

**UNIVERSIDAD PRIVADA ANTENOR ORREGO**  
**FACULTAD DE MEDICINA HUMANA**  
**PROGRAMA DE ESTUDIO DE MEDICINA HUMANA**



**TESIS PARA OPTAR EL TÍTULO PROFESIONAL DE MÉDICO CIRUJANO**

---

Validez diagnóstica del índice de saturación de oxígeno comparado con índice de oxigenación para mortalidad en pacientes críticos en ventilación mecánica invasiva con síndrome de dificultad respiratoria aguda severa por COVID-19.

---

**Área de Investigación:**

Enfermedades infecciosas y tropicales

**Autor:**

Bravo Sotero, María del Cielo Milagros

**Asesor:**

Vásquez Tirado, Gustavo Adolfo

**Código Orcid:** <https://orcid.org/0000-0002-2109-6430>

**Jurado Evaluador:**

**Presidente:** Abel Salvador Arroyo Sánchez

**Secretario:** Rolando Tejada Obeso

**Vocal:** Guillermo Segundo Ríos Alva

**Trujillo – Perú**

**2023**

**Fecha de Sustentación:** 25 / 05 / 2023

## **ABSTRACT**

**Objective:** To determine if the oxygen saturation index (OSI) has greater diagnostic validity for mortality than the oxygenation index (OI) in critically ill patients on invasive mechanical ventilation with severe ARDS due to COVID-19.

**Material and methods:** A retrospective analytical cross-sectional study of diagnostic tests was carried out. The database collected from 176 medical records of critically ill patients on invasive mechanical ventilation with severe ARDS due to COVID-19 who were admitted to the Intensive Care Unit of the Trujillo Regional Teaching Hospital from March 2020 to March 2021 was used. A bivariate analysis was performed, then with the variables that were statistically significant, a multivariate analysis was performed. Specificity, sensitivity, PPV and NPV of LE and OSI were determined, in addition, a ROC curve was constructed to determine AUC.

**Results:** Of 176 patients, 57,386% died. The multivariate analysis determined that male sex (RPa = 1,412) and OI (RPa = 1,042) were significantly associated with mortality. However, the sequential organ failure assessment score (SOFA), the presence of comorbidities and blood glucose levels do not present statistical significance. In the ROC curve of OSI and OI, it is found that both present statistical significance ( $p < 0.05$ ), but OI has greater diagnostic validity with AUC 0.7728 (95% CI 0.6775-0.8681) ( $p = 0.0486$ ).

**Conclusion:** ISO and OI are valid as predictors of mortality in critically ill patients on invasive mechanical ventilation with severe acute respiratory distress syndrome due to COVID-19, but OI is the one that presents greater validity.

**Keywords:** Acute respiratory distress syndrome, COVID-19, mortality. (Source: DeCS-BIREME)

## RESUMEN

**Objetivo:** Determinar si el índice de saturación de oxígeno (ISO) tiene mayor validez diagnóstica para mortalidad que el índice de oxigenación (IO) en pacientes críticos en ventilación mecánica invasiva con síndrome de dificultad respiratoria aguda por COVID-19.

**Material y métodos:** Se realizó un estudio transversal analítico retrospectivo pruebas diagnósticas. Se utilizó la base datos recolectada de 176 historias clínicas de pacientes críticos en ventilación mecánica invasiva con SDRA severo por COVID-19 que ingresaron a la Unidad de Cuidados Intensivos del Hospital Regional Docente de Trujillo durante marzo 2020 a marzo 2021. Se realizó un análisis bivariado, luego con las variables que resultaron estadísticamente significativas se realizó análisis multivariado. Se determinó especificidad, sensibilidad, VPP y VPN de IO e ISO, además, se construyó curva ROC para determinar AUC.

**Resultados:** De 176 pacientes, 57.386% fallecieron. El análisis multivariado determinó que el sexo masculino (RPa= 1.412) e IO (RPa=1.042) se asociaron significativamente con la mortalidad. Sin embargo, la escala que valora la disfunción orgánica (SOFA), la presencia de comorbilidades y los niveles de glicemia no presentan significancia estadística. Al construir la curva ROC de ISO e IO se halla que ambas presentan significancia estadística ( $p < 0.05$ ), pero IO tiene mayor validez diagnóstica con AUC 0.7728 (IC 95% 0.6775-0.8681) ( $p = 0.0486$ ).

**Conclusión:** El ISO e IO son válidos como predictores de mortalidad en pacientes críticos en ventilación mecánica invasiva con síndrome de dificultad respiratoria aguda severa por COVID-19, pero es IO quien presenta mayor validez

**Palabras clave:** Síndrome de Dificultad Respiratoria Aguda, COVID-19, mortalidad. (Fuente: DeCS-BIREME)

## I. INTRODUCCIÓN

El síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA) es una patología común en el mundo que cada año produce el fallecimiento de muchos pacientes en la unidad de cuidados intensivos. (1) El SDRA se caracteriza por el edema pulmonar no cardiogénico y la hipoxemia de inicio agudo, asociado a varias etiologías que producen lesión directa o indirecta en los pulmones.(2) Su definición, desde su descubrimiento en 1967, ha variado mucho en el tiempo. Actualmente se encuentra establecida en los criterios de Berlín del año 2012, a través de hallazgos radiográficos, clínicos y de oxigenación.(3)

La fisiopatología del síndrome de dificultad respiratoria aguda progresa en 3 fases: exudativa, proliferativa y fibrótica. Se inicia con la lesión de las células del endotelio alveolocapilar y neumocitos tipo I que produce una reacción inmunoinflamatoria alveoloendotelial, con la producción de citocinas proinflamatorias (TNF, IL1, IL6). Se produce la activación del endotelio vascular el cual se torna proinflamatorio y procoagulante, reclutando a neutrófilos y expresando moléculas de adhesión y provocando trombosis microvascular. La pérdida de la barrera alveolar conlleva a edema, disminuye la superficie alveolar para el intercambio gaseoso, provocando que el pulmón colapse, lo cual reduce la distensibilidad de este. Todo esto conlleva al incremento de cortocircuitos intrapulmonares e hipoxemia, dificultando la respiración y provocando disnea en el paciente. Todo esto culmina en insuficiencia respiratoria que provoca que el paciente esté conectado a un ventilador mecánico. (4–6)

Las causas de este síndrome son todas aquellas que producen lesión en los pulmones, que pueden ser de manera directa como la aspiración de contenido gástrico, neumonía y ventilación mecánica; o indirecta como en el caso de la sepsis. (7) Un estudio retrospectivo elaborado en Perú comparó las causas

de SDRA de tipo pulmonares con las extrapulmonar, obteniéndose como resultados que las etiologías extrapulmonares tienen una mortalidad mayor del 63% ( $p = 0,029$ ) en comparación con las pulmonares, 33%. Además, determinó que la principal etiología es la sepsis 44%, seguida de la neumonía 22%. (8) Un metaanálisis que comparó las lesiones pulmonares directas e indirectas, concluyó que la importancia de diferenciarlas está en dar un tratamiento más adecuado a los pacientes, ya que ambas poseen diferentes patrones de lesión epitelial y endotelial, respectivamente. (9) El estudio ALIEN de tipo retrospectivo del año 2011, refiere que las causas más comunes de síndrome de dificultad respiratoria aguda son la neumonía y la sepsis. Además, la mortalidad por SDRA en la unidad de cuidados intensivos fue mayor al 40% (10–12).

Actualmente una de las causas más conocidas es COVID-19, enfermedad causada por el virus SARS- CoV-2, que puede conducir a una insuficiencia respiratoria que cumple con los criterios de SDRA. Según su gravedad se ha clasificado en leve, moderado, severo y crítico (13), lo cual ayuda a determinar el tratamiento más adecuado, siendo los casos críticos los que serán beneficiados de un soporte ventilatorio invasivo, a través de intubación endotraqueal y ventilación mecánica, los cuales representan entre el 60-80% de los pacientes que ingresan a UCI y presentan una mortalidad del 26-90%. (14) En la fisiopatología se conoce que los cambios de los pacientes graves con mayor mortalidad corresponden a fases clásicas del SDRA como las exudativas y proliferativas, ya que presentan alteraciones por membrana hialina y trombosis producida por la activación de diversas citocinas que conllevan a la proliferación de células epiteliales, lesión endotelial y alteraciones de la coagulación. El daño en los pulmones corresponde en la mayoría de estos casos a un patrón de lesión tipo alveolar difuso, que posteriormente desarrollará fibrosis pulmonar. Sin embargo, hay un subgrupo de los pacientes que presentan disminución distensibilidad del sistema respiratorio y elevación de los valores de dímero D, los cuales presentan una mayor mortalidad. (15)

Se encuentran varios factores asociados a la mortalidad de los pacientes con síndrome de dificultad respiratoria aguda, entre los cuales se hallan la edad del paciente, sobre todo entre los 60 a 69 años, (16) obesidad, presencia de

shock séptico en las 72 horas iniciales y poseer al menos una comorbilidad. Un estudio prospectivo en el cual se indago sobre la mortalidad a los 28 días del síndrome de dificultad respiratoria aguda comparado con pacientes que no presentan este síndrome en la unidad de cuidados intensivos, se obtuvo como resultados que los pacientes con SDRA presentaron una mortalidad significativamente mayor que la del grupo control [30.43% (49/161) vs. 18.99% (34/179),  $\chi^2 = 6.013$ ,  $P = 0.014$ ]. (17)

Es necesario contar con medidas para poder establecer el grado de mortalidad en los pacientes con SDRA. Es conocido que para este propósito existen algunos índices como SOFA, APACHE II, índice de oxigenación (IO) y el índice de saturación de oxígeno (ISO), siendo los de mayor utilidad en la práctica hospitalaria los dos últimos mencionados. Dichos índices han sido evaluados solo en SDRA de causas generales, mas no se halla mucha información relacionada a COVID 19 actualmente.

IO se obtiene a través de la extracción de sangre de una arteria en el paciente, por lo cual constituye un método invasivo, de esta manera se determina la PaO<sub>2</sub>. Sin embargo, presenta algunas desventajas como la necesidad de extracciones repetidas de sangre que pueden contribuir a presentar anemia iatrogénica, necesidad de transfusiones sanguíneas, mayor riesgo de infecciones y mayor costo de atención hospitalaria. Por otro lado, ISO es un método no invasivo, el cual se halla a través del análisis de la presión media de la vía respiratoria, FiO<sub>2</sub> y SpO<sub>2</sub>, obtenidos a través de un pulsioxímetro. Esta herramienta se encuentra continuamente disponible en casi todos los servicios de salud incluidos los de bajos recursos, por lo cual sería un gran reemplazo del IO si en caso se comprobará que es un predictor confiable de mortalidad en los pacientes con SDRA. Sin embargo, la precisión en la medición de la SpO<sub>2</sub> puede verse afectada por varios factores como la hipoperfusión, la hemoglobina anormal, la anemia severa o el uso de vasopresores, por lo cual aún se cuestiona si el ISO basado en la medición de SpO<sub>2</sub> puede funcionar correctamente en todas las diversas condiciones clínicas del síndrome de dificultad respiratoria aguda

Chen W. et al en su estudio retrospectivo del año 2018, analizaron la asociación entre la mortalidad de pacientes con SDRA y cuatro índices: IO, ISO, PaO<sub>2</sub> / FiO<sub>2</sub> y SpO<sub>2</sub> / FiO<sub>2</sub>. Se halló que, de todos estos índices mencionados, solo ISO se asoció significativamente a una mayor mortalidad, sobre todo los pacientes con un valor de ISO mayor de 12, en comparación con aquellos que poseían un valor de ISO menor a 12 (OR ajustado, 5.22, IC 95%, 1.31–20.76,  $p = 0.019$ ). (18)

DesPrez K. et al realizaron un estudio retrospectivo del año 2017, en el cual se comparó al índice de oxigenación y al índice de saturación de oxígeno, hallándose que ambos se encuentran fuertemente correlacionados (Spearman  $\rho = 0.862$ ;  $P < .001$ ). Esto sugiere que ISO, podría ser un buen sustituto confiable del IO en pacientes con SDRA, además de presentar la ventaja de encontrar mucho más disponible continuamente a través de medidas no invasivas. Además, a medida que ISO aumentó, la mortalidad hospitalaria aumentó, como lo demuestra el aumento de la mortalidad hospitalaria según el quintil de ISO ( $P = 0.012$ ). En una regresión logística multivariable que controla la edad, el sexo y la puntuación APACHE II, ISO se asoció independientemente con la mortalidad. (19)

Emberger J y Gillin T en su estudio retrospectivo del año 2018, se calculó el ISO máximo obtenido en el primer y segundo día de estancia hospitalaria con ventilación mecánica. Los resultados obtenidos se dividieron en grupos, el grupo 1: ISO máximo disminuyó del día 1 al día 2, y grupo 2: ISO máximo aumentó del día 1 al día 2. En cuanto a los pacientes, 2.870 recibieron ventilación por más de 48 h en una UCI desde enero de 2014. Se halló que los resultados obtenidos fueron significativamente diferentes entre los grupos ( $P < .001$ ). Los pacientes del grupo 1, fueron aquellos que presentaron una mortalidad más baja y un alta hospitalaria más temprana en el hogar. Se concluyó con este estudio que se pudo demostrar que la dirección del cambio en el ISO entre el día uno y el día dos de la ventilación mecánica, se correlaciona con cambios significativos en la mortalidad y la alta domiciliaria de pacientes con UCI con ventilación mecánica. Por lo cual, tener conocimiento de estos cambios en ISO podrían ayudar a dirigir la atención de los pacientes hacia terapias de protección en aquellos que el ISO disminuye en los primeros días de la ventilación mecánica. (20)

Vadi S. analizó si ISO, obtenido a través de oxímetro de pulso, presenta correlación con los valores PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> e IO, obtenidos a través del análisis de gases arteriales, para la monitorización de los pacientes en ventilación mecánica. Se determinó que PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> e IO (  $r = -0.94$ ), y IO e ISO (  $r = 0.82$ ) se encuentran fuertemente correlacionados, concluyéndose que ISO puede ser utilizado como sustituto de pruebas invasivas para el monitoreo de estos pacientes, presentando ventaja sobre PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>, ya que ISO, además, valora la presión media de las vías respiratorias. (21)

Considerando que el síndrome de dificultad respiratoria aguda es una patología altamente prevalente en la unidad de cuidados intensivos, su asociación a COVID-19 actualmente conlleva a una mortalidad importante, por lo cual es necesario conocer algunos índices iniciales como ISO e IO en estos pacientes, para identificar a aquellos con un riesgo incrementado de morir. De esta manera se logrará poner más énfasis en un tratamiento adecuado para ellos y así poder evitar el fallecimiento de estos pacientes a causa de esta enfermedad.

## II. PLAN DE INVESTIGACIÓN

### **Enunciado del problema:**

¿Tiene el índice de saturación de oxígeno mayor validez diagnóstica que el índice de oxigenación para mortalidad en pacientes críticos en ventilación mecánica invasiva con síndrome de dificultad respiratoria aguda severa por COVID-19 en hospital Regional durante marzo 2020 a marzo 2021?

### **Objetivos:**

- Objetivo general:

Determinar si índice de saturación de oxígeno tiene mayor validez diagnóstica para mortalidad que el índice de oxigenación en pacientes



críticos en ventilación mecánica invasiva con síndrome de dificultad respiratoria aguda severa por COVID-19

- Objetivos específicos:

1. Determinar la sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo, valor predictivo negativo, valor de verosimilitud positiva y valor de verosimilitud negativa de índice de saturación de oxígeno como predictor de mortalidad en pacientes críticos en ventilación mecánica invasiva con síndrome de dificultad respiratoria aguda severa por COVID-19
2. Determinar la sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo, valor predictivo negativo, valor de verosimilitud positiva y valor de verosimilitud negativa de índice de oxigenación como predictor de mortalidad en pacientes críticos en ventilación mecánica invasiva con síndrome de dificultad respiratoria aguda severa por COVID-19
3. Comparar la validez diagnóstica del índice de saturación de oxígeno con índice de oxigenación.
4. Analizar si IO e ISO son factores asociados a mortalidad controlado por variables intervinientes.

**Hipótesis:**

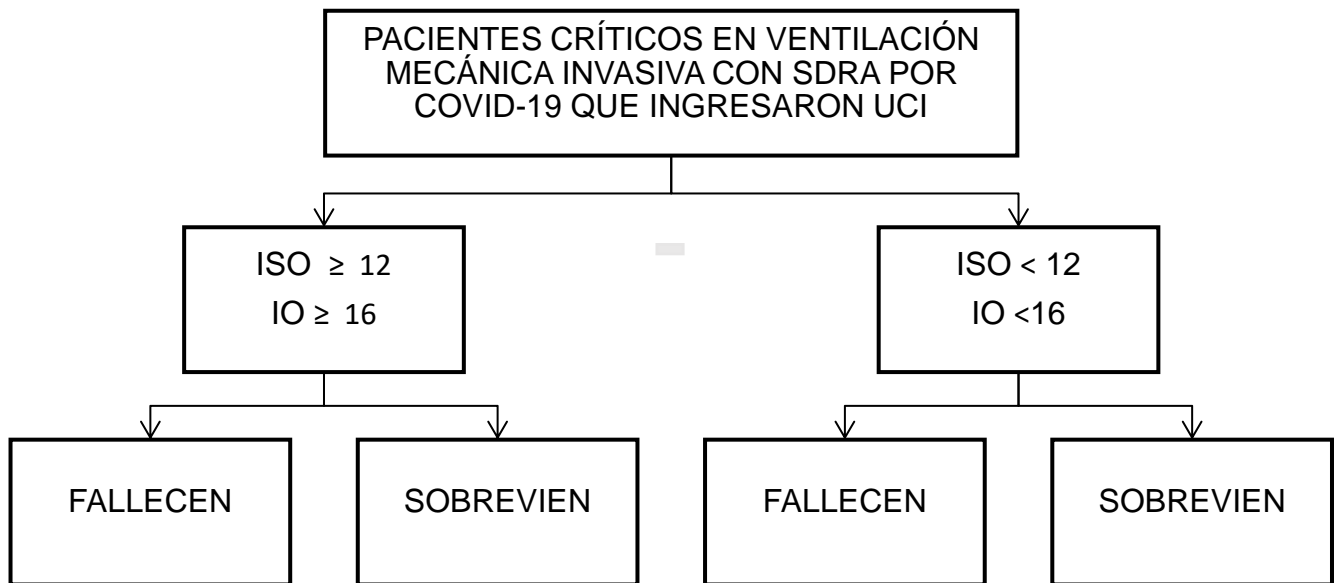
**Ho:** El índice de saturación de oxígeno no presenta mayor validez diagnóstica para mortalidad que el índice de oxigenación en pacientes críticos en ventilación mecánica invasiva con síndrome de dificultad respiratoria aguda severa por COVID-19.

**Hi:** El índice de saturación de oxígeno presenta mayor validez diagnóstica para mortalidad que el índice de oxigenación en pacientes críticos en ventilación mecánica invasiva con síndrome de dificultad respiratoria aguda severa por COVID-19.

### III. Material y métodos

#### Diseño de estudio

Diseño observacional, transversal analítico



#### Población, muestra y muestreo

##### Población

**Población universo:** Todos los pacientes de síndrome de dificultad respiratoria aguda severa

**Población de estudio:** Todos los pacientes críticos en ventilación mecánica invasiva con síndrome de dificultad respiratoria aguda severa por COVID-19 que ingresaron a la unidad de cuidados intensivos de Hospital Regional Docente de Trujillo durante marzo 2020 a marzo 2021 que cumplieron los siguientes criterios de selección.

##### Criterios de selección:

##### Criterios de inclusión

- Pacientes con diagnóstico de síndrome de dificultad respiratoria aguda severa por COVID-19 sometidos a VMI
- Pacientes mayores de 15 años.
- Pacientes de ambos sexos.

### **Criterios de exclusión**

- Pacientes con anemia severa.
- Pacientes con shock no corregido.
- Pacientes con uso de 3 drogas vasoactivas
- Pacientes que cursan con falla cardíaca.

### **Muestra**

#### **Unidad de análisis:**

Los pacientes críticos en ventilación mecánica invasiva con síndrome de dificultad respiratoria aguda severa por COVID-19 de la unidad de cuidados intensivos del hospital Regional docente de Trujillo durante marzo 2020 a marzo 2021 que cumplieron los criterios de selección.

#### **Unidad de muestreo:**

Base de datos

#### **Tipo de muestreo:**

Muestreo no probabilístico

#### **Tamaño de la muestra:**

Cálculo en EPIDAT: En referencia a DesPrez K, McNeil JB, Wang, C Bastarache JA, Shaver CM, Ware LB. (15)

#### **Datos:**

Sensibilidad esperada:	
Prueba 1:	73,000%
Prueba 2:	87,000%
Prevalencia de la enfermedad:	60,000%
Nivel de confianza:	95,0%

#### **Resultados:**

Potencia (%)	Tamaño de la muestra
80,000	167

## Definición operacional de variables

VARIABLE	TIPO	ESCALA	REGISTRO
<b>RESPUESTA</b> Mortalidad	Cualitativa dicotómica	Nominal	SI/NO
<b>EXPOSICIÓN</b> Índice de saturación de oxígeno (ISO)	Cualitativa dicotómica	Ordinal	$\geq 12 / < 12$
Índice de oxigenación (IO)	Cualitativa dicotómica	Ordinal	$\geq 16 / < 16$
<b>COVARIABLES</b>			
Edad	Cuantitativa	De razón	Años
Sexo	Cualitativa	Nominal	Fem/Masc
SOFA	Cuantitativa	De razón	0-24
Lactato	Cuantitativa	De razón	mmol/L
Glicemia	Cuantitativa	De razón	mg/dL
SHOCK SÉPTICO	Cualitativa	Nominal	SI/NO
Índice de Charlson	Cuantitativa	De razón	0-37

## Definiciones operacionales:

### Síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA)

Se define según los criterios de Berlín, establecidos en el año 2012, en 3 categorías según el grado de hipoxemia. Si el paciente cuenta con  $PaO_2/FiO_2 < 300$  mmHg es leve,  $PaO_2/FiO_2 < 200$  mmHg es moderado y  $PaO_2/FiO_2 < 100$  mmHg es severo. Además, se basa en algunos signos encontrados en una radiografía tórax, el comienzo de la enfermedad sea menor a una semana y la ausencia de hipertensión de aurícula izquierda. En el presente trabajo de

investigación tomaremos el dato del diagnóstico de SDRA que se encuentra referenciado en la base datos del servicio de UCI del Hospital Regional Docente de Trujillo.(22,23) (ver ANEXO 1)

### **Mortalidad**

Muerte de paciente registrado en base de datos del servicio de UCI del Hospital Regional Docente de Trujillo hasta 28 días siguientes a su ingreso. (24,25)

### **ISO**

Se define como índice de saturación de oxígeno y se mide a través de la siguiente fórmula:  $(FiO_2 \times PMVA \times 100) / SpO_2$ . En el presente trabajo se tomó la medición de dicho valor con los valores más bajos de  $SpO_2/FiO_2$  registrados en el primer día de ingreso a UCI, y presión media de la vía aérea (PMVA). Para considerar riesgo de mortalidad el valor obtenido debe ser mayor de 12. Según el presente trabajo los datos fueron tomados de la base de datos del servicio de UCI del Hospital Regional Docente de Trujillo. (18,19)

### **IO**

Se define como índice de oxigenación y se mide a través de la siguiente fórmula:  $(FiO_2 \times PMVA \times 100) / PaO_2$ . En el presente trabajo se tomó la medición de dicho valor con los valores más bajos de  $PaO_2/ FiO_2$  registrados en el primer día de SDRA, y presión media de la vía aérea (PMVA). Para considerar riesgo de mortalidad, el valor obtenido debe ser mayor a 16. Según el presente trabajo los datos fueron tomados de la base de datos del servicio de UCI del Hospital Regional Docente de Trujillo. (18,19)

### **Edad**

En el presente trabajo se considera a pacientes mayores de 15 años, cuyos datos fueron tomados de la base de datos del servicio de UCI del Hospital Regional Docente de Trujillo. (25)

## **SEXO**

El sexo del paciente, femenino o masculino, se tomó de los datos refrendados en la base de datos del servicio de UCI del Hospital Regional Docente de Trujillo. (25)

## **SOFA**

Se trata de la escala de evaluación de fallo orgánico secuencial, se basa en seis órganos que reciben puntuaciones cada uno de cero a cuatro. La suma del puntaje obtenido es refrendada en la base de datos del servicio de UCI del Hospital Regional Docente de Trujillo.(26) (Ver anexo 2)

## **Lactato**

Se trata de un producto de la glicolisis anaeróbica, que en condiciones normales se halla en cantidades mínimas de menos de dos mmol/ml, cuyo valor aumenta en condiciones de desoxigenación tisular. Los valores de cada paciente fueron refrendados en la base de datos del servicio de UCI del Hospital Regional Docente de Trujillo. (27)

## **Glicemia**

Se define como el nivel de glucosa en sangre, que en condiciones normales se halla entre 70 y 100 mg/dL Los niveles de cada paciente se encuentran

refrendados en la base de datos del servicio de UCI del Hospital Regional Docente de Trujillo. (28)

### **Shock séptico**

Es una forma grave de sepsis, en la que, a pesar de la reposición de líquidos, el paciente se mantiene hipotenso y con lactato sérico mayor a dos mmol/ml (18 mg/dl). En el presente trabajo se tomó el dato de la presencia o no de shock séptico que se encuentra referenciado en la base de datos del servicio de UCI del Hospital Regional Docente de Trujillo. (29)

### **Comorbilidades**

Se refiere a presencia de al menos una enfermedad subyacente según lo referenciado en la base de datos del servicio de UCI del Hospital Regional Docente de Trujillo, como diabetes mellitus 2, enfermedad renal crónica, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, neoplasias malignas. En el presente trabajo se recogieron los datos de comorbilidades con el Índice de Charlson. (25) (ver anexo 3)

### **Procedimientos y Técnicas**

Se solicitaron los permisos a los directores del Hospital Regional Docente de Trujillo para la realización del proyecto de investigación. Se uso la base de datos en EXCEL recolectada por el Servicio de UCI del HRDT, la cual es propiedad del asesor de este proyecto.

#### **5.5. Plan de análisis de datos**

El procesamiento de la información se realizó en una laptop hp con Windows 10 a través del programa informático IBM SPSS Statistics 25. Las variables continuas se informaron como la media y la desviación estándar (DE).

#### **Estadística Descriptiva:**

Se calcularon medidas de tendencia central para variables numéricas y medidas de dispersión para variables categóricas.

### **Estadística Analítica:**

Para evaluar asociación entre las variables se evaluaron mediante la prueba de T de Student (para variables numéricas) y la prueba de chi cuadrado de Pearson (para variables categóricas).

Para comparar la utilidad de ambas pruebas diagnósticas (ISO e IO) para predecir mortalidad se usará curvas ROC y área bajo la curva con prueba de homogeneidad y razones de probabilidad como la razón de verosimilitud positiva y razón de verosimilitud negativa con sus intervalos de confianza del 95%.

### **Estadígrafo:**

Los estadígrafos empleados son la sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y valor predictivo negativo.

## **5.6. Aspectos éticos**

El presente proyecto de investigación contó con los permisos de la Universidad Privada Antenor Orrego y del hospital en el cual se realizó la recolección de datos, Hospital Regional Docente de Trujillo.

El actual estudio se rige a partir del capítulo 6, artículos 42 al 48, del Código de ética y deontología del colegio médico del Perú, respetando los principios de la Declaración de Helsinki, protegiendo la salud del paciente, ante todo. Se tomó en consideración el principio de riesgos, costos y beneficios, ya que el riesgo de esta investigación es bajo en comparación a los beneficios aportados a la población. Se respeta el principio de privacidad de las personas participantes, manteniendo en reserva sus nombres y confidencialidad de la información obtenida de la base de datos del servicio de UCI del Hospital Regional Docente de Trujillo. Además, se pondrán los resultados de esta investigación a la disposición de todo el público, tanto los positivos, negativos e inconclusos, y se especificó la fuente del financiamiento económico.

El presente estudio también respetó los lineamientos del capítulo de investigación para la salud de la ley general de salud. Se toma con primordial



consideración los derechos de las personas participantes y se trata de reducir al mínimo el daño al medio ambiente.

#### **IV. RESULTADOS**

Se realizó la revisión de la base de datos diseñada en la Unidad de Cuidados Intensivos del Hospital Regional Docente de Trujillo de los pacientes con diagnóstico de Síndrome de dificultad respiratoria aguda por COVID-19 que ingresaron durante el periodo de tiempo de marzo del 2020 a mayo del 2021. Se excluyó a aquellos pacientes que no cumplían con los criterios de inclusión, por lo cual se evaluaron un total de 176 pacientes, de los cuales 101 fallecieron y 75 sobrevivieron.

La mediana de la edad del grupo de fallecidos fue de 56 años y en el de sobrevivientes, 51 años sin significancia estadística ( $p=0.061$ ). El sexo masculino predominó entre el grupo de fallecidos con 80 pacientes (79%), a su vez en el grupo de sobrevivientes con 48 pacientes (64%), presentando un mayor riesgo de mortalidad el sexo masculino frente al femenino. ( $p=0.025$ )

El shock séptico no mostró asociación significativa con el riesgo de mortalidad ni con la supervivencia. ( $p=0.053$ ) Los pacientes fallecidos presentan una mediana de puntaje de 8 en la escala de SOFA, mientras que en los sobrevivientes un puntaje de 7 ( $p=0.11$ ). En cuanto al nivel de lactato, la mediana entre el grupo de los fallecidos es de 0.9 y en el grupo de supervivientes es de 1.3, sin embargo, no presenta significancia estadística. ( $p=0.115$ )

La mediana de los valores de glicemia entre los pacientes fallecidos fue de 150 y de 139.5 en el grupo de sobrevivientes, con una asociación significativa con la mortalidad ( $p=0.048$ ). La presencia de comorbilidades se valoró a través del Índice de Charlson, se obtuvo una mediana de 1 en el grupo de fallecidos con respecto a 0 en el grupo de sobrevivientes, con una asociación significativa ( $p=0.013$ ).

El índice de saturación de oxígeno con un punto de corte mayor de 12 sí presenta asociación significativa con la mortalidad ( $p=0.000$ ), la mediana de los pacientes fallecidos fue de 34 y de los sobrevivientes, 3 (IC 95% 1,037-1,110). A sí mismo, el índice de oxigenación con un punto de corte mayor de 16 también presenta asociación significativa con la mortalidad ( $p=0.000$ ), la mediana de los pacientes fallecidos fue de 34 y de los sobrevivientes, 3 (IC 95% 1,031-1,060). (TABLA N°1)

Se realizó el análisis multivariado para aquellas variables que sí mostraron asociación estadística significativa para la mortalidad en el análisis bivariado, entre las cuales se encuentran el sexo masculino con RPa: 1.412 (IC 95% 1.010-1.973) ( $p=0.044$ ), y el índice de oxigenación presenta RPa: 1.042 (IC 95% 1.026-1-057) ( $p=0.000$ ). Sin embargo, se halló que las otras variables pierden significancia estadística para predecir mortalidad como el puntaje obtenido en el score SOFA, la presencia de comorbilidades y los niveles de glicemia (TABLA N°2).

La validez del índice de saturación de oxígeno como predictor de mortalidad muestra una especificidad de 96% (IC 95% 90.9-100), pero una sensibilidad de 33.66%. En cuanto al valor predictivo positivo es bueno con un 91.89%, mientras que el valor predictivo negativo es moderado de 51.8%. (TABLA N°3)

La validez del índice de oxigenación como predictor de mortalidad muestra una especificidad de 97.33% (IC 95% 93.02-100), pero una sensibilidad de 33.66%. En cuanto al valor predictivo positivo es alto de 94.44%, mientras que el valor predictivo negativo es moderado de 52.14%. (TABLA N°4)

Al construir la curva ROC de las variables ISO e IO, se halla que ambas presentan significancia estadística ( $p < 0.05$ ). Además, se halla que el índice que tiene mayor validez diagnóstica es IO con AUC 0.7728 (IC 95% 0.6775-0.8681) ( $p= 0.0486$ ). (GRÁFICO N°1 y TABLA N°5)

**TABLA N°1**

**DISTRIBUCIÓN DE PACIENTES SEGÚN CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS,  
BIOQUÍMICOS Y MORTALIDAD EN PACIENTES CRÍTICOS EN  
VENTILACIÓN MECÁNICA INVASIVA CON SÍNDROME DE DIFICULTAD  
RESPIRATORIA AGUDA SEVERA POR COVID-19.**

Características	Mortalidad		RP crudo (IC 95%)	Valor p
	Sí (101)	No (75)		
Edad (años)	56 (48-62)	51(40-61)		0.061
Sexo				0.025
Masculino	80 (79)	48 (64)		
Femenino	21 (20.6)	27 (36)		
Shock séptico	58 (57)	32 (43)		0.053
Índice de Charlson	1 (0-2)	0 (0-1)		0.013
SOFA	8 (7-12)	7 (5-10)		0.011
Parámetros bioquímicos				
Glucosa	150 (124-191)	139,5 (112-167)		0.048
Lactato	0.9 (8-14)	1.3 (8-16)		0.115
ISO >12	34 (33.7)	3 (4)	1,071 (1,037-1,110)	0.000
IO > 16	34 (33.7)	3 (2.7)	1,045 (1,031-1,060)	0.000

*Variables numéricas: mediana (P25-P75), U de Mann-Whitney, valor-p <0.5 significativo.*

Variables categóricas: Chi cuadrado, R<sub>Pc</sub> (Razón de prevalencias crudo), valor-p <0.5 significativo.

ISO= índice de saturación de oxígeno

IO= índice de oxigenación

Fuente = Base de datos ad hoc

## TABLA N°2

### ANÁLISIS MULTIVARIADO PARA PREDECIR MORALIDAD EN PACIENTES CRÍTICOS EN VENTILACIÓN MECÁNICA INVASIVA CON SÍNDROME DE DIFICULTAD RESPIRATORIA AGUDA SEVERA POR COVID-19.

	B	Chi-cuadrado de Wald	R <sub>Pa</sub>	IC al 95%	Valor-p
<b>Sexo masculino</b>	- 1.503	4.070	1.412	1.010-1.973	0.044
<b>Índice de Charlson</b>	0.072	3.027	1.075	0.991-1.165	0.082
<b>SOFA</b>	0.012	0.393	1.012	0.975-1.051	0.531
<b>Glicemia</b>	0.000	5.344	1.000	1.000-1.000	0.021
<b>IO</b>	0.041	28.519	1.042	1.026-1-057	0.000

R<sub>Pa</sub>= RP ajustado

Fuente= Base de datos ad hoc

**TABLA N°3**

**VÁLIDEZ DE ÍNDICE DE SATURACIÓN DE OXÍGENO (ISO) COMO  
PREDICTOR DE MORTALIDAD EN PACIENTES CRÍTICOS EN  
VENTILACIÓN MECÁNICA INVASIVA CON SÍNDROME DE DIFICULTAD  
RESPIRATORIA AGUDA SEVERA POR COVID-19**

Índice de saturación de oxígeno (ISO)	Mortalidad		Total
	Fallecido	Sobrevivientes	
≥ 12	34	3	37
<12	67	72	139
Total	101	75	176

*Fuente= base de datos ad hoc*

*Sensibilidad: 33.6 % (IC 95% 23.95 – 43.37)*

*Especificidad: 96% (IC 95% 90.9-100)*

*Valor predictivo positivo:91.89% (IC 95% 81.75-100)*

*Valor predictivo negativo: 51.8% (IC 95% 43.13-60.46)*

**TABLA N°4**

**VÁLIDEZ DE ÍNDICE DE OXÍGENO (IO) COMO PREDICTOR DE MORTALIDAD EN PACIENTES CRÍTICOS EN VENTILACIÓN MECÁNICA INVASIVA CON SÍNDROME DE DIFICULTAD RESPIRATORIA AGUDA SEVERA POR COVID-19**

Índice de oxigenación (IO)	Mortalidad		Total
	Fallecido	Sobrevivientes	
≥ 16	34	2	36
<16	67	73	139
Total	101	75	176

*Fuente= base de datos ad hoc*

*Sensibilidad: 33.6 % (IC 95% 23.95-43.37)*

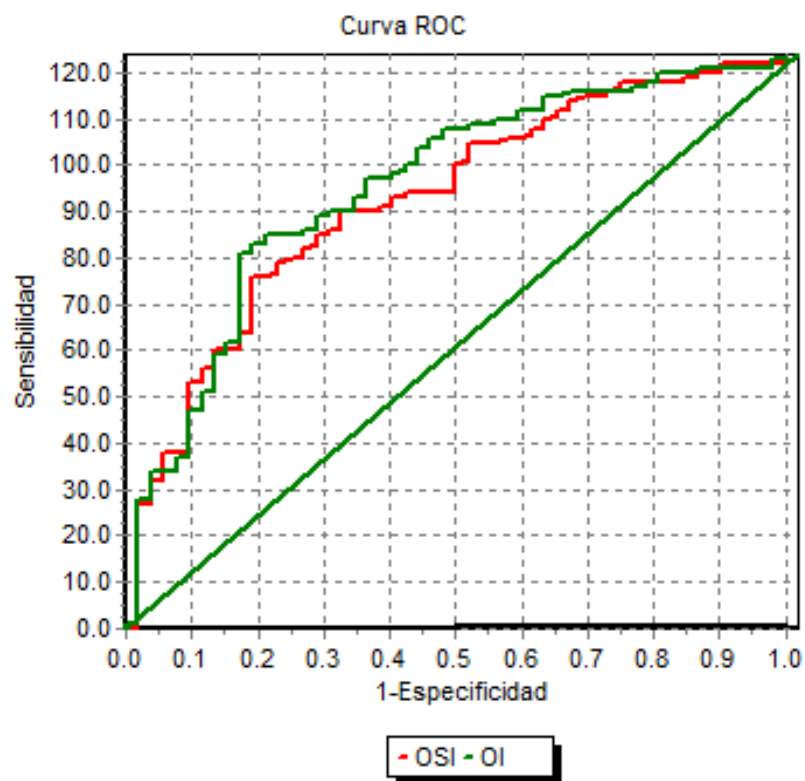
*Especificidad: 97.33% (IC 95% 93.02-100)*

*Valor predictivo positivo: 94.44% (IC 95% 85.57-100)*

*Valor predictivo negativo: 52.14% (IC 95% 43.51-60.77)*

## GRÁFICO N°1

**CURVAS ROC DE DIAGNÓSTICO DEL ÍNDICE DE SATURACIÓN DE OXÍGENO COMPARADO CON ÍNDICE DE OXIGENACIÓN PARA MORTALIDAD EN PACIENTES CRÍTICOS EN VENTILACIÓN MECÁNICA INVASIVA CON SÍNDROME DE DIFICULTAD RESPIRATORIA AGUDA SEVERA POR COVID-19.**



*Fuente= base de datos ad hoc*

**TABLA N°5**

**ÁREA BAJO LA CURVA (AUC) DE DIAGNÓSTICA DEL ÍNDICE DE SATURACIÓN DE OXÍGENO COMPARADO CON ÍNDICE DE OXIGENACIÓN PARA MORTALIDAD EN PACIENTES CRÍTICOS EN VENTILACIÓN MECÁNICA INVASIVA CON SÍNDROME DE DIFICULTAD RESPIRATORIA AGUDA SEVERA POR COVID-19.**

	<b>AUC</b>	<b>IC (95%)</b>	<b>Valor-p</b>
<b>ISO</b>	0.7496	0.6552-0.8441	0.04282
<b>IO</b>	0.7728	0.6775-0.8681	0.0486

*Fuente= base de datos ad hoc*



## V. DISCUSIÓN

En nuestro estudio, tanto IO como ISO tienen validez diagnóstica para predecir mortalidad en pacientes críticos con síndrome de dificultad respiratoria aguda severa por COVID-19, encontrado que IO presenta mayor validez que ISO. Se halló que el sexo masculino RPa: 1.412 (IC 95% 1.010-1.973) ( $p=0.044$ ) e IO RPa: 1.042 (IC 95% 1.026-1.057) ( $p=0.000$ ) son variables que predicen mortalidad en estos pacientes.

Si bien el IO e ISO son predictores que evalúan mortalidad en SDRA, actualmente existen pocos reportes en esta población de pacientes críticos en ventilación mecánica invasiva en el contexto actual de pandemia. Sin embargo, el estudio de ambos índices en otras poblaciones como pacientes con SDRA por otras etiologías demuestran resultados opuestos al determinar que ISO tiene mayor validez diagnóstica que IO, en pacientes menores de 40 años, los cuales tienen menos probabilidad de presentar comorbilidades. La diferencia con nuestro estudio es que incluyó pacientes mayores de 40 años y con presencia de comorbilidades, lo cual pudo influir en la validez de ISO.

Estudios previos tuvieron resultados similares como el de Rory et al. que tuvo como objetivo analizar IO, ISO y la relación PaO<sub>2</sub>/Fio<sub>2</sub> como predictores de mortalidad en pacientes con SDRA por COVID-19 en la unidad de cuidados intensivos, se determinó que las 3 variables en estudio presentan asociación significativa con la mortalidad ( $p<0,001$ ), pero IO tiene una mayor sensibilidad y especificidad en comparación con ISO y la relación PaO<sub>2</sub>/Fio<sub>2</sub>. Además, IO presentó AUC más alto de 0,935 por lo cual se concluyó que es la variable que presentó mayor precisión diagnóstica para predecir mortalidad. (31)

Wolfgang et al tuvo como objetivo identificar al mejor predictor para mortalidad dentro de los 4 días posteriores a la intubación de pacientes con SDRA, se concluyó que IO fue un predictor independiente de mortalidad, tanto en el primer día (AUC = 0,689; p = 0,002) y en el segundo día (AUC = 0,632; p = 0,034), y fue el mejor predictor en comparación con otras puntuaciones respiratorias con una AUC media de 0,625.(32)

Nozari et al en un estudio retrospectivo de pacientes en ventilación mecánica por SDRA por COVID-19 en el cual probaron el rendimiento de IO, ISO, PaO<sub>2</sub> / FiO<sub>2</sub> y SpO<sub>2</sub> / FiO<sub>2</sub> en los días 0, 3 y 7 de intubación para predecir la mortalidad en estos pacientes. Determinaron que ninguno de estos parámetros predijo mortalidad en el día de la intubación, pero sí mostraron validez en los días posteriores, en cuanto al IO su AUC fue 0,684 (IC del 95%: 0,546-0,822) en el día 3 y 0,808 (IC del 95%: 0,697-0,919), mientras que ISO su AUC fue 0,655 (IC del 95%: 0,514-0,797) en el día 3 y 0,828 (IC del 95%: 0,724-0,932) en el día 7. (33)

Como es conocido, la sensibilidad y la especificidad podrían comportarse de manera inversa (30), por ende, al tener alto valor de falsos negativos, es decir el número de pacientes que fallecieron a pesar de presentar ISO menor a 12 e IO menor a 16, encontramos la sensibilidad baja para nuestro grupo de pacientes debido a la alta mortalidad de esta patología, en contraste con el estudio de Rory et al. que encontró una sensibilidad alta para ambas pruebas. (31)

La mortalidad en los pacientes con SDRA por COVID-19 en ventilación mecánica varía dependiendo de la gravedad, Shuijt determinó en un estudio cohorte que la mortalidad a los 28 días en los pacientes con SDRA leve es 25.3%, en moderados es 31.3% y en graves es 32%, porcentajes que pueden aumentar en los primeros 4 días de ventilación alcanzando valores hasta de 44,3% en los casos graves.(34) Este último porcentaje alcanzó valores similares en comparación con nuestro estudio en el cual, del total de 176 pacientes críticos en ventilación mecánica invasiva con SDRA severo por COVID-19, fallecieron 101 pacientes, es decir el 57.386%.

En cuanto a las características de los pacientes, los resultados obtenidos concuerdan con Grasselli et al en un estudio de cohorte donde el sexo masculino

se asoció significativamente con la mortalidad. (HR, 1,57; IC del 95%, 1,31-1,88). Sin embargo, en este estudio también se halló asociación entre la edad avanzada mayor a 64 años y la mortalidad, a diferencia de los resultados obtenidos en nuestro estudio en el cual no se halló asociación. (35) La mediana de los pacientes que ingresaron a UCI en nuestro estudio no fue mayor a los 62 años, por lo cual no se alcanzó la edad asociada a mortalidad que refiere el estudio. En el estudio OpenSAFELY se habla acerca que el riesgo de mortalidad se incrementa a partir de los 60 años, pero es 20 veces mayor en los pacientes mayores de 80 años (HR a 20,60, IC 95% 18,70-22,68).(36) A favor, además, se encuentran estudios recientes que mantienen la asociación entre la edad avanzada y una mayor mortalidad, lo cual es independiente del estado de vacunación del paciente.(37) En cuanto a la mayor mortalidad en el sexo masculino se explica porque presentan mayor expresión de la enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE2), receptor principal para la entrada de SARS-CoV-2, además de diferente tipo de respuesta inflamatoria frente a las infecciones virales en comparación a las mujeres, que influye en la presencia de comorbilidades cardiovasculares, asociadas a su vez a mayor mortalidad en otros estudios. (38)

La presencia de comorbilidades no fue predictora de mortalidad, en comparación con otros estudios como se ha mencionado anteriormente. Grasselli et al. en estudio cohorte determinó que entre las comorbilidades que se asociaron significativamente con la mortalidad se encuentran la enfermedad pulmonar obstructiva (HR, 1,68; IC del 95%, 1,28-2,19), hipercolesterolemia (HR, 1,25; IC del 95%, 1,02-1,52) y diabetes (HR, 1,18; IC del 95%, 1,01 -1,39).(35)

En nuestro estudio se halló que SOFA no es predictor de mortalidad en el análisis multivariado. Este resultado concuerda con Raschke, en cuyo estudio halló que la puntuación SOFA es deficiente como predictor de mortalidad debido a que fue diseñado para el diagnóstico de sepsis y solo 3 de los 6 criterios de falla de órganos, los cuales son respiratorio, renal y hepatobiliar están asociados con COVID-19.(39)

Los niveles de lactato en nuestro estudio no son predictores de mortalidad en estos pacientes, sin embargo, estos resultados difieren con Dong y colaboradores en cuyo estudio retrospectivo se hallaron valores de lactato

significativamente más altos en el grupo de fallecidos (559,5 U / L,  $p < 0,001$ ) a diferencia del grupo superviviente. (228 U / L,  $p < 0,001$ ), por lo cual determinaron que sí es útil para predecir mortalidad hospitalaria en pacientes graves y críticos con COVID-19.(40) En nuestro estudio probablemente este resultado se deba que no todos los pacientes fallecidos con SDRA por COVID-19 desarrollaron shock séptico.

La glicemia no es predictora de mortalidad en este estudio, a comparación de un estudio retrospectivo por Wang et al determinaron que los pacientes con niveles de glucosa mayores a 6,1 mmol/ L presentan un riesgo del 58% de progresión en 21 días a enfermedad severa / crítica y un mayor riesgo de mortalidad por COVID-19. (HR 3,22; IC 95% 1,54 - 6,73) ( $p=0,002$ ), sin embargo, la gran mayoría del grupo de fallecidos son mayores de 74 años, edad no alcanzada por el promedio de pacientes en nuestro estudio y que no contribuyó a la mortalidad en pacientes con glicemia alta. (41)

## **VI. LIMITACIONES**

En la realización de nuestro estudio no se analizaron otras variables bioquímicas importantes como troponinas, fibrinógeno, dímero D, debido a carencias de reactivos del sistema de salud dentro de nuestra localidad, lo cual es influye en el conocimiento de que variables intervienen de manera significativa para predecir la mortalidad en la población estudiada. Por otro lado, es importante dentro del estudio de variables predictoras el seguimiento de los pacientes por mayor tiempo, por lo cual este estudio es la base para la realización de estudios prospectivos de mayor duración.

## **VII. CONCLUSIONES**

- El ISO e IO son válidos como predictores de mortalidad en pacientes críticos en ventilación mecánica invasiva con síndrome de dificultad respiratoria aguda severa por COVID-19.

- EL IO tiene mayor validez que ISO para predecir mortalidad en pacientes críticos en ventilación mecánica invasiva con síndrome de dificultad respiratoria aguda severa por COVID-19.
- El sexo masculino e IO son factores asociados a mortalidad en pacientes críticos en ventilación mecánica invasiva con síndrome de dificultad respiratoria aguda severa por COVID-19.

### VIII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Epidemiology, Mechanical Power, and 3-Year Outcomes in Acute Respiratory Distress Syndrome Patients Using Standardized Screening. An Observational Cohort Study - PubMed [Internet]. [citado 1 de marzo de 2021]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31247145/>
2. Parzibut G, Canivet JL, Guiot J, Lambermont B, Layios N, Ledoux D, et al. [Acute respiratory distress syndrome]. Rev Med Liege. octubre de 2019;74(10):514-20.
3. Papageorgiou DE, Gkazeli F, Diamanti V, Flevas DA, Mavrogenis AF, Romanou V. Clinical Analysis of Statistical Data on the Characteristics of Patients with Acute Respiratory Distress Syndrome in a Greek ICU. J Long Term Eff Med Implants. 2019;29(1):45-9.
4. Fisiopatología del intercambio gaseoso en el SDRA [Internet]. [citado 29 de noviembre de 2021]. Disponible en: [https://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0210-56912006000800003](https://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0210-56912006000800003)
5. Virani A, Ma K, Leap J, Dumont T, Hertel J, Singh A, et al. Acute Respiratory Distress Syndrome Definition, Causes, and Pathophysiology. Crit Care Nurs Q. diciembre de 2019;42(4):344-8.
6. Derwall M, Martin L, Rossaint R. The acute respiratory distress syndrome: pathophysiology, current clinical practice, and emerging therapies. Expert Rev Respir Med. diciembre de 2018;12(12):1021-9.
7. Kubat Ö, Gökçek E, Kaydu A. An Analysis of Patients Followed Up in the Intensive Care Unit with the Diagnosis of Acute Respiratory Distress Syndrome. Turk J Anaesthesiol Reanim. febrero de 2019;47(1):62-8.
8. López Vera ME, Chapoñán Camarena E. Incidencia y mortalidad del SDRA de causa pulmonar y extrapulmonar en la Unidad de Cuidados Intensivos del

Hospital María Auxiliadora de junio 2001 a mayo 2004. Univ Nac Mayor San Marcos [Internet]. 2005 [citado 29 de noviembre de 2021]; Disponible en: <https://cybertesis.unmsm.edu.pe/handle/20.500.12672/1955>

9. Shaver CM, Bastarache JA. Clinical and Biological Heterogeneity in ARDS: Direct versus Indirect Lung Injury. *Clin Chest Med.* diciembre de 2014;35(4):639-53.
10. Villar J, Blanco J, Añón JM, Santos-Bouza A, Blanch L, Ambrós A, et al. The ALIEN study: incidence and outcome of acute respiratory distress syndrome in the era of lung protective ventilation. *Intensive Care Med.* 1 de diciembre de 2011;37(12):1932-41.
11. Zinserling VA, Semenova NY, Bikmurzina AE, Kruglova NM, Rybalchenko OV, Markov AG. SARS-CoV-2-Induced Pathology—Relevance to COVID-19 Pathophysiology. *Pathophysiology.* 10 de junio de 2022;29(2):281-97.
12. Borczuk AC, Yantiss RK. The pathogenesis of coronavirus-19 disease. *J Biomed Sci.* 26 de octubre de 2022;29(1):87.
13. Feng Y, Ling Y, Bai T, Xie Y, Huang J, Li J, et al. COVID-19 with Different Severities: A Multicenter Study of Clinical Features. *Am J Respir Crit Care Med.* junio de 2020;201(11):1380-8.
14. Kassirian S, Taneja R, Mehta S. Diagnosis and Management of Acute Respiratory Distress Syndrome in a Time of COVID-19. *Diagnostics* [Internet]. 6 de diciembre de 2020 [citado 1 de marzo de 2021];10(12). Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7762111/>
15. Grasselli G, Tonetti T, Protti A, Langer T, Girardis M, Bellani G, et al. Pathophysiology of COVID-19-associated acute respiratory distress syndrome: a multicentre prospective observational study. *Lancet Respir Med.* diciembre de 2020;8(12):1201-8.
16. Schouten LRA, Bos LDJ, Serpa Neto A, van Vught LA, Wiewel MA, Hoogendijk AJ, et al. Increased mortality in elderly patients with acute respiratory distress syndrome is not explained by host response. *Intensive Care Med Exp.* 29 de octubre de 2019;7:58.
17. Ge Q, Yao Z, Wang T, Liu Z, Li A, Wang S, et al. [Risk factors of the occurrence and death of acute respiratory distress syndrome: a prospective multicenter cohort study]. *Zhonghua Wei Zhong Bing Ji Jiu Yi Xue.* noviembre de 2014;26(11):773-9.
18. Chen WL, Lin WT, Kung SC, Lai CC, Chao CM. The Value of Oxygenation Saturation Index in Predicting the Outcomes of Patients with Acute Respiratory Distress Syndrome. *J Clin Med* [Internet]. 8 de agosto de 2018 [citado 4 de octubre de 2019];7(8). Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6111712/>

19. DesPrez K, McNeil JB, Wang C, Bastarache JA, Shaver CM, Ware LB. Oxygenation Saturation Index Predicts Clinical Outcomes in ARDS. *Chest*. diciembre de 2017;152(6):1151-8.
20. Do Early Changes in Oxygen Saturation Index Correlate to Patient Outcomes | *Respiratory Care* [Internet]. [citado 29 de noviembre de 2021]. Disponible en: [http://rc.rcjournal.com/content/63/Suppl\\_10/3021791](http://rc.rcjournal.com/content/63/Suppl_10/3021791)
21. Vadi S. Correlation of Oxygen Index, Oxygen Saturation Index, and PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> Ratio in Invasive Mechanically Ventilated Adults. *Indian J Crit Care Med Peer-Rev Off Publ Indian Soc Crit Care Med*. enero de 2021;25(1):54-5.
22. Sjoding MW, Hofer TP, Co I, Courey A, Cooke CR, Iwashyna TJ. Interobserver Reliability of the Berlin ARDS Definition and Strategies to Improve the Reliability of ARDS Diagnosis. *Chest*. febrero de 2018;153(2):361-7.
23. The ARDS Definition Task Force\*. Acute Respiratory Distress Syndrome: The Berlin Definition. *JAMA*. 20 de junio de 2012;307(23):2526-33.
24. Incidencia y mortalidad del síndrome de dificultad respiratoria aguda [Internet]. [citado 29 de noviembre de 2021]. Disponible en: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1025-02552015000300003](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1025-02552015000300003)
25. Lopez Saubidet I, Maskin LP, Rodríguez PO, Bonelli I, Setten M, Valentini R. Mortalidad en pacientes con síndrome de distress respiratorio. *Med Intensiva*. 1 de agosto de 2016;40(6):356-63.
26. Validación de la «escala evaluación de fallo orgánico secuencial» (SOFA) con modificación del componente cardiovascular en la Unidad de Terapia Intensiva del Hospital San Ángel Inn Universidad [Internet]. [citado 29 de noviembre de 2021]. Disponible en: [http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S2448-89092016000100319](http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2448-89092016000100319)
27. Vásquez-Tirado GA, García-Tello AV, Evangelista Montoya FE. Utilidad del lactato sérico elevado como factor pronóstico de muerte en sepsis severa. *Horiz Méd Lima*. abril de 2015;15(2):35-40.
28. Harreiter J, Roden M. [Diabetes mellitus-Definition, classification, diagnosis, screening and prevention (Update 2019)]. *Wien Klin Wochenschr*. mayo de 2019;131(Suppl 1):6-15.
29. Rocha LL, Pessoa CMS, Corrêa TD, Pereira AJ, Assunção MSC de, Silva E. Current concepts on hemodynamic support and therapy in septic shock. *Rev Bras Anesthesiol*. octubre de 2015;65:395-402.
30. Shreffler J, Huecker MR. Diagnostic Testing Accuracy: Sensitivity, Specificity, Predictive Values and Likelihood Ratios. En: *StatPearls* [Internet]. Treasure

Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 [citado 12 de mayo de 2023].  
Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK557491/>

31. Rory SH, Utariani A, Semedi BP. Analisis Faktor Risiko Oxygenation Index, Oxygen Saturation Index, dan Rasio Pao<sub>2</sub>/Fio<sub>2</sub> sebagai Prediktor Mortalitas Pasien Pneumonia COVID-19 dengan ARDS di Ruang Perawatan Intensif Isolasi Khusus RSUD Dr Soetomo. *J Anestesi Perioper.* 11 de abril de 2021;9(1):1-9.
32. Prediction of outcome in patients with ARDS: A prospective cohort study comparing ARDS-definitions and other ARDS-associated parameters, ratios and scores at intubation and over time [Internet]. [citado 29 de noviembre de 2021]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7202606/>
33. Nozari A, Mukerji S, Vora M, Garcia A, Park A, Flores N, et al. Postintubation Decline in Oxygen Saturation Index Predicts Mortality in COVID-19: A Retrospective Pilot Study. *Crit Care Res Pract.* 26 de mayo de 2021;2021:6682944.
34. Schuijt MTU, Martin-Loeches I, Schultz MJ, Paulus F, Neto AS. Mortality associated with early changes in ARDS severity in COVID-19 patients – Insights from the PRoVENT-COVID study. *J Crit Care.* octubre de 2021;65:237-45.
35. Grasselli G, Greco M, Zanella A, Albano G, Antonelli M, Bellani G, et al. Risk Factors Associated With Mortality Among Patients With COVID-19 in Intensive Care Units in Lombardy, Italy. *JAMA Intern Med.* octubre de 2020;180(10):1-11.
36. Williamson EJ, Walker AJ, Bhaskaran K, Bacon S, Bates C, Morton CE, et al. Factors associated with COVID-19-related death using OpenSAFELY. *Nature.* agosto de 2020;584(7821):430-6.
37. Ben Fredj S, Ghammem R, Zammit N, Maatouk A, Haddad N, Haddad N, et al. Risk factors for severe Covid-19 breakthrough infections: an observational longitudinal study. *BMC Infect Dis.* 28 de noviembre de 2022;22:894.
38. Bienvenu LA, Noonan J, Wang X, Peter K. Higher mortality of COVID-19 in males: sex differences in immune response and cardiovascular comorbidities. *Cardiovasc Res.* 16 de octubre de 2020;cvaa284.
39. Raschke RA, Agarwal S, Rangan P, Heise CW, Curry SC. Discriminant Accuracy of the SOFA Score for Determining the Probable Mortality of Patients With COVID-19 Pneumonia Requiring Mechanical Ventilation. *JAMA.* 13 de abril de 2021;325(14):1469-70.
40. Dong X, Sun L, Li Y. Prognostic value of lactate dehydrogenase for in-hospital mortality in severe and critically ill patients with COVID-19. *Int J Med Sci.* 19 de agosto de 2020;17(14):2225-31.



41. Elevated glucose level leads to rapid COVID-19 progression and high fatality [Internet]. [citado 29 de noviembre de 2021]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7903375/>