

Puntaje APP como predictor de mortalidad en pacientes con síndrome de dificultad respiratoria agudo grave por COVID-19 en un hospital referencial del norte del Perú

APP score as a predictor of mortality in patients with severe acute respiratory distress syndrome due to COVID-19 in a reference hospital in northern of Peru

Gustavo Adolfo Vásquez-Tirado^{1,2,a} y Laura Paola Álvarez-Zárate¹

¹Facultad de Medicina. Universidad Privada Antenor Orrego. Trujillo, Perú.

²Unidad de Cuidados Intensivos, Hospital Regional Docente de Trujillo. Trujillo, Perú.

^aORCID: 0000-0002-2109-6430.

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Financiamiento: Autofinanciado.

Recibido: 26 de junio de 2023 / Aceptado: 25 de octubre de 2023

Resumen

Introducción: La mortalidad por pacientes por COVID-19 grave que desarrollaban neumonía grave y síndrome de dificultad respiratoria agudo (SDRA) grave ha sido significativa a pesar del tratamiento oportuno. Es importante determinar predictores tempranos de enfermedad que nos ayuden a estratificar aquellos pacientes con mayor riesgo de fallecer. Se pretende estudiar el comportamiento del puntaje APP (APPS) como predictor de ello, basados en algunos reportes de uso y utilidad en el SDRA no COVID-19. **Objetivo:** Determinar si el APPS es útil como predictor de mortalidad en SDRA por COVID-19 grave. **Pacientes y Método:** Se realizó un estudio tipo cohorte retrospectivo, incluyendo pacientes de la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI), con SDRA por COVID-19 grave, que ingresaron a la UCI del Hospital Regional Docente de Trujillo (HRDT) en el período abril 2020- abril 2021. Se evaluó la utilidad del APPS como predictor de mortalidad en dicha población. **Resultados:** El APPS demostró ser un factor asociado a mortalidad en pacientes con SDRA y COVID-19 grave (RPa 1,34; IC 95% 1,16 a 1,56; $p < 0,001$). Además, encontramos que, al realizar un modelo de predicción ajustado por edad, sexo, SOFA, APPS, shock, Índice de Charlson (Ich), se comportan como factores asociados a mortalidad el APPS, el sexo masculino (RPa: 1,48; IC 95% 1,09 a 2,049; $p < 0,05$) y el Ich (RPa: 1,11; IC 95% 1,02 a 1,21; $p < 0,05$). **Conclusión:** El APPS, el sexo masculino y el Ich son predictores de mortalidad en SDRA por COVID-19 grave.

Palabras clave: síndrome de dificultad respiratoria agudo (SDRA); COVID-19 grave; puntaje APP.

Abstract

Background: Mortality in patients with severe COVID-19 who developed severe pneumonia and severe Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS) has been significant despite timely treatment. It is important to determine early predictors of disease that help us to stratify those patients with a higher risk of death. It is intended to study the behavior of the APPS score as a predictor of this, based on some reports of use and usefulness in non-COVID-19 ARDS. **Aim:** To determine if the APP score is useful as a predictor of mortality in ARDS due to severe COVID-19. **Method:** A retrospective cohort study was carried out, including patients from the Intensive Care Unit (ICU) with ARDS due to severe COVID-19 who were admitted to the ICU of the Trujillo Regional Teaching Hospital (HRDT) in the period March 2020 to March 2021. The usefulness of the APP score as a predictor of mortality in mentioned population was evaluated. **Results:** The APP score proved to be a factor associated with mortality in patients with ARDS and severe COVID-19 (APR 1.34; 95% CI 1.16 to 1.56; $p < 0.001$). We also found that when performing a prediction model adjusted for age, sex, SOFA, APP score, shock and Charlson Index (Ich) we found that the APP score, male sex (APR: 1.48; 95% CI 1.09 to 2.049; $p < 0.05$) and the Ich behave as factors associated with mortality (RPa: 1.11; 95% CI 1.02 to 1.21; $p < 0.05$). **Conclusion:** The APP score, male sex, and Ich are predictors of mortality in ARDS due to severe COVID-19.

Keywords: Acute respiratory distress syndrome (ARDS); severe COVID-19; APP score.

Correspondencia a:

Gustavo Adolfo Vásquez-Tirado
gavt13@gmail.com

Introducción

La pandemia por COVID-19 significó un incremento de muertes debido a las formas graves, sobre todo aquellos pacientes que progresaron a neumonía grave y síndrome de dificultad respiratoria agudo (SDRA) con necesidad de ingreso a terapia intensiva (UCI) siendo 5% del total de pacientes con COVID-19 los que progresaban a formas graves con indicación de ventilación mecánica invasiva (VMI)^{1,2}.

El SDRA como entidad fisiopatológica independiente de la etiología conlleva una mortalidad variable, llegando incluso hasta 50%. Es útil para el médico clínico poder identificar y estratificar a los pacientes con riesgo de desenlaces adversos como mortalidad³⁻⁵.

Aunque existen *scores* clínicos que tienen poder predictor en dicha condición, tales como SOFA, puntaje APP (APPS de las siglas *age*, *plateau pressure*, PO_2/FIO_2 *score*), es importante elegir uno que sea fácil de realizar junto a la cabecera del paciente, con amplio poder predictor de desenlaces adversos como mortalidad. El APPS es una herramienta novedosa como predictor, alude a variables para su cálculo, tales como edad, presión *plateau*, PO_2/FiO_2 y fue conceptualizado para incorporar parámetros, tanto clínicos como gasométricos y ventilatorios de una manera ágil, rápida de evaluar y válida. Estudios que han medido su valor pronóstico en SDRA previos a la pandemia por COVID-19, han reportado utilidad a la hora de predecir aquellos grupos de pacientes con mayor mortalidad. No hemos encontrado reportes que evalúen el APPS en SDRA por COVID-19⁶⁻⁸.

Otro elemento importante para evaluar el APPS como predictor es que un considerable grupo de pacientes con SDRA está en riesgo de presentar lesión pulmonar asociada a ventilación mecánica si es que no manejamos parámetros ventilatorios protectores; dentro de estos, la presión *plateau*, variable que recoge APSS, es un parámetro que debemos mantener dentro de rangos normales^{9,10}.

El objetivo de la presente investigación fue evaluar el APPS como un predictor fácil y seguro de realizar junto a la cabecera del paciente, dado que integra variables clínicas y ventilatorias, de manera sencilla, siendo esta una de las primeras que busca dicha evaluación en ARDS por COVID-19.

Pacientes y Métodos

Diseño y población de estudio

Se realizó un estudio de cohorte retrospectivo, con la base de datos recolectada en el Servicio de UCI del Hospital Regional Docente de Trujillo (HRDT), Trujillo, Perú. Este hospital fue un centro referencial de la provincia para casos con COVID-19 moderado-grave,

que cuenta con 13 camas operativas. Los datos fueron recolectados durante la primera y segunda ola, desde abril del 2020 hasta abril del 2021. Este manuscrito fue redactado siguiendo la normativa del STROBE.

Población y muestra

La población de estudio incluyó pacientes adultos mayores de 16 años, con COVID-19 moderado-grave, que presentaron SDRA grave y necesitaron intubación orotraqueal (IOT) y VMI. Se definió como COVID-19 *moderado* a aquellos pacientes con sintomatología típica de la enfermedad donde se evidencia signos clínicos o imagenológicos de neumonía, pero con $SatO_2 > 94\%$ respirando aire ambiental, y como COVID-19 *grave* aquellos pacientes con neumonía que presentan $SatO_2 < 94\%$ respirando aire ambiental, $PO_2/FIO_2 < 300$, frecuencia respiratoria > 30 respiraciones por minuto o infiltrados en la tomografía pulmonar $> 50\%$ ^{2,4}. A su vez, el SDRA grave se definió según los criterios de Berlin¹¹ con los valores de $PaO_2/FiO_2 < 100$ mmHg con PEEP > 5 mmHg, el empeoramiento respiratorio agudo menor a siete días, opacidades bilaterales de origen agudo, descartando pacientes con insuficiencia cardíaca o sobrecarga de fluidos. Todos los pacientes cumplieron el diagnóstico clínico de COVID-19 moderado-grave, siendo la confirmación diagnóstica de la enfermedad efectuada mediante RT-PCR. El cálculo muestral se basó en estudio de Boss L⁶ donde se encuentra que un APPS > 7 puntos tiene una sensibilidad de 0,63 para predecir mortalidad; con dichos valores calculamos una muestra mínima de 120 pacientes, por lo que decidimos incorporar el total de pacientes en nuestra base de datos de 178 pacientes. Todos los pacientes recibieron tratamiento estándar para COVID-19, guiado bajo los parámetros de ventilación mecánica protectora.

Datos y variables

Se construyó una base de datos en UCI del HRDT, de todos los pacientes que ingresaron desde abril 2020 hasta abril 2022. Se recopilieron datos de variables clínicas, bioquímicas, ventilatorias, estancia hospitalaria en UCI y mortalidad hasta los 28 días de ingreso.

Variable de respuesta: Mortalidad intrahospitalaria, considerada la mortalidad de los pacientes con SDRA grave por COVID-19 conectados a VMI, que fallecieron en su estancia en UCI. Todos fueron seguidos hasta los 28 días de estancia para evaluar la mortalidad durante dicho periodo.

Variables de exposición: Se evaluaron variables predictoras de mortalidad; dentro de estas tenemos el APPS, que se evaluó a las 48 horas de ingreso a UCI. Dicho puntaje asigna valores para cada uno de sus tres componentes; así, la edad (años) < 47 , 47-66, > 66 con puntajes de 1, 2, 3, respectivamente; el valor de PaO_2/FiO_2 (mmHg) > 158 , 105-158, < 105 con puntajes de 1, 2, 3, respectivamente y

la presión *plateau* (mmHg) < 27, 27-30, > 30 con puntajes de 1, 2, 3 puntos, respectivamente, haciendo un rango de puntaje que va desde 3 hasta 9 puntos^{8,10,12}. Según Boos L.⁶, el punto de corte ≥ 7 conlleva mayor mortalidad. Los valores de los respectivos componentes de dicho APPS se tomaron a las 48 horas de ingreso a UCI. Ahora bien, el valor del $\text{PaO}_2/\text{FIO}_2$ fue tomado de la gasometría inicial del día. Para la presión *plateau*, se mantuvo al paciente en el modo ventilatorio volumen/control, haciendo una pausa inspiratoria de cinco segundos y se realizó la medida manual en el ventilador mecánico. Otras variables de exposición fueron la edad, sexo, las comorbilidades presentes medidas a través del Índice de Charlson (ICh), SOFA, presencia de *shock* séptico al ingreso a UCI, VM en posición de prono si se realizó algún ciclo durante toda la estancia de UCI. Además, se recogieron variables de laboratorio como dímero D (U/L), ferritina (mg/dL), lactato (mmol/L), glicemia (mg/dL; todas ellas fueron obtenidas al ingreso a UCI.

Los pacientes recibieron tratamiento convencional sedación, analgesia, bloqueo neuromuscular según requerimiento; además, antibioterapia si existían sospecha clínica o parámetros de laboratorio sugerentes de un proceso infeccioso bacteriano y ventilación mecánica con parámetros protectores.

Análisis estadístico

Se recopilaban las variables en una hoja de cálculo Excel y luego fueron analizadas en RStudio 4.2.2. Se calcularon medianas para numéricas, rango intercuartílico (RIC) para variables numéricas, dado que no seguían una distribución normal (valorado por la prueba de Kolmogorov-Smirnov); y frecuencias y porcentajes para variables categóricas. Además, se realizó un análisis bivariado, para evaluar la mortalidad (variable respuesta) y la asociación con las otras variables; se calculó razón de prevalencias (RP) a través de regresión de Poisson, teniendo significancia estadística si $p < 0,05$ además de sus respectivos IC al 95%. Para determinar si el APPS y demás variables clínicas, de laboratorio, ventilatorias, se asocian con mortalidad (variable de respuesta), se evaluó a lo largo de 28 días si los pacientes fallecían o no. Se realizó un análisis multivariado con modelos lineales generalizados con regresión de Poisson con aquellas variables con significancia estadística en el análisis bivariado previo calculando el RP ajustado (RPa); fue significativo si $p < 0,05$, con sus respectivos IC al 95%. Previamente se valoró que las variables a analizar cumplieran con criterios para dicho análisis multivariado (ausencia de linealidad medida a través del test de Box Tidwell, ausencia de colinealidad e interacción de variables; todas las variables tuvieron VIF < 10). Finalmente, se evaluó si dicho modelo predictor con las variables significativas del análisis multivariado realmente discrimina a los pacientes

con riesgo de muerte con el cálculo del AUC ROC, siendo este significativo si tiene un valor > 50% y $p < 0,05$ ¹³.

Aspectos éticos

Se siguieron los principios éticos de investigación según la Declaración de Helsinki. Además, la presente investigación cuenta con la aprobación del Comité de Ética de la Universidad Privada Antenor Orrego (UPAO) y del Comité de Apoyo a la Docencia e Investigación del HRDT, donde se realizó la investigación. También cuenta con registro en la plataforma PRISA (Proyectos de Investigación en Salud del Instituto Nacional de Salud-Perú) (EI00000003038).

Resultados

Se procedió a revisar y analizar la base de datos elaborada en el Servicio de UCI del HRDT durante el periodo señalado, correspondiente a la primera y segunda ola de COVID-19 en Perú.

Características generales de la población

Se analizó un total de 178 pacientes que ingresaron a UCI por COVID-19 grave, de los cuales 101 (56%) pacientes fallecieron. Primó el sexo masculino en todos los pacientes: 128 eran varones (72%), sexo que presentó un 48% de mayor riesgo para mortalidad con respecto a las mujeres (RPa 1,48; IC 95% 1,09 a 2,049; $p < 0,05$). La edad de los pacientes fue mayor en el grupo de fallecidos con respecto a los sobrevivientes, con una mediana de 56 y 51 años, respectivamente, pero sin significancia estadística (RPa 1,003; IC 95% 0,99 a 1,01; $p = 0,5$) (Tabla 1).

Análisis bivariado y multivariado

La variable de exposición estudiada (APPS) demostró ser un factor asociado a mortalidad con un RPa 1,34 (IC 95% 1,16 a 1,56; $p < 0,001$) en el análisis multivariado. (Tablas 1 y 2).

Una variable importante analizada fue la carga de comorbilidad medida a través del ICh, encontrando el valor de mediana de 1 en el grupo de fallecidos con respecto a 0 del grupo de sobrevivientes, por lo que el tener mayor puntaje se asocia a mortalidad (RPa 1,11, IC 95% 1,02 a 1,21; $p < 0,05$) (Tablas 1 y 2).

El puntaje SOFA medido al ingreso presentó una media similar en el grupo de fallecidos como en quienes sobrevivieron, de 7 versus 8 puntos, sin diferencia estadística significativa (RPa 1,02; IC 95% 0,98 a 1,06; $p > 0,05$). La presencia de *shock* se encontró en 58/101 fallecidos y 32/75 sobrevivientes, sin tener diferencia estadística significativa (RPa 1,14 (IC 95% 0,86 a 1,51, $p > 0,05$) (Tabla 2).

Por otra parte, al analizar la VM en posición de prono,

73% de los pacientes fallecidos fueron “pronados” y dentro de los sobrevivientes 68% fue “pronado”; por lo tanto, casi 70% de pacientes ingresados en el estudio recibieron VM en posición de prono, sin encontrar diferencias estadísticas entre fallecidos y sobrevivientes (RP 1,1; IC 95% 0,83 a 1,48; $p=0,52$) (Tablas 1 y 2).

Las variables bioquímicas analizadas como dímero D, ferritina, lactato y glicemia no tuvieron asociación estadística para mortalidad ($p > 0,05$) en el análisis bivariado (Tabla 2).

Modelo de predicción de mortalidad

Finalmente, al construir un modelo adecuado de predicción para mortalidad en pacientes con SDRA por COVID-19 grave, que ingresaron a UCI del HRDT, el que incorpora el APPS, al calcular por análisis multivariado con modelos lineales generalizados con regresión de Poisson encontramos que, al ajustar por edad, sexo, SOFA, APPS, *shock* e ICh, nos resulta en un modelo de predicción con un AUC ROC de 0.76 (IC 95% 0,69 a 0,76; $p < 0,05$) (Figura 1).

Discusión

La presente investigación, realizada durante la primera y segunda ola de la pandemia por COVID-19 en pacientes con enfermedad grave en la UCI del HRDT, muestra que el APPS se comporta como un factor asociado a mortali-

Tabla 1. Características generales clínicas y laboratoriales de pacientes con SDRA por COVID-19 grave atendidos en UCI del HRDT

		Mortalidad	
		Fallecido	Sobreviviente
Sexo	Mujer	21 (21)	27 (36)
	Hombre	80 (79)	48 (64)
<i>Shock</i> séptico	Si	58 (57)	32 (43)
	No	43 (43)	43 (57)
VM prono	Si	73 (73)	50 (68)
	No	27 (27)	23 (32)
APPS	≥ 7	34 (34)	8 (11)
	< 7	67 (66)	67 (89)
Edad		56 (48-62)	51 (40-61)
SOFA		8 (7-12)	7 (5-10)
Lactato (mmol/l)		0,9 (0,8-1,4)	1,3 (0,8-1,6)
Glicemia /mg/dl)		150 (124-191)	139,5 (112-167)
ICh (puntos)		1 (0-2)	0 (0-1)
Dímero D (ug/ml)		1.269 (150-2.468)	367 (200-1.406)
Ferritina (ng/ml)		1.651 (1.110-2.000)	1.813 (1.080-4.035)
Variables categóricas: n (%), variables numéricas: mediana (P25-P75). VM prono: ventilación mecánica en decúbito prono; ICh: Índice de Charlson.			

Tabla 2. Análisis bivariado y multivariado de factores asociados a mortalidad en pacientes con SDRA por COVID-19 grave atendidos en UCI del HRDT

Variables	RP (IC 95%)	Desenlace: mortalidad		
		Valor-p	RPa (IC 95%)	Valor-p
Edad en años	1,01 (1,001 a 1,021)	< 0,05	1,003 (0,99 a 1,01)	0,5
Sexo				
Masculino	1,43 (1,05 a 1,98)	< 0,05	1,48 (1,09 a 2,049)	< 0,05
Femenino	Ref.			
APPS (puntos)	1,39 (1,21 a 1,60)	<0,001	1,34 (1,16 a 1,56)	< 0,001
<i>Shock</i> séptico	1,29 (0,99 a 1,67)	0,06	1,14 (0,86 a 1,51)	$>0,05$
ICh (puntos)	1,09 (1,002 a 1,18)	< 0,05	1,11 (1,02 a 1,21)	< 0,05
Dímero D (ug/ml)	1,000 (0,999 a 1,000)	0,38		
Ferritina (ng/ml)	0,99 (0,999 a 1,000)	0,54		
VM prono	1,1 (0,83 a 1,48)	0,52		
Lactato (mmol/l)	0,99 (0,999 a 1,000)	0,19		
Glicemia (mg/dl)	0,99 (0,89 a 1,00)	0,39		

RP: Razón de prevalencias crudo, RPa: Razón de prevalencias ajustado por edad, sexo, SOFA, APPS, *shock* séptico, ICh: Índice de Charlson, VM prono: ventilación mecánica en posición de prono.

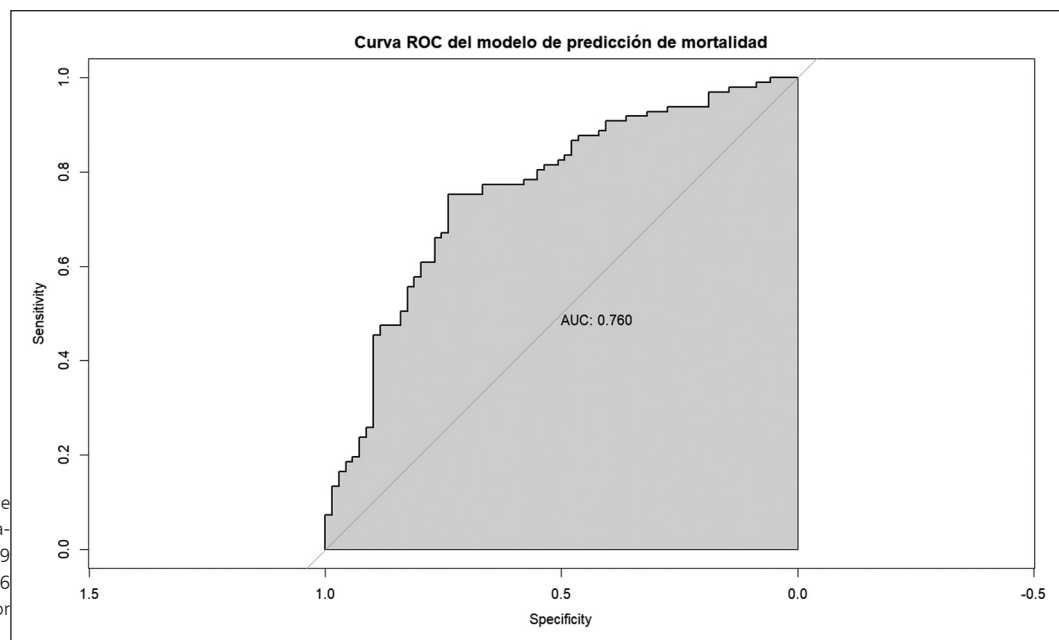


Figura 1. Curva ROC con AUC del modelo de predicción de los factores asociados a mortalidad en pacientes con SDRA por COVID-19 grave atendidos en UCI del HRDT. AUC: 0,76 (IC 95% 0,69 a 0,76; $p < 0,05$), ajustado por edad, sexo, SOFA, APPS, *shock*, ICh.

dad en pacientes con SDRA por COVID-19 grave (RPa 1,34; IC 95% 1,16 a 1,56; $p < 0,001$). Además, cuando se integra dicho APSS en un modelo de predicción junto con otras variables como edad, sexo, SOFA, *shock* e ICh, muestra un adecuado valor predictor (AUC ROC de 0,76; IC 95% 0,69 a 0,76; $p < 0,05$). Remarcando que esta es una investigación novedosa al proponer evaluar dicho APPS en el contexto del SDRA por COVID-19, no habiendo habido antecedentes nacionales ni internacionales y, por ende, sugiriendo su uso y utilidad como predictor en dicha patología.

Teniendo en cuenta que el APSS fue validado en una cohorte de 300 pacientes con diagnóstico de SDRA como una herramienta válida y fiable como predictor de desenlaces adversos como mortalidad⁸, muestra ser una herramienta de estratificación de riesgo adecuada en el área de UCI para aquellos con SDRA moderado-grave y ventilados bajo parámetros protectores, debido a que incorpora variables clínicas de dichos pacientes y parámetros ventilatorios como $\text{PaO}_2/\text{FIO}_2$ y presión *plateau*. La estratificación basada en el APPS es consistente en cuanto a diferencia de mortalidad según grupos estratificados; puntajes de 8-9 son superiores en mortalidad con respecto a puntajes de 5-7 y 3-4 puntos (Supervivencia con Kaplan-Meier, $p < 0,0001$)^{8,12}. El grupo de mayor riesgo de mortalidad (puntaje > 7) tiene una mortalidad de 83,3% (RR 5,7; IC 95% 3,0-11,0) que se asemeja a nuestros datos al encontrar que el APPS tiene un 34% de mayor riesgo para mortalidad (RPa 1.34%; IC 95% 1,16 a 1.56; $p < 0,001$). Un punto

importante en la validación del APPS es que utiliza una cohorte de pacientes con edades mayores de 70 años (22,7%), a diferencia de otros estudios observacionales o ensayos clínicos donde evalúan pacientes con cortes de edad < 65 años¹⁴. Aunque, si bien en nuestro estudio los pacientes son de edades menores a 55 años, debido a que fueron pacientes con SDRA por COVID-19 en la primera ola, se entiende que en el APPS pudieran infraestimar su puntaje final.

En estudios posteriores, quien lidera el grupo que ideó la validación del APPS, Villar y cols.¹⁰, evaluaron en un estudio secundario una data de cuatro estudios observacionales multicéntricos que enrolaban a 1.200 pacientes de UCIs con SDRA moderado-grave y manejo con VM protectora. Evaluaron modelos predictores de mortalidad, encontrando que el modelo que incorpora la edad > 70 años, $\text{PaO}_2/\text{FIO}_2 < 100$, presión *plateau* > 30 mmHg, o sea, variables propias del APSS, tienen un RR para morir de 2,59 - 2,76 y 3,42, respectivamente, todos con gran significancia estadística ($p < 0,001$). Y además, el incorporar la presencia de disfunción de órganos (> 2) tiene un rendimiento muy adecuado como modelo predictor (AUC ROC: 0,81). Dichos resultados concuerdan, finalmente, con los nuestros, donde incorporamos el APPS en un modelo de predicción de mortalidad junto a sexo masculino y las comorbilidades medidas a través del ICh, obteniendo un AUC ROC: 0,76 (IC 95% 0,69 a 0,76; $p < 0,05$). No hemos encontrado reportes que evalúen este puntaje en SDRA por COVID-19, siendo este el primero en la región.

Mucho se debatió sobre el SDRA ocasionado por COVID-19 a diferencia de aquel no ocasionado por este. Fisiopatológicamente comparten el hallazgo microscópico del daño alveolar difuso, con la presencia de membranas hialinas alveolares en la fase aguda, seguido de un extenso engrosamiento intersticial por edema y posterior proliferación fibroblástica¹⁵⁻¹⁷. Es cierto que las fases convalecientes del COVID-19 muestran similar comportamiento; por otra parte, especial interés es mencionar que los estados de trombosis en el contexto del SDRA se muestran en la etiología por COVID-19 debido a trombosis microvascular difusa por disfunción en la coagulación y expresada por un dímero D elevado, por ejemplo, a diferencia del SDRA de etiología no COVID-19 donde se asocia dicho estado necesariamente a sepsis concomitante¹⁷. Pero hay características que difieren como la distensibilidad pulmonar, la respuesta vascular pulmonar y la detección y respuestas que subyacen al fenómeno de la hipoxemia silenciosa. Sigue existiendo una controversia considerable sobre si realmente son lo suficientemente distintivas¹⁸.

Ahora bien, lo expresado anteriormente evidencia que al ser necesario la VMI como tratamiento del SDRA por COVID-19 grave, aquellos parámetros que rigen la ventilación protectora se comportan como predictores de pronóstico¹⁷.

Otro punto importante a evaluar es la VM en posición de prono, que ha demostrado disminución en la mortalidad en SDRA de etiología distinta al COVID-19, lo que fue evidenciado en el ensayo clínico PROSEVA^{19,20}. Gattinoni y cols., han planteado por sobre los fenotipos en SDRA por COVID-19 que solamente algunos pueden ser complacientes o reclutables como pacientes con el fenotipo H comparado con el L²¹ quienes pueden responder a dicha estrategia ventilatoria. Dicha aseveración es consistente con la observación, al inicio de la pandemia, cuando se encontraba a pacientes con grave hipoxemia pero complacencia pulmonar casi normal, los que clínicamente se presentaban con la “hipoxemia silenciosa” o marcadamente disneicos. Por tanto, la forma clínica de los pacientes dependía de gravedad de la infección y respuesta del hospedero, sensibilidad de este a la hipoxemia y el tiempo entre el inicio de la enfermedad y la presencia de los síntomas; al conjugar dichos factores se planteó patrones de comportamiento pulmonar o fenotipos: el tipo L que corresponde a aquellos pacientes con baja elastancia pulmonar, bajo radio ventilación/perfusión, bajo grado de reclutabilidad versus el patrón H correspondiente a pacientes con alta elastancia, elevado valor de *shunt* pulmonar derecho a izquierda, elevado nivel de reclutabilidad. Dichos fenotipos pueden explicar el comportamiento y respuesta a la VM en posición de prono^{9,22}. Así, Ferreira y cols.²³, en un estudio observacional en una UCI de Sao Paulo, con 1.503 pacientes con COVID-19 reportaron que la VM en posición de prono no tiene

diferencias entre mortalidad en el grupo de supervivientes o fallecidos ($p = 0,570$), siendo significativas variables como uso de fármacos vasoactivos, terapia de reemplazo renal, neumonía asociada a VM y arritmias cardíacas (todas con gran significancia estadística $p < 0,01$). Es importante considerar que dicho autor reporta que como protocolo de uso de VM en posición de prono fue cuando los pacientes presentaban $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 150$ mmHg, se “pronó” a un promedio de 36% del total, considerando un valor bajo, similar a otros grupos de pacientes en otras partes del mundo como Italia con 17%²⁴ o New York 27%²⁵, dando dicha explicación para la no significancia estadística. En nuestra investigación, como lo reporta en el mismo grupo de pacientes, con valoraciones con otros parámetros ventilatorios, Vázquez y cols.²⁶, encuentran similares hallazgos de ausencia de relación entre VM en posición de prono y mortalidad, reportándose que se aplicó dicha estrategia en gran cantidad de pacientes, incluso como estrategia final aun cuando no haya habido el criterio, considerando incluso, pacientes con enfermedad muy grave que no pudieron beneficiarse de la posición de prono, haciendo que se perdiera y difuminara la significancia estadística.

Basado en datos reportados sobre comorbilidades y su mayor riesgo de mortalidad por COVID-19, nosotros evaluamos la presencia de comorbilidades a través del ICh y su asociación a mortalidad por COVID-19 encontrando que existe mayor riesgo (RPa 1,11; IC 95% 1,02-1,25; $p < 0,05$). De la misma forma, Estenssoro y cols.²⁷, en un estudio poblacional en Buenos Aires, con una cohorte multicéntrica (SATICOVID) de 63 UCIs enrolando 1.909 pacientes para evaluar los factores clínicos, epidemiológicos y de laboratorio asociados a mortalidad en pacientes con COVID-19 grave, reportaron que la hipertensión arterial (HTA), insuficiencia cardíaca congestiva (ICC) y diabetes mellitus tipo 2, se asociaron a mortalidad con gran significancia estadística. Y al valorar dicha carga de morbilidad con el ICh, calculan puntajes de 1 en el grupo de sobrevivientes y 2 en el de fallecidos ($p < 0,0001$), valores similares a los encontrados por nuestro trabajo (puntaje de 1 en fallecidos y 0 en sobrevivientes). Al respecto podemos interpretar que los pacientes con ninguna o al menos una comorbilidad que considera el ICh hacían que tenga ese puntaje, en realidad bajo, comparado con otras enfermedades si es que se las evalúa de la misma forma.

En la primera y segunda ola en nuestro país, hubo muchos pacientes adultos jóvenes con ninguna o una comorbilidad, que hicieron la forma grave, tributaria de UCI por lo que explican nuestros hallazgos. No hemos recolectado información para poder disgregar qué comorbilidad primaba en la valoración de nuestra población estudiada²⁸. También Nuevo-Ortega y cols.²⁹, en una cohorte de 392 pacientes en Málaga, España, evaluaron variables predictoras de gravedad y mortalidad como ICh,

CRB, saturación < 90% al ingreso, elementos netamente clínicos, encontrando en el modelo ajustado que el ICh se asocia a mortalidad (OR 1,28; IC 95% 1,16-1,42).

Bastante información nos muestra la asociación del sexo masculino y mortalidad. Los varones tienen mayor riesgo de infección por COVID-19, además de mayor riesgo de mortalidad. Nuestro modelo de predicción, además del APPS, ICh, y control por otros confundentes encuentra que se asocia a mortalidad (RPa 1,48; IC 95% 1,09 a 2,049; $p < 0,05$). Ioannou y cols.³⁰, reportan que los varones tienen 52% más de riesgo de mortalidad por COVID-19 (HR 1,52; IC 95% 1,02-2,25) ajustado por edad, siendo esta también significativa para mortalidad. Una explicación adecuada para este hallazgo es que los pacientes varones expresan mayor cantidad de receptores de la enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE2) para la proteína *spike* de SARS-CoV-2, los que son dependientes de andrógenos en órganos como pulmón, corazón y riñones, con la consecuente mayor posibilidad de lesión y gravedad de la enfermedad y dentro de esta ser más proclives a presentar un SDRA grave y necesidad de VMI³¹⁻³³.

A pesar que en nuestra investigación no evidenciamos asociación entre la edad y mortalidad (RPa 1,003; IC 95% 0,99-1,01; $p = 0,5$), existen reportes que señalan que dicho riesgo incrementa con la edad (HR 1,05; IC 95% 1,04-1,06; $p < 0,001$)^{34,35}. También se reporta que el sexo masculino tiene mayor riesgo de complicación, necesidad de admisión en UCI (OR 2,0 IC 95% 1,3-3,2; $p = 0,004$)

y mayor riesgo de necesidad de intubación orotraqueal (OR 2,9 IC 95% 1,7-4,8; $p < 0,001$)³⁶. Dicha discrepancia con nuestros resultados se sustenta en el hecho que nuestra población estudiada tuvo una mediana de 56 años (fallecidos) con respecto a 51 años (sobrevivientes), muy inferior a lo que muestran los reportes señalados.

Encontramos algunas limitaciones en nuestro estudio. Primero, no pudimos analizar por completo otras variables de laboratorio como predictores como son la proteína C reactiva, procalcitonina, troponinas y ferritina, entre otros, dado la falta o carencia de reactivos en nuestra institución. Segundo, es interesante analizar otros parámetros ventilatorios asociados a mortalidad; si bien, usamos presión *plateau* como parte del APPS, otras variables sugieren también ser fuertes predictores ventilatorios de desenlace fatal como poder mecánico y presión media. En tercer lugar, otras variables como comorbilidades aisladas que juegan el papel de pronóstico no fue posible analizarlas de manera individual. Cuarto, se realizó el seguimiento de los pacientes hasta 28 días, periodo que podría extenderse para generar futuros reportes.

Conclusiones

Finalmente, podemos concluir que el APPS, sexo masculino e ICh son predictores de mortalidad en SDRA por COVID-19.

Referencias bibliográficas

- 1.- Lavrentieva A, Kaimakamis E, Voutsas V, Bitzani M. An observational study on factors associated with ICU mortality in Covid-19 patients and critical review of the literature. *Sci Rep.* 2023; 13(1): 7804. doi: 10.1038/s41598-023-34613-x.
- 2.- Zhang Q, Fei Y, Jiang L. Risk factors for mortality in intensive care unit patients with sepsis combined with acute kidney injury after continuous renal replacement therapy: secondary analysis of the data from a multicenter observational study. *Zhonghua Wei Zhong Bing Ji Jiu Yi Xue.* 2019; 31(2): 155-9. doi: 10.3760/cma.j.is.sn.2095-4352.2019.02.007.
- 3.- Hsieh Y H, Chang H T, Wang P H, Chang M Y, Hsu H S. Mortality in patients with COVID-19 versus non-COVID-19- related acute respiratory distress syndrome: A single center retrospective observational cohort study. *Plos One.* 2023; 18(6): e0286564. doi: 10.1371/journal.pone.0286564.
- 4.- Cummings M J, Baldwin M R, Abrams D, Jacobson S D, Meyer B J, Balough E M, et al. Epidemiology, clinical course, and outcomes of critically ill adults with COVID-19 in New York City: a prospective cohort study. *Lancet.* 2020; 395(10239): 1763-70. doi: 10.1016/S0140-6736(20)31189-2.
- 5.- Meyer N J, Gattinoni L, Calfee C S. Acute respiratory distress syndrome. *Lancet.* 2021; 398(10300): 622-37. doi: 10.1016/S0140-6736(21)00439-6.
- 6.- Bos L D, Schouten L R, Cremer O L, Ong D S Y, Schultz M J, MARS consortium. External validation of the APPS, a new and simple outcome prediction score in patients with the acute respiratory distress syndrome. *Ann Intensive Care.* 2016; 6(1): 89. doi: 10.1186/s13613-016-0190-0.
- 7.- Hwang H, Choi S M, Lee J, Park Y S, Lee C H, Yoo C G, et al. Validation of age, pao2/fio2 and plateau pressure score in Korean patients with acute respiratory distress syndrome: a retrospective cohort study. *Respir Res.* 2020; 21(1): 94. doi: 10.1186/s12931-020-01357-5.
- 8.- Villar J, Ambrós A, Soler J A, Martínez D, Ferrando C, Solano R, et al. Age, pao2/FIO2, and Plateau Pressure Score: a proposal for a simple outcome score in patients with the acute respiratory distress syndrome. *Crit Care Med.* 2016; 44(7): 1361-9. doi: 10.1097/CCM.0000000000001653.
- 9.- Gattinoni L, Chiumello D, Caironi P, Busana M, Romitti F, Brazzi L, et al. COVID-19 pneumonia: different respiratory treatments for different phenotypes? *Intensive Care Med.* 2020; 46(6): 1099-102. doi: 10.1007/s00134-020-06033-2.
- 10.- Villar J, Ambrós A, Mosteiro F, Martínez D, Fernández L, Ferrando C, et al. A prognostic enrichment strategy for selection of patients with acute respiratory distress syndrome in clinical trials. *Crit Care Med.* 2019; 47(3): 377-85. doi: 10.1097/CCM.0000000000003624.
- 11.- Acute Respiratory Distress Syndrome: The Berlin Definition | Critical Care Medicine | JAMA | JAMA Network [Internet]. [citado 10 de junio de 2023]. Disponible en: <https://jamanetwork.com/journals/jama/article-abstract/1160659>.
- 12.- Villar J, Pérez-Méndez L, Basaldúa S, Blanco J, Aguilar G, Toral D, et al. A risk tertiles model for predicting mortality in patients with acute respiratory distress syndrome: age, plateau pressure, and P(ao2)/F(IO2)) at ARDS onset can predict mortality. *Respir Care.* 2011; 56(4): 420-8. doi: 10.4187/respcare.00811. Epub 2011 Jan 21.

- 13.- Steyerberg E W, Van Calster B, Pencina M J. Medidas del rendimiento de modelos de predicción y marcadores pronósticos: evaluación de las predicciones y clasificaciones. *Rev Esp Cardiol.* 2011; 64(9): 788-94. doi: 10.1016/j.recesp.2011.04.017.
- 14.- Barbi E, Lagona F, Marsili M, Vaupel J W, Wachter K W. The plateau of human mortality: demography of longevity pioneers. *Science.* 2018; 360(6396): 1459-61. doi: 10.1126/science.aat3119.
- 15.- Xu Y, Meng M, Liu J, Chen D. Practical procedure of prone position ventilation in critical coronavirus disease 2019 patients. *Zhonghua Wei Zhong Bing Ji Jiu Yi Xue.* 2021; 33(4): 393-8. doi: 10.3760/cma.j.cn121430-20210224-00112.
- 16.- Tian S, Xiong Y, Liu H, Niu L, Guo J, Liao M, et al. Pathological study of the 2019 novel coronavirus disease (COVID-19) through postmortem core biopsies. *Modern Pathology.* 2020; 33(6): 1007-14. doi: 10.1038/s41379-020-0536-x.
- 17.- Gibson P G, Qin L, Puah S H. COVID-19 acute respiratory distress syndrome (ARDS): clinical features and differences from typical pre-COVID-19 ARDS. *Med J Aust.* 2020; 213(2): 54-56.e1. doi: 10.5694/mja2.50674.
- 18.- Swenson K E, Swenson E R. Pathophysiology of Acute Respiratory Distress Syndrome and COVID-19 lung injury. *Crit Care Clin.* 2021; 37(4): 749-76. doi: 10.1016/j.ccc.2021.05.003.
- 19.- Guérin C, Reignier J, Richard J C, Beuret P, Gacouin A, Boulain T, et al. Prone positioning in severe acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med.* 2013; 368(23): 2159-68. doi: 10.1056/NEJMoa1214103.
- 20.- Guérin C, Albert R K, Beitler J, Gattinoni L, Jaber S, Marini J J, et al. Prone position in ARDS patients: why, when, how and for whom. *Intensive Care Med.* 2020; 46(12): 2385-96. doi: 10.1007/s00134-020-06306-w.
- 21.- Gattinoni L, Camporota L, Marini J J. COVID-19 phenotypes: leading or misleading? *Eur Respir J.* 27 de agosto de 2020;56(2):2002195. doi: 10.1183/13993003.02195-2020.
- 22.- ESICM guidelines on acute respiratory distress syndrome: definition, phenotyping and respiratory support strategies | *Intensive Care Medicine* [Internet]. [citado 27 de agosto de 2023]. Disponible en: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00134-023-07050-7>.
- 23.- Ferreira J C, Ho Y L, Besen B A M P, Malbouisson L M S, Taniguchi L U, Mendes P V, et al. Protective ventilation and outcomes of critically ill patients with COVID-19: a cohort study. *Ann Intensive Care.* 2021; 11: 92. doi: 10.1186/s13613-021-00882-w.
- 24.- Grasselli G, Zangrillo A, Zanella A, Antonelli M, Cabrini L, Castelli A, et al. Baseline characteristics and outcomes of 1591 patients infected with SARS-cov-2 admitted to icus of the Lombardy Region, Italy. *JAMA.* 2020; 323(16): 1574-81. doi: 10.1001/jama.2020.5394.
- 25.- Kim L, Garg S, O'Halloran A, Whitaker M, Pham H, Anderson E J, et al. Risk factors for Intensive Care Unit admission and in-hospital mortality among hospitalized adults identified through the US coronavirus disease 2019 (COVID-19)-Associated Hospitalization Surveillance Network (COVID-NET). *Clin Infect Dis.* 2021; 72(9): e206-e214. doi: 10.1093/cid/ciaa1012.
- 26.- Vázquez-Tirado G A, del Carmen Cuadra Campos M, Meregildo-Rodriguez E D, Segura-Plasencia N M, Arbayza-Ávalos Y K, Quispe-Castañeda C V. Mechanical power as a predictor of mortality in critical ill patients with acute respiratory distress syndrome by Covid-19 in the intensive care unit. *Boletín de Malariología y Salud Ambiental.* 2022; 62(2): 251-9. doi.org/10.52808/bmsa.7e6.622.016.
- 27.- Estenssoro E, Loudet C I, Ríos F G, Kanoore Edul V S, Plotnikow G, Andrian M, et al. Clinical characteristics and outcomes of invasively ventilated patients with COVID-19 in Argentina (SATICOVID): a prospective, multicentre cohort study. *Lancet Respir Med.* 2021; 9(9): 989-98. doi: 10.1016/S2213-2600(21)00229-0.
- 28.- Tuty Kuswardhani R A, Henrina J, Pranata R, Anthonius Lim M, Lawrensia S, Suastika K. Charlson comorbidity index and a composite of poor outcomes in COVID-19 patients: a systematic review and meta-analysis. *Diabetes Metab Syndr.* 2020; 14(6): 2103-9. doi: 10.1016/j.dsx.2020.10.022.
- 29.- Nuevo-Ortega P, Reina-Artacho C, Dominguez-Moreno F, Becerra-Muñoz V M, Ruiz-Del-Fresno L, Estechea-Foncea M A. Prognosis of COVID-19 pneumonia can be early predicted combining age-adjusted Charlson Comorbidity Index, CRB score and baseline oxygen saturation. *Sci Rep.* 2022; 12: 2367. doi: 10.1038/s41598-022-06199-3.
- 30.- Ioannou G N, Locke E, Green P, Berry K, O'Hare A M, Shah J A, et al. Risk factors for hospitalization, mechanical ventilation, or death among 10 131 US veterans with SARS-cov-2 infection. *JAMA Netw Open.* 2020; 3(9): e2022310. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2020.22310.
- 31.- Ghazizadeh Z, Majd H, Richter M, Samuel R, Zekavat S M, Asgharian H, et al. Androgen regulates SARS-COV-2 receptor levels and is associated with severe COVID-19 symptoms in men. *Cell Stem Cell.* 2020 Dec 3;27(6):876-889.e12. doi: 10.1016/j.stem.2020.11.009.
- 32.- Samuel R M, Majd H, Richter M N, Ghazizadeh Z, Zekavat S M, Navickas A, et al. Androgen signaling regulates SARS-COV-2 receptor levels and is associated with severe COVID-19 symptoms in men. *Cell Stem Cell.* 2020; 27(6): 876-889.e12.
- 33.- Viveiros A, Rasmuson J, Vu J, Mulvagh S L, Yip C Y Y, Norris C M, et al. Sex differences in COVID-19: candidate pathways, genetics of ACE2, and sex hormones. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2021; 320(1): H296-304. doi: 10.1152/ajpheart.00755.2020.
- 34.- Bobdey S, Chawla N, Behera V, Ray S, Ilankumaran M, Koshy G, et al. An analysis of mortality and survival of COVID 19 patients admitted to a tertiary care hospital in Maharashtra, India. *Med J Armed Forces India.* 2021; 77: S353-8. doi: 10.1016/j.mjafi.2021.02.004.
- 35.- COVID-ICU Group on behalf of the REVA Network and the COVID-ICU Investigators. Clinical characteristics and day-90 outcomes of 4244 critically ill adults with COVID-19: a prospective cohort study. *Intensive Care Med.* 2021; 47(1): 60-73. doi: 10.1007/s00134-020-06294-x.
- 36.- Suleyman G, Fadel R A, Malette K M, Hammond C, Abdulla H, Entz A, et al. Clinical characteristics and morbidity associated with coronavirus disease 2019 in a series of patients in Metropolitan Detroit. *JAMA Netw Open.* 2020; 3(6): e2012270. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2020.12270.