

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



TESIS PARA OPTAR EL TÍTULO PROFESIONAL DE MÉDICO CIRUJANO

Utilidad del Score APP como predictor de mortalidad en síndrome de distrés respiratorio agudo por COVID-19 severo

Área de Investigación:

Emergencias y desastres

Autor:

Álvarez Zárate, Laura Paola

Jurado Evaluador:

Presidente: Arroyo Sánchez, Abel Salvador

Secretario: Rodríguez Montoya, Ronald Milton

Vocal: Cabanillas Mejía, Elías Alberto

Asesor:

Vásquez Tirado, Gustavo Adolfo

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

Trujillo – Perú

2023

Fecha de Sustentación: 27/07/20

FACTORES ASOCIADOS A MORTALIDAD EN PACIENTES CRÍTICOS CON SÍNDROME DE DISTRÉS RESPIRATORIO AGUDO SEVERO POR COVID-19 EN LA UNIDAD DE CUIDADOS INTENSIVOS DE UN HOSPITAL PÚBLICO

INFORME DE ORIGINALIDAD

17%

INDICE DE SIMILITUD

17%

FUENTES DE INTERNET

9%

PUBLICACIONES

4%

TRABAJOS DEL ESTUDIANTE

FUENTES PRIMARIAS

1

pesquisa.bvsalud.org

Fuente de Internet

9%

2

Armenta Manjarrez María Fernanda.
"Frecuencia de variabilidad glucémica elevada en pacientes hospitalizados por sepsis asociada a COVID-19 severa en el Hospital de Especialidades de CMN SXXI : estudio piloto", TESIUNAM, 2021

Publicación

2%

3

repositorio.upao.edu.pe

Fuente de Internet

1%

4

iaes.edu.ve

Fuente de Internet

1%

5

www.iaes.edu.ve

Fuente de Internet

1%

6

world-sepsis-day.org

Fuente de Internet

1%

7

core.ac.uk
Fuente de Internet

1 %

8

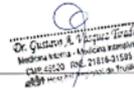
uvadoc.uva.es
Fuente de Internet

1 %

Excluir citas Activo

Excluir bibliografía Activo

Excluir coincidencias < 1 %

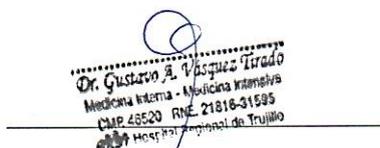

Dr. Gustavo A. Velasco Estrella
Medicina Veterinaria y Zootecnia
Calle 22000 P.O. Box 21118-21118
Miami, FL 33122-1118

Declaración de originalidad

Yo, Vásquez Tirado Gustavo Adolfo, docente del Programa de Estudio de Medicina Humana o de Postgrado, de la Universidad Privada Antenor Orrego, asesor de la tesis de investigación titulada “Utilidad del Score APP como predictor de mortalidad en síndrome de distrés respiratorio agudo por COVID-19 severo”, autor, Álvarez Zárate, Laura Paola , dejo constancia de lo siguiente:

- El mencionado documento tiene un índice de puntuación de similitud de 17%. Así lo consigna el reporte de similitud emitido por el software Turnitin el 04 de Agosto de 2023.
- He revisado con detalle dicho reporte y la tesis, y no se advierte indicios de plagio.
- Las citas a otros autores y sus respectivas referencias cumplen con las normas establecidas por la Universidad.

Trujillo, 04 de Agosto del 2023



Dr. Gustavo A. Vásquez Tirado
Medicina Interna - Medicina Intensiva
C.M.P. 48520 R.N.E. 21818-31595
HOSPITAL Regional de Trujillo

Vásquez Tirado Gustavo Adolfo
DNI: 41061921



Álvarez Zárate, Laura Paola
DNI: 74609386

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2109-6430>

DEDICATORIA

A mi madre, mi sustento y apoyo, Manuela; a mi ejemplo constante, tío Min; a mi complemento, Mario; mi hermana, Sofi; mi tía Haydecita, por creer en mí, quienes me apoyaron y contuvieron los momentos malos y en los menos malos. Gracias por enseñarme a afrontar las dificultades sin perder nunca la cabeza ni morir en el intento y todo esto con una enorme dosis de amor.

AGRADECIMIENTOS

A mi asesor el Dr. Gustavo Vásquez, por su dedicación y paciencia, sin sus palabras y correcciones precisas no hubiese podido lograr llegar a esta instancia tan anhelada.

RESUMEN

INTRODUCCIÓN: La mortalidad de pacientes por COVID-19 severo que desarrollaban neumonía severa y Síndrome de Distrés Respiratorio Agudo (SDRA) severo 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 score 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 síndrome de distrés respiratorio agudo por COVID-19 severo.

MATERIAL Y MÉTODO: Se realizó un estudio transversal analítico, incluyendo pacientes de la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI), con SDRA por COVID-19 severo que ingresaron a UCI del Hospital Regional Docente de Trujillo (HRDT) en el período marzo 2020- marzo 2021. Se evaluó la utilidad del APPS como predictor de mortalidad em dicha población.

RESULTADOS: El APPS demostró ser un factor asociado a mortalidad en pacientes con SDRA y COVID-19 severo (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, ICh encontramos que se comportan como factores asociados a mortalidad el APPS, sexo masculino (RPa: 1.48; IC 95% 1.09 a 2.049; $p < 0.05$) y el Índice de Charlson (RPa: 1.11; IC 95% 1.02 a 1.21; $p < 0.05$).

CONCLUSIÓN: El APPS, sexo masculino y el Índice de Charlson son predictores de mortalidad en síndrome de distrés respiratorio agudo por COVID-19 severo.

PALABRAS CLAVE: COVID-19. Síndrome de dificultad respiratoria aguda, mortalidad

ABSTRACT

INTRODUCTION: 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 (APPS) as a predictor of this, based on some reports of use and utility in non-COVID-19 ARDS.

OBJECTIVE: To determine if the APPS is useful as a predictor of mortality in acute respiratory distress syndrome due to severe COVID-19.

MATERIAL AND METHOD: An analytical cross-sectional 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 HRDT in the period March 2020-March 2021. The usefulness of the APPS as a predictor of mortality in said population.

RESULTS: The APPS 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, APPS score, shock, ICh we found that the APPS, male sex (RPa: 1.48; 95% CI 1.09 to 2.049; $p < 0.05$) and the Charlson index (RPa: 1.11) behave as factors associated with mortality. ; 95% CI 1.02 to 1.21; $p < 0.05$).

CONCLUSION: The APPS, male gender and the Charlson Index are predictors of mortality in acute respiratory distress syndrome due to severe COVID-19.

KEY WORDS: COVID-19. Acute respiratory distress syndrome, mortality

ÍNDICE

DEDICATORIA y AGRADECIMIENTOS.....	i
RESUMEN.....	ii
ABSTRACT.....	iii
I.INTRODUCCIÓN.....	01
II.PLAN DE INVESTIGACION.....	05
III.MATERIAL Y PROCEDIMIENTOS.....	07
IV.RESULTADOS.....	14
V.DISCUSIÓN.....	19
VI.CONCLUSIONES.....	26
VI.LIMITACIONES.....	25
VII.CONCLUSIONES.....	26
VIII.RECOMENDACIONES.....	27
IX.REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	28
X.ANEXOS.....	35

I. INTRODUCCION

Las enfermedades virales se han convertido en una gran amenaza pública para la salud en el mundo. La Organización Mundial de la Salud (OMS), el 31 de diciembre del 2019, informó de un nuevo brote de coronavirus, designándole como nuevo coronavirus “2019-nCoV”; luego, se le denominó ‘síndrome respiratorio agudo severo coronavirus-2 (SARS-CoV-2)’ por el Comité Internacional de Taxonomía de Virus (ICTV); para más tarde ser nombrada por la OMS como enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19) (1).

La OMS declara a COVID-19 como una pandemia mundial el 11 de marzo del 2020. A mitad de año ya habían más de 45 millones de personas infectadas y se reportaron más de 1.2 millones de muertes en todo el mundo. Si bien es cierto, todos los tipos de coronavirus afectan al sistema respiratorio, también se ha reportado afección del corazón, hígado, riñones, sistema nervioso central, lo que conduciría a una insuficiencia multiorgánica (1).

Aproximadamente el 30% de las personas infectadas con SARS-CoV-2 desarrollan COVID-19, de los cuales, el 25% requiere hospitalización. Según **Carbone M et al**, luego de 22 días de la declaración pandémica, un total de 1028 pacientes se encontraban copando las camas en Unidad de Cuidados Intensivos (UCI), llevando a ello a una catástrofe, ya que no se les podía tratar adecuadamente. Por lo tanto, los médicos se vieron obligados a tomar decisiones drásticas sobre el ingreso de pacientes seleccionados a UCI, y de la misma forma postergar cirugías electivas importantes, entre ellas, cardíacas, cerebrales, etc. Esta situación, conllevó a muertes adicionales causadas de manera indirecta por la pandemia viral (2).

La mortalidad por SDRA varía según diferencias en las poblaciones de estudio, comorbilidades, gravedad de lesión pulmonar, factores predisponentes y la configuración de ventilación mecánica (MV) (3). A nivel mundial, representa el 10% de las admisiones a la unidad de cuidados intensivos, lo que representa más de 3 millones de pacientes con SDRA anualmente (4)

El Consenso Americano Europeo (AECC), en el año de 2012 actualizó la definición de SDRA. Se actualizaron variables a considerar que presentan confiabilidad y evidencia científica soportara su validez. Entre éstas se consideró el grado de hipoxemia (relación PaO_2 / FiO_2), el tiempo de inicio, nuevos hallazgos radiológicos, el valor del PEEP y el origen del edema que sea no cardiogénico (5)

Fisiopatológicamente, el SDRA inicia con una lesión pulmonar de origen inflamatoria, aunado a diversos eventos celulares y además moleculares que conllevan a la lesión de la membrana alveolo-capilar, traduciendo en incremento de la permeabilidad y el consecuente edema intersticial y alveolar (6).

Como veremos, está muy relacionado con el desarrollo de COVID-19, ya que éste afecta principalmente a las vías respiratorias bajas produciéndose interacción entre dos principales procesos; el efecto citopático de manera directa y la respuesta inflamatoria no regulada por el huésped. Esto, se traduce en 3 estadios; estadio I o fase temprana, donde hay replicación viral, activación de la inmunidad innata y estabilización clínica; estadio II o fase pulmonar, hay activación de la inmunidad adaptativa, se inicia una cascada inflamatoria causando daño tisular, causando un empeoramiento de la insuficiencia respiratoria aguda; y el estadio III o fase hiperinflamatoria, caracterizado por una disfunción multiorgánica con compromiso principalmente pulmonar (7).

El desarrollo de SRDA está vinculado con la neutrofilia, elevación de LDH, dímero D, conteo linfocitario, conteo de células T CD3 y CD4, AST, pre albúmina, creatinina, glucosa, LDL, ferritina sérica y tiempo de protrombina, estando asociado a mayor riesgo de enfermedad grave y SDRA. (7). Este SDRA es una condición pulmonar repentina y catastrófica asociada con bajo nivel de oxígeno en la sangre (3) caracteriza clínicamente por insuficiencia respiratoria hipoxémica aguda refractaria al oxígeno terapia (8).

Chih-Cheng L et al, realizó un estudio prospectivo observacional, fue un estudio original de la definición de Berlín para el SDRA, donde la mortalidad aumentó proporcionalmente con la gravedad del SDRA (SDRA leve: 27%, IC 95%: 24-30; moderado: SDRA: 32%, IC 95%: 29-34; SDRA grave: 45%, IC 95%: 42-48, P <0,001). La tasa de mortalidad a 28 días fue de 30.9%, 27.9% y 49.3% en pacientes con enfermedades leves, SDRA moderado y grave, respectivamente. (9)

Villar J et al, realizó un estudio prospectivo, observacional y descriptivo, cuyo objetivo era desarrollar una puntuación de resultado simple con variables relevantes para el SDRA y que se realice rutinaria y fácilmente para predecir el riesgo de muerte a las 24 horas después del diagnóstico, independiente de la enfermedad subyacente o terapia específica. Derivaron el APPS (edad, Pao2/Fio2 y presión meseta) basado en datos individuales de tres variables recolectada rutinariamente (edad, Pao2/Fio2 y presión de meseta) a 48 horas después del diagnóstico de SDRA. Siendo los resultados: Entre 54 pacientes (18%) con un APPS mayor de 7, murieron 45 (83.3%) (RR, 5.7; IC 95%, 3.0-11.0). Entre los 54 pacientes (18.3%) con un APPS menor a 5 murieron 8 (14.5%) (p <0.0000001). (7)

Lieuwe B et al, en un estudio cohorte, realizado con 439 paciente con SDRA moderada o severa, la mortalidad fue del 43%. El APPS predijo la mortalidad hospitalaria por todas las causas con precisión moderada, con un AUC-ROC de 0.62 [95% de confianza intervalo (IC) 0,56-0,67]. (10)

Considerando que en la UCI se tiene una gran cantidad de pacientes con COVID-19 severo que desarrollan SDRA como principal complicación y causa de muerte, consideramos que encontrar scores pronósticos rápidos de valorar y accesibles sería de gran importancia para hacer hincapié en el tratamiento a este grupo de riesgo. En nuestro trabajo consideramos que, en el SDRA, el APPS es muy sencillo, eficiente y rápido de utilizar, se ha utilizado en SDRA de diversas causas según los antecedentes mencionados, más no hemos encontrado que se haya valorado en SDRA debido a COVID-19, por ello la importancia de demostrar su utilidad en este contexto lo cual sumaría a los clásicos antes mencionados.

II. PLAN DE INVESTIGACIÓN

FORMULACIÓN DE LA PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Es útil el APPS como predictor de mortalidad en síndrome de distrés respiratorio agudo por COVID-19 severo en la Unidad de Cuidados Intensivos del Hospital Regional Docente de Trujillo (HRDT) durante el período marzo 2020 – marzo 2021?

OBJETIVOS GENERALES Y ESPECÍFICOS

OBJETIVO GENERAL:

- Determinar si el APPS es útil como predictor de mortalidad en síndrome de distrés respiratorio agudo por COVID-19 severo.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS:

- Determinar la prevalencia de pacientes con APPS Elevado y SDRA por COVID-19 severo que fallecen.
- Determinar la prevalencia de pacientes con APPS Normal y SDRA por COVID-19 severo que fallecen.
- Comparar la prevalencia de pacientes con APPS Elevado y SDRA por COVID-19 severo tanto que fallecen o sobreviven.
- Analizar si el APPS es un factor predictor de mortalidad en pacientes con SDRA y COVID-19 severo controlado por variables intervinientes.

HIPÓTESIS

HIPOTESIS NULA

El APPS no es útil como factor pronóstico de mortalidad en síndrome de distrés respiratorio agudo por COVID-19 severo.

HIPOTESIS ALTERNA

El APPS sí es útil como factor pronóstico de mortalidad en síndrome de distrés respiratorio agudo por COVID-19 severo.

III. MATERIAL Y MÉTODOS

1. MATERIALES

POBLACION DE ESTUDIO:

Pacientes con diagnóstico de SDRA y COVID-19 severo atendidos en la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) del Hospital Regional Docente de Trujillo durante el período marzo 2020 – marzo 2021.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN:

- Pacientes mayores de 16 años
- Pacientes de ambos sexos
- Pacientes con diagnóstico confirmado para COVID-19 por RT-PCR
- Pacientes con COVID-19 severo y neumonía severa.
- Pacientes con diagnóstico de SDRA severo según la definición de Berlín
- Pacientes con datos completos en la base de datos

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN:

- Gestantes
- Pacientes con cáncer
- Pacientes con tratamiento inmunosupresor
- Pacientes con patología pulmonar crónica concomitante como EPOC, Enfermedad pulmonar intersticial, Secuela de tuberculosis pulmonar.
- Paciente con trauma torácico
- Pacientes que hayan iniciado ventilación mecánica (VM) fuera de UCI, en otro servicio u otro centro hospitalario.
- Pacientes que hayan fallecido dentro de las primeras 48 horas de ingreso a UCI.

UNIDAD DE ANALISIS:

Pacientes con diagnóstico de SDRA severo atendidos en la Unidad de Cuidados Intensivos del Hospital Regional Docente de Trujillo durante el período marzo 2020 – marzo 2021.

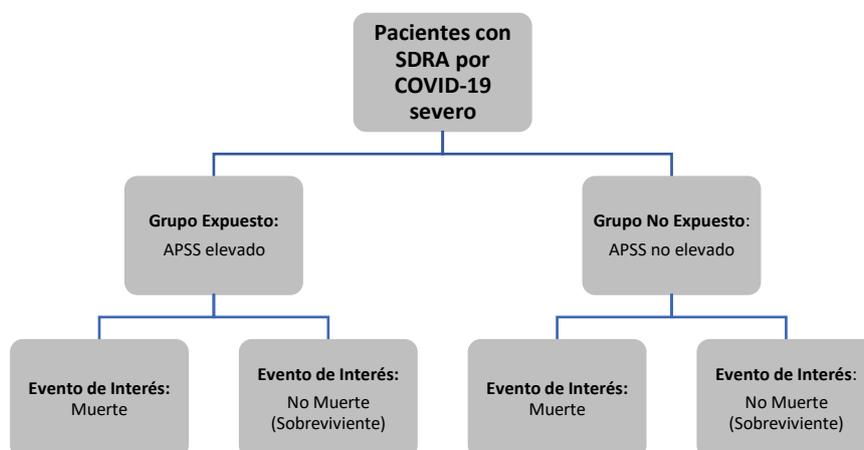
MUESTRA:

Se calculó el tamaño muestral basado en antecedentes previos, con una sensibilidad reportada de APPS ≥ 7 de 0.63 para predecir mortalidad en pacientes con SDRA (7) en un total de 120 pacientes. Dado que la base de datos con la que contamos tiene 178 pacientes, se incluyó a todos para el análisis.

DISEÑO DE ESTUDIO:

Tipo de estudio: Analítico

Diseño específico: Es un estudio transversal analítico



VARIABLES:

VARIABLE	TIPO	ESCALA DE MEDICIÓN	REGISTRO
V. EXPOSICIÓN: APPS (age, PaO ₂ /FiO ₂ , Plateau pressure score)	Cualitativa	Nominal	APPS ≥ 7
			APPS < 7
V. RESPUESTA: Mortalidad	Cualitativa	Nominal	SI
			NO
V. INTERVINIENTES	TIPO	ESCALA DE MEDICIÓN	REGISTRO
Edad	Cuantitativa	De razón	16, 17, 18Años
Sexo	Cualitativa	Nominal	Femenino
			Masculino
SOFA (Sepsis related Organ Failure Assessment)	Cuantitativa	De razón	0, 1, 2, 324 Puntos
Shock séptico	Cualitativa	Nominal	SI
			NO
Índice de Charlson	Cuantitativa	De razón	0, 1, 2, 3, ... 35 puntos
Dímero D	Cuantitativa	De razón	0.1, 0.2, ... mg/dl
Ferritina	Cuantitativa	De razón	10, 11, 12, mg/dl
Ventilación de decúbito prono	Cualitativa	Nominal	Si/No
Lactato	Cuantitativa	De razón	mmol/L
Glicemia	Cuantitativa	De razón	mg/dL

DEFINICIONES OPERACIONALES:

- **APPS:** Se basa en valores de edad del paciente (<47, 47-66, >66 con puntajes de 1, 2, 3 respectivamente); relación PaO₂/ FiO₂ mmHg (Presión arterial de oxígeno/fracción inspirada de oxígeno mmHg) (>158, 105-158, <105 con puntajes de 1, 2, 3 respectivamente) y presión meseta medidos (<27, 27-30, >30 con puntajes de 1, 2, 3 puntos respectivamente) (7). Se calculó con los datos registrado en la base de datos con variables medidas a las 48 horas de ingreso a UCI como elevado APPS ≥ 7 o normal si es <7 puntos. (9) (Anexo #2)
- **Mortalidad:** Muerte a causa del síndrome de distrés respiratorio agudo severo (SDRA) hasta los 28 días del ingreso a UCI, dato obtenido de la base de datos (7).
- **Edad:** Tiempo transcurrido desde el nacimiento hasta la recolección de los datos. Se obtiene de la base de datos.
- **Sexo:** Sexo del paciente, consignado en la base de datos.
- **SOFA:** Escala pronóstica que se compone de la suma del puntaje obtenido de la evaluación de seis órganos (neurológico, renal, hepático, hematológico, respiratorio y cardiovascular). Cada órgano recibe un valor que va de cero a cuatro puntos calificado según el grado de disfunción (11)(12) (Anexo #3). Dicho puntaje es obtenido del cálculo de la base de datos.
- **Shock Séptico:** Implica hipotensión persistente (definido como la necesidad de vasopresores para mantener la tensión arterial media ≥ 65 mm Hg, y un nivel de lactato sérico > 2 mmol/L a pesar de la

reposición adecuada del volumen (13). Se recoge la presencia o ausencia según lo registrado en la base de datos.

- **Índice de Charlson:** Predice las complicaciones de algunas enfermedades, como la capacidad funcional al alta y la mortalidad. Consta de 19 variables, con puntaje mínimo de 0 y máximos de 37 puntos. Cuando es menor de 3, se asocia a una mortalidad de 10-14%; si es mayor de 3, aumento a 28% (14)(15) (anexo #4). Se recogió el valor según lo registrado en la base de datos.
- **Dímero D:** Se tomó este valor a los pacientes dentro de las 48 horas de ingreso a UCI. Será tomado de la base de datos.
- **Ferritina:** Se tomó este valor a los pacientes dentro de las 48 horas de ingreso a UCI. Será tomado de la base de datos.
- **Ventilación en decúbito prono:** Estrategia ventilatoria en casos de hipoxemia refractaria. Se recogió según lo registrado en la base de datos.
- **Lactato:** Metabolito que ha demostrado ser predictor de progresión de disfunción de órganos, severidad y mortalidad en pacientes críticos. Se tomó el valor obtenido de la base de datos.
- **Glicemia:** Medida de concentración de glucosa libre en la sangre, suero o plasma sanguíneo. Se recogió el valor según lo registrado en la base de datos.

2. PROCEDIMIENTOS DE RECOLECCION DE DATOS:

Se solicitó la aprobación de la Facultad de Medicina de la Universidad Privada Antenor Orrego, el Comité de Ética de la misma universidad y luego de la Oficina de Capacitación y Apoyo a la Docencia del Hospital Regional Docente de Trujillo.

Se usó la base de datos recolectada en dicho periodo de tiempo por la UCI del hospital, que consta de 13 camas operativas.

Se excluyeron aquellos pacientes con pérdida de variables indispensables para el trabajo

Dentro de la revisión de los datos, se calculó el score APPS y el desenlace de mortalidad hasta los 28 días para además de recolectar las demás variables intervinientes. Se incluyó el total de 176 pacientes de la base de datos.

PROCESAMIENTO Y ANÁLISIS ESTADÍSTICO:

Para procesar la información se usó de los paquetes estadísticos Excel y SPSS V25.0, R Studio v 4.2.2

ESTADÍSTICA DESCRIPTIVA:

Se calcularon frecuencias y porcentajes para variables categóricas y medidas de tendencia central para variables numéricas como mediana y rango intercuartílico (RIC) dado que no siguieron una distribución normal.

ESTADÍSTICA ANALITICA:

En primera instancia se realizó un análisis bivariado entre las variables exposición (score APPS) y todas las variables intervinientes con la variable de respuesta (mortalidad), se calculó para ello el RP crudo para

variables categóricas y U de Mann-Withney para variables numéricas. Con aquellas que resultaron estadísticamente significativas con un $p < 0.05$ se construyó un análisis multivariado con regresión logística con modelos lineales generalizados para calcular el RP ajustado y determinar cuáles variables se comportan como factores asociados a mortalidad.

3. CONSIDERACIONES ÉTICAS:

Este trabajo de investigación cuenta con los permisos correspondientes de la Universidad Privada Antenor Orrego, Comité de Ética y del hospital donde se tomaron los datos.

Se tomó en cuenta la confidencialidad de la información, según se menciona en la declaración de Helsinki, ley general de salud del Perú (16) y código de ética y deontología del Colegio Médico del Perú (17) (18).

Según las normas éticas de la CIOMS, como investigadores, no afectamos los derechos y bienestar de aquellas personas que se les recolectó los datos y tomamos medidas para proteger su confidencialidad. (19).

IV. RESULTADOS

Se procedió a revisar y analizar la base de datos elaborada en el Servicio de UCI del Hospital Regional Docente de Trujillo durante el periodo señalado.

Se analizaron un total de 178 pacientes que ingresaron a UCI por COVID-19 severo, de los cuales 101 (56%) pacientes fallecieron, siendo el sexo masculino el que primó en todos los pacientes, 128 varones (72%); además, que presentó un 48% más de 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; $p = 0.5$). (ver TABLA 1)

La variable de exposición estudiada (APPS) evaluado por su naturaleza numérica demostró ser un factor asociado a mortalidad con un RPa 1.34 (IC 95% 1.16 a 1.56; $p < 0.001$), además al dicotomizar dicho puntaje con $APPS \geq 7$ ó < 7 se mantiene dicha tendencia de riesgo para mortalidad con puntajes > 7 . (RPc 3.53; IC 95% 1.21 a 18.14; $p < 0.05$). (ver TABLA 1 y 2)

Una variable importante analizada fue la carga de comorbilidad medida a través del Índice de Charlson (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; $p < 0.05$) (ver TABLA 1 y 2)

El score SOFA medido al ingreso presentó una media similar en el grupo de fallecidos como sobrevivientes, 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, $p>0.05$) (ver TABLA 2)

Por otro lado, al analizar la ventilación mecánica en prono (VM prono), el 73% de pacientes fallecidos fueron pronados y dentro de los sobrevivientes el 68% fue pronado, por lo tanto, casi el 70% de pacientes ingresados en el estudio recibieron VM prono, sin encontrar diferencias estadísticas entre fallecidos y sobrevivientes (RPc 1.1; IC 95% 0.83 a 1.48; $p:0.52$) (ver TABLA 1 y 2)

Las variables bioquímicas analizadas como dímero D, ferritina, lactato y glicemia no tuvieron asociación estadística para mortalidad ($p>0.05$). (ver TABLA 2)

Finalmente, al construir un modelo adecuado de predicción para mortalidad en pacientes con SDRA por COVID-19 severo que ingresaron a UCI del HRDT, el cual incorpora al score APPS, al calcular por análisis multivariado con modelos lineales generalizados con la función de Poisson encontramos que, al ajustar por edad, sexo, SOFA, APPS, shock, ICh nos resulta en un modelo de predicción con un AUC ROC de 0.76 (IC 95% 0.69 a 0.76; $p<0.05$) (ver FIGURA 1)

TABLA N°1:

Características generales clínicas y laboratoriales de pacientes con SDRA por COVID-19 severo atendidos en UCI del Hospital Regional Docente de Trujillo, periodo marzo 2020- marzo 2021

		Mortalidad	
		Fallecido	Sobreviviente
Sexo	Mujer	21 (21)	27 (36)
	Hombre	80 (79)	48 (64)
Shock séptico	Si	58 (57)	32 (43)
	No	43 (43)	43 (57)
VMP	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		0.9 (0.8-1.4)	1.3 (0.8-1.6)
Glicemia		150 (124-191)	139,5 (112-167)
Índice de Charlson		1 (0-2)	0 (0-1)
Dímero D		1269 (150-2468)	367 (200-1406)
Ferritina		1651 (1110-2000)	1813 (1080-4035)

variables categóricas: n (%),
variables numéricas: mediana (P25-P75)
VMP: ventilación mecánica en decúbito prono

TABLA N°2:

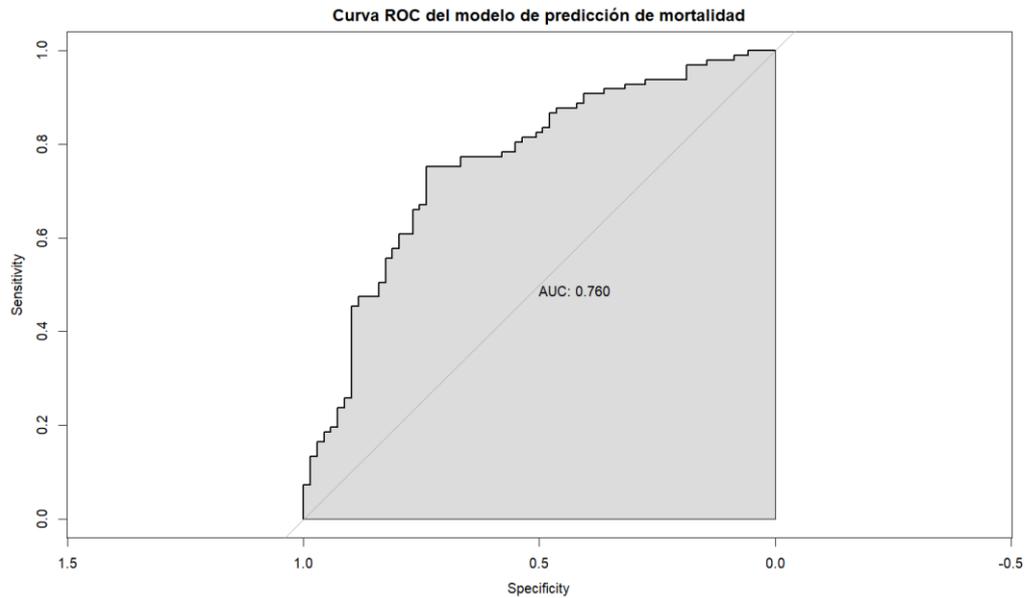
Análisis bivariado y multivariado de factores asociados a mortalidad en pacientes con SDRA por COVID-19 severo atendidos en UCI del Hospital Regional Docente de Trujillo, periodo marzo 2020 – marzo 2021

Variables	Desenlace: mortalidad			
	RPc (IC 95%)	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.			
SOFA	1.033 (0.99 a 1.07)	0.07	1.02 (0.98 a 1.06)	>0.05
APPS (<7 VS ≥7)	3.53 (1.21 a 18.14)	<0.05		
APPS	1.39 (1.21 a 1.60)	<0.001	1.34 (1.16 a 1.56)	<0.001
Shock séptico	1.29 (0.99 a 1.67)	0.06	1.14 (0.86 a 1.51)	>0.05
Índice de Charlson	1.09 (1.002 a 1.18)	<0.05	1.11 (1.02 a 1.21)	<0.05
Dímero D	1.000 (0.999 a 1.000)	0.38		
Ferritina	0.99 (0.999 a 1.000)	0.54		
VM pronó	1.1 (0.83 a 1.48)	0.52		
Lactato	0.99 (0.999 a 1.000)	0.19		
Glicemia	0.99 (0.89 a 1.00)	0.39		

RPc: RP crudo, RPa: RP ajustado, ICh: Índice de Charlson, VM: ventilación mecánica.
RPa razón de prevalencias ajustado por edad, sexo, SOFA, APPS score, shock séptico, ICh.

FIGURA N°1:

Curva ROC con AUC del modelo de predicción de los factores asociados a mortalidad en pacientes con SDRA por COVID-19 severo atendidos en UCI del Hospital Regional Docente de Trujillo, periodo marzo 2020 – marzo 2021.



AUC: 0.76 (IC 95% 0.69 a 0.76; $p < 0.05$), ajustado por edad, sexo, SOFA, APPS, shock, ICh.

V. DISCUSIÓN

La presente investigación realizada durante la primera y segunda ola de la pandemia por COVID-19 en pacientes con enfermedad severa en la UCI del HRDT muestra que el APPS se comporta como un factor asociado a mortalidad en pacientes con SDRA por COVID-19 severo (RPa 1.34; IC 95% 1.16 a 1.56; $p < 0.001$), además, cuando se integra dicho score en un modelo de predicción junto con otras variables como edad, sexo, SOFA, score, shock, ICh muestra un adecuado valor predictivo (AUC ROC de 0.76; IC 95% 0.69 a 0.76; $p < 0.05$). Remarcando que ésta es una investigación novedosa al proponer evaluar dicho APPS en el contexto del ARDS por COVID-19, no habiendo antecedentes nacionales ni internacionales encontrados, y por ende sugiriendo su uso y utilidad como predictor en dicha patología.

Teniendo en cuenta que el APPS (age, PaO₂/FiO₂, Plateau pressure) fue validado en una cohorte de 300 pacientes con diagnóstico de ARDS como una herramienta válida y fiable como predictor de desenlaces adversos como mortalidad (20) muestra ser una herramienta de estratificación de riesgo adecuada en el área de UCI para aquellos con SDRA moderado-severo y ventilados bajo parámetros protectivos debido a que incorpora variables clínicas de dichos pacientes y parámetros ventilatorios como PaO₂/FiO₂ y presión plateau. La estratificación basada en el APPS es consistente en cuanto a diferencia de mortalidad según grupos estratificados por puntajes de 8-9 son superiores a mortalidad con respecto a puntajes de 5-7 y 3-4 puntos (Supervivencia con Kaplan-Meir, $p < 0.0001$)(20,21). 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% 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 aleatorizados donde evalúan pacientes con cortes de edad < 65 años (22). 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 et al (23), evaluó en un estudio secundario una data de cuatro estudios observacionales multicéntricos que enrolaban a 1200 pacientes de UCIs con SDRA moderado-severo con manejo con VM protectora evaluando modelos predictivos de mortalidad, encuentra que el modelo que incorpora la edad > 70 años, $PaO_2/FiO_2 < 100$, Presión plateau > 30 mmHg, o sea, variables propias del APPS tienen un RR para morir de 2.59, 2.76, 3.42 respectivamente, todos con gran significancia estadística ($p < 0.0001$), y además, al incorporar la presencia de disfunción de órganos (> 2) tiene un rendimiento muy adecuado como modelo predictivo (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 Índice de Charlson, obteniendo un AUC ROC 0.76 (IC 95% 0.69 a 0.76; $p < 0.05$). No hemos encontrado reportes que evalúen este score en SDRA por COVID-19.

Mucho se debatió sobre el SDRA ocasionado por COVID-19 a diferencia del no COVID-19. Fisiopatológicamente comparten el hallazgo microscópico del

daño alveolar difuso, con la presencia de membranas hialinas en la fase aguda alveolares seguido de un extenso engrosamiento intersticial por edema y posterior proliferación fibroblástica (24–26), es cierto que las fases convalecientes del COVID-19 muestran similar comportamiento, por otro lado, especial interés en 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 concomitante (26). Pero hay características que difieren como la distensibilidad pulmonar, la respuesta vasculares pulmonares y la detección y respuestas que subyacen al fenómeno de la hipoxemia silenciosa, sigue existiendo una controversia considerable sobre si realmente son lo suficientemente distintivas (27).

Ahora bien, lo expresado anteriormente evidencia que al ser necesario la ventilación mecánica invasiva (VMI) como tratamiento del SDRA por COVID-19 severo, aquellos parámetros que rigen la ventilación protectora se comportan como predictores de pronóstico. (26)

Otro punto importante a evaluar es la VM prono ha demostrado disminución en la mortalidad en ARDS de etiología distinta al COVID-19 evidenciado en el ensayo clínico PROSEVA (Prone Positioning in Severe Acute Respiratory Distress Syndrome) (28) . Considerando lo planteado por Gattinoni et al sobre los fenotipos en SDRA por COVID-19 sobre que algunos solamente pueden ser complacientes o reclutables como el fenotipo H comparado con el L según Gattinoni (29) es que pueden responder a dicha estrategia ventilatoria. Ferreira et al (30) en un estudio observacional en un estudio de UCI de Sao

Paulo, con 1503 pacientes con COVID-19 reporta que la VM pronó no tiene diferencias entre mortalidad en el grupo de supervivientes o fallecidos ($p=0.570$), siendo significativas variables como uso de vasoactivos, terapia 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 pronó fue cuando los pacientes presentaban $PaO_2/FiO_2 < 150$ mmHg, se pronaron 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% (31), New York 27% (32) 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, Vásquez et al (33) encuentra similares hallazgos de ausencia de relación entre VM pronó 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 del pronó, haciendo que se pierda y difumine 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 encontramos que existe mayor riesgo (RPa 1.11; IC 95% 1.02-1.25; $p< 0.05$), de la misma forma, tenemos que Estenssoro et al (34), en un estudio poblacional en Buenos Aires, con una cohorte multicéntrico (SATICOVID) con 63 UCIs enrolando 1909 pacientes para evaluar los factores clínicos, epidemiológicos, laboratoriales asociados a mortalidad en pacientes con COVID-19 severo reportan que la

hipertensión arterial (HTA), insuficiencia cardiaca congestiva (ICC), diabetes mellitus 2 se asocian 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 severa, 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 estudiada. (34,35) También Nuevo-Ortega et al (36) en una cohorte de 392 pacientes en Málaga, España, evalúa variables predictoras de severidad y mortalidad scores 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).

Basta 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 confusores encuentra que se asocia a mortalidad (RPa 1.48; IC 95% 1.09 a 2.049; $p < 0.05$). Ioannou (36) reporta que los varones tienen un 52% más de riesgo de mortalidad por COVID-19 (HR 1.52 ; IC 95% 1.02-2.25) ajustado por edad, siendo ésta también significativa para mortalidad.

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; $p< 0.001$). (37,38) También se reporta que el sexo masculino tiene mayor riesgo de complicación y necesidad de admisión en UCI (OR 2.0 IC 95% 1.3-3.2; $p=0.004$), también mayor riesgo de necesidad de intubación orotraqueal (OR 2.9 IC 95% 1.7-4.8; $p<0.001$) (39,40). 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.

Finalmente, comparando con la literatura, dicho APPS (20) con puntaje >7 tiene una mortalidad de 83.3% que se asemeja a nuestros datos al encontrar que el APPS tiene un 34% mayor riesgo para mortalidad, de la misma forma que primó el sexo masculino. Así mismo, Villar et al (23) además de validar el APPS, incorporó presencia de disfunción de órganos (>2) obteniendo significancia estadística que, al igual que nosotros, incorporamos el APPS junto al sexo masculino y comorbilidades medidas a través del ICh encontrando significancia estadística. En cuanto a VM pronó, Ferreira eta al (30), al igual que Vasquez et al (33) no se encontró significancia estadística, al igual que en nuestro trabajo. Estenssoro et al (34) reportó que, aquellos con puntaje de 1 de ICh en sobrevivientes y 2 en el de fallecidos hubo significancia estadística, valores similares a los nuestros. Las variables bioquímicas como dímero D, ferritina, lactato y glicemia no tuvieron asociación estadística para mortalidad, siendo uno de los factores la pérdida de aproximadamente el 15% de las muestras por falta de reactivos.

VI. LIMITACIONES

- Dado que se revisó una base de datos, pudo existir sesgo de registro en algunas variables (bioquímicas) que dificultó su completo análisis, además que se realizó seguimiento hasta 28 días para evaluar mortalidad solamente.
- Además, no se analizó por completo otras variables, tal como: proteína C reactiva, procalcitonina, troponinas, ferritina, entre otros, dado la falta o carencia de reactivos en nuestra institución y no se analizó otros parámetros ventilatorios de desenlace fatal, tal como: poder mecánico, presión media.

VII. CONCLUSIONES

- La prevalencia de pacientes con APPS elevado y SDRA que fallecen es de 82.9%
- La prevalencia de pacientes con APPS normal y SDRA que fallecen es de 50%
- El Score APP es útil como predictor de mortalidad en síndrome de distrés respiratorio agudo por COVID-19 severo
- Además, encontramos que el sexo masculino y el Índice de Charlson son predictores independientes de mortalidad en síndrome de distrés respiratorio agudo por COVID-19 severo.

VIII. RECOMENDACIONES

- Podría proponerse el uso del APSS como predictor de mortalidad en pacientes con SDRA por COVID-19 u otra etiología dado que es una herramienta que incorpora variables clínicas adecuadas e incorpora parámetros oxigenatorios y ventilatorios que se usan en el contexto de ventilación mecánica protectora.

IX. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Majumder J, Minko T. Recent Developments on Therapeutic and Diagnostic Approaches for COVID-19. AAPS J [Internet]. 5 de enero de 2021 [citado 16 de mayo de 2021];23(1). Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7784226/>
2. Carbone M, Lednicky J, Xiao S-Y, Venditti M, Bucci E. Coronavirus 2019 Infectious Disease Epidemic: Where We Are, What Can Be Done and Hope For. J Thorac Oncol. abril de 2021;16(4):546-71.
3. Lai C-C, Sung M-I, Liu H-H, Chen C-M, Chiang S-R, Liu W-L, et al. The Ratio of Partial Pressure Arterial Oxygen and Fraction of Inspired Oxygen 1 Day After Acute Respiratory Distress Syndrome Onset Can Predict the Outcomes of Involving Patients: Medicine. abril de 2016;95(14):e3333.
4. Fan E, Brodie D, Slutsky AS. Acute Respiratory Distress Syndrome: Advances in Diagnosis and Treatment. JAMA. 20 de febrero de 2018;319(7):698.
5. Raúl Carrillo-Esper, et al, evolución del síndrome de insuficiencia respiratoria aguda. Medicina Intensiva, México 2018 julio-agosto. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/medintmex/mim-2018/mim184k.pdf>
6. Raúl Carrillo-Esper, et al, actualidades en la definición, fisiopatología y tratamiento de la lesión pulmonar aguda. Medicina Intensiva, México 2015. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/medintmex/mim-2015/mim155k.pdf>

7. Villar J, Kacmarek RM. The APPS: an outcome score for the acute respiratory distress syndrome. *J Thorac Dis.* octubre de 2016;8(10):E1343-7.
8. Fan E, Brodie D, Slutsky AS. Acute Respiratory Distress Syndrome: Advances in Diagnosis and Treatment. *JAMA.* 20 de febrero de 2018;319(7):698.
9. Villar J, Ambrós A, Soler JA, 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*. *Critical Care Medicine.* julio de 2016;44(7):1361-9.
10. MARS consortium, Bos LD, Schouten LR, Cremer OL, Ong DSY, Schultz MJ. External validation of the APPS, a new and simple outcome prediction score in patients with the acute respiratory distress syndrome. *Ann Intensive Care.* diciembre de 2016;6(1):89.
11. Vincent J-L, Moreno R. Clinical review: Scoring systems in the critically ill. *Critical Care.* 2010;14(2):207. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/medcri/ti-2016/ti165h.pdf>
12. SOFA Score [Internet]. SAMIUC. [citado 16 de mayo de 2021]. Disponible en: <https://www.samiuc.es/sofa-score/>. Disponible en: <http://www.samiuc.es/sofa-score/>
13. Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, Shankar-Hari M, Annane D, Bauer M, et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA.* 23 de febrero de 2016;315(8):801.

14. Roy Torales TE, Peralta Giménez R, González Aquino LA, Backer W, Dias Camillo I, Ilatas Zapata HR, et al. http://scielo.iics.una.py/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S2312-38932019000200047&lng=en&nrm=iso&tlng=es. Revista Virtual de la Sociedad Paraguaya de Medicina Interna. septiembre de 2019;6(2):47-56.
15. Chacón-Cruzado MH, Parodi-Freyre D, Runzer-Colmenares FM, Parodi-García JF, Rojas-Jaimes J, De Noriega-Madalengoitia J, et al. Riesgo de mortalidad según el índice de Charlson en comparación con el índice de fragilidad en pacientes adultos mayores del Centro Médico Naval entre los años 2010 al 2015. Horizonte Médico (Lima) [Internet]. octubre de 2020 [citado 21 de mayo de 2021];20(4). Disponible en: http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S1727-558X2020000400009&lng=es&nrm=iso&tlng=es
16. Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial. Principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos. Ginebra, 2008.
17. Ley que establece los Derechos de las personas usuarias de los servicios de la salud Ley N° 29414. Perú 2009.
18. Código de Ética y Deontología. Colegio Médico del Perú 2007.
19. World Health Organization, Council for International Organizations of Medical Sciences. International ethical guidelines for health-related research involving humans. Geneva: CIOMS; 2017.
20. Villar J, Ambrós A, Soler JA, 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.* julio de 2016;44(7):1361-9.

21. 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 $P(aO(2))/F(IO(2))$ at ARDS onset can predict mortality. *Respir Care.* abril de 2011;56(4):420-8.
22. Barbi E, Lagona F, Marsili M, Vaupel JW, Wachter KW. The plateau of human mortality: Demography of longevity pioneers. *Science.* 29 de junio de 2018;360(6396):1459-61.
23. 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.* marzo de 2019;47(3):377-85.
24. Xu Z, Shi L, Wang Y, Zhang J, Huang L, Zhang C, et al. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome. *Lancet Respir Med.* abril de 2020;8(4):420-2.
25. 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.* 1 de junio de 2020;33(6):1007-14.
26. Gibson PG, Qin L, Pua SH. COVID-19 acute respiratory distress syndrome (ARDS): clinical features and differences from typical pre-COVID-19 ARDS. *Med J Aust.* julio de 2020;213(2):54-56.e1.

27. Swenson KE, Swenson ER. Pathophysiology of Acute Respiratory Distress Syndrome and COVID-19 Lung Injury. *Crit Care Clin.* octubre de 2021;37(4):749-76.
28. Guérin C, Reignier J, Richard JC, Beuret P, Gacouin A, Boulain T, et al. Prone positioning in severe acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med.* 6 de junio de 2013;368(23):2159-68.
29. 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.* junio de 2020;46(6):1099-102.
30. Ferreira JC, Ho YL, Besen BAMP, Malbouisson LMS, Taniguchi LU, Mendes PV, et al. Protective ventilation and outcomes of critically ill patients with COVID-19: a cohort study. *Ann Intensive Care.* 7 de junio de 2021;11:92.
31. 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.* 1 de octubre de 2020;180(10):1345-55.
32. Cummings MJ, Baldwin MR, Abrams D, Jacobson SD, Meyer BJ, Balough EM, et al. Epidemiology, clinical course, and outcomes of critically ill adults with COVID-19 in New York City: a prospective cohort study. *Lancet.* 6 de junio de 2020;395(10239):1763-70.
33. Vásquez-Tirado GA, del Carmen Cuadra Campos M, Meregildo-Rodríguez ED, Segura-Plasencia NM, Arbayza-Ávalos YK, Quispe-Castañeda CV. Mechanical power as a predictor of mortality in critical

ill patients with acute respiratory distress syndrome by Covid-19 in the intensive care unit. *Boletin de Malariologia y Salud Ambiental*. 2022;62(2):251-9.

34. Estenssoro E, Loudet CI, Ríos FG, Kanoore Edul VS, 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*. septiembre de 2021;9(9):989-98.
35. Tuty Kuswardhani RA, 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*. diciembre de 2020;14(6):2103-9.
36. Nuevo-Ortega P, Reina-Artacho C, Dominguez-Moreno F, Becerra-Muñoz VM, Ruiz-Del-Fresno L, Estecha-Foncea MA. Prognosis of COVID-19 pneumonia can be early predicted combining Age-adjusted Charlson Comorbidity Index, CRB score and baseline oxygen saturation. *Sci Rep*. 11 de febrero de 2022;12:2367.
37. Ioannou GN, Locke E, Green P, Berry K, O'Hare AM, Shah JA, et al. Risk Factors for Hospitalization, Mechanical Ventilation, or Death Among 10 131 US Veterans With SARS-CoV-2 Infection. *JAMA Netw Open*. 1 de septiembre de 2020;3(9):e2022310.
38. 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*. enero de 2021;47(1):60-73.

39. 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*. julio de 2021;77:S353-8.
40. Suleyman G, Fadel RA, Malette KM, 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*. 1 de junio de 2020;3(6):e2012270.

X. ANEXOS

Anexo #1

Criterios de Berlín para el diagnóstico de síndrome de insuficiencia respiratoria aguda.

	Leve	Moderado	Grave
Hipoxemia $Pa/O_2/FiO_2$	200-300 con PEEP/CPAP igual o más de 5 cm H ₂ O	Menos de 200 pero más de 100 con PEEP/CPAP igual o más de 5 cm H ₂ O	Menos de 100 PEEP/CPAP igual o más de 5 cm H ₂ O
Tiempo de inicio	Una semana después del factor desencadenante, nuevo evento o deterioro respiratorio.		
Radiografía de tórax o tomografía axial computada	Opacidades bilaterales que no se explican por derrame, atelectasias lobares o nódulos.		
Origen del edema	No hay explicación completa por insuficiencia cardiaca o sobrecarga de líquidos. Se necesita una evaluación objetiva para descartar edema hidrostático (como ecografía).		

Esteban A, Fernández-Segoviano P, Frutos-Vivar F, Aramburu JA, Nájera L, Ferguson ND, et al. Comparison of clinical criteria for the acute respiratory distress syndrome with autopsy findings. Ann Intern Med. 2004;141:440-5

Anexo #2

A 9-Pointe Acute Respiratory Distress Syndrome Outcome Score (Age, Pao₂/Fio₂, and Plateau Pressure Score)

Variables	Range of Values	Score
Age, yr	< 47	1
	47- 66	2
	>66	3
Pao₂/Fio₂, mmHg	>158	1
	105 – 158	2
	<105	3
Plateau pressure, cm H₂O	<27	1
	27-30	2
	>30	3
Total score		3 - 9
Total score is equal to the sum of the points for each category of high-risk tertiles, based on the values at 24 hr after acute respiratory distress syndrome diagnosis.		

Villar J, Ambrós A, Soler JA, 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*. *Critical Care Medicine*. julio de 2016;44(7):1361-9.

Anexo #3

Escala de SOFA						
Parámetros/Puntuación	0	1	2	3	4	Puntos
Respiratorio (paO ₂ /FiO ₂)	≥400	<400	<300	<200 + SR	<100 + SR	
Coagulación (Plaquetas/mm ³)	≥150.000	<150.000	<100.000	<50.000	<20.000	
Hepático (bilirrubina mg/dl)	<1.2	1.2 – 1.9	2 – 5.9	6 – 11.9	>12	
Hemodinámico TAM (mmHg)	≥70	<70	-	-	-	
Hemodinámico aminas (mcg/kg/min)	-	-	Dp<5 ó Db	Dp>5 ó A ó NA≤0.1	Dp>15 ó A ó NA>0.1	
SNC (Escala de coma Glasgow)	15	13-14	12-10	9-6	<6	
Renal creatinina (mg/dl)	<1.2	1.2-1.9	2-3.4	3.5-4.9	>5	
Renal diuresis (ml/día)	-	-	-	<500	<200	
Total						
paO ₂ /FiO ₂ : Presión parcial de O ₂ , SR: Soporte respiratorio, TAM: Presión arterial media, Dp: Dopamina, Db: Dobutamina, A: Adrenalina, NA: Noradrenalina, SNC: Sistema nervioso central.						

Resultado	Estado
1 – 2	Normal
2 – 3	8% mortalidad
3 – 4 (un sistema)	Falla orgánica
>12	80% mortalidad
>15	90% mortalidad

SOFA Score [Internet]. SAMIUC. [citado 16 de mayo de 2021]. Disponible en: <https://www.samiuc.es/sofa-score/>. Disponible en: <http://www.samiuc.es/sofa-score/>

Anexo #4

Índice de comorbilidad de Charlson

Comorbilidad Presente	Puntos
Infarto de miocardio	1
Insuficiencia cardiaca congestiva	1
Enfermedad vascular periférica	1
Enfermedad vascular cerebral (excepto hemiplejía)	1
Demencia	1
Enfermedad pulmonar crónica	1
Enfermedad ulcerosa	1
Enfermedad del tejido conectivo	1
Enfermedad hepática leve	1
Diabetes (sin complicaciones)	1
Diabetes con daño a órgano blanco	2
Hemiplejía	2
Enfermedad renal moderada o severa	2
Tumor sólido secundario (no metastásico)	2
Leucemia	2
Linfoma, mieloma múltiple	2
Enfermedad hepática moderada o severa	3
Tumor sólido secundario metastásico	6
Sida	6
Comentarios	
	Puntuación

Extensión opcional	
Edad (años)	
50 – 59	1
60 – 69	2
70 – 79	3
80 – 89	4
90 – 99	5
Total de la puntuación combinada (comorbilidad + edad)	

Interpretación de la puntuación total + edad	Riesgo relativo estimado (IC 95%)
0	1.00
1	1.45 (1.25 – 1.68)
2	2.10 (1.57 – 2.81)
3	3.04 (1.96 – 4.71)
4	4.40 (2.45 – 7.90)
5	6.38 (3.07 – 13.24)
6	9.23 (3.84 – 22.20)
7	13.37 (4.81 – 37.22)
≥8	19.37 (6.01 – 62.40)

Chacón-Cruzado MH, Parodi-Freyre D, Runzer-Colmenares FM, Parodi-García JF, Rojas-Jaimes J, De Noriega-Madalengoitia J, et al. Riesgo de mortalidad según el índice de Charlson en comparación con el índice de fragilidad en pacientes adultos mayores del Centro Médico Naval entre los años 2010 al 2015. *Horizonte Médico (Lima)* [Internet]. octubre de 2020 [citado 21 de mayo de 2021];20(4). Disponible en: http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S1727-558X2020000400009&lng=es&nrm=iso&tlng=es



CONSTANCIA

EL JEFE DE LA OFICINA DE APOYO A LA DOCENCIA E INVESTIGACION DEL HOSPITAL REGIONAL DOCENTE DE TRUJILLO.

AUTORIZA:

Realizar el proyecto de Tesis Titulado: "UTILIDAD DEL SCORE APPS COMO PREDICTOR DE MORTALIDAD EN SINDROME DE DISTRESS REPIRATORIO AGUDO POR COVID-19 SEVERO "

Teniendo como autora a la alumna de la escuela de medicina Humana de la Universidad Privada Antenor Orrego.

ALVAREZ ZARATE LAURA PAOLA

No se autoriza el ingreso a Uci de Emergencia

Trujillo, 06 de junio de 2022



REGIÓN LA LIBERTAD
Gerencia Regional de Salud
M.C. César A. Fernández Sánchez
DIRECTOR EJECUTIVO
Hospital Regional Docente de Trujillo



UPAO

VICERRECTORADO DE INVESTIGACION
Comité de Bioética

RESOLUCIÓN COMITÉ DE BIOÉTICA N°0298-2023-UPAO

Trujillo, 21 de junio de 2023

VISTO, el correo electrónico de fecha 20 de junio de 2023 presentado por el (ta) alumno (a) **ÁLVAREZ ZÁRATE LAURA PAOLA**, quien solicita autorización para realización de investigación, y;

CONSIDERANDO:

Que por correo electrónico, el (ta) alumno (a) **ÁLVAREZ ZÁRATE LAURA PAOLA** solicita se le de conformidad a su proyecto de investigación, de conformidad con el Reglamento del Comité de Bioética en Investigación de la UPAO.

Que en virtud de la Resolución Rectoral N°3335-2016-R-UPAO de fecha 7 de julio de 2016, se aprueba el Reglamento del Comité de Bioética que se encuentra en la página web de la universidad, que tiene por objetivo su aplicación obligatoria en las investigaciones que comprometan a seres humanos y otros seres vivos dentro de estudios que son patrocinados por la UPAO y sean conducidos por algún docente o investigador de las Facultades, Escuela de Posgrado, Centros de Investigación y Establecimiento de Salud administrados por la UPAO.

Que en el presente caso, después de la evaluación del expediente presentado por el (ta) alumno (a), el Comité Considera que el proyecto no contraviene las disposiciones del mencionado Reglamento de Bioética, por tal motivo es procedente su aprobación.

Estando a las razones expuestas y de conformidad con el Reglamento de Bioética de investigación;

SE RESUELVE:

PRIMERO: APROBAR el proyecto de investigación: **UTILIDAD DEL SCORE APPS COMO PREDICTOR DE MORTALIDAD EN SÍNDROME DE DISTRESS RESPIRATORIO AGUDO POR COVID-19 SEVERO.**

SEGUNDO: DAR cuenta al Vicerrectorado de Investigación.

REGÍSTRESE, COMUNÍQUESE Y ARCHÍVESE.



Dr. José Guillermo González Cabeza
Presidente del Comité de Bioética
UPAO