



BUAP

Benemérita Universidad Autónoma de Puebla

Facultad de medicina

**Hospital General Zona Norte de Puebla
Bicentenario de la Independencia**

Título

Mortalidad en pacientes de la UCIA con Neumonía por SARS-COV 2 con ventilación mecánica con liberación de presión de la vía aérea.

Tesis para obtener el diploma de especialidad en

Anestesiología

Presenta

Dr. Jesús Alejandro Barbosa Yebra

ASESOR METODOLOGICO

Dr. Jorge Luis Gordillo Paniagua

ASESOR EXPERTO

Dr. Sergio Reyes Inurrigarro



H. Puebla de Zaragoza septiembre 2021

ÍNDICE

Tema	Página
Resumen	1
Antecedentes Generales	3
Justificación	15
Planteamiento del problema	16
Hipótesis científica	16
Objetivos	17
Material y métodos	17
Logística	23
Cronograma	24
Bioética	25
Resultados	28
Discusión	33
Conclusión	35
Bibliografía	36
Anexos	40

RESUMEN

Título. Mortalidad en pacientes de la UCIA con Neumonía por SARS-COV 2 con ventilación mecánica con liberación de presión de la vía aérea.

Introducción. La liberación de presión de la vía aérea (APRV), podría beneficiar al paciente, en cuanto a la mejora de la oxigenación, puede mantener al paciente reclutado, el no usar relajantes musculares por periodos prolongados, menor uso de sedación, poder mantener la respiración espontánea y por ende disminución de la atrofia diafragmática y así una mejor recuperación al momento de la extubación.

Objetivo. Determinar la mortalidad en pacientes de la UCIA con Neumonía por SARS-COV 2 con ventilación mecánica con liberación de presión de la vía aérea en el Hospital Regional ISSSTE Puebla.

Material y método. Se realizó un estudio descriptivo, retrospectivo, transversal y observacional (estudio de prevalencia), en el Hospital Regional de Puebla (ISSSTE). En pacientes que se atendieron en la UCI por neumonía por Neumonía por SARS-COV 2 con ventilación mecánica utilizando APRV. Los cuales se recolectó la presencia de mortalidad, edad, sexo, comorbilidad, presencia de síndrome de insuficiencia respiratoria aguda (SIRA), fue analizado con estadística descriptiva, mediante el paquete estadístico SPSSv24.0.

Resultados. Fueron seleccionados 50 pacientes cuya mortalidad observada fue en la edad promedio de 50.4 ± 10.9 años. El sexo de los pacientes del estudio con mayor presencia de defunción fue el femenino con 10 (77%). La defunción con comorbilidad fue de 3 (43%) con diagnóstico de diabetes mellitus 2 en 3 (43%) y cifras similares con hipertensión arterial sistémica. La frecuencia de defunción observada en esta cohorte de pacientes fue de 62%.

Conclusión. La mortalidad en pacientes de la UCI con Neumonía por SARS-COV 2 con ventilación mecánica con liberación de presión de las vías respiratorias fue mayor en el sexo femenino, cursaban con diabetes mellitus e hipertensión arterial y se obtuvo prevalencia de 62%.

Palabras claves. Neumonía por SARSCOV-2. Ventilación mecánica con liberación de presión de la vía aérea. Mortalidad por COVID-19.

1. Antecedentes

La reciente aparición y rápida propagación mundial de la enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19) plantea una crisis sanitaria sin precedentes. El origen del SARS-CoV-2 se remonta a la ciudad de Wuhan en la provincia de Hubei, China, donde se detectó por primera vez un grupo de casos de neumonía viral, muchos en relación con el mercado mayorista de mariscos de Huanan. China notificó este brote a la OMS el 31 de diciembre de 2019 y poco después identificó el patógeno causante como un betacoronavirus con homología de alta secuencia a coronavirus de murciélagos (CoVs) utilizando el receptor de enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE2) como el mecanismo dominante de entrada celular (Lu, 2020, Wan, 2020). Después de un probable contagio zoonótico, se confirmaron los eventos de transmisión de persona a persona con presentaciones clínicas que van desde la falta de síntomas hasta fiebre leve, tos y disnea, hasta tormenta de citoquinas, insuficiencia respiratoria y muerte. SARS-CoV-2 también está estrechamente relacionado con el SARS (denominado retrospectivamente SARS-CoV-1) y el síndrome respiratorio de Oriente Medio (MERS), causando epidemia zoonótica y brotes locales en 2003 y 2012, respectivamente (Wit, 2016). Si bien el SARS-CoV-2 no es tan letal como el SARS-CoV-1 o el MERS-CoV (Fauci, 2020), la considerable propagación de la pandemia actual ha traído una enorme presión y consecuencias desastrosas para la salud pública y los sistemas médicos de todo el mundo.

Los coronavirus (CoV) son una gran familia de virus que causan enfermedades que van desde el resfriado común hasta enfermedades más graves. La epidemia de

COVID-19 fue declarada por la OMS una emergencia de salud pública de preocupación internacional el 30 de enero de 2020.

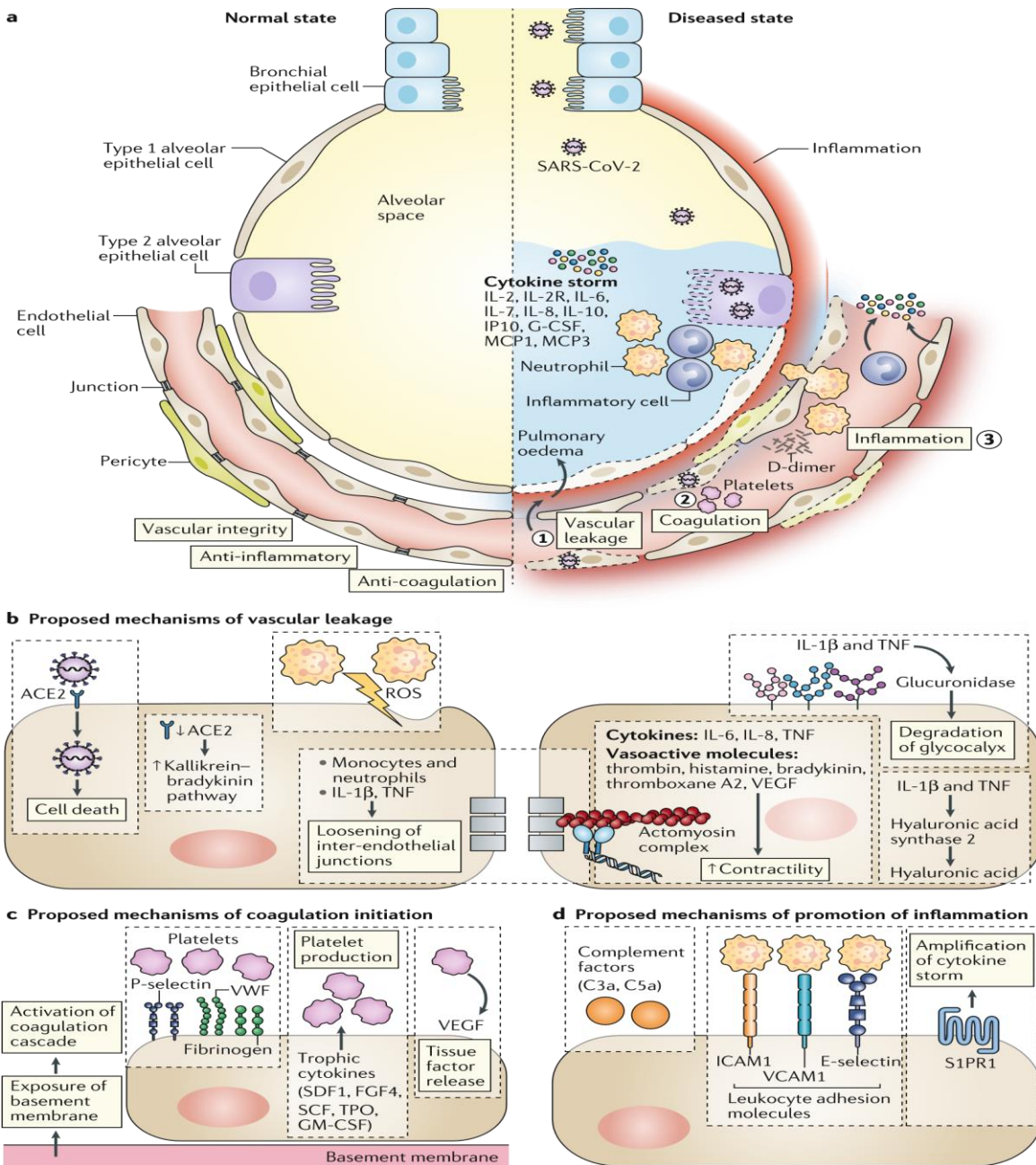
El Director General de la Organización Mundial de la Salud (OMS), el doctor Tedros Adhanom Ghebreyesus, anunció el 11 de marzo de 2020 que la nueva enfermedad por el coronavirus 2019 (COVID-19) puede caracterizarse como una pandemia.

La Neumonía por SARS COV 2 actualmente es una pandemia que genera un desafío importante para los sistemas de salud, la principal sintomatología es fiebre, disnea, cefalea, tos seca, astenia, adinamia, en algunos casos rinorrea, dolor abdominal, diarrea. Se estima que la mayoría de la población a nivel mundial estar en contacto con este patógeno con un porcentaje aproximado de 80-90%, de la cual el 80% de esta desarrollara síntomas de neumonía leve, un 15% sintomatología de Neumonía moderada y el resto síntomas de Neumonía grave con síndrome de distrés respiratorio severo, respuesta inflamatoria sistémica, choque. La población más susceptible al contagio es la población que tengan algunos de los siguientes factores de riesgo que se consideran los más actuales, edad avanzada, enfermedades crónicas tales como DM 2, HAS, Obesidad, Cáncer, Asma, EPOC y otras afecciones respiratorias, en algún momento al inicio de la pandemia se creyó que la en personas de edad avanzada serian la más susceptibles pero en la poca experiencia se ha demostrado que no existe rango de edad específico, afortunadamente en niños, adolescentes y adultos jóvenes el grado de infección y virulencia así como desarrollo de síntomas de gravedad es poco probable.

FISIOPATOLOGIA

La principal causa de mortalidad en pacientes con COVID-19 es la insuficiencia respiratoria hipóxica del síndrome de dificultad respiratoria aguda (ARDS). La evidencia emergente sugiere que las células endoteliales pulmonares contribuyen a la iniciación y propagación del ARDS mediante la alteración de la integridad de la barrera vascular, promover un estado procoagulante (trombocitosis), inducir la inflamación vascular (endoteliitis) y mediar la infiltración inflamatoria celular. Por lo tanto, es importante una excelente comprensión del papel que desempeña el endotelio en la patología de esta enfermedad. Durante la homeostasis, el endotelio, rodeado de células murales (pericitos), mantiene la integridad vascular y la función de barrera. Previene la inflamación limitando las interacciones EC-células inmunitarias y EC-plaquetas e inhibe la coagulación expresando inhibidores de la coagulación y enzimas de coagulación de la sangre y produciendo un glucocalyx (una capa protectora de glicoproteínas y glucólidos) con propiedades anticoagulantes. Estudios recientes utilizando transcriptómica de una sola célula revelaron fenotipos endoteliales que exhiben firmas transcriptómicas inmunomoduladoras típicas para el reclutamiento de leucocitos, producción de citoquinas, presentación de antígenos y eliminación de carroñeros. Las ECs (células endoteliales) pulmonares se enriquecen en firmas transcriptómicas que indican inmunorregulación y un subtipo de ECs capilares pulmonares expresa altos niveles de genes implicados en el procesamiento, carga y presentación de antígenos mediados de clase II de MHC, sugiere un papel para este subtipo CE como células que presentan antígenos y una función putativa en la vigilancia inmune contra patógenos respiratorios. Después de la fase inicial de la

infección viral, el 30 % de los pacientes hospitalizados con COVID-19 desarrollan una enfermedad grave con daño pulmonar progresivo, en parte debido a una respuesta inflamatoria exagerada¹. Mecánicamente, las complicaciones pulmonares son el resultado de una brecha de barrera vascular, lo que conduce a edema tisular (causando que los pulmones acumulen líquido), endoteliitis, activación de vías de coagulación con potencial desarrollo de coagulación intravascular diseminada (DIC) e infiltración de células inflamatorias desreguladas. Las fugas vasculares y el edema pulmonar en pacientes con COVID-19 grave son causados por múltiples mecanismos, el virus puede afectar directamente a las ECs pero para poder entrar en las células, SARS- CoV-2 se une al receptor ACE2 (enzima convertidora de angiotensina 2), que afecta la actividad de ACE2 (una enzima que contrarresta los vasopresores de angiotensina, esta reducción de la actividad de ACE2 activa indirectamente la vía kallikrein-bradikinin (calicreina-bradiginina) aumentando la permeabilidad vascular, después los neutrófilos activados, reclutados para ECs pulmonares, producen mediadores histotóxicos, incluidas las especies reactivas de oxígeno (ROS), posteriormente las células inmunitarias, las citoquinas inflamatorias y las moléculas vasoactivas conducen a una mayor contractilidad EC y al aflojamiento de las uniones interdoteliales, esto simultáneamente separa las ECs, lo que lleva a lagunas inter-endoteliales, por último las citoquinas IL-1 β y TNF activan glucuronidasas que degradan el glucocálix pero también regulan el ácido hialurónico sintasa 2, lo que conduce a una mayor deposición de ácido hialurónico en la matriz extracelular y promover la retención de líquidos. Juntos, estos mecanismos conducen a una mayor permeabilidad y fugas vasculares. (2,4)



Interfaz de tejido vasos-pulmón propuesta en estado normal y en la enfermedad de COVID-19. A la izquierda, se representa la interfaz normal entre el espacio alveolar y las células endoteliales; el lado derecho destaca las características fisiopatológicas de la enfermedad del coronavirus 2019 (COVID-19) en el pulmón, incluyendo la pérdida de integridad vascular (1), la activación de la vía de coagulación (2) y la inflamación (3). **b-d** Se detallan los mecanismos específicos de células endoteliales que contribuyen propuestos. ROS, especies reactivas de oxígeno; S1PR1, sphingosine 1 receptor de fosfato 1; VWF, factor von Willebrand.

DIAGNÓSTICO

Las manifestaciones clínicas y el estado epidemiológico son las principales herramientas diagnósticas en este momento. La confirmación del virus se puede realizar por distintas técnicas; sin embargo, independientemente de la técnica de laboratorio, lo más importante, es la correcta toma de la muestra en tiempo y forma. Las muestras pueden ser obtenidas de la región nasofaríngea, de la faringe, de la expectoración y del tejido bronquial (Charlton CL, 2019). Existen diferentes técnicas rápidas para el diagnóstico microbiológico, estas son útiles en el contexto epidemiológico; sin embargo, presentan una pobre sensibilidad y especificidad. Las pruebas serológicas funcionan en el contexto de evaluar la evolución de tal manera que el test de anticuerpos IgM/IgG se va haciendo progresivamente positivo a lo largo de los días desde el inicio de los síntomas, siendo a partir del 7º día positivo en el 50% pacientes, en el 10º día en el 70% y en el 14º día desde el inicio de los síntomas en el 100% de los pacientes, por lo que se debe considerar en pacientes con enfermos con más de 7 días de evolución, pacientes con síntomas y reacción en cadena de la polimerasa (PCR) negativa y detección en el personal sanitario para evaluar si ya han presentado respuesta inmune (W. Zhang, 2020).

La prueba de referencia es RT-PCR (reacción en cadena de la polimerasa en tiempo real), detecta la proteína N (neuroaminidasa) del SARS-CoV2; lamentablemente se negativiza de las muestras nasofaríngeas a partir del día 8 del inicio de los síntomas y es hasta la semana 22 que se puede ser positiva en las muestras de esputo o en heces (Holshue, 2020)

TRATAMIENTO FARMACOLOGICO

Hasta el momento no existe tratamiento antiviral comprobado y la mayoría de los tratamientos son elegidos por su actividad antiviral en otros escenarios, algunos con muestran eficacia en series de casos con datos no tan claros. El fármaco más controversial ha sido la Cloroquina medicamento antimalárico que bloquea *in vitro* a SARS-CoV2 a EC_{50} (concentración efectiva media) muy pequeña y a una CC_{50} (concentración citotóxica media) muy alta (Wang M, 2020) por su capacidad para disminuir el PH de los endosomas a una dosis de 500 mg cada 12 horas y en teoría limitar la replicación viral. Como antiviral también se ha empleado el IFN-a (inhibe SARS-Cov *in vitro*)(Stockman, Bellamy, & Garner, 2006) en inhalación a razón de 5 millones de unidades dos veces al día. También se ha empleado lopinavir/ritonavir (fármaco empleado en VIH, muestra actividad *in vitro* e *in vivo* contra SARS-CoV)(Chu et al., 2004) 400 mg/100 mg dos veces al día, la ribavirina también ha sido considerada; sin embargo parece no presentar utilidad alguna con COVI-19. Arbidol fármaco empleado contra virus de influenza (inhibe SARS-Cov2 *in vitro*) (Dong, Hu, & Gao, 2020) a una dosis de 200 mg cada 8 horas por 10 días. El inhibidor de serin proteasa transmembrana tipo 2 (TMPRSS2) e imatinib un inhibidor de cinasa de BCR-ABL, presentan potencial actividad anti viral ya que respectivamente inhiben la fusión con la membrana celular y con la membrana del endosoma (Coleman et al., 2016). De manera complementaria también plantas medicinales como *Rhizoma polygoni cuspidati* y *Radix sophorae tonkinesis* pueden contener compuestos activos contra COVI-19 (Shanghai Institute of Materia Medica website, 2020).

La combinación de hidroxiclороquina (200 mg cada 8 horas) con azitromicina (500 mg el primer día y después 250 mg cada 24 horas por 5 días más) en una pequeña serie de pacientes en Francia, mostró mejoría y disminución de la proteína C reactiva (Gautret P, 2020). Destaca que la azitromicina por si misma presenta actividad contra virus (influenza AH1N1) así como evidencia clínica de funcionar como un inmunomodulador con efectos antiinflamatorios contra las citocinas proinflamatorias (Kawamura, 2018; Kuo, Lee, Kuo, Lin, & Hung, 2019, 2019) lo cual sugiere que podría controlar la tormenta de citocinas que presentan los pacientes con estado de gravedad y al mismo tiempo disminuir el daño que se presenta sobre la vía respiratoria en los pacientes que desarrollan SIRA.

El uso de los corticoesteroides también es controversial en el manejo de los pacientes con COVID-19, los estudios a favor de su aplicación sugieren que bajas dosis pueden prevenir la tormenta de citocinas y pueden acelerar la recuperación pulmonar en personas con neumonía (Lamontagne, 2018; Russell, Millar, & Baillie, 2020, Villar, 2016). Los corticoesteroides más empleados han sido hidrocortisona, dexametasona y metilprednisolona; en el caso específico de COVID-19, la experiencia ha sido con metilprednisolona a una dosis de 0.5 a 1 mg/kg día por 3 a 6 días (Shang, Zhao, Hu, Du, & Cao, 2020; Wu C, 2020), es importante destacar que las dosis desinflamatorias de los corticoesteroides regularmente es de 0.5 mg/kg día, mientras que las dosis inmunosupresoras son de 1 a 3 mg/kg día; además en nuestro contexto, si el paciente puede tolerar la vía oral, también sería una opción el dar prednisona por vía oral o deflazacort en dosis equivalentes. Se han reportado esquemas de dosificación a dosis bajas con metilprednisolona 20 mg al día, prednisona 25 mg al día, dexametasona

3.75 mg o bien hidrocortisona 100 mg al día, todos ellos durante una semana; aunque no bajaron la tasa de mortalidad en pacientes con SIRA (Z. Zhang, Chen, & Ni, 2015) podría ser útil en la disminución de la respuesta inflamatoria en etapas tempranas de la misma. En el caso particular de COVID-19, los estudios realizados han sido con un tamaño de muestra pequeño y por otro lado sin aleatorización por lo que aún se requiere de estudios randomizados para recomendarlo plenamente (Wu C, 2020).

Dosis altas de ácido ascórbico (12 gr IV en infusión continua cada 12 horas por 7 días) podrían ser útiles como antioxidante; sin embargo, aún no hay datos suficientes para recomendarlo (Y. M. Arabi, Fowler, & Hayden, 2020).

Otros fármacos con probable utilidad terapéutica son: Sirolimus (inhibor mTOR) ya que muestra actividad antiviral *in vitro* incluyendo coronavirus (Liu, 2020; Stohr, 2016), la dosis recomendada es de 2 mg diariamente en combinación con prednisona 20 mg diariamente por 14 días (Liu, 2020). Tocilizumab (anticuerpo monoclonal que bloquea el receptor de la IL-6), reservado para aquellos pacientes que presentan un SIRA con intensa respuesta inflamatoria sistémica (tormenta de citocinas), y altos requerimientos de oxígeno; la dosis endovenosa recomendada es de 4-8 mg/kg para infundir en 60 minutos, puede repetirse la misma dosis a las 12 horas (máxima cantidad por dosis a 800 mg) (Genentech, 2020; Xu X, 2020). Gammaglobulina endovenosa, se tiene poca evidencia, principalmente en modelo murino (disminuye la carga viral de MERS) y en los pocos casos descritos, es bien tolerada sin reacciones adversas (Beigel, 2018; Luke, 2016). Plasma convalescente, parece que podría disminuir la mortalidad en infecciones graves por SARS-Cov e influenza, se asocia con disminución de la carga viral y mejoría de la fiebre, oxigenación y daño pulmonar; lamentablemente su principal

limitante es un tamaño de muestra pequeño y sesgos por falta de controles (Y. Arabi, 2015; Mair-Jenkins, 2015; Shen C, 2020).

Indometacina, además de controlar los síntomas de dolor y fiebre, en estudios *in vitro* y en modelo animal, presenta actividad antiviral contra SARS-Cov (Amici, 2006).

La ciclosporina en estudios experimentales *in vitro* y *ex vivo* es capaz de inhibir la replicación de MERS-CoV a una concentración de 9 a 20 ug/mL. También destaca que concentraciones entre 2 a 20 ug/mL, inhibe el daño causado por citocinas producidas tanto por linfocitos T como por macrófagos y células dendríticas: IL-2, IFN-g, TNF-a, e incluso redes extracelulares de ADN. Con estas características este medicamento es potencialmente útil en pacientes que expresen marcadores de progresión de la enfermedad hacia una tormenta de citocinas y de coagulación (H. S. Li et al., 2018; Liddicoat & Lavelle, 2019; Tanaka, Sato, & Sasaki, 2013).

MANEJO AVANZADO DE VENTILACION MECANICA

Decidir si intubar o no es un aspecto crítico del cuidado de pacientes gravemente enfermos con Covid-19. Los médicos deben sopesar los riesgos de intubación prematura frente al riesgo de con una intubación caótica de emergencia, que expone al personal a un mayor riesgo de infección. Signos de esfuerzo excesivo en la respiración, hipoxemia que es refractario a la suplementación de oxígeno, y encefalopatía anuncian el inminente paro respiratorio y la necesidad de intubación endotraqueal urgente y ventilación mecánica. No hay un solo número o algoritmo que

determine la necesidad de intubación, y los médicos deben considerar una variedad de factores. No está claro si Covid-19 está asociado con una forma distinta de ARDS que se beneficiaría de una nueva estrategia de ventilación mecánica. Sin embargo, los datos disponibles sugieren que el cumplimiento del sistema respiratorio en pacientes con Covid-19 grave es similar al de las poblaciones inscritas en ensayos terapéuticos anteriores para el SIRA, la estrategia tiene como objetivo prevenir la lesión pulmonar inducida por el ventilador evitando la sobredistensión alveolar, la hiperoxia y el colapso alveolar cíclico.

Ventilación de liberación de presión de la vía aérea (APRV).

La ventilación de liberación de presión de la vía aérea (APRV) se describió por primera vez y se introdujo en la práctica clínica hace más de 20 años. Se puso a disposición comercial a mediados de la década de 1990. Es un modo de ventilación mecánica que se describe mejor como un soporte ventilatorio parcial, y se basa en el concepto de pulmón abierto. Los objetivos principales de este modo eran proporcionar seguridad y comodidad: seguridad en la medida en que se proporciona un soporte ventilatorio adecuado o superior sin presiones aplicadas peligrosamente altas, minimizando así el riesgo de lesión pulmonar inducida por el ventilador (VILI), y sin deprimir la hemodinámica, mientras que se permitiría la comodidad en esa respiración espontánea sin restricciones, que es una característica no disponible en los modos ventilatorios convencionales, minimizando así la asincronía del paciente-ventilador.

A pesar de sus ventajas teóricamente atractivas sobre otros modos convencionales de ventilación, y su disponibilidad en la mayoría de los nuevos respiradores disponibles comercialmente, APRV todavía no se utiliza rutinariamente en la práctica clínica en América del Norte. APRV se utiliza con mayor frecuencia en Europa. El APRV todavía se considera principalmente como un modo de rescate alternativo para el paciente difícil de oxigenar con lesión pulmonar aguda (ALI) y síndrome de dificultad respiratoria aguda (ARDS). Al igual que con cualquier estrategia de ventilación en ARDS, el objetivo debe ser ventilar el pulmón en la parte empinada de la curva de volumen de presión, donde el volumen pulmonar medio y las presiones son adecuadas para la oxigenación y la ventilación, y el volumen de marea se encuentra entre los puntos de inflexión inferior y superior. Esta estrategia se ha encontrado para mejorar el cumplimiento pulmonar, la mezcla venosa y P_{aO_2} en ARDS, por un lado, y para proteger el pulmón evitando el colapso durante la expiración (atelectrauma) o la lesión de estiramiento durante la inspiración (volutrauma, barotrauma), ambos contribuyendo a VILI. (3,8,10)

2. Justificación

Actualmente estamos frente a una pandemia causada por un nuevo coronavirus, con un brote inicial en diciembre 2019 en Whuan región de China, también denominado SARS COV-2, que tiene un alto índice en la tasa de mortalidad con un porcentaje alrededor del 4% a nivel mundial en su etapa inicial.

La mayoría de los infectados que son un porcentaje muy alto aproximadamente el 80% desarrolla la infección asintomática o leve, un 15% van a desarrollar síntomas de una Neumonía en estadio moderado, y el 5% restante desarrolla síntomas de Neumonía con datos de síndrome de Insuficiencia respiratoria aguda severa por lo que esta población de pacientes va a requerir un manejo avanzado en ventilación mecánica y por lo tanto su ingreso al área de cuidados intensivos.

La modalidad APRV tiene algunas ventajas en comparación con los modos convencionales (modo controlado limitado por volumen y modo controlado limitado por presión), que podrían beneficiar al paciente, en cuanto a la mejora de la oxigenación, poder mantener al paciente reclutado, el no usar relajantes musculares por periodos prolongados, menor uso de sedación, poder mantener la respiración espontánea y por ende disminución de la atrofia diafragmática y así una mejor recuperación al momento de la extubación.

En este estudio en base a la APRV se buscará la mortalidad en los pacientes con neumonía severa, ya que no se conocen hasta el momento referencias que nos exploren este comportamiento en cuanto a su supervivencia.

Tomando la experiencia de atención de los pacientes en pacientes de la UCIA con Neumonía por SARS-COV 2 con ventilación mecánica con liberación de presión de la vía aérea, es necesario conocer en nuestro medio la presencia de mortalidad, siendo el propósito de este estudio.

3. Planteamiento del problema

La ventilación mecánica es un factor determinante de manera directa en el pronóstico en esta población de pacientes críticos, ya que influye en la oxigenación de los tejidos y disminuye la probabilidad de desarrollar fallas multiorgánicas severas que pueda llevar al paciente a un escenario de mayor riesgo. Debido a que es una enfermedad de reciente aparición y se desconoce de manera precisa su fisiopatología, su tratamiento, y su historia natural de la enfermedad es de vital importancia el saber que modalidad ventilatoria es la que mejores resultados brindaría a los pacientes. Sin embargo, no se ha estudiado su comportamiento a través del tiempo en poblaciones heterogéneas de pacientes críticamente enfermos y su asociación con el pronóstico. Por lo anterior, planteamos la siguiente pregunta de investigación:

Pregunta de investigación.

¿Cuál es el impacto del uso de la modalidad ventilatoria APRV durante la evolución de la enfermedad en la UCI y su asociación con la mortalidad en pacientes críticamente enfermos?

4. Hipótesis científica

La prevalencia de la mortalidad por SARS-CoV-2 en la terapia intensiva es parecida a lo reportado en otras áreas de Medicina Crítica del mundo.

Ho: la prevalencia de la mortalidad por SARS-CoV-2 en la terapia intensiva no es diferente a lo reportado en otras áreas de Medicina Crítica del mundo.

H1: la prevalencia de la mortalidad por SARS-CoV-2 en la terapia intensiva si es diferente a lo reportado en otras áreas de Medicina Crítica del mundo.

5. OBJETIVOS

5.1 Objetivo general.

Determinar la prevalencia de mortalidad en pacientes de la UCIA con Neumonía por SARS-COV 2 con ventilación mecánica con liberación de presión de la vía aérea.

5.2 Objetivos específicos.

1. Identificar la edad media en relación a la mortalidad
2. Asociar el sexo con la mortalidad por COVID-19 en la UCIA del HRP (ISSSTE).
3. Asociar la comorbilidad en relación con la mortalidad

6. MATERIAL Y METODOS

6.1 Diseño del estudio.

Descriptivo, retrospectivo, transversal y observacional. Estudio de prevalencia.

6.2 Ubicación espacio-temporal

Hospital Regional de Puebla (ISSSTE).

6.3 Estrategia de trabajo

Se realizará revisión de expedientes de pacientes de la UCI con Neumonía por SARS-COV 2 con ventilación mecánica con liberación de presión de las vías respiratorias.

6.4 Muestreo y tamaño de muestra

El muestreo será por conveniencia y el cálculo del tamaño de la muestra para proporciones se hará mediante la siguiente fórmula:

$$n = \frac{(Z_{\alpha/2})^2 (p)(q)}{FE^2}$$

En donde:

n = número total de individuos.

Z = valor de Z crítico calculado en las tablas del área de la curva normal a dos colas = 1.96

p = proporción aproximada del fenómeno en estudio en la población de referencia = 0.3 (enfermos críticos por SARS Cov-2 que emplean VMI y que fallecen).

q = proporción de la población de referencia que no presenta el fenómeno en estudio (1 -p) = 0.7 (enfermos críticos por infección por SARS Cov-2 que emplean VMI y fallecen durante su estancia en UCI).

FE= nivel de precisión absoluta = 0.12

Procedimiento:

$$n = \frac{(1.96)^2 (0.3) (0.7)}{(0.12)^2}$$

$$n = 57$$

6.4.1 Definición de la unidad de población

6.4.2 Criterios de selección de las unidades de muestreo

6.4.2.1 Criterios de inclusión

- Hombres y mujeres.
- Prueba positiva a SARS COV 2.
- Mayores de 18 años.
- Estancia en la UCIA > 5 días.
- No haber tenido ventilación mecánica previo a su ingreso de más de 24 horas.
- Pacientes con ventilación mecánica modalidad APRV desde su ingreso a la UCIA.

6.4.2.2 Criterios de exclusión

- Pacientes embarazadas.
- Pacientes que iniciaron con APRV pero se modificó.

6.4.2.3 Criterios de eliminación

- Pacientes con expediente incompleto
- Pacientes trasladados a otra unidad hospitalaria

6.5 Definición de las variables y escalas de medición

Variable	Definición conceptual	Definición operacional	Escala de medición	Valor
Mortalidad	Indicador demográfico que señala el número de defunciones que ocurren en una muestra.	Defunción del paciente con NEUMONIA SARS COV 2 que recibió ventilación mecánica en modalidad APRV en la unidad de cuidados intensivos.	Nominal dicotómica Dependiente	0= vivo 1= muerto
Sexo	Condición orgánica masculina o femenina de los seres vivos en base a sus caracteres genotípicos y fenotípicos.	Nomenclatura descriptivo acorde a genero universal.	Nominal dicotómica	0= hombre 1= mujer
Diabetes Mellitus	enfermedad metabólica crónica caracterizada por niveles elevados de glucosa en sangre	Enfermedad cronicodegenerativa que presenta la población estudiada	Nominal dicotómica	0= sin DM 1= con DM
HAS	Enfermedad crónica que se caracteriza por presión arterial sistólica mayor o igual de 130 mmHg, y la presión arterial diastólica mayor o igual de 85 mmHg.	Enfermedad cronicodegenerativa que presenta la población estudiada	Nominal dicotómica	0= sin HAS 1= con HAS
Obesidad	acumulación anormal o excesiva de grasa que puede ser perjudicial para la salud.	Enfermedad cronicodegenerativa que presenta la población estudiada	Nominal dicotómica	0= sin Obesidad 1= con Obesidad
Edad	Es el espacio de tiempo transcurrido desde el nacimiento hasta el momento actual.	avance en años a lo largo de la vida.	Numérica continua	Número de años cumplidos

APRV	Se ha descrito como presión positiva continua en la vía aérea con liberaciones regulares, breves e intermitentes en la presión de la vía aérea.	Modalidad de ventilación mecánica utilizada diariamente en la unidad de cuidados intensivos en pacientes con Neumonía por SARS COV 2	Nominal dicotómica	0= sin APRV 1= con APRV
------	---	--	--------------------	----------------------------

6.6 Método de recolección de datos

Una vez ingresado un paciente al estudio se registraron las siguientes variables demográficas y clínicas: sexo, edad, comorbilidades, gravedad de la enfermedad evaluada y presencia de mortalidad. El manejo del enfermo se dejó a criterio del médico tratante, incluyendo la decisión de utilizar la modalidad ventilatoria. Se registraron los días de estancia y las defunciones ocurridas durante este lapso de tiempo.

Técnicas y procedimientos

El sistema de captación de la información: Los datos de cada paciente individual se registraron en la Hoja de Recolección de Datos y esta información se capturó en una base de datos electrónica para todo el grupo.

6.7 Análisis de datos

Una vez llenado el instrumento de recolección, éste se codificará en Excel 2013, para su análisis correspondiente. Los datos serán analizados mediante estadística descriptiva con medias, desviación estándar, para variables cuantitativas y frecuencias absolutas y relativas. Para la inferencia estadística se calculará ORP (razón de momios de la prevalencia) a través de Chi cuadrada con un valor de $p < 0.05$ e IC_{95%}.

7. Logística

7.1 Recursos Humanos

Investigador principal: Concepción de la idea, elaboración del protocolo, análisis de la información y elaboración del escrito final.

Investigadores asociados: Elaboración del protocolo, recolección de los datos, análisis de la información y elaboración del escrito final.

7.2 Recursos Materiales

Concepto	Cantidad	Costo
Búsqueda de Bibliografía		
Equipo de cómputo.	1	2,000.00
Software para procesar datos.	1	600.00
Impresora	1	1000
Lapiceros	30	150
Hojas de papel bond	30	60
Memoria USB	1	220
Total		4030

7.3 Recursos financieros

A cargo del Tesista. El presente estudio se realizará con los recursos disponibles en la UCI del HOSPITAL REGIONAL DE PUEBLA ISSSTE, por lo que no requiere de financiamiento externo y no implica un costo adicional para la unidad.

7.4 Cronograma de actividades

7.4.1 Grafica de Gantt

Mes	ABRIL 2020	MAYO 2020	JUNIO 2020	JULIO 2020	AGOSTO 2020	SEPTIEMBRE 2020	OCTUBRE 2020	NOVIEMBRE 2020	DICIEMBRE 2020	SEPTIEMBRE- DICIEMBRE 2020
Delimitación del tema										
Revisión de la literatura										
Elaboración del protocolo										
Solicitud de Autorización Comisión local HRP ISSSTE										
Reclutamiento										
Captura de datos										
Análisis estadístico										
Elaboración de tesis										
Publicación de artículo										

8. Bioética

ASPECTOS ÉTICOS

El presente estudio se apega a las consideraciones formuladas en la declaración de Helsinki (y su modificación de Fortaleza, Brasil, 2013) para los trabajos de investigación biomédica en sujetos humanos, la cual establece que el protocolo de investigación debe ser sometido a consideración, comentario, guía y aprobación por un comité de ética en investigación antes de comenzar el estudio. El comité debe ser independiente del investigador o de otra influencia indebida. Debe considerar la ley y las reglamentaciones del país o países donde se realice la investigación, así como también considerar las normas y estándares internacionales en materia de investigación y no permitir reducir o eliminar cualquiera de las protecciones de los sujetos establecidas en esta declaración. El comité debe tener el derecho de monitorear los estudios en curso. El investigador debe proporcionar la información monitoreada al comité, especialmente aquella que se refiera a efectos adversos y serios. No se puede cambiar un protocolo sin la consideración y aprobación del comité. Además, se apega a las consideraciones formuladas en la Investigación para la Salud de la Ley General de Salud de los Estados Unidos Mexicanos y al Instructivo para la Operación de la Comisión de Investigación Científica y de los Comités Locales de Investigación del Instituto Mexicano del Seguro Social.

Resumen de la Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial.

En investigación médica en seres humanos, la preocupación por el bienestar de los seres humanos debe tener siempre primacía sobre los intereses de la ciencia y de la sociedad. En la investigación médica, es deber del médico proteger la vida, la salud,

la intimidad y la dignidad del ser humano. La investigación médica en seres humanos debe conformarse con los principios científicos generalmente aceptados y debe apoyarse en un profundo conocimiento de la bibliografía científica, en otras fuentes de información pertinentes, así como en experimentos de laboratorio correctamente realizados y en animales, cuando sea oportuno. El protocolo de la investigación debe hacer referencia siempre a las consideraciones éticas que fueran del caso y debe indicar que se han observado los principios enunciados en esta Declaración.

La investigación médica en seres humanos debe ser llevada a cabo sólo por personas científicamente calificadas y bajo la supervisión de un médico clínicamente competente. La responsabilidad de los seres humanos debe recaer siempre en una persona con capacitación médica y nunca en los participantes en la investigación, aunque hayan otorgado su consentimiento. Para tomar parte en un proyecto de investigación, los individuos deben ser participantes voluntarios e informados. Siempre debe respetarse el derecho de los participantes en la investigación a proteger su integridad.

Deben tomarse toda clase de precauciones para resguardar la intimidad de los individuos, la confidencialidad de la información del paciente y para reducir al mínimo las consecuencias de la investigación sobre su integridad física y mental y su personalidad adecuada acerca de los objetivos, métodos, fuentes de financiamiento, posibles conflictos de intereses, afiliaciones institucionales del investigador, beneficios calculados, riesgos previsibles e incomodidades derivadas del experimento. La persona debe ser informada del derecho de participar o no en la investigación y de retirar su consentimiento en cualquier momento, sin exponerse a represalias. Después de asegurarse de que el individuo ha comprendido la información, el médico debe

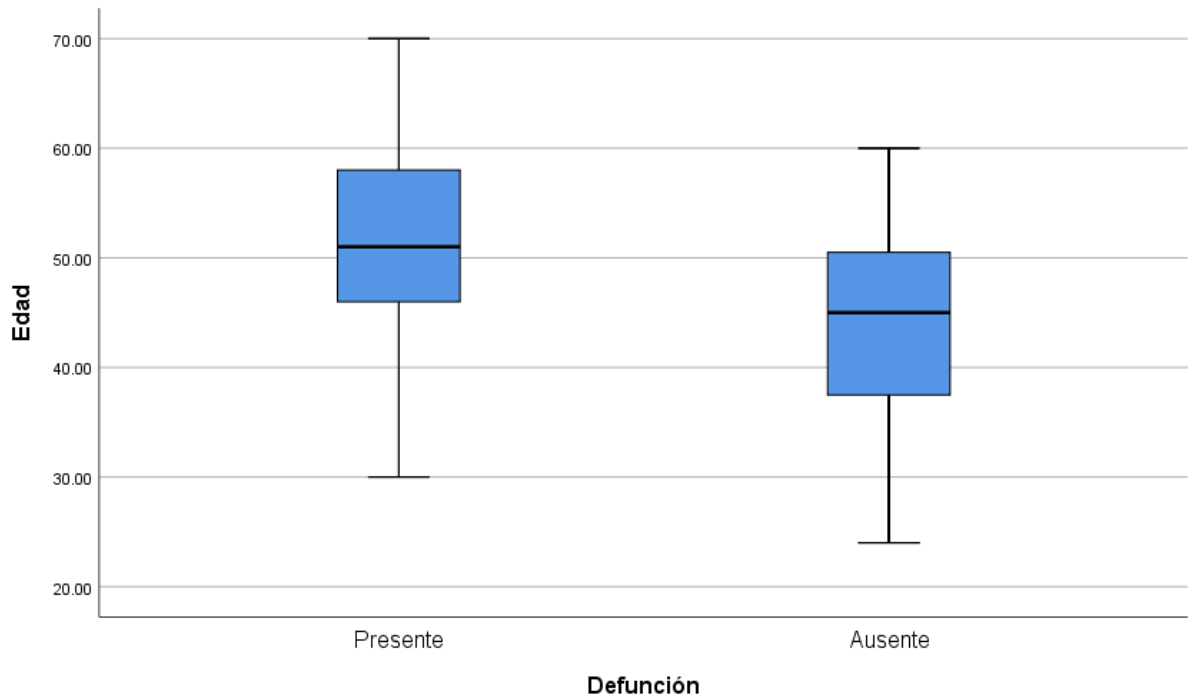
obtener entonces, preferiblemente por escrito, el consentimiento informado y voluntario de la persona. Si el consentimiento no se puede obtener por escrito, el proceso para lograrlo debe ser documentado y atestiguado formalmente. Cuando la persona sea legalmente incapaz o inhábil física o mentalmente de otorgar consentimiento, o menor de edad, el investigador debe obtener el consentimiento informado del representante legal y de acuerdo con la ley vigente. Estos grupos no deben ser incluidos en la investigación a menos que ésta sea necesaria para promover la salud de la población representada y esta investigación no pueda realizarse en personas legalmente capaces.

Debido a que la toma de muestras de sangre es un procedimiento de rutina en la UCI, no se considera necesario contar con el consentimiento informado por escrito.

9. RESULTADOS

Fueron seleccionados 50 expedientes que cumplieron los criterios de selección de acuerdo al tamaño de muestra, de los cuales la mortalidad observada fue en la edad media de 50.4 ± 10.9 años. Como se observa en la figura 1.

Figura 1. Edad media de los pacientes sometidos a ventilación mecánica con liberación de presión de las vías respiratorias con y sin defunción.



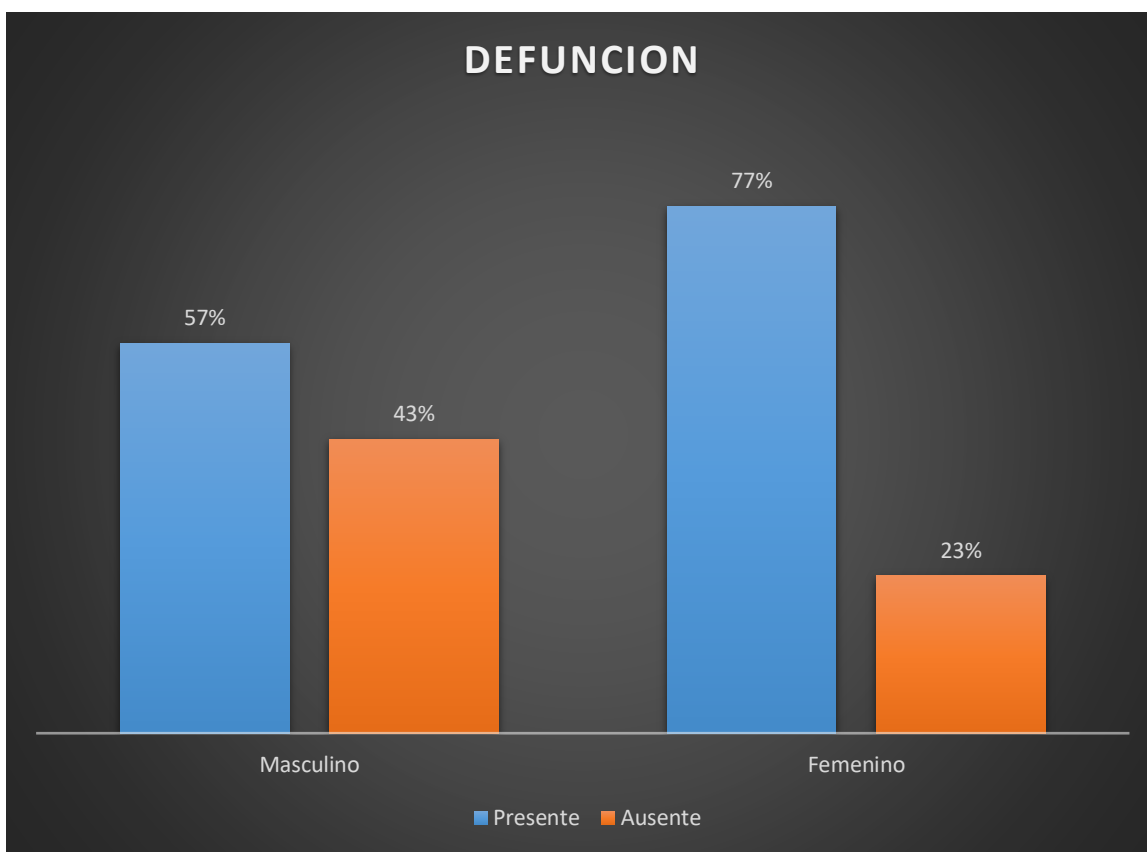
Fuente: Hospital Regional de Puebla (ISSSTE).

Con defunción: 50.4 ± 10.9 años.

Sin defunción: 43.5 ± 10.6 años.

El género de los pacientes del estudio con presencia de defunción, fue el masculino con 21 (57%) y el femenino con 10 (77%), como se muestra en la gráfica 1.

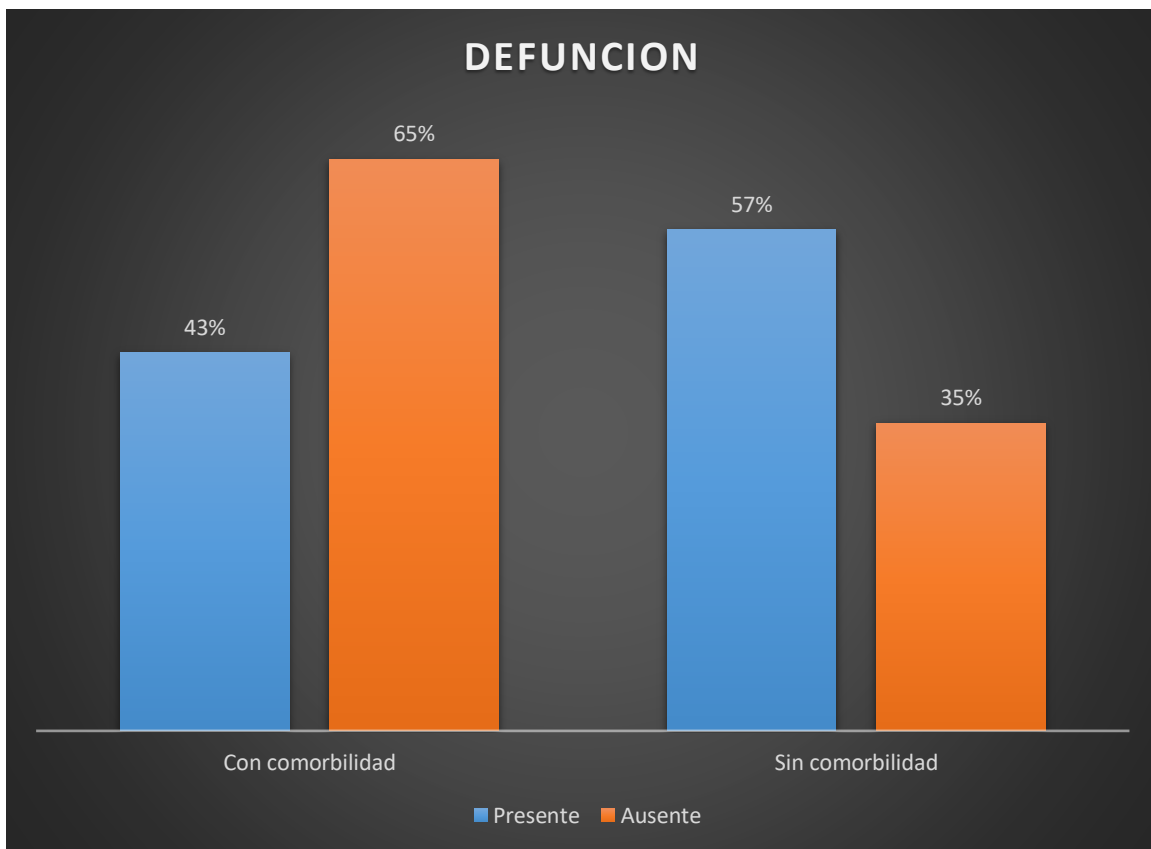
Gráfica 1. Género de los pacientes sometidos a ventilación mecánica con liberación de presión de las vías respiratorias con y sin defunción.



Fuente: Hospital Regional de Puebla (ISSSTE).

La comorbilidad de los pacientes del estudio con presencia de defunción con comorbilidad fueron 3 (43%) y sin comorbilidad fueron 28 (65%), como se muestra en la gráfica 2.

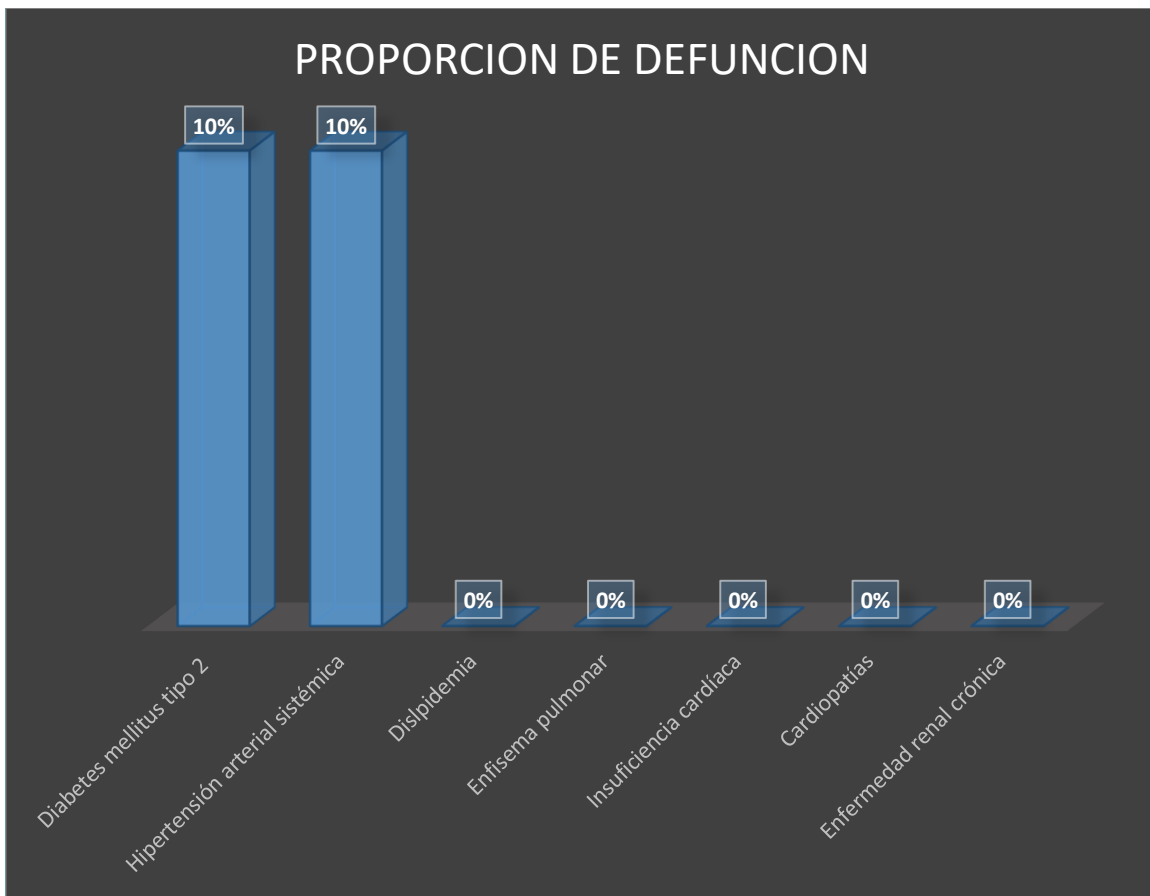
Gráfica 2. Comorbilidad de los pacientes sometidos a ventilación mecánica con liberación de presión de las vías respiratorias con y sin defunción.



Fuente: Hospital Regional de Puebla (ISSSTE).

El diagnóstico de la comorbilidad de los pacientes del estudio con presencia de defunción, con diabetes mellitus 2 con (43%) y cifras similares con hipertensión arterial sistémica, como se muestra en la gráfica 3.

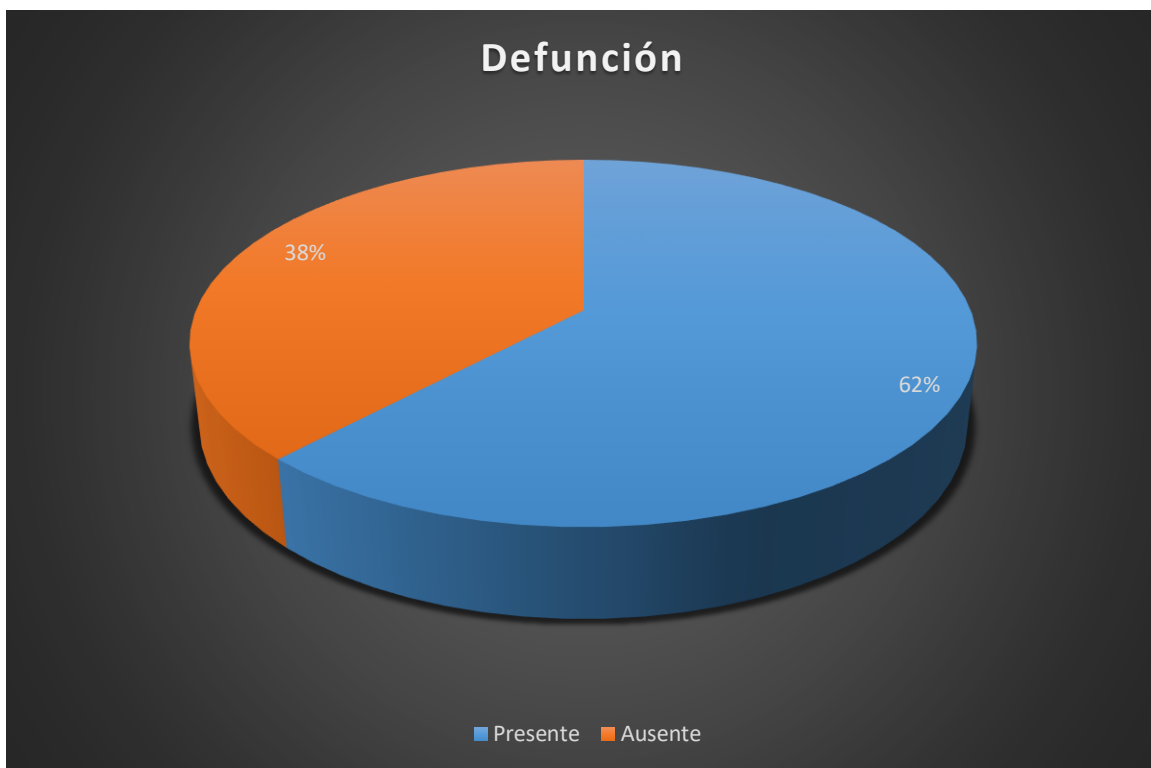
Gráfica 3. Diagnóstico de la comorbilidad de los pacientes sometidos a ventilación mecánica con liberación de presión de las vías respiratorias con defunción.



Fuente: Hospital Regional de Puebla (ISSSTE).

La frecuencia de defunción observada en esta cohorte de pacientes sometidos a ventilación mecánica con liberación de presión de las vías respiratorias fue de 62%. Como se señala en la gráfica 4.

Gráfica 4. Porcentaje de defunción de pacientes sometidos a ventilación mecánica con liberación de presión de las vías respiratorias.



Fuente: Hospital Regional de Puebla (ISSSTE).

10. Discusión

En este estudio de 65 expedientes fueron 50 los que cumplieron el criterio de selección, observando que la mortalidad fue observada en sujetos de mayor edad, siendo su promedio de 50 años y de menor mortalidad aquellos con promedio de 43 años; a diferencia de hace un año donde la tasa de letalidad de la enfermedad entre las personas de más de 80 años quintuplicaba el promedio mundial. (Actualización de la estrategia frente a la COVID-19, 14 de abril de 2020). Como resultado, en la mayoría de los países de Europa occidental, únicamente el 5% de las personas fallecidas poseían edades inferiores a los 60 años. Sin embargo, en muchos países de América Latina como Brasil, Colombia o Costa Rica, la proporción de personas menores de 60 años que han muerto por causas relacionadas a la COVID-19 supera el 20% del total de las defunciones. (Fantin, R., Brenes-Camacho, G., & Barboza-Solís, C. 2021).

El género de los pacientes del estudio con mayor defunción, fue el femenino con 10 (77%), contrario a investigaciones en México donde la mayoría de los pacientes son hombres y la mortalidad llega a ser un 80% en los pacientes con soporte ventilatorio mecánico. (CONACYT, México. Estado actual de la epidemia de COVID 19, 2021).

En comparación con la frecuencia de defunción observada en esta cohorte de pacientes sometidos a ventilación mecánica con liberación de presión de las vías respiratorias que fue de 62%.

Otro estudio donde se incluyeron un total de 12,018 adultos con ventilación mecánica con COVID-19, la edad media fue de 60 años (rango intercuartílico 50–69; rango 18–108 años), y 7971 (66.3%) eran hombres, el cual difiere de nuestra investigación. (Hospital mortality in mechanically ventilated COVID-19 patients in Mexico. Intensive Care Med. 2020)

La comorbilidad de los pacientes en este estudio con presencia de defunción, fue 43%, menor a otros pacientes con defunción, como en estudios de Díaz Pinzón, evidenció que la comorbilidad que presentó mayor número de fallecidos fue hipertensión arterial con 5.861 casos, siendo más vulnerable el rango entre 70-79 años de edad, la siguiente comorbilidad es diabetes mellitus con 3.589 casos, el rango más vulnerable ubicado entre 60-69 años y enfermedades respiratorias con 2.280 casos. (Díaz Pinzón, J. E. (2020)).

Que, en nuestro estudio con presencia de defunción, fue con diabetes mellitus 2 con (43%) y cifras similares con hipertensión arterial sistémica, sin observarse EPOC o presencia de cardiopatías.

11. Conclusión

Los resultados muestran una proporción de defunción de los pacientes sometidos a ventilación mecánica con liberación de presión de las vías respiratorias del 68%. La comorbilidad reportada en este grupo de pacientes fue hipertensión arterial y diabetes mellitus tipo 2, ya que la edad media fue de 50 años, que no pertenece al grupo del Adulto Mayor donde se reporta mayor comorbilidad.

El uso de ventilación mecánica asociada a la insuficiencia respiratoria hipoxémica aguda, la complicación más común en pacientes con COVID-19 críticamente enfermos, define una población de alto riesgo que requiere una consideración específica de los resultados y las prácticas de tratamiento; donde el empleo de diversos medicamentos no ha logrado reducir la mortalidad en pacientes severamente críticos. Sin embargo, en este estudio se ha mostrado menor edad en los pacientes intubados y menor comorbilidad que otras poblaciones, además del empleo de ventilación mecánica con liberación de presión de las vías respiratorias, la cual puede ser útil en el estado actual de la tercera ola cuyo promedio de edad de los hospitalizados se encuentra entre 40 y 50 años.

12. Bibliografía

1. Clinical Review & Education. (02 de 06 de 2020). Obtenido de The Medical Letter on Drugs and Therapeutics.: <https://jamanetwork.com/>
2. Laure-Anne Teuwen, V. G. (2020). COVID-19: the vasculature unleashed. Nature reviews | Immunology.
3. Döring, F. R. (2016). Curvas y bucles en ventilacion mecanica. Drager Medical , 6-47.
4. David A. Berlin, M. R. (2020). Severe Covid-19. The new england journal of medicine, 1-10.
5. Enrique Monares Zepeda, Carlos Alfredo Galindo Martín, (2016). 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. Medigraphic.
6. Gregory Olson, M., & Andrew M. Davis, M. M. (2020). Diagnosis and Treatment of Adults With Community-Acquired Pneumonia Gregory Olson, MD; Andrew M. Davis, MD, MPH. JAMA Clinical Guidelines Synopsis, E1.
7. J. Swindin, C. S. (2020). Airway pressure release ventilation. Elsevier, 80-88.
8. Jean-Michel Arnal, C. R. (1-179). Monitoring Mechanical Ventilation Using Ventilator Waveforms. Cleveland, OH, USA: Springer.

9. Joseph L. Nates, M. M., Mark Nunnally, M. F., Ruth Kleinpell, P. R., Sandralee Blosser, M. F., Jonathan Goldner, D. F., Barbara Birriel, M. C.-B., . . . Diane Byrum. (2016). ICU Admission, Discharge, and Triage Guidelines: A Framework to Enhance Clinical Operations, Development of Institutional Policies, and Further Research. *Critical Medical Care*, 1553-1602.
10. Kacmarek, E. M.-C. (2016). Should airway pressure release ventilation be the primary mode in ARDS. *Respiratory Care*, Vol 61 No. 6.
11. Manu L. N. G. Malbrain, N. V.-J.-B.-L. (2018). Principles of fluid management Open Access and stewardship in septic shock: it is time to consider the four D's and the four phases of fluid therapy. Malbrain et al. *Ann. Intensive Care* , 1-16.
12. Maximilian Ackermann, M. S. (2020). Pulmonary Vascular Endothelialitis, Thrombosis, and Angiogenesis in Covid-19. *The new england journal of medicine*, 1-9.
13. Nicolas Vabret, G. J. (2020). Immunology of COVID-19: Current State of the Science. *immunity*, 1-32.
14. Quan-Xin Long, X.-J. T.-L.-J.-L.-J.-F.-J.-M. (2020). Clinical and immunological assessment of asymptomatic SARS-CoV-2 infections. *Nature Medicine*.
15. Ramos Gomez Luis A., B. V. (2012). *Fundamentos de la ventilacion meanica*. Barcelona : Marge Medica Books.
16. Yaseen M. Arabi, R. F. (2020). Critical care management of adults with community-acquired severe respiratory viral infection. *Intensive Care Med*.

17. Yongfang Zhou, X. J. (2017). Early Application of airway pressure release ventilation may reduce the duration of mechanical ventilation in acute respiratory syndrome. *Intensive Care Med* , 43: 1648-1659.
18. Actualización de la estrategia frente a la COVID-19, 14 de abril de 2020. Organización Mundial de la Salud. https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/covid-strategy-update-14april2020_es.pdf?sfvrsn=86c0929d_10.
19. Fantin, R., Brenes-Camacho, G., & Barboza-Solís, C. (2021). Defunciones por COVID-19: distribución por edad y universalidad de la cobertura médica en 22 países [COVID-19 deaths: Distribution by age and universal medical coverage in 22 countries/Mortes por COVID-19: distribuição por idade e universalidade da cobertura médica em 22 países]. *Revista panamericana de salud pública = Pan American journal of public health*, 45, e42. <https://doi.org/10.26633/RPSP.2021.42>
20. CONACYT, México. Estado actual de la epidemia de COVID 19 Tablero México – CONACYT. Julio 2021. Disponible en: www.conacyt.com
21. Hospital mortality in mechanically ventilated COVID-19 patients in Mexico. *Intensive Care Med* (2020) 46:2086–2088 <https://doi.org/10.1007/s00134-020-06256-3>

22. Díaz Pinzón, J. E. (2020). Comorbilidades de los fallecidos por COVID-19 según el grupo etario en Colombia . Revista Repertorio De Medicina Y Cirugía, 117–121. Recuperado a partir de <https://revistas.fucsalud.edu.co/index.php/repertorio/article/view/1130>

23. Anexos

Instrumento de recolección

ID		
EDAD	años	
SEXO	Femenino	Masculino
COMORBILIDAD	Ausente	Presente
DIAGNÓSTICO DE COMORBILIDAD		
DEFUNCIÓN	Ausente	Presente
APRV	Ausente	Presente