

2^{as} Jornadas de Investigación HCUCH *Investigación en torno al Covid-19*

La pandemia Covid-19 detuvo la vida rutinaria del Hospital Clínico a partir de mediados de marzo. El quehacer docente asistencial fue interrumpido y la presión asistencial de la pandemia obligó a transformar la infraestructura, aumentando muy significativamente las camas críticas (UCI e Intermedio), redistribuyendo personal clínico y suspendiendo la actividad quirúrgica electiva. De esta forma se implementaron protocolos especiales bajo un ambiente de cuidado para todo el personal y de atención especializada a pacientes muy graves.

En este escenario, nuestro hospital universitario vio también una oportunidad académica para desarrollar investigaciones clínicas y básico-clínicas relacionadas con la crisis, integrando académicos de diferentes áreas y orígenes.

Estas Segundas Jornadas de Investigación reúnen una breve muestra de los proyectos en curso, todos extremadamente interesantes, que destacan la irrenunciable característica universitaria de nuestra institución.

A continuación, encontrarán los resúmenes de los proyectos presentados los días 6, 9 y 13 de noviembre, en temas de inmunología, inteligencia artificial en telemedicina y manejo del paciente crítico Covid-19. Además, dos presentaciones de invitados extranjeros, quienes no nos hablaron de proyectos específicos, sino que trataron de transmitirnos la experiencia que tienen desde sus disciplinas y países.

La presentación “El intercambio de datos como un factor crítico de éxito para aplicaciones de inteligencia artificial” estuvo a cargo del Dr. Christian Fegeler del Instituto MOLIT para la Medicina Personalizada, perteneciente al Departamento de Ciencias de la Computación y Economía de la Universidad de Heilbronn, Alemania. El Dr. Fegeler nos mostró los desafíos a los que se enfrenta el desarrollo de la inteligencia artificial (IA) en el cuidado de la salud, siendo los datos el contexto en el que estos son obtenidos y el aprendizaje continuo, las claves para su aplicación exitosa en la atención de salud personalizada, donde el proceso científico involucrado no debe entenderse como una máquina que entrega un resultado/producto, sino como un ciclo que se inicia con la integración de información del paciente para la generación de una solución. Luego, la solución es aplicada al problema de salud y sus resultados entregan nuevo conocimiento/información al algoritmo para su mejora. Así se constituye un ciclo continuo con un flujo de información permanente. En Alemania, iniciaron el año 2017 la iniciativa gubernamental Medical Informatics, destinada a crear una plataforma para la investigación clínica de intercambio de datos distribuidos y con una oficina de coordinación común. Actualmente, cuentan con 33 centros

de integración de datos albergados en hospitales universitarios en todo el país y han podido crear una plataforma para la investigación en Covid-19. Finalmente, el Dr. Fegeler nos transmitió la importancia de valorar la gran potencialidad que tiene la aplicación de IA a la práctica médica y que lo primero es iniciar con un trabajo coordinado para crear una red de intercambio e integración de datos de buena calidad que permita vencer el desafío.

Por su parte, las Dras. Giuseppina Liuzzi y Laura Vincenzi del Instituto Nazionale Malattie Infettive Lazzaro Spallanzani, nos presentaron la “Experiencia en pandemia Covid-19 en Italia”, donde analizaron el comportamiento de la pandemia en primera y segunda ola de contagios que están viviendo en Europa. En la primera, la población que se contagió fue de edad superior a los 50 años y actualmente, en la segunda ola, se muestra un porcentaje dominante de contagios en la población inferior a los 50 años. Además, destacaron el comportamiento territorial de la segunda ola, reportándose la infección en toda Italia, a diferencia de la primera que sólo estaba concentrada en el norte del país. Por último, señalaron que en Italia han logrado establecer protocolos de cuidado y tratamientos para el paciente hospitalizado con Covid-19 que les han dado muy buenos resultados y que la población está consultando más tempranamente ante síntomas, lo que en su conjunto ha contribuido a la reducción de la mortalidad.

Prof. Dr. Cristián S. Miranda V.
Director Académico
Hospital Clínico Universidad de Chile

A continuación les presentamos una síntesis de los 12 proyectos presentados durante estas 2^{as} Jornadas de Investigación Hospital Clínico Universidad de Chile, los que actualmente están disponibles en nuestra cuenta institucional “redclinica” de YouTube.

MÓDULO SISTEMA INMUNE Y COVID-19

6 NOVIEMBRE 2020

RECOLECCIÓN DE PLASMA CONVALECIENTE INMUNE DE PACIENTES RECUPERADOS DE COVID-19 Y USO CLÍNICO EN PACIENTES GRAVES CON EL FIN DE REDUCIR MORBIMORTALIDAD

Milton Larrondo (IP), Rodrigo Cornejo, Julia Guerrero, Cecilia Luengo, Mario Luppi, M. Antonieta Guzmán, Alejandro Afani, Carla Bastías, Valeria Palma, Marcia Guajardo, M. Gabriela Muñoz, Alda Cembrano, Cecilia Urrea, José López, Antonio Luzzi
Financiamiento: Concurso de investigación PrEmier Sofofa Hub

El 11 de marzo de 2020 la OMS caracterizó la infección por SARS-CoV-2 como una pandemia y que en los últimos 10 meses se ha extendido a todo el mundo. En la actualidad no existe tratamiento antiviral establecido y la posibilidad de vacunas es aún lejana. El uso de la inmunoterapia pasiva, el plasma inmune de pacientes convalcientes ha sido aplicado en terapia de diversas infecciones hace más de un siglo. La administración de anticuerpos neutralizantes (plasma inmune) precozmente en transcurso de la infección, reducirá carga viral y evitará progresión a etapa proinflamatoria con desarrollo de neumonía grave, SDRA y eventual muerte del paciente. El objetivo de este protocolo será establecer los procesos de recolección de plasma de sujetos convalcientes y con alta respuesta de anticuerpos IgG para proteína espiga (S1 RBD); el uso del plasma de acuerdo a las características de los pacientes y el monitoreo a corto plazo de los pacientes tratados, registrando variables de respuesta (resultados). Además, de acuerdo a los avances científicos a la fecha se ha considerado redefinir los criterios de inclusión iniciales que hoy se consideran tardíos y no han demostrado efectividad de la terapia en estudios controlados y randomizados.

CARACTERIZACIÓN DE LA INMUNIDAD PROTECTORA EN PACIENTES CON COVID-19

Mercedes López, María Rosa Bono, Fabiola Osorio, Paulina García, Fabián Tempio, Leonardo Vargas, Valeska Simón, Macarena Varas, Marcela Hermoso, Rodrigo Naves, Verónica Rojas, Marcia Guajardo, Eduardo Tobar, Macarena Varas, Faustino Alonso, Flavio Salazar, Milton Larrondo, Glauben Landskron, Camila Fuentes, Jorge Ibáñez y Servicio de Inmunología HCUCH

Financiamiento: Fondo Covid-19, ANID

Covid-19 es una enfermedad producida por el virus SARS-CoV-2 que puede generar una enfermedad muy severa en humanos. Los parámetros inmunes indicativos del grado de severidad y del tipo de inmunidad protectora generada en pacientes infectados son en parte desconocidos. Más aún, se desconoce si los pacientes recuperados desarrollan memoria inmunológica que los proteja de una reinfección. En este proyecto, evaluaremos la dinámica de la respuesta inmune protectora generada contra SARS-CoV-2 en 160 pacientes chilenos con distintas formas de presentación de Covid-19, reclutados en una red de centros clínicos de Santiago, Coquimbo y Punta Arenas. Este proyecto tiene como eje central el desarrollo de un estudio clínico piloto, cuyo objetivo es estudiar la dinámica de la respuesta inmune generada en pacientes chilenos infectados con SARS-CoV-2. Para ello, proponemos reclutar a 160 pacientes Covid-19 que serán divididos en cinco grupos experimentales: Grupo I: Sano; Grupo II: Covid-19 (+) asintomáticos; Grupo III Covid-19 (+) sintomáticos leves (manejo domiciliario); Grupo IV: Covid-19 (+) sintomáticos severos (manejo hospitalario); Grupo V: Covid-19 (+) recuperados. A pacientes y controles se les tomará muestras de sangre para realizar: 1) Análisis de diversidad celular inmune (monocitos, neutrófilos, células dendríticas, eosinófilos, linfocitos T y linfocitos B del tipo naïve, efector y memoria) en sangre a través de citometría de flujo multiparamétrica; 2) Análisis del proceso inflamatorio y respuesta inmune innata en pacientes con Covid-19 (citoquinas IL-6, TNF- α , IL-1 β , IL-12, IL-18) en plasma por citometría de flujo (*cytometric bead array*). Análisis de marcadores adicionales de inflamación e infección por qPCR de PBMC; 3) Análisis de funcionalidad y polaridad de linfocitos T en PBMC: producción de citoquinas, señalización y exhaustividad mediante citometría de flujo y multiplex; 4) Evaluación de los títulos y calidad de los anticuerpos (anticuerpos neutralizantes) generados contra SARS-CoV-2 con un test de ELISA desarrollado en este proyecto. Las proteínas Nucleocapside y Spike de SARS-CoV-2 se usarán como antígenos para desarrollar el test de ELISA. Los ensayos con muestras de pacientes Covid-19 se realizarán en laboratorios BSL-2 de la Facultad de Medicina de la U. de Chile. Estos datos obtenidos serán almacenados con todos los estándares de seguridad y privacidad en repositorios que quedarán a disposición de toda la comunidad. Esta estrategia nos permitirá conocer detalladamente la dinámica inmunológica y el desarrollo de memoria inmunológica en pacientes con Covid-19. Estos resultados ayudarán al diseño y aplicación de terapias contra SARS-CoV-2, tales como el uso de plasma convaleciente, anticuerpos monoclonales o diseño y aplicación de nuevas vacunas. Adicionalmente, este conocimiento ayudará a fortalecer políticas epidemiológicas y de salud en la actual pandemia. Finalmente, estableceremos las bases para la creación de capacidades permanentes para el país mediante la articulación de una plataforma de conocimiento inmunológico a nivel nacional que cuente con experiencia académica y logística de frontera para el seguimiento y vigilancia de nuevas pandemias.

VACUNAS COVID-19: PROYECTOS EN DESARROLLO EN LA UNIVERSIDAD DE CHILE

Dr. Miguel O’Ryan

Patrocinado por Janssen/Oxford-Astrazeneca/Sinovac

Con fecha 3 de noviembre de 2020 en la página de la OMS se reportan 47 vacunas candidatas en diferentes fases de evaluación clínica. Dentro de aquéllas que se encuentran en la fase más avanzada, fase III, se encuentran las basadas en SARS-CoV-2 inactivado, provenientes de productores chinos, por ejemplo, Sinovac. Otras se basan en la plataforma que utiliza vectores virales no replicantes, como lo son las vacunas de la Universidad de Oxford/Astrazeneca, Janssen Pharmaceutical Companies, CanSino Biological Inc. y Gamaleya Research Institute. La tercera plataforma se basa en el uso de subunidad proteica de coronavirus del laboratorio Novavax, que tiene, muy interesantemente, agregada una matriz proveniente del quillay (producción chilena). Las vacunas más avanzadas en su desarrollo clínico con entre 30 y 45 mil personas enroladas en EEUU son las vacunas de Moderna y de Pfizer que están basadas en el uso de RNA de coronavirus incluido dentro de una nanopartícula lipídica. En estadios preclínicos, hay registro de otras 155 vacunas candidatas, por lo cual podemos concluir que las vacunas que pasarán a estudios clínicos seguirán aumentando día a día. En Chile, para poder abarcar el desafío de realizar ensayos clínicos, se conformó un consorcio de más de 10 universidades con más de 30 investigadores clínicos. Así, para el caso de la vacuna de Sinovac (virus inactivado, 2 dosis) participa el Dr. Alejandro Afani en el Hospital Clínico Universidad de Chile, en un trabajo conjunto con la Universidad Católica (se iniciarán los ensayos clínicos dentro de noviembre 2020). Por otro lado, se encuentra el estudio de Oxford-AstraZeneca (vector viral no replicante, 2 dosis), donde participan de la U. Chile la Dra. María Elena Santolaya y el Dr. Sergio Vargas. En el estudio de CanSino participará la Universidad de la Frontera a cargo del Dr. Fernando Lanás junto a otras instituciones del sur de Chile y de la Región Metropolitana. Por su parte, en el estudio de la vacuna Janssen (vector viral no replicante, 1 dosis), liderado por el Dr. O’Ryan, participa 1 CESFAM de Colina, 1 CESFAM de San Bernardo y el Hospital Exequiel González Cortés y se proyecta enrolar hasta 1.000 voluntarios en 2-3 meses (ya en curso). También se destaca que investigadores de la Facultad de Medicina de la U. Chile, entre ellos, Claudia Cortés, están trabajando arduamente con el Imperial College London para estudiar la posibilidad de participar en el estudio fase 3 de una vacuna de RNA, lo que se podría concretar a principios del próximo año. A la luz de los resultados que se obtengan de los estudios en curso, se podrían generar nuevas iniciativas, las que deberán abordarse en conjunto con los desafíos de implementación que presenten las futuras vacunas que pudieran estar disponibles durante el 2021.

MÓDULO INTELIGENCIA ARTIFICIAL EN TELEMEDICINA

9 NOVIEMBRE 2020

INTELIGENCIA ARTIFICIAL PARA LA DETECCIÓN Y SEGUIMIENTO DE DIFICULTAD RESPIRATORIA EN POBLACIÓN DE RIESGO COVID-19 USANDO LA RED TELEFÓNICA

Néstor Becerra (IP), Laura Mendoza, Cesar Azurdía, Claudio Estévez, Sandra Céspedes, Mauricio Ruiz, Paula Horta

Financiamiento: Fondo Covid-19, ANID

Uno de los síntomas en los pacientes Covid-19 antes de entrar en estado crítico es la dificultad para respirar. Además, hay una serie de enfermedades pulmonares y extrapulmonares que también suelen manifestarse mediante la dificultad respiratoria y que aumentan el riesgo de complicaciones o muerte en pacientes Covid-19. Las enfermedades pulmonares, en particular, tienen una componente estacional porque se agravan durante el invierno, lo que representa un riesgo adicional. También pueden ser consecuencia de la contaminación en ambientes laborales o en las zonas de sacrificio. Por otro lado, la red telefónica en general y la red celular en particular, ofrecen una gran capilaridad, cubriendo prácticamente todos los rincones de Chile. Dicho esto, la detección y seguimiento de la dificultad respiratoria de pacientes de riesgo, usando la red telefónica ofrece una oportunidad de limitar los efectos de la pandemia con alcances positivos más allá de la actual contingencia. El objetivo de este proyecto es detectar y hacer seguimiento automático de población con dificultad respiratoria, investigando y aplicando técnicas de inteligencia artificial al análisis de la señal de voz a través de la red telefónica, fija y celular. Se utilizarán métodos avanzados de “machine learning” para analizar la señal de voz, de modo a detectar patrones de dificultad respiratoria. Finalmente, exploraremos el uso de la georreferenciación como información adicional para el control de la pandemia.

ROBÓTICA APLICADA A SALUD MENTAL DE PACIENTES CON COVID-19: PUDÚ EL PRIMER ROBOT SOCIAL CHILENO EN CONTEXTO HOSPITALARIO

Veronica Vargas-Araya (IP), Mauricio Salazar, Javier Ruiz

Financiamiento: Gestionado con el aporte del propio equipo, de la Universidad de Chile y empresas privadas del área farmacéutica

En el contexto intrahospitalario y durante el inicio de la pandemia por Covid-19, un equipo multidisciplinario, convocado por la psicointensivista Verónica Vargas de la Unidad de Paciente Crítico del HCUCH, se enfrentó a la problemática: 1) Un aumento de las necesidades de atención de salud mental y emocional por las condiciones de aislamiento y estadías prolongadas; 2) la creciente necesidad de racionalizar los elementos de protección personal (EPP) por su inminente escasez, de la mano con el excesivo consumo de plástico no reutilizable y 3) la necesidad de mantener una atención de salud mental de calidad, oportuna y efectiva, a pesar de las limitaciones existentes en tiempos de pandemia. Frente a ese escenario, decidieron emprender en el ámbito de la tecnologización de los procesos clínicos para mantener una atención segura y de calidad. Considerando la vasta evidencia mundial de la efectividad de la aplicación de robótica en salud y la posibilidad de realizar atención remota validada por el MINSAL para psicología (Res. 204 marzo 2020), es que el equipo se propuso implementar en Chile el primer robot social teleoperado para la atención remota (teleasistencia) de pacientes hospitalizados en contexto de aislamiento. La metodología de trabajo consistió en articular las capacidades existentes en el equipo, el Dr. Salazar contribuyó con su experiencia en el proyecto de Teleneurología realizado en el Hospital San Juan de Dios (HSJD), Javier Ruiz del Solar (Centro Avanzado de Tecnología para la Minería, AMTC, Facultad de Ciencias Físicas y Matemáticas UCH) por su parte, aportó el conocimiento específico para la creación del robot, el cual se basó en un prototipo existente que requirió la adaptación para su uso en un ambiente intrahospitalario. En 2 meses de trabajo con 2 sesiones de evaluación del prototipo con el apoyo del Comité de Infecciones Intrahospitalarias Asociadas a la Atención de Salud (IAAS) HCUCH, de la EU Verónica Rojas con su experiencia en humanización de la atención y un grupo de alumnos de pre y postgrado, se logró la primera evaluación piloto a una paciente. Luego de realizar ajustes de protocolo, se inició la operación formal del robot en la teleasistencia de pacientes hospitalizados. El robot desarrollado, llamado Pudú, es el primero en su clase, ya que está especialmente diseñado e implementado para su uso en ambiente intrahospitalario y es teleoperado por el profesional tratante, permitiendo la teleasistencia. Sus características son: tamaño adecuado para su desplazamiento independiente por una unidad asistencial; es operado mediante joystick con un alcance de 40 mt; es completamente higienizable; evalúa el entorno para prevenir choques (frena y se detiene); es compatible para la realización de videollamadas; posee un brazo inclinable para adaptarse al paciente y cuenta con un protocolo para su utilización que considera además de aspectos logísticos de funcionamiento, una normativa ética y de protección de la privacidad. Pudú: 1) fortalece la atención de salud médica y de apoyo en el paciente aislado; 2) potencia el encuentro con la familia; 3) el teleoperador no requiere usar EPPs y disminuye su probabilidad de contagio. Hasta la fecha, Pudú ha posibilitado la realización de 538 atenciones, entre ellas: sesiones de teleasistencia psicológica, de vinculación familiar y de evaluación médica en los dos centros participantes HCUCH y HSJD. La aceptación por parte de los pacientes ha sido del 100% y un 63% de ellos ha solicitado un reencuentro con Pudú. Por último, destacar que la utilización de Pudú ha generado una reducción en el uso de 1.006 EPP completas, las que equivalen a 351 kilos de plástico no reutilizable aproximadamente.

IA-TRAD CHILE: INTELIGENCIA ARTIFICIAL PARA APOYO DIAGNÓSTICO Y PROCESOS DE ATENCIÓN EN RADIOLOGÍA Y TELE-RADIOLOGÍA CLÍNICA

Steffen Härtel, Gonzalo Pereira, Camilo G. Sotomayor, Rodrigo Cornejo, Víctor Castañeda, Guillermo Cabrera, Constanza Vásquez.

Financiamiento: Fondo Covid-19, ANID

La integración de tecnologías de las ciencias de la computación y de los sistemas de comunicación, como la inteligencia artificial (IA) y la teleradiología, en el campo de la radiología tienen un impacto creciente en la disponibilidad y acceso de exámenes imagenológicos, en la práctica médica y de especialidad, en el desarrollo e implementación del conocimiento y en la coordinación de éstos con mecanismos de respuesta internacional a la pandemia. Estudios internacionales recientes han reportado un exitoso uso de IA, utilizando modelos Deep Learning (DL) en el análisis de radiografías (Rx) y tomografías computarizadas (TC) de tórax. Se anticipa una rápida tendencia al amplio uso de modelos de IA entrenados con el uso de datos clínicos y epidemiológicos ajenos al contexto nacional, sin antelación de estudios que permitan evaluar a priori, validar y monitorear continuamente la calidad, seguridad y rendimiento de su aplicación en el análisis de exámenes imagenológicos de pacientes chilenos. A esto se suman las interrogantes respecto del valor clínico, racionalidad y costo-efectividad de los exámenes imagenológicos en la evaluación diagnóstica, de gravedad y pronóstica de pacientes Covid-19. Por último, el uso de datos clínicos y de laboratorio para mejorar el entrenamiento de modelos predictivos con inteligencia artificial en pacientes COVID-19 ha sido escasamente explorado en la literatura. IA-TRad Chile es un proyecto multidisciplinario y colaborativo entre el Departamento de Radiología del Hospital Clínico Universidad de Chile (HCUCH), la Facultad de Ingeniería de la Universidad de Concepción y el Departamento de Tecnología Médica y el Centro de Informática Médica y Telemedicina (CIMT) de la Facultad de Medicina de la Universidad de Chile, que tiene por objetivo proveer evidencia para responder las inquietudes planteadas anteriormente mediante una estrategia flexible, dinámica y digital de desarrollo e implementación de tecnologías de IA en el servicio de radiología/tele-radiología del HCUCH. Para lograr lo anterior, el proyecto contempla la realización de las siguientes etapas: (i) Recolección, etiquetado, segmentación y almacenamiento de exámenes imagenológicos y su respectiva metadatos, así como también de datos clínicos y de laboratorio (pseudononimizados según estándares internacionales) de pacientes Covid-19. (ii) Análisis comparativo entre las imágenes de Rx y TC de tórax de pacientes Covid-19 del HCUCH y las de base de datos públicas internacionales. (iii) Validación de modelos DL de valor pronóstico en base a las características del compromiso pulmonar e investigación de la asociación de hallazgos imagenológicos, datos clínicos y de laboratorio con la evolución clínica de pacientes Covid-19. (iv) Valorización de la eficacia/eficiencia de modelos DL en procesos de informes radiológicos y de apoyo a la decisión clínica. (v) Validación clínica inicial de modelos DL en la práctica médica en el contexto clínico y epidemiológico chileno (HCUCH).

MÓDULO MANEJO DEL PACIENTE CRÍTICO CON COVID-19

13 NOVIEMBRE 2020

COHORTE CHILENA DE ECMO EN COVID-19. UN TRABAJO COORDINADO POR LA COMISIÓN NACIONAL ECMO-MINSAL

Rodrigo Cornejo (IP), Rodrigo Díaz (IP), Jerónimo Graf, José M. Zambrano, Carolina Ruiz Juan A. Espinoza, Pablo A. Salazar, Juan C. Bahamondes, Luis B. Castillo, Abraham IJ Gajardo, Andrés Kursbaum, Leonila L. Ferreira, Josefa Valenzuela, Roberto E. Castillo, Rodrigo A. Pérez-Araos, Marcela Bravo, Andrés F. Aquevedo, Mauricio G. González, Rodrigo Pereira, Leandro Ortega, César Santis, Paula A. Fernández, Vilma Cortés

Sin financiamiento

El síndrome de distrés respiratorio agudo (SDRA) grave asociado a Covid-19, refractario al soporte convencional ha sido manejado con oxigenación por membrana extracorpórea (ECMO). La asignación de este apoyo extraordinario se ve obstaculizada por la limitación de recursos, la difícil toma de decisiones clínicas y la logística del transporte. Nuestro objetivo es describir una cohorte chilena de pacientes Covid-19 manejados con ECMO, coordinada por la Comisión Nacional Asesora de ECMO para Adultos. MÉTODOS: Estudio de cohorte histórico de pacientes COVID-19 asignados a uno de los 13 centros de ECMO según protocolo nacional, entre el 3 de marzo y el 31 de agosto 2020, que cuenta con aprobación de Comité de Ética del Hospital Clínico Universidad de Chile. Se recolectaron características preespecificadas de los pacientes. El seguimiento fue censurado el 3 de octubre de 2020 para que cada paciente tuviera al menos 30 días de observación. El desenlace primario fue la mortalidad hospitalaria. Los desenlaces secundarios fueron las complicaciones asociadas con ECMO y la duración de la estadía hospitalaria. Se realizaron modelos de Cox no ajustados para explorar los factores de riesgo de mortalidad hospitalaria. RESULTADOS: Se incluyeron 85 de los 94 pacientes con SDRA grave asociado a COVID-19 apoyados con ECMO en el periodo (uno de los centros desistió de participar): la mediana de edad fue de 48 [41-55] años, el 83% eran hombres y el 42% eran obesos. La ventilación en prono se utilizó en el 91,8% de los pacientes antes de la canulación. La puntuación SOFA fue de 10 [7-12] puntos, el tiempo transcurrido entre la intubación y la canulación fue de 5 [2-7] días, la relación PaO₂: FiO₂ fue de 83 [64-110] mmHg y el

16,5% recibió ECMO por acidosis respiratoria refractaria. Las principales complicaciones fueron infecciones (70.6%), hemorragias (41%) y eventos tromboembólicos (22%); 43 pacientes fueron dados de alta con vida, 11 todavía estaban en ECMO y 32 habían fallecido. Dos pacientes que recibieron trasplante de doble pulmón estaban vivos y fuera de la UCI al momento de la censura. La estadía hospitalaria fue de 51 [28-68] días. La mortalidad de los pacientes canulados después de 10 días de ventilación mecánica no fue diferente de la de los pacientes canulados antes. Una puntuación SOFA más alta (> 11 puntos), RESP score <2, baja saturación de oxígeno y menor distensibilidad del sistema respiratorio al momento de inicio del ECMO, se asociaron con un aumento de la mortalidad. **CONCLUSIÓN:** En esta cohorte de pacientes con Covid-19 soportados con ECMO, bajo coordinación de la Comisión Nacional Asesora de ECMO para Adultos, más del 50% de los pacientes fue dado de alta con vida y la mortalidad fue inferior al 40%. Las infecciones fueron la complicación más frecuente, pero no incrementaron la mortalidad. Adicionalmente, nuestros resultados sugieren una reevaluación del límite del tiempo de ventilación mecánica antes de descartar el soporte con ECMO.

ESTUDIO MULTICÉNTRICO DELIRIUM COVID-19

Verónica Rojas, Eduardo Tobar

Sponsors: Critical Illness, Brain Dysfunction and Survivorship (CIBS) Center, perteneciente a Vanderbilt University Medical Center y Proyecto Internacional Humanizando los Cuidados Intensivos

Antecedentes: la infección por SARS-CoV-2 se conoció en diciembre del 2019 en Wuhan, China, y es el responsable de una evolución pandémica desde el 11 de marzo de 2020. La principal presentación clínica que requiere hospitalización es la de neumonía atípica, la cual puede requerir manejo en cuidados intensivos en un 27%, de los cuales un 67% progresa a síndrome de dificultad respiratoria aguda (67%), asociándose a una alta mortalidad. En los pacientes críticos el delirium es de alta prevalencia y se asocia a peores resultados cognitivos y funcionales en el largo plazo. Hasta la fecha no existen reportes de esta patología en Covid-19 y se estima que por las características de la enfermedad grave, asociada a hipoxemia, inflamación, restricciones de visitas y aislamiento, así como modificaciones en las prácticas habituales de la sedación y analgesia, podrían ser factores que aumenten el riesgo a presentar delirium. **Objetivo:** reportar la prevalencia del delirium en pacientes Covid-19 en la Unidad de Cuidados Intensivos, morbimortalidad y factores pronósticos. **Metodología:** estudio de cohorte observacional retrospectivo multicéntrico internacional. Incluyó adultos ≥ 18 años ingresados en las UCI participantes hasta el 28 de abril 2020 con infección por SARS-CoV-2. (Total reclutados: 2.088 pacientes). **Resultados:** los principales factores predictores de delirium son el uso de benzodiacepinas en infusión y ausencia de visitas de familiares.

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y RIESGO DE MUERTE INTRAHOSPITALARIA DURANTE LOS PRIMEROS 100 DÍAS DE LA PANDEMIA COVID-19 EN CHILE

Francisco González (IP), Fabián Miranda, Sebastián Chávez, Dannette Guíñez, María Alejandra Cerda, Natalia Sarmiento, Fernando Ihl, Ariane Hernández, Roberto Brito

Iniciativa del Servicio de Medicina Interna, HCUCH (proyecto sin financiamiento)

Introducción: existe una necesidad urgente de información precisa y en tiempo real sobre las características y manifestaciones clínicas de una amplia gama de pacientes y su pronóstico. Hasta ahora, la población latinoamericana ha sido subreportada. Además, se desconoce si la combinación de factores de riesgo desde una perspectiva clínica permite estimar adecuadamente el riesgo de mortalidad en estos pacientes. **Métodos:** cohorte prospectiva de pacientes adultos consecutivos con Covid-19 durante los primeros 100 días de pandemia por SARS-CoV-2. El desenlace primario fue la mortalidad intrahospitalaria. Los resultados secundarios incluyeron el apoyo respiratorio entregado y los tratamientos farmacológicos, entre otros. Al combinar la presencia o ausencia de alta carga de morbilidad previa (índice modificado de Charlson ≥ 5 y/o la presencia de enfermedad respiratoria crónica avanzada) y falla respiratoria severa al ingreso (PaO₂/FiO₂ <200), obtuvimos 4 grupos de factores de riesgo combinados clínicamente relevantes. Usamos modelos de regresión de Cox para explorar el efecto de estos grupos predefinidos sobre el resultado primario. **Resultados:** incluimos 395 pacientes con una mediana de edad de 61 años. 62,8% de los pacientes eran hombres y el 40,1% tenía un índice de comorbilidad de Charlson modificado elevado (ICCM) ≥ 5 . La mediana de SOFA fue de 3 (RIC 2 - 4). El 34,9% utilizó cánula nasal de alto flujo, 17,5% recibió ventilación mecánica invasiva y 50.1% requirió ingreso a unidad de paciente crítico. El desenlace primario se produjo en 58 pacientes (14,68%). En el análisis multivariado, ICCM ≥ 5 , relación PaO₂ / FiO₂ ≤ 200 , perfusión anormal y enfermedad respiratoria crónica avanzada fueron factores de riesgo importantes de mortalidad hospitalaria (p <0,05). Para los 4 grupos derivados de la combinación de carga de morbilidad previa y severidad del episodio agudo, obtuvimos HR de mortalidad de 36.1 en el grupo de alto riesgo, 20.6 en el grupo con comorbilidad elevada con episodio no severo y 6.5 para el grupo con episodio severo sin comorbilidad relevante, al compararlos con el grupo de bajo riesgo (p <0.05). **Conclusiones:** presentamos una de las primeras cohortes latinoamericanas de pacientes con Covid-19. Combinando la carga de enfermedades crónicas y la gravedad de la enfermedad al ingreso, se identificó adecuadamente a los pacientes con alto, medio y bajo riesgo de mortalidad intrahospitalaria.

CAMBIOS DE CORTO Y MEDIANO PLAZO DE LA CAPACIDAD FUNCIONAL Y DESEMPEÑO DE PACIENTES CON NEUMONÍA POR COVID-19

Eusebio Bravo (IP), Gonzalo Rivera, Rodrigo Torres, Gonzalo Pino, Paula Horta, Leandra Soto, Sebastián Gallegos, Laura Mendoza, Homero Puppo, Carolina Iturriaga, Natalia Gatinni, Cristián Kamisato, Román Alarcón, Rocío Navarro

Financiamiento: Concurso HCUCH "Problemas Prioritarios de salud, Covid-19"

Considerando los reportes iniciales de la enfermedad producida por coronavirus (Covid-19), es necesario determinar los efectos en la capacidad funcional de los pacientes al momento del alta y con posterioridad a ella. Conocer estas variables nos entrega información importante acerca del impacto de la enfermedad en el funcionamiento y discapacidad de las personas posterior al cuadro agudo y al mismo tiempo aporta resultados confiables a las distintas autoridades para planificar las intervenciones correspondientes. El objetivo de este proyecto es realizar una valoración prospectiva del funcionamiento a nivel de tareas y actividades y de la participación de sujetos que han sufrido las consecuencias de Covid-19. Así, se propone describir los cambios al alta, corto y mediano plazo de la capacidad funcional física y el desempeño durante actividades de participación de pacientes con neumonía por Covid-19 y las variables clínicas y sociodemográficas con los cuales se correlaciona. Así, testamos la hipótesis que posterior a la hospitalización por Covid-19 las personas presentan un empeoramiento de su capacidad funcional al alta comparado con los niveles de referencia esperados, la cual se mantiene alterada durante los primeros 3 meses, acompañándose de bajos niveles de capacidad física y una alteración del desempeño en su participación.

ASOCIACIÓN DE BIOMARCADORES DE DAÑO ENDOTELIAL Y ANGIOGÉNESIS CON MORBIMORTALIDAD EN LA INFECCIÓN POR SARS-COV-2

Felipe Maldonado (IP), Mónica Cáceres, Oscar Cerda, Carlos Romero, Nicolas Valls, Catalina Valdés

Financiamiento: Concurso HCUCH "Problemas Prioritarios de salud, Covid-19"

La enfermedad grave por SARS-CoV-2 presenta importantes cambios a nivel vascular. El tejido pulmonar muestra un daño endotelial con presencia de trombosis vascular, microangiopatía y oclusión de capilares alveolares y, por último, angiogénesis intususceptiva. El fenómeno de angiogénesis englobaría la enfermedad y podría explicar la disfunción micro circulatoria sistémica. Hipotesis: La presencia de marcadores de daño endotelial y angiogénesis identifica a pacientes en riesgo de desarrollar eventos cardiovasculares por la infección de SARS-CoV-2. Objetivo: Relacionar la presencia de dichos biomarcadores con complicaciones cardiovasculares mayores en pacientes infectados por SARS-CoV-2. Este estudio prospectivo observacional se encuentra aprobado por el Comité de Ética del Hospital Clínico Universidad de Chile y registrado en www.clinicaltrials.gov (ref: NCT04609332). Se reclutarán 40 pacientes con indicación de apoyo ventilatorio. Se recolectará una muestra sanguínea durante las primeras 24, la que se repetirá a los 10 días. Se analizarán niveles de Syndecan-1, trombosmodulina y marcadores de angiogénesis (ANG-2, FGF basic, HGF, IL-8, PDGF-BB, TIMP-1, TIMP-2, TNF y VEGF). El resultado compuesto de complicaciones cardiovasculares mayores será definido por los pacientes que presenten eventos cardiovasculares y muerte al mes y a los 3 meses. La asociación entre elevación de biomarcadores y resultados se realizará con curvas ROC y análisis de sobrevida de Cox.

APARICIÓN DE UN NUEVO HAPLOTIPO SARS-COV-2 CON FITNESS EVOLUTIVO EN LA REGIÓN SUBANTÁRTICA

Marcelo A. Navarrete (IP), Jorge González, Jacqueline Aldridge, Marco Montes de Oca, Mónica Pinto, Roberto Uribe-Paredes, Jose Fernández, Diego Álvarez, Hermy Álvarez, Thomas Weitzel, Sergio Pantano, Alvaro Olivera Nappa, Rodrigo Muñoz

Iniciativa de la Universidad de Magallanes (proyecto sin financiamiento)

Se describe la aparición de un nuevo haplotipo de SARS-CoV-2 con cambios estructurales en la proteína Spike en una ecorregión remota subantártica aislada. Se realizó secuenciación de 48 muestras de SARS-CoV-2 de tres fases epidémicas descritas (3/2020 30/5, 31/5 a 25/7 y 26/7 a 10/10); 5.7 genomas/1000 casos. Se describe una mayor incidencia de casos durante primer y segundo período, pero menor uso de camas UPC ajustada por tasa en el tercer periodo ($p > 0.001$). El análisis filodinámico mostró una distribución distintiva de clades: primera fase Clade 20A (43.3%) y Clade 20C (56.6%), segunda fase Clade 20B (45.4%) y una tercera fase sólo Clade 20B (100%). Clade 20B se caracterizó por un haplotipo de 9 mutaciones (no descrito a la fecha), 2 de Spike (D614G, T307I) que desplazó a linajes anteriores. T307I presente en el 0.004% en las cepas reportadas. Se realizó además secuenciación por Sanger de 212 muestras en el tiempo de la T307I en 2 laboratorios distintos, confirmando lo descrito en forma previa. T307 se encuentra adyacente al NTD, como parte de la cadena S1 y ubicado en el mismo dominio que D614 con posibles cambios morfológicos, funcionales y epidemiológicos asociados.