



■ ARTÍCULO ORIGINAL

Patrones clínicos y factores asociados con la mortalidad en pacientes críticos con COVID-19 atendidos en un centro nacional de referencia de Paraguay, 2021-2022

Clinical patterns and factors associated with mortality in critically ill patients with COVID-19 treated at a national referral center in Paraguay, 2021-2022

Viviana Denise Villanueva Bejarano¹ , Alberto Ortiz Ayala¹
Richard Luis Escobar Decoud¹ , Arturo Ariel Cáceres Miranda¹ ,
Oscar Alejandro Gómez Blanco¹ , Diego Arnaldo Mora Díaz¹ ,
Nolberto Daniel Fernández González² , Domingo Pérez Bejarano³

¹ Ministerio de Salud Pública y Bienestar Social, Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias y del Ambiente. Asunción, Paraguay.

² Ministerio de Salud Pública y Bienestar Social, Dirección de Vigilancia de la Salud. Asunción, Paraguay.

³ Ministerio de Salud Pública y Bienestar Social, Hospital General de Luque. Servicio de Neumología. Luque, Paraguay.

Editor responsable: Raúl Real Delor. Universidad Nacional de Asunción, Paraguay.

Revisores:

Alberto Guevara Tirado. Universidad Científica del Sur. Facultad de Medicina Humana. Lima, Perú.
Jhan Sebastián Saavedra Torres. Institución Universitaria Visión de las Américas. Carrera de Medicina. Pereira, Colombia.

Cómo referenciar este artículo: Villanueva Bejarano VD, Ortiz Ayala A, Escobar Decoud RL, Cáceres Miranda AA, Gómez Blanco OA, Mora Díaz DA, Fernández González ND, Domingo Pérez Bejarano D. P Patrones clínicos y factores asociados con la mortalidad en pacientes críticos con COVID-19 atendidos en un centro nacional de referencia de Paraguay, 2021-2022. Rev. virtual Soc. Parag. Med. Int. 2026; 13 (1): e13122641

Artículo recibido: 21 julio 2026
Artículo aceptado: 1 agosto 2026

Autor correspondiente:
Dr. Domingo Pérez Bejarano
Correo electrónico: domineumo@yahoo.com

Dictamen del artículo:
https://www.revistaspmi.org.py/dictamenes/2026/118_26_dictamenes.pdf

Acceso a base de datos

Este es un artículo publicado en acceso abierto bajo una Licencia Creative Commons CC-BY 4.0

RESUMEN

Introducción: la heterogeneidad clínica del COVID-19 crítico y la evidencia limitada en países de ingresos medios-bajos dificultan la estratificación de riesgo. Este estudio tuvo como objetivo identificar patrones clínicos mediante análisis de conglomerados y evaluar si la mortalidad hospitalaria estuvo principalmente asociada con las características presentes al ingreso o con el desarrollo de complicaciones durante la evolución clínica.

Métodos: se aplicó un diseño de cohorte retrospectiva de adultos (≥ 18 años) con SARS-CoV-2 confirmado, ingresados en terapia intensiva entre enero 2021 y diciembre 2022. Se empleó análisis de conglomerados no supervisado (PAM, distancia de Gower) para identificar patrones clínicos, regresión logística con selección LASSO y modelo de Cox multivariable para evaluar la mortalidad.

Resultados: de 247 pacientes, la mortalidad global fue 38,5%. La edad avanzada (OR 1,04; $p < 0,001$), la falla multiorgánica (OR 4,18; $p < 0,001$) y la trombosis confirmada (OR 3,12; $p = 0,041$) predijeron independientemente el desenlace fatal. El análisis de conglomerados reveló tres patrones: adultos jóvenes sin síndrome de dificultad respiratoria aguda, jóvenes con síndrome de dificultad respiratoria aguda universal y ancianos pluripatológicos. La supervivencia no difirió significativamente entre grupos (log-rank $p = 0,79$). La dinámica temporal mostró una curva unimodal con descenso sostenido, compatible con inmunidad híbrida poblacional.

Conclusión: no se observaron diferencias estadísticamente significativas en la mortalidad entre los patrones clínicos identificados, lo que sugiere que la monitorización intensiva no debe basarse únicamente en la edad o las comorbilidades presentes al ingreso. Estos resultados apoyan la factibilidad del aprendizaje no supervisado para caracterizar patrones clínicos complejos en entornos con recursos limitados.

Palabras claves: COVID-19; cuidados críticos; unidades de cuidados intensivos; algoritmos; estudios de cohortes

ABSTRACT

Introduction: The clinical heterogeneity of critical COVID-19 and the limited

evidence in low- and middle-income countries hinder risk stratification. The objective of this study was to identify clinical patterns using cluster analysis and to assess whether in-hospital mortality was primarily associated with characteristics present at admission or with the development of complications during the clinical course.

Methods: A retrospective cohort design was applied in adults (≥ 18 years) with confirmed SARS-CoV-2 infection admitted to the intensive care unit between January 2021 and December 2022. Unsupervised cluster analysis (PAM, Gower distance) was used to identify clinical patterns, along with logistic regression with LASSO selection and a multivariable Cox model to evaluate mortality.

Results: Of 247 patients, overall mortality was 38.5%. Advanced age (OR 1.04; $p < 0.001$), multiorgan failure (OR 4.18; $p < 0.001$), and confirmed thrombosis (OR 3.12; $p = 0.041$) independently predicted a fatal outcome. Cluster analysis revealed three patterns: young adults without acute respiratory distress syndrome, young patients with universal acute respiratory distress syndrome, and elderly patients with multiple comorbidities. Survival did not differ significantly between groups (log-rank $p = 0.79$). The temporal dynamics showed a unimodal curve with a sustained decline, consistent with population hybrid immunity.

Conclusion: No statistically significant differences in mortality were observed among the identified clinical patterns, suggesting that intensive monitoring should not be based solely on age or comorbidities present at admission. These results support the feasibility of unsupervised learning to characterize complex clinical patterns in resource-limited settings.

Keywords: COVID-19; critical care; intensive care units; algorithms; cohort studies

INTRODUCCION

La pandemia de COVID-19 ha impactado de manera desproporcionada a Sudamérica, región caracterizada por sistemas de salud con recursos limitados y marcadas disparidades en la infraestructura hospitalaria⁽¹⁾. En Paraguay, la fragilidad del sistema sanitario, sumada a una alta prevalencia de comorbilidades metabólicas, condicionó una elevada carga de enfermedad crítica que saturó las unidades de cuidados intensivos (UCI) ^(2,3). A pesar de la vasta literatura global, los datos detallados sobre la evolución de pacientes críticos en el país son limitados y se centran mayoritariamente en los periodos iniciales de la crisis, dejando un vacío de conocimiento sobre la dinámica asistencial en etapas posteriores de la pandemia ⁽⁴⁾.

La notable heterogeneidad en la presentación clínica del COVID-19 grave sugiere que el análisis de factores de riesgo aislados es insuficiente para capturar la complejidad de la enfermedad. En este contexto, el uso de técnicas de aprendizaje no supervisado, como el análisis de conglomerados (*clustering*), ha emergido como una herramienta útil para identificar patrones clínicos de pacientes con características compartidas, complementando el análisis tradicional de factores asociados con el pronóstico. No obstante, la validación de estos patrones en cohortes de países de ingresos medios-bajos sigue siendo escasa ^(5,6).

A diferencia de los estudios realizados en entornos con acceso a biomarcadores avanzados, transcriptómica o paneles inmunológicos, los sistemas de salud de ingresos medios-bajos enfrentan importantes limitaciones para incorporar estas herramientas en la práctica clínica habitual. En este contexto, el presente estudio tuvo como objetivo identificar patrones clínicos mediante aprendizaje no supervisado y analizar los factores

asociados con la mortalidad hospitalaria en pacientes con COVID-19 crítico atendidos en un centro nacional de referencia de Paraguay

MATERIAL Y MÉTODOS

Se aplicó un estudio observacional de cohortes retrospectivo que incluyó pacientes adultos (≥ 18 años) con SARS-CoV-2 confirmado (RT-PCR) ingresados en la UCI del INERAM, Paraguay, entre enero 2021 y diciembre 2022. De una base inicial de 358 pacientes con insuficiencia respiratoria aguda, se excluyeron 111 que no correspondían a infección por SARS-CoV-2, quedando 247 con COVID-19 crítico confirmado.

Los datos fueron extraídos de historias clínicas por residentes entrenados y verificados por intensivistas. Se registraron edad, sexo, IMC, comorbilidades (obesidad grados I-III según IMC, hipertensión, diabetes, asma, tabaquismo). Las puntuaciones APACHE II y SOFA se calcularon en las primeras 24 horas de UCI.

Se documentaron síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA), choque séptico, insuficiencia renal aguda, falla multiorgánica, infección nosocomial, trombosis (confirmada por imagen) y neumotórax. Las intervenciones incluyeron cánula nasal de alto flujo (CAF), ventilación mecánica invasiva (ARM), posición prono y traqueostomía. Los desenlaces fueron mortalidad en UCI y días de estancia.

Las variables analizadas incluyeron tanto características presentes al ingreso en la UCI (edad, sexo, comorbilidades y puntajes de gravedad) como intervenciones terapéuticas y complicaciones desarrolladas durante la hospitalización. En consecuencia, las asociaciones observadas para estas últimas deben interpretarse como marcadores de evolución clínica y no como

factores pronósticos presentes al ingreso.

Se aplicaron definiciones estandarizadas: SDRA (criterios de Berlín), choque séptico (Sepsis-3: vasopresores + lactato >2 mmol/L), insuficiencia renal aguda (KDIGO: creatinina $\geq 0,3$ mg/dL en 48 h o diuresis $<0,5$ mL/kg/h por 6 h), falla multiorgánica (SOFA ≥ 2 en ≥ 2 sistemas), infección nosocomial (≥ 48 h post-ingreso, criterios clínico-microbiológicos), trombosis (confirmación por imagen), neumotórax (radiografía o TAC), CAF (flujo ≥ 30 L/min), ARM (tubo endotraqueal o traqueostomía) y pronóstico terapéutico (≥ 12 h continuas en SDRA moderado-grave). Todos los pacientes recibieron corticoterapia a dosis variable.

Los análisis se realizaron con software R v4.6.0 (*tidyverse*, *survival*, *factoextra*). Dada la naturaleza exploratoria, no se realizó ajuste por comparaciones múltiples; los valores de p se reportan sin corrección. Las variables continuas se presentan como media $\pm$ DE (normales) o mediana [RIC] (no normales), y las categóricas como frecuencias (%).

Para identificar patrones clínicos de gravedad no supervisados, se utilizó PAM con distancia de Gower (variables: edad, IMC, SOFA, SDRA, choque, insuficiencia renal aguda, hipertensión, diabetes, trombosis). Dado que este análisis incorpora tanto variables basales como complicaciones desarrolladas durante la estancia en UCI, los conglomerados resultantes deben interpretarse como patrones clínicos que describen la evolución global de los pacientes durante su estancia en la UCI, y no como fenotipos biológicos o subtipos estáticos presentes. El número óptimo de conglomerados ($k=3$) se determinó mediante anchura de silueta promedio y método del codo. La estabilidad se evaluó con bootstrap de 500 réplicas (coeficiente de Jaccard $>0,75$). Estos agrupamientos se interpretan como patrones clínicos y no como fenotipos

biológicos establecidos.

La supervivencia se estimó con análisis de Kaplan-Meier y se comparó mediante *log-rank*. Se construyó un modelo de Cox multivariable (variables con $p < 0,10$ en análisis univariable). El supuesto de riesgos proporcionales fue verificado con residuos de Schoenfeld (p global $>0,05$). Los resultados se presentan como HR con IC 95%.

Para identificar los predictores independientes de mortalidad en UCI se aplicó una regresión penalizada mediante el método *Least Absolute Shrinkage and Selection Operator* (LASSO), utilizando validación cruzada de 10 pliegues para seleccionar el parámetro de penalización óptimo ($\lambda_{\min}$). Las variables candidatas incluidas fueron: edad, sexo, APACHE II, SOFA, ARM, posición prona, transición de cánula nasal de alto flujo a ventilación mecánica invasiva (CAF/ARM), choque séptico, insuficiencia renal aguda, falla multiorgánica y trombosis. Las variables seleccionadas mediante LASSO fueron posteriormente incorporadas a un modelo de regresión logística multivariable para estimar los odds ratios ajustados (ORa) y sus intervalos de confianza del 95%. El rendimiento del modelo final se evaluó mediante el área bajo la curva ROC (AUC) con intervalo de confianza del 95% (método de DeLong) y la prueba de Hosmer-Lemeshow para valorar discriminación y calibración, respectivamente. No fue necesaria la imputación de datos debido a la ausencia de valores faltantes.

El protocolo del estudio fue aprobado por el Comité de Docencia e Investigación del INERAM. Debido a su diseño observacional retrospectivo, basado exclusivamente en la revisión de registros clínicos previamente existentes y sin contacto directo con los pacientes ni intervención sobre su atención médica, se eximió el requisito de obtener consentimiento informado individual. Todos los datos fueron anonimizados antes de su

análisis para garantizar la confidencialidad de la información. La investigación se llevó a cabo de conformidad con los principios éticos de la Declaración de Helsinki y sus posteriores revisiones, así como con la normativa institucional vigente.

RESULTADOS

Se incluyeron 247 pacientes con COVID-19 crítico. Del total, 41 (16,6%) fueron derivados del interior del país.

Las características demográficas y comorbilidades se muestran en la tabla 1. En la cohorte total, la mediana de APACHE II fue 10 (RIC: 7-15) y la de SOFA 4 (RIC: 4-7). El 53,8% recibió CAF, el 58,7% ARM, y el 21,9% progresó de CAF a ARM (CAF/ARM). La posición prona se usó en el 61,1%. La mediana de estancia fue 12 días (RIC: 8-

Tabla 1. Características basales de 247 pacientes con COVID-19 crítico ingresados en terapia intensiva

Variables	Valor
Demografía	
Edad (años), media $\pm$ DE	53,2 $\pm$ 16,2
Sexo masculino, n (%)	152 (61,5%)
IMC (kg/m ²), mediana (RIC)	31 (27 - 36)
Comorbilidades	
Obesidad - sin obesidad, n (%)	93 (37,70%)
Obesidad - grado I, n (%)	80 (32,40%)
Obesidad - grado II, n (%)	47 (19,0%)
Obesidad - grado III, n (%)	27 (10,9%)
Hipertensión arterial, n (%)	100 (40,5%)
Diabetes mellitus tipo 2, n (%)	54 (21,9%)
Asma bronquial, n (%)	12 (4,9%)
Tabaquismo, n (%)	20 (8,1%)

19) y la mortalidad global del 38,5%.

La tabla 2 compara gravedad, soporte ventilatorio y desenlaces entre sobrevivientes y fallecidos.

Tabla 2. Gravedad, soporte ventilatorio y desenlaces en pacientes con COVID-19 crítico ingresados en terapia intensiva (n 247)

Variables	Sobrevivientes (N=152)	Fallecidos (N=95)
Gravedad al ingreso		
Edad (años), media $\pm$ DE	49,1 $\pm$ 15,4	59,8 $\pm$ 15,1
Sexo masculino, n (%)	92 (60,5%)	60 (63,2%)
APACHE II, mediana (RIC)	9 (6 - 14)	12 (9 - 18)
SOFA, mediana (RIC)	4 (3 - 7)	5 (4 - 8)
Soporte ventilatorio		
CAF, n (%)	75 (49,3%)	58 (61,1%)
ARM, n (%)	90 (59,3%)	55 (57,9%)
CAF/ARM, n (%)	21 (13,8%)	18 (18,9%)
Posición prona, n (%)	85 (55,9%)	66 (69,5%)
Desenlaces		
Días internados, med. (RIC)	12 (8 - 18)	12 (8 - 19)

CAF: cánula de alto flujo; ARM: asistencia respiratoria mecánica; CAF/ARM: fracaso de CAF y transición a ARM.

Las complicaciones durante la estancia en UCI se presentan en la Tabla 3, comparadas entre sobrevivientes y fallecidos.

Para analizar la dinámica temporal de la pandemia, se evaluó el comportamiento mensual de ingresos y fallecimientos (figura 1). Se observó una curva epidémica unimodal, con un > 140 ingresos (periodo enero-julio/2021), seguido de un descenso progresivo. A pesar del descenso progresivo de casos críticos durante 2022, persistió una marcada heterogeneidad clínica entre

los pacientes internados, lo que justificó la exploración de trayectorias clínicas mediante análisis no supervisado.

La regresión logística multivariable identificó asociaciones independientes entre la mortalidad hospitalaria y variables basales, como la edad y la puntuación APACHE II, así como con eventos desarrollados durante la evolución clínica, incluyendo la falla multiorgánica, la trombosis y la necesidad de posición prona (tabla 4).

Tabla 3. Complicaciones durante la estancia en terapia intensiva comparadas entre sobrevivientes y fallecidos (n 247)

Complicaciones	Sobrevivientes (n 152)	Fallecidos (n 95)	p
SDRA, n (%)	82 (53,9%)	61 (64,2%)	0,145
Choque séptico, n (%)	20 (13,2%)	33 (34,7%)	<0,001
Insuficiencia renal aguda, n (%)	16 (10,5%)	25 (26,3%)	0,002
Falla multiorgánica, n (%)	8 (5,3%)	28 (29,5%)	<0,001
Infección nosocomial, n (%)	19 (12,5%)	8 (8,4%)	0,430
Trombosis, n (%)	1 (0,7%)	10 (10,5%)	0,001
Neumotórax, n (%)	2 (1,3%)	2 (2,1%)	1,000

SDRA: síndrome de distrés respiratorio agudo

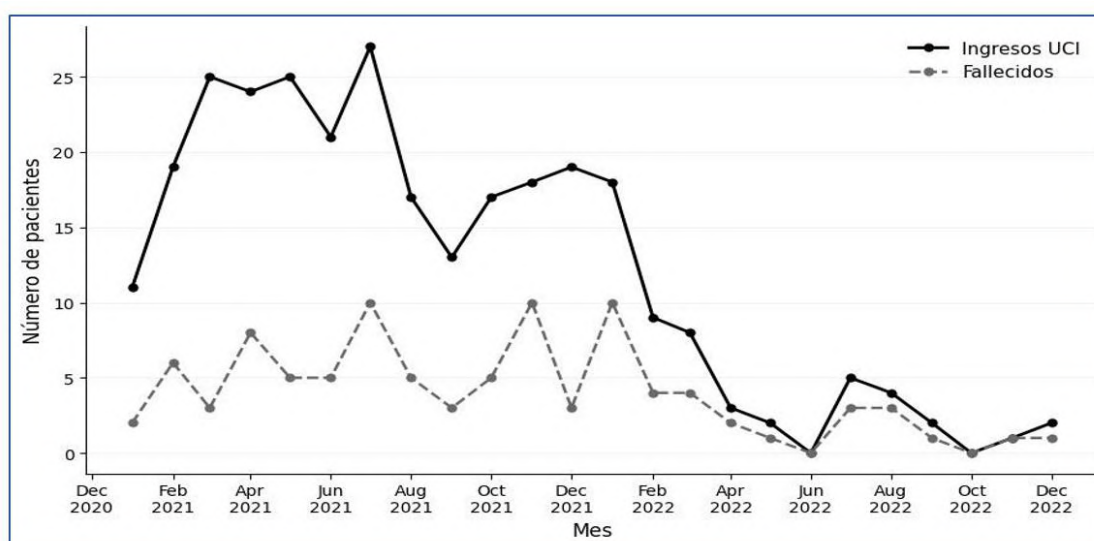


Figura 1. Curva epidémica unimodal del COVID-19 crítico: evolución de ingresos y fallecimientos mensuales en UCI (enero 2021 - diciembre 2022). Evolución mensual de ingresos a terapia intensiva (línea continua, puntos rellenos) y fallecimientos (línea discontinua, puntos huecos) por COVID-19 grave en el INERAM, Paraguay.

Tabla 4. Factores asociados a mortalidad en terapia intensiva en pacientes con COVID-19 crítico.

Variables	OR	IC 95%	p
Edad (por año)	1,04	1,02 - 1,06	<0,001
APACHE II (por punto)	1,08	1,03 - 1,13	0,002
Falla multiorgánica (NO vs SI)	4,18	1,70- 11,14	<0,001
Posición prona	2,28	1,22 - 4,41	0,028
Trombosis	3,12	1,05 - 9,28	0,041

OR: odds ratio; IC 95%: intervalo de confianza del 95%.

Tabla 5. Patrones clínicos de gravedad identificados mediante análisis de conglomerados (PAM con distancia de Gower) en 247 pacientes con COVID-19 crítico.

Variables	Patrón 1 (n=89)	Patrón 2 (n=92)	Patrón 3 (n=66)
Edad (años)	50,6	49,5	61,7
IMC (kg/m ²)	30,2	33,1	31,5
SOFA	5,3	5,3	5,5
SDRA (%)	0,0	100	77,3
Choque séptico (%)	24,7	21,7	16,7
Insuficiencia renal aguda (%)	16,9	14,1	19,7
Hipertensión arterial (%)	33,7	12,0	89,4
Diabetes mellitus tipo 2 (%)	9,0	3,3	65,2
Trombosis (%)	0,0	7,6	6,1
Mortalidad en UCI (%)	34,8	39,1	42,4

Los valores expresan medias para variables continuas y porcentajes para variables categóricas. Patrón 1: "Adulto joven sin SDRA"; Patrón 2: "Adulto Joven con SDRA"; Patrón 3: "Anciano mayor pluripatológico"

El procedimiento LASSO seleccionó como variables candidatas para el modelo multivariable la edad, APACHE II, falla multiorgánica, posición prona, trombosis, insuficiencia renal aguda (IRA) y la transición de cánula nasal de alto flujo a ventilación mecánica invasiva (CAF/ARM). Tras la regresión logística multivariable, únicamente la edad, APACHE II, la falla multiorgánica, la posición prona y la trombosis mantuvieron una asociación independiente con la mortalidad. La IRA y la transición CAF/ARM no conservaron significación estadística en el modelo final.

El amplio intervalo de confianza observado para la trombosis refleja la baja frecuencia de este evento (n=11). El modelo logístico final mostró una capacidad discriminatoria aceptable para predecir mortalidad en UCI [AUC = 0,779; IC 95% 0,721-0,837] y buena calibración según la prueba de Hosmer-Lemeshow [χ^2 (8) = 11,79, p = 0,161], lo que indica que las probabilidades predichas concordaron adecuada-mente con los desenlaces observados.

En el modelo de Cox multivariable, los factores independientemente asociados con mayor mortalidad fueron la edad (HR 1,019; IC 95% 1,0041,035; $p=0,012$), la falla multiorgánica (HR 3,95; IC 95% 1,75-8,92; $p<0,001$) y el desarrollo de trombosis (HR 2,50; IC 95% 1,15-5,41; $p=0,020$). La ventilación mecánica invasiva mostró un HR 0,58; IC 95% 0,34-0,98; $p=0,042$ que refleja probablemente un sesgo de supervivencia más que un efecto protector real. El modelo tuvo una concordancia de 0,72.

Mediante análisis de conglomerados no supervisado (PAM con distancia de Gower), se identificaron tres patrones clínicos de gravedad con estabilidad aceptable (coeficiente de Jaccard $>0,75$) y cohesión interna aceptable (silueta promedio = 0,294): el Patrón 1 ($n=89$) agrupó adultos jóvenes sin SDRA; el Patrón 2 ($n=92$), adultos jóvenes con SDRA universal y mayor IMC; y el Patrón 3 ($n=66$), pacientes de mayor edad con alta prevalencia de hipertensión arterial (89,4%) y diabetes mellitus tipo 2 (65,2%) (tabla 5). Aunque la mortalidad fue numéricamente mayor en el Patrón 3 (42,4% vs. 34,8-39,1%), la supervivencia no difirió significativamente entre grupos (log-rank $p=0,79$), lo que respalda la interpretación de estos conglomerados como patrones clínicos descriptivos de la complejidad observada en UCI, y no como estratos pronósticos independientes en esta cohorte.

DISCUSION

La mortalidad global del 38,5% registrada en nuestra cohorte del INERAM se sitúa por debajo de las reportadas en otros centros nacionales durante etapas previas de la pandemia, aunque debe puntualizarse que existieron diferencias en los periodos analizados^(6,7). A nivel internacional,

nuestra tasa se ajusta a la mortalidad agrupada del 37,3% al 39% reportada en metaanálisis de grandes cohortes globales^(8,9).

La edad y la gravedad inicial, reflejada por la puntuación APACHE II, se asociaron independientemente con la mortalidad. Asimismo, la falla multiorgánica, la trombosis y la necesidad de posición prona también mostraron asociaciones independientes. Sin embargo, dado que estas corresponden a complicaciones o intervenciones desarrolladas durante la hospitalización, deben interpretarse como marcadores de la evolución clínica más que como factores pronósticos presentes al ingreso. Estos resultados indican que la evolución intrahospitalaria aporta información pronóstica adicional a la disponible al ingreso. Estos rasgos de gravedad son consistentes con los descritos en la literatura internacional^(10,11).

Un hallazgo relevante de este estudio es la dinámica epidemiológica unimodal, con un pico de ingresos entre enero y julio de 2021 seguido de un descenso sostenido que culmina en la virtual ausencia de casos críticos hacia finales de 2022. Este comportamiento difiere de las curvas multicéntricas de países de altos ingresos y sugiere un cambio epidemiológico relevante en la presentación del COVID-19 crítico. Al igual que lo observado en el noreste de Brasil, este fenómeno puede atribuirse a la sinergia entre la inmunidad natural tras la ola de la variante Gamma —que circuló ampliamente en Paraguay— y el avance masivo de la vacunación a partir de mediados de 2021^(2,12). Sin embargo, esta interpretación debe considerarse una hipótesis biológicamente plausible sustentada en la literatura disponible y no una conclusión derivada directamente de nuestros datos, ya que el estudio no recopiló información individual sobre

estado vacunal ni antecedentes de infección previa. El eventual desarrollo de esta "inmunidad híbrida" en la población paraguaya podría haber contribuido para limitar la progresión a formas críticas durante la circulación posterior de las variantes Delta y Ómicron ^(13,14).

Uno de los principales aportes de nuestro estudio fue la identificación de tres patrones clínicos mediante aprendizaje no supervisado. Aunque el patrón conformado por pacientes de mayor edad y mayor carga de comorbilidades presentó una mortalidad numéricamente superior, no se observaron diferencias estadísticamente significativas en la supervivencia entre los grupos. Estos hallazgos indican que los patrones clínicos identificados describen grupos de pacientes con características compartidas, pero no constituyen fenotipos biológicos ni estratos pronósticos independientes. En este contexto, el análisis de conglomerados cumplió un propósito exploratorio y descriptivo, complementario a la regresión logística multivariable, que permitió estimar las asociaciones independientes con la mortalidad. En conjunto, nuestros resultados sugieren que la evolución hacia complicaciones mayores durante la hospitalización tiene una mayor influencia sobre la mortalidad que las diferencias iniciales entre los patrones clínicos identificados. La tendencia observada sugiere que el SDRA severo en el paciente joven con obesidad puede tener una letalidad similar a la fragilidad del anciano pluripatológico, hipótesis que deberá confirmarse en cohortes más amplias ^(15,16). Estos hallazgos son compatibles con modelos traslacionales que describen endotipos inflamatorios severos parcialmente independientes de la edad cronológica ^(17,18).

Respecto a los factores de riesgo específicos, la asociación de la posición prona con mayor mortalidad en el modelo

logístico (OR 2,28) debe interpretarse como un probable ejemplo epidemiológico de confusión por indicación. Los pacientes que requirieron ciclos de pronación eran aquellos con cuadros de SDRA más refractarios y menor reserva funcional ⁽¹⁹⁾. Por otro lado, la asociación de la ARM con un menor riesgo de muerte en el modelo de Cox (HR 0,58) es un hallazgo que requiere cautela (fenómeno de confusión por indicación). Esto podría reflejar un sesgo de selección —supervivencia suficiente para recibir el soporte— o bien el beneficio de una estabilización ventilatoria precoz que evitó el daño pulmonar inducido por la ventilación espontánea (P-SILI) extenuante ⁽²⁰⁾.

Entre las fortalezas de este estudio se encuentran el análisis de una cohorte nacional de pacientes críticos atendidos en un centro de referencia, la integración de modelos inferenciales con técnicas de aprendizaje no supervisado y la generación de evidencia procedente de un contexto latinoamericano con recursos limitados. La identificación de patrones clínicos mediante variables disponibles en la práctica asistencial habitual aporta una aproximación reproducible para caracterizar la heterogeneidad del COVID-19 crítico sin depender de biomarcadores de alto costo.

Nuestro estudio presenta varias limitaciones. Su diseño retrospectivo y la naturaleza observacional impidieron disponer de un registro sistemático sobre el uso de antivirales, inmunomoduladores y otras intervenciones terapéuticas, así como de información individual sobre el estado de vacunación y los antecedentes de infección previa por SARS-CoV-2. En consecuencia, no fue posible evaluar la influencia de la inmunidad híbrida sobre los desenlaces clínicos, por lo que cualquier interpretación en este sentido debe considerarse exclusivamente una hipótesis

biológicamente plausible y no una conclusión sustentada por los datos del presente estudio. Asimismo, aunque todos los pacientes recibieron corticosteroides, no fue posible analizar el efecto de la dosis ni de la duración del tratamiento debido a la heterogeneidad de los esquemas terapéuticos utilizados y a la ausencia de un registro estandarizado. El modelo de Cox asumió algunas variables como fijas, lo que podría introducir sesgo temporal, y la baja frecuencia de trombosis limita la precisión de las estimaciones para esta variable. Asimismo, el tamaño de la cohorte pudo haber limitado la potencia estadística para detectar diferencias entre los patrones clínicos identificados mediante análisis de conglomerados. Aunque nuestros hallazgos derivan de una cohorte unicéntrica, su reproducibilidad deberá evaluarse mediante estudios prospectivos y cohortes multicéntricas de otros países latinoamericanos antes de considerar una generalización regional. Adicionalmente, el grupo de pacientes que fueron derivados desde el interior del país podría introducir un sesgo de selección por gravedad o por diferencias en el acceso a cuidados críticos. Por otra parte, existe una probable subestimación de las infecciones nosocomiales, ya que dependimos de cultivos convencionales cuya sensibilidad en neumonía asociada al ventilador es limitada frente a los métodos moleculares modernos ^(21,22).

En conclusión, este estudio demuestra que el aprendizaje no supervisado permitió identificar patrones clínicos de pacientes críticos con COVID-19, aunque dichos patrones no constituyeron estratos pronósticos independientes. En esta cohorte, la mortalidad se asoció principalmente con la aparición de complicaciones mayores durante la hospitalización, más que con las características clínicas iniciales de los

pacientes. Estos hallazgos aportan evidencia sobre la utilidad de enfoques analíticos complementarios para caracterizar la heterogeneidad del COVID-19 crítico en un contexto de recursos limitados.

Agradecimientos: Dr. Víctor Hugo Godoy, Dr. Hugo Martínez, Lic. Gustavo Giménez y Dr. Luis Gómez Paciello (INERAM), por su contribución al desarrollo del trabajo.

Conflicto de interés:

Ninguno a declarar.

Declaración de contribución de

autores: Concepción del estudio (VVB, AOA, DPB); recolección de datos: (RLED, ACM, OAGB, DAMD, NDFG) análisis de datos (DPB), escrito de borrador (VVB, AOA, DPB); versión final (VVB, AOA, DPB)

Fuente de financiación:

Fuentes propias de los autores.

Disponibilidad de datos:

Los datos utilizados en este estudio están disponibles en:

https://www.revistaspmi.org.py/bd/2026/118_26_base_de_datos.xlsx

Revisión por pares:

Este artículo fue evaluado mediante proceso de revisión por pares a doble ciego, acorde a las políticas de transparencia editorial de la revista. Los revisores autorizaron que sus nombres y dictámenes fueran publicados. Las observaciones y comentarios emitidos por los revisores fueron considerados por los autores, quienes aplicaron las modificaciones necesarias a la versión final publicada. Los dictámenes de los revisores pueden consultarse en el siguiente enlace: https://www.revistaspmi.org.py/dictamenes/2026/118_26_dictamenes.pdf

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. LaRotta J, Escobar O, Ávila-Aguero ML, Torres JP, Sini de Almeida R, Morales GDC, Srivastava A. COVID-19 in Latin America: A snapshot in time and the road ahead. *Infect Dis Ther* [Internet]. 2023 [cited 2025 Feb 15];12(2):389-410. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36633818/>
2. Martins-Filho PR, de Souza Araujo AA, Quintans-Júnior LJ, Dos Santos Soares B, de Souza Barboza W, Ferreira Cavalcante T, Santos VS. Dynamics of hospitalizations and in - hospital deaths from COVID-19 in northeast Brazil: a retrospective analysis based on the circulation of SARS-CoV-2 variants and vaccination coverage. *Epidemiol Health* [Internet]. 2022 [cited 2025 Feb 15]; 44:e2022036. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35413166/>
3. Mazzoleni Insfrán J. Salud pública en tiempos de COVID-19 en Paraguay, marzo 2020/2021. [Editorial] *Rev salud publica Parag* [Internet]. 2021 [citado 4 Abr 2025];11(1):1-7. Disponible en: https://scielo.iics.una.py/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2307-33492021000100001&lng=en&nrm=iso&tlng=es
4. Figueredo B, Samudio M, Fretes F, Delgado R, Ibarra D, Pederzani M, et al. Factores asociados a mortalidad en pacientes críticos con COVID-19 en un centro universitario de Paraguay. *Rev chil infectol* [Internet]. 2023 [citado 4 Abr 2025];40(3):257-64. Disponible en: https://www.scielo.cl/scielo.php?pid=S0716-10182023000300257&script=sci_arttext
5. Rodríguez A, Ruiz-Botella M, Martín-Loeches I, Jimenez-Herrera M, Solé-Violán J, Gómez J, et al. Deploying unsupervised clustering analysis to derive clinical phenotypes and risk factors associated with mortality risk in 2022 critically ill patients with COVID-19 in Spain. *Crit Care* [Internet]. 2021 [cited 2025 Feb 15];25(1):63. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33588914/>
6. Pusineri-Escobar P, González-Gómez M, Barrios I, Torales J. Mortalidad en adultos con COVID-19: experiencia de la Unidad de Cuidados Intensivos de un Hospital de Tercer Nivel de Paraguay. *Med clín soc* [Internet]. 2023 [citado 4 Abr 2025];7(1):5-10. Disponible en: https://scielo.iics.una.py/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2521-22812023000100005&lng=en&nrm=iso&tlng=es
7. Montiel D, Torres E, Acosta A, Sobarzo P, Pérez H, Ávalos D, Ramos Y. Características clínicas, laboratoriales y predictores de mortalidad de pacientes con COVID-19 internados en el Hospital Nacional. *Rev cient cienc salud* [Internet]. 2021 [citado 4 Abr 2025];3(1):26-37. Disponible en: https://scielo.iics.una.py/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2664-28912021000100026&lng=en&nrm=iso&tlng=es
8. Serafim RB, Póvoa P, Souza-Dantas V, Kalil AC, Salluh JIF. Clinical course and outcomes of critically ill patients with COVID-19 infection: a systematic review. *Clin Microbiol Infect*. 2021 Jan;27(1):47-54. doi: 10.1016/j.cmi.2020.10.017. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC7582054/>
9. Abate SM, Ahmed Ali S, Mantfardo B, Basu B. Rate of intensive care unit admission and outcomes among patients with coronavirus: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One* [Internet]. 2020 [cited 2025 Feb 15];15(7):e0235653. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32649661/>

10. Taylor EH, Marson EJ, Elhadi M, Macleod KDM, Yu YC, Davids R, et al. Factors associated with mortality in patients with COVID-19 admitted to intensive care: a systematic review and meta-analysis. *Anaesthesia* [Internet]. 2021 [cited 2025 Feb 15];76(9):1224-32. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34189735/>
11. Del Sole F, Farcomeni A, Loffredo L, Carnevale R, Menichelli D, Vicario T, et al. Features of severe COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Clin Invest* [Internet]. 2020 [cited 2025 Feb 15];50(10):e13378. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32860457/>
12. Martinez M, Nguyen PV, Su M, Cardozo F, Valenzuela A, Franco L, et al. SARS-CoV-2 variants in Paraguay: Detection and surveillance with an economical and scalable molecular protocol. *Viruses* [Internet]. 2022 [cited 2025 Feb 15];14(5):873. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35632615/>
13. Torres-Flores A, Bautista-Sebastián E, Rivera-Hernández T, Ferat-Orsorio E, Arriaga-Pizano L, Cébulo-Vázquez A, et al. COVID-19 in Latin America: Clinical and immunological insights, vaccine development, and lessons for pandemic preparedness. *Semin Immunol* [Internet]. 2026 [cited 2026 Jul 15];82:102025. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/41926837/>
14. Ovando Soria FM, Coronel A, Segovia-Cabrera L, Franchi Viveros FC, Guerin Villamayor R, Núñez García AL, et al. Características clínicas y epidemiológicas de la infección por SARS-CoV-2 en el personal de salud de Paraguay, 2020-2022: estudio transversal. *Rev salud publica Parag* [Internet]. 2025 [citado 15 jul 2026];15(3):37-44. Disponible en: https://scielo.iics.una.py/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2307-33492025000300037&lng=en&nrm=iso&tlng=es
15. Sprockel Díaz JJ, Coral Zuñiga VE, Angarita Gonzalez E, Tabares Rodríguez SC, Carrillo Ayerbe MP, Acuña Cortes IS, et al. Obesity and the obesity paradox in patients with severe COVID-19. *Med Intensiva (Engl Ed)* [Internet]. 2023 [cited 2025 Feb 15];47(10):565-74. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37088658/>
16. Nagar M, Geevarughese NM, Mishra R, Joshi A, Galwankar S, Yunus M, et al. Body-mass index and COVID-19 severity: a systematic review of systematic reviews. *J Family Med Prim Care* [Internet]. 2022 [cited 2025 Feb 15];11(9):5351-60. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36505599/>
17. Calfee CS, Delucchi K, Parsons PE, Thompson BT, Ware LB, Matthay MA. Subphenotypes in acute respiratory distress syndrome: latent class analysis of data from two randomised controlled trials. *Lancet Respir Med* [Internet]. 2014 [cited 2025 Feb 15];2(8):611-20. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24853585/>
18. Sweeney TE, Azad TD, Donato M, Haynes WA, Perumal TM, Henao R, et al. Unsupervised analysis of transcriptomics in bacterial sepsis across multiple datasets reveals three robust clusters. *Crit Care Med* [Internet]. 2018 [cited 2025 Feb 15];46(6):915-25. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29537985/>
19. Gómez C, Pederzani M, Figueredo J, Fontclara L, Fretes F, Caballero R, et al. Posicionamiento pronóstico en pacientes con síndrome de distrés respiratorio agudo grave por COVID-19 en Cuidados Intensivos Adultos del Hospital de Clínicas:

estudio descriptivo. Acta Colomb. Cuid. Intens [Internet]. 2024 [citado 4 Abr 2025];24(3):208-13. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0122726224000065>

Subscription required

20. Nguyen NT, Chinn J, Nahmias J, Yuen S, Kirby KA, Hohmann S, Amin A. Outcomes and mortality among adults hospitalized with COVID-19 at US Medical Centers. JAMA Netw Open [Internet]. 2021 [cited 2025 Feb 15];4(3):e210417. Available from:

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33666657/>

21. Fadel Yosif AS, Eltayeb Blado GK, Eltayeb MAB, Shamina NA, Ahmed Abdalaziz MA, Osman A. Multiplex Polymerase Chain Reaction (PCR) and conventional methods for diagnosing ventilator-associated pneumonia in icu settings: A systematic review. Cureus [Internet]. 2025 [cited 2025 Feb 15];17(10):e94852. Available from:

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/41262840/>

22. de Albuquerque Pessoa dos Santos Y, Tomazini BM, Dos Santos MHC, de Queiroz EL, Pastore Júnior L, Costa ELV, da Silva Ramos FJ. Impact of syndromic molecular diagnostics on antimicrobial adequacy and time to therapy in critically ill patients with pneumonia: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. Crit Care [Internet]. 2025 [cited 2025 Nov 15];29(1):379. Available from:

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/40847360/>