Windsor ACJ, Mullen PG, Fowler AA, Sugerman HJ. Role of the neutrophil in adult respiratory distress syndrome. *Br J Surg.* 1993 Jan;80(1):10–7.
 66. Donnelly SC, MacGregor I, Zamani A, Gordon MW, Robertson CE, Steedman DJ, et al. Plasma elastase levels and the development of the adult respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med.* 1995;151(5):1428–33.
 67. Parsons PE, Eisner MD, Thompson BT, Matthay MA, Ancukiewicz M, Bernard GR, et al. Lower tidal volume ventilation and plasma cytokine markers of inflammation in patients with acute lung injury. *Crit Care Med.* 2005 Jan;33(1):1–6; discussion 230-2.
 68. Chollet-Martin S, Gatecel C, Kermarrec N, Gougerot-Pocidalo MA, Payen DM. Alveolar neutrophil functions and cytokine levels in patients with the adult respiratory distress syndrome during nitric oxide inhalation. *Am J Respir Crit Care Med.* 1996;153(3):985–90.
 69. Póvoa TF, Oliveira ERA, Basílio-de-Oliveira CA, Nuovo GJ, Chagas VLA, Salomão NG, et al. Peripheral organs of dengue fatal cases present strong pro-inflammatory response with participation of IFN-Gamma-, TNF-Alpha and RANTES-Producing cells. Jin D-Y, editor. *PLoS One.* 2016 Dec;11(12):e0168973.
 70. Thompson BT, Chambers RC, Liu KD. Acute Respiratory Distress Syndrome. Drazen JM, editor. *N Engl J Med [Internet].* 2017;377(6):562–72. Available from: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMra1608077>
 71. Rakesh GJ. Importance of pulmonary complications in dengue. *Int J Basic Appl Med Sci [Internet].* 2015;5(1):2277–2103. Available from: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs117/en/>
 72. Estofolete CF, de Oliveira Mota MT, Bernardes Terzian AC, de Aguiar Milhim BHG, Ribeiro MR, Nunes DV, et al. Unusual clinical manifestations of dengue disease – Real or imagined? *Acta Trop [Internet].* 2019;199:105134. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.actatropica.2019.105134>
 73. Pothapregada S, Kamalakannan B, Thulasingham M. Clinical Profile of Atypical Manifestations of Dengue Fever. *Indian J Pediatr.* 2016;83(6):493–9.
 74. Souza Rodrigues R, Livia Garcia Brum A, Viana Paes M, Fajardo Pó voa T, Alberto Basilio-de-Oliveira C, Marchiori E, et al. Lung in Dengue: Computed Tomography Findings. [cited 2020 Aug 17]; Available from: www.plosone.org
 75. Zhao H, Wang H, Sun F, Lyu S, An Y. High-flow nasal cannula oxygen therapy is superior to conventional oxygen therapy but not to noninvasive mechanical ventilation on intubation rate: A systematic review and meta-analysis. *Crit Care.* 2017;21(1):1–12.
 76. Bass J GD. Oxigenoterapia en la bronquiolitis. *Anales de pediatría.* 2007;63(3):2007.

77. Mittal H, Faridi MMA, Arora SK. Clinicohematological Profile and Platelet Trends in Children with Dengue During 2010 Epidemic in North India. 2012;79(April):467–71.
78. Fioretto J, Ribeiro C, Carpi M, Bonatto R, Moraes M, Fioretto E FD. Comparison Between Noninvasive Mechanical Ventilation and Standard Oxygen Therapy in Children Up to 3 Years Old With Respiratory Failure After Extubation: A Pilot Prospective Randomized Clinical Study. 2015;16(2).
79. Morris J V, Ramnarayan P, Parslow RC, Fleming SJ. Outcomes for Children Receiving Noninvasive Ventilation as the First-Line Mode of Mechanical Ventilation at Intensive Care Admission: A Propensity Score-Matched Cohort Study. 2017;1045–53.
80. Heidemann SM, Nair A, Bulut Y. Pathophysiology and Management of Acute Respiratory distress syndrome in Children. 2017;64:1017–37.
81. Killien EY, Mills B, Watson RS, Vavilala MS, Rivara FP. Morbidity and Mortality Among Critically Injured Children With Acute Respiratory Distress Syndrome. 2019;47(2).
82. Ravindranath TM, Gomez A, Harwayne-gidansky I, Connors MATJ, Neill N, Bruce BS, et al. Pediatric acute respiratory distress syndrome associated with human metapneumovirus and respiratory syncytial virus. *Pediatr Pulmonol*. 2018 Jul;53(7):929-935.
83. Zhu Y, Yin H, Zhang R, Wei J. High-flow nasal cannula oxygen therapy versus conventional oxygen therapy in patients with acute respiratory failure: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *BMC Pulm Med*. 2017;17(1):1–10.
84. Mallhi TH, Khan AH, Sarriif A, Adnan AS. Determinants of mortality and prolonged hospital stay among dengue patients attending tertiary care hospital: a cross-sectional retrospective analysis. *BMJ Open*. 2017; 7(7): e016805.
85. Wang C-C, Liu S-F, Liao S-C, Lee I-K, Liu J-W, Lin A-S, et al. Acute respiratory failure in adult patients with dengue virus infection. *Am J Trop Med Hyg* [Internet]. 2007;77(1):151–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17620647>
86. Wei L, Id A, Thein T, Ng Y, Boudville IC, Chia Y, et al. A 15-year review of dengue hospitalizations in Singapore : Reducing admissions without adverse consequences, 2003 to 2017. *Plos one neglected tropical diseases*. 2019;13,5: 1–13.
87. Roberts A, Sammons J, Mourani P, Thomas N YN. Viral Specific Are Etiologies With Associated In Outcomes Acute, Pediatric Distress, Respiratory. *Pediatr Crit Care Med*. 2019;20(9):441–6.
88. Gupta S, Sankar J, Lodha R, Kabra SK. Comparison of Prevalence and Outcomes of Pediatric Acute Respiratory Distress Syndrome Using Pediatric Acute Lung Injury Consensus Conference Criteria and Berlin Definition. *Front Pediatr*. 2018; 6: 93.

89. Woon YL, Hor CP, Hussin N, Zakaria A, Goh PP, Cheah WK. A Two-Year Review on Epidemiology and Clinical Characteristics of Dengue Deaths in Malaysia, 2013-2014. *PLoS Negl Trop Dis*. 2016;10(5):2013–4.
90. Ramos A, Guerra J, Bennet G. Caracterización Epidemiológica Y Clínica Del Dengue En Pacientes Pediatricos Del Hospital Mario Catarino Rivas;2016. Universidad Autonoma de Honduras en el Valle de Sula.
91. Werneck GL, Macias AE, Mascarenas C, Coudeville L, Morley D, Recamier V, et al. Comorbidities increase in-hospital mortality in dengue patients in Brazil. *Mem Inst Oswaldo Cruz*. 2018;113(8):1–5.
92. Wei HY, Shu PY, Hung MN. Characteristics and risk factors for fatality in patients with dengue Hemorrhagic Fever, Taiwan, 2014. *Am J Trop Med Hyg*. 2016;95(2):322–7.
93. OMS | Dengue y dengue grave. WHO. 2018.
94. Misnaza Castrillón S. Drepanocitosis en Colombia: análisis de la notificación como enfermedad huérfana o rara al sistema de vigilancia en salud pública, 2016 y 2017 [Internet]. 2018;23(1):1–13. Available from: [http://www.ins.gov.co/buscador-eventos/IQEN/IQEN vol 23 2018 num 01.pdf](http://www.ins.gov.co/buscador-eventos/IQEN/IQEN%20vol%2023%202018%20num%2001.pdf)[https://www.minsalud.gov.co/Normatividad_Nuevo/Resolución 2048 de 2015.pdf](https://www.minsalud.gov.co/Normatividad_Nuevo/Resolución%202048%20de%202015.pdf)
95. Piel FB, Steinberg MH, Rees DC. Sickle Cell Disease. *N Engl J Med* [Internet]. 2017;376(16):1561–73. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28423290>
96. Marquez-Gonzalez H, Garcia-Samano V, Caltenco-Serrano M, Garcia-Villegas E, Marquez-flores H V-RA. Clasificación y evaluacion de la desnutrición en el paciente pediátrico. *Medigraphic*. 2012;VII(271):59–69.
97. Hunsperger EA, Yoksan S, Buchy P, Nguyen VC, Sekaran SD, Enria DA, et al. Evaluation of Commercially Available Diagnostic Tests for the Detection of Dengue Virus NS1 Antigen and Anti-Dengue Virus IgM Antibody. *PLoS Negl Trop Dis*. 2014;8(10).
98. De Paula SO, Fonseca BAL da. Dengue: a review of the laboratory tests a clinician must know to achieve a correct diagnosis. *Braz J Infect Dis*. 2004;8(6):390–8.



Proyecto:

"EFECTIVIDAD DE LAS MODALIDADES VENTILATORIAS Y DE OXIGENOTERAPIA EN UNA COHORTE DE PACIENTES PEDIÁTRICOS CON INSUFICIENCIA RESPIRATORIA AGUDA Y DENGUE QUE INGRESAN A UCIP EN CALI, COLOMBIA. 2010 - 2018"

Investigador Principal:

LYDA ELENA OSORIO AMAYA / ISABEL CRISTINA HURTADO PALACIOS

Código Interno: (021-019)

Fecha en que fue sometido:

DÍA	MES	AÑO
01	04	2019

El Consejo de la Facultad de Salud de la Universidad del Valle, ha establecido el Comité Institucional de Revisión de Ética Humana (**CIREH**), el cual está regido por la Resolución 008430 del 4 de octubre de 1993 del Ministerio de Salud de Colombia por la cual se establecen las normas científicas, técnicas y administrativas para la investigación en salud; los principios de la Asamblea Médica Mundial expuestos en su Declaración de Helsinki de 1964, última revisión en 2013; y el Código de Regulaciones Federales, título 45, parte 46, para la protección de sujetos humanos, del Departamento de Salud y Servicios Humanos de los Institutos Nacionales de Salud de los Estados Unidos 2000.

Este Comité **certifica que:**

1. Sus miembros revisaron los siguientes **documentos** del presente proyecto:

X	Protocolo de Investigación
X	Instrumentos de recolección de datos
	Formato de consentimiento informado
X	Soportes solicitados por el CIREH
X	Cartas de las instituciones participantes
	Resultados de evaluación por otros comités (si aplica)

2. El presente proyecto fue evaluado y aprobado por el Comité.
3. Según las categorías de riesgo establecidas en el artículo 11 de la Resolución N° 008430 de 1993 del Ministerio de Salud, el presente estudio tiene la siguiente **Clasificación de Riesgo:**

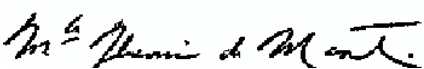
	Sin riesgo
X	Riesgo mínimo
	Riesgo mayor del mínimo

4. Las medidas que están siendo tomadas para proteger a los sujetos humanos son adecuadas.
5. La forma de obtener el consentimiento informado de los participantes en el estudio es adecuada.

6. Informará inmediatamente a las directivas institucionales:
 - a. Todo desacato de los investigadores a las solicitudes del Comité.
 - b. Cualquier suspensión o terminación de la aprobación por parte del Comité.
 - c. Lesiones a sujetos humanos.
 - d. Problemas imprevistos que involucren riesgos para los sujetos u otras personas.
 - e. Cualquier cambio o modificación a este proyecto que no haya sido revisado y aprobado por el Comité.
7. El presente proyecto ha sido **aprobado** por un periodo de un **(1) año** a partir de la fecha de aprobación. Los proyectos de duración mayor a un año, deberán ser sometidos nuevamente con todos los documentos para revisión actualizados.
8. El **investigador principal** deberá informar al Comité:
 - a. Cualquier cambio que se proponga introducir en este proyecto. Estos cambios no podrán iniciarse sin la revisión y aprobación del Comité excepto cuando sean necesarios para eliminar peligros inminentes para los sujetos.
 - b. Cualquier problema imprevisto que involucre riesgos para los sujetos u otros.
 - c. Cualquier evento adverso serio dentro de las primeras 24 horas de ocurrido, al secretario(a) y al presidente.
 - d. Cualquier conocimiento nuevo respecto al estudio, que pueda afectar la tasa riesgo/beneficio para los sujetos participantes.
 - e. Cualquier decisión tomada por otros comités de ética
 - f. La terminación prematura o suspensión del proyecto explicando la razón para esto.
 - g. El investigador principal deberá presentar un informe al final del año de aprobación. Los proyectos de duración mayor a un año, deberán solicitar la renovación del aval adjuntando los documentos solicitados por el CIREH

Fecha:

DIA	MES	AÑO
01	10	2019

Firma: 

Nombre: María Florencia Velasco De Martínez

Capacidad
Representativa:

PRESIDENTE

Teléfono: 5185677



1.220.01-52457927

Santiago de Cali, enero 16 de 2019

Doctora
ISABEL CRISTINA HURTADO P
Estudiante de Maestría en epidemiología
Universidad del Valle

Asunto: Respuesta a solicitud de aprobación para la realización de investigación

Cordial saludo,

En respuesta a solicitud con fecha 30 de noviembre 2018, le informo que en reunión de Comité de Investigaciones realizada el 4 de diciembre de 2018, le fue autorizada la realización del proyecto de investigación "EFECTIVIDAD DE LAS MODALIDADES VENTILATORIAS Y DE OXIGENOTERAPIA EN UNA COHORTE DE PACIENTES PEDIÁTRICOS CON INSUFICIENCIA RESPIRATORIA AGUDA Y DENGUE QUE INGRESAN A UCIP, CALI, COLOMBIA 2010-2018", dado que su objetivo se alinea con una de las metas del Plan Territorial de Salud 2016-2019. Para su ejecución podrá hacer uso de la información en salud de la que dispone la Secretaría Departamental de Salud, sobre los eventos a estudiar.

Es importante resaltar que previo a la ejecución del proyecto, debe hacer llegar a este comité, el aval del comité de ética de la universidad, una autorización del tutor para el inicio de la investigación y socializar ante los integrantes del Comité, el proyecto y los resultados, una vez finalice el estudio.

Atentamente,

MARIA CRISTINA LEMES DUQUE
Secretaria Departamental de Salud

Proyectó: Relator: Helmer Zapata Profesional especializado, Delegado Comité Oficina Asesora de Planeación
Revisó Ricardo Lopez Lopez, Presidente Comité de Investigaciones



EFFECTIVIDAD DE LAS MODALIDADES VENTILATORIAS Y DE OXIGENOTERAPIA EN UNA COHORTE DE PACIENTES PEDIATRICOS CON INSUFICIENCIA RESPIRATORIA AGUDA Y DENGUE QUE INGRESAN A UCIP EN CALI, COLOMBIA 2010-2018 03.03.19 version 1.1

Identificación	Edad	Sexo	Peso en kg
Fecha de ingreso a la UCIP	Comorbilidades	Cuales comorbilidades	
¿Otras? Cuales			
Tipo de intervención inicial	Cual	PaO2 inicial	
Fecha de inicio de intervención	Hora de inicio de intervención	Fecha de toma de gases	Hora de toma de gases
PaO2 a las 24 horas	Fecha estabilización PaO2	Hora estabilización PaO2	
Necesidad de cambio de intervencion en las primeras 24 horas	PaO2 > 80 mmHg a las 24 horas		
Tipo de intervencion secundaria	Fecha finalización intervencion		
Volumen de LEV en 24 hora en ml	Evidencia de fuga plasmatica		
Na a las 24h	K a las 24h	Ca a las 24h	
NAV	Epistaxis	Alteraciones nasales	
Barotrauma			
Respuesta terapeutica final	Fecha egreso UCIP	Condición egreso UCIP	

ID	Edad	Sexo	Peso (P/EDE)	Comorbilidades	Tipo de intervención inicial	Inicio de la intervención (días)	Empeoramiento a las 24 horas	Necesidad de cambio de intervención	Tipo de intervención secundaria	Días estancia hospitalaria	Duración del soporte ventilatorio (días)	Evidencia de fuga plasmática	Complicaciones	Condición final
Oxigeno por sistemas de alto y bajo flujo														
1	7	M	21 (-0,56)		Mascara de no reinhalación	4	No	No		7	3	Si		Vivo
2	4	M	16 (0.06)	Drepanocitosis	Cánula nasal	0	Si	Si	VMI	4	4	No	Epistaxis / NAV	Muerto
3	5	H	12 (-3,79) malnutrido		Cánula nasal	0	No	No		2	0	No		Vivo
4	7	H	27. (0,94)	Parálisis cerebral infantil	Sistema venturi	1	Si	Si	VMI	24	44	No		Vivo
5	5	H	22 (1,25) malnutrido		Cánula nasal	0	Si	Si	VMI	17	8	Si	NAV	Vivo
6	6	H	17 (-1,35) malnutrido		Cánula nasal	0	No	No		4	2	Si		Vivo
7	10	M	66 (2,67) malnutrido		Sistema venturi	0	Si	Si	VMI	2	2	Si	NAV	Muerto
8	11	M	61 (2,01) malnutrido		Cánula nasal	0	No	Si	VMI	32	32	No	Epistaxis	Muerto

9	1	H	10 (-1,02)		Cánula nasal	0	Si	Si	VMI	0	0	Si		Muerto
10	15	M	44 (-1,07)	Cardiopatía congénita	Sistema venturi	0	Si	Si	CPAP	4	4	No		Vivo
11	7	M	20 (-0,91)	Síndrome de down	Sistema venturi	0	No	Si	CPAP	4	3	Si	Epistaxis / Daño septo nasal	Vivo
12	12	H	9		Sistema venturi	0	No	No		3	3	No	Epistaxis	Vivo
13	14	M	67 (1,36) malnutrido	Asma	Sistema venturi	0	Si	Si	VMI	0	0	No		Muerto
14	7	H	35 (2,06)		Sistema venturi	0	Si	Si		1	1	Si	Epistaxis	Muerto
15	9	H	25 (-0,89)		Sistema venturi	0	Si	Si	VMI	30	28	Si		Vivo
16	8	H	9 (-2,11)		Cánula nasal	0	No	No		3	3	Si		Vivo
17	8	M	23 (-0,7)		Cánula nasal	1	No	No		4	2	Si		Vivo
18	8	H	50 (2,71) malnutrido		Cánula nasal	0	No	No		3	3	Si	Epistaxis	Vivo
19	12	M	33 (-1,29) malnutrido		Cánula nasal	0	No	No		5	7	Si		Vivo
20	15	M	53 (0,09)	Alteraciones motoras por antecedente de Síndrome de Guillain Barré	CPAP	0	No	Si	VMI	4	4	No	NAV	Vivo
Oxígeno por ventilación mecánica no invasiva														
1	8	M	32 (1,12) malnutrido		Cánula nasal de alto flujo	1	Si	Si	VMI	5	2	Si		Vivo

2	9	M	30 (0,15)		Cánula nasal de alto flujo	0	Si	Si	VMI	4	2	Si		Vivo
3	7	H	44 (2,79) malnutrido		Cánula nasal de alto flujo	0	Si	Si	CPAP	0	0	Si	Epistaxis	Muerto
4	10	M	10 (1,78) malnutrido		Cánula nasal de alto flujo	0	No	No		2	2	No		Vivo
5	5	H	10 (-1.47) malnutrido		CPAP	0	No	No		16	9	No	Barotrauma	Vivo
6	7	H	25 (0,53)		Cánula nasal de alto flujo	0	No	No		2	0	No		Vivo
7	5	H	22 (1,25) malnutrido		Cánula nasal de alto flujo	0	No	No		3	2	Si		Vivo
8	10	M	54 (2,05) malnutrido		Cánula nasal de alto flujo	0	No	No	VMI	2	1	No		Vivo
9	11	M	40 (0,33)		Cánula nasal de alto flujo	0	No	No		3	1	Si		Vivo
10	8	M	33 (1,26) malnutrido		Cánula nasal de alto flujo	0	No	No		2	2	Si		Vivo
11	13	H	48 (0,21)		CPAP	0	No	No		4	3	Si		Vivo
12	8	H	7 (0,27)	Drepanocitosis	Cánula nasal de alto flujo	0	No	Si	VMI	1	1	Si	Epistaxis	Muerto
13	7	M	24 (0,29)		Cánula nasal de alto flujo	0	No	No		0	2	Si		Vivo
14	13	H	57 (0,99)	Parálisis del IV par craneal	Cánula nasal de alto flujo	0	No	No		1	1	No		Vivo

15	11	M	48 (1,12) malnutrido	Anemia hemolítica autoinmune	Cánula nasal de alto flujo	0	No	No		6	4	No		Vivo
16	5	M	21 (0,98)		Cánula nasal de alto flujo	0	No	No		2	1	Si	Epistaxis	Vivo
17	2	H	12 (-0,1)		Cánula nasal de alto flujo	0	Si	Si		2	2	Si		Muerto
18	9	M	25 (-0,89)		Cánula nasal de alto flujo	0	No	No		2	4	Si		Vivo
19	2	M	12 (-0,1)	Asma	Cánula nasal de alto flujo	0	No	No	VMI	3	2	No		Vivo
20	7	M	25 (0,53)		Cánula nasal de alto flujo	0	No	No		2	2	Si	Epistaxis	Vivo
Oxígeno por ventilación mecánica invasiva														
1	13	H	33 (-1,96) malnutrido		VMI convencional	1	No	No		4	1	Si	Epistaxis / NAV	Vivo
2	13	M	72 (1,86) malnutrido		VMI convencional	0	Si	No		6	5	Si		Vivo
3	12	M	68 (1,99) malnutrido		VMI convencional	0	No	No		3	3	Si	Epistaxis / Daño dorso nasal	Vivo
4	8	M	40 (2,02) malnutrido	Drepanocitosis	VMI convencional	0	Si	No		3	3	Si		Muerto
5	5	M	8 (-2,88) malnutrido		VMI convencional	1	No	No		2	1	Si		Vivo

Anexo 3. Características generales de los pacientes con dengue e insuficiencia respiratoria aguda que recibieron oxigenoterapia por cualquier sistema.

[6] Tamaños de muestra. Estudios de casos y controles. Grupos independientes:

Datos:

Proporción de casos expuestos: 60,000%
Proporción de controles expuestos: 30,000%
Odds ratio a detectar: 3,500
Número de controles por caso: 1
Nivel de confianza: 90,0%

Resultados:

Tamaño de la muestra*	Potencia (%)
45	64,5

*Tamaños de muestra para aplicar el test χ^2 sin corrección por continuidad.