

DESEMPEÑO DEL INDICE $\text{PaO}_2 / (\text{FiO}_2 \times \text{PEEP})$ PARA ESTRATIFICAR LA GRAVEDAD Y EL PRONOSTICO EN PACIENTES CON COVID-19 GRAVE

AUTOR: Dipaolo Franco Rafael ¹

DIRECTOR: Rocchetti Nicolás Sebastián ²

CO-DIRECTOR: Bagilet Daniel Horacio ³

CENTRO: Unidad de Cuidados Intensivos. Hospital Escuela “Eva Perón”. UNR. San Martín 1645. (2152) Granadero Baigorria (Gran Rosario). Santa Fe. Argentina.
Teléfono: 0341-4713815. uciheep@gmail.com

Contacto: Dipaolo Franco R. 3 de febrero 494. Rosario (2000). Santa Fe. Argentina.
Email: frdipaolo7@gmail.com. Teléfono: 0341-156542362

No existen conflictos de intereses de ninguno de los autores ni financiamiento parcial o total para este trabajo.

1. Alumno de la Carrera de Posgrado de Especialización en Terapia Intensiva. Facultad de Ciencias Médicas. Universidad Nacional de Rosario.

2. Coordinador de la Carrera de Especialización Terapia Intensiva de la Universidad Nacional de Rosario.

3. Director de la Carrera de Especialización en Terapia Intensiva de la Universidad Nacional de Rosario.

INTRODUCCION

Los pacientes críticos son aquellos que se encuentran en una situación de riesgo vital y requieren un cuidado intensivo. Estos han sido un desafío constante en la medicina moderna. Dentro de las complicaciones más frecuentes en este tipo de pacientes se encuentra el síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA), que ha sido objeto de numerosos estudios y revisiones en la literatura médica, desde su descripción inicial hace más de medio siglo. Este es considerado una entidad clínica que se caracteriza por una disfunción pulmonar aguda, hipoxemia refractaria y una elevada mortalidad (1-3).

La pandemia de *Coronavirus Disease* (COVID-19) ha generado un impacto global sin precedentes en todos los ámbitos de la sociedad, incluyendo la atención médica y el manejo de pacientes críticos(4). El virus productor del *Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2* (SARS-CoV-2)(5) por su alta tasa de contagio ha sobrecargado los sistemas de salud del mundo entero, lo que ha dificultado la atención oportuna y adecuada de los pacientes en unidades de cuidados intensivos (UCI). Este puede desencadenar una amplia gama de manifestaciones clínicas, desde formas asintomáticas hasta casos de neumonías graves (6).

Muchos pacientes infectados por SARS-CoV-2 presentan una forma grave de la enfermedad que evoluciona hacia el SDRA, remarcando la relevancia de esta patología. Según datos epidemiológicos, se estima que el SDRA es responsable del 30% al 70% de las muertes en pacientes con COVID-19(7) . Para este síndrome, se han empleado diversos tratamientos, que van desde el uso de fármacos inmunomoduladores, hasta intervenciones físicas como la posición prona.

En este contexto, la identificación de herramientas precisas y eficientes para la estratificación de la gravedad y la predicción de la mortalidad en sujetos con COVID-19 es fundamental para mejorar el manejo clínico, la supervivencia y el correcto uso de los recursos (8, 9).

En 1994 la Conferencia de Consenso Americana-europea sobre el síndrome de distrés respiratorio agudo (CCAEE), definió al mismo como una enfermedad pulmonar aguda caracterizada por hipoxemia refractaria, disnea y edema pulmonar bilateral no explicado por fallo cardíaco(10). Esta definición se actualizó en 2012 con la guía de Berlín, la cual clasifica al SDRA en tres grados de gravedad según la relación entre la presión parcial de oxígeno (PAO_2) y la fracción inspirada de oxígeno (FIO_2): leve ($PAO_2/FIO_2 >200-300$), moderado ($PAO_2/FIO_2 >100-200$) y grave ($PAO_2/FIO_2 <100$)(11). Sin embargo, la variabilidad en la respuesta al tratamiento y la mortalidad entre los pacientes con el mismo grado de SDRA sugiere la necesidad de nuevos métodos para la estratificación de la gravedad y la identificación de los pacientes de alto riesgo.

El índice $PAO_2/(FIO_2/PEEP)$ (P/FP_E) descrito por Sayed *et al.* parece ser un método prometedor que relaciona la presión positiva al final de la espiración (PEEP, por sus siglas en inglés) con la relación PAO_2/FIO_2 (PAFI), para clasificar la gravedad del SDRA. Además, el índice P/FP_E no solo considera la hipoxemia, sino también la ventilación alveolar, lo que puede ayudar en la selección del nivel óptimo de PEEP para cada paciente. En su estudio, halló que la mejor estratificación de los pacientes con SDRA según su gravedad por este nuevo índice fueron los siguientes valores: 60-40 mmHg/cmH₂O para SDRA leve, 40-20 mmHg/cmH₂O para SDRA moderado y < 20 mmHg/cmH₂O para SDRA severo. Esta herramienta ofrece una mejor

estratificación de la gravedad del SDRA y una predicción más precisa de la mortalidad en comparación con la relación PAFI (12).

En un segundo estudio se pudo comprobar que la evaluación de la gravedad del SDRA basada en el índice P/FP_E es mejor que los criterios actuales de PAFI para predecir la mortalidad, especialmente al tercer día del inicio de la asistencia ventilatoria mecánica (AVM) (13).

Si bien la guía de Berlín ha permitido una clasificación más precisa del SDRA, existe margen para mejorar la estratificación de la gravedad y la identificación de los pacientes de alto riesgo. El índice P/FP_E se presenta como una herramienta prometedora para este propósito, y su valor ha sido demostrado en varios estudios recientes (13, 14).

Por los motivos antes mencionados, la escasa literatura existente en nuestro medio y el mundo al respecto y la potencialidad de dicho índice para estratificar el riesgo en el SDRA, se realizó este estudio.

El objetivo primario del trabajo fue evaluar el desempeño del mencionado índice para la estratificación de riesgo, comparándolo con la PAFI, índice utilizado habitualmente en la UCI, en pacientes con SDRA secundario a COVID-19.

MATERIALES Y MÉTODOS

Diseño

Se realizó un trabajo analítico, observacional, de corte transversal, retrospectivo.

Ámbito

La UCI del Hospital “Eva Perón”, efector público, ubicado en la ciudad de Granadero Baigorria, dependiente del Ministerio de Salud y Medio Ambiente de la Provincia de Santa Fe.

La misma, es una unidad polivalente, de complejidad uno, que históricamente contaba con 14 camas para la atención de pacientes adultos con patología aguda dentro de un Hospital que cuenta con 137 camas disponibles con servicios de clínica Médica, Traumatología, Cirugía general y Obstetricia.

Con la llegada de la pandemia por SARS-CoV-2, en el año 2020, nuestro hospital fue seleccionado para la construcción del Hospital Modular Anexo N° 3 (HM-3) con capacidad para 76 pacientes (24 camas para cuidados críticos y 52 para cuidados generales), aumentando el número de camas y de médicos en un 200% para enfrentar dicha pandemia.

En la actualidad el servicio cuenta con 24 camas polivalentes para pacientes adultos.

Población y selección de la muestra

Se incluyó pacientes mayores de 18 años ingresados a la UCI desde entre el 01 de enero de 2021 al 31 de septiembre del año 2021, por infección SARS-CoV-2 diagnosticada mediante reacción en cadena de polimerasa (PCR) en una muestra respiratoria, COVID-19 severa (según la definición de la OMS) y que hayan requerido como mínimo 72 horas de AVM.

Se excluyó pacientes menores 18 años, que hayan permanecido en la UCI menos de 72 horas, que no hayan requerido AVM y/o datos omitidos al recolectar la muestra.

Los datos se recolectaron de forma prospectiva desde las historias clínicas y el sistema informatizado de laboratorio y se almacenó de forma digitalizada en una base

de datos centralizada, que luego se exportó a la plataforma de software SPSS®, dónde se realizó el análisis estadístico.

Definiciones

- COVID-19 severa o grave: COVID-19 que cursa con SpO₂ menor de 90% a aire ambiente sobre el nivel del mar, PAFI menor de 300 mmHg, frecuencia respiratoria mayor de 30 rpm, signos de dificultad respiratoria (uso de musculatura accesoria, dificultad para hablar, cianosis, entre otros) o infiltrados pulmonares mayores al 50 % (15).
- SDRA: insuficiencia respiratoria hipoxémica debida a edema pulmonar no explicado por insuficiencia cardíaca o sobrecarga hídrica, en relación a lesión pulmonar directa o a proceso inflamatorio sistémico, que se desarrolla en plazo de una semana desde la exposición a la noxa, observándose en imágenes compromiso pulmonar bilateral. a) Leve: PAFI menor de 200 mmHg o menor de 300 mmHg con PEEP mayor o igual a 5 cmH₂O. b) Moderado: PAFI menor de 100 mmHg o menor de 200 mmHg con PEEP mayor o igual a 5 cmH₂O. c) Grave: PAFI menor de 100 mmHg con PEEP mayor o igual a 5 cmH₂O (11).
- INDICE PAO₂/(FIO₂/PEEP) (P/FP_E): Índice publicado por Sayed *et al.* para evaluación de pacientes con SDRA que tiene en cuenta el valor de PEEP además de la FIO₂ y la PAO₂. Valores: 60-40 mmHg/mH₂O para SDRA leve, 40-20 para SDRA moderado y < 20 para SDRA severo (12).
- Shock séptico: requerimiento de sostén vasopresor para mantener una presión arterial media superior a 65 mmHg y presencia de lactato sérico mayor a 2 mMol/l, en contexto de disfunción orgánica por respuesta desregulada a un proceso infeccioso (16).

Variables

Las variables para análisis fueron registradas en los siguientes momentos:

- Ingreso: Edad, condiciones pre-mórbidas: obesidad, diabetes mellitus (DM), hipertensión arterial (HTA), asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC).
- 24 horas: Escores de gravedad: APACHE II (*Acute Physiology and Chronic Health Evaluation*), SOFA (*Sequential Organ Failure Assessment*), primera valoración del cociente PAFI e índice P/FP_E.
- 72 horas: Segunda valoración del cociente PAFI e índice P/FP_E.
- Durante la internación: Presencia de shock, uso de AVM, uso de asistencia ventilatoria mecánica no invasiva (VNI) y requerimiento de decúbito prono.
- Egreso: Días de internación y evolución en la UCI.

Análisis estadístico

Se realizó un análisis descriptivo de las variables cualitativas y cuantitativas. Las primeras, fueron representadas en tablas como frecuencias y porcentajes, mientras que las variables cuantitativas se resumieron como medias y desviaciones típicas o, en caso de distribuciones asimétricas, como medianas y rango intercuartílico (RI) (P₂₅ – P₇₅).

Se aplicó el test de Chi-cuadrado, Chi cuadrado con corrección de continuidad o test de Fisher según criterios de aplicación, para comparar variables cualitativas entre dos grupos (vivos y muertos). Se uso el test t de Student una vez validados los requisitos de aleatoriedad, independencia, normalidad e igualdad de varianza. En caso de no cumplirse el requisito de normalidad, se empleó el test de la U de Mann-Whitney. En

caso de detección de diferencias significativas, se determinó intervalos de confianza (IC) al 95%.

Se realizó inicialmente un análisis de regresión logística binaria univariante y posteriormente, un modelo de regresión logística binaria multivariable, para expresar la fuerza de asociación entre los índices y la mortalidad en UCI, ajustada por factores de confusión y considerando la colinealidad de variables. Se calculó las *odds ratio* (OR) y los IC al 95%.

Para evaluar la capacidad predictiva de mortalidad los índices P/FPE y PAFI se analizó con la curva ROC y *Area Under Curve* (AUC), con sus IC al 95%. Además, se calculó el valor predictivo positivo y negativo de los mismos. La asociación entre los índices P/FP_E y PAFI se analizó mediante el cálculo del coeficiente de correlación de Pearson y Spearman.

En todos los contrastes de hipótesis se consideró un nivel de significación de $p < 0,05$. El análisis estadístico se realizó con el software SPSS® 22.0 (IBM Corporation, NY, Estados Unidos).

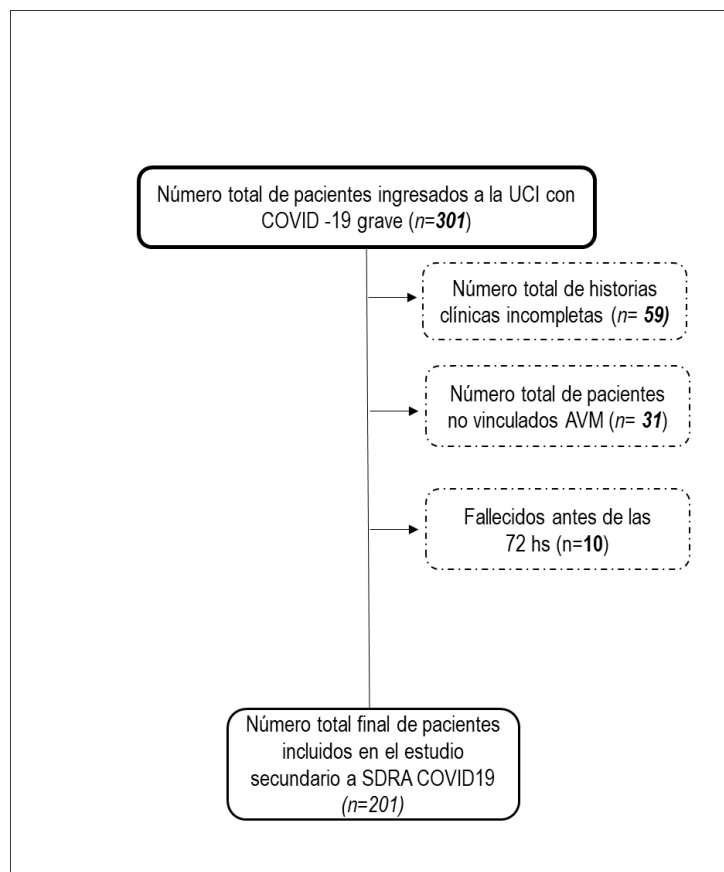
Consideraciones éticas

Este estudio se llevó a cabo luego de la aprobación de la Comisión Académica de la Carrera de Posgrado de Terapia Intensiva y el Comité de Docencia e Investigación del Hospital Escuela “Eva Perón”, prescindiendo del consentimiento informado por la naturaleza anónima y no intervencionista y por resguardar la información bajo las disposiciones legales de protección de datos personales vigentes a la fecha (Ley 25.326). Así, se reemplazó el nombre y apellido de cada participante por un código alfanumérico y la información se manejó sólo por los autores. Los procedimientos seguidos en este estudio serán conformes a la declaración de Helsinki.

RESULTADOS

En la figura 1 se puede observar la selección de casos, constituyendo una muestra de 201 pacientes.

Figura 1. Flujograma de incorporación de sujetos al estudio.



AVM: Asistencia ventilatoria mecánica; COVID -19: *Coronavirus Disease*; SDRA: Síndrome de distrés respiratorio agudo.

En la tabla 1 se presentan las características generales de los 201 pacientes y la distribución de las variables según la evolución.

La enfermedad crónica predominante fue la hipertensión con un 39,8%. El 65,2% de los pacientes requirieron vasoactivos. La mediana de SOFA fue de 6 y la de APACHE

II de 14 puntos. Un 59,2% requirió decúbito prono, la mediana de días de AVM fue 10 y el 82,1% de los pacientes fallecieron. Cabe destacar la diferencia estadísticamente significativa entre el cociente PAFI e índice P/PF_E a las 24 h y 72 h.

Tabla 1. Características generales de los 201 pacientes y distribución de las variables según la evolución.

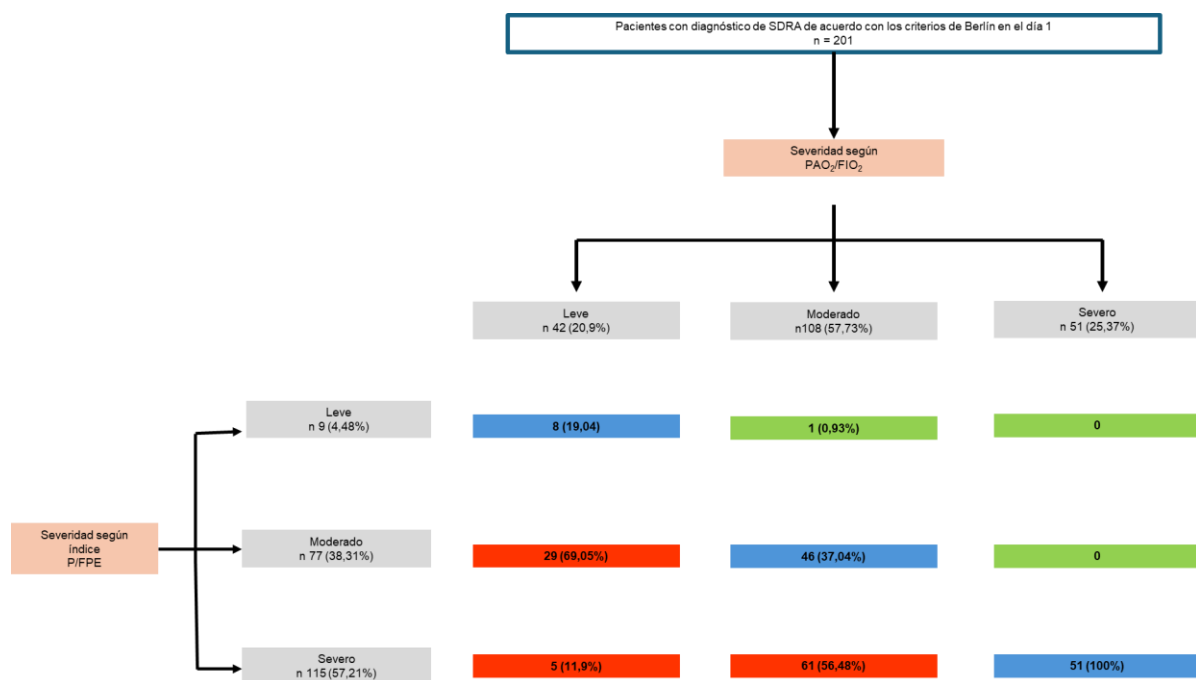
| Características | Total (n=201) | Vivos (n=36) | Fallecidos (n=165) | p |
|---|-----------------------|-----------------------|-----------------------|--------------|
| Edad (años), mediana (RI) | 52 (44-60) | 48 (41-55) | 52 (44-60) | 0,056 |
| Sexo masculino, n (%) | 112 (55,7) | 18 (50) | 94 (57) | 0,464 |
| Obesidad, n (%) | 79 (39,3) | 21 (26,6) | 58 (73,4) | 0,014 |
| Diabetes mellitus, n (%) | 64 (31,8) | 10 (27,8) | 54 (32,7) | 0,694 |
| HTA, n (%) | 80 (39,8) | 8 (22,2) | 72 (43,6) | 0,023 |
| Asma, n (%) | 14 (7) | 1 (2,8) | 13 (7,9) | 0,472 |
| EPOC, n (%) | 4 (2) | 2 (5,6) | 2 (1,2) | 0,148 |
| Escore de APACHE II, mediana (RI) | 14 (11-19) | 11 (7-15) | 15 (11-20) | 0,000 |
| Escore de SOFA, mediana (RI) | 6 (4-8) | 4 (3-7) | 7 (4-9) | 0,003 |
| PAFI (A las 24 h, mediana (RI) | 141,54 (98,89-187,78) | 173,21 (118,71 - 203) | 136 (95 – 283,64) | 0,021 |
| Índice P/PF _E (A las 24 h), mediana (RI) | 17,60 (12,67-24,96) | 21 (14,49 – 27,99) | 16,96 (11,8 – 23,4) | 0,029 |
| PAFI (A las 72 h), mediana (RI) | 182 (131,11-252,73) | 252,36 (208 – 286,67) | 168 (122,22 - 230) | 0,000 |
| Índice P/PF _E (a las 72 h), mediana (RI) | 20,12 (14,73-30,24) | 29,85 (22,48 – 33,17) | 18,75 (13,78 – 28,5) | 0,000 |
| Presencia de shock, n (%) | 131 (65,2) | 16 (44,4) | 115 (69,7) | 0,006 |
| Uso de VNI, n (%) | 8 (4) | 4 (11,1) | 4 (2,4) | 0,036 |
| Requerimiento de decúbito prono, n (%) | 119 (59,2) | 20 (55,6) | 99 (60) | 0,709 |
| Estancia en UCI (días), mediana (RI) | 12 (7-16) | 14 (9,5 - 18) | 11 (7-16) | 0,018 |
| Mortalidad, n (%) | 165 (82,1) | | | |
| Días de VM, mediana (RI) | 10 (7-15) | 10 (7-17) | 10 (7-15) | 0,547 |

Los datos se presentan como frecuencia (%) o como mediana (rango intercuartil). Los valores de p se calculan utilizando la prueba U de Mann-Whitney para variables continuas y la prueba de chi-cuadrado para variables categóricas. APACHE II= *Acute Physiology and Chronic Health Evaluation* ; SOFA= *Sequential Organ Failure Assessment*; UCI= Unidad de Cuidados Intensivos; VM= Ventilación mecánica invasiva; HTA= Hipertensión

arterial; EPOC= Enfermedad pulmonar obstructiva crónica; PAFI= Relación PAO_2/FIO_2 ; Índice $P/PF_E = PAO_2/(FIO_2 \times PEEP)$; VNI= Asistencia ventilatoria mecánica no invasiva

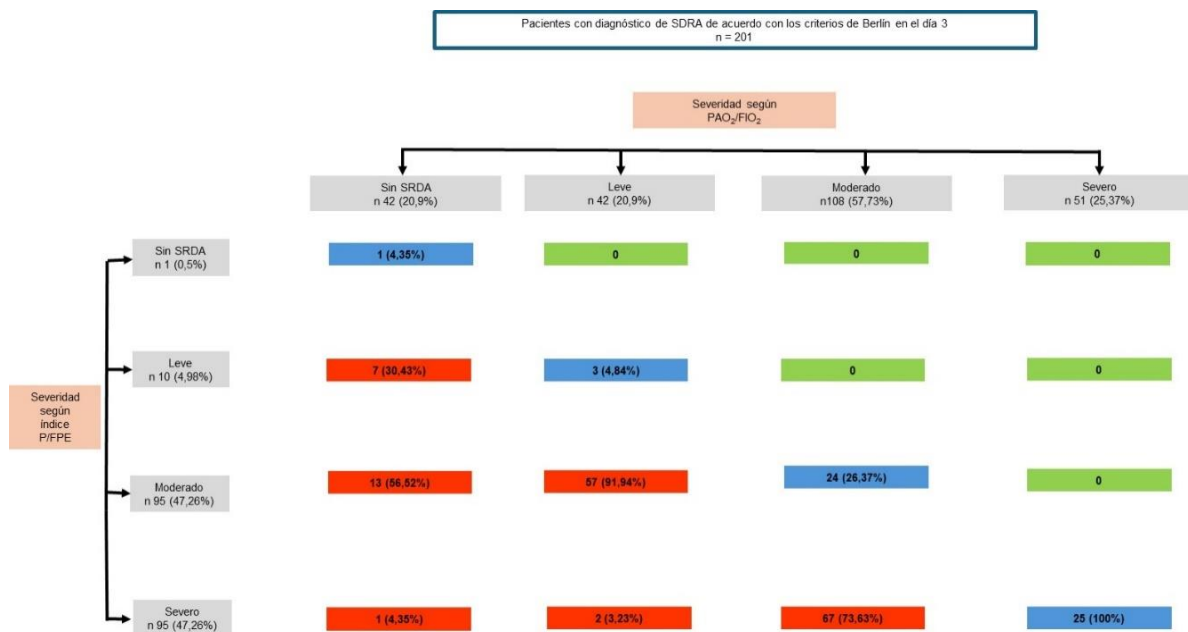
En la figura 2a se expone la concordancia en la clasificación de la gravedad del SDRA utilizando la relación PAO_2/FIO_2 y el índice P/PF_E en el día 1 y en la figura 2b se expone la concordancia en la clasificación de la gravedad del SDRA utilizando la relación PAO_2/FIO_2 y el índice P/PF_E en el día 3.

Figura 2a. Concordancia en la clasificación de la gravedad del SDRA utilizando la relación PAO_2/FIO_2 y el índice P/PF_E en el día 1.



Los cuadros azules representan pacientes cuyas categorías permanecieron sin cambios. Los cuadros rojos representan pacientes que fueron reclasificados a una categoría más grave. Los cuadros verdes representan pacientes que fueron reclasificados a una categoría más leve. SDRA: Síndrome de Distrés Respiratorio Agudo; PAO_2/FIO_2 = relación entre presión arterial parcial de oxígeno y fracción de oxígeno inspirado ; Índice $P/PF_E = PAO_2/(FIO_2 \times PEEP)$.

Figura 2b. Concordancia en la clasificación de la gravedad del SDRA utilizando la relación PAO_2/FIO_2 y el índice P/PF_E en el día 3.



Los cuadros azules representan pacientes cuyas categorías permanecieron sin cambios. Los cuadros rojos representan pacientes que fueron reclasificados a una categoría más grave. Los cuadros verdes representan pacientes que fueron reclasificados a una categoría más leve. SDR: Síndrome de Distrés Respiratorio Agudo; PAO₂/FIO₂ = relación entre presión arterial parcial de oxígeno y fracción de oxígeno inspirado ; Índice P/FP_E = PAO₂/(FIO₂ × PEEP).

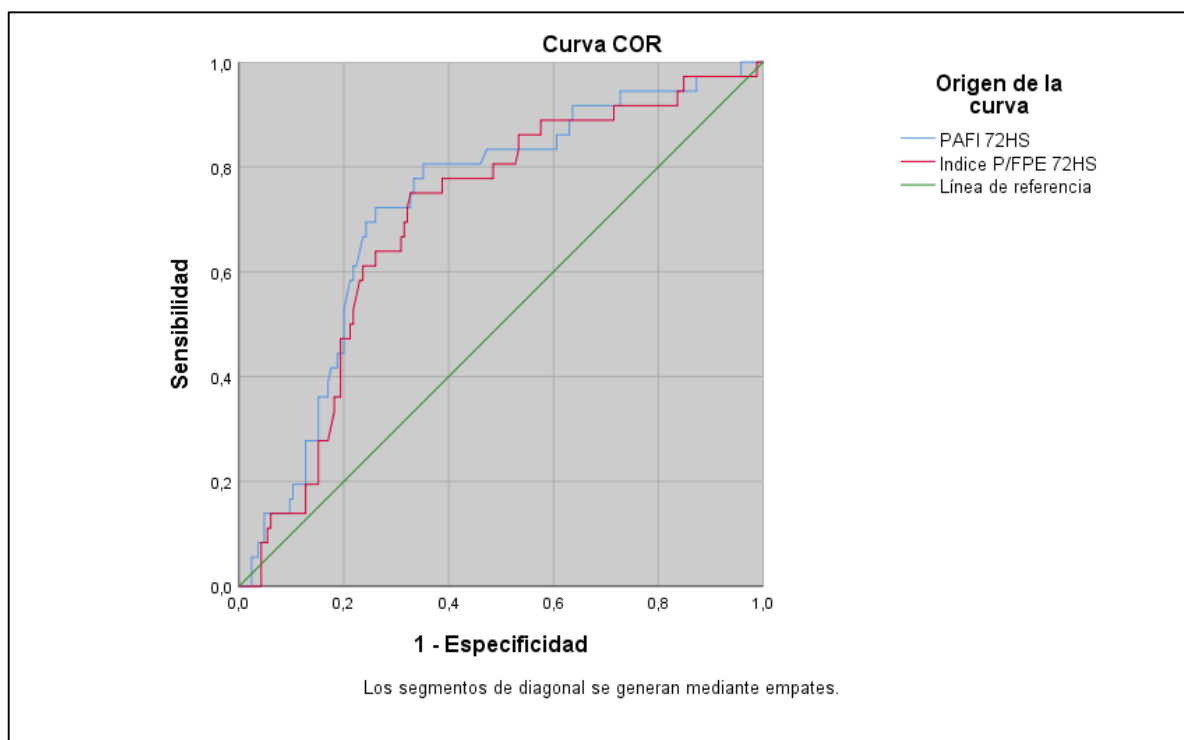
En la tabla 2 y figura 3 se puede observar la curva ROC para predecir mortalidad con el cociente PAFI y el índice P/FP_E. El cociente PAFI y el índice P/FP_E se correlacionaron de manera adecuada con la mortalidad, tanto en el día 1 como en el día 3 (AUC > 0,6). Dichas capacidades de discriminación del cociente PAFI y el índice P/FP_E para predecir la mortalidad hospitalaria mejoraron ligeramente del día 1 al día 3. No obstante, el desempeño del cociente PAFI fue levemente superior al índice P/FP_E para la predicción del riesgo de muerte al día 1 y 3.

Tabla 2. Resultados de curva ROC para predecir mortalidad con el cociente PAFI y el índice P/FP_E.

| Variables de resultado de contraste | Área | Sig. asintótica | Intervalo de confianza asintótico al 95% | |
|-------------------------------------|-------|-----------------|--|-----------------|
| | | | Límite inferior | Límite superior |
| Cociente PAFI 24 h | 0,623 | 0,021 | 0,533 | 0,713 |
| Índice P/FP _E 24 h | 0,616 | 0,029 | 0,521 | 0,711 |
| Cociente PAFI 72 h | 0,726 | 0,000 | 0,638 | 0,814 |
| Índice P/FP _E 72 h | 0,700 | 0,000 | 0,610 | 0,790 |

Cociente PAFI = Cociente entre presión arterial parcial de oxígeno y fracción de oxígeno inspirado. Índice P/FP_E = PAO₂/ (FIO₂ × PEEP).

Figura 3. Imagen de la curva ROC para predecir mortalidad con el cociente PAFI y el índice P/FP_E.



En la tabla 3 se muestran los resultados del análisis de regresión logística binaria univariante donde puede observarse que el cociente PAFI y el índice P/FP_E a las 72 h sí como factores de riesgo como obesidad, HTA, la progresión a shock, el uso de VNI y los scores de APACHE II y SOFA presentaron, de forma independiente, una mayor probabilidad de predecir mortalidad en pacientes críticos con COVID-19.

Tabla 3. Resultados del análisis de regresión logística binaria univariante para evaluar la capacidad predictiva de cada variable para predecir mortalidad en pacientes críticos con síndrome de distrés respiratorio agudo secundario a COVID-19.

| Índices y variables | OR | IC 95 | p |
|--|--------------|----------------------|--------------|
| Edad | 1,022 | 0,991- 1,054 | 0,160 |
| Sexo masculino | 1,324 | 0,643-2,726 | 0,446 |
| Obesidad | 0,387 | 0,186-0,808 | 0,011 |
| Diabetes mellitus | 1,265 | 0,569-2,811 | 0,564 |
| HTA | 2,710 | 1,165 – 6,301 | 0,021 |
| Asma | 2,993 | 0,379-23,648 | 0,298 |
| EPOC | 0,209 | 0,028-1,533 | 0,123 |
| Escore de APACHE II | 1,114 | 1,038-1,196 | 0,003 |
| Escore de SOFA | 1,238 | 1,070-1,433 | 0,004 |
| Cociente PAFI (día 1) | 0,994 | 0,989-1,000 | 0,054 |
| Índice P/PF _E (día 1) | 0,968 | 0,933-1,004 | 0,083 |
| Cociente PAFI (día 3) | 0,993 | 0,990-0,997 | 0,001 |
| Índice P/PF_E (día 3) | 0,952 | 0,921-0,983 | 0,003 |
| Presencia de shock | 2,875 | 1,377-6,005 | 0,005 |
| Uso de VNI | 0,199 | 0,047-0,836 | 0,028 |
| Requerimiento de decúbito prono | 1,200 | 0,580-2,484 | 0,623 |
| Estancia en UCI | 0,934 | 0,891-0,980 | 0,005 |
| Días de ventilación mecánica | 0,971 | 0,923-1,021 | 0,253 |

Se presentan los datos como el *odds ratio* (OR) con un intervalo de confianza del 95% (CI). Los valores de p se calcularon mediante el análisis de regresión logística univariado. HTA= Hipertensión arterial; EPOC= Enfermedad pulmonar obstructiva crónica; Escore de APACHE II= *Acute Physiology and Chronic Health Evaluation*; Escore de SOFA= *Sequential Organ Failure Assessment*; Cociente PAFI = relación entre presión arterial parcial de oxígeno y fracción de oxígeno inspirado; Índice P/FP_E = PaO₂/(FiO₂×PEEP) VNI= Asistencia ventilatoria mecánica no invasiva; UCI= Unidad de Cuidados Intensivos.

En la tabla 4 se muestra el análisis multivariante, donde se realizaron dos modelos, uno al día 1 y otro al día 3, para el cociente PAFI e índice P/PF_E, respectivamente. En el modelo del día 1 se encontró significancia estadística para cociente PAFI, obesidad e hipertensión, no así para el índice P/PF_E.

Por su parte en el modelo del día 3, se evidenció significancia estadística para obesidad, hipertensión, cociente PAFI e índice P/PF_E.

Se halló una muy buena correlación entre el cociente PAFI y el índice P/PF_E en el día 1 y 3 (coeficiente de correlación de Pearson al día 1, rho = 0,869, p <0,001; coeficiente de correlación de Pearson al día 3, rho = 0,862, p <0,001)

Tabla 4. Resultados del análisis de regresión logística binaria multivariante para evaluar la capacidad predictiva para mortalidad de cada variable en pacientes críticos con síndrome de distrés respiratorio agudo secundario a COVID-19.

| Factores de riesgo | OR | IC 95 | p |
|---|--------------|--------------------|--------------|
| <i>Modelo que incluye cociente PAFI (día 1)</i> | | | |
| Obesidad | 0,404 | 0,180-0,909 | 0,028 |
| Hipertensión | 3,419 | 1,346-8,685 | 0,010 |
| Score de SOFA | 1,174 | 0,997-1,138 | 0,054 |
| Presencia de shock | 1,812 | 0,782-4,200 | 0,166 |
| Uso de asistencia ventilatoria mecánica no invasiva | 0,211 | 0,044-1,024 | 0,053 |
| Cociente PAFI | 0,993 | 0,987-1,000 | 0,044 |
| <i>Modelo que incluye índice P/PF_E (día 1)</i> | | | |
| Obesidad | 0,436 | 0,194-0,981 | 0,045 |
| Hipertensión | 3,345 | 1,327-8,433 | 0,010 |
| Score de SOFA | 1,166 | 0,990-1,373 | 0,065 |
| Presencia de shock | 1,831 | 0,783-4,280 | 0,163 |
| Uso de asistencia ventilatoria mecánica no invasiva | 0,222 | 0,046-1,060 | 0,059 |
| Índice P/PF _E | 0,965 | 0,925-1,007 | 0,104 |
| <i>Modelo que incluye cociente PAFI (día 3)</i> | | | |
| Obesidad | 0,364 | 0,158-0,838 | 0,017 |

| | | | |
|--|--------------|---------------------|--------------|
| Hipertensión | 3,064 | 1,181- 7,954 | 0,021 |
| Score de SOFA | 1,141 | 0,965-1,349 | 0,122 |
| Presencia de shock | 1,584 | 0,656-3,823 | 0,306 |
| Uso de asistencia ventilatoria mecánica no invasiva | 0,166 | 0,033-0,842 | 0,030 |
| Cociente PAFI | 0,994 | 0,989-0,998 | 0,003 |
| <i>Modelo que incluye índice P/PF_E (día 3)</i> | | | |
| Obesidad | 0,384 | 0,168-0,876 | 0,023 |
| Hipertensión | 3,104 | 1,200-8,029 | 0,019 |
| Score de SOFA | 1,142 | 0,965-1,351 | 0,122 |
| Presencia de shock | 1,686 | 0,698-4,071 | 0,246 |
| Uso de asistencia ventilatoria mecánica no invasiva | 0,168 | 0,033-0,852 | 0,031 |
| Índice P/PF_E | 0,952 | 0,919-0,986 | 0,006 |

Se presentan los datos como odds ratio (OR) con un intervalo de confianza del 95% (CI). Los valores de p se calcularon mediante el análisis de regresión logística multivariado. Score SOFA = *Sequential Organ Failure Assessment*; Cociente PAFI = relación entre presión arterial parcial de oxígeno y fracción de oxígeno inspirado; Índice P/PF_E = PAO₂/(FIO₂×PEEP).

DISCUSION

Este estudio fue diseñado para validar el índice P/PF_E como predictor de mortalidad en una población con SDRA secundario a COVID -19. Se encontró una correlación muy alta entre el cociente PAFI y el índice P/PF_E (Pearson > 0,8) y con una discreta superioridad del primero.

El trabajo de Sayed *et al.* propuso un enfoque novedoso para evaluar la gravedad del SDRA utilizando el índice P/PF_E, como alternativa a los criterios de Berlín (PAFI). Este nuevo índice se relacionaría con una reclasificación significativa de la gravedad del SDRA en comparación con el cociente PAFI, lo que sugiere que podría reflejar de manera más precisa la verdadera gravedad del SDRA. Además, podría identificar a pacientes con SDRA no detectados por PAFI, lo que tendría un peso importante en el momento de la toma de decisiones terapéuticas (12).

Se incluyeron 201 pacientes, la mediana de edad fue de 52 años y la mortalidad del 82,1%. Se observó que: obesidad, HTA, gravedad SOFA y APACHE II junto a la mayor cantidad de días en la UCI estuvieron significativamente asociadas con un mayor riesgo de muerte en pacientes críticos con SDRA debido a COVID-19. Estos hallazgos son similares a los comunicados por otros autores (17-19).

Varios pacientes fueron reclasificados en una categoría diferente de gravedad de SDRA utilizando el índice P/PF_E. Puntualmente, 73% en el día 1 y 47,76% en el día 3. En el día 1, según el cociente PAFI, el 20,9% de los pacientes presentaba SDRA leve, el 57,73% presentaba SDRA moderado y 25,37% presentaba SDRA grave, respectivamente. Ninguno de los pacientes con SDRA grave fue reclasificado, pero con el índice P/PF_E, más del 50% de los pacientes que presentaban SDRA moderado por PAFI fue reclasificado como SDRA grave y más de un 80% de los pacientes que tenían SDRA leve por PAFI, fueron reclasificados a una categoría de mayor gravedad (moderado o severo).

Un fenómeno similar se observó en el día 3 de evaluación. Aunque cabe destacar que en el día 3, un importante número de pacientes no cumplían criterio de SDRA por PAFI (n=42), mientras que sólo un paciente no lo cumplía por P/PF_E.

Comparando nuestro trabajo con el realizado por Martos *et al.* en una población con SDRA de pacientes sin COVID-19 para validar el índice P/FP_E, encontramos varias similitudes. Ambos estudios muestran que una proporción significativa de pacientes experimenta cambios en la categoría de gravedad del SDRA cuando se utiliza este índice en lugar del cociente PAFI (categorías leve y moderado); lo que indica que este enfoque alternativo podría tener un valor clínico adicional en la estratificación de pacientes y la planificación del tratamiento. Aunque el trabajo de Martos *et al.* sugiere que el índice P/FP_E puede ser un mejor predictor de la mortalidad hospitalaria en

comparación con el cociente PAFI, en nuestro caso se evidenció una correlación muy alta entre ambos, sin una clara superioridad de alguno de ellos. Esto puede deberse a las diferencias en la fisiopatología del SDRA por COVID-19 con respecto a los de otras etiologías. Una de ellas es el aumento del dímero D que podría ser indicador de una mayor carga trombótica, además de la baja distensibilidad del sistema respiratorio característica de este tipo de distrés (13, 20).

Nuestros hallazgos igualmente difieren de otro trabajo realizado en una cohorte de 501 pacientes con SDRA por COVID-19, donde en el análisis de regresión logística multivariado, el P/FP_E, no se relacionó con la mortalidad hospitalaria. En este estudio encontramos diferencias significativas respecto al nuestro. La mediana de edad y el porcentaje de sexo masculino de dicho estudio fue mayor a la nuestra (65 vs. 52 años, y 70% vs. 55%, respectivamente). Mientras que la mortalidad fue 22% vs. 82%. Entendemos que las diferencias demográficas, asociadas a las diferencias socioeconómicas de los pacientes, junto con variables que no se encuentran medidas en ninguno de los estudios como ser el estado nutricional de los pacientes, jugaron un rol preponderante, sumado a la mayor disfunción orgánica de nuestra cohorte SOFA (5 vs. 6). También desconocemos el uso de otras terapias, como los medicamentos biológicos o dispositivos de soporte extracorpóreos que podrían haber influido en esa disparidad (14).

En nuestro estudio creamos dos modelos de regresión logística binaria multivariante, uno al día 1 y el otro al día 3 con el cociente PAFI y el índice P/FP_E a las 24 h y a las 72 h, con las variables significativas en el análisis de regresión univariante: HTA, obesidad, score de SOFA y APACHE II, uso de VNI, presencia de shock y estancia en la UCI, donde se descartó el uso del score de APACHE II por colindancia con el score SOFA y se priorizó el uso de éste por considerarse el más adecuado para

valorar mortalidad. Las variables mencionadas son las que se asocian generalmente con mortalidad en pacientes críticamente enfermos. Los resultados que obtuvimos fueron: en el día 1, el cociente PAFI tuvo significancia estadística, no así el índice P/PF_E. A las 72 h los resultados sí alcanzaron significancia estadística para ambos [PAFI (IC 0,989-0,998 p 0,003) e índice P/PF_E (IC 0,919 – 0,986 p 0,006)] (13, 14).

Las limitaciones de nuestro trabajo son en primer lugar, su carácter retrospectivo y observacional, con posibilidad de sesgos de selección e información. En segundo lugar, se realizó en un solo centro asistencial, lo que limita la representatividad de la población y, por ende, la generalización de los resultados. La tercera limitación fue el período acotado de estudio, ya que abarcó un período específico del año 2021. La situación de la pandemia y los tratamientos médicos fueron variando a lo largo de las diversas “olas”, lo que podría haber influido en los resultados. Otro dato para destacar es que no se contó en nuestro centro con tratamientos de medicamentos biológicos o soporte extracorpóreo, sumado a que hubo variables que no se incluyeron en el análisis como: el estado nutricional de los pacientes, valores de la mecánica respiratoria (presiones, *driving pressure*, etc.) y por ende no pudieron reflejarse en el estudio. Una última limitación la constituye la muestra conformada sólo con pacientes con SDRA secundario a COVID-19, por lo que las conclusiones no son extrapolables a otros tipos de SDRA.

En conclusión, podemos decir que el índice P/PF_E no es superior a la PAFI como predictor de mortalidad en pacientes con SDRA secundario a COVID-19.

Este estudio proporciona evidencia adicional sobre la utilidad del índice P/PF_E en la estratificación de la gravedad del SDRA en pacientes con COVID-19 internados en

una UCI polivalente del Gran Rosario. Por lo tanto, para validar este índice sería necesario realizar más estudios prospectivos y multicéntricos.

BIBLIOGRAFIA

1. Acute Respiratory Distress Syndrome N, Brower RG, Matthay MA, Morris A, Schoenfeld D, Thompson BT, et al. Ventilation with lower tidal volumes as compared with traditional tidal volumes for acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med*. 2000;342(18):1301-8.
2. Bellani G, Laffey JG, Pham T, Fan E, Brochard L, Esteban A, et al. Epidemiology, Patterns of Care, and Mortality for Patients With Acute Respiratory Distress Syndrome in Intensive Care Units in 50 Countries. *JAMA*. 2016;315(8):788-800.
3. Thompson BT, Chambers RC, Liu KD. Acute Respiratory Distress Syndrome. *N Engl J Med*. 2017;377(19):1904-5.
4. WHO. Number of COVID-19 cases reported to WHO <https://covid19.who.int2024> [
5. Coronaviridae Study Group of the International Committee on Taxonomy of V. The species Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus: classifying 2019-nCoV and naming it SARS-CoV-2. *Nat Microbiol*. 2020;5(4):536-44.
6. Zhu N, Zhang D, Wang W, Li X, Yang B, Song J, et al. A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med*. 2020;382(8):727-33.
7. Hasan SS, Capstick T, Ahmed R, Kow CS, Mazhar F, Merchant HA, et al. Mortality in COVID-19 patients with acute respiratory distress syndrome and corticosteroids use: a systematic review and meta-analysis. *Expert Rev Respir Med*. 2020;14(11):1149-63.

8. Mathur P, Kottlil S. Immunomodulatory therapies for COVID-19. *Front Med (Lausanne)*. 2022;9:921452.
9. Rahmani F, Salmasi S, Rezaeifar P. Prone Position Effects in the Treatment of Covid-19 Patients. *Caspian J Intern Med*. 2020;11(Suppl 1):580-2.
10. Bernard GR, Artigas A, Brigham KL, Carlet J, Falke K, Hudson L, et al. The American-European Consensus Conference on ARDS. Definitions, mechanisms, relevant outcomes, and clinical trial coordination. *Am J Respir Crit Care Med*. 1994;149(3 Pt 1):818-24.
11. Ferguson ND, Fan E, Camporota L, Antonelli M, Anzueto A, Beale R, et al. The Berlin definition of ARDS: an expanded rationale, justification, and supplementary material. *Intensive Care Med*. 2012;38(10):1573-82.
12. Sayed M, Riano D, Villar J. Novel criteria to classify ARDS severity using a machine learning approach. *Crit Care*. 2021;25(1):150.
13. Martos-Benitez FD, Estevez-Muguerca R, Orama-Requejo V, Del Toro-Simoni T. Prognostic value of the novel P/FPE index to classify ARDS severity: A cohort study. *Med Intensiva (Engl Ed)*. 2023;47(7):373-82.
14. Gonzalez-Castro A, Martos Benitez FD, Fernandez-Rodriguez A, Orama-Requejo V, Ferrero-Franco R, Penasco Y. [Validation of the P/FPe index in a cohort of patients with ARDS secondary to SARS-CoV-2]. *Med Intensiva*. 2023;47(7):413-5.
15. WHO. Manejo clínico de la COVID-19 2021:<https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/340629/WHO-2019-nCoV-clinical-2021.1-spa.pdf>.
16. 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*. 2016;315(8):801-10.

17. Li C, Islam N, Gutierrez JP, Gutierrez-Barreto SE, Castaneda Prado A, Moolenaar RL, et al. Associations of diabetes, hypertension and obesity with COVID-19 mortality: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Glob Health*. 2023;8(12).
18. Mahamat-Saleh Y, Fiolet T, Rebeaud ME, Mulot M, Guihur A, El Fatouhi D, et al. Diabetes, hypertension, body mass index, smoking and COVID-19-related mortality: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *BMJ Open*. 2021;11(10):e052777.
19. Pena JE, Rascon-Pacheco RA, Ascencio-Montiel IJ, Gonzalez-Figueroa E, Fernandez-Garate JE, Medina-Gomez OS, et al. Hypertension, Diabetes and Obesity, Major Risk Factors for Death in Patients with COVID-19 in Mexico. *Arch Med Res*. 2021;52(4):443-9.
20. 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*. 2020;8(12):1201-8.