

**Universidad Nacional Autónoma De México  
Facultad De Medicina  
División De Estudios De Posgrado**

**Secretaría de Salud de la Ciudad de México  
Dirección de Formación, Actualización Médica e Investigación**

**Curso Universitario de Especialización en Medicina Interna**

**Protocolo de Investigación**

**Índice de Oxigenación e Índice de Saturación de Oxígeno como Predictores de Mortalidad en  
Pacientes con Síndrome de Distrés Respiratorio Agudo asociado a COVID-19 (CARDS) y  
Ventilación Mecánica Invasiva.**

**Investigador Principal**

**Dra. Sandra Ivette Alba Cuevas**

**Para obtener el Grado de Especialista en Medicina Interna**

**Director de Tesis**

**Dra. Gabriela Olguín Contreras**

**Asesor Metodológico**

**Dr. Steven Napoleón Cuadra**



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

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

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

## **1. Antecedentes.**

### **Enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19).**

Los coronavirus (CoVs) son una extensa familia de virus que pueden causar enfermedad tanto en humanos como en animales, estos pertenecen a la familia Coronaviridae (subfamilia Coronavirinae) y en el humano son los responsables de infecciones respiratorias con una amplia variedad de síntomas, desde un resfriado común hasta enfermedades respiratorias severas como el Síndrome Respiratorio Agudo Grave (SARS por sus siglas en inglés) y el Síndrome Respiratorio de Oriente Medio (MERS por sus siglas en inglés) <sup>1</sup>.

Los coronavirus se han asociado con brotes de enfermedades en las últimas dos décadas, predominantemente en el este de Asia y en el Medio Oriente. Un nuevo coronavirus, causante de Síndrome de Distrés Respiratorio Agudo (SDRA) fue identificado el 12 de diciembre del año 2019 en la provincia de Hubei, en Wuhan, China, el cual representó una amenaza global y es el causante de la pandemia en curso en más de 200 países <sup>1</sup>.

El 11 de febrero del año 2020 la Organización Mundial de Salud (OMS) anunció el nombre oficial de la enfermedad como enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19) causada por un coronavirus recién descubierto, el síndrome respiratorio agudo severo coronavirus (SARS-CoV-2 por sus siglas en inglés).

La situación de salud mundial actual causada por el virus SARS-CoV-2 constituye el tercer brote de coronavirus en las últimas 2 décadas. Debido a la severidad del mismo y a su rápida expansión mundial, la OMS declaró emergencia de salud global el día 31 de enero del año 2020 y el día 11 de marzo del 2020, debido a la situación crítica mundial, se realizó la declaración de pandemia.

La infección por SARS-CoV-2 puede cursar de forma asintomática o bien con un amplio espectro de síntomas, desde síntomas respiratorios leves hasta cuadros de sepsis con falla multiorgánica. Los síntomas de inicio más común en la infección por SARS-CoV-2 lo constituyen la presencia de tos, fiebre, cefalea, mialgias, diarrea. La enfermedad severa comienza aproximadamente una semana posterior al inicio de los síntomas <sup>2</sup>.

En la actualidad, no existe medicamento efectivo para tratar la enfermedad COVID-19, aún continúan en estudio diversos fármacos a fin de probar su eficacia en la recuperación o disminución de mortalidad causada por el virus SARS-CoV-2.

Si bien ya existen vacunas disponibles <sup>3</sup>, su aplicación se ha priorizado para el personal de salud que brinda atención directa a pacientes con COVID-19 y se ha propuesto planes de vacunación a fin de inmunizar de manera escalonada a la población.

### **Cuadro Clínico de COVID-19:**

Como ya se mencionó previamente, la infección por SARS-CoV-2 tiene diferentes presentaciones clínicas, cursando desde portadores asintomáticos, cuadros leves, hasta una presentación clínica severa, o bien pacientes críticamente enfermos con requerimiento de atención médica en unidad de cuidados intensivos. A lo largo de la evolución de la pandemia y de la evidencia clínica mundial, se han establecido definiciones operacionales para determinar la severidad del cuadro clínico de

infección por SARS-CoV-2; a continuación, se presentan las definiciones descritas en la guía de los Institutos Nacionales de Salud (NIH por sus siglas en inglés) <sup>4</sup>.

- **Asintomático o infección presintomática:** personas con prueba positiva (mediante prueba de antígeno o prueba de amplificación de ácidos nucleicos) para infección por SARS-CoV-2 sin que presenten algún síntoma consistente con COVID-19.
- **Infección leve:** personas que presenten cualquiera de los síntomas de infección por SARS-CoV-2 (fiebre, tos, odinofagia, malestar general, cefalea, diarrea, anosmia, disgeusia, náusea) pero que no presenten disnea o alteración en los estudios de imagen torácica.
- **Infección moderada:** pacientes con evidencia clínica o imagenológica de compromiso de vías respiratorias inferiores, sin embargo, con saturación de oxígeno mediante pulsioximetría  $\geq 94\%$  con FiO<sub>2</sub> al 21% a nivel del mar.
- **Infección severa:** se ha definido como cuadro severo a aquel paciente que presenta disnea, frecuencia respiratoria mayor a 30 respiraciones por minuto, saturación de oxígeno mediante pulsioximetría menor a 94% a nivel del mar, con FiO<sub>2</sub> al 21%, una relación presión parcial arterial de oxígeno (PaO<sub>2</sub>) entre fracción inspirada de oxígeno (FiO<sub>2</sub>), también denominada como PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>, menor de 300 mm Hg o bien, la presencia de infiltrados en más del 50% del campo pulmonar en las primeras 24 a 48 horas del inicio de los síntomas.
- **Cuadro clínico crítico:** aproximadamente un 5% de los pacientes infectados desarrollarán un cuadro crítico, caracterizado por falla respiratoria, choque séptico y/o disfunción o falla orgánica múltiple<sup>5</sup>.

Resulta imprescindible mencionar que los criterios clínicos para cada categoría pueden sobreponerse ya que el estado clínico del paciente varía conforme la evolución de la enfermedad.

Se han establecido factores de riesgo y comorbilidades asociadas a un peor pronóstico clínico, dentro de los cuales podemos mencionar la edad avanzada, género masculino, raza (negra, hispánicos, asiáticos), comorbilidades como la hipertensión arterial, diabetes, enfermedad cardiovascular, enfermedad renal crónica, cáncer, entre otras. Se ha sugerido la presencia de factores genéticos asociados a peores desenlaces clínicos, como el tipo sanguíneo A, el cual predispone a una enfermedad más severa<sup>6</sup>.

### **Síndrome de Distrés Respiratorio Agudo (SDRA).**

El Síndrome de Distrés Respiratorio Agudo constituye una causa común de falla respiratoria en pacientes críticamente enfermos y se define como la presencia de edema pulmonar agudo no cardiogénico, hipoxemia y la necesidad de ventilación mecánica invasiva <sup>7</sup>.

Se caracteriza por un incremento en los cortocircuitos pulmonares, medidos a través de la relación entre la presión parcial arterial de oxígeno y la fracción inspirada de oxígeno. La característica principal la constituye la presencia de infiltrados alveolares-intersticiales bilaterales que no pueden ser explicados por sobrecarga hídrica. Sin embargo, existen algunas formas de SDRA que se presentan con hipoxemia severa sin la presencia clara de infiltrados pulmonares, un ejemplo de este caso lo constituye la infección causada por SARS-CoV-2 <sup>8</sup>.

El SDRA se presenta de manera predominante en el contexto de neumonía, sepsis, trauma severo, aunque existen otras etiologías menos frecuentes como la pancreatitis aguda, la lesión pulmonar aguda inducida por transfusión (TRALI por sus siglas en inglés) <sup>9</sup>, el síndrome de casi ahogamiento y

la lesión por reperfusión (posterior a resección pulmonar o bypass cardiopulmonar), por mencionar algunas. La incidencia mundial oscila alrededor del 10% de los pacientes críticamente enfermos. La mortalidad se reporta entre el 30-40% de los pacientes con esta entidad nosológica. Histopatológicamente se ha documentado la presencia de daño alveolar difuso, y mediante laboratorio, la acumulación en el espacio alveolar de líquido edematoso inflamatorio con alto contenido de proteínas <sup>7</sup>.

El diagnóstico se basa en la presencia de criterios clínicos, radiológicos y la presencia de un cociente PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> disminuido. En el año 2012, la Sociedad Europea de Medicina Crítica, avalada por la Sociedad Torácica Americana y la Sociedad de Medicina Crítica desarrollaron los criterios de Berlín (Tabla 1) a fin de establecer variables objetivas y confiables para la evaluación y diagnóstico del Síndrome de Distrés Respiratorio Agudo <sup>10</sup>. Durante este consenso se estableció de manera predominante la clasificación de severidad acorde al cociente PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>, de igual manera se determinó un tiempo específico para el desarrollo del SDRA y se estipuló la aplicación de al menos 5cm de H<sub>2</sub>O de Presión Positiva al Final de la Espiración (PEEP por sus siglas en inglés) <sup>11</sup>.

En el contexto pandémico actual, se ha documentado la presencia de SDRA sin claros infiltrados bilaterales, con un cociente PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> <200, lo que representa un shunt superior al 30%, probablemente secundario a afectación vascular. Esto podría ser explicado debido a un incremento de las resistencias vasculares pulmonares (RVP), lo que generaría un shunt de derecha a izquierda en el caso de un foramen oval permeable (FOP) o bien debido a una alteración en el reflejo de vasoconstricción pulmonar hipóxico (VPH). La activación del VPH es secundaria a un intento para redistribuir el flujo vascular a las zonas mejor ventiladas. No obstante, existen situaciones como infecciones víricas, que pueden alterar el reflejo VPH y agravar la hipoxemia. Es por esto que se ha propuesto el uso de fármacos vasoactivos como el óxido nítrico inhalado, y vasopresores con el objetivo de disminuir las RVP y el flujo a través del FOP, si este fuera el caso o bien para redistribuir el flujo a zonas mejor ventiladas si se sospecha una alteración del RVP <sup>8</sup>.

Como ya se mencionó, esta entidad es un síndrome, causada por una amplia variedad de condiciones, por lo que los pacientes con SDRA son heterogéneos. El desenlace clínico de los pacientes se encuentra determinado principalmente por la etiología del SDRA, sin embargo, existen otros factores determinantes como lo es la severidad del síndrome, el tratamiento establecido y la presencia de comorbilidades <sup>11</sup>.

**Tabla 1.** Criterios de Berlín para el Diagnóstico de Síndrome de Distrés Respiratorio Agudo

<b>Síndrome de Distrés Respiratorio Agudo</b>	
<b>Tiempo</b>	Ocurre dentro de 1 semana posterior a un insulto clínico conocido o aparición de síntomas respiratorios o empeoramiento de los preexistentes.

<b>Imagen Radiológica Torácica<sup>i</sup></b>	Opacidades bilaterales – no explicadas por derrame, colapso lobular/pulmonar o por nódulos pulmonares.
<b>Etiología del Edema</b>	Insuficiencia respiratoria no explicada por sobrecarga hídrica o insuficiencia cardíaca. (Se requiere evaluación objetiva como ecocardiograma a fin de excluir el edema hidrostático si no hay presente ningún factor de riesgo).
<b>Oxigenación<sup>ii</sup></b>	Hipoxemia aguda, definida como $PaO_2/FiO_2 < 300$ mmHg con $PEEP \geq 5$ $cmH_2O$ <sup>iii</sup> .
<b>Leve</b>	$PaO_2/FiO_2$ : 201 – 300 mmHg.
<b>Moderado</b>	$PaO_2/FiO_2$ : 101 – 200 mmHg.
<b>Severo</b>	$PaO_2/FiO_2$ : $\leq 100$ mmHg.

$FiO_2$ : fracción inspirada de oxígeno;  $PaO_2$ : presión parcial arterial de oxígeno; PEEP: presión positiva al final de la espiración.

<sup>i</sup> Radiografía de tórax o tomografía computada de tórax.

<sup>ii</sup> Si la altitud es mayor a 1000m, el factor de corrección debe ser calculado de la siguiente manera: [ $PaO_2/FiO_2 \times (\text{presión barométrica}/760)$ ]

<sup>iii</sup> PEEP puede ser administrado mediante ventilación mecánica no invasiva si la  $PaO_2/FiO_2$  se encuentra en la categoría Leve.

### **Síndrome de Distrés Respiratorio Agudo Asociado a COVID-19 (CARDS):**

Durante el inicio de la pandemia se describieron series de casos de pacientes en donde se observó hipoxemia severa a pesar de una distensibilidad o compliance pulmonar normal, este término se refiere a la relación entre el cambio de volumen del gas intrapulmonar y el incremento de presión. Este hallazgo, poco usual en SDRA habitual, impulsó a los investigadores a realizar estudios complementarios, gasometría arterial, tomografía de tórax, donde se objetivaron grandes shunts a pesar de pocos infiltrados en vidrio delustrado a nivel pulmonar, lo cual sugería una perfusión incrementada en áreas poco aireadas a nivel pulmonar.

Se documentó la no uniformidad en pacientes con COVID-19 que desarrollaban SDRA, por lo que se propusieron dos principales fenotipos: L y H. El fenotipo L (Low en inglés) se refiere a bajos niveles de elastancia, reclutabilidad y peso pulmonar, así como un índice ventilación/perfusión pulmonar bajo. El fenotipo H (High en inglés), lo contrario del fenotipo L, se refiere a niveles elevados de elastancia pulmonar, shunt de derecha a izquierda, incremento en el peso pulmonar y en el índice de reclutabilidad pulmonar, este último se comporta de manera más similar al SDRA severo clásico<sup>12</sup>.

Se propuso que probablemente los pacientes con COVID-19 que desarrollan SDRA presentan un fenotipo L y posteriormente evolucionan a un fenotipo H. La identificación temprana del fenotipo del paciente permitirá guiar el tratamiento para pacientes críticamente enfermos por COVID-19. A raíz de estos descubrimientos se estableció que la infección por COVID-19 no genera un cuadro típico de SDRA, por lo que se propuso el nombre de Síndrome de Distrés Respiratorio Agudo Asociado a COVID-19.

### **Índice de Murray.**

En el año 1988, el Dr. J. Murray y colaboradores desarrollaron una escala de lesión pulmonar a fin de caracterizar la presencia y extensión de las manifestaciones clínicas pulmonares de un paciente con sepsis y lesión aguda pulmonar, así como para evidenciar mejoría o empeoramiento de la patología pulmonar. Este *score* utiliza cuatro parámetros, las primeras dos partes constituyen información fácilmente obtenible en el paciente hospitalizado y los últimos dos parámetros incluyen datos que pueden ser obtenidos en pacientes bajo ventilación mecánica invasiva (Tabla 2)<sup>13</sup>.

Se determinó, acorde al trabajo original, la necesidad de identificar un factor de riesgo etiológico, determinar el cuadro como agudo y no crónico y finalmente estadificar a la lesión pulmonar. Esta escala clasifica, acorde al puntaje obtenido, como “no lesión”, “lesión pulmonar aguda (ALI) leve a moderada” y “SDRA”; así mismo, permite establecer no sólo la gravedad del cuadro clínico, sino también otorgar una probabilidad de fallecimiento<sup>14</sup>.

**Tabla 2.** Puntaje o escala de Murray.

Radiografía de Tórax	Relación PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub>	Compliance ml/cm H <sub>2</sub> O	PEEP cm H <sub>2</sub> O	Puntuación	Mortalidad %
Normal	>300	> 80	< 5	0	0
Un cuadrante	225 – 299	60 – 79	6 – 8	1	25
Dos cuadrantes	175 – 224	40 – 59	9 – 11	2	50
Tres cuadrantes	100 – 174	20 – 39	12 – 14	3	75
Cuatro cuadrantes	< 100	< 19	> 14	4	80

Clasificación	Score	
Sin lesión pulmonar	0	El valor final se obtiene mediante el promedio del puntaje de los parámetros utilizados
Lesión pulmonar leve a moderada	0.1 – 2.5	
Lesión pulmonar severa (SDRA)	> 2.5	

Compliance: Volumen Tidal/(Presión Meseta – PEEP); FiO<sub>2</sub>: fracción inspirada de oxígeno; PaO<sub>2</sub>: presión parcial arterial de oxígeno; PEEP: presión positiva al final de la espiración.

### Fracción Inspirada de Oxígeno.

La fracción inspirada de oxígeno es la concentración o proporción de oxígeno en la mezcla del aire inspirado. La mezcla de aire en una habitación corresponde a una fracción inspirada de oxígeno de 21%, lo que significa que la concentración de oxígeno es 21%. Con respecto a este punto, si el volumen corriente de un paciente es de 400ml y está compuesto por 200ml de oxígeno, la FiO<sub>2</sub> es del 50%. El porcentaje de oxígeno en la atmósfera corresponde a 21%, indistintamente de la altitud<sup>15</sup>.

Para entender el significado de la FiO<sub>2</sub> es imprescindible comprender algunos términos:

- Hipoxemia: un decremento en la presión parcial de oxígeno en la sangre.
- Presión Parcial Arterial de Oxígeno: medida a través de la toma de una muestra de sangre arterial (*vide infra*).

- Presión Parcial Alveolar de Oxígeno (PAO<sub>2</sub>): representa un valor estimado de la oxigenación alveolar. Está determinada por la relación entre la presión barométrica (Pb), la presión de vapor de agua (PH<sub>2</sub>O) y el índice de intercambio de gases (Rq). Se estima mediante la siguiente ecuación:  $PAO_2 = FiO_2 \times (Pb - PH_2O) - (PACO_2/Rq)^{16, 17}$ .

El significado clínico de la FiO<sub>2</sub> radica en la comprensión de que este parámetro es una estimación del contenido de oxígeno que inhala una persona, por ende, está estrechamente relacionado con el intercambio gaseoso a nivel alveolar. Cuando existe un desbalance entre el aporte y consumo de oxígeno se genera un daño celular, con subsecuente muerte celular<sup>17</sup>.

La cantidad de oxígeno inhalado no es equivalente al oxígeno que participa en el intercambio gaseoso a nivel alveolar, ya que influyen otros valores como lo es la presión barométrica, la presión de vapor y el índice de intercambio de gases, estos parámetros forman parte de la ecuación para el cálculo de la presión parcial alveolar de oxígeno. Se asume por ende que, si se incrementa la FiO<sub>2</sub>, también debería incrementarse la PaO<sub>2</sub>, sin embargo, recordemos que este último requiere de la medición invasiva de una muestra de sangre arterial, por lo tanto, se ha determinado que un subrogado para la medición de la saturación de oxígeno a nivel alveolar sea la saturación de oxígeno mediante pulsioximetría<sup>18</sup>.

### **Presión Parcial Arterial de Oxígeno.**

El cuerpo humano es aeróbico por naturaleza, el cual consume oxígeno acorde a las demandas metabólicas. Mediante la respiración aeróbica, se produce adenosina trifosfato (ATP), la cual provee energía a todo el organismo<sup>19</sup>, por lo tanto, sin un adecuado aporte de oxígeno, no es posible llevar a cabo procesos metabólicos imprescindibles para la supervivencia del organismo, por lo que este proceso se encuentra estrictamente regulado. A fin de mantener la homeostasis, la cantidad de oxígeno a nivel tisular debe responder a un gradiente de presión en el que el oxígeno, mediante difusión, es empujado a través de las membranas celulares hacia los tejidos<sup>20</sup>. La cantidad de oxígeno en las células y en los tejidos depende de diversos factores, dentro de los cuales podemos mencionar a la presión barométrica, así como procesos fisiológicos, físicos, químicos y patológicos propios del organismo.

La composición de gases en la tropósfera es relativamente constante y se distribuye de la siguiente manera: 78.08% nitrógeno, 20.95% oxígeno, 0.93% argón y <0.038% dióxido de carbono y otros gases. Los gases se rigen por la Ley de Dalton, la cual establece que, en una mezcla de gases, la presión parcial de cada uno de ellos es equivalente a la presión que ejercería cada gas por sí solo, si únicamente uno de ellos ocupase todo el volumen, a la misma temperatura, de la mezcla original<sup>17, 21</sup>. A nivel celular, la presión parcial de oxígeno es alrededor de 40 mm Hg, secundario al consumo de éste a fin de cubrir las necesidades metabólicas. Al volver la sangre a los pulmones, se mantiene la presión parcial de oxígeno de 40 mm Hg, en los alvéolos, la presión parcial de oxígeno es de 100 mm Hg, por lo que el oxígeno se difunde hacia los capilares pulmonares hasta que en estos se alcanzan los 100 mm Hg<sup>17</sup>.

Como ya se ha mencionado con anterioridad, la forma directa de medir la presión parcial arterial de oxígeno es a través de la obtención de una muestra de sangre arterial, por lo que constituye un método invasivo, no exento de complicaciones, que requiere evaluación del flujo arterial de la extremidad a puncionar y por supuesto, destreza por parte del operador.



### Índice de Oxigenación.

Índice que refleja la severidad del Síndrome de Distrés Respiratorio Agudo en pacientes con asistencia mecánica ventilatoria invasiva, requiere medición de gases arteriales y está condicionado por la relación entre el Fracción Inspirada de Oxígeno, la Presión Media de la Vía Aérea ( $PVA_{media}$ ) y la Presión Parcial Arterial de Oxígeno, se calcula mediante la siguiente fórmula <sup>22</sup>:

$$\frac{FiO_2 \times PVA_{media} \times 100}{PaO_2}$$



### Índice de Saturación de Oxígeno.

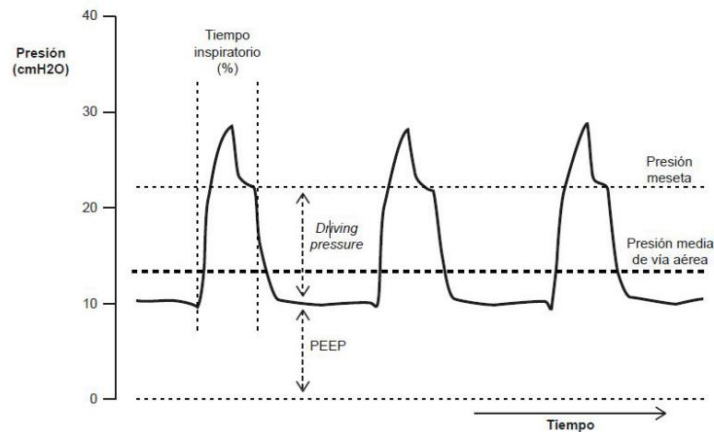
Se ha definido como un subrogado del índice de oxigenación ya que este índice es un método no invasivo que permite estimar la severidad y desenlace clínico en pacientes con Síndrome de Distrés Respiratorio Agudo y ventilación mecánica invasiva. Está estimado por la relación entre la Fracción Inspirada de Oxígeno, la Presión Media de la Vía Aérea y la Saturación de Oxígeno mediante oximetría de pulso, se calcula mediante la siguiente fórmula <sup>22</sup>:

$$\frac{FiO_2 \times PVA_{media} \times 100}{SaO_2}$$

### Presión Media de la Vía Aérea.

Constituye la presión medida en la vía aérea en función del tiempo. Representa un marcador de gravedad y parámetro de titulación del soporte ventilatorio. La presión media de la vía aérea está relacionada con la intensidad del soporte ventilatorio, por lo que presenta efectos sobre la oxigenación arterial y el estado cardiovascular <sup>23</sup>. El principal determinante de la  $PVA_{media}$  lo constituye la Presión Positiva al Final de la Espiración (PEEP). Existe otro factor implicado en la  $PVA_{media}$  representado por el soporte inspiratorio, el cual dependerá de la *driving pressure* (resultado de la diferencia entre la presión meseta o presión Plateau ( $P_{plateau}$ ) y la PEEP) y el tiempo inspiratorio.

$$PVAm = PEEP + [(P_{plateau} - PEEP) \times T_{insp}]$$



**Figura 1.** Determinantes de la presión media de vía aérea, representados en un trazado de presión de la vía aérea en función del tiempo.

Tomado de G. Bugedo, "Presión media de la vía aérea REVISIONES."

### Escala APACHE II:

Escala ampliamente utilizada en las unidades de cuidados intensivos. Creada en 1985, cuantifica 12 parámetros fisiológicos además de la edad y el estado de salud previo del paciente. Toma en cuenta variables fisiológicas clínicas y bioquímicas, asignando a cada ítem un puntaje de 0 a 4, el resultado de la suma de estas puntuaciones será el primer componente de esta escala, también conocido como APS (Acute Physiology Score en inglés) y evalúa la gravedad de la enfermedad aguda del paciente.

El segundo componente de la escala está determinado por la edad y el estado de salud basal del paciente, tomando en cuenta antecedente de inmunocompromiso, insuficiencia cardíaca, renal, hepática o respiratoria, así mismo se toma en cuenta si el paciente será sometido a procedimiento quirúrgico programado o de urgencia, añadiendo puntos según sea el caso. A este segundo componente se le conoce como Chronic Health Evaluation. La suma del APS y CHE constituyen la escala APACHE II.

La puntuación máxima posible es 77, sin embargo, la sobrevida estimada disminuye considerablemente a partir de 34 puntos. Debe calcularse en las primeras 24 horas de ingreso a una unidad de cuidados críticos y como ya se mencionó, estima mortalidad<sup>24</sup>.

### Mediciones Tradicionales y SDRA:

Las mediciones tradicionales de severidad en el contexto de Síndrome de Distrés Respiratorio Agudo, como lo son la  $PaO_2/FiO_2$  no se consideran predictores fiables de desenlaces clínicos, por lo que durante el curso clínico de la enfermedad se han desarrollado diferentes escalas de severidad como lo son el índice de Murray, así como otras variables como lo son el índice de saturación de oxígeno y el índice de oxigenación, con resultados que correlacionan la severidad de estas variables con respecto al desenlace clínico.

En el contexto del paciente con SDRA, existen estudios clínicos en los que se han evaluado diversos parámetros como predictores de mortalidad en el contexto de una lesión pulmonar aguda, dentro de estos parámetros se encuentran la compliancia pulmonar, la  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$  y el índice de oxigenación<sup>26</sup>. En el año 2008, el Dr. E. Seeley y colaboradores, diseñaron un estudio de cohorte en el que se evaluó a pacientes con SDRA de terapia intensiva, quienes se encontraron bajo ventilación mecánica protectora, se determinó, entre otras variables, la compliance ventilatoria,  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$  y el índice de oxigenación, encontrándose que el índice de oxigenación fue un predictor de mortalidad estadísticamente significativo en pacientes con SDRA (Odds Ratio (OR) 1.89, Intervalo de Confianza (IC) 1.28 – 2.78) y en análisis ajustado (OR 1.84, IC 1.13 – 2.99); el índice de oxigenación es mejor predictor para mortalidad que el  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ , debido a que el primero toma en cuenta cambios en la presión media de la vía aérea, así como cambios en la  $\text{FiO}_2$ <sup>27</sup>. Así mismo se ha documentado que la  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$  medida al inicio de la lesión pulmonar aguda o SDRA no es fiable para predecir desenlace clínico en el paciente, sin embargo una  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$  persistentemente baja se asocia a peor pronóstico y puede fungir como un marcador de falla a la terapia convencional en este tipo de pacientes<sup>26</sup>. Existen otros estudios donde se ha documentado que el índice de oxigenación al tercer día del inicio de la ventilación mecánica, predijo adecuadamente la probabilidad de fallecimiento o dependencia de ventilación mecánica invasiva en pacientes con SDRA<sup>28</sup>. En el año 2017 se realizó un estudio de cohorte en el que se comparaba al índice de oxigenación e índice de saturación de oxígeno en pacientes con SDRA como predictores de mortalidad y de días libres de ventilación mecánica; se determinó que el índice de saturación de oxígeno se correlaciona con el índice de oxigenación y la determinación del primero al momento del diagnóstico de SDRA se asoció de manera significativa (correlación entre IO e ISO  $\rho = 0.862$ ;  $p < .001$ ), se determinó que el índice de saturación de oxígeno fue un determinante independiente para mortalidad hospitalaria (OR por cada 5 puntos de incremento en ISO, 1.228 [IC 95%, 1.056 – 1.429], así como una asociación entre el IO e ISO con respecto a menor cantidad de días libres de ventilación mecánica (IO,  $p = .023$ ; ISO,  $p = .005$ ) por lo que se concluyó que el índice de saturación de oxígeno es un subrogado confiable del índice de oxigenación, para la determinación de información pronóstica y severidad en el paciente con SDRA<sup>22</sup>.

## **2. Planteamiento del Problema.**

La pandemia actual ha hecho que el personal médico y científico a nivel mundial se esfuerce de manera continua para tratar de encontrar el mejor tratamiento, el momento oportuno de intervención médica y la mejor escala que permita predecir de manera oportuna el potencial desenlace clínico, en especial la mortalidad, a fin de realizar intervenciones clínicas que permitan incidir en el pronóstico del paciente con infección por SARS-CoV-2.

Se ha descrito que, de los pacientes que presentan infección por SARS-CoV-2, un 81% desarrollará un cuadro leve, mientras que aproximadamente un 14% desarrollará un cuadro severo y un 5% presentará un cuadro crítico, de este último grupo de pacientes, se ha reportado una mortalidad estimada del 49%<sup>2</sup> y diversos artículos mencionan que aproximadamente un 15 a 30% del total de los pacientes hospitalizados por COVID-19, desarrollarán CARDS<sup>25</sup>. Debido al porcentaje significativo de pacientes críticamente enfermos por esta patología, se debe determinar un parámetro que permita predecir el pronóstico de pacientes críticamente enfermos por SARS-CoV-2. En este contexto existen el IO y el ISO y a pesar de que existen evidencia con respecto a la medición del índice de oxigenación e índice de saturación de oxígeno como predictores pronósticos

en SDRA y ventilación mecánica invasiva, los ensayos clínicos son muy escasos y su utilidad, si bien demostrada, no se realiza de manera habitual como parte de la evaluación clínica. Además, no existe ningún estudio a nivel mundial en el que se evalúe la eficacia de estos dos índices en el contexto de SDRA por COVID-19 y ventilación mecánica invasiva, por lo que se pretende que este protocolo sea pionero en esta rama.

### **3. Pregunta de Investigación.**

¿Cuál es la utilidad del Índice de Oxigenación y el Índice de Saturación de Oxígeno como predictores de mortalidad en pacientes con CARDS y ventilación mecánica invasiva?

### **4. Justificación.**

Este trabajo de investigación pretende demostrar la utilidad del IO y del ISO como predictores de mortalidad en pacientes con CARDS y ventilación mecánica invasiva, puesto que el cálculo de estos índices permitiría la identificación oportuna y estratificación adecuada de la gravedad del paciente a fin de establecer medidas terapéuticas pertinentes que permitan incidir en el rumbo clínico y disminuir la mortalidad asociada a este síndrome. Dicho lo anterior, se plantea el desarrollo de un índice pronóstico para pacientes con CARDS y ventilación mecánica invasiva a fin de identificar a pacientes con alto riesgo de mortalidad para mejorar las medidas terapéuticas e incidir en la mortalidad hospitalaria en este contexto clínico.

Para la determinación de estas variables, es necesario la medición de la mecánica pulmonar en un paciente bajo ventilación mecánica, resulta imprescindible mencionar que estas maniobras de evaluación ventilatoria se realizan de rutina en todo paciente bajo ventilación mecánica y especialmente en aquellos que desarrollan SDRA, por lo que no se requiere equipo adicional para evaluar el estado pulmonar del paciente. De igual manera es necesaria la evaluación de pulsioximetría, parámetro que se vigila las 24 horas del día en un paciente con ventilación mecánica. Así mismo es necesaria la medición de gases arteriales, esta prueba de laboratorio se encuentra disponible para todo paciente críticamente enfermo bajo ventilación mecánica y es una prueba que se realiza de manera rutinaria para evaluar el estado ácido-base del paciente.

El cálculo de estos índices pudiera utilizarse en cualquier medio hospitalario que otorgue atención a pacientes críticamente enfermos por COVID-19, si se demuestra una asociación entre los IO y el ISO con mortalidad. Podría ser utilizado de forma temprana, pues su cálculo se realiza en las primeras 24 horas de la intubación orotraqueal secundario a CARDS y permitiría identificar de manera temprana a aquellos pacientes con pronóstico sombrío o bien que pudieran beneficiarse de terapias tempranas como posición prona, o bien el uso de circulación por membrana extracorpórea (ECMO) a fin de derivar adecuadamente a pacientes a centros especializados y mejorar así su pronóstico clínico.

### **5. Hipótesis.**

#### **A. Hipótesis Alternas:**

Hipótesis #1:

- El IO es un predictor independiente de mortalidad hospitalaria en pacientes con CARDS y ventilación mecánica invasiva.

Hipótesis #2:

- El ISO es un predictor independiente de mortalidad hospitalaria en pacientes con CARDS y ventilación mecánica invasiva.

Hipótesis #3:

- Existe una correlación positiva significativa entre el ISO y el IO en pacientes con CARDS y ventilación mecánica invasiva.

Hipótesis #4:

- El desempeño predictivo de mortalidad intrahospitalaria, expresado en porcentaje de área bajo la curva, es similar entre el ISO y el IO en pacientes con CARDS y ventilación mecánica invasiva.

## **6. Objetivos.**

### **A. Objetivo General:**

- Evaluar la utilidad del Índice de Oxigenación (IO) y el Índice de Saturación de Oxígeno (ISO) como predictores de mortalidad en pacientes con CARDS y ventilación mecánica invasiva.

### **B. Objetivos Específicos:**

1. Establecer si el Índice de Oxigenación (IO) y el Índice de Saturación de Oxígeno actúan como predictores independientes de mortalidad intrahospitalaria en pacientes con CARDS y ventilación mecánica invasiva-
2. Determinar el grado de correlación entre el Índice de Oxigenación (IO) y el Índice de Saturación de Oxígeno pacientes con CARDS y ventilación mecánica invasiva.
3. Comparar el desempeño predictivo de mortalidad intrahospitalaria entre el Índice de Oxigenación (IO) y el Índice de Saturación de Oxígeno pacientes con CARDS y ventilación mecánica invasiva.
4. Identificar los puntos de corte óptimos del Índice de Oxigenación (IO) y el Índice de Saturación de Oxígeno para predecir mortalidad.

## **7. Metodología.**

### **A. Diseño del Estudio.**

Se llevó a cabo un estudio comparativo de precisión predictiva de dos puntajes pronóstico dentro de una cohorte retrospectiva

## **B. Universo del Estudio.**

Pacientes hospitalizados en el servicio de Medicina Interna del 01 de diciembre del 2020 al 28 de febrero del 2021 en el Hospital de Especialidades de la Ciudad de México “Dr. Belisario Domínguez”, con diagnóstico confirmado de infección por SARS-CoV-2 en consonancia con diagnóstico de Síndrome de Distrés Respiratorio Agudo y requerimiento de asistencia mecánica ventilatoria invasiva.

## **C. Criterios de Selección.**

### **I. Criterios de Inclusión:**

- Pacientes mayores de 18 años.
- Pacientes con diagnóstico confirmado mediante prueba de antígeno o RT-PCR de lavado bronquioalveolar, hisopado nasal o faríngeo de infección por SARS-CoV-2 que cumplan criterios de Berlín para diagnóstico de Síndrome de Distrés Respiratorio Agudo y requieran asistencia mecánica ventilatoria invasiva, que ingresen o se encuentren en el servicio de Medicina Interna en las primeras 24 horas del manejo avanzado de la vía aérea, siempre y cuando se determine que la infección por SARS-CoV-2 es la etiología del SDRA.

### **II. Criterios de Exclusión:**

- Mujeres embarazadas.
- Pacientes con antecedente de patología pulmonar (Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica, Asma Bronquial, Tuberculosis Pulmonar, Fibrosis Pulmonar, Síndrome de Apnea-Hipoapnea Obstructiva del Sueño, Carcinoma Pulmonar, Fibrosis Quística).
- Pacientes con diagnóstico previo de insuficiencia cardíaca.
- Pacientes con insuficiencia cardíaca aguda, de cualquier etiología.
- Pacientes con antecedente de enfermedades autoinmunes.
- Pacientes con índice tabáquico de intenso a alto (>20 paquetes/año).
- Pacientes con antecedente de uso de cigarro electrónico “vaping”.

### **III. Criterios de Eliminación:**

- Pacientes que cumplan criterios de inclusión pero que sean trasladados a otra unidad hospitalaria o a otro servicio, diferente de Medicina Interna, dentro del Hospital de Especialidades Dr. Belisario Domínguez.

## **D. Cálculo de la Muestra:**

Se realizará muestreo no probabilístico por conveniencia.

Se incluirá a todos los pacientes que cumplan los criterios de inclusión y que hayan ingresado al servicio de Medicina Interna del Hospital Belisario Domínguez en el periodo comprendido del 01 de diciembre del 2020 al 28 de febrero del 2021.

Se recolectarán los datos de cada paciente en el instrumento diseñado para este propósito (Anexo 1), en dicho anexo se recolectarán datos generales del paciente, somatometría del paciente, fecha de ingreso al servicio de Urgencias y al servicio de Medicina Interna, fecha y resultado de la prueba para la detección de SARS-CoV-2, estudio de imagen que respalde el diagnóstico de SDRA,

clasificación APACHE II, así como la presencia de comorbilidades. De manera primordial se documentará la fecha de diagnóstico del SDRA, la fecha de intubación orotraqueal (IOT) y así como las mediciones de la mecánica pulmonar registradas en el expediente durante el primer día de intubación orotraqueal (Volumen Tidal, Frecuencia Respiratoria, PEEP,  $\text{FiO}_2$  y  $\text{SaO}_2$ , así como Presión Meseta, Presión Pico, Presión Media de la Vía Aérea, *Driving Pressure* y Distensibilidad Estática), así mismo se registrarán en el instrumento las diferentes mediciones documentadas en el expediente con respecto a medición de oximetría de pulso y gasometría arterial, a fin de calcular en conjunto con las variables previamente mencionadas, la  $\text{SaO}_2/\text{FiO}_2$  y  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$

Para fines del presente protocolo, se elegirá y se registrará en el instrumento la Presión Media de la Vía Aérea más alta, así como el registro más bajo de  $\text{SaO}_2/\text{FiO}_2$  y  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ , durante las primeras 24 horas posteriores a la intubación orotraqueal.

Se registrará la evolución clínica del paciente, ya sea favorable con progresión de la ventilación mecánica hasta la extubación y egreso por mejoría o por el contrario, que progrese de manera desfavorable con egreso por defunción o en su defecto, que el paciente haya requerido cambio de servicio.

#### **E. Análisis Estadístico:**

*Creación de base de datos y procesamiento pre-análisis.*

Se creó una base de datos con la información colectada, en el programa IBM SPSS Statistics 24 (2018) digitando la información con el método de doble entrada para prevenir errores de digitación. Posteriormente la base fue revisada con el propósito de identificar errores de etiquetado, valores duplicados, identificación y manejo de valores perdidos y preparación de las bases para análisis.

*Estadística descriptiva:*

En un primer momento se describieron las características sociodemográficas de los pacientes, datos de morbilidad, condición clínica, puntajes predictivos, estancia hospitalaria y condición de egreso, por medio de estadística descriptiva.

Las variables categóricas (cualitativas) se describieron en términos de frecuencias absolutas (número de casos observados) y frecuencias relativas (porcentajes) (análisis univariado). Las variables cuantitativas fueron descritas en términos de media y desviación estándar, mediana, rango (mínimo y máximo) y cuartiles (percentiles 25, 50 y 75).

*Estadística inferencial:*

Para evaluar la asociación entre el IO, el ISO y la mortalidad intrahospitalaria, en un primer momento se compararon los parámetros ventilatorios que conforman los índices (P media más alta,  $\text{FiO}_2$  %, PEEP,  $\text{PaO}_2$ , más baja,  $\text{SaO}_2$ , más baja y  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$  más baja) y los puntajes obtenidos de ambos índices de acuerdo a la condición de egreso (fallecido/egresado vivo). Esta comparación se realizó a través de la prueba de T de Student (para variables con distribución normal) o la Prueba U de Mann Whitney (para variables con distribución asimétrica). Se consideró que una diferencia fue estadísticamente significativa si el valor de p fue menor de 0.05.

Se determinó si el IO y el ISO actuaban como predictores independientes de mortalidad a través del cálculo de *Odd Ratios (ORs)* y sus respectivos intervalos de confianza del 95% (IC95%) a través de regresión logística binaria ajustando las estimaciones por aquellas covariables que mostraron asociación significativa con la mortalidad durante la realización de un análisis bivariado previo (aplicando las pruebas de T de Student y la Prueba de  $\chi^2$  de Pearson). Se implementó el método de entrada de bloque para introducción de variables en el modelo. Todos los modelos fueron ajustados por edad y sexo para prevenir confusión residual.

Para evaluar la Correlación entre el Índice de Oxigenación (IO) e Índice de Saturación (IS), se aplicó la prueba de correlación de Pearson y se llevó a cabo un análisis de regresión lineal simple, reportándose el coeficiente de regresión, el  $R^2$ , el estadígrafo de F para ajuste del modelo y los coeficientes de beta para construir la ecuación de regresión. De forma adicional se evaluó la correlación del IS y el ISO con el puntaje de APACHE II, debido a que es un sistema de puntaje ampliamente validado como predictor de mortalidad en pacientes críticos.

Para comparar el desempeño predictor de mortalidad o capacidad discriminadora entre el IO y el ISO se llevó un análisis de las curvas ROC (receiver operating characteristic curve) de ambos índices y la prueba de  $\chi^2$  para diferencias de áreas bajo la curva (AUC) de dos pruebas diagnósticas o predictoras de acuerdo al método propuesto por Cleves et al (2002).

Finalmente, con el propósito de identificar puntos de cortes óptimos para predecir mortalidad intrahospitalaria para el Índice de oxigenación (IO) e Índice de Saturación de Oxígeno (ISO), en un primer momento se realizó una revisión de la frecuencia de mortalidad de acuerdo a intervalos de 5 puntos para ambos índices. Posteriormente se determinó el porcentaje de certeza diagnóstica (% de pacientes correctamente clasificados) y al estadístico J de Youden para cada valor observado de ambos índices y se seleccionó el punto de corte tomando en cuenta el mayor porcentaje de certeza y el mayor valor del estadístico de J de Youden.

Todos los análisis se realizaron con el programa IBM SPSS Statistics 24 (2016).

#### F. Variables:

Variable	Tipo	Definición Operacional	Escala	Calificación
<b>Edad</b>	Universal	Tiempo transcurrido desde el momento del nacimiento hasta la fecha del estudio.	Cuantitativa continua	Años
<b>Género</b>	Universal	Características genotípicas del individuo, relativas a su papel reproductivo.	Cualitativa nominal	1. Femenino. 2. Masculino.
<b>Comorbilidades</b>	Independiente	Patologías que presentaban los	Cualitativa nominal	1. Diabetes Mellitus.



		pacientes, previo a la hospitalización actual.		2. Hipertensión Arterial Sistémica. 3. Sobrepeso. 4. Obesidad.
<b>Infección por SARS-CoV-2</b>	Independiente	Conjunto de síntomas ocasionados por el coronavirus recién descubierto, el síndrome respiratorio agudo severo coronavirus (SARS-CoV-2).	Cualitativa nominal	1. Positiva. 2. Negativa.
<b>Diagnóstico de SDRA</b>	Independiente	Identificación y diagnóstico del paciente con SDRA, acorde a los criterios de Berlín, en sus estadios clínicos, leve, moderado, grave.	Cualitativa ordinal	1. Leve. 2. Moderado. 3. Grave.
<b>Índice de Oxigenación</b>	Independiente	Índice que refleja la severidad del SDRA, representa la relación entre la $FiO_2$ , $PVA_{media}$ y la $PaO_2$ . Se estima por la siguiente fórmula: $\frac{FiO_2 \times PVA_{media} \times 100}{PaO_2}$	Cualitativa ordinal	1. <10: Normal. 2. < 15: Leve. 3. 16 -25: Moderado. 4. 26 – 40: Severo. 5. >40: Muy Severo.
<b>Índice de Saturación de Oxígeno</b>	Independiente	Método no invasivo que permite estimar la severidad y desenlace clínico en pacientes con SDRA y ventilación mecánica invasiva. Se obtiene a través de la siguiente fórmula: $\frac{FiO_2 \times PVA_{media} \times 100}{SaO_2}$	Cualitativa ordinal	1. 5 – 7.4: enfermedad leve. 2. 7.5 – 12.2: enfermedad moderada. 3. $\geq 12.3$ : enfermedad severa.
<b>Mortalidad</b>	Dependiente	Conjunto de fallecidos de la población de estudio en el periodo comprendido del 01 de diciembre del 2020 al 28 de febrero del 2021.	Cualitativa dicotómica	1. Vivo. 2. Muerto.

## **8. Aspectos Éticos y de Bioseguridad.**

El protocolo de investigación será evaluado y dictaminado por el Comité de Ética en Investigación del Hospital de Especialidades Dr. Belisario Domínguez y el Comité de Ética en Investigación a Nivel Central.

El protocolo se realiza en estricto apego a la normatividad vigente, considerando la Declaración de Helsinki, las Buenas Prácticas Clínicas, las Pautas Éticas Internacionales para la Investigación y Experimentación Biomédica en Seres Humanos y el Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud.

Se trata de un estudio de riesgo mínimo, en donde se garantizará el respeto a los participantes en la investigación con una relación riesgo-beneficio favorable.

Los datos serán recabados a partir del expediente, por lo que se solicitará la exención de consentimiento informado al Comité de Ética en Investigación del Hospital de Especialidades de la Ciudad de México "Dr. Belisario Domínguez" (Anexo 2).

Se solicitará autorización escrita, firmada y sellada, por parte del jefe de servicio de Medicina Interna, al subdirector médico del Hospital de Especialidades de la Ciudad de México "Dr. Belisario Domínguez" para la revisión de los expedientes clínicos electrónicos de los pacientes que se incluirán en el protocolo, en dicho documento se especificará el tipo de información que se recabará (Anexo 3).

### **Medidas de Bioseguridad**

Esta investigación es un estudio retrospectivo que implica la medición de la mecánica pulmonar del paciente bajo ventilación mecánica invasiva, así como toma de muestra sanguínea para análisis de laboratorio conforme a la norma oficial mexicana NOM-253-SSA1-2012, para la disposición de sangre humana y sus componentes con fines terapéuticos.

La investigación se llevará a cabo cuando se obtenga la aprobación del proyecto por parte del Comité de Ética en Investigación y del Comité de Investigación de esta unidad, así como del representante legal de esta institución.

## **9. Responsabilidades del investigador y difusión de información.**

### **Asignación del Riesgo: sin riesgo**

Derivada de la no interacción clínica del investigador. No existe intervención o modificación relacionada con variables fisiológicas, psicológicas o sociales. Existe confidencialidad de los datos personales.

Los investigadores involucrados en el presente protocolo de investigación firmarán y se comprometerán a respetar la privacidad de los participantes, de igual manera se utilizará la información recabada únicamente para el análisis estadístico que compete a este protocolo de investigación.

## **10. Aspectos Logísticos.**

### **A. Recursos:**

#### **Recursos Humanos:**

##### **1. Investigador principal:**

- Realizará la aplicación del instrumento a los pacientes que cumplan con los criterios de inclusión al estudio.
- Tabulará datos en un programa estadístico.
- Análisis de datos.
- Elaboración del informe final.
- Publicación de resultados.

##### **2. Director de tesis:**

- Análisis de datos.
- Elaboración del informe final.
- Publicación de resultados.

#### **Materiales:**

- Se aplicará el instrumento a los pacientes que cumplan con criterios de inclusión.
- Ventilador mecánico para medir los parámetros ventilatorios de cada paciente acorde a lo reportado en el monitor de éste.
- Jeringas, agujas, heparina, torundas con alcohol para la obtención de las gasometrías arteriales de los pacientes.
- Gasómetro para la medición de gases arteriales obtenidos de cada paciente.

#### **Físicos:**

- El estudio se llevará a cabo en el servicio de Medicina Interna Hospital de Especialidades de la Ciudad de México "Dr. Belisario Domínguez".

### **B. Financiamiento:**

No se cuenta con ningún tipo de financiamiento.

**C. Cronograma de Actividades:**

<b>Actividad</b>	<b>Diciembre 2020</b>	<b>Enero 2021</b>	<b>Febrero 2021</b>	<b>Marzo 2021</b>	<b>Mayo 2021</b>	<b>Junio 2021</b>	<b>Julio 2021</b>
<b>Elaboración del Protocolo</b>							
<b>Registro y Autorización</b>							
<b>Elaboración de Base de Datos</b>							
<b>Análisis de Resultados</b>							
<b>Elaboración del Informe Final</b>							
<b>Entrega de Tesis</b>							

## 11. Resultados:

Tabla 1. Características sociodemográficas y clínicas de pacientes con Síndrome de Distrés Respiratorio Agudo asociado a COVID-19 (CARDS) y ventilación Mecánica Invasiva (n=130).

Edad		
	Media $\pm$ DE	56.7 (12.1)
	Mediana (rango)	57.5 (30-85)
Sexo		
	Masculino, n (%)	86 (66.2)
	Femenino, n (%)	44 (33.8)
Comorbilidades		
	Obesidad, n (%)	45 (34.6)
	Diabetes, n (%)	56 (43.1)
	Hipertensión arterial sistémica, n (%)	63 (48.5)
	Artritis reumatoide, n (%)	2 (1.5)
	Enfermadad pulmonar obstructiva crónica, n (%)	4 (3.1)
	Lupus eritematoso sistémico, n (%)	1 (0.8)
	Neumotórax, n (%)	1 (0.8)
Apache II*		
	Media $\pm$ DE	48.2 (22.3)
	Mediana (rango)	47.5 (10-93)
Tipo de egreso		
	Fallecido, n (%)	105 (80.8)
	Vivo, n (%)	25 (19.2)
Estancia intrahospitalaria		
	Media $\pm$ DE	13.4 (28.4)
	Mediana (rango)	7 (0-308)

DE=Desviación estándar

\*Acute Physiology and Chronic Health disease Classification System II<sup>1</sup>

Se investigaron 130 pacientes con Síndrome de Distrés Respiratorio Agudo asociado a COVID-19 (CARDS) que requirieron ventilación mecánica invasiva. La media de edad de 56.7 ( $\pm$ 12.1) años. Se observó un predominio del sexo masculino con un 66.2%. (Tabla 1)

Hipertensión arterial sistémica (48.5%), diabetes (43.1%) y Obesidad (34.6%) fueron las comorbilidades que se reportaron con mayor frecuencia. (Tabla 1)

Al momento de instauración de la ventilación mecánica, la media del puntaje de Apache II fue de 48.2 ( $\pm$ 22.3). (Tabla 1)

De los 130 casos en estudio, 105 fallecieron representando una tasa de mortalidad del 80.8%. La media de estancia intrahospitalaria fue de 13 $\pm$ .4 (28.4) días sin embargo la mediana fue de 7 días, con un rango de menos de un día de estancia hasta 308 días. (Tabla 1)

Tabla 2. Índice de Oxigenación (IO) e Índice de Saturación de Oxígeno (ISO) en pacientes con Síndrome de Distrés Respiratorio Agudo asociado a COVID-19 (CARDS) y ventilación Mecánica Invasiva (n=130).

		<b>P</b>	<b>FiO2 %</b>	<b>PEEP</b>	<b>PaO2</b>	<b>SaO2</b>	<b>PaO2/ FiO2</b>	<b>IO</b>	<b>ISO</b>
		<b>media</b>			<b>más</b>	<b>más</b>	<b>más</b>		
		<b>más</b>			<b>baja</b>	<b>baja</b>	<b>más</b>		
		<b>alta</b>					<b>baja</b>		
<b>N</b>		130	130	130	130	130	130	130	130
<b>Media</b>		18.20	0.91	12.54	79.08	86.70	90.02	21.68	19.69
<b>DE</b>		3.22	0.12	2.90	7.18	6.63	26.18	6.55	5.75
<b>Mediana</b>		18.00	0.95	13.00	78.00	86.00	81.53	22.50	20.38
<b>Mínimo</b>		9.00	0.35	5.00	66.00	75.00	66.00	3.85	3.89
<b>Máximo</b>		25.00	1.00	18.00	100.00	100.00	285.71	35.82	32.05
<b>Percentiles</b>	25	16.00	0.85	10.00	74.75	80.00	77.41	18.26	16.50
	50	18.00	0.95	13.00	78.00	86.00	81.53	22.50	20.38
	75	20.00	1.00	15.00	82.00	90.00	93.61	26.12	24.01

P media= presión media de la vía aérea

FiO2 %= fracción inspirada de oxígeno

PEEP= presión positiva al final de la espiración

PaO2=Presión alveolar de oxígeno

SaO2= saturación arterial de oxígeno

En la tabla 2 se describe el comportamiento de parámetros ventilatorios seleccionados, del Índice de Oxigenación (IO) e Índice de Saturación de Oxígeno (ISO) al momento de inicio de la ventilación mecánica en los pacientes en estudio.

En relación al IO la media fue de 21.7 ( $\pm 6.6$ ), la mediana 22.5 (rango de 3.8 a 35.8; RIQ 18.3 a 26.12). (Tabla 2)

Con respecto al ISO la media fue de 19.7 ( $\pm 5.7$ ), la mediana 20.4 (rango de 3.9 a 32; RIQ 16.5 a 24). (Tabla 2)

Tabla 3. Comparación de los Índice de Oxigenación (IO) e Índice de Saturación (IS) entre pacientes fallecidos intrahospitalariamente y pacientes egresados vivos, hospitalizados con Síndrome de Distrés Respiratorio Agudo asociado a COVID-19 (CARDS) y ventilación Mecánica Invasiva (n=130).

Tipo de egreso		P media más alta	FiO2 %	PEEP	PaO2 más baja	SaO2 más baja	PaO2/FiO2 más baja	Índice de Oxigenación	Índice de Saturación	
<b>Alta (n=25)</b>	Media	14.08	0.71	10.32	90.12	96.76	131.02	11.28	10.48	
	DE	1.63	0.11	3.16	3.66	3.82	35.65	2.50	2.28	
	Mediana	14.00	0.70	12.00	90.00	97.00	125.71	11.27	10.50	
	Mínimo	9.00	0.35	5.00	80.00	80.00	95.56	3.85	3.89	
	Máximo	16.00	0.90	16.00	100.00	100.00	285.71	15.45	14.81	
	Percentiles	25	13.50	0.68	8.00	88.00	96.00	115.29	10.06	9.43
		50	14.00	0.70	12.00	90.00	97.00	125.71	11.27	10.50
75		15.00	0.80	13.00	91.50	98.50	135.60	12.89	12.31	
<b>Fallecido (n=105)</b>	Media	19.18	0.96	13.07	76.46	84.30	80.26	24.16	21.88	
	DE	2.68	0.06	2.58	4.97	4.58	7.54	4.42	3.82	
	Mediana	19.00	1.00	14.00	77.00	85.00	80.00	24.05	21.95	
	Mínimo	13.00	0.75	7.00	66.00	75.00	66.00	14.58	10.94	
	Máximo	25.00	1.00	18.00	90.00	98.00	105.00	35.82	32.05	
	Percentiles	25	17.50	0.93	12.00	72.00	80.00	76.00	20.25	19.00
		50	19.00	1.00	14.00	77.00	85.00	80.00	24.05	21.95
75		21.00	1.00	15.00	80.00	88.00	84.21	26.91	24.45	
<b>p*</b>		<0.0001*	<0.0001*	<0.0001***	<0.0001*	<0.0001*	<0.0001***	<0.0001***	<0.0001***	

P media= presión media de la vía aérea

FiO2 %= fracción inspirada de oxígeno

PEEP= presión positiva al final de la espiración

PaO2=Presión alveolar de oxígeno

SaO2= saturación arterial de oxígeno

DE=Desviación estándar

\*El valor de p se consideró significativo si  $p < 0.05$

\*\*Se aplicó la prueba U de Mann Whitney

\*\*\*Se aplicó la prueba de T Student

Al realizar la comparación del IO y el ISO entre pacientes fallecidos intrahospitalariamente y pacientes egresados vivos, se observó que la media de ambos índices fue significativamente mayor en el grupo de pacientes fallecidos en comparación con el grupo de pacientes egresados vivos. (Tabla 3)

En los pacientes fallecidos la media del IO fue 24.2 ( $\pm$ 4.4) y el grupo de pacientes egresados vivos fue de 10.5 ( $\pm$ 2.3) ( $p < 0.0001$ ). (Tabla 3)

En los pacientes fallecidos la media del ISO fue 21.9 ( $\pm$ 3.8) y el grupo de pacientes egresados vivos fue de 11.3 ( $\pm$ 2.5) ( $p < 0.0001$ ). (Tabla 3)

Tabla 4. Identificación de factores relacionados con las características de los pacientes, comorbilidad y condición clínica, potencialmente asociados a mortalidad intrahospitalaria, en pacientes hospitalizados con Síndrome de Distrés Respiratorio Agudo asociado a COVID-19 (CARDS) y ventilación Mecánica Invasiva (n=130).

		Fallecido (n=105)	Vivo (n=25)	P*
Edad	<i>Media <math>\pm</math> desviación estándar</i>	56.9 (12.0)	55.8 (12.7)	0.702**
	<i>Mediana (rango)</i>	30-85	58 (30-83)	
Sexo	<i>Masculino, n (%)</i>	67 (63.8)	19 (76)	0.247***
	<i>Femenino, n (%)</i>	38 (36.2)	6 (24)	
Comorbilidades	<i>Obesidad, n (%)</i>	39 (37.1)	6 (24)	0.214***
	<i>Diabetes, n (%)</i>	49 (46.7)	7 (28)	0.090***
	<i>Hipertensión arterial sistémica, n (%)</i>	52 (49.5)	11 (44)	0.619***
	<i>Artritis reumatoide, n (%)</i>	1 (1%)	1 (4)	0.266***
	<i>Enfermedad pulmonar obstructiva crónica, n (%)</i>	4 (3.8)	0 (0)	0.322***
	<i>Lupus eritematoso sistémico, n (%)</i>	1 (1%)	0 (0)	0.624***
	<i>Neumotórax, n (%)</i>	1 (1%)	0 (0)	0.624***
Apache II	<i>Media <math>\pm</math> DE</i>	55.4 (18.2)	17.8 (13.8)	<0.0001**
	<i>Mediana (rango)</i>	53 (22-93)	15 (10-74)	
Estancia intrahospitalaria	<i>Media <math>\pm</math> DE</i>	10.8 (30.9)	24 (6.1)	<0.0001****
	<i>Mediana (rango)</i>	5 (0-308)	25 (16-35)	

DE=desviación estándar

\*El valor de p se consideró significativo si  $p < 0.05$

\*\*Se aplicó la prueba de T Student

\*\*\*Se aplicó la prueba de Chi<sup>2</sup> (y la prueba exacta de Fisher cuando corresponde)

\*\*\*\*Se aplicó la prueba U de Mann Whitney



Al comparar las características de los pacientes, comorbilidad y condición clínica entre pacientes fallecidos intrahospitalariamente y pacientes egresados vivos no se observaron diferencias para en cuanto a las variables investigadas con excepción del puntaje de APACHE II y duración de la estancia hospitalaria (Tabla 4)

La media de edad en los fallecidos fue de 56.9±12 años y en los egresados vivos de 55.8±12.7 años (p=0.702). (Tabla 4)

En los fallecidos el 63.8% eran masculinos y el 36.2% femeninos mientras que en los egresados vivos el 76% era masculino y el 24% femenino (p=0.247). (Tabla 4)

La frecuencia fue mayor en pacientes fallecidos en comparación con los egresados vivos la de obesidad (37.1% vs 24%; p=0.214), diabetes (46.7% vs 28%; p=0.090) e hipertensión arterial (49.5% vs 44%; p=0.619), pero las diferencias observadas no fueron significativas. (Tabla 4)

La estancia hospitalaria media en el grupo de fallecidos fue de 10.8 (±30.9) días con una mediana de 5 (rango 0-308) días y en el grupo de egresados vivos la estancia media fue 24 (±6.1) días con una mediana de 25 (16-35) días (p<0.0001). (Tabla 4)

El puntaje de apache fue significativamente mayor en el grupo de fallecidos (media 55.4 ±18.2) en comparación con el grupo de pacientes egresados vivos (17.8±13.8) (p<0.0001). (Tabla 4)

Tabla 5. Asociación entre el Índice de Oxigenación (IO) y la mortalidad intrahospitalaria ajustado por edad, sexo y diabetes, en pacientes hospitalizados con Síndrome de Distrés Respiratorio Agudo asociado a COVID-19 (CARDS) y ventilación Mecánica Invasiva (n=130).

	OR*	IC95%	P**
Índice de Saturación de Oxígeno			
<i>Estimación cruda (sin ajustar)</i>	3.44	1.75-6.79	<0.0001
<i>Ajustado por edad, sexo y diabetes***</i>	3.32	1.68-6.59	0.001
<i>Ajustado solo por diabetes****</i>	3.37	1.75-6.51	<0.0001
Índice de Oxigenación			
<i>Estimación cruda (sin ajustar)</i>	6.87	1.13-41.74	0.036
<i>Ajustado por edad, sexo y diabetes***</i>	6.91	1.08 – 44.16	0.041
<i>Ajustado solo por diabetes****</i>	6.31	1.06 – 37.54	0.043

OR= Odd Ratios

IC95%=Intervalo de confianza del 95%

\*Se estimaron los ORs a través de regresión logística binaria con el método de entrada de bloque para introducción de variables en el modelo.

\*\*El valor de p se consideró significativo si p<0.05

\*\*\*El modelo fue ajustado por edad y sexo para prevenir confusión residual y se agregó diabetes por ser una variable con un valor de significancia *border-line* (p<0.1).

\*\*\*\*El modelo fue ajustado solo por diabetes por ser una variable con un valor de significancia *border-line* (p<0.1).

Nota: El modelo no se ajustó por la variable APACHE II a pesar estar asociada significativamente a mortalidad, debido a la presencia de alta colinealidad con el IO (coeficiente de correlación de Pearson 0.615, p<0.0001) y el ISO (coeficiente de correlación de Pearson 0.606, p<0.0001)

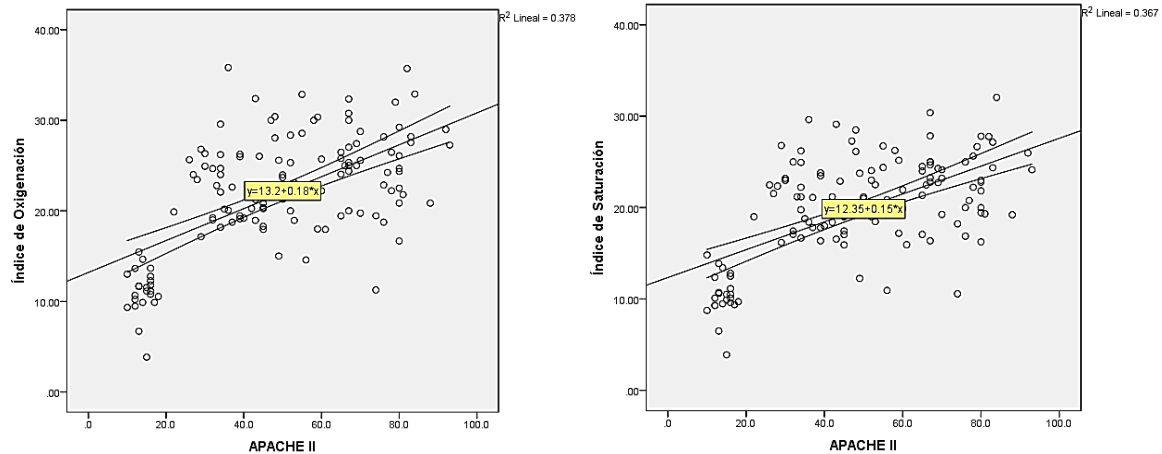


Figura 1. Correlación entre el Índice de Oxigenación (IO) y el puntaje de APACHE II (Coeficiente de Pearson 0.615;  $p < 0.0001$ ;  $R^2 = 0.378$ ) y correlación entre el Índice de Saturación de Oxígeno (ISO) y el puntaje de APACHE II (Coeficiente de Pearson 0.606;  $p < 0.0001$ ;  $R^2 = 0.367$ ), en pacientes hospitalizados con Síndrome de Distrés Respiratorio Agudo asociado a COVID-19 (CARDS) y ventilación Mecánica Invasiva ( $n = 130$ ).

En la tabla 5 se presentan los resultados de la evaluación de la asociación entre el Índice de Oxigenación (IO) y la mortalidad intrahospitalaria ajustado por edad, sexo y diabetes, expresada en términos de Odd Ratios estimados a través de regresión logística binaria.

EL OR crudo del ISO 3.44 (IC95% 1.75-6.79 ;  $p < 0.0001$ ) el OR ajustado por edad, sexo y diabetes fue de 3.32 (IC95% 1.68-6.59;  $p = 0.001$ ) el OR ajustado solo por diabetes fue de 3.37 (IC95% 1.75-6.51 ;  $p < 0.0001$ ). (Tabla 5)

EL OR crudo del IO 6.87 (IC95% 1.13-41.74;  $p < 0.0001$ ) el OR ajustado por edad, sexo y diabetes fue de 6.9 (IC95% 1.1-44.2;  $p = 0.041$ ) el OR ajustado solo por diabetes fue de 6.3 (IC95% 1.1-37.5;  $p = 0.043$ ). (Tabla 5)

En ninguno de los modelos de regresión logística binaria se hizo ajuste por la variable APACHE II a pesar estar asociada significativamente a mortalidad, debido a la presencia de alta colinealidad con el IO (coeficiente de correlación de Pearson 0.615,  $p < 0.0001$ ) y el ISO (coeficiente de correlación de Pearson 0.606,  $p < 0.0001$ ). (Figura 1)

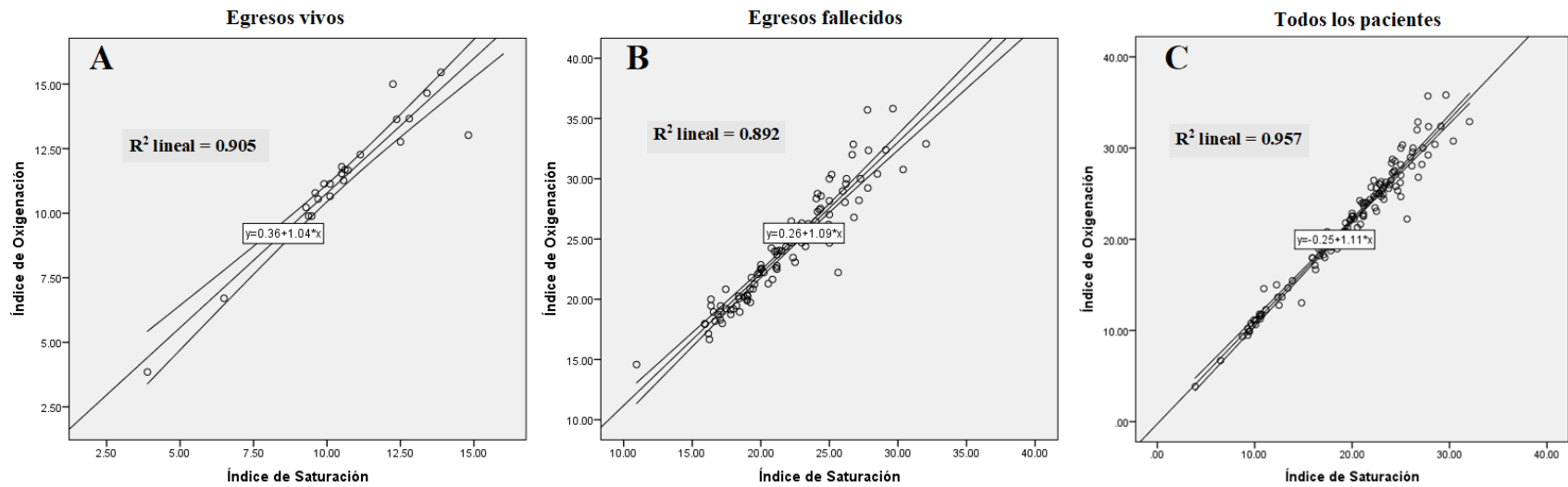


Figura 2. Correlación entre el Índice de Oxigenación (IO) e Índice de Saturación (ISO) y análisis de regresión lineal simple, en pacientes hospitalizados con Síndrome de Distrés Respiratorio Agudo asociado a COVID-19 (CARDS) y ventilación Mecánica Invasiva (n=130).

Tabla 6. Correlación entre el Índice de Oxigenación (IO) e Índice de Saturación (ISO) y análisis de regresión lineal simple\*, en pacientes hospitalizados con Síndrome de Distrés Respiratorio Agudo asociado a COVID-19 (CARDS) y ventilación Mecánica Invasiva (n=130).

	TODOS LOS PACIENTES (n=130)	FALLECIDOS (n=105)	VIVOS (n=25)
<b>Correlación</b>			
Coefficiente de correlación Pearson	0.978	0.945	0.951
p	<0.0001	<0.0001	<0.0001
<b>Resumen del modelo</b>			
R	0.978	0.945	0.951
R <sup>2</sup>	0.957	0.892	0.905
<b>Ajuste del modelo</b>			
F	2880	852.7	218.051
p	<0.0001	<0.0001	<0.0001
<b>Modelo</b>			
Coeficiente no estandarizado			
Constante (EE)	-0.247 (0.426)	0.257 (0.831)	0.356 (0.757)
Índice de saturación (EE)	1.114 (0.021)	1.093 (0.037)	1.043 (0.071)
p	<0.0001	<0.0001	<0.0001

R=coeficiente de regresión

R<sup>2</sup> Indica el porcentaje de variación, explicado por la línea de regresión, de la variación total, es decir representa la proporción de varianza muestral explicada por los predictores en el modelo.

\*Únicamente con fines comparativos, para el análisis de regresión lineal simple se consideró al ISO como variable predictora (eje de las X) y al IO como variable resultado (eje de las Y).

Para evaluar la correlación entre el ISO y el IO, se llevo a cabo la determinación del coeficiente de correlación de Pearson y un análisis de regresión lineal simple. (Figura 2 y tabla 6)

Se observo una correlación positiva significativa en el ISO y el IO, tanto durante el análisis global (Coeficiente de correlación 0.978; p<0.0001; R<sup>2</sup>=0.957) como durante el análisis estratificado en pacientes fallecidos (Coeficiente de correlación 0.945; p<0.0001; R<sup>2</sup>=0.892) y vivos (Coeficiente de correlación 0.951; p<0.0001; R<sup>2</sup>=0.905). (Figura 2 y tabla 6)

Tabla 7. Comparación del Área Bajo la Curva (AUC) del Índice de Oxigenación (IO) e Índice de Saturación (ISO) para predecir mortalidad intrahospitalaria, en pacientes hospitalizados con Síndrome de Distrés Respiratorio Agudo asociado a COVID-19 (CARDS) y ventilación Mecánica Invasiva (n=130).

	n	AUC	EE	IC95%		Chi 2	
				LI	LS	Valor	P*
<b>IO</b>	130	0.9989	0.0013	0.9963	1.000	0.86	0.3545
<b>ISO</b>	130	0.997	0.0032	0.99072	1.000		

EE=error estándar de la estimación}

IC95%=Intervalo de confianza del 95%

\*Se consideró un resultado estadísticamente significativo si el valor  $p < 0.05$

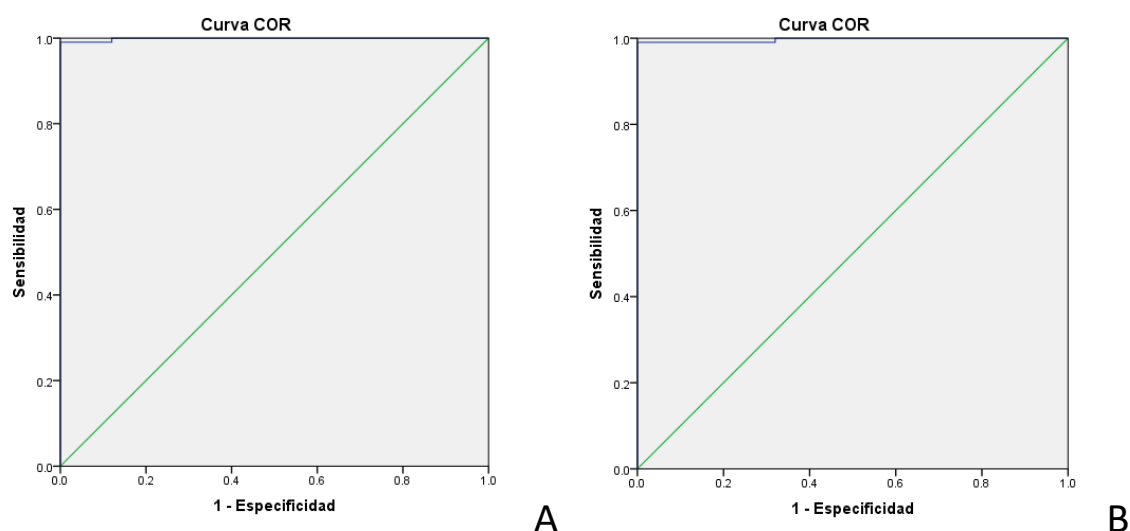


Figura 2. Comparación del Área Bajo la Curva (AUC) del Índice de Oxigenación (IO) (A) e Índice de Saturación (ISO) (B) para predecir mortalidad intrahospitalaria, en pacientes hospitalizados con Síndrome de Distrés Respiratorio Agudo asociado a COVID-19 (CARDS) y ventilación Mecánica Invasiva (n=130).

Al comparar el Área Bajo la Curva (AUC) del Índice de Oxigenación (IO) e Índice de Saturación (IS) para predecir mortalidad intrahospitalaria, no se observó una diferencia significativa entre dichos índices. El AUC del IO fue de 0.9989 (IC95% 0.9963-1.0) y el AUC del ISO fue de 0.997 (IC95% 0.991-1.0). (Tabla 7 y figura 2)

Tabla 8. Mortalidad intrahospitalaria de acuerdo a intervalos de 5 puntos del Índice de Oxigenación (IO) e Índice de Saturación (IS), en pacientes hospitalizados con Síndrome de Distrés Respiratorio Agudo asociado a COVID-19 (CARDS) y ventilación Mecánica Invasiva (n=130).

		Mortalidad				p*
		Fallecido		Vivo		
		n	%	n	%	
<b>Índice de Oxigenación (puntaje)</b>	≤10	0	0.0	10	100.0	<0.0001
	11-15	1	6.3	15	93.8	
	16-20	30	100.0	0	0.0	
	21-25	40	100.0	0	0.0	
	26-30	27	100.0	0	0.0	
	≥31	7	100.0	0	0.0	
<b>Total</b>		105	80.8%	25	19.2	
<b>Índice de Saturación (puntaje)</b>	≤10	1	5.6	17	94.4	<0.0001
	11-15	2	20.0	8	80.0	
	16-20	40	100.0	0	0.0	
	21-25	46	100.0	0	0.0	
	26-30	15	100.0	0	0.0	
	≥31	1	100.0	0	0.0	
<b>Total</b>		105	80.8	25	19.2	

\*Se aplicó la prueba de Chi<sup>2</sup> (y la prueba exacta de Fisher cuando corresponde). El valor de p se consideró significativo si p<0.05

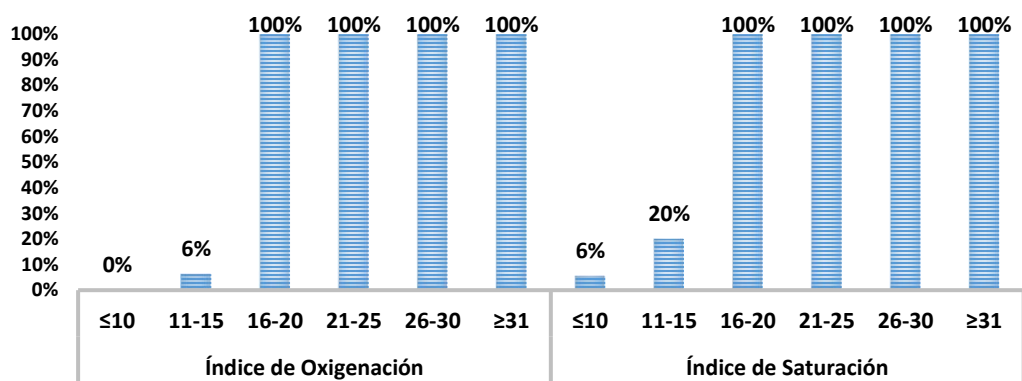


Figura 3. Mortalidad intrahospitalaria de acuerdo a intervalos de 5 puntos del Índice de Oxigenación (IO) e Índice de Saturación (IS), en pacientes hospitalizados con Síndrome de Distrés Respiratorio Agudo asociado a COVID-19 (CARDS) y ventilación Mecánica Invasiva (n=130).

En la tabla 8 y figura 3 se muestra la tasa de mortalidad por intervalos de 5 puntos para el IO y el ISO. En relación al IO La mortalidad fue del 100% por encima de los 15 puntos, del 6% para el intervalo de 11 a 15 puntos y del 0% para puntajes menores o iguales a 10. Con respecto al ISO La mortalidad fue del 100% por encima de los 15 puntos, del 20% para el intervalo de 11 a 15 puntos y del 5.6% para puntajes menores o iguales a 10.

**Tabla 9.** Identificación del punto de corte óptimo para predecir mortalidad del índice de oxigenación de acuerdo al porcentaje de certeza diagnóstica (% de pacientes correctamente clasificados) y al estadístico J de Youden, a partir de una muestra de pacientes hospitalizados con Síndrome de Distrés Respiratorio Agudo asociado a COVID-19 (CARDS) y ventilación Mecánica Invasiva (n=130):

PC≥	SE	ES	C*	JY**	PC≥	SE	ES	C*	JY	PC≥	SE	ES	C*	JY**
3.85	100	0	81	0	19.13	88	100	90	88	24.39	43	100	54	43
6.7	100	4	82	4	19.2	87	100	89	87	24.67	40	100	52	40
9.33	100	8	82	8	19.23	86	100	88	86	24.69	39	100	51	39
9.48	100	12	83	12	19.44	85	100	88	85	24.94	38	100	50	38
9.89	100	16	84	16	19.45	84	100	87	84	25	35	100	48	35
9.89	100	20	85	20	19.74	82	100	85	82	25.31	34	100	47	34
10.22	100	24	85	24	19.88	81	100	85	81	25.33	33	100	46	33
10.54	100	28	86	28	20	80	100	84	80	25.57	32	100	45	32
10.65	100	32	87	32	20.05	78	100	82	78	25.64	31	100	45	31
10.78	100	36	88	36	20.19	77	100	82	77	25.71	30	100	43	30
11.13	100	40	88	40	20.25	76	100	81	76	25.78	29	100	42	29
11.26	100	48	90	48	20.35	74	100	79	74	25.97	28	100	42	28
11.53	100	52	91	52	20.83	73	100	78	73	26.03	26	100	40	26
11.66	100	56	92	56	20.85	72	100	78	72	26.08	25	100	39	25
11.68	100	60	92	60	20.85	71	100	77	71	26.2	23	100	38	23
11.79	100	64	93	64	21.25	70	100	76	70	26.25	22	100	37	22
12.27	100	68	94	68	21.29	70	100	75	70	26.31	21	100	36	21
12.76	100	72	95	72	21.64	69	100	75	69	26.47	20	100	35	20
13.02	100	76	95	76	21.79	67	100	73	67	26.79	19	100	35	19
13.63	100	80	96	80	22.07	66	100	72	66	27.02	18	100	34	18
13.66	100	84	97	84	22.2	65	100	72	65	27.27	16	100	32	16
14.58	100	88	98	88	22.22	63	100	70	63	27.42	15	100	32	15
14.65	99	88	97	87	22.5	60	100	68	60	27.53	14	100	31	14
15	99	92	98	91	22.56	58	100	66	58	28.04	13	100	30	13
15.45	99	96	98	95	22.61	57	100	65	57	28.16	12	100	29	12
16.66	99	100	99	99	22.78	56	100	65	56	28.2	9	100	26	9
17.14	98	100	98	98	22.85	55	100	64	55	28.35	8	100	25	8
17.94	97	100	98	97	23.07	54	100	63	54	28.57	7	100	25	7
17.95	96	100	97	96	23.45	53	100	62	53	28.76	6	100	24	6
18	95	100	96	95	23.68	50	100	60	50	28.98	5	100	23	5
18.18	94	100	95	94	23.97	50	100	59	50	29.23	3	100	22	3
18.29	93	100	95	93	24	49	100	58	49	29.57	2	100	21	2
18.75	92	100	94	92	24.05	48	100	58	48	30	1	100	20	1
18.94	90	100	92	90	24.24	47	100	57	47	30.35	0	100	19	0
19	89	100	91	89	24.35	44	100	55	44	30.4	0	100	19	0

PC=punto de corte; SE=sensibilidad; ES=especificidad; C=certeza; JY=Estadístico J de Youden

\* Porcentaje de pacientes correctamente clasificados;

\*\* El índice de Youden (o el estadístico J de Youden) se define como J= sensibilidad + especificidad - 1

**Tabla 10.** Identificación del punto de corte óptimo para predecir mortalidad del índice de saturación de oxígeno de acuerdo al porcentaje de certeza diagnóstica (% de pacientes correctamente clasificados) y al estadístico J de Youden, a partir de una muestra de pacientes hospitalizados con Síndrome de Dístors Respiratorio Agudo asociado a COVID-19 (CARDS) y ventilación Mecánica Invasiva (n=130)

PC≥	SE	ES	C*	JY**	PC≥	SE	ES	C*	JY	PC≥	SE	ES	C*	JY**
3.9	100	0	81	0	17.8	84	100	87	84	23.0	35	100	48	35
6.5	100	4	82	4	18.0	83	100	86	83	23.2	34	100	47	34
8.8	100	8	82	8	18.2	82	100	85	82	23.3	32	100	45	32
9.3	100	12	83	12	18.4	81	100	85	81	23.5	31	100	45	31
9.4	100	20	85	20	18.4	80	100	84	80	23.8	30	100	44	30
9.5	100	24	85	24	18.5	79	100	83	79	23.8	30	100	43	30
9.6	100	28	86	28	18.8	78	100	82	78	24.0	28	100	42	28
9.7	100	32	87	32	19.0	77	100	82	77	24.1	26	100	40	26
9.9	100	36	88	36	19.0	76	100	81	76	24.1	25	100	39	25
10.1	100	40	88	40	19.0	74	100	79	74	24.3	24	100	38	24
10.5	100	48	90	48	19.2	73	100	78	73	24.4	23	100	38	23
10.6	100	56	92	56	19.2	72	100	78	72	24.4	22	100	37	22
10.6	100	60	92	60	19.3	71	100	77	71	24.5	17	100	33	17
10.7	100	64	93	64	19.4	70	100	76	70	24.7	16	100	32	16
10.9	100	68	94	68	19.5	70	100	75	70	24.9	15	100	32	15
11.1	99	68	93	67	19.8	69	100	75	69	25.0	14	100	31	14
12.2	99	72	94	71	19.9	68	100	74	68	25.2	13	100	30	13
12.4	99	76	95	75	20.0	67	100	73	67	25.6	12	100	29	12
12.5	99	80	95	79	20.1	64	100	71	64	26.0	10	100	28	10
12.8	99	84	96	83	20.2	63	100	70	63	26.1	10	100	27	10
13.4	99	88	97	87	20.5	62	100	69	62	26.2	9	100	26	9
13.9	99	92	98	91	20.8	61	100	68	61	26.3	8	100	25	8
14.8	99	96	98	95	20.9	60	100	68	60	26.7	7	100	25	7
<b>15.9</b>	<b>99</b>	<b>100</b>	<b>99</b>	<b>99</b>	21.0	59	100	67	59	26.7	5	100	23	5
15.9	98	100	98	98	21.1	58	100	66	58	26.8	4	100	22	4
16.2	97	100	98	97	21.2	57	100	65	57	27.2	3	100	22	3
16.3	96	100	97	96	21.3	53	100	62	53	27.3	2	100	21	2
16.4	95	100	96	95	21.5	52	100	62	52	27.8	1	100	20	1
16.6	93	100	95	93	21.8	51	100	61	51	27.8	0	100	19	0
16.7	92	100	94	92	22.0	50	100	59	50	27.8	100	0	81	0
16.9	91	100	93	91	22.2	48	100	58	48	28.5				
17.0	90	100	92	90	22.4	47	100	57	47	29.1				
17.1	90	100	92	90	22.5	45	100	55	45	29.6				
17.1	89	100	91	89	22.5	44	100	55	44	30.4				
17.2	88	100	90	88	22.7	41	100	52	41	32.1				
17.4	87	100	89	87	22.8	40	100	52	40	32.1				
17.8	85	100	88	85	22.9	37	100	49	37					

PC=punto de corte; SE=sensibilidad; ES=especificidad; C=certeza; JY=Estadístico J de Youden

\* Porcentaje de pacientes correctamente clasificados;

\*\* El índice de Youden (o el estadístico J de Youden) se define como  $J = \text{sensibilidad} + \text{especificidad} - 1$



Tabla 11. Evaluación del desempeño predictivo del Índice de Oxigenación (IO) e Índice de Saturación de Oxígeno (ISO) de acuerdo a puntos de corte identificados a través del análisis de Curva ROC, a partir de una muestra de pacientes hospitalizados con Síndrome de Distrés Respiratorio Agudo asociado a COVID-19 (CARDS) y ventilación Mecánica Invasiva (n=130).

		Tipo de egreso		Desempeño diagnóstico				
		Alta	Fallecid o	Se	Sp	VPP	VPN	Certeza
Punto de corte IO identificado por el modelo	≥16	104	0	99.1	100	100	96.2	99.2
	<16	1	25	(94.8 - 99.98)	(86.3 – 100)		(78% - 99.4)	(95.8 -99.98)
Punto de corte del ISO identificado por el modelo	≥15	104	0	99.1	100	100	96.2	99.2
	<15	1	25	(94.8 - 99.98)	(86.3 – 100)		(78% - 99.4)	(95.8 -99.98)
Punto de corte del ISO asumiendo similar comportamiento que el IO	≥16	102	0	97.1	100	100	89.3	97.7
	<16	3	25	(91.9 – 99.4)	(86.3-100)		(73.2 - 96.2)	(93.4- 99.5)

Se=sensibilidad

Sp=especificidad

VP=valor predictivo positivo

VN=valor predictivo negativo

Certeza=porcentaje de pacientes correctamente clasificados

En la tabla 9 se muestran los valores de sensibilidad, especificidad, certeza y el estadístico J de Younde para cada punto de corte o valor del IO, a partir de la muestra de 130 pacientes. El modelo sugiere que el punto de corte óptimo es de 16.6

En la tabla 10 se muestran los valores de sensibilidad, especificidad, certeza y el estadístico J de Younde para cada punto de corte o valor del ISO, a partir de la muestra de 130 pacientes. El modelo sugiere que el punto de corte óptimo es de 15.9

En la tabla 11 se reflejan los resultados de la evaluación del desempeño predictivo del Índice de Oxigenación (IO) e Índice de Saturación de Oxígeno (ISO) de acuerdo a puntos de corte identificados a través del análisis de Curva ROC.

Si para el IO tomamos en consideración un punto de corte de  $\geq 16$  se observó el siguiente desempeño: sensibilidad 99.1% (94.8 - 99.98), especificidad 100% (86.3 – 100), valor predictivo positivo 100%, valor predictivo negativo 96.2% (78% - 99.4) y certeza 99.2% (95.8 -99.98).

Si para el ISO tomamos en consideración un punto de corte de  $\geq 15$  se observó el siguiente desempeño: sensibilidad 99.1% (IC95% 94.8 - 99.98), especificidad 100% (IC95% 86.3 – 100), valor predictivo positivo 100%, valor predictivo negativo 96.2% (IC95% 78% - 99.4) y certeza 99.2% (IC95% 95.8 -99.98).

Si para el ISO tomamos en consideración un punto de corte de  $\geq 16$ , asumiendo similar comportamiento que el IO, se observó el siguiente desempeño: sensibilidad 99.1% (IC95% 94.8 - 99.98), especificidad 100% (IC95% 86.3 – 100), valor predictivo positivo 100%, valor predictivo negativo 96.2% (IC95% 78% - 99.4) y certeza 99.2% (IC95% 95.8 -99.98).

Sensibilidad 97.1% (IC95% 91.9 – 99.4), especificidad 100% (IC95% 86.3-100), valor predictivo 100%, valor predictivo negativo 89.3% (73.2 - 96.2) y certeza 97.7% (IC95% 93.4- 99.5).

## **12. Conclusiones**

El análisis de regresión logística binaria reveló que tanto el Índice de Oxigenación (OR 3.32; IC95% 1.68-6.59;  $p=0.001$ ) como el Índice de Saturación de Oxígeno (OR 6.91; IC95% 1.08 – 44.16;  $p=0.041$ ) determinado al inicio de la ventilación mecánica, actúan como predictores independientes de mortalidad intrahospitalaria en pacientes con CARDS y ventilación mecánica invasiva. La media de ambos puntajes en el grupo de pacientes fallecidos fue casi el doble de la media en el grupo de pacientes egresados vivos.

Ambos índices mostraron una fuerte correlación positiva, con un alto coeficiente de correlación de 0.98. El modelo de regresión línea simple explico el 96% de la varianza. Este patrón de correlación se mantuvo incluso al realizar el análisis estratificado en el grupo de pacientes fallecidos y vivos.

El desempeño predictivo de mortalidad intrahospitalaria del IO y el ISO en pacientes hospitalizados con Síndrome de Distrés Respiratorio Agudo asociado a COVID-19 (CARDS) y ventilación Mecánica Invasiva fueron excelentes, con áreas bajo la curva aproximadamente del 99%. No se observaron diferencias significativas respecto al AUC estimada para cada índice, sugiriendo un desempeño similar.

El análisis de curva ROC sugiere que el punto de corte óptimo para predecir mortalidad intrahospitalaria para el IO es  $\geq 16$  puntos y para el ISO es  $\geq 15$  puntos. Estos puntos de corte se asociaron al siguiente desempeño: sensibilidad 99.1% (94.8 - 99.98), especificidad 100% (86.3 - 100), valor predictivo positivo 100%, valor predictivo negativo 96.2% (78% - 99.4) y certeza 99.2% (95.8 - 99.98).

## 12. Referencias Bibliográficas.

Se utiliza formato de la American Medical Association.

1. Dhama K, Khan S, Tiwari R, et al. *Coronavirus Disease 2019–COVID-19*.; 2020.
2. Severe COVID. Published online 2020. doi:10.1056/NEJMcp2009575
3. Doshi P. Covid-19 vaccine trial protocols released. *BMJ*. 2020;371. doi:10.1136/bmj.m4058
4. Clinical Spectrum | COVID-19 Treatment Guidelines. Accessed March 24, 2021. <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/overview/clinical-spectrum/>
5. Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and Important Lessons from the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary of a Report of 72314 Cases from the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA - J Am Med Assoc*. 2020;323(13):1239-1242. doi:10.1001/jama.2020.2648
6. Ellinghaus D, Degenhardt F, Bujanda L, et al SC-19 GG. Genomewide Association Study of Severe Covid-19 with Respiratory Failure. *N Engl J Med*. 2020;383(16):1522-1534. doi:10.1056/nejmoa2020283
7. Matthay MA, Zemans RL, Zimmerman GA, et al. Acute respiratory distress syndrome. *Nat*

*Rev Dis Prim.* 2018;5(1). doi:10.1038/s41572-019-0069-0

8. Fajardo A, Medina A, Modesto V, Gordo-Vidal F, Clínico J, Fajardo Campoverdi A. El lado oculto de la hipoxemia The dark side of hypoxemia. *Rev Chil Anest.* 2020;49(6):784-795. doi:10.25237/revchilanestv49n06-4
9. Rana R, Fernández-Pérez ER, Khan SA, et al. Transfusion-related acute lung injury and pulmonary edema in critically ill patients: A retrospective study. *Transfusion.* 2006;46(9):1478-1483. doi:10.1111/j.1537-2995.2006.00930.x
10. Ranieri VM, Rubenfeld GD, Thompson BT, et al. Acute respiratory distress syndrome: The Berlin definition. *JAMA - J Am Med Assoc.* 2012;307(23):2526-2533. doi:10.1001/jama.2012.5669
11. Griffiths MJD, McAuley DF, Perkins GD, et al. Guidelines on the management of acute respiratory distress syndrome. *BMJ Open Respir Res.* 2019;6(1). doi:10.1136/bmjresp-2019-000420
12. Fan E, Beitler JR, Brochard L, et al. COVID-19-associated acute respiratory distress syndrome: is a different approach to management warranted? *Lancet Respir Med.* 2020;8(8):816-821. doi:10.1016/S2213-2600(20)30304-0
13. Murray JF, Matthay MA, Luce JM, Flick MR. An expanded definition of the adult respiratory distress syndrome. *Respir Care.* 1988;33(12):1131-1137.
14. Int M, Medveczky-ord N, Mar D. Evolución de la definición del síndrome de insuficiencia respiratoria aguda Evolution of the definition of the acute respiratory distress syndrome . *Med Interna México.* 2018;34(4):594-600.
15. Peacock AJ. Oxygen at high altitude. *BMJ.* 1998;317(7165):1063. doi:10.1136/bmj.317.7165.1063
16. Sarkar M, Niranjana N, Banyal PK. Mechanisms of hypoxemia. *Lung India.* 2017;34(1):47-60. doi:10.4103/0970-2113.197116
17. Gabriel J, Calleja P, Torres AU, Cherit GD. El transporte y la utilización tisular de oxígeno de la atmósfera a la mitocondria. *Neumol Cir Torax.* 2006;65(2):60-67.
18. Fuentes S, Chowdhury YS. *Fraction of Inspired Oxygen (FiO2)*. StatPearls Publishing; 2020. Accessed March 21, 2021. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32809702>
19. Ortiz-Prado E, Dunn JF, Vasconez J, Castillo D, Viscor G. Partial pressure of oxygen in the human body: a general review. *Am J Blood Res.* 2019;9(1):1-14. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30899601><http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=PMC6420699>
20. Ortiz-Prado E, Natah S, Srinivasan S, Dunn JF. A method for measuring brain partial pressure of oxygen in unanesthetized unrestrained subjects: The effect of acute and chronic hypoxia on brain tissue PO<sub>2</sub>. *J Neurosci Methods.* 2010;193(2):217-225. doi:10.1016/j.jneumeth.2010.08.019
21. Sharma S, Rawat D. *Partial Pressure Of Oxygen (PO<sub>2</sub>)*. StatPearls Publishing; 2018. Accessed March 21, 2021. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29630271>

22. DesPrez K, McNeil JB, Wang C, Bastarache JA, Shaver CM, Ware LB. Oxygenation Saturation Index Predicts Clinical Outcomes in ARDS. *Chest*. 2017;152(6):1151-1158. doi:10.1016/j.chest.2017.08.002
23. Buggedo G. Presión media de la vía aérea REVISIONES. *Rev Chil Med Intensiva*. 2019;34(3):1-4.
24. Gien J S. Valor predictivo de la escala APACHE II sobre la mortalidad en una unidad de cuidados intensivos de adultos en la ciudad de Mérida Yucatán. *Med Crit y Ter intensiva*. 2006;20:1.
25. Attaway AH, Scheraga RG, Bhimraj A, Biehl M, Hatipoğ Lu U. Severe covid-19 pneumonia: Pathogenesis and clinical management. *BMJ*. 2021;372. doi:10.1136/bmj.n436
26. Ware LB. Prognostic determinants of acute respiratory distress syndrome in adults: Impact on clinical trial design. *Crit Care Med*. 2005;33(3):217-222. doi:10.1097/01.CCM.0000155788.39101.7E
27. Seeley E, Mcauley DF, Eisner M, Miletin M, Matthay MA, Kallet RH. Predictors of mortality in acute lung injury during the era of lung protective ventilation. *Thorax*. Published online 2008:994-998. doi:10.1136/thx.2007.093658
28. Gajic O, Afessa B, Thompson BT, et al. Prediction of death and prolonged mechanical ventilation in acute lung injury. *Crit Care*. 2007;11(3):1-7. doi:10.1186/cc5909

15. Anexos.



GOBIERNO DE LA CIUDAD DE MÉXICO

Secretaría de Salud de la Ciudad De México  
 Dirección General de Prestaciones de Servicios Médicos y Urgencias  
 Hospital De Especialidades De La Ciudad De México "Dr. Belisario Domínguez"  
 Comité De Ética En Investigación

Anexo 1

Instrumento

**Nombre del Estudio:** Índice de Oxigenación e Índice de Saturación de Oxígeno como Predictores de Mortalidad en Pacientes con Diagnóstico de Síndrome de Distrés Respiratorio Agudo asociado a COVID-19 (CARDS) y Ventilación Mecánica Invasiva.

Ciudad de México, a \_\_\_ de \_\_\_\_\_ del año 2021.

Nombre del Paciente: \_\_\_\_\_ F. Nac.: \_\_\_/\_\_\_/\_\_. Edad: \_\_\_\_.

No. Cama: \_\_\_\_ Exp./NHC: \_\_\_\_ Peso: \_\_\_\_ kg. Talla: \_\_\_\_ mts. IMC: \_\_\_\_ kg/m<sup>2</sup>. PP: \_\_\_\_ kg.

Inicio de Síntomas: \_\_\_\_\_.

Tipo de prueba: \_\_\_\_\_.

Ingreso a Urgencias: \_\_\_\_\_.

Resultado: \_\_\_\_\_.

Ingreso a MI: \_\_\_\_\_.

Estudio de Imagen: RxTx \_\_\_\_, TC tórax \_\_\_\_.

Prueba COVID-19: \_\_\_\_\_.

APACHE II al ingreso: \_\_\_\_ Mortalidad: \_\_\_\_.

Comorbilidades: DM: \_\_\_/\_\_\_ â. HAS: \_\_\_/\_\_\_ â. Sobrepeso: \_\_\_/\_\_\_ â. Obesidad: \_\_\_/\_\_\_ â.

Diagnóstico de SDRA: \_\_\_/\_\_\_/\_\_. → PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> más baja: \_\_\_\_ SaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> más baja: \_\_\_\_.

PVA<sub>media</sub> más alta: \_\_\_\_\_.

Ventilación Mecánica

Evolución Clínica

Fecha de IOT: \_\_\_\_\_.

Extubación: \_\_\_\_\_.

Fortuita: \_\_\_\_.

Programada: \_\_\_\_.

Fallo a ext.: Sí \_\_\_\_ No \_\_\_\_.

Reintubación: \_\_\_\_.

Fecha: \_\_\_\_\_.

Egreso por:

Defunción: \_\_\_\_.

Fecha: \_\_\_\_.

Mejoría: \_\_\_\_.

Fecha: \_\_\_\_.

DEIH: \_\_\_\_.

Cambio de servicio:

Fecha: \_\_\_\_.

Servicio: \_\_\_\_.

Día 1							
Parámetros Ventilatorios		Mecánica Pulmonar	Gasometría Arterial		IO	ISO	Índice de Murray
					$\frac{FiO_2 \times PVA_{media} \times 100}{PaO_2}$	$\frac{FiO_2 \times PVA_{media} \times 100}{SaO_2}$	
VT:	ml/PP	P. pico:	Fecha:	Hora:			
FR:		P. Meseta:	pH:	SaO <sub>2</sub> :			
PEEP:		P. Media:	pCO <sub>2</sub> :	Lact:			
FiO <sub>2</sub> :		D. Pressure:	pO <sub>2</sub> :				
SaO <sub>2</sub> :		DE:	HCO <sub>3</sub> :				



## Anexo 2

26 de mayo del 2021

### Solicitud de Exención de Consentimiento Informado

Comité de Ética en Investigación

PRESENTE

Por medio de la presente, solicito de la manera más atenta se considere la exención del proceso de consentimiento informado para la realización del protocolo de investigación **Índice de Oxigenación e Índice de Saturación de Oxígeno como Predictores de Mortalidad en Pacientes con Síndrome de Distrés Respiratorio Agudo asociado a COVID-19 (CARDS) y Ventilación Mecánica Invasiva**, con número de registro 510-010-015-21. Considerando que la propuesta de investigación:

X	La investigación se realizará utilizando una base de datos existente en el servicio de Medicina Interna del Hospital de Especialidades de la Ciudad de México "Dr. Belisario Domínguez".
X	La investigación es sin riesgo o con riesgo mínimo.
X	El diseño de estudio es retrospectivo.
X	El investigador declara el conocimiento y cumplimiento del Reglamento de la Ley Federal de Protección de Datos Personales en Posesión de Particulares.

**Atentamente**

**Dra. Sandra Ivette Alba Cuevas**  
**Investigador Principal**

Avenida Tláhuac N° 4866. Esq. Zacatlán  
Colonia San. Lorenzo Tezonco, Alcaldía Iztapalapa  
C.P. 09790, Ciudad de México.  
Tel. 58 50 00 00 ext. 1066.

CIUDAD **INNOVADORA**  
Y DE **DERECHOS**



GOBIERNO DE LA  
CIUDAD DE MÉXICO

Secretaría de Salud de la Ciudad De México  
Dirección General de Prestaciones de Servicios Médicos y Urgencias  
Hospital De Especialidades De La Ciudad De México "Dr. Belisario Domínguez"  
Comité De Ética En Investigación

### Anexo 3.

#### Solicitud de Revisión de Expedientes

A quien corresponda:

Por medio del presente la Dra. Sandra Ivette Alba Cuevas, residente médico de cuarto año de la especialidad en Medicina Interna, con sede en el Hospital de Especialidades de la Ciudad de México "Dr. Belisario Domínguez", solicito de la manera más atenta y respetuosa, se me autorice la revisión de expedientes médicos electrónicos y/o físicos de las pacientes de esta unidad hospitalaria, a fin de recabar información concerniente al protocolo de investigación para obtener el título de la especialidad, el cual se titula: "Índice de Oxigenación e Índice de Saturación de Oxígeno como Predictores de Mortalidad en Pacientes con Síndrome de Distrés Respiratorio Agudo asociado a COVID-19 (CARDS) y Ventilación Mecánica Invasiva". Se obtendrá información de pacientes con diagnóstico de COVID-19 y SDRA que hayan ameritado ventilación mecánica invasiva y que hayan estado hospitalizados en el servicio de Medicina Interna en los periodos comprendidos del 01 de diciembre del 2020 al 28 de febrero del 2021.

**Titular del curso:** Dra. Gabriela Olgún Contreras.

**Director de tesis:** Dra. Gabriela Olgún Contreras.

**Atentamente**

**Dra. Sandra Ivette Alba Cuevas**  
**Investigador principal**



