

# MEDICINA CRÍTICA

COLEGIO MEXICANO DE MEDICINA CRÍTICA, A.C.



**COMMEC**  
Colegio Mexicano  
de Medicina Crítica, A.C.

**MAYO-JUNIO, 2020      VOLUMEN 34, NÚMERO 3**

## **EDITORIAL**

COVID-19 Physiopathology

## **TEMAS DE INVESTIGACIÓN**

Fracción de eyección del ventrículo izquierdo  
y proteína C reactiva como pronóstico  
de mortalidad en cardiomiopatía séptica

Ultrasonido Doppler con contraste para el  
diagnóstico de cortocircuito de derecha a izquierda:  
revisión sistemática y metaanálisis

Eficiencia del análisis gasométrico arterial y venoso como  
predictor de la mortalidad en pacientes con choque séptico:  
estudio de cohorte prolectivo

Psicosis del personal de salud  
en tiempos de COVID-19

## **CASO CLÍNICO**

Importancia de los estudios de anatomía  
patológica en COVID-19

Indizada e incluida en:

Medigraphic: Literatura Biomédica · PERIODICA: Índice de Revistas Latinoamericanas en Ciencias, UNAM · LATINDEX: Sistema Regional de Información en Línea para Revistas Científicas de América Latina, el Caribe, España y Portugal · Biblioteca Virtual en Salud (BVS, Brasil) · Universitätsbibliothek Regensburg, Alemania · Biblioteca de la Universidad Federal de Sao Paulo, Brasil · Biblioteca del Instituto de Investigaciones Biomédicas, UNAM · Biblioteca del Instituto de Biotecnología, UNAM · Biblioteca de la Universidad Norte de Paraná, Brasil · Biblioteca Médica Estatal del Ministerio de Patrimonio y Cultura, Italia · Universidad de Laussane, Suiza · Fundación Ginebrina para la Formación y la Investigación Médica, Suiza · Asociación Italiana de Bibliotecas (AIB) · Google Académico · ScELO.



## **Convocatoria Trabajos libres Modalidad única en Videopóster 2020 XLVII Congreso COMMEC Modalidad Virtual**

### **Bases para el envío del resumen por publicar en Medicina Crítica**

Los trabajos se enviarán con letra estilo Arial 12 puntos, interlineado de 1.0, en una sola página tamaño carta, márgenes de 2 cm

#### **Deberá tener los siguientes componentes:**

1. Título del trabajo.
2. Autor, (es) nombre completo del (los) autor (es) (máximo cinco autores). Escribir primero nombre seguido por los apellidos paterno y materno, hospital o institución donde se efectuó el trabajo.
3. La extensión máxima será de 200 palabras (sin incluir el título ni el nombre de los autores).
4. Tanto para los trabajos prospectivos como retrospectivos se deberá incluir: introducción, objetivo, material y métodos, resultados y discusión.
5. No se incluyen referencias bibliográficas en el resumen.
6. No debe contener ningún logotipo institucional, imagen o figura alguna.

El trabajo que no se apegue a las bases no será aceptado.

Los artículos deberán enviarse a través del editor en línea disponible en:

**<https://revision.medigraphic.com/commec>**

El médico encargado de presentar el trabajo libre deberá estar inscrito en el congreso.

Los autores de trabajos aceptados que no los presenten durante el congreso, no obtendrán sus constancias o diplomas, éstas se entregarán al término de la discusión, ya que se podría poner en riesgo la futura aceptación de sus trabajos libres en las actividades científicas del Colegio Mexicano de Medicina Crítica, A. C.

**La recepción de los trabajos queda abierta a partir de la aparición de la presente convocatoria que se cerrará a las 14:00 horas del día 16 de octubre del año en curso, sin prórroga alguna y sin excepciones.**

**Todos los trabajos se presentarán en formato de video póster, con una duración de siete minutos en la fecha y hora indicados.**

# MEDICINA CRÍTICA

COLEGIO MEXICANO DE MEDICINA CRÍTICA, A.C.

Antes Revista de la Asociación Mexicana de Medicina Crítica y Terapia Intensiva

Órgano Oficial del Colegio Mexicano de Medicina Crítica, A. C.  
(antes Asociación Mexicana de Medicina Crítica y Terapia Intensiva, A. C.)

*Official Journal of the Mexican College of Critical Care Medicine, A. C.*  
(former Mexican Association of Critical and Intensive Care Medicine, A. C.)

## Cuerpo Editorial

### Editor en Jefe

Dr. José J. Elizalde González

### Comité Editorial Nacional

Dr. Armando Vázquez Rangel	Dr. Raúl Carrillo Esper
Dr. Carlos Eduardo Chávez Pérez	Dr. Raúl Soriano Orozco
Dr. César Cruz Lozano	Dr. Ricardo Martínez Zubieta
Dr. Celso Montoya González	Dr. Ignacio Morales Camporredondo
Acad. Dr. Jesús Carlos Briones Garduño	Dra. María Chacón Gómez
Dr. Guillermo Castorena Arellano	Dra. María del Rosario Muñoz Ramírez
Dr. Héctor Javier Alfaro Rodríguez	Dra. Ma. Natalia Gómez González
Acad. Dr. Manuel Antonio Díaz De León Ponce	Dr. Sylvio Ñamendys
Dr. Juan Gerardo Esponda Prado	Dr. Javier Ramírez Acosta
Dra. Vanessa Fuchs Tarlovsky	Dr. Eduardo Rivero Sigarroa
Dra. Carmen M. Hernández Cárdenas	Dr. Víctor Manuel Sánchez Nava
Dr. José Antonio Hernández Pacheco	Dr. Luis Albrecht Septién Stute
Dr. José de Jesús Zaragoza Galván	Dr. Jesús Zúñiga Sedano
Dr. José Salvador Martínez Cano	Dr. Fernando Molinar Ramos
Dr. Jesús Martínez Sánchez	Dra. Janet Silvia Aguirre Sánchez
Dr. Julio César Mijangos Méndez	Dr. Juan Pablo Vázquez Mathieu
Dr. Marco Antonio Montes de Oca Sandoval	Dr. Otoniel Toledo Salinas
Dr. Miguel Ángel Nares Tórices	Dra. Braulia Aurelia Martínez Díaz
Dr. Pablo Álvarez Maldonado	

### Comité Internacional

Dr. Alejandro Arroliga (USA)	Dr. Néstor Raimondi (Argentina)
Dr. Luis Blanch (España)	Dr. Jorge Sinclair Ávila (Panamá)
Dr. Andrés Esteban (España)	Dr. Sebastián Ugarte Ubierno (Chile)
Dr. Jorge Luis Hidalgo (Belice)	Dr. Joseph Varon (USA)
Dr. Edgar Jiménez (USA)	Dr. José Antonio Viruez Soto (Bolivia)
Dr. José Ángel Llorente (España)	Dr. Jhon Jairo Botello Jaimes (Colombia)
Dr. Alfredo Matos Adames (Panamá)	



Colegio Mexicano de Medicina Crítica, A.C.

## Consejo Directivo 2019-2020

### Presidente

Dr. Jorge Rosendo Sánchez Medina

### Vicepresidente

Dr. Julio César Mijangos Méndez

### Primer Secretario Propietario

Dr. José de Jesús Zaragoza Galván

### Primer Secretario Suplente

Dr. Jorge Pérez Figueroa

### Segundo Secretario Propietario

Dr. José Antonio Luviano García

### Segundo Secretario Suplente

Dr. José Manuel Lomelí Terán

### Tesorero

Dr. Enrique Monares Zepeda

### Subtesorero

Dr. Javier Hernández Galván

### Comisiones

---

#### Comisión de Gestión y Calidad

Dra. Ivette Yolanda Alférez Jiménez

#### Comisión de Educación

Dr. Alfredo Sierra Unzueta  
Dr. Jean Paul Vázquez Mathieu

#### Comisión de Relaciones Internacionales

Dr. Guillermo Castorena Arellano

#### Comisión Editorial

Dr. José J. Elizalde González

#### Comisión de Ética

Dr. Ignacio Morales Camporredondo

#### Comisión de Honor y Justicia

Dr. Ricardo Martínez Zubieta

#### Comisión de Planificación

Dr. Ulises W. Cerón Díaz

#### Comisión de Página Web y Medios Electrónicos

Dr. José J. Zaragoza Galván  
Dr. José Miguel Gómez

#### Comisión de Credenciales / Membresías

Coordinador: Dr. Ulises W. Cerón Díaz  
Dr. Manuel Poblano Morales  
Dr. Juan Pablo Vázquez Mathieu  
Dr. Alberto Gutiérrez García  
Dr. Gustavo Méndez Martínez

#### Comisión de Filiales

Dr. Ángel Carlos Bassols Ricardez

Revista **Medicina Crítica**: Publicación bimestral, un volumen al año. Derechos de traducción, características tipográficas y reproducción (incluso por medios electrónicos) reservados conforme a la Ley en los países signatarios de la Convención Panamericana y la Internacional de Derechos de Autor. Todos los derechos reservados. *Copyright* © Colegio Mexicano de Medicina Crítica, A.C. La propiedad intelectual de los artículos firmados, así como la de sus fotografías e ilustraciones son propiedad del Colegio. **Enviar manuscritos a: Dr. José J. Elizalde González**, Editor en Jefe, Cincinnati # 40 Desp. 201, Col. Nochebuena, 03720, Ciudad de México. E-mail: revista@commec.org.mx, Reserva de Derechos de Autor Núm. 04-2016-101119141500-102, ISSN 2448-8909, ambos otorgados por el Instituto Nacional del Derecho de Autor, Certificado de Licitud de Título y Contenido en trámite, Publicación periódica. Registro Postal en trámite. Arte, diseño, composición tipográfica, pre-prensa, impresión y distribución por **Graphimedic, SA de CV**. Tels: 55 85-89-85-27 al 31. E-mail: [graphimedic@medigraphic.com](mailto:graphimedic@medigraphic.com) Impreso en México, *Printed in Mexico*.

Suscripciones: En México, \$ 1,575.00. En el extranjero, \$ 75.00 USD

[www.medigraphic.com/medicinacritica](http://www.medigraphic.com/medicinacritica)

## EDITORIAL / EDITORIAL / EDITORIAL

### 173 COVID-19 Physiopathology

Fisiopatología del COVID-19

*Fisiopatologia do COVID-19*

José Javier Elizalde González

## TEMAS DE INVESTIGACIÓN / RESEARCH WORKS / OS TEMAS DE INVESTIGAÇÃO

### 176 Fracción de eyección del ventrículo izquierdo y proteína C reactiva como pronóstico de mortalidad en cardiomiopatía séptica

Low filling pressures and decreased ejection fraction and C-reactive protein as a prognosis of mortality in septic cardiomyopathy

*FEVE e proteína C reactiva como previsão de mortalidade na cardiomiopatía séptica*

Elvia Martínez Larrazabal, Martín Mendoza Rodríguez, José Alfredo Cortés Munguía, Edilberto Aarón Padilla Sandoval

### 184 Ultrasonido Doppler con contraste para el diagnóstico de cortocircuito de derecha a izquierda: revisión sistemática y metaanálisis

Contrast Doppler ultrasound for diagnosis of right to left shunt: systematic review and metanalysis

*Ultrassom Doppler de contraste para diagnóstico de curto-circuito da direita para a esquerda: revisão sistemática e metanálise*

Miguel Felipe González Trasviña, Ulises Wilfrido Cerón Díaz, Saúl Antonio Villagrana Márquez

**194 Eficiencia del análisis gasométrico arterial y venoso como predictor de la mortalidad en pacientes con choque séptico: estudio de cohorte prolectivo**

Efficiency of blood gas analysis as mortality predictor on septic shock patients: prolective cohort study

*Eficiência da gasometria arterial e venosa como preditor de mortalidade em pacientes em choque séptico: estudo de coorte prolectivo*

Óscar Emilio Palacios-Calderón, Jorge Eliel Monter-Vigueras, Janet Silvia Aguirre-Sánchez, Juvenal Franco-Granillo, Gilberto Camarena-Alejo, Alfredo Aisa-Álvarez

**200 Psicosis del personal de salud en tiempos de COVID-19**

Psychosis of health care personnel in times of COVID-19

*Psicose do pessoal de saúde no tempo de COVID-19*

Jesús Salvador Sánchez Díaz, Karla Gabriela Peniche Moguel, Gerardo Rivera Solís, Eduardo Alberto González Escudero, Enrique Antonio Martínez Rodríguez, Enrique Monares Zepeda, María Verónica Calyeca Sánchez

**CASO CLÍNICO / CLINICAL CASE / CASO CLÍNICO**

**204 Importancia de los estudios de anatomía patológica en COVID-19**

Pathological anatomic studies importance in COVID-19

*Importância dos estudos de anatomia patológica em COVID-19*

Alfredo Ávila Toscano, Ángel Carlos Bassols, José J Elizalde González



## COVID-19 Physiopathology

Fisiopatología del COVID-19

*Fisiopatologia do COVID-19*

José Javier Elizalde González\*

In any clinical situation physiopathology is of paramount importance in critical care. The disease caused by the new virus SARS-CoV-2, imposes important challenges and requires an understanding of the pathophysiological mechanisms involved in it as a means to design better management and life support protocols. This process is currently under construction, but progress has been made, which is summarized below.

The final path of severe COVID-19 pneumonia is like that of many other serious medical conditions: ARDS, whose classical pathophysiological hallmarks are neutrophil-mediated inflammation, excessive transmigration and activation of leukocytes and platelets, increased activation of coagulation pathways and enhanced permeability through the thin alveolar-capillary membrane, with three different overlapping stages, one exudative, defined by diffuse alveolar damage with a severe inflammation process, cell death, loss of surfactant, alveolar edema, decreased pulmonary compliance and gas exchange impairment. Some time later the proliferative phase is added with the resolution of the pulmonary edema and regeneration of damaged tissue by proliferation and phenotypic changes in type II alveolar cells, myofibroblasts and fibroblasts, and new matrix deposition. In the absence of recovery, this may progress to a fibrotic stage, characterized by diffuse fibrosis and irreversible change of lung architecture.

The linking of final microbial products and/or cell injury-associated endogenous molecules (danger-associated molecular patterns or DAMPS) to certain recognition receptors (Toll-like receptors or TLR) on lung epithelial cells and alveolar macrophages, as well as neutrophil extracellular traps (NETs) formed by releasing DNA dying neutrophils, the highly cytotoxic extracellular histones and granular proteins (myeloperoxidase and neutrophil elastase) through the amplification of pulmonary and systemic inflammation have been identified in this complex lung immune response.

There are five different known stages in the new coronavirus life cycle in the human lower respiratory tract: attachment, penetration, biosynthesis, maturation and release. Once viruses bind to host human angioten-

sin converting enzyme 2 functional receptors (hACE2), (attachment), they enter host cells through endocytosis or membrane fusion mechanisms (penetration). Once viral contents are released inside the host cells, viral RNA material enters the nucleus for replication. Viral mRNA is used to make viral proteins (biosynthesis). Then, new viral particles are made (maturation) and released. Coronaviruses consist of four structural proteins: Spike (S), membrane (M), envelop (E) and nucleocapsid (N). At the same time spike is composed of a transmembrane trimetric glycoprotein protruding from the viral surface, which determines the characteristic diversity of coronaviruses and host tropism. Meanwhile spike comprises two functional subunits: S1 subunit is responsible for binding to the host cell receptor and S2 subunit specialized in the fusion of the viral and cellular membranes.

It is known that hACE2 expression is specially high at the lung level (particularly at the apical side of its epithelial cells in the alveolar wall, as well as at the vascular endothelial cells (EC) and innate lymphoid cells (ILC2 and ILC3), heart, ileum, kidney and bladder.

Following the binding process, the spike protein undergoes a protease cleavage that activates it for membrane fusion via irreversible, conformational changes. A unique characteristic to SARS-CoV-2 among the rest of coronaviruses is the existence of a furin cleavage site («RPPA» sequence) at the S1/S2 site, making this virus very pathogenic because the ubiquitous expression of furin. In this way the alveolar epithelial cells are easily destroyed in spite of airway innate immunity response mediated by the alveolar macrophages (AM), the epithelial cells themselves and the dendritic cells (DCs) arranged in a sandwich fashion from the alveolar space to the basal membrane.

After antigen presentation via DCs and AM, the T cell responses are initiated; virus-infected apoptotic epithelial cells can be phagocytized by DCs and AM, which leads to antigen presentation to T cells. In the other hand, other target for SARS-CoV-2, as specific intercellular adhesion molecule-3-grabbing nonintegrin, can help the virus to directly infect DCs and AM.

These antigen presenting cells get their way to the draining lymph nodes to present viral antigens to the T cells. Certain cells as CD4+ and CD8+ T play a critical role. CD4+ T cells activate B cells to promote the production of virus-specific antibodies, while CD8+ T cells

\* Editor, INCMNSZ



can definitely kill viral infected cells but also contribute to lung injury.

The more severe cases have increased plasma concentrations of proinflammatory cytokines, including interleukin (IL)-6, IL-10, granulocyte-colony stimulating factor (G-CSF), monocyte chemoattractant protein 1 (MCP1), macrophage inflammatory protein (MIP)1 $\alpha$ , tumor necrosis factor (TNF)- $\alpha$  and an activation and eventual exhaustion of CD4+ and CD8+ T cells, probably related with clinical disease progression. Virus infected lung epithelial cells produce IL-8 (in addition to IL-6), a well-known chemoattractant for neutrophils and T cells. Infiltration of a large number of inflammatory cells has been observed in the lungs from severe COVID-19 patients.

The granulocyte-macrophage colony-stimulating factor (GM-CSF) production by T cells in response to viral infection helps to differentiate innate immune cells and augment T cell function, but in other hand it can initiate a huge tissue damage. Circulating monocytes respond to GM-CSF released by these pathological T cells: the CD14+CD16+ inflammatory monocyte subsets, with a high expression of IL-6, which accelerate the progression of systemic inflammatory response.

From the vascular side, we find the endothelium whose complex function besides maintaining vascular integrity includes between others promotion of vasodilation, fibrinolysis, and anti-aggregation and that presents different EC phenotypes. Because endothelium plays a significant role in thrombotic regulation, hypercoagulable profiles seen in severe diseases likely indicate significant active SARS-CoV-2 endothelial injury. As said, the abundant EC also express hACE2. Increased microvascular permeability as a result of the endothelial injury can facilitate pulmonary interstitial and systemic viral invasion. It has been suggested a role for an EC subtype as a antigen-presenting cell and a putative function in immune surveillance against respiratory pathogens.

Some patients develop an inadequate and extremely severe inflammatory response to SARS-CoV-2 with progressive diffuse lung damage, resulting from an increased pulmonary vascular permeability, leading to interstitial edema, and eventually endotheliitis, activation of coagulation pathways with potential development of disseminated intravascular coagulation (DIC) and deregulated and overwhelming inflammatory cell infiltration. Parallel to the key role of ECs in ARDS associated to different etiologies, ECs play a central role in the pathogenesis of ARDS and multiorgan failure in patients affected by the new virus.

Microvascular leakage and pulmonary edema in patients in severe pneumonic forms of COVID-19 are a multidimensional problema; in first place, the SARS-CoV-2 can directly infect ECs, producing a type of en-

dothelitis with cell dysfunction, lysis and death. Second, to enter cells, SARS-CoV-2 binds to the hACE2 receptor, which impairs the activity of ACE2 indirectly activating the kallikrein-bradykinin pathway, and increasing microvascular permeability. Third, recruited activated neutrophils, produce diverse histotoxic mediators as reactive oxygen species (ROS). Fourth, immune cells, inflammatory cytokines and vasoactive molecules lead to a direct enhanced EC contractility with the loosening of inter-endothelial junctions, pulling ECs apart and forming some inter-endothelial gaps. Fifth, the cytokines IL-1 $\beta$  and TNF activate glucuronidases that degrade the glycocalyx but also upregulate hyaluronic acid synthase 2, leading to increased deposition of hyaluronic acid in the extracellular matrix and promoting with this fluid retention. Together, these mechanisms lead to increased vascular permeability, vascular leakage and interstitial edema.

Severe COVID-19 pneumonia abnormally activates coagulation pathways with coagulations problems and the potential development of DIC. This is also related to EC activation and dysfunction because the disruption of vascular integrity and EC death leads to exposure of the highly thrombogenic basement membrane, resulting in the pathological activation of the clotting cascade. Additionally, IL-1 $\beta$  and TNF activated ECs initiate coagulation by expressing P-selectin, von Willebrand factor and fibrinogen, to which platelets bind. In turn, ECs release trophic cytokines that further increase platelet production. Platelets also release Vascular Endothelial Cell Growth Factor (VEGF), which triggers ECs to upregulate the expression of tissue factor, the leading activator of the coagulation system. The body reaction are aimed at dissolving the fibrin-rich blood clots, explaining the D-dimers elevation and poor outcome of this patients. As a result of the DIC and clogging/congestion of the small capillaries by inflammatory cells, as well as possible thrombosis in larger vessels, further lung tissue ischaemia and dysfunction occurs.

An exuberant inflammatory response named as cytokine storm as been described in COVID-19 with high levels of cytokines that amplify the destructive process by leading to further EC dysfunction, DIC, inflammation and vasodilation of the pulmonary capillary bed. This results in ARDS and ultimately multiorgan failure and death. EC dysfunction and activation likely co-determine this uncontrolled immune response. This is because ECs promote inflammation by expressing leukocyte adhesion molecules, thereby facilitating the accumulation and extravasation of leukocytes, including neutrophils, which enhance tissue damage and recruiting lymphocytes away from the blood with a secondary lymphopenia.

Possibly the denudation of the pulmonary vasculature could lead to activation of the complement system,



promoting the accumulation of neutrophils and pro-inflammatory monocytes that enhance the cytokine storm. At this point, the damaged pulmonary vascular endothelium no longer offers a natural barrier against viral spread from the primary infection site.

We know various common mediators of pulmonary vasoconstriction in different forms of pulmonary hypertension including oxidative stress, increased PASM (pulmonary arterial smooth muscle cells)  $Ca^{2+}$  sensitivity, elevated  $Ca^{2+}$ , PKCB-induced mitoROS (protein kinase C beta type induced mitochondrial reactive oxygen species) generation and simply hypoxemia, probably associated with a desregulated signaling the drive for hypoxemic vasoconstriction seldom get lost in these patients who show abnormal pulmonary vascular dilation and increased perfusion surrounding areas of CT lung opacity leading to V/Q mismatch and hypoxemia not responding to PEEP.

If all these findings translate in a common ARDS or not is yet under discussion; but if so, it constitutes a kind of dual simultaneous intrapulmonary (direct) ARDS, with an initial insult to the alveolar epithelium, with ground glass and consolidation of lung tissue as normally oc-

curs in viral pneumonia, followed shortly after by another severe one to the vast pulmonary vascular endothelium, as typically we thought it occurs in extrapulmonary (indirect) ARDS, say for sepsis, with interstitial edema and alveolar collapse, which is probably in line with the different functional phenotypes recently described as H and L (1 and 2) and with the ARDS hyperinflammatory subphenotype described by Calfee et al some years ago, and characterized by high plasmatic inflammatory biomarkers, higher vasopressors needs, lower  $HCO_3^-$  concentrations (hypoperfusion), more frequent sepsis, higher mortality and less ventilator and multiple organ failure (MOF) free days.

Great emphasis is being placed around the world on better understanding the pathophysiology of COVID-19 and to the extent that this could be successful, regardless of the advancement of science, we will surely be able to have better targeted therapies while pursuing the race for the development of a future vaccine.

*Correspondence:*

**José J. Elizalde González, M.D.**

**E-mail:** [jjeg@unam.mx](mailto:jjeg@unam.mx)



# Fracción de eyección del ventrículo izquierdo y proteína C reactiva como pronóstico de mortalidad en cardiomiopatía séptica

Low filling pressures and decreased ejection fraction and C-reactive protein as a prognosis of mortality in septic cardiomyopathy  
*FEVE e proteína C reactiva como previsão de mortalidade na cardiomiopatía séptica*

Elvia Martínez Larrazabal,\* Martín Mendoza Rodríguez,‡ José Alfredo Cortés Munguía,‡ Edilberto Aarón Padilla Sandoval§

## RESUMEN

**Introducción:** La sepsis es una afección que comúnmente se encuentra en la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) y presenta costos significativos, tanto económicos como humanos. La miocardiopatía séptica es un fenómeno conocido pero poco diagnosticado, la cual se desarrolla en 60% de los pacientes y se caracteriza por la presencia de dilatación del ventrículo izquierdo con presiones de llenado normales o bajas y disminución de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI). Es reversible y se normaliza dentro de los siete a 10 días del inicio, teniendo un impacto negativo en la supervivencia del paciente.

**Objetivo:** Evaluar si la relación de la FEVI y la proteína C reactiva funcionan como pronóstico de mortalidad en pacientes con cardiomiopatía séptica.

**Material y métodos:** Se realizó un estudio observacional, descriptivo, prospectivo y multicéntrico en pacientes con sepsis que hayan sido ingresados a la UCI a las 24 horas y a los siete días de estancia. Se analizaron variables como proteína C reactiva (PCR), FEVI, edad y género. La finalidad fue correlacionar si la disminución de la FEVI y niveles de elevados de proteína C reactiva son útiles para el pronóstico de cardiomiopatía séptica.

**Resultados:** Se estudiaron a 76 pacientes; de este número, se incluyeron 53 pacientes, excluyendo 14, quienes fallecieron, y nueve, que se dieron de alta antes de los siete días. La distribución por género fue de 61.3% para hombres y de 38.7% para mujeres; la edad promedio fue de 48 años. Se observó que en aquellos pacientes con una FEVI a las 24 horas  $\geq 49.5\%$  se mostró una mayor supervivencia a corto plazo (siete días). Hubo una correlación moderada entre la PCR a las 24 horas y FEVI a las 24 horas. Los valores a los siete días mostraron una correlación alta, y finalmente, los valores de FEVI mostraron la mayor correlación con los valores de PCR, ambos a los siete días.

**Conclusiones:** Durante el estudio, se observó que el valor promedio de PCR a las 24 horas es moderadamente significativo, con una especificidad de 50% para pronóstico de mortalidad. Una FEVI de  $< 49.5\%$  tiene una sensibilidad de 89.5% y una especificidad de 85.7% para el pronóstico de mortalidad a los siete días, con un coeficiente de determinación entre PCR y FEVI a los siete días de 57%, lo que indica que el aumento de la PCR explica la disminución de la FEVI a los siete días.

**Palabras clave:** Sepsis, miocardiopatía séptica, FEVI, proteína C reactiva.

## ABSTRACT

**Introduction:** Sepsis is a common condition found in the Intensive Care Unit (ICU) with significant costs, both economic and human. Septic cardiomyopathy is a known but poorly diagnosed phenomenon, which develops in 60% of patients and is characterized by the presence of left ventricular dilation with normal or low filling pressures and decreased ejection fraction (LVEF). It is reversible, and normalizes within seven to 10 days of onset, having a negative impact on patient survival.

**Objective:** To evaluate the relationship of LVEF and C-Reactive Protein as a prognosis of mortality in septic cardiomyopathy.

**Material and methods:** A prospective descriptive, multicenter observational study was conducted in septic patients admitted to the ICU at 24 hours and seven days after their stay. Variables such as C-reactive protein (CRP), left ventricular ejection fraction (LVEF), age and gender were analyzed. The purpose was to correlate that the decrease in LVEF and elevated levels of C-reactive protein are useful for the prognosis of septic cardiomyopathy.

**Results:** 76 patients were studied, a total of 53 patients were included, excluding 14 who died and 9 who were discharged before seven days. The distribution by gender was 61.3% men and 38.7% women, the average age was 48 years.

It is observed that depending on the time, those patients with a LVEF at 24 hours  $\geq 49.5\%$  show greater short-term survival (seven days). There was a moderate correlation between CRP at 24 hours and LVEF at 24 hours. The values at seven days show a high correlation and finally the LVEF values show the highest correlation with the CRP values, both at seven days.

**Conclusions:** During the study it was observed that the average value of CRP at 24 hours is moderately significant with a specificity of 50% for mortality prognosis. An LVEF of  $< 49.5\%$  has a sensitivity of 89.5% and a specificity of 85.7% for seven-day mortality prognosis, with a coefficient of determination between CRP and LVEF at seven days of 57% indicating that the increase in CRP explains the decrease in LVEF at seven days.

**Keywords:** Sepsis, septic cardiomyopathy, LVEF, C-reactive protein.

## RESUMO

**Introdução:** A sepsé é uma condição comum encontrada na Unidade de Terapia Intensiva (UTI) com custos significativos, tanto financeiros quanto humanos. A cardiomiopatía séptica é um fenômeno bem conhecido, mas pouco diagnosticado, que se desenvolve em 60% dos pacientes e é caracterizada pela presença de dilatação do ventrículo esquerdo com pressões de enchimento normais ou baixas e diminuição da fração de ejeção (FEVE). É reversível e normaliza dentro de 7 a 10 dias após o início, tendo um impacto negativo na sobrevida do paciente.

**Objetivo:** Avaliar a relação da FEVE e da proteína C reativa como prognóstico de mortalidade na cardiomiopatía séptica.

**Material e métodos:** Estudo prospectivo, multicêntrico, observacional, descritivo, realizado em pacientes sépticos internados na UTI às 24 horas e aos 7 dias de internação. Foram analisadas variáveis como proteína C-reativa (PCR), fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE), idade e sexo. O objetivo foi correlacionar que a diminuição da FEVE e os níveis elevados de proteína C-reativa são úteis para o prognóstico da cardiomiopatía séptica.

**Resultados:** foram estudados 76 pacientes, um total de 53 pacientes foram incluídos, excluindo 14 que morreram e 9 que receberam alta antes de 7 dias. A distribuição por gênero foi de 61.3% homens e 38.7% mulheres, com idade média de 48 anos. Observa-se que, em função do tempo, aqueles pacientes com FEVE de 24 horas  $\geq 49.5\%$  apresentam maior sobrevida no curto prazo (7 dias). Houve uma correlação moderada entre a PCR de 24 horas e a FEVE de 24 horas. Os valores em 7 dias mostram uma alta correlação e, finalmente, os valores da FEVE mostram a maior correlação com os valores de PCR, ambos em 7 dias.

**Conclusões:** Durante o estudo, observou-se que o valor médio da PCR em 24 horas é moderadamente significativo, com especificidade de 50% para prognóstico de mortalidade. A FEVE  $< 49.5\%$  apresenta sensibilidade de 89.5% e especificidade de 85.7% para prognóstico de mortalidade aos 7 dias, com coeficiente de determinação entre PCR e FEVE aos 7 dias de 57%, indicando que o aumento da PCR explica a diminuição da FEVE aos 7 dias.

**Palavras-chave:** Sepsé, cardiomiopatía séptica, FEVE, proteína C reativa.

## INTRODUCCIÓN

La sepsis es una afección comúnmente encontrada en la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI), cuyos costos son significativos, tanto económicos como humanos. Específicamente, la disfunción miocárdica en la sepsis es un fenómeno bien conocido pero poco comprendido para el diagnóstico de cardiomiopatía séptica. La infla-

\* Médico residente del segundo año de Medicina Crítica, Hospital General «La Villa», SSCDMX.

‡ Médico Especialista, Unidad de Cuidados Intensivos, Hospital General «La Villa», SSCDMX.

§ Médico Especialista, Unidad de Cuidados Intensivos, Hospital General Balbuena, SSCDMX.

mación es la consecuencia de la respuesta del organismo frente a cualquier tipo de agresión. Esta respuesta puede ser de tipo local, con mayor o menor intensidad. El desarrollo del proceso inflamatorio es similar, independientemente de su causa: se trata de una respuesta de nuestro organismo que trata de frenar los daños producidos por una agresión interna o externa, y que se inicia por la liberación de determinadas citocinas en el lugar de la agresión, que posteriormente pondrán en marcha el proceso que conocemos como «respuesta de fase aguda».<sup>1</sup>

La cuantificación directa de proteínas producidas durante los fenómenos de fase aguda es un método más fidedigno y confiable. En este sentido, la proteína C reactiva (PCR) es la más difundida y la más accesible para el clínico. El concepto de que la PCR es también un mediador directo de diversos procesos patológicos, el cual ha demostrado que los niveles séricos son elevados de PCR (aún dentro de los parámetros considerados como normales), predice el desarrollo de futuros eventos miocárdicos.<sup>1</sup>

La miocardiopatía séptica puede desarrollarse en pacientes con sepsis y choque séptico, lo que complica el curso de su enfermedad. Al respecto, hay informes de que puede desarrollarse en casi 60% de los pacientes sépticos.<sup>2</sup> Se sabe que es un proceso multifactorial que involucra interacciones complejas entre el huésped y los factores patógenos, aunque una comprensión completa del proceso de la enfermedad es difícil de alcanzar. Las implicaciones pronósticas de los hallazgos ecocardiográficos y de biomarcadores están excluidas por los datos contradictorios de la literatura existente.<sup>3</sup> No existen criterios diagnósticos formales para la cardiomiopatía séptica, la cual se caracteriza por la presencia de dilatación del ventrículo izquierdo con presiones de llenado normales o bajas y disminución de la fracción de eyección. Característicamente, el síndrome tiene un carácter reversible, el cual comienza a normalizarse dentro de los siete a 10 días del inicio.<sup>2</sup>

La PCR está codificada en el cromosoma 1 y se sintetiza fundamentalmente en los hepatocitos, como un reactante de fase aguda y en respuesta al estímulo de la IL-6, favorecido por la IL-1.<sup>4,5</sup> Ésta juega un papel fundamentalmente defensivo, tanto por lo que respecta a su interacción con microorganismos como por lo que respecta a su interacción con células apoptóticas o necróticas, favoreciendo su eliminación. No obstante, en situaciones en las que existen células parcialmente dañadas o isquémicas, la PCR puede aumentar el daño tisular (no en células normales) a través de su activación parcial del complemento, como ocurre en las células isquémicas tras un infarto agudo al miocardio (IAM). Por este motivo, la PCR ejerce un papel doble: defensivo o perjudicial, dependiendo de la situación de nuestros tejidos.<sup>4</sup>

Después de una agresión tisular (infección), la primera citocina en elevarse en plasma es el TNF- $\alpha$ , que tiene su pico a los 90 minutos del inicio, mientras que la IL-6 lo tiene a las tres horas; no obstante, estas citocinas vuelven a su concentración normal rápidamente (seis y ocho horas, respectivamente), razón por la que su ventana temporal de uso clínico es muy corta en situaciones hiperagudas. Por su parte, la respuesta de la PCR es más lenta, pues tarda 12 a 24 horas en llegar al pico, 20 a 72 horas para estabilizarse, y se mantiene elevada durante tres a siete días. Estas grandes diferencias en las cinéticas de citocinas y biomarcadores deben tenerse en cuenta en el momento de evaluar su utilidad clínica y su posible significado en diferentes entidades clínicas.<sup>4</sup>

La falla hemodinámica es un hecho dominante en el choque séptico, por lo tanto, la ecocardiografía tiene su mayor aplicación en el manejo de la cama del paciente con esta condición. Debido a que la hipovolemia significativa es común cuando hay choque séptico, una resucitación inicial con volumen no debe ser retardada en espera de una ecocardiografía. El intensivista recibe al paciente en la UCI con algún grado de resucitación con volumen previamente, entonces la pregunta llega en el mismo momento en que se debe recibir más resucitación con volumen, vasopresores o soporte inotrópico. En esta situación, la ecografía es una herramienta ideal para una rápida evaluación del paciente séptico y permite la identificación de hipovolemia, disfunción sistólica y diastólica del ventrículo izquierdo y disfunción del ventrículo derecho.<sup>6</sup>

La ecocardiografía transtorácica convencional (TTE, por sus siglas en inglés) ha informado sobre mediciones volumétricas en la cardiomiopatía séptica, como la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) y el acortamiento fraccional, pero se ven afectadas por cambios en la precarga y la postcarga del ventrículo izquierdo, y esto probablemente explica las diferentes conclusiones alcanzadas en estudios anteriores sobre los cambios en volúmenes ventriculares que se producen en el choque séptico y su importancia pronóstica.<sup>7,8</sup>

La disfunción sistólica del ventrículo izquierdo (VI) ha sido la disfunción más estudiada e informada en la literatura y, a pesar de la reducción de la contractilidad miocárdica en 100% de los casos de sepsis grave, 20 estudios estiman que sólo entre 20 y 60% de los pacientes con choque séptico ha disminuido la FEVI en los primeros tres días de tratamiento, con un retorno gradual al valor de referencia alrededor del décimo día desde el inicio de la sepsis entre los sobrevivientes.<sup>3,9-11</sup>

La evaluación de la función sistólica durante la sepsis puede ser una tarea compleja y desafiante, la cual puede llevar a que la depresión del miocardio no se

identifique fácilmente o a que la FEVI se sobreestime, dependiendo del momento en que se evalúe.<sup>3</sup> Debido a que la contractilidad miocárdica se reduce invariablemente en la sepsis, la FEVI termina reflejando el equilibrio entre la precarga y la postcarga; de esta manera, a pesar de la reducción del volumen intravascular que afecta directamente aún más la función miocárdica, la vasodilatación arterial, al reducir la postcarga, puede enmascarar temporalmente la depresión miocárdica y permitir la preservación de la función sistólica del VI, es decir, sobreestimarse a pesar de la contractilidad intrínseca gravemente comprometida, mientras que la corrección de la vasoplegia por la reanimación por volumen y el uso de vasopresores revelan el déficit contráctil.<sup>3,10,11</sup>

La fracción de eyección del ventrículo izquierdo se determinó a partir del volumen diastólico final del VI y del volumen sistólico final utilizando la siguiente fórmula estándar:<sup>8,11,12</sup>

$$FEVI = \frac{[(\text{volumen diastólico final}) - (\text{volumen sistólico final})]}{\text{volumen diastólico final}}$$

La disfunción sistólica del ventrículo izquierdo es definida como FEVI de 35% o menos.

FEVI levemente deprimida: 45-50%.

FEVI moderadamente deprimida: 35-44%.

FEVI severamente deprimida: < 35%.

## MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó un estudio observacional, descriptivo, prospectivo y multicéntrico, el cual se realizó mediante la toma de biomarcadores, tales como la proteína C reactiva y la medición de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo a las 24 horas y a los siete días de estancia, en pacientes con diagnóstico de sepsis atendidos en las Unidades de Cuidados Intensivos de los Hospitales de la Secretaría de Salud de la Ciudad de México (Hospital General «La Villa», Hospital General Balbuena y Hospital General «Dr. Rubén Leñero») de enero a junio de 2019.

Se incluyeron a todos los pacientes mayores de 18 años de edad con diagnóstico de sepsis de cualquier etiología, siendo eliminados aquellos pacientes que se trasladaran a otra unidad, solicitaran egreso voluntario o antes de los siete días de estancia y aquellos que fallecieran antes de los siete días de estancia o antes de concluir el estudio.

Se recolectó la información sobre diagnóstico de sepsis o choque séptico, medición de proteína C reactiva y fracción de eyección del ventrículo izquierdo a las 24 horas y a los siete días de estancia, así como la edad y sexo.

Se realizó un análisis descriptivo de los datos. Para tal fin, se realizó la prueba de Shapiro-Wilk con el fin de determinar el tipo de distribución de las variables cuan-

**Tabla 1: Características generales.**

Variables	Mortalidad			
	No	Sí	Total	
Edad (años)	48 (16)	46 (11)	48 (16)	
Sexo n (%)	Masculino	11 (78.6)	49 (64.5)	
	Femenino	24 (38.7)	3 (21.4)	27 (35.5)
Choque n (%)	33 (53.2)	9 (64.3)	42 (55.3)	
Estancia (días)	8 (7-14)*	2 (1-4)*	7 (4-14)	
PCR 24 horas (mg/dL)	23.7 (6.0)	29.2 (9.7)	24.7 (10.7)	
FEVI 24 horas (%)	55.5 (53.0-59.0)*	40.5 (33.0-46.0)*	55.0 (47.5-58.0)	
PCR 7 días (mg/dL)	22.9 (12.9)	NA	NA	
FEVI 7 días (%)	47.0 (34.0-61.0)	NA	NA	
Grupo diagnóstico n (%)	Médico	9 (64.3)	45 (59.2)	
	Quirúrgico	26 (41.9)	5 (35.7)	31 (40.8)
	Abdominal	25 (40.3)	8 (57.1)	33 (43.4)
Foco infeccioso n (%)	Respiratorio	18 (29.0)	5 (35.7)	23 (30.3)
	Sistema nervioso	2 (3.2)	0 (0.0)	2 (2.6)
	Tejidos blandos	10 (16.1)	1 (7.1)	11 (14.5)
	Urinario	7 (11.3)	0 (0.0)	7 (9.2)
Centro n (%)	Balbuena	21 (33.9)	4 (28.6)	25 (32.9)
	«La Villa»	30 (48.4)	7 (50.0)	37 (48.7)
	«Dr. Rubén Leñero»	11 (17.7)	3 (21.4)	14 (18.4)
Diferencias de PCR (mg/dL)	-2.2 (12.4)	NA	NA	
Diferencia de FEVI (%)	23.4 (17.3)	NA	NA	

No = Ausente; Sí = Presente; PCR: Proteína C reactiva; FEVI = Fracción de eyección del ventrículo izquierdo; NA = no aplica, ya que no todos los pacientes cuentan con las determinaciones de PCR y FEVI debido a la exclusión de pacientes por alta y mortalidad. \* = diferencia entre grupos, p < 0.05.

**Fuente:** Archivo clínico de los hospitales de la Secretaría de Salud de la Ciudad de México (Hospital General «La Villa», Hospital General Balbuena y Hospital General «Dr. Rubén Leñero»).

Tabla 2: Correlaciones entre variables.

		FEVI a las 24 horas	FEVI a los 7 días	Diferencia de FEVI
PCR a las 24 horas	Coeficiente de correlación	-0.497	-0.112	
	p	< 0.001	0.423	NS
	n	76	53	
PCR a los 7 días	Coeficiente de correlación		-0.764	
	p	NA	< 0.001	NS
	n		53	
Diferencia de PCR	Coeficiente de correlación			-0.355
	p	NS	NS	< 0.01
	n			53

PCR = proteína C reactiva; FEVI = fracción de eyección del ventrículo izquierdo; Diferencias de PCR = PCR a los 7 días-PCR a las 24 horas; Diferencia de FEVI = FEVI a los 7 días-FEVI a las 24 horas; NS = no significativa, debido a la temporalidad o colinealidad; NA = no aplica. Todos los coeficientes son Rho de Spearman.

**Fuente:** Archivo clínico de los Hospitales de la Secretaría de Salud de la Ciudad de México (Hospital General «La Villa», Hospital General Balbuena y Hospital General «Dr. Rubén Leñero»).

titativas y se dividió la muestra en supervivientes y no supervivientes, comparando las variables cuantitativas mediante la prueba t de Student o U de Mann Whitney, según la distribución normal o no normal. Las variables cualitativas se compararon mediante la prueba de  $\chi^2$  o exacta de Fisher. Se construyeron curvas *Receiver Operating Characteristics* (ROC), utilizando los valores de proteína C reactiva (PCR) y fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) como variables independientes y la mortalidad a los siete días como dependiente. Se dividió la muestra acorde con los puntos corte obtenidos en las curvas ROC generando subgrupos para la construcción de una curva Kaplan-Meier con prueba de Log-rank y se obtuvieron los coeficientes de correlación de Pearson o Rho de Spearman entre las variables de PCR, FEVI, diferencia de PCR y diferencia de FEVI, obtenida mediante la resta de dichos valores a los siete días con el valor obtenido a las 24 horas.

El proyecto fue aprobado con el folio Núm. 2060100719 por parte de Dirección de Formación, Actualización Médica e Investigación de la Secretaría de Salud de la Ciudad de México.

## RESULTADOS

Se incluyeron en el análisis 76 pacientes de manera inicial con medición de PCR y FEVI a las 24 horas. Posteriormente, para los análisis que requirieron mediciones a las 24 horas, y a los siete días se incluyeron 53 pacientes, excluyendo 14 que murieron y nueve que se dieron de alta antes de los siete días (Tabla 1).

Se observó que, en función del tiempo, aquellos pacientes con una FEVI a las 24 horas  $\geq 49.5\%$  mostraron mayor supervivencia a corto plazo (siete días) (Figura 1). Con 21 pacientes, el grupo con FEVI  $< 49.5\%$  fallecieron 12 pacientes antes de los siete días y 55 en el grupo con FEVI  $\geq 49.5\%$  (de este grupo, fallecieron dos antes de los siete días).

Finalmente, se muestran las correlaciones entre las variables PCR, FEVI y sus diferencias. Se observó una

correlación moderada positiva entre la PCR a las 24 horas y FEVI a las 24 horas, sin correlación con PCR a las 24 horas y FEVI a los siete días (Tabla 2). Los valores a los siete días mostraron una correlación negativa alta. Finalmente, las diferencias mostraron una correlación negativa baja.

Los valores de la FEVI mostraron la mayor correlación con los valores de PCR; ambos a los siete días (Figura 2).

## DISCUSIÓN

En el presente estudio, se incluyeron 76 pacientes de manera inicial con medición de PCR y FEVI a las 24 horas. Posteriormente, para los análisis que requirieron mediciones a las 24 horas y a los siete días, se incluyeron 53 pacientes, excluyendo 14 de ellos, puesto que fallecieron, o bien nueve de éstos se dieron de alta antes de los siete días.

Una vez obtenido el total, se observó que los pacientes que cumplieron con criterios de sepsis y choque séptico, el origen fue a nivel abdominal en 40.3% (n = 25), pulmonar en 29% (n = 18), tejidos blandos en 16.1% (n = 10), urinario en 11.3% (n = 7) y sistema nervioso central en 3.2% (n = 2), lo cual se correlaciona con la literatura, donde se menciona que, durante la sepsis, la producción de productos antimicrobianos en exceso y mediadores inflamatorios provoca la generación de especies reactivas de oxígeno y nitrógeno, anión superóxido (O<sub>2</sub><sup>-</sup>) y óxido nítrico (ON), los cuales causan daño tisular adyacente y una reacción inflamatoria amplificada.<sup>1,13</sup>

La producción excesiva de moléculas endógenas asociadas con lesión (DAMP) puede activar la inflamación, crear un círculo vicioso y, finalmente, facilitar la disfunción cardíaca, la falla orgánica múltiple (FOM) y la muerte.<sup>1,13</sup> Por estas razones, es importante conocer la fisiopatología de la sepsis para comprender e identificar los criterios que hacen referencia para el diagnóstico de esta patología y su importancia en la toma de decisiones para el tratamiento de estos pacientes.



En este estudio, se realizó el diagnóstico de cardiomiopatía séptica con base en la disminución de la FEVI y niveles de elevados de proteína C reactiva en todos los pacientes estudiados a los siete días de estancia en el servicio, con tasas de mortalidad en las distintas unidades hospitalarias similares, en donde se obtuvo una mortalidad de 28.6% en el Hospital General Balbuena, 50% en el Hospital General «La Villa» y 21.4% en el Hospital General «Dr. Rubén Leñero».

La cardiomiopatía inducida por sepsis se caracteriza por la presencia de dilatación del ventrículo izquierdo con presiones de llenado normales o bajas y disminución de la fracción de eyección. Característicamente, el síndrome tiene un carácter reversible, que comienza a normalizarse dentro de los siete a 10 días del inicio. Es importante destacar que la disfunción cardíaca inducida por sepsis tiene un impacto negativo en la supervivencia del paciente. No existen criterios diagnósticos formales para la cardiomiopatía séptica, ya que la incidencia de disfunción miocárdica inducida por sepsis se reporta entre 18 y 65%, y la tasa de mortalidad de 40 a 70%.<sup>13</sup> En este estudio, se encontró que la incidencia de mortalidad en la cardiomiopatía séptica es similar a la reportada en la literatura.

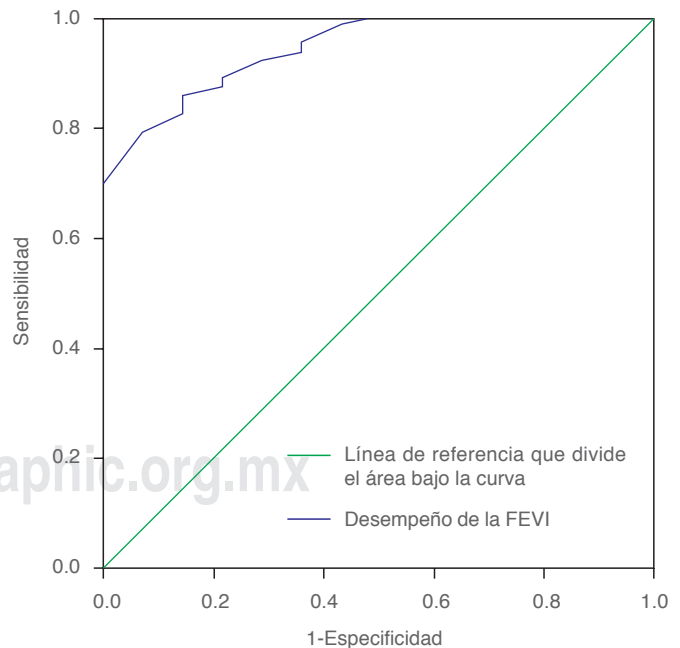
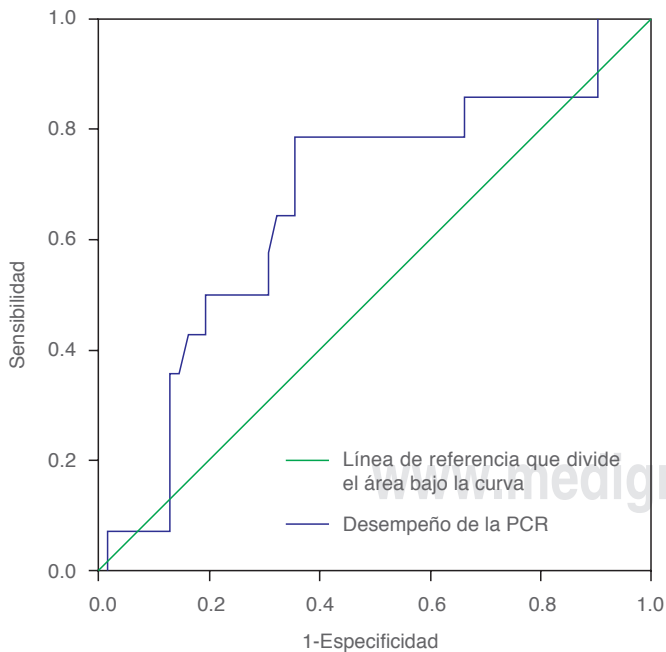
En el presente trabajo, se realizó la medición de la FEVI por método de Teicholz, obteniendo una medición de la FEVI a las 24 horas altamente significativa por este método con 94%, con un punto corte de la FEVI

de 49.5%, la cual tiene una sensibilidad de 89.5% y una especificidad de 85.7% para pronóstico de mortalidad a los siete días en cardiomiopatía séptica en los pacientes estudiados. El promedio de la medición de la FEVI a los siete días fue de 47% (34-61%). Con las mediciones anteriores, se determinó que aquellos pacientes con  $FEVI < 49.5\%$  tienen mayor riesgo de deterioro de la función sistólica del ventrículo izquierdo para el desarrollo de una cardiomiopatía séptica.

Se sabe que la disfunción sistólica del ventrículo izquierdo ha sido la disfunción más estudiada e informada en la literatura. En 20 estudios, se estima que sólo entre 20 y 60% de los pacientes con choque séptico ha disminuido la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) en los primeros tres días de tratamiento, con un retorno gradual al valor de referencia alrededor del décimo día desde el inicio de la sepsis entre los sobrevivientes.

Narváez y colaboradores informaron una incidencia de 22.8% de cardiomiopatía séptica entre los pacientes con sepsis o choque séptico, sin diferencia en la mortalidad en comparación con los pacientes con  $FEVI \geq 50\%$  y normalización de la función del ventrículo izquierdo después de la recuperación del evento agudo.<sup>3,12</sup>

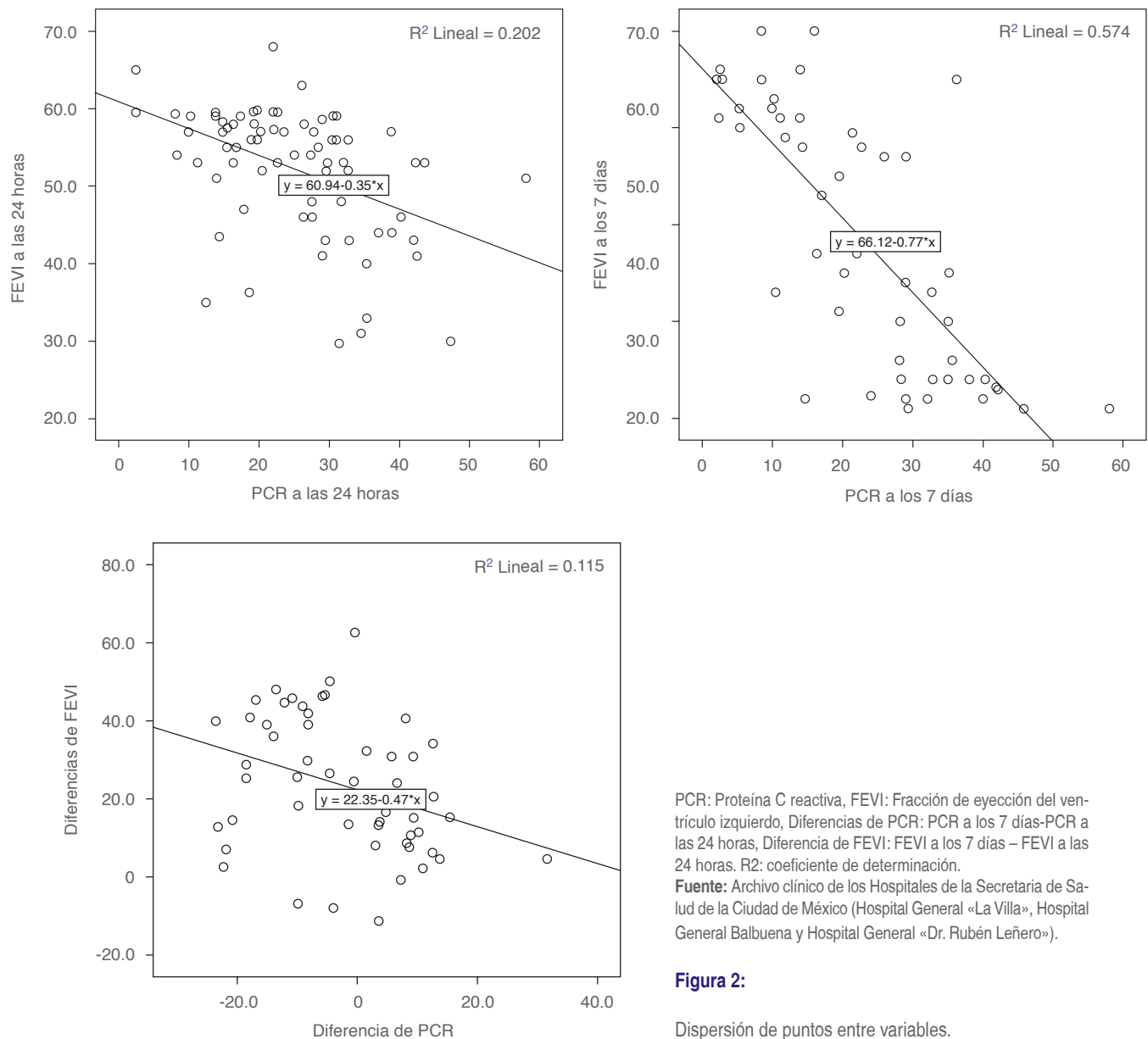
La reducción de la función contráctil del ventrículo izquierdo ocurre tempranamente en el curso del choque séptico y, con frecuencia, se resuelve completamente de siete a 10 días después de la resolución de



**Gráfico izquierdo:** PCR a las 24 horas vs mortalidad a los siete días. **Gráfico derecho:** FEVI a las 24 horas vs no mortalidad a los siete días.

**Fuente:** Archivo clínico de los hospitales de la Secretaría de Salud de la Ciudad de México (Hospital General «La Villa», Hospital General Balbuena y Hospital General «Dr. Rubén Leñero»). FEVI = fracción de eyección del ventrículo izquierdo. PCR = Proteína C reactiva.

**Figura 1:** Curvas Receiver Operating Characteristics que muestran el desempeño de la PCR y FEVI a las 24 horas como predictor de mortalidad a los siete días.



la sepsis.<sup>10</sup> La evaluación de la función sistólica del VI se basa en la medición de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo y se clasifica como severa o moderadamente dañada, normal o hiperdinámica.<sup>6</sup> Se reporta en la literatura actual que la disfunción sistólica del ventrículo izquierdo es definida como FEVI de 35% o menos; sin embargo, se considera que la FEVI de 45-50% está levemente deprimida; FEVI de 35 a 44%, moderadamente deprimida, y FEVI < 35%, severamente deprimida.<sup>11</sup> Esto es debido a que la mayoría de los artículos consultados son en población no mexicana, y se observó una variación mínima en los valores de la FEVI, debido probablemente a las comorbilidades presentadas en la población estudiada; sin embargo, sí hubo correlación en cuanto a valores <

50% de FEVI en el paciente séptico para el desarrollo de cardiomiopatía séptica que impacta en la mortalidad observada a los siete días en este estudio, por lo que es altamente recomendable la monitorización de la función cardíaca mediante la realización de mediciones seriadas de la FEVI.

En la presente investigación, se obtuvo un valor promedio de proteína C reactiva a las 24 horas en los pacientes sépticos de 23.7 mg/dL, y de 22.9 mg/dL a los siete días de estancia en UCI. El valor promedio de PCR a las 24 horas es moderadamente significativo, con una especificidad de 50% para pronóstico de mortalidad en cardiomiopatía séptica, por lo que incrementos de ésta a las 24 horas puede estar condicionada por otras causas. También se observó que la persistencia



de niveles elevados de PCR a los siete días sí se correlaciona con disminución de la FEVI, lo cual es significativo para determinar el pronóstico y mortalidad de la cardiomiopatía séptica.

Los niveles plasmáticos de PCR aumentan alrededor de 1 µg/mL a más de 500 µg/mL dentro de las 24 a 72 horas de daño tisular grave, encontrándose niveles promedio de PCR en suero de un sujeto caucásico sano de 0.8 mg/L.<sup>14</sup> Asimismo, se han reportado niveles de PCR menores de 1, de 1 a 3 y mayores de 3 mg/L, los cuales corresponden respectivamente a los niveles de riesgo cardiovascular bajo, moderado y alto.<sup>15,16</sup>

La PCR tarda de 12 a 24 horas en llegar al pico máximo, de 20 a 72 horas para estabilizarse, y se mantiene elevada durante tres a siete días. La aplicación de la PCR-us, como una herramienta útil para el manejo del riesgo, requiere el conocimiento de la distribución, las características clínicas y la magnitud del riesgo cardiovascular según los niveles séricos de esta proteína, y es importante tener en cuenta que su aplicación debe ser ajustada para la edad, la presencia de diabetes mellitus, hipertensión, dislipidemia, frecuencia de ejercicio e índice de masa corporal.<sup>5</sup>

Con base en lo anterior, los resultados obtenidos en el presente estudio, se correlacionan con la literatura; sin embargo, cabe mencionar que la PCR no es específica para cardiomiopatía séptica, por lo que habría que determinar otros factores que influyan en su incremento en todos los pacientes con diagnóstico de sepsis, ya que de ello depende su mayor especificidad.

En este trabajo, se observó que el grupo etario de los pacientes que desarrollaron cardiomiopatía séptica se mantiene entre 40 y 50 años, con una edad promedio de 48 años. En comparación con la literatura, la edad de los pacientes que desarrollaron cardiomiopatía séptica reportó un promedio de 70 ± 15 años.<sup>13</sup>

Es de hacer notar que la sepsis se presenta con mayor incidencia en la población económicamente activa; sin embargo, se sabe que la sepsis no es determinante en ningún grupo de edad y puede presentarse a cualquier edad.

En este estudio, se reportó una prevalencia de género de 61.3% para el sexo masculino y 38.7% para el sexo femenino. De igual manera, esto guarda relación con la literatura en cuanto a la prevalencia de género, pues se sabe que en poblaciones estudiadas ha reportado una incidencia de hasta 60% para el género masculino.<sup>13</sup>

Se concluyó que el valor promedio de PCR a las 24 horas en este trabajo, tiene una especificidad de 50% para pronóstico de mortalidad en cardiomiopatía séptica. Sin embargo, se encontró que una FEVI < 49.5% tuvo una sensibilidad de 89.5% y una especificidad de 85.7% para pronóstico de mortalidad a los siete días en cardiomiopatía séptica, y se obtuvo un coeficiente

de determinación entre PCR y FEVI a los siete días de 57%, lo que indica que el aumento de la PCR explica 57% de la disminución de la FEVI a los siete días, lo cual fue estadísticamente significativo.

La literatura nacional e internacional reporta que aproximadamente 50% de los pacientes presentan reducción de la FEVI.<sup>3</sup> Otros estudios han demostrado que la disfunción cardiovascular en pacientes con choque séptico aumenta la mortalidad hasta dos veces en comparación con aquellos pacientes con disfunción orgánica, pero sin una afectación cardíaca aparente. Los primeros informes reportados utilizaron ecocardiografía convencional, sugiriendo que el aumento del volumen diastólico final y la reducción de la fracción de eyección se asociaron con un mal pronóstico. La cardiomiopatía séptica puede estar presente en hasta 44% de los pacientes.<sup>7</sup>

## CONCLUSIONES

Durante el presente estudio, se observó que el valor promedio de PCR a las 24 horas es moderadamente significativo y con una especificidad de 50% para el pronóstico de mortalidad en cardiomiopatía séptica. Una FEVI de < 49.5% tiene una sensibilidad de 89.5% y una especificidad de 85.7% para el pronóstico de mortalidad a los siete días en cardiomiopatía séptica, con un coeficiente de determinación entre PCR y FEVI a los siete días de 57%, lo que indica que el aumento de la PCR explica la disminución de la FEVI a los siete días.

Es relevante mencionar que, en la actualidad, la ecocardiografía en la Medicina Crítica juega un papel importante para la vigilancia de todos nuestros pacientes, debido a que es una herramienta no invasiva, la cual es de fácil acceso y es la que nos ayuda a la toma de decisiones, aunado a la medición de biomarcadores como la proteína C reactiva, las cuales se encuentran disponibles en las unidades médicas. Cabe mencionar que el presente estudio sí obtuvo significancia, por lo que se considera una herramienta aplicable para determinar de alguna forma el pronóstico de nuestros pacientes sépticos.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Kakihana Y, Ito T, Nakahara M, Yamaguchi K, Yasuda T. Sepsis-induced myocardial dysfunction: pathophysiology and management. Review article. *Journal of Intensive Care*. 2016;4:22.
2. Tsolaki V, Makris D, Mantzaris K, Zakyntinos E. Sepsis-induced cardiomyopathy: oxidative implications in the initiation and resolution of the damage. review article. *Hindawi? Oxidative Medicine and Cellular Longevity*. 2017, Article ID 7393525.
3. Ehrman RR, Sullivan AN, Favot MJ, Sherwin RL, Reynolds CA, Abidov A, et al. Pathophysiology, echocardiographic evaluation, biomarker findings, and prognostic implications of septic cardiomyopathy: a review of the literature. *Crit Care*. 2018;22(1):112.

4. Gómez JA. *Proteína C reactiva como marcador de inflamación*. Madrid: Asociación Española de Farmacéuticos Analistas D.L. 2010.
5. Sproston NR, Ashworth JJ. Role of C-reactive protein at sites of inflammation and infection. Review article. *Front Immunol*. 2018;9:754.
6. Rincón SJ. *Ecocardiografía clínica en el paciente crítico*. México: ZarPra Ediciones; 2014.
7. Treacher D. Septic cardiomyopathy: pathophysiology and prognosis. *Signa Vitae*. 2017;13(Suppl 3):40-43.
8. Paonessa JR, Brennan T, Pimentel M, Steinhilber D, Feng M, Celi LA, et al. Hyperdynamic left ventricular ejection fraction in the intensive care unit. Research Article. *Crit Care*. 2015;19:288.
9. Da Silva CM, De Andrade MW, De Andrade GM, Lagoiro JA. From echocardiographic evaluation to biomarkers measurement: the role of myocardial dysfunction in mortality associated with sepsis. Review article. *Int J Cardiovasc Sci*. 2018;31(6):643-651.
10. Rolando G, Valenzuela EE, Avid E, Welsh S, Del Pozo J, Rizzo VA, et al. Prognostic value of ventricular diastolic dysfunction in patients with severe sepsis and septic shock. Original article. *Rev Bras Ter Intensiva*. 2015;27(4):333-339.
11. Otto C, Sitges CM. *Guía práctica de ecocardiografía*. Barcelona Spain: Elsevier Saunders; 2012, p. 440.
12. Pellikka PA, She L, Holly TA, Lin G, Varadarajan P, Pai RG, et al. Variability in ejection fraction measured by echocardiography, gated single-photon emission computed tomography, and cardiac magnetic resonance in patients with coronary artery disease and left ventricular dysfunction. *JAMA Network Open*. 2018;1(4): e181456.
13. Jeong HS, Lee TH, Bang CH, Kim J, Hong SJ. Risk factors and outcomes of sepsis-induced myocardial dysfunction and stress-induced cardiomyopathy in sepsis or septic shock? A comparative retrospective study. *Medicine*. 2018;97(13):e0263.
14. Gewurz H, Molde C, Siegel J, Fiedel B. Proteína C reactiva y la respuesta de fase aguda. *Adv Intern Med*. 1982;27:345-372.
15. Domínguez-Amorcho O, Patiño-Cuervo D. Proteína C reactiva ultrasensible (PCR-us) como marcador de riesgo de enfermedad cardiovascular. *Medicina & Laboratorio*. 2008;14(9-10):457-478.
16. Capelini F, Durazo QF. La proteína C reactiva ultrasensible, un marcador de riesgo cardiovascular. *Rev Mex Patol Clin*. 2008;55(2):55-58.

*Correspondencia:*

**Dra. Elvia Martínez Larrazabal**

Calzada San Juan de Aragón Núm. 285,  
Col. Granjas Modernas, 7460,  
Alcaldía Gustavo A Madero, Ciudad de México, México.  
Teléfono: 5543589564

**E-mail:** dra\_elvia.larrazabal@yahoo.com.mx

**Conflicto de intereses:** Ninguno.



# Ultrasonido Doppler con contraste para el diagnóstico de cortocircuito de derecha a izquierda: revisión sistemática y metaanálisis

Contrast Doppler ultrasound for diagnosis of right to left shunt: systematic review and metanalysis

Ultrassom Doppler de contraste para diagnóstico de curto-circuito da direita para a esquerda: revisão sistemática e metanálise

Miguel Felipe González Trasviña,\* Ulises Wilfrido Cerón Díaz,† Saúl Antonio Villagrana Márquez\*

## RESUMEN

**Introducción:** La comunicación de derecha a izquierda (CDI) se produce principalmente con lesiones intracardíacas, como el foramen oval permeable (FOP) y, en menor medida, a través de malformaciones arteriovenosas pulmonares (MAVP). Desde el informe inicial de Gramiak y colaboradores, la ecocardiografía con contraste ha sido el método de elección para identificar CDI, siendo el ecocardiograma transesofágico con contraste (ETE-c) actualmente el método diagnóstico ideal para CDI.

**Material y métodos:** Se realizó una revisión sistemática con el objetivo de conocer el rendimiento diagnóstico del ultrasonido Doppler contrastado (UD-c) en sus diferentes variantes (transcraneal, vertebral y carotídeo) en comparación con el ETE-c para el diagnóstico de CDI; la revisión se realizó en las bases de datos EBSCO, Elsevier, KoreaMed, Lilacs, PubMed/Medline, OVID/Cochrane Library, Scielo, SCOPUS, Web of Science y EMBASE.

**Resultados:** Se obtuvieron 33 publicaciones que cumplieran con los criterios de inclusión, aportando 36 estudios con 3,099 participantes (edad promedio de 47.1 años; 53% masculinos). De éstos, sólo se incluía un estudio sobre UD-c vertebral y un estudio sobre UD-c carotídeo, por lo que no se pudo realizar análisis estadístico de estas 2 pruebas diagnósticas. El UD-c Transcraneal fue reportado en 34 estudios, incluyendo 2,964 participantes (edad promedio de 46.8 años; 52% masculinos). Para el conjunto de estudios, se calculó una sensibilidad de 95% (IC 95% de 0.93-0.97) y especificidad de 95% (IC de 95% de 0.89-0.98); se calcularon además *likelihood ratio* (+) de 8.93 (IC de 95% de 7.17-11.0), un *likelihood ratio* (-) de 0.08 (IC de 95% de 0.05-0.12) y, al elaborar el nomograma de Bayes, infiriendo una probabilidad pretest de 30% (prevalencia de CDI en la población general), se calculó una probabilidad posttest para su respectivo *likelihood ratio* (+) de 79% (IC 0.75-0.82), y una probabilidad posttest para su respectivo *likelihood ratio* (-) de 3% (IC 0.02-0.05).

**Conclusiones:** El UD-c transcraneal es una prueba con un excelente rendimiento diagnóstico al compararse contra el ETE-c, cuenta con la desventaja de no permitir diferenciar el tipo de comunicación (intracardiaca o pulmonar). No existe suficiente evidencia para recomendar el uso de UD-c vertebral o carotídeo para el diagnóstico de CDI; sin embargo, la evidencia actual orienta hacia una superioridad del UD-c transcraneal sobre éstos.

**Palabras clave:** Ultrasonido Doppler contrastado, ecocardiograma transesofágico contrastado, ultrasonido Doppler transcraneal, cortocircuito de derecha a izquierda.

## ABSTRACT

**Introduction:** Right to left shunt (RLS) occurs mainly with intracardiac lesions such as patent foramen ovale and, to a lesser extent, through pulmonary arteriovenous malformations. Since the initial report by Gramiak et al., contrast echocardiography has been the method of choice to identify RLS. Being the Transesophageal Echocardiogram with contrast (TEE-c) currently accepted by many authors as the ideal diagnostic method of RLS.

**Material and methods:** A systematic review was carried out, with the objective of knowing the diagnostic performance of the contrast doppler ultrasound (DU-c) in its different variants (transcranial, vertebral and carotid) compared to TEE-c for the diagnosis of RLS; the review was carried out in the EBSCO, Elsevier, KoreaMed, Lilacs, PubMed/Medline, OVID/Cochrane Library, Scielo, SCOPUS, Web of Science and EMBASE databases.

**Results:** 33 publications were obtained that met the inclusion criteria, providing 36 studies with 3,099 participants (average age 47.1; 53% male). Of these, only 1 study on vertebral UD-c and 1 study on carotid UD-c were included, so it was not possible to perform statistical analysis of these 2 diagnostic tests.

Transcranial UD-c was reported in 34 studies, including 2,964 participants (average age 46.8 years, 52% male); for the set of studies, a sensitivity of 95% (95% CI of 0.93-0.97) and specificity of 95% (95% CI of 0.89-0.98) were calculated; *likelihood ratio* (+) of 8.93 (95% CI of 7.17-11.0), and a *Likelihood ratio* (-) of 0.08 (95% CI of 0.05-0.12) were also calculated, and when making Bayes' nomogram, inferring a probability Pre-Test of 30% (prevalence of CDI in general population), a post-test probability is calculated for their respective *Likelihood ratio* (+) of 79% (CI 0.75-0.82), and a post-test probability for their respective *likelihood ratio* (-) of 3% (CI 0.02-0.05).

**Conclusions:** The transcranial UD-c is a test with an excellent diagnostic performance when compared to ETE-c, it has the disadvantage of not allowing to differentiate the type of communication (intracardiac or pulmonary). There is not enough evidence to recommend the use of vertebral or carotid UD-c for the diagnosis of CDI; however, current evidence points to a superiority of transcranial UD-c over these.

**Keywords:** Contrast Doppler ultrasound, contrasted transesophageal echocardiogram, transcranial Doppler ultrasound, right to left shunt.

## RESUMO

**Introdução:** A comunicação da direita para a esquerda (CDE) ocorre principalmente com lesões intracardíacas, como forame oval permeável (FOP) e, em menor grau, por malformações arteriovenosas pulmonares (MAVP). Do relatório inicial de Gramiak et al. A ecocardiografia com contraste tem sido o método de escolha para identificar CDE. Sendo o ecocardiograma transesofágico com contraste (ETE-c) atualmente considerado o método diagnóstico ideal para CDE.

**Material e métodos:** Foi realizada uma revisão sistemática, a fim de conhecer o desempenho diagnóstico do ultrassom Doppler por contraste (UD-c) em suas diferentes variantes (transcraniana, vertebral e carotídea) em comparação ao TEE-c para o diagnóstico de CDE; a revisão foi realizada nas bases de dados EBSCO, Elsevier, KoreaMed, Lilacs, PubMed/Medline, OVID/Cochrane Library, Scielo, SCOPUS, Web of Science e EMBASE.

**Resultados:** Foram obtidas 33 publicações que atenderam aos critérios de inclusão, fornecendo 36 estudos com 3,099 participantes (idade média 47.1; 53% homens). Desses, apenas 1 estudo em UD-c vertebral e 1 em carotídeo UD-c foi incluído, portanto não foi possível realizar análise estatística desses dois testes de diagnóstico. UD-c transcraniana foi relatada em 34 estudos, incluindo 2,964 participantes (idade média de 46.8 anos, 52% do sexo masculino); para o conjunto de estudos cálculos-se uma sensibilidade de 95% (IC95% 0.93-0.97) e especificidade de 95% (IC95% 0.89-0.98); a razão de verossimilhança positiva de 8.93 (IC 95% de 7.17-11.0) e uma razão de verossimilhança negativa de 0.08 (IC 95% de 0.05-0.12) também foram calculadas e, ao elaborar o normograma de Bayes, inferir uma probabilidade Pré-teste de 30% (prevalência de CDE na população em geral), uma probabilidade pós-teste é calculada para sua respectiva razão de verossimilhança positiva de 79% (IC 0.75-0.82) e uma probabilidade pós-teste para suas respectivas probabilidade (-) de 3% (IC 0.02-0.05).

**Conclusões:** O UD-c é um teste com excelente desempenho diagnóstico quando comparado ao ETE-c, tem a desvantagem de não permitir diferenciar o tipo de comunicação (intracardiaca ou pulmonar). Não há evidências suficientes para recomendar o uso de UD-c vertebral ou carotídea para o diagnóstico de CDE; no entanto, as evidências atuais apontam para a superioridade da UD-c transcraniana em relação a elas.

**Palavras-chave:** Ultrassom Doppler contrastado, ecocardiograma transesofágico contrastado, ultrassom Doppler transcraniano, derivação da direita para a esquerda.

\* Médico residente de Medicina Crítica.

† Médico adscrito.

Unidad de Terapia Intensiva «Alberto Villazón Sahagún», Hospital Español de México.

Recepción: 30/08/2019. Aceptación: 15/10/2019.

www.medigraphic.com/medicinacritica

## INTRODUCCIÓN

La comunicación de derecha a izquierda (CDI), producida principalmente por lesiones intracardíacas, como el foramen

men oval permeable (FOP) y, en menor medida, a través de malformaciones arteriovenosas pulmonares (MAVP), se ha asociado con una variedad de procesos patológicos comunes como migraña y eventos vasculares cerebrales.<sup>1</sup>

Desde el informe inicial de Gramiak y otros,<sup>2</sup> la ecocardiografía con contraste salino ha sido el método de elección para identificar la CDI. Al agitar una pequeña cantidad de aire con soluciones, tales como solución salina a 0.9% o dextrosa a 5%, se producen microvesículas o «burbujas» que, cuando se inyectan en la circulación venosa, aparecen en el lado izquierdo del corazón únicamente cuando existe una CDI. Ésta, por tanto, se ha propuesto como un criterio de diagnóstico para identificar la derivación hacia la izquierda.

Por un lado, el ecocardiograma transesofágico (ETT) es el punto de partida habitual; sin embargo, algunos pacientes pueden requerir un ecocardiograma transesofágico con contraste (ETE-c) para la detección de CDI. Por el otro, el ultrasonido Doppler contrastado (UD-c) puede identificar CDI, pero no puede especificar su ubicación; la presencia de microvesículas en la circulación arterial de grandes vasos de cabeza y cuello (arterias carótideas, vertebrales o transcraneales) se considera diagnóstica de CDI. En general, la «aparición temprana» de microvesículas en el lado izquierdo del corazón (dentro de los tres latidos de la opacificación del corazón del lado derecho) se considera indicativa de una derivación intracardiaca, mientras que las burbujas que aparecen más tarde se consideran sugestivas de una CDI extracardiaca (pulmonar).<sup>1</sup>

La causa más común de CDI es el FOP. Éste es un componente obligado de la circulación fetal, que se cierra por fusión del *septum primum* y del *septum secundum* poco después del nacimiento. Aunque esta comunicación se cierra en la mayoría, sigue persistente en aproximadamente 30% de los individuos. Los estados de enfermedad más comúnmente asociados con FOP incluyen evento vascular cerebral criptogénico y migraña. La prevalencia de la derivación extracardiaca a través de la MAVP en la población general no está bien estudiada, y se considera que su presencia es poco frecuente,<sup>1</sup> reportándose incidencias en individuos sanos de hasta 28%, y en 5% de los casos se ha reportado MAVP y FOP simultáneamente,<sup>3</sup> asociándose más estrechamente su presencia con patologías y trastornos vasculares, como la telangiectasia hemorrágica hereditaria y la enfermedad hepática avanzada.<sup>1</sup>

Los agentes de contraste ultrasonográficos son sustancias libres de radiación que mejoran la claridad de la imagen del ultrasonido. A menudo, se utilizan para «rescatar» ecografías «técnicamente difíciles», por ejemplo, cuando la transmisión de señales del ultrasonido se ve afectada por la obesidad u otros impedimentos físicos.<sup>4</sup>

La detección de FOP mediante ETE-c es el método de elección como técnica no invasiva, cuya alta

confiabilidad ha sido demostrada mediante autopsia y cateterización cardiaca. La ETT convencional generalmente falla porque la maniobra de Valsalva, que es necesaria para crear la derivación de derecha a izquierda, conduce a una disminución en la calidad de la imagen.<sup>5</sup>

El UD-c, particularmente el ultrasonido Doppler transcraneal con contraste, se ha utilizado ampliamente para la detección de CDI, ya que es un instrumento confiable y reproducible en comparación con el ETE-c. Sin embargo, la detección de CDI está limitada por ventanas de hueso temporal insuficientes en 10 a 20% de los pacientes.<sup>6</sup> Las imágenes de ultrasonido con contraste de la arteria carótida común con maniobra de Valsalva podrían ser una herramienta de detección opcional para la detección del CDI en pacientes con ventanas óseas acústicas insuficientes.<sup>7,8</sup> De la misma manera, el UD-c vertebrobasilar también se ha considerado y comparado contra UD-c transcraneal para detectar CDI.<sup>6</sup>

## MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó una revisión sistemática, cuyo objetivo es conocer el rendimiento diagnóstico del ultrasonido Doppler contrastado (UD-c) en sus diferentes variantes (transcraneal, vertebral y carotídeo) en comparación con el ETE-c para el diagnóstico de CDI. Se incluyeron para tal fin artículos prospectivos que evaluaran el rendimiento diagnóstico del UD-c contra el ETE-c, y que reportaran los datos suficientes para poder realizar una tabla de 2 x 2 y calcular verdaderos positivos (VP), verdaderos negativos (VN), falsos positivos (FP) y falsos negativos (FN) de UD-c en relación con ETE-c. Se excluyeron estudios realizados en población pediátrica y estudios que utilizaran un método diagnóstico de comparación diferente a ETE-c.

De esta manera, se realizó una búsqueda de artículos en las bases de datos EBSCO, Elsevier, KoreaMed, Lilacs, PubMed/Medline, OVID/Cochrane Library, Scielo, SCOPUS, Web of Science y EMBASE. La búsqueda se completó en julio de 2019, sin límite inferior para la búsqueda. Los términos usados en la búsqueda fueron los siguientes: «*right-to-left shunt*» or «*right-to-left shunting*» or «*right to left shunt*» or «*right to left shunting*» and («*contrast-enhanced transcranial Doppler*» or «*contrast-enhanced vertebral Doppler*» or «*contrast-enhanced carotid Doppler*» or «*contrast-enhanced transcranial sonography*» or «*contrast-enhanced vertebral sonography*» or «*contrast-enhanced carotid sonography*» or «*contrast-enhanced transcranial*» or «*contrast-enhanced vertebral*» or «*contrast-enhanced carotid*» or «*extracranial duplex sonography*» or «*extracranial sonography*» or «*carotid artery monitoring*» or «*vertebral artery monitoring*» or «*middle cerebral artery monitoring*»).



Después de realizar la búsqueda de los términos, se analizaron las referencias de todos los estudios primarios, así como de las revisiones conocidas, para hallar los estudios citados que no se encontraron en la búsqueda inicial. No se utilizaron restricciones con respecto al idioma de publicación.

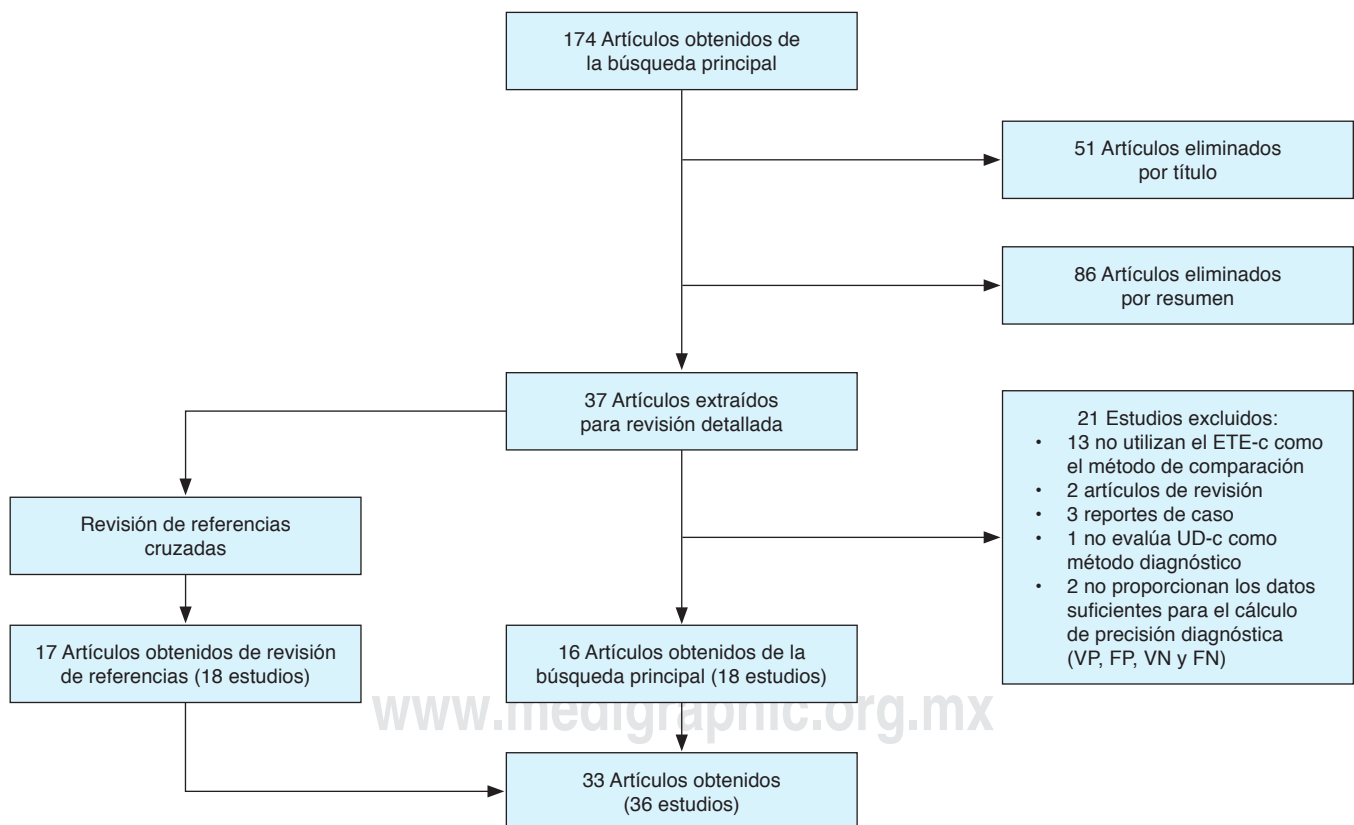
Los datos se extrajeron en una hoja de cálculo con información sobre el diseño del estudio, el tipo de UD-c empleado, el tamaño de la cohorte, la edad, el sexo, el tipo de contraste utilizado, el método de provocación y duración, el corte de microburbujas utilizado para un estudio UD-c positivo y los resultados de precisión de prueba (VP, VN, FP y FN). Se excluyeron los estudios que no utilizaran el ETE-c como estándar de oro para el diagnóstico de CDI. Dos revisores (MFGT y SAVM) evaluaron de forma independiente los artículos, y las discrepancias se resolvieron por consenso.<sup>9</sup>

Utilizando el programa RStudio® versión 1.1.463© se tabularon los VP, VN, FP y FN de cada estudio, se realizó el cálculo de sensibilidad y especificidad, y se produjo la gráfica de *forest plot* con los datos obtenidos.

Posteriormente, se construyó la curva de ROC y se calculó el área bajo la curva para interpretar el rendimiento diagnóstico de la prueba. También se calcularon las probabilidades pretest y posttest de la prueba, utilizando el nomograma de Bayes, con un punto de inicio de 30%, prevalencia promedio de foramen oval permeable (principal causa de CDI) en la población sana. Asimismo, utilizando el programa RevMan, se calculó el riesgo de sesgo de forma independiente para cada estudio según la escala para evaluación del riesgo de sesgo QUADAS II, y se graficó la totalidad de los estudios.

## RESULTADOS

Se encontraron 174 artículos según los criterios de búsqueda (al respecto, la *Figura 1* muestra el diagrama de flujo para la selección de artículos); de éstos, se eliminaron 137 por revisión de título y resumen, y los 37 artículos restantes pasaron a revisión en detalle, con revisión de estudios en referencias cuando estas sugerían posibilidad de extender la muestra de estudio. Se encontró



Se obtuvieron 174 artículos en la búsqueda inicial, de donde se descartaron 137 por revisión de título y resumen; 37 artículos fueron aprobados para revisión detallada a través de la revisión de las referencias presentes cuando el autor lo consideró apropiado. Se excluyeron 21 artículos por no cumplir con los criterios de inclusión y, de esta manera, se obtuvieron 16 artículos de la búsqueda principal para incluir en el metaanálisis. Asimismo, se incluyeron 17 artículos obtenidos por la revisión de referencias; obteniendo un total de 33 artículos, con 36 estudios realizados, incluíbles en el metaanálisis.

ETE-c = ecocardiograma transesofágico con contraste, UD-c = ultrasonido Doppler contrastado, VP = verdaderos positivos, FP = falsos positivos, VN = verdaderos negativos, FN = falsos negativos.

**Figura 1:** Flujograma de selección de estudios.

Tabla 1: Características de los estudios incluidos.

Autor y año	Método evaluado	Número de participantes	Número de masculinos (%)	Edad promedio	Tipo de contraste	Número de burbujas para considerar estudio positivo
Albert, 1997 <sup>27</sup>	Transcraneal	58	24 (41)	44	Solución gelatina	1
Belvis, 2006 <sup>10</sup>	Transcraneal	110	67 (61)	57	Solución isotónica	1
Blersch, 2002 <sup>28</sup>	Transcraneal	40	23 (57)	47	Echovist	1
Caputi, 2009 <sup>16</sup>	Transcraneal	100	41 (41)	46	Solución isotónica	5
Devuyt, 1997 <sup>11</sup>	Transcraneal	37	23 (62)	46	Solución isotónica	3
Droste, 1999 <sup>25</sup>	Transcraneal	46	20 (43)	47	Echovist	1
Droste, 1999a <sup>29</sup>	Transcraneal	54	38 (70)	44	Echovist	1
Droste, 2000 <sup>24</sup>	Transcraneal	58	30 (52)	51	Echovist	1
Droste, 2002 <sup>23</sup>	Transcraneal	64	46 (72)	47	Echovist	1
Droste, 2002a* <sup>14</sup>	Transcraneal	81	50 (62)	48	Solución isotónica	1
Droste, 2002b* <sup>14</sup>	Transcraneal	81	50 (62)	48	Echovist	1
Droste, 2004 <sup>15</sup>	Transcraneal	222	127 (57)	49	Echovist	2
Ferrarini, 2005 <sup>30</sup>	Transcraneal	25	8 (32)	40	Solución isotónica	1
González-Alujas, 2011 <sup>12</sup>	Transcraneal	134	75 (56)	46	Solución isotónica	1
Guimarães, 2005 <sup>21</sup>	Transcraneal	13	8 (61)	36	Solución isotónica	1
Hamann, 1998 <sup>13</sup>	Transcraneal	44	18 (41)	35	Echovist	10
Heckmann, 1999 <sup>31</sup>	Transcraneal	45	24 (53)	41	Echovist	5
Horner, 1997 <sup>32</sup>	Transcraneal	45	21 (47)	41	Echovist	1
Jauss, 1994 <sup>33</sup>	Transcraneal	50	37 (74)	54	Echovist	1
Job, 1994 <sup>34</sup>	Transcraneal	137	76 (55)	36	Solución gelatina	1
Karnik, 1992 <sup>35</sup>	Transcraneal	36	20 (56)	61	Solución gelatina	1
Klötzsch, 1994 <sup>36</sup>	Transcraneal	111	77 (69)	59	Solución isotónica	1
Komar, 2014 <sup>19</sup>	Transcraneal	420	160 (38)	35	Solución isotónica	1
Komatsu, 2017 <sup>‡20</sup>	Transcraneal	112	85 (76)	59	Solución isotónica	1
Komatsu, 2017 <sup>‡20</sup>	Vertebral	112	85 (76)	59	Solución isotónica	1
Maffè, 2010 <sup>18</sup>	Transcraneal	75	28 (37)	28	Solución isotónica	1
Mangiafico, 2009 <sup>26</sup>	Transcraneal	286	128 (45)	35	Solución isotónica	1
Nemec, 1991 <sup>37</sup>	Transcraneal	32	14 (44)	50	Solución isotónica	1
Nygren, 1998 <sup>§38</sup>	Transcraneal	21	14 (67)	56	Solución gelatina	1
Nygren, 1998 <sup>§38</sup>	Carotídeo	23	16 (70)	56	Solución gelatina	1
Orzan, 2010 <sup>39</sup>	Transcraneal	68	38 (56)	49	Solución isotónica	1
Sastry, 2009 <sup>40</sup>	Transcraneal	39	18 (46)	39	Solución isotónica	15
Souteryrand, 2006 <sup>41</sup>	Transcraneal	107	67 (63)	56	Solución isotónica	1
Stendel, 2000 <sup>17</sup>	Transcraneal	92	47 (51)	51	Echovist	1
Veketasubramanian, 1993 <sup>42</sup>	Transcraneal	49	27 (55)	62	Solución isotónica	1
Zito, 2009 <sup>22</sup>	Transcraneal	72	33 (46)	49	Solución isotónica	1

\*Se realizó en el mismo estudio evaluación de UD-c transcraneal con dos medios de contraste diferentes, ambos comparados con ETE-c de forma independiente. †Se realizó en el mismo estudio evaluación de UD-c transcraneal y vertebral, ambos comparados contra ETE-c de forma independiente. ‡ Se realizó en el mismo estudio evaluación de UD-c transcraneal y carotídeo, ambos comparados contra ETE-c de forma independiente. NE = no especificado; UD-c = ultrasonido Doppler contrastado; ETE-c = ecocardiograma transesofágico con contraste. Maniobra de provocación Valsalva.

además con esta búsqueda un metaanálisis de Mojaddi y otros,<sup>43</sup> de donde se tomaron todas las referencias citadas que se asociaron con la evaluación de UD-c, así como de las demás revisiones asociadas con UD-c encontradas en la búsqueda original. De esta manera, se excluyeron 21 artículos de la búsqueda original por no cumplir con los criterios de inclusión para obtener 16 artículos, uno de los cuales presentaba información referente a dos estudios diferentes de UD-c transcraneal (comparación de UD-c transcraneal con diferentes métodos de contraste contra ETE-c)<sup>14</sup> y otro presentaba evaluación de forma independiente entre UD-c transcraneal contra ETE-c y UD-c vertebral contra ETE-c, obteniéndose finalmente 18 estudios que cumplían con los criterios de inclusión para el análisis estadístico.

Tras completar la revisión de los estudios obtenidos en las referencias de los trabajos de revisión asociados

con el tema, se logró la inclusión de 17 artículos más: uno de éstos presentaba una evaluación de forma independiente entre UD-c transcraneal contra ETE-c, y UD-c carotídeo contra ETE-c. De esta manera se obtuvieron 18 estudios más, completándose finalmente una muestra total de 33 artículos con 36 estudios candidatos para realizarse análisis estadístico. En la [Tabla 1](#) se recopilan las características de los estudios, obteniéndose una muestra de 36 estudios, con 3,099 participantes (edad promedio de  $47.1 \pm 17$  años; 53% del sexo masculino).

Se realizó evaluación del riesgo de sesgo con la herramienta QUADAS II ([Figura 2](#)), la cual, mayoritariamente, presenta datos de bajo riesgo de sesgo. No obstante, dicha herramienta presenta, como característica común, un alto riesgo de sesgo en el apartado de selección de pacientes, lo cual es determinado por

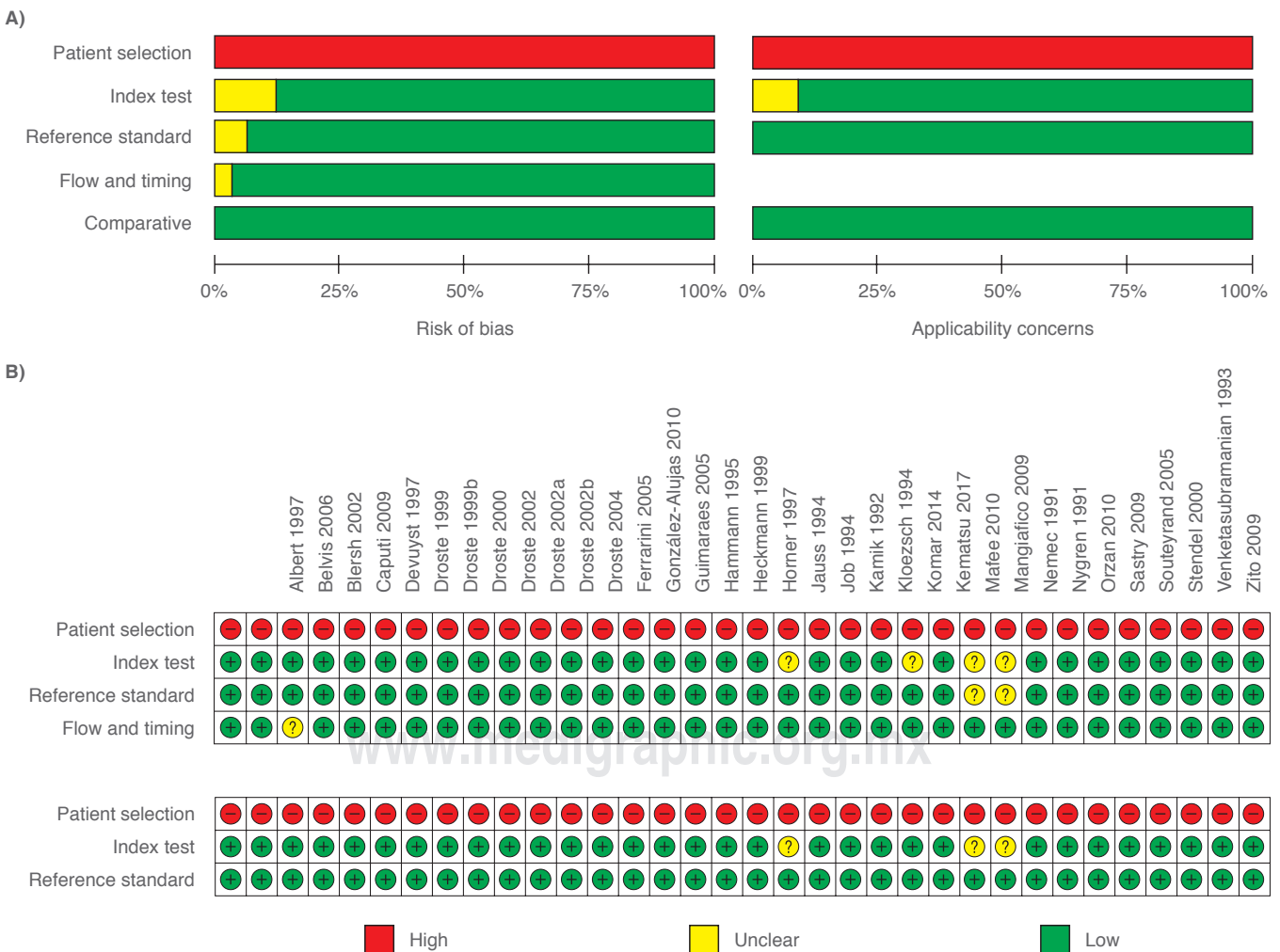
el autor, debido a que la población estudiada siempre constaba con el antecedente de patología asociada con CDI, por lo que en ninguno de éstos contaba con grupo control de pacientes sanos (puede que porque la probabilidad de diagnóstico de CDI fuera mayor que en la población general).

De los estudios que cumplieron con los criterios de inclusión, un estudio evaluó el UD-c vertebral y otro estudio el UD-c carotídeo, por lo que no se pudo realizar análisis estadístico de estas dos pruebas diagnósticas, imposibilitándose su evaluación con metaanálisis.

El UD-c transcraneal fue reportado en 34 estudios (de los 33 artículos) con una muestra de 2,964 participantes (siendo 52% del sexo masculinos), una media de edad de  $46.8 \pm 17$  años. Para el conjunto de estudios, se calculó una sensibilidad de 95% (IC de 95% de 0.93-0.97) con  $I^2$  de 67%, y especificidad de 95% (IC de 95% de 0.89-0.98) con  $I^2$  de 93% (Figuras 3 y

4). Con estos estudios, se elaboró la curva de ROC, apreciándose una excelente distribución de la mayor parte, con un área bajo la curva de 96% (Figura 5); se calcularon, además, *likelihood ratio* (+) de 8.93 (IC de 95% de 7.17-11.0), un *likelihood ratio* (-) de 0.08 (IC de 95% de 0.05-0.12) y, al elaborar el nomograma de Bayes, infiriendo una probabilidad pretest de 30% (prevalencia de CDI en la población general). Se calculó una probabilidad postest de 79% (IC 0.75-0.82) cuando la prueba fue positiva y una probabilidad postest de 3% (IC 0.02-0.05) cuando la prueba fue negativa (Figura 6).

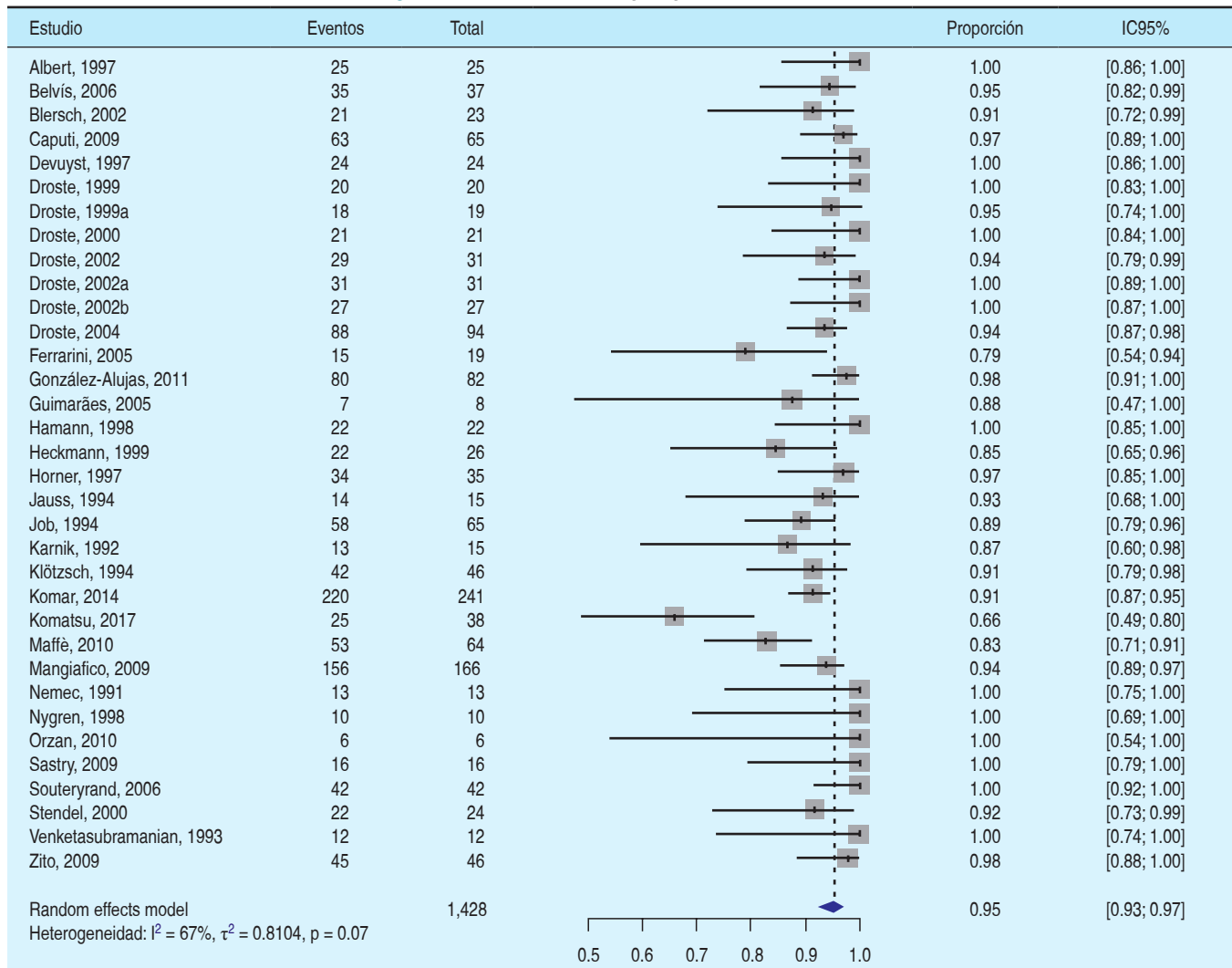
Respecto al medio de contraste, algunos estudios reportaron que no existe una diferencia significativa en la sensibilidad entre ambos materiales. En la presente revisión, 54% de los artículos reporta la realización de sus estudios con solución salina isotónica agitada como medio de contraste; 34% reporta uso de medio



**Figura 2:** Evaluación del riesgo de sesgo de estudios diagnósticos. **A)** Gráfico de riesgos de sesgo y de aplicabilidad: revisión a juicio del autor sobre cada dominio presentado como porcentajes en los estudios incluidos. **B)** Resumen del riesgo de sesgo y aplicabilidad: revisión a juicio del autor sobre cada dominio para cada estudio incluido. QUADAS-2 = *Quality Assessment of Diagnostic Accuracy Studies version 2*.



Figura 3: Gráfico de forest plot para la sensibilidad.



de contraste Echovist, y 11% reporta uso de soluciones coloides (gelatina) para sus estudios (sensibilidades de 94, 95 y 94%, respectivamente, no representando diferencia alguna). Sólo un artículo comparó el uso de UD-c transcraneal con diferentes medios de contraste (solución isotónica contra Echovist), reportándose sensibilidades de 94 y 100%, respectivamente, sin mostrar una diferencia estadísticamente significativa, pero recomendando el uso de Echovist cuando la prueba con solución isotónica resulte negativa con alta sospecha de CDI.<sup>14</sup>

## DISCUSIÓN

Únicamente se encontraron dos estudios que compararan el UD-c vertebral y carotídeo (un estudio de cada uno). Estas dos investigaciones evaluaron la precisión diagnóstica de cada uno contra ETE-c, reportando una mala sensibilidad (53 y 58%, respectivamente). Ade-

más, en los mismos estudios, se comparó contra UD-c transcraneal, los cuales reportaron mejor sensibilidad que éstos (65 y 100% respectivamente); sin embargo, la especificidad reportada fue buena para UD-c vertebral y carotídeo (100 y 91%, respectivamente). Cabe señalar que no se pudo realizar análisis estadístico, debido a que no se encontraron más estudios.<sup>20,38</sup>

De forma individual para el UD-c transcraneal, se reportó una excelente sensibilidad y especificidad para el conjunto de estudios analizados con valores de 95% para cada uno; sin embargo, es importante destacar que los valores de  $I^2$  fueron de 67 y 93% respectivamente, reflejando una moderada sensibilidad para el metaanálisis de sensibilidad, pero reflejando una alta heterogeneidad para el metaanálisis de especificidad, lo cual plantea dudas en la veracidad con la que se debe tomar este resultado, y es concordante con la gran variabilidad en los valores de especificidad reportados en los estudios.

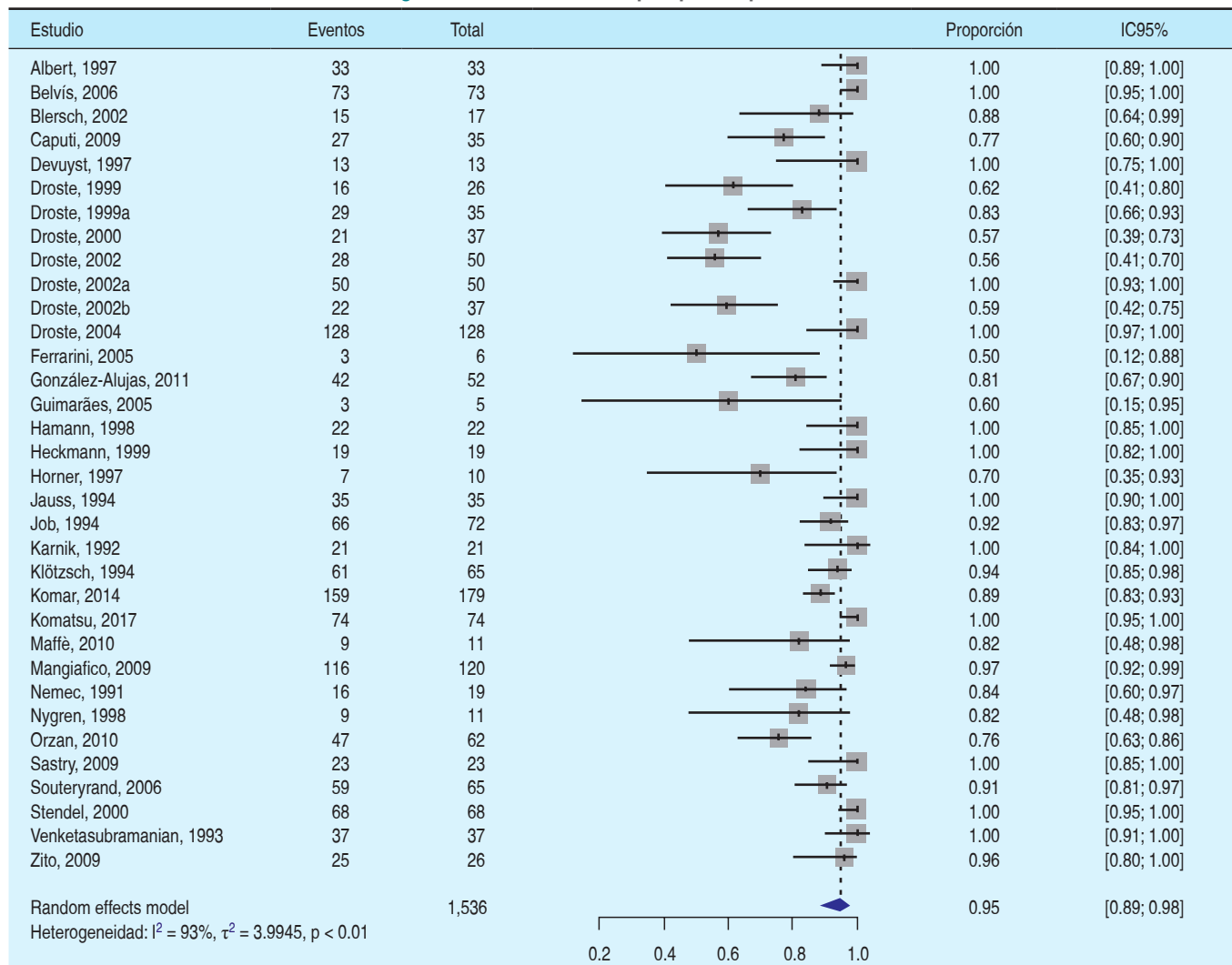
Las maniobras de provocación durante la realización de UD-c transcraneal se han estandarizado como parte indispensable del procedimiento, lo cual en múltiples estudios se ha demostrado cómo afecta de forma significativa su sensibilidad; en el presente análisis, únicamente se incluyeron los estudios en los cuales se realizó maniobra de provocación, siendo la maniobra de Valsalva la que se utilizó en la totalidad de éstos. La duración del tiempo de la maniobra de provocación es otro punto de debate, pues se ha referido como apropiado un valor en torno a 10 segundos; en la presente revisión, se encontró que sólo 20% la realizó con una maniobra mínima de 10 segundos, en tanto que en la mayoría (38%), se usó una maniobra de sólo cinco segundos (35% de los estudios reporta el uso de maniobra de provocación, pero no la duración de la misma).<sup>23</sup>

Cabe destacar que, al utilizar el ETE-c como estándar de referencia, se está valorando la sensibilidad y

especificidad del UD-c para el diagnóstico de CDI intracardiaca, es decir, el CDI de origen pulmonar difícilmente puede ser evidenciado mediante ETE-c, y constituye un potencial condicionante de resultados falsos negativos para el UD-c. Llama la atención, inclusive, que algunos autores refieren que el ETE-c puede tener menor sensibilidad diagnóstica que UD-c para CDI de cualquier causa.<sup>10,19,31,32</sup>

Es de especial interés para los médicos en la Unidad de Terapia Intensiva el efecto de la maniobra de Valsalva sobre los cortocircuitos, demostrando que un defecto anatómico que condicione cortocircuito no necesariamente condicionará un flujo sanguíneo de derecha a izquierda. Debe incluso aclararse que el cortocircuito más comúnmente tendrá una dirección de izquierda a derecha por las presiones más elevadas que se manejan en las cavidades izquierdas del corazón, creándose la CDI sólo cuando se ejerce una presión positiva pulmonar con la maniobra de

Figura 4: Gráfico de forest plot para especificidad.



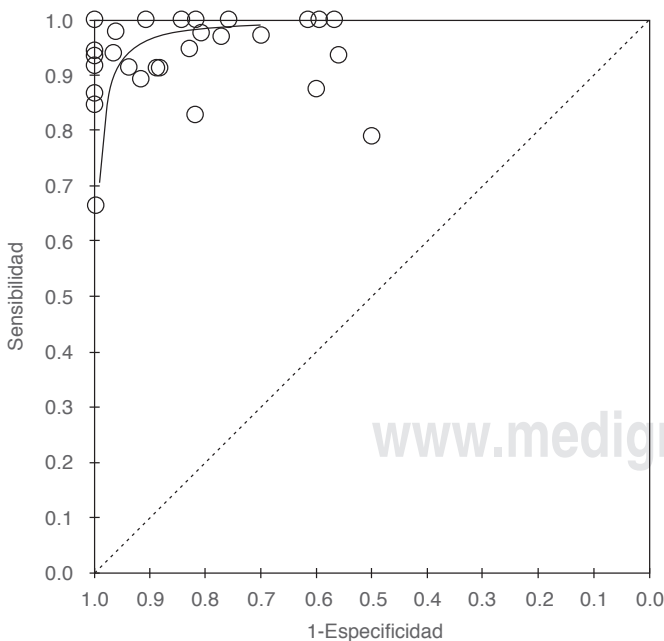
Valsalva. Esto supone que los pacientes con ventilación mecánica con presión positiva tendrán una mayor predilección a presentar CDI que no era existente o manifiesta, previo a que se realizara la aplicación de presión positiva en la vía aérea, y que pudiese, por ende, producir cambios clínicos o gasométricos en pacientes sin previa manifestación de patología respiratoria o hemodinámica; esto supone que sería importante sospechar y diagnosticar esta patología de forma habitual en los pacientes con ventilación mecánica invasiva y falla respiratoria sin causa establecida.

Cabe resaltar que no se encontró ningún estudio en el cual se reportara la evaluación diagnóstica con UD-c en pacientes con ventilación mecánica invasiva, lo cual supone un área de oportunidad para futuros ensayos clínicos.

### CONCLUSIONES

El UD-c transcraneal es una prueba con un excelente rendimiento diagnóstico al compararse con el ETE-c. Tiene como ventaja que es un estudio menos invasivo y que se realiza con mayor facilidad, pero cuenta con la desventaja de que no permite diferenciar el tipo de comunicación intracardiaca responsable de la CDI ni permite diferenciar entre CDI de origen intracardiaca o intrapulmonar.

Consideramos que es necesario realizar estudios con un método de referencia distinto que defina la



Curva característica operativa de receptor (ROC, por sus siglas en inglés) para los 34 estudios incluidos en el metaanálisis, elaborada con un cálculo de sensibilidad de 95% y especificidad de 95%. Se calculó un área bajo la curva de 97%.

Figura 5: Curva ROC.

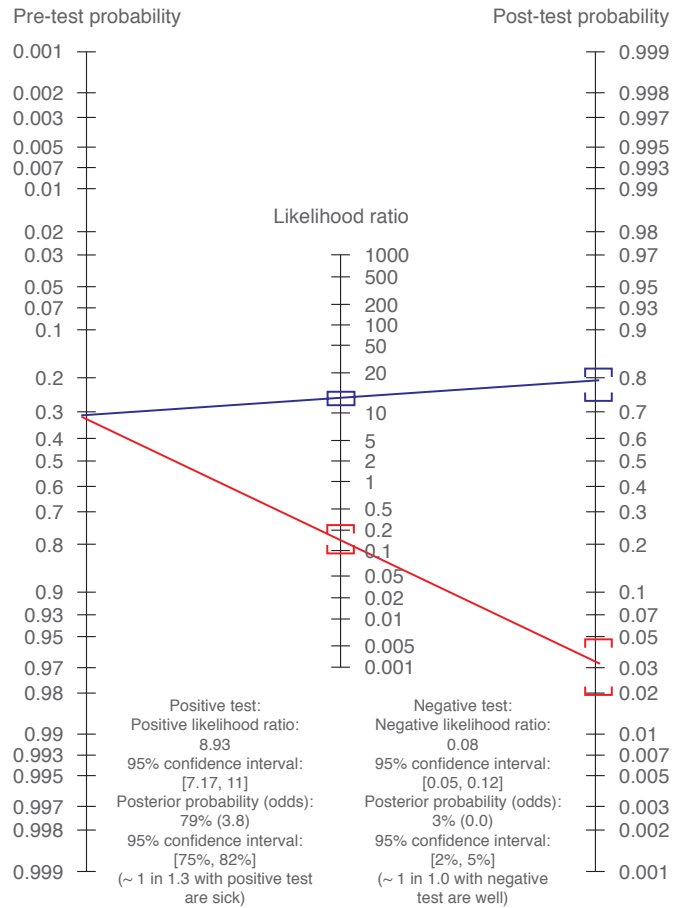


Figura 6: Probabilidades pre-test y post-test para CDI tras realización de ultrasonido Doppler transcraneal. Probabilidad predefinida de una población seleccionada, y probabilidad asociada posterior a la realización de la prueba, para un resultado positivo, y un resultado negativo. CDI = comunicación de derecha a izquierda.

precisión para el diagnóstico de CDI de origen intrapulmonar. El tipo de medio de contraste utilizado y la duración de la maniobra de provocación no parecen tener un impacto significativo en la precisión del UD-c. No existe suficiente evidencia como para recomendar el uso de UD-c vertebral o carotídeo para el diagnóstico de CDI; sin embargo, la evidencia actual orienta hacia una superioridad del UD-c transcraneal sobre estos dos.

### BIBLIOGRAFÍA

1. Tighe D, Aurigemma G. Right-to-left shunts and saline contrast echocardiography. *Chest*. 2010;138:246-248.
2. Gramiak R, Shah P, Kramer D. Ultrasound cardiography: contrast studies in anatomy and function. *Radiology*. 1969;92:939-948.
3. Woods T, Harmann L, Purath T, Ramamurthy S, Subramanian S, Jackson S, et al. Small- and moderate-size right-to-left shunts identified by saline contrast echocardiography are normal and unrelated to migraine headache. *Chest*. 2010;138:264-269.
4. Parker J, Weller M, Feinstein L, Adams R, Main M, Grayburn M, et al. Safety of ultrasound contrast agents in patients with known

- or suspected cardiac shunts. *Am J Cardiol.* 2013;112:1039-1045.
5. Van H, Poommipanit P, Shalaby M, Gevorgyan R, Tseng CH, Tobis J. Sensitivity of transcranial doppler versus intracardiac echocardiography in the detection of right-to-left shunt. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2010;3:343-348.
  6. Guo Y, Gao Y, Guo Z, Niu P, Yang Y, Xing Y. Comparison of vertebral artery and middle cerebral artery monitoring for right-to-left shunt detection by contrast-enhanced transcranial Doppler. *Sci Rep.* 2016;6:24932.
  7. Draganski B, Bliersch W, Holmer S, Koch H, May A, Bogdahn U, et al. Detection of cardiac right-to-left shunts by contrast-enhanced harmonic carotid duplex sonography. *J Ultrasound Med.* 2005;24:1071-1076.
  8. Topçuoğlu MA, Palacios IF, Buonanno FS. Contrast M-mode power Doppler ultrasound in the detection of right-to-left shunts: utility of submandibular internal carotid artery recording. *J Neuroimaging.* 2003;13:315-323.
  9. Whiting PF, Rutjes AW, Westwood ME, Mallett S, Deeks JJ, Reitsma JB, et al. QUADAS-2: a revised tool for the quality assessment of diagnostic accuracy studies. *Ann Intern Med.* 2011;155:529-536.
  10. Belvis R, Leta RG, Martí-Fàbregas J, Cocho D, Carreras F, Pons-Lladó G, et al. Almost perfect concordance between simultaneous transcranial doppler and transesophageal echocardiography in the quantification of right-to-left shunts. *J Neuroimaging.* 2006;16:133-138.
  11. Devuyst G, Despland PA, Bogousslavsky J, Jeanrenaud X. Complementarity of contrast transcranial Doppler and contrast transesophageal echocardiography for the detection of patent foramen ovale in stroke patients. *Eur Neurol.* 1997;38:21-25.
  12. González-Alujas T, Evangelista A, Santamarina E, Rubiera M, Gómez-Bosch Z, Rodríguez-Palomares JF, et al. Diagnosis and quantification of patent foramen ovale. Which is the reference technique? Simultaneous study with transcranial Doppler, transthoracic and transesophageal echocardiography. *Rev Esp Cardiol.* 2011;64:133-139.
  13. Hamann GF, Schätzer-Klotz D, Fröhlig G, Strittmatter M, Jost V, Berg G, et al. Femoral injection of echo contrast medium may increase the sensitivity of testing for a patent foramen ovale. *Neurology.* 1998;50:1423-1428.
  14. Droste DW, Lakemeier S, Wichter T, Stypmann J, Dittrich R, Ritter M. Optimizing the technique of contrast transcranial Doppler ultrasound in the detection of right-to-left shunts. *Stroke.* 2002;33:2211-2216.
  15. Droste DW, Schmidt-Rimpler C, Wichter T, Dittrich R, Ritter M, Stypmann J, et al. Right-to-left-shunts detected by transesophageal echocardiography and transcranial Doppler sonography. *Cerebrovasc.* 2004;17:191-196.
  16. Caputi L, Carriero MR, Falcone C, Parati E, Piotti P, Materazzo C, et al. Transcranial Doppler and transesophageal echocardiography: comparison of both techniques and prospective clinical relevance of transcranial Doppler in patent foramen ovale detection. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2009;18:343-348.
  17. Stendel R, Gramm HJ, Schröder K, Lober C, Brock M. Transcranial Doppler ultrasonography as a screening technique for detection of a patent foramen ovale before surgery in the sitting position. *Anesthesiology.* 2000;93:971-975.
  18. Maffè S, Dellavesa P, Zenone F, Paino AM, Paffoni P, Perucca A, et al. Transthoracic second harmonic two- and three-dimensional echocardiography for detection of patent foramen ovale. *Eur J Echocardiogr.* 2010;11:57-63.
  19. Komar M, Olszowska M, Przewłocki T, Podolec J, Stępniewski J, Sobień B, et al. Transcranial Doppler ultrasonography should it be the first choice for persistent foramen ovale screening? *Cardiovasc Ultrasound.* 2014;12:16-22.
  20. Komatsu T, Terasawa Y, Arai A, Sakuta K, Mitsumura H, Iguchi Y. Transcranial color-coded sonography of vertebral artery for diagnosis of right-to-left shunts. *J Neurol Sci.* 2017;376:97-101.
  21. Guimarães J, Santos R, Sousa G, De Oliveira P, Azebedo E. Standardized method for the detection of patent foramen ovale using transcranial colour-coded sonography, and comparison of the results with transesophageal echocardiography. *Sinapse.* 2005;5:21-24.
  22. Zito C, Dattilo G, Oreto G, Di Bella G, Lamari A, Iudicello R, et al. Patent foramen ovale: comparison among diagnostic strategies in cryptogenic stroke and migraine. *Echocardiography.* 2009;26:495-503.
  23. Droste DW, Jekentaite R, Stypmann J, Grude M, Hansberg T, Ritter M, et al. Contrast transcranial Doppler ultrasound in the detection of right-to-left shunts: comparison of Echovist(R)-200 and Echovist(R)-300, timing of the Valsalva Maneuver, and general recommendations for the performance of the test. *Cerebrovasc Dis.* 2002;13:235-241.
  24. Droste DW, Silling K, Stypmann J, Grude M, Kemény V, Wichter T, et al. Contrast transcranial Doppler ultrasound in the detection of right-to-left shunts: time window and threshold in microbubble numbers. *Stroke.* 2000;31:1640-1645.
  25. Droste DW, Kriete JU, Stypmann J, Castrucci M, Wichter T, Tietje R, et al. Contrast transcranial Doppler ultrasound in the detection of right-to-left shunts: comparison of different procedures and different contrast agents. *Stroke.* 1999;30:1827-1832.
  26. Mangiafico S, Scandura S, Ussia GP, Privitera A, Capodanno D, Petralia A, et al. Transesophageal echocardiography and transcranial color Doppler: independent or complementary diagnostic tests for cardiologists in the detection of patent foramen ovale? *J Cardiovasc Med.* 2009;10:143-148.
  27. Albert A, Müller HR, Hetzel A. Optimized transcranial Doppler technique for the diagnosis of cardiac right-to-left shunts. *J Neuroimaging.* 1997;7:159-163.
  28. Bliersch W, Draganski B, Holmer S, Koch H, Schlachetzki F, Bogdahn U, et al. Transcranial duplex sonography in the detection of patent foramen ovale. *Radiology.* 2002;225:693-699.
  29. Droste DW, Reisener M, Kemény V, Dittrich R, Schulte-Altdorneburg G, Stypmann J, et al. Contrast transcranial Doppler ultrasound in the detection of right-to-left shunts. Reproducibility, comparison of 2 agents, and distribution of microemboli. *Stroke.* 1999;30:1014-1018.
  30. Ferrarini G, Malferrari G, Zucco R, Gaddi O, Norina M, Pini LA, et al. High prevalence of patent foramen ovale in migraine with aura. *J Headache Pain.* 2005;6:71-76.
  31. Heckmann JG, Niedermeier W, Brandt-Pohlmann M, Hilz MJ, Hecht M, Neundörfer B, et al. Detection of patent foramen ovale. Transesophageal echocardiography and transcranial Doppler sonography with ultrasound contrast media are "supplementary, not competing, diagnostic methods". *Med Klin.* 1999;94:367-370.
  32. Horner S, Ni XS, Weihs W, Harb S, Augustin M, Duft M, et al. Simultaneous bilateral contrast transcranial Doppler monitoring in patients with intracardiac and intrapulmonary shunts. *J Neurol Sci.* 1997;150:49-57.
  33. Jauss M, Kaps M, Keberle M, Haberbosch W, Dorndorf W. A comparison of transesophageal echocardiography and transcranial Doppler sonography with contrast medium for detection of patent foramen ovale. *Stroke.* 1994;25:1265-1267.
  34. Job FP, Ringelstein EB, Grafen Y, Flachskampf FA, Doherty C, Stockmanns A, et al. Comparison of transcranial contrast Doppler sonography and transesophageal contrast echocardiography for the detection of patent foramen ovale in young stroke patients. *Am J Cardiol.* 1994;74:381-384.
  35. Karnik R, Stöllberger C, Valentin A, Winkler WB, Slany J. Detection of patent foramen ovale by transcranial contrast Doppler ultrasound. *Am J Cardiol.* 1992;69:560-562.
  36. Klötzsch C, Janssen G, Berlit P. Transesophageal echocardiography and contrast-TCD in the detection of a patent foramen ovale: experiences with 111 patients. *Neurology.* 1994;44:1603-1606.
  37. Nemeč JJ, Marwick TH, Lorig RJ, Davison MB, Chimowitz MI, Litowitz H, et al. Comparison of transcranial Doppler ultrasound and transesophageal contrast echocardiography in the detection of interatrial right-to-left shunts. *Am J Cardiol.* 1991;68:1498-1502.
  38. Nygren AT, Jogestrand T. Detection of patent foramen ovale by transcranial Doppler and carotid duplex ultrasonography: a comparison with transoesophageal echocardiography. *Clin Physiol.* 1998;18:327-330.

39. Orzan F, Liboni W, Bonzano A, Molinari F, Ribezzo M, Rebaudengo N, et al. Follow-up of residual shunt after patent foramen ovale closure. *Acta Neurol Scand.* 2010;122:257-261.
40. Sastry S, MacNab A, Daly K, Ray S, McCollum C. Transcranial Doppler detection of venous-to-arterial circulation shunts: criteria for patent foramen ovale. *J Clin Ultrasound.* 2009;37:276-280.
41. Souteyrand G, Motreff P, Lusson JR, Rodriguez R, Geoffroy E, Dauphin C, et al. Comparison of transthoracic echocardiography using second harmonic imaging, transcranial Doppler and transesophageal echocardiography for the detection of patent foramen ovale in stroke patients. *Eur J Echocardiogr.* 2006;7:147-154.
42. Venketasubramanian N, Sacco RL, Di Tullio M, Sherman D, Homma S, Mohr JP. Vascular distribution of paradoxical emboli by transcranial Doppler. *Neurology.* 1993;43:1533-1535.
43. Mojadidi MK, Roberts SC, Winoker JS, Romero J, Goodman-Meza D, Gevorgyan R, et al. Accuracy of transcranial Doppler for the diagnosis of intracardiac right-to-left shunt: a bivariate meta-analysis of prospective studies. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2014;7:236-250.

*Correspondencia:*

**Miguel Felipe González Trasviña**

Ejército Nacional Núm. 613,  
Col. Granada, 11520,  
Alcaldía Miguel Hidalgo, Ciudad de México.  
Teléfono: 6861192380.

**E-mail:** miguelfelipe13@hotmail.com

**Conflicto de intereses:** Los autores declaran no tener potenciales conflicto de intereses con respecto a la investigación, autoría y/o publicación de este artículo.

**Financiamiento:** Los autores recibieron apoyo financiero por ARUAL Medicina de Reanimación S.C para la realización y/o publicación de este artículo.





# Eficiencia del análisis gasométrico arterial y venoso como predictor de la mortalidad en pacientes con choque séptico: estudio de cohorte prolectivo

Efficiency of blood gas analysis as mortality predictor on septic shock patients: prolective cohort study

Eficiência da gasometria arterial e venosa como preditor de mortalidade em pacientes em choque séptico: estudo de coorte prolectivo

Óscar Emilio Palacios-Calderón,\* Jorge Eliel Monter-Vigueras,<sup>†</sup> Janet Silvia Aguirre-Sánchez,<sup>§</sup> Juvenal Franco-Granillo,<sup>||</sup> Gilberto Camarena-Alejo,<sup>¶</sup> Alfredo Aisa-Álvarez\*\*

## RESUMEN

**Introducción:** El análisis gasométrico es probablemente la herramienta de valoración más utilizada en la Unidad de Terapia Intensiva. Una adecuada comprensión y uso del muestreo arterial y venoso central/artéria pulmonar hace posible interpretar la mayoría de alteraciones respiratorias, circulatorias y metabólicas, las cuales pueden presentarse en el paciente con choque séptico.

**Objetivo:** Evaluar la eficiencia de un análisis gasométrico arterial y venoso para predecir la mortalidad de pacientes con choque séptico.

**Material y métodos:** Estudio de cohorte prolectivo que se realizó en dos unidades de terapia intensiva de adultos desde enero 2018 a julio 2019. Se incluyeron a pacientes adultos mayores de 18 años con diagnóstico de choque séptico según los criterios SEPSIS-3. Todo paciente ingresado con diagnóstico de choque séptico le fue realizado un análisis gasométrico arterial y venoso al mismo tiempo para la realización de los siguientes cálculos: PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>, ScvO<sub>2</sub>, Qs/Qt, Dv-aCO<sub>2</sub>, Da-vO<sub>2</sub>, Dv-aCO<sub>2</sub>/Da-vO<sub>2</sub>, IEO<sub>2</sub>.

**Resultados:** Se analizaron 136 pacientes. La edad promedio fue de 66 años. IMC media de 25.17 kg/m<sup>2</sup>, con 74 hombres (54%) dentro de las comorbilidades más frecuentes: tabaquismo, hipertensión, cáncer y diabetes. En 75% de los ingresos, éstos fueron no quirúrgicos, siendo el motivo respiratorio (30%) el más frecuente; 30% de los pacientes falleció. El antecedente de enfermedad renal crónica tuvo una relación estadísticamente significativa con la mortalidad: RR de 3.73 (IC 95% 1.28-10.8); p = 0.01. El taller gasométrico mostró la Da-vO<sub>2</sub> con una media de 2.91 mL/dL (hiperdinamia), la cual tuvo una relación directa con la mortalidad: RR de 0.58 (IC 95% 0.39-0.87); p = 0.008; asimismo, el índice Dv-aCO<sub>2</sub>/Da-vO<sub>2</sub> tuvo una p = 0.023.

**Conclusión:** El taller gasométrico se considera una herramienta útil y no invasiva para el análisis de los distintos cambios fisiopatológicos en el paciente con choque séptico. Un parámetro del taller gasométrico aislado normal o alterado no valora el aporte de oxígeno tisular (DO<sub>2</sub>). Considerando los efectos deletéreos de la sobreestimulación generada por la actividad simpática y el hallazgo de un perfil de hiperdinamia mayormente asociado con mortalidad, la terapéutica con betabloqueadores puede ser un tratamiento atractivo, el cual se dirija a pacientes con choque séptico.

**Palabras clave:** Taller gasométrico, choque séptico, hiperdinamia.

## ABSTRACT

**Introduction:** Blood gas analysis is probably the most common diagnostic tool used in intensive care. A proper understanding and use of arterial and pulmonary/central venous blood gas analysis makes it possible to correctly interpret most of the respiratory, circulatory and metabolic derangements which may occur in septic shock patients.

**Objective:** To assess the effectiveness of arterial and venous blood analysis in predicting mortality of patients with septic shock.

**Material and methods:** Prolective cohort study conducted in two adult intensive care units, period January 2018-July 2019. Adult patients +18 years who entered the intensive therapy unit of ABC Medical Center, both campuses, with septic shock diagnosis were included according to SEPSIS-3 criteria. For every patient admitted with a diagnosis of septic shock, arterial and venous blood analysis was performed at the same time for the following calculations: PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>, ScvO<sub>2</sub>, Qs/Qt, Dv-aCO<sub>2</sub>, Da-vO<sub>2</sub>, Dv-aCO<sub>2</sub>/Da-vO<sub>2</sub>, IEO<sub>2</sub>.

**Results:** 136 patients were included. Average age was 66 years. Average BMI 25.17 kg/m<sup>2</sup>, 74 (54%) were men, most common comorbidities were smoking, hypertension, cancer and diabetes. 75% of income was non-surgical, with respiratory causes (30%) as the most frequent medical conditions. 30% of patients died. Past history of chronic kidney disease was statistically significant with mortality OR 3.73 (95% CI 1.28-10.8); p = 0.01. The blood gas analysis showed that Da-vO<sub>2</sub> with an average of 2.91 mL/dL (hyperdynamics) was directly related to mortality OR 0.58 (95% CI 0.39-0.87); p = 0.008; also, the Dv-aCO<sub>2</sub>/Da-vO<sub>2</sub> p = 0.023 index.

**Conclusion:** Blood gas analysis is a useful, non-invasive tool for the analysis of the different pathophysiological changes in the patient in septic shock. An isolated parameter does not indicate an adequate or inadequate tissue oxygen supply (DO<sub>2</sub>). Considering the effects of overstimulation generated by sympathetic activity and the finding of a hyperdynamic profile mostly associated with mortality, therapeutic management with beta blockers may be an attractive treatment in selected septic shock patients.

**Keywords:** Blood gas analysis, septic shock, hyperdynamic profile.

## RESUMO

**Introdução:** A análise gasométrica é provavelmente a ferramenta de avaliação mais utilizada na unidade de terapia intensiva. O entendimento e uso adequados da amostragem arterial e venosa central/artéria pulmonar possibilitam a interpretação da maioria dos distúrbios respiratórios, circulatorios e metabólicos que podem ocorrer no paciente em choque séptico.

**Objetivos:** Avaliar a eficiência de uma análise gasométrica arterial e venosa na predição da mortalidade de pacientes com choque séptico.

**Material e métodos:** Estudo de coorte prolectivo realizado em duas unidades de terapia intensiva para adultos, no período de janeiro de 2018 a julho de 2019. Foram incluídos pacientes adultos acima de 18 anos com diagnóstico de choque séptico, de acordo com os critérios do SEPSIS-3. Todos os pacientes admitidos com diagnóstico de choque séptico foram submetidos à análise gasométrica arterial e venosa ao mesmo tempo para realizar os seguintes cálculos: PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>, ScvO<sub>2</sub>, Qs/Qt, Dv-aCO<sub>2</sub>, Da-vO<sub>2</sub>, Dv-aCO<sub>2</sub>/Da-vO<sub>2</sub>, IEO<sub>2</sub>.

**Resultados:** 136 pacientes foram analisados. Idade média de 66 anos. IMC médio de 25.17 kg/m<sup>2</sup>, 74 (54%) homens, nas comorbidades mais frequentes: tabagismo, hipertensão, câncer e diabetes. 75% das internações não foram cirúrgicas, sendo a razão respiratória (30%) a mais frequente. 30% dos pacientes morreram. A história de doença renal crônica teve relação estatisticamente significativa com a mortalidade RR 3.73 (IC 95% 1.28-10.8) p = 0.01. A análise gasométrica mostrou Da-vO<sub>2</sub> com uma média de 2.91 mL/dL (hiperdinâmica) que teve relação direta com a mortalidade RR 0.58 (IC95% 0.39-0.87) p = 0.008; da mesma forma, o índice Dv-aCO<sub>2</sub>/Da-vO<sub>2</sub> p = 0.023.

**Conclusão:** A análise gasométrica é considerada uma ferramenta útil e não invasiva para a análise das diferentes alterações fisiopatológicas do paciente em choque séptico. Um parâmetro da análise gasométrica isolada normal ou alterada não avalia a contribuição do oxigênio tecidual (DO<sub>2</sub>). Considerando os efeitos deletéreos da superestimulação gerada pela atividade simpática e o achado de um perfil hiperdinâmico associado principalmente à mortalidade, a terapia com betabloqueadores pode ser um tratamento atraente para pacientes em choque séptico.

**Palavras-chave:** Análise gasométrica, choque séptico, hiperdinâmica.

\* Medicina Interna. Medicina Crítica. Departamento de Medicina Crítica, Centro Médico ABC.

<sup>†</sup> Medicina de Urgencias. Medicina Crítica. Departamento de Medicina Crítica, Centro Médico ABC.

<sup>§</sup> Medicina Interna y Medicina Crítica. Dirección y Administración de Instituciones de Salud. Subjefe del Departamento de Medicina Crítica, Centro Médico ABC. Campus Observatorio. Ciudad de México, México.

<sup>||</sup> Medicina Interna y Medicina Crítica. División de Medicina Crítica del Centro Médico ABC. Ciudad de México, México.

<sup>¶</sup> Cardiología y Medicina Crítica. Dirección y Administración De Instituciones de Salud. Departamento de Medicina Crítica, Centro Médico ABC. Campus Santa Fe. Ciudad de México, México.

\*\* Medicina Interna y Medicina Crítica. Departamento de Medicina Crítica, Centro Médico ABC, Campus Santa Fe. Ciudad de México, México.

## INTRODUCCIÓN

La sepsis y el choque séptico son problemas de salud pública a nivel mundial, los cuales representan un alto costo para los sistemas de salud. Por un lado, sepsis se define como la disfunción orgánica que pone en riesgo la vida causada por una inadecuada respuesta del huésped ante una infección;<sup>1</sup> por el otro, el choque séptico es un subconjunto de sepsis con disfunción celular y metabólica asociada con una alta mortalidad, la cual puede llegar desde 35 hasta 40%.<sup>2-4</sup> La sepsis es la mayor causa de mortalidad en las UCI de todo el mundo, ya que los niveles que alcanza son hasta 80% en enfermos con falla orgánica múltiple (FOM).<sup>5</sup>

El análisis gasométrico es posiblemente la herramienta diagnóstica que más se utiliza en terapia intensiva. El muestreo gasométrico arterial y venoso permite el diagnóstico y monitoreo de distintas condiciones fisiopatológicas, sea de aquellas funciones metabólicas, circulatorias y respiratorias que ocurren en el paciente con choque séptico.<sup>6</sup>

Ante la diversidad de valoraciones clínicas, hemodinámicas y metabólicas, es importante determinar qué parámetros micro y macrocirculatorios evaluados a través del taller gasométrico guardan relación con la mortalidad en pacientes con choque séptico, tanto de manera individual como en conjunto.

## MATERIAL Y MÉTODOS

### Diseño del estudio, lugar y selección de los participantes

Se trata de un estudio de cohorte prolectivo, el cual se llevó a cabo en el Departamento de Terapia Intensiva de dos Unidades Médicas de Tercer Nivel en la Ciudad de México.

El Comité de Ética Institucional revisó y aprobó el presente estudio. Antes de incluir a los pacientes, se obtuvo el consentimiento informado por escrito de cada uno de ellos o de sus responsables legales cuando fuera pertinente.

Basados en los criterios SEPSIS-3, se incluyeron a 136 pacientes mayores de 18 años con diagnóstico de choque séptico, quienes ingresaron a ambos Departamentos de Terapia Intensiva durante el periodo de enero de 2018 a julio de 2019. Se excluyeron a aquellos pacientes en quienes no se les pudiera realizar el muestreo de gases arteriales y aquellos pacientes con formato de voluntad anticipada; también, se excluyeron a pacientes embarazadas.

### Recolección de datos

Todos los pacientes que ingresaron a la Unidad de Terapia Intensiva fueron evaluados para la obtención de

las características demográficas, como edad, género, peso, talla, índice de masa corporal (IMC), enfermedades previas, ingesta de medicamentos y terapia de sustitución renal. También se anotó el registro del día de ingreso para hacer el cálculo de días de estancia hospitalaria.

Además, se calcularon las escalas pronósticas de APACHE II y SAPS II al ingreso a la Unidad de Terapia Intensiva, así como el puntaje de SOFA para disfunción orgánica (neurólogo, respiratorio, hemodinámico, hepático y hematológico).

Todos los pacientes que ingresaron con diagnóstico de choque séptico, se les realizaron análisis gasométrico arterial y venoso central/arteria pulmonar al mismo tiempo para la obtención de los siguientes cálculos:  $PaO_2/FiO_2$ ,  $ScvO_2$ ,  $Qs/Qt$ ,  $Dv-aCO_2$ ,  $Da-vO_2$ ,  $Dv-aCO_2/Da-vO_2$  y  $IEO_2$ .

### Definición de desenlaces

El desenlace primario fue la eficiencia de las variables del taller gasométrico como determinantes individuales o grupales de mortalidad en pacientes con choque séptico.

El desenlace secundario fue el análisis de las variables del taller gasométrico entre sí y su relación con los días de estancia hospitalaria, así como los días de ventilación mecánica.

### Análisis estadístico

La descripción de las variables cualitativas se llevó a cabo como mediana (con mínimo y máximo) o media (con desviación estándar), según fuera el caso; las variables cuantitativas se reportaron como frecuencias y porcentajes.

Para la evaluación comparativa de variables cuantitativas, se utilizó *t* de Student o *U* de Mann-Whitney, lo cual dependió de la evaluación previa de normalidad mediante Shapiro-Wilks o Kolmogórov-Smirnov. Para las variables cualitativas, se utilizó  $\chi^2$  o prueba exacta de Fisher (si en la evaluación previa del valor esperado se encontró o no un valor  $\leq 5$ ).

Se estimaron intervalos de confianza a 95%, tanto para proporciones como para razones de momios. Para el nivel de significancia, se determinó que un valor de *p* menor o igual a 0.05 se consideraría estadísticamente significativo.

El análisis multivariado se llevó a cabo con un análisis de regresión logística binaria para evaluar posibles confusores. La adecuación del modelo fue evaluada mediante la prueba de Hosmer-Lemeshow, la cual se consideró como relevante si la *p* fue  $> 0.2$ . Para el análisis estadístico, se utilizó el programa STATA versión 15.



### Cálculo de muestra

Fijando un nivel de significación  $\alpha = 0.05$ , una potencia  $1-\beta = 0.80$ , una desviación estándar  $\sigma = 0.5$ , un coeficiente de determinación  $R^2 = 0$ , una probabilidad de ocurrencia del evento de interés  $p_E = 0.30$  y el coeficiente de la variable principal del estudio  $\gamma_1 = 1$ , el tamaño de muestra se obtiene mediante la siguiente fórmula:

$$E = \frac{(1.9599 + 0.84)^2}{(0.5^2)(1^2)(1-0)} = 32$$

$$n = \frac{E}{p_E} = \frac{32}{0.30} = 105$$

Si consideramos para la regresión la fórmula de Freeman [ $n = 10 * (k + 1)$ ], tomando en cuenta cuatro variables independientes para el modelo con una  $p_E$  de 0.30, obtenemos el siguiente tamaño de muestra:

$$n = 10*(4) = 40$$

$$n = 40/0.30 = 133 \text{ sujetos}$$

Finalmente, el tamaño de muestra requerido, de acuerdo con la fórmula de Schoenfeld, fue de 105 pacientes. No obstante, se buscará incluir 133 pacientes, considerando pérdidas y censuras.

### RESULTADOS

Se analizaron un total de 136 pacientes, generando un tamaño de muestra significativo para el estudio. En la [Tabla 1](#), se presentan las características basales de los pacientes. La edad promedio del estudio fue de 66 años, con IMC con una media de 25.17 kg/m<sup>2</sup>, lo que cataloga a la población en estudio en un grado de sobrepeso; de éstos, 74 pacientes (54%) son hombres dentro de las comorbilidades más frecuentes: tabaquismo, hipertensión, cáncer y diabetes. De la cantidad de ingresos, 75% fue no quirúrgicos, siendo el motivo respiratorio (30%) el más frecuente para ingreso a terapia intensiva. El riesgo nutricional de los pacientes fue bajo 4 (1-8). Los puntajes de severidad encontrados, APACHE II (16.69 ± 7.74), SAPS II (39.88 ± 16.09), SOFA 8 (1-17), representaron un riesgo de mortalidad, el cual iba de 20 a 35%; de este porcentaje, 30% de los pacientes falleció.

En la [Tabla 2](#), encontramos que la  $Da-vO_2$  (2.91 [1.34-7.7] vs 4.09 [1.1-8.7];  $p = 0.024$ ), es un factor estadísticamente significativo que se asocia con mortalidad, demostrando que el estado de hiperdinamia fue más prevalente en los no sobrevivientes (2.91 [1.34-7.7]). Asimismo, se encontró una diferencia estadística

con el índice  $Dv-aCO_2/Da-vO_2$  (2.06 [0.5-6.66] vs 1.73 [0.23-9.24];  $p = 0.023$ ). El resto de análisis del taller gasométrico no tuvo ninguna diferencia significativa.

Al realizar el modelo de regresión logística binaria ([Tabla 3](#)), que es donde ingresamos las variables que pudiesen haber influido en la mortalidad de los pacientes, encontramos que únicamente la variable de antecedente de ERC fue un factor de riesgo directo relacionado con la mortalidad (RR 3.73 [IC 95% 1.28-10.8];  $p = 0.01$ ), y dentro de los parámetros del taller gasométrico, encontramos que la  $Da-vO_2$  fue un factor protector en cuanto a mortalidad (RR 0.58 [0.39-0.87];  $p = 0.08$ ).

El índice  $Dv-aCO_2/Da-vO_2$  no representó una variable de relación directa con la mortalidad, a pesar de que uno de sus determinantes sí lo fue. El poder del modelo generado por la ecuación de regresión utilizado para predecir la mortalidad es analizado en

**Tabla 1: Características demográficas basales de los pacientes ingresados con choque séptico.**

Variable	n = 136 media ± DE
Edad	66.81 ± 16.03
Peso	68.30 ± 16.65
Talla	1.65 ± 0.09
IMC	25.17 ± 6.80
SAPS II	39.88 ± 16.09
APACHE II	16.69 ± 7.74 n = 135
SOFA*	8 (1-17) n = 135
NUTRIC*	4 (1-8) n = 135
Diabetes mellitus tipo 2	40 (29.41)
Hipertensión	64 (47.06)
EPOC	13 (9.56)
Tabaquismo	72 (52.94)
Cáncer	60 (44.12)
Cirrosis	10 (7.35)
ERC	10 (7.35)
Motivo de ingreso	
No quirúrgico	102 (75.00)
Quirúrgico	34 (25.00)
Síto de infección	
Pulmonar	58 (44.27)
Gastrointestinal	34 (25.95)
Nefrouinario	20 (15.27)
SNC	5 (3.82)
Piel y tejidos blandos	3 (2.29)
TSR	21 (15.67) n = 134
Días de TSR*	0 (0-30)
Días de AMV*	2 (0-43)
Días UCI	5 (1-57)
Días de estancia hospitalaria*	11 (2-65)
Muerte	39 (30.00) n = 130

IMC = índice de masa corporal; EPOC = enfermedad pulmonar obstructiva crónica; TSR = tratamiento sustitutivo renal; AMV = asistencia mecánica ventilatoria; UCI = Unidad de Cuidados Intensivos; \* Media ± DE.

**Tabla 2: Análisis gasométrico de los pacientes sobrevivientes y no sobrevivientes.**

Variable	Sobrevivientes n = 90	Muertos n = 38	p
	media ± DE	media ± DE	
BE	-3.2 (-15-22)	-2.95 (-16-9.5)	0.74
PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> , mmHg	192 (60-453)	175 (64.7-344)	0.18
ScvO <sub>2</sub> *, %	70.65 ± 9.57	71.49 ± 10.00	0.65
Cortocircuitos, %	22.5 (4-65)	24 (3-63)	0.40
Dv-aCO <sub>2</sub> , mmHg	6 (1.2-17)	7 (2-14)	0.46
Da-vO <sub>2</sub> , mL/dL	4.09 (1.1-8.7)	2.91 (1.34-7.7) n = 37	0.024
IEO <sub>2</sub> , %	27 (7-59)	26 (9-49) n = 37	0.53
Lactato, mmol/L	2.22 (0.78-12)	1.9 (0.7-14.3)	0.24
Dv-aCO <sub>2</sub> /Da-vO <sub>2</sub>	1.73 (0.23-9.24)	2.06 (0.5-6.66)	0.023

Estadístico de prueba: prueba t de Student; \*Prueba de rangos señalados de Wilcoxon; BE = exceso/déficit de base; ScvO<sub>2</sub> = saturación venosa central de oxígeno; IEO<sub>2</sub> = índice de extracción de oxígeno.

la **Figura 1**, observando, en la misma figura en A, un AUC de 0.76; esto indica un poder de predicción muy bueno. Además de ello, en la parte B, podemos determinar el mejor punto de corte para sensibilidad y especificidad del modelo predictivo generado y su capacidad discriminativa, con lo que se deriva la siguiente ecuación:

$$\text{Mortalidad} = -1.3100 + \text{edad} (0.0109) + \text{hombre} (0.0825) + \text{SOFA} (0.079) + \text{ERC} (1.3167) + \text{gastrointestinal} (-0.4377) + \text{nefrouinario} (0.004) + \text{SNC} (-0.1661) + \text{gastrointestinal y urinario} (2.0692) + \text{pulmonar y SNC} (1.2135) + \text{AMV} (0.7721) + \text{DavO}_2 (-0.5276).$$

## DISCUSIÓN

Hoy en día, la etiología del fallo orgánico es multifactorial, tomando en cuenta que, para que ésta se desarrolle, debe haber alteraciones microcirculatorias, macrocirculatorias, hemodinámicas y metabólicas interrelacionadas.<sup>7</sup> En los resultados de este estudio, mostramos una estadística de mortalidad similar a otras cohortes internacionales.

La mortalidad en pacientes con choque séptico va de 30 a 37%, y al existir insuficiencia renal crónica o falla orgánica múltiple, la mortalidad se incrementa hasta 53%.<sup>8-10</sup> Los resultados obtenidos en este estudio tienen una relación con lo descrito en la literatura mundial,

pues encontramos que el antecedente de enfermedad renal crónica en la población evaluada fue un factor de riesgo de mortalidad, cuyo porcentaje va de 42 en comparación con 10% entre los no sobrevivientes y los sobrevivientes, respectivamente. Al realizar el análisis de regresión, esto fue confirmado como factor de riesgo hasta 2.7 veces más en comparación con aquéllos que no presentaron dicho antecedente (RR 3.73 [IC 95% 1.28-10.8]; p = 0.01). Asimismo, observamos que los pacientes con deterioro de la función renal aumentaron hasta 100% el riesgo de requerir terapia de sustitución renal en sus distintas modalidades.

El análisis del taller hemodinámico, al comparar grupos de sobrevivientes y no sobrevivientes al ingreso, mostró un rango de hipoxemia moderada muy similar para ambos grupos (PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> de 192 vs 175 mmHg; p = 0.18), sin presentar diferencia estadística significativa. En cuanto a la Dv-aCO<sub>2</sub> (ΔPCO<sub>2</sub>), encontramos que los pacientes no sobrevivientes presentaron una media de 7 mmHg, sin ser un resultado estadísticamente significativo, pero que sí correlaciona con lo descrito en estudios previos como el estudio de Lamsfus,<sup>11</sup> quien encontró 11 trabajos en la literatura donde se valoraba la ΔPCO<sub>2</sub> como marcador de resucitación en pacientes con sepsis severa y choque séptico, observando que una diferencia ≥ 6 mmHg se asociaba con mayor mortalidad.

Asimismo Mallat y colaboradores<sup>12</sup> realizaron un estudio prospectivo y observacional, donde 80 pacientes con sepsis severa y choque séptico fueron monitorizados con sistema PiCCO (gasto cardiaco por análisis de contorno de pulso) y sometidos a tratamiento de resucitación habitual, encontrando que una saturación venosa central ≥ 70%, ΔPCO<sub>2</sub> ≤ 6 mmHg y lactato ≤ 1.7 mmol/L se asociaban con mayores tasas de supervivencia.

Mesquida y colaboradores<sup>13</sup> analizaron de manera retrospectiva una muestra de 35 pacientes con diagnóstico de sepsis severa y choque séptico sometidos a tratamiento habitual. Ellos encontraron que los pacientes con una ΔPCO<sub>2</sub> ≥ 6 mmHg tenían mayor mortalidad,

**Tabla 3: Análisis de factores predictores de mortalidad en choque séptico: modelo de regresión logística binaria.**

Variable	SE	RR (IC95%)	p
ERC	2.02	3.73 (1.28-10.8)	0.01
Requerimiento de ventilación mecánica	1.25	2.16 (0.69-6.73)	0.18
Da-vO <sub>2</sub>	0.117	0.58 (0.39-0.87)	0.08
Índice Dv-aCO <sub>2</sub> /Da-vO <sub>2</sub>	0.297	1.10 (0.75-1.61)	0.52

ERC = antecedente de enfermedad renal crónica; SE = error estándar; RR = riesgo relativo.

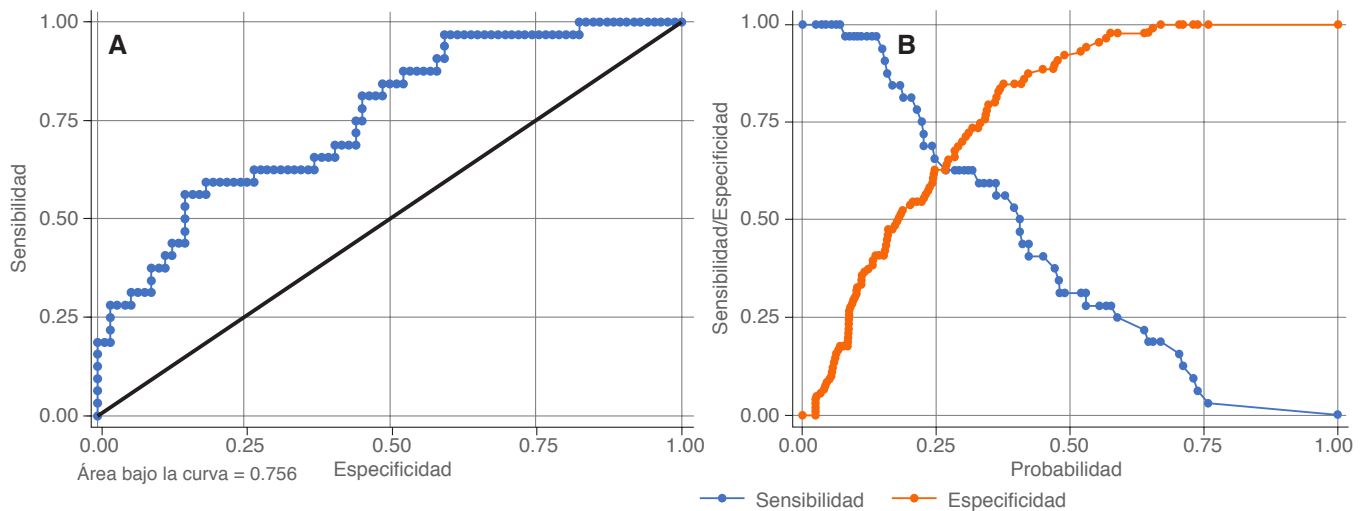


Figura 1: Curvas Receiver Operating Characteristic. Modelo de regresión logística binaria.

la cual se asoció con una depuración de lactato  $< 10\%$ . Existe también otro estudio realizado en el Centro Médico ABC por la Dra. Hernández y colaboradores,<sup>14</sup> donde analizaron de manera retrospectiva la  $\Delta\text{PCO}_2$  en 46 pacientes con choque séptico. En dicho estudio, describieron que la persistencia de una  $\Delta\text{PCO}_2 \geq 6$  mmHg posterior a la reanimación resultó en mayor mortalidad.

Encontramos que un perfil hemodinámico sugestivo de hiperdinamia con  $\text{Da-vO}_2$  (2.91 mL/dL [1.34-7.7]) fue un determinante directo de mortalidad (RR 0.58 [0.39-0.87];  $p = 0.08$ ). Bajo bases fisiológicas,<sup>15</sup> se describe que el paciente en estado crítico aumenta su respuesta metabólica al estrés, lo que genera mayor demanda de oxígeno por parte de los tejidos y dispara mecanismos de autocompensación, como el aumento del volumen minuto cardíaco. El efecto neto produce una disminución en la diferencia arteriovenosa de oxígeno, ya que se extrae menos oxígeno por cada dL de sangre que circula, pese a la mayor demanda, y esto va de la mano con la estimulación simpática.<sup>16</sup>

La excesiva estimulación simpática está asociada con efectos adversos a nivel cardiovascular y sistémico, los cuales pueden afectar negativamente los resultados en el choque séptico. El bloqueo de los receptores  $\beta$ -adrenérgicos ha mostrado controlar eficazmente el incremento desproporcionado de la frecuencia cardíaca, conservando un perfil hemodinámico favorable y, al parecer, mejorando la eficiencia del sistema cardiovascular para mantener la perfusión tisular. Adicionalmente, ha mostrado modular favorablemente la inmunosupresión inducida por catecolaminas y disminuir la resistencia a la insulina, el catabolismo proteico y la expresión de citocinas proinflamatorias asociadas con la disfunción cardiovascular.

Esto ha sido estudiado por varios autores a través de los años. Morelli y colaboradores<sup>17</sup> encontraron una

diferencia estadísticamente significativa al valorar la mortalidad en pacientes que recibieron esmolol en comparación con placebo (49.4 vs 80.5%); RR 0.39 e IC 95% (0.26-0.59)  $p < 0.001$ , respectivamente, sin encontrar un incremento en la presencia de efectos adversos al tratamiento. Sin embargo, estudios posteriores como el de Jacquet-Lagrèze y colaboradores<sup>18</sup> no demostraron cambios significativos en la mortalidad, únicamente en el control de la frecuencia cardíaca, quienes la consideraron como una opción terapéutica atractiva sin dejarla de lado, considerando los efectos adversos de la respuesta simpática aumentada. Por tal motivo, fue realizado por Vellinga y colaboradores<sup>19</sup> un ensayo observacional, internacional y multicéntrico en 530 pacientes de cuidados intensivos mixtos, que demostró que la taquicardia y un perfil hiperdinámico era el único parámetro sensible para predecir resultados adversos en los pacientes con choque séptico.

El resto de parámetros del taller gasométrico, tanto en análisis univariado como multivariado, así como la regresión logística binaria para detectar confusores, no presentó resultados con diferencia estadísticamente significativa.

## CONCLUSIONES

El antecedente de enfermedad renal crónica se asocia con una mayor probabilidad de morir. Una diferencia arteriovenosa de oxígeno baja se asocia fuertemente con una mayor probabilidad de morir en pacientes con choque séptico.

El taller gasométrico debe considerarse una herramienta útil, no invasiva e ideal para el análisis de los distintos cambios fisiopatológicos en el paciente con choque séptico. Lo más importante es la interpretación correcta de estas variables, tanto de manera individual

como en conjunto y su interrelación, pues esto permite un análisis más integral y oportuno para estos pacientes y, con ello, se pueden establecer protocolos de tratamientos más razonables sin pérdida de tiempo.

Considerando los efectos deletéreos de la sobreestimulación generada por la actividad simpática, la terapéutica con betabloqueadores puede ser un tratamiento atractivo dirigido en pacientes seleccionados.

#### BIBLIOGRAFÍA

1. Angus DC, Linde-Zwirble WT, Lidicker J, Clermont G, Carcillo J, Pinsky MR. Epidemiology of severe sepsis in the United States: analysis of incidence, outcome, and associated costs of care. *Crit Care Med*. 2001;29(7):1303-1310.
2. Singer M, Deutschman CS, Warren SC, 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):801-810.
3. Shankar-Hari M, Phillips GS, Levy ML, Seymour CW, Liu VX, Deutschman CS, et al. Developing a new definition and assessing new clinical criteria for septic shock: for the Third International Consensus Definitions for sepsis and septic shock (sepsis-3). *JAMA*. 2016;315(8):775-787.
4. Seymour CW, Liu VX, Iwashyna TJ, Brunkhorst FM, Rea TD, Scherag A, et al. Assessment of clinical criteria for sepsis: for the third international consensus definitions for sepsis and septic shock (sepsis-3). *JAMA*. 2016;315(8):762-774.
5. Marshall JC, Vincent JL, Guyatt G, Angus DC, Abraham E, Bernard G, Bombardier C, et al. Outcome measures for clinical research in sepsis: a report of the 2nd Cambridge Colloquium of the International Sepsis Forum. *Crit Care Med*. 2005;33:1708-1716.
6. Gattinoni L, Pesenti A, Matthay M. Understanding blood gas analysis. *Intensive Care Med*. 2018;44(1):91-93.
7. Shoemaker WC, Appel PL, Kram HB, Waxman K, Lee TS. Prospective trial of supranormal values of survivors as therapeutic goals in high-risk surgical patients. *Chest*. 1988;94:1176-1186.
8. Doi K, Leelahavanichkul A, Hu X, Sidransky KL, Zhou H, Qin Y, et al. Pre-existing renal disease promotes sepsis-induced acute kidney injury and worsens outcome. *Kidney Int*. 2008;74(8):1017-1025. doi: 10.1038/ki.2008.346.
9. Dalrymple LS, Go AS. Epidemiology of acute infections among patients with chronic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2008;3(5):1487-1493. doi: 10.2215/CJN.01290308.
10. Naqvi SB, Collins AJ. Infectious complications in chronic kidney disease. *Adv Chronic Kidney Dis*. 2006;13(3):199-204.
11. Lamsfus-Prieto JÁ, de Castro-Fernández R, Hernández-García AM, Marcano-Rodríguez G: Valor pronóstico de los parámetros gasométricos del dióxido de carbono en pacientes con sepsis. Una revisión bibliográfica. *Rev Esp Anesthesiol Reanim*. 2016;63(4):220-230.
12. Mallat J, Pepy F, Lemyze M, Gasan G, Vangrunderbeeck N, Tronchon L, et al. Central venous to arterial carbon dioxide partial pressure difference in early resuscitation from septic shock. *Eur J Anaesthesiol*. 2014;31(7):371-380.
13. Mesquida J, Saludes P, Gruartmoner G, Espinal C, Torrents E, Baigorri F, et al. Central venous to arterial carbon dioxide difference combined with arterial to venous oxygen content difference is associated with lactate evolution in the hemodynamic resuscitation process in early septic shock. *Crit Care*. 2015;19:1-7.
14. Hernández LA, López PH, Etulain GJ, Olvera GC, Aguirre JS, Franco GJ. Delta de dióxido de carbono para valorar perfusión tisular como predictor de mortalidad en choque séptico. *Rev Asoc Mex Med Crit y Ter Int*. 2011;25(2):66-70.
15. Annane D, Trabold F, Sharshar T, Jarrin I, Blanc AS, Raphael JC, et al. Inappropriate sympathetic activation at onset of septic shock: a spectral analysis approach. *Am J Respir Crit Care Med*. 1999;160(2):458-65.
16. Van Loon LM, van der Hoeven JG, Lemson J. Hemodynamic response to  $\beta$ -blockers in severe sepsis and septic shock: a review of current literature. *J Crit Care*. 2019;50:138-143. doi: 10.1016/j.jccr.2018.12.003.
17. Morelli A, Ertmer C, Westphal M, Rehberg S, Kampmeier T, Ligges S, et al. Effect of heart rate control with esmolol on hemodynamic and clinical outcomes in patients with septic shock: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2013;310:1683-1691.
18. Jacquet-Lagrèze M, Allaouchiche B, Restagno D, Paquet C, Ayoub JY, Etienne J, et al. Gut and sublingual microvascular effect of esmolol during septic shock in a porcine model. *Crit Care*. 2015;4:19-241.
19. Vellinga NA, Boerma EC, Koopmans M, Donati A, Dubin A, Shapiro NI, et al. International study on microcirculatory shock occurrence in acutely ill patients. *Crit Care Med*. 2015;43:48-56.

**Conflicto de intereses:** Ninguno.

#### Correspondencia:

**Dr. Alfredo Aisa-Álvarez**

Avenida Carlos Graef Fernández Núm. 154,  
Col. Santa Fe, 05300,  
Alcaldía Cuajimalpa de Morelos,  
Ciudad de México, México.

**E-mail:** alfredoaisaa@gmail.com





# Psicosis del personal de salud en tiempos de COVID-19

Psychosis of health care personnel in times of COVID-19

*Psicose do pessoal de saúde no tempo de COVID-19*

Jesús Salvador Sánchez Díaz,\* Karla Gabriela Peniche Moguel,\* Gerardo Rivera Solís,\*  
Eduardo Alberto González Escudero,\* Enrique Antonio Martínez Rodríguez,† Enrique Monares Zepeda,‡  
María Verónica Calyeca Sánchez\*

## RESUMEN

La pandemia por COVID-19 es un parteaguas en nuestra historia moderna; la catástrofe mundial que ha generado tiene fecha de inicio, pero aún no fecha final; las anécdotas, los aciertos, los errores, las enseñanzas son parte de nuestro hacer cotidiano y ahora, por la situación apremiante de la pandemia, se han ido intensificando al tener repercusión en el ámbito laboral e, incluso, personal. A través de esta investigación con técnica de encuesta se pretende exponer la problemática en el ámbito emocional que aqueja a los trabajadores de la salud en tiempos de COVID-19.

**Palabras clave:** Pandemia, catástrofe, investigación, salud, COVID-19.

## ABSTRACT

The COVID-19 pandemic is a watershed in our modern history, the global catastrophe it has generated has a start date but not yet an end date; anecdotes, successes, mistakes, and teachings are part of our daily work and that now due to the pressing situation of the pandemic have been intensifying, having repercussions in the workplace and even personal. Through this investigation with a survey technique, the aim is to expose the emotional problems that afflict health workers in the time of COVID-19.

**Keywords:** Pandemic, catastrophe, research, health, COVID-19.

## RESUMO

A pandemia de COVID-19 é um divisor de águas em nossa história moderna; a catástrofe global que gerou tem uma data de início, mas ainda não uma data de término; anedotas, sucessos, erros e ensinamentos fazem parte de nossas atividades diárias e, agora, devido à situação premente da pandemia, estão se intensificando, repercutindo no local de trabalho e até na esfera pessoal. Por meio dessa investigação, com uma técnica de pesquisa, o objetivo é expor os problemas emocionais que atingem os profissionais de saúde na época do COVID-19.

**Palavras-chave:** Pandemia, catástrofe, pesquisa, saúde, COVID-19.

## INTRODUCCIÓN

Todos los días tengo un tema en común con mis compañeros del hospital: COVID-19 (acrónimo del inglés *coronavirus disease 2019*). Nos sentimos presionados por esta experiencia única para la mayoría de nosotros, estresados y con sentimientos asociados (miedo, ansiedad, enojo, frustración), pero de ninguna manera ello es un reflejo de debilidad o de incompetencia para realizar nuestro trabajo; la salud mental es tan importante como la física para mantenernos en equilibrio. De hecho, un estudio que incluyó 34 hospitales chinos reportó que el personal de salud (médicos y enfermeras) sufría angustia (71.5%), depresión (50.4%), ansiedad (44.6%) e insomnio (34%). En esta encuesta realizada en traba-

jadores de la salud podemos notar la carga psicológica del personal comprometido en la atención de pacientes con COVID-19.<sup>1</sup>

La preocupación en el personal de salud es similar: miedo a contagiarse y miedo al contagio de familiares, amigos o compañeros. Lo anterior conlleva renuencia al trabajo, dejando de lado el interés económico y pensando en la renuncia laboral como medida desesperada en esta pandemia. La falta de profesionalismo o vocación no son las razones, sino que sencillamente faltan equipos de protección personal (EPP), insumos, medicamentos específicos, equipos para ventilación mecánica e, incluso, la ausencia de un espacio físico «áreas específicas» disponibles para la atención de pacientes COVID-19.<sup>2-4</sup> El gran número de casos sospechosos y confirmados y la carga abrumadora de trabajo, por supuesto que también influyen, aunque son situaciones del día a día en nuestros hospitales públicos, incluso antes de la pandemia de COVID-19; aun así, se tiene calidad y calidez en la atención del paciente, siempre dignas de reconocérsele al personal de salud.

Ya lo dijo Paracelso: «todo es veneno y nada es veneno, sólo la dosis hace el veneno» y la sobrecarga de información puede ser «venenosa», porque genera estrés; me refiero a la «infobesidad» de las diferentes redes sociales, la cual ocasiona ansiedad y angustia en mucho personal de salud. Sitios oficiales, fuentes confiables, no escuchar o transmitir rumores pueden ayudar a minimizar el miedo —lo sabemos bien—, pero aislarnos de mala información en la actualidad resulta imposible.<sup>5</sup>

## MATERIAL Y MÉTODOS

Realizamos una encuesta personal, vía correo electrónico y redes sociales, la cual incluyó 10 preguntas que fueron hechas basándonos en las «dudas» del día a día de diferentes hospitales donde laboramos o donde laboran compañeros y amigos. En el personal entrevistado, el requisito indispensable fue que atendieran pacientes sospechosos o confirmados COVID-19. Los encuestados fueron médicos y enfermeras; los servicios en los que laboran son: urgencias, piso (hospitalización), UCI (Unidad de Cuidados Intensivos) y quirófano. Incluimos hospitales públicos y privados. Las preguntas y respuestas de la encuesta están en el *Anexo 1*.

\* Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS), Unidad Médica de Alta Especialidad (UMAE), Hospital de Especialidades Núm. 14, Centro Médico Nacional «Adolfo Ruiz Cortines», Veracruz, Veracruz, México.

† Centro Médico ABC. Ciudad de México, México.

Recepción: 05/05/2020. Aceptación: 22/05/2020.

## RESULTADOS

Se encuestaron a 150 elementos del personal de salud (*Tabla 1*); de ellos, 66.6% considera que el origen del coronavirus 2 del síndrome respiratorio agudo grave (SARS-CoV-2) es una zoonosis, aunque 26.6% considera que es una guerra entre naciones poderosas y 4 y 2.66% refiere que es un castigo de Dios o que no existe, respectivamente.

La mayoría (63.3%) del personal de salud entrevistado piensa que sólo 25% del personal de sus hospitales se encuentra capacitado para atender pacientes con COVID-19, 24.6% opina que 50%, 8.66% considera que 75% y sólo 3.33% piensa que 100%.

La ansiedad fue el sentimiento más frecuente en 65.33%, pero 17.33% presentó enojo, 9.33% pánico y a 8% le fue indiferente. La principal carencia según la percepción del personal es el equipo de protección personal (EPP) (54.66%), seguida del equipo tecnológico o ventiladores (26.66%); 12% percibió que faltaba recurso humano (médicos, enfermeras, inhaloterapeutas) y 6.66% medicamentos.

La principal preocupación personal de médicos y enfermeras es infectar a algún miembro de su familia con 68%, infectarse 18%, morir 12% y sólo 2% está preocupado por su economía en estos momentos. Además 65.33% sabe que el nivel socioeconómico es indistinto como factor de riesgo para esta enfermedad, 19.33% considera que el nivel socioeconómico bajo es un factor de riesgo para contagiarse, 10.66 y 3.88% consideran al nivel socioeconómico medio y alto como factor de riesgo.

**Tabla 1:** Características demográficas y su distribución.

Variable	Total (N = 150) n (%)
Género	
Hombre	90 (60.0)
Mujer	60 (40.0)
Grado académico	
Médico adscrito	50 (33.3)
Intensivista	20
Medicina de urgencias	10
Medicina interna	10
Anestesiología	10
Médico residente	40 (26.6)
Enfermera general	20 (13.3)
Enfermera especialista	40 (26.6)
Tipo de hospital	
Público	119 (79.3)
Privado	31 (20.6)
Área del Hospital COVID-19	
Urgencias	42 (28.0)
Terapia intensiva	73 (48.6)
Hospitalización	21 (14.0)
Quirófano	14 (9.3)
Tipo de atención	
Presencial	150 (100.0)
A distancia	0

Entre los entrevistados la principal fuente de información fueron los textos médicos (64%), televisión y radio (20%), redes sociales (14.66%) y 1.33% utilizó como fuente de información a sus compañeros, amigos y familiares. Así también, 58.66% sabe que la edad para contagiarse es indistinta, el 22.66% considera que la enfermedad afecta al adulto maduro (36 a 59 años), 16% a los mayores de 60 años, 2.66% al adulto joven (18 a 35 años) y no hubo quien opinara que los menores de 18 años tienen menor riesgo de infectarse.

Un porcentaje de 84.66% de los encuestados está de acuerdo que el personal mayor de 60 años, así como con enfermedades cronicodegenerativas, inmunodeficiencias o alguna otra condición fuera a casa como medida de protección, pero 15.33% no está de acuerdo con esta medida.

Finalmente, 52% considera que el principal mecanismo de contagio es tocar ojos, nariz y boca con manos contaminadas, 37.77% las gotas de Flügge y aerosoles suspendidas en el aire por tiempo determinado; 1.33% piensa que es porque el virus se encuentra suspendido permanentemente en el aire y otro 1.33% cree que se puede contagiar con tan sólo tocar al paciente.

## DISCUSIÓN

Nos preguntamos: ¿qué sigue después de la pandemia de COVID-19? Es importante mencionar que después de haber estado con ventilación mecánica invasiva (VMI) en la UCI por un problema pulmonar, 6 de cada 10 pacientes presentará trastorno de estrés postraumático (TEPT) de importancia clínica, y además que la mitad de estos pacientes recibirá apoyo psiquiátrico y farmacológico en los dos años posteriores al alta hospitalaria.

El TEPT no es exclusivo de personas que van a la guerra o de personas que son atacadas sexualmente, de hecho, es tan común o todavía más común en los pacientes que «sobreviven a la UCI» que en los soldados, pero es algo que la mayoría de los médicos aún no apreciamos con facilidad. Nunca debemos olvidar a los familiares, pues ellos «sufren» la enfermedad del paciente con la misma intensidad, pero en diferente escenario. De esta manera, 70% de los familiares presenta ansiedad, 35% depresión y 35% TEPT.

Los que nos dedicamos a la atención de pacientes críticamente enfermos (en cualquier parte del hospital) sabemos que hoy la sobrevivencia es mayor, pero va de la mano con un incremento de secuelas psíquicas, las cuales impactan en la calidad de vida después de la enfermedad crítica.<sup>6,7</sup> Los trabajadores de la salud no estamos exentos de presentar efectos adversos fisiológicos y psicológicos del estrés ambiental que se vive en tiempos de COVID-19. Lo anterior incrementa el riesgo de sufrir problemas neurológicos, psiquiátricos y cardiovasculares.<sup>8</sup>

La mejor manera de entender qué es lo que más preocupa a los profesionales de la salud es preguntar. Durante la primera semana de la pandemia de COVID-19 en Estados Unidos, en una encuesta realizada, se documentaron ocho causas de ansiedad. Éstas fueron: 1) acceso al EPP apropiado, 2) estar expuesto al COVID-19 en el trabajo y llevar la infección a su familia, 3) no tener acceso rápido a las pruebas si desarrollan síntomas y temor concomitante de propagar la infección en el trabajo, 4) incertidumbre si su organización respaldará o atenderá sus necesidades personales y familiares si desarrollan infección, 5) acceso a cuidado infantil durante el aumento de las horas de trabajo y el cierre de escuelas, 6) apoyo para otras necesidades personales y familiares a medida que aumentan las horas de trabajo y las demandas (alimentación, hidratación, alojamiento, transporte), 7) poder proporcionar atención médica competente si se despliega en una nueva área (por ejemplo, enfermeras sin experiencia en atención de pacientes críticamente enfermos que tengan que realizar esta función) y 8) falta de acceso a información y comunicación actualizadas.<sup>9</sup> Incluso poblaciones con otra idiosincrasia, como la cultura europea, ha lidiado con esta problemática emocional y existencial de trastornos de ansiedad, así como con trastornos del sueño y trastornos conductuales que merman la calidez y calidad humana.<sup>10</sup> Como podemos observar las inquietudes del personal de salud en otros países no distan de las del personal de salud de nuestro México. Reconocer las necesidades del personal operativo permitirá a las diferentes áreas administrativas de los hospitales desarrollar enfoques específicos para abordar estas inquietudes y brindar apoyo a su fuerza laboral de atención médica.<sup>11,12</sup>

Entonces, ¿qué sigue después de la pandemia de COVID-19? La respuesta sería: otra pandemia de problemas emocionales y conductuales en todas las personas que de una u otra manera estuvimos involucrados; por ello, los sistemas de salud público y privado deberán desarrollar estrategias para atender esta subsecuente pandemia, considerando que el impacto sobre la salud mental puede ocurrir inmediatamente después y persistir por un largo periodo de tiempo.<sup>9</sup> Por último, «la salud es un estado de completo bienestar físico, mental y social, y no solamente la ausencia de afecciones o enfermedades»; la salud mental es el parteaguas para una existencia de calidad, adicionada con actitud y resiliencia que nos permita sobrellevar la situación actual y encontrar una nueva perspectiva para continuar.

## CONCLUSIÓN

La pandemia de COVID-19 es una crisis de salud que dejará estigmas emocionales, no sólo en la sociedad, sino también en el personal de salud. La cuarentena y lo que ésta conlleva ha cambiado abruptamente la vida

diaria de las personas, pero los hospitales colapsados y la gran cantidad de muertes que vemos diariamente están marcando la vida y las emociones de médicos y enfermeras. Los sentimientos, buenos o malos, no se pueden evitar, pero sí los podemos controlar, por lo que todas las emociones que percibimos en esta pandemia son parte de ella y al final quedarán atrás. Lo importante es evitar el comportamiento egoísta entre nosotros, entre el personal de salud y con nuestra sociedad. En tiempos de amenaza que no domine el impulso para ayudarse a uno mismo a toda costa, sino el impulso para ayudar a los demás. Recuerda: *te cuidas, me cuidas... me cuido, te cuido... juntos atendemos a nuestros pacientes.*

## BIBLIOGRAFÍA

1. Lai J, Ma S, Wang Y, Cai Z, Hu J, Wei N. Factors associated with mental health outcomes among health care workers exposed to coronavirus disease 2019. *JAMA Netw Open.* 2020;3(3):e203976.
2. Maunder R, Hunter J, Vincent L, et al. The immediate psychological and occupational impact of the 2003 SARS outbreak in a teaching hospital. *CMAJ.* 2003;168(10):1245-1251.
3. Bai Y, Lin CC, Lin CY, Chen JY, Chue CM, Chou P. Survey of stress reactions among health care workers involved with the SARS outbreak. *Psychiatr Serv.* 2004;55(9):1055-1057. doi: 10.1176/appi.ps.55.9.1055.
4. Lee AM, Wong J, McAlonan GM, Cheung V, Cheung C, Sham PC, et al. Stress and psychological distress among SARS survivors 1 year after the outbreak. *Can J Psychiatry.* 2007;52(4):233-240. doi:org/10.1177/070674370705200405
5. Organización Panamericana de la Salud (OPS); Organización Mundial de la Salud (OMS) [sitio web]. *Consideraciones psicosociales y de salud mental durante el brote de COVID-19.* 2020 [actualizado 12 de marzo del 2020].
6. Bienvenu OJ, Gellar J, Althouse BM, Colantuoni E, Sricharoenchai T, Mendez-Tellez PA, et al. Post-traumatic stress disorder symptoms after acute lung injury: a 2-year prospective longitudinal study. *Psychol Med.* 2013;43(12):2657-2671.
7. Torres J, Carvalho D, Molinos E, Vales C, Ferreira A, Dias CC, et al. The impact of the patient post-intensive care syndrome components upon caregiver burden. *Med Intensiva.* 2017;41(8):454-460.
8. Oken BS, Chamine I, Wakeland W. A systems approach to stress, stressors and resilience in humans. *Behav Brain Res.* 2015;282:144-154.
9. Shanafelt T, Ripp J, Trockel M. Understanding and addressing sources of anxiety among health care professionals during the COVID-19 pandemic. *JAMA.* 2020;323(21):2133-2134. doi:10.1001/jama.2020.5893
10. Casagrande M, Favieri F, Tambelli R, Forte G. The enemy who sealed the world: Effects quarantine due to the COVID-19 on sleep quality, anxiety, and psychological distress in the Italian population. *Sleep Med.* 2020. doi: 10.1016/j.sleep.2020.05.011.
11. Huang Y, Zhao N. Generalized anxiety disorder, depressive symptoms and sleep quality during COVID-19 outbreak in china: a web-based cross-sectional survey. *Psychiatry Res.* 2020;288:112954.
12. Adams JG, Walls RM. Supporting the health care workforce during the COVID-19 global epidemic. *JAMA.* 2020;323(15):1439-1440.

### Correspondencia:

**Dr. Jesús Salvador Sánchez Díaz**

Av. Cuauhtémoc S/N,  
Col. Formando Hogar, 91810, Veracruz, Ver.  
Tel: 22 99 34 20 31

**E-mail:** drsalvadorsanchezdiaz@gmail.com



*Anexo 1.*

1. ¿Cuál considera usted que sea el origen de la enfermedad COVID-19?
  - a. Castigo de Dios
  - b. Zoonosis
  - c. Guerra entre naciones poderosas
  - d. No existe
2. ¿Qué porcentaje del personal médico y de enfermería de su hospital considera usted está capacitado para la atención de pacientes con COVID-19?
  - a. 25%
  - b. 50%
  - c. 75%
  - d. 100%
3. ¿Qué sentimiento le genera la pandemia por COVID-19?
  - a. Enojo
  - b. Ansiedad
  - c. Pánico
  - d. Me es indiferente
4. ¿Cuál considera usted que es la principal carencia de su hospital?
  - a. Equipo tecnológico (ventiladores)
  - b. Equipo de protección personal (EPP)
  - c. Recurso humano (médico, enfermeras, inhaloterapeutas)
  - d. Medicamentos e insumos
5. ¿Cuál es su principal preocupación personal en esta pandemia de COVID-19?
  - a. Infectarme
  - b. Infectar a la familia
  - c. Morirme
  - d. Mi economía
6. ¿Cuál considera usted que sea el nivel socioeconómico que tiene más riesgo de infección por COVID-19?
  - a. Nivel económico alto
  - b. Nivel económico medio
  - c. Nivel económico bajo
  - d. Es indistinto
7. ¿Cuál es su principal fuente de información respecto a la pandemia del COVID-19?
  - a. Redes sociales
  - b. Televisión y radio
  - c. Compañeros/amigos/familiares
  - d. Textos médicos
8. ¿Qué población considera usted tiene mayor riesgo de infectarse por COVID-19?
  - a. Menores de 18 años
  - b. Adulto joven (18 a 35 años)
  - c. Adulto maduro (36 a 59 años o más)
  - d. Mayores de 60 años
  - e. La edad para contagio es indistinta
9. ¿Está usted de acuerdo que el personal de salud mayor de 60 años con enfermedades crónico-degenerativas, inmunodeficiencias o alguna otra condición haya ido a casa como medida de protección?
  - a. Sí
  - b. No
10. ¿Cuál considera usted que es el principal mecanismo de contagio por coronavirus?
  - a. El virus que se encuentra suspendido permanentemente en el aire
  - b. El virus que se encuentra en gotas de Flügge y aerosoles por un tiempo determinado en el aire
  - c. Con sólo tocar al paciente
  - d. Tocar mis ojos, nariz o boca con manos contaminadas



# Importancia de los estudios de anatomía patológica en COVID-19

Pathological anatomic studies importance in COVID-19

Importância dos estudos de anatomia patológica em COVID-19

Alfredo Ávila Toscano,\* Ángel Carlos Bassols,\* José J Elizalde González†

## RESUMEN

El análisis histopatológico constituye el estudio rey de todos las pruebas diagnósticas en medicina. Sin embargo, las características particulares de la pandemia por COVID-19 han impuesto serias restricciones a estos análisis, por lo que la información específica al respecto es limitada. En el presente trabajo, se hace una reflexión sobre estos aspectos y se presentan algunos de los hallazgos más sobresalientes reportados en la literatura, que no se limitan al daño alveolar difuso, sino que abarcan algunas otras entidades complejas, las cuales deben analizarse con cuidado por tener importantes implicaciones terapéuticas, tanto en la estrategia de asistencia mecánica ventilatoria como en la farmacológica.

**Palabras clave:** COVID-19, patología, SARS-CoV-2, coronavirus, daño alveolar difuso, autopsia.

## ABSTRACT

*Histopathological analysis constitutes the king study of all diagnostic tests in medicine, however, the particular characteristics of the COVID-19 pandemic have imposed serious limitations on them, so that specific information in this regard is limited. A reflection is made on these aspects and some of the most outstanding findings reported in the literature are presented, that are not limited to the diffuse alveolar damage, but include some other complex entities that must be carefully analyzed, as they could have important therapeutic implications both in ventilatory and pharmacological strategies.*

**Keywords:** COVID-19, pathology, SARS-CoV-2, coronavirus, diffuse alveolar damage, autopsy.

## RESUMO

*A análise histopatológica constitui o principal estudo de todos os testes de diagnóstico em medicina; no entanto, as características particulares da pandemia do COVID-19 impuseram sérias limitações a eles, de modo que as informações específicas a esse respeito são limitadas. É feita uma reflexão sobre esses aspectos e são apresentados alguns dos achados mais destacados relatados na literatura, eles não estão limitados ao dano alveolar difuso, mas incluem algumas outras entidades complexas que devem ser analisadas cuidadosamente, pois têm implicações terapêuticas importantes nas estratégias de assistência mecânica ventilatória e farmacológica.*

**Palavras-chave:** COVID-19, patologia, SARS-CoV-2, coronavírus, dano alveolar difuso, autópsia.

*... la historia sugiere que la batalla contra el SARS-CoV-2 y otros coronavirus todavía está «en pañales», y que deberemos aprender lecciones no sólo para estar mejor preparados, sino también para saber sobre aspectos específicos de inmunidad de este virus, y más en general, sobre los mecanismos que apuntalan la forma grave de la infección pulmonar, incluyendo el rol de la coinfección y la desregulación inmune.<sup>1</sup>*

A pesar de la progresiva disminución en la frecuencia de exámenes *post mortem* en todo el mundo, la au-

topsia sigue y seguirá siendo el estándar de oro para determinar el porqué y el cómo ocurre la muerte. La definición de la fisiopatología de la muerte no se limita sólo a consideraciones forenses, sino que también proporciona, por lo general, valiosa información clínica y de utilidad epidemiológica. Los enfoques selectivos para el diagnóstico *post mortem* incluyen el muestreo limitado durante la autopsia completa; son útiles, además, en el control de brotes de enfermedades, y proporcionan un conocimiento único para gestionar medidas de control adecuadas.<sup>2</sup>

Los pacientes con COVID-19 y comorbilidad metabólica y cardiovascular son más propensos a progresar hacia formas graves de la enfermedad, e incluso hasta la muerte.<sup>2</sup> Se ha reproducido lo ya reportado previamente al inicio de la pandemia en Wuhan: que aproximadamente 15% de los pacientes afectados por este nuevo coronavirus puede tener una presentación clínica de gravedad, y de 5 a 6% estará en condición crítica en la unidad de cuidados intensivos por datos de SIRPA (síndrome de insuficiencia respiratoria aguda) grave, inestabilidad hemodinámica, FOM (fallo orgánico múltiple) o necesidad de vigilancia estrecha.<sup>3-7</sup>

En el actual escenario, algunos autores recomiendan realizar autopsias completas en pacientes que murieron con sospecha o confirmación de infección grave por SARS-CoV-2, particularmente en presencia de diversas comorbilidades,<sup>2</sup> pues sólo analizando una colección completa de muestras histológicas obtenidas mediante necropsia, se puede determinar la causa exacta de la muerte y reconocer patrones histológicos que ayuden eventualmente para guiar el manejo clínico.

Con la introducción de la patología digital, el campo de la patología se encuentra actualmente en un periodo de transición. Existen múltiples colecciones de diapositivas en línea gratuitas, por ejemplo, la del Colegio de Patólogos Americanos (CAP) y la de la Academia Canadiense de Patología (USCAP). Hoy por hoy, es necesario innovar el enfoque pedagógico tradicional con preguntas específicas para ayudar tanto a los alumnos a aprender como al clínico en la toma de decisiones terapéuticas.<sup>6</sup>

Desde la aparición original del SARS (síndrome respiratorio agudo grave) en China, ya hace casi 20 años, los estudios patológicos del pulmón de pacientes con

\* Hospital Ángeles del Carmen. Guadalajara, Jalisco.

† Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición «Salvador Zubirán» (INCMNSZ), CDMX.

Recepción: 25/06/2020. Aceptación: 30/06/2020.

esta enfermedad describieron similares características histológicas de daño alveolar difuso (DAD) a los cambios secuenciales relacionados con el tiempo, lo cual fue visto en DAD no asociado con SARS: edema intraalveolar e intersticial; membranas hialinas eosinofílicas que recubren la pared alveolar, algunas (incluso conteniendo neutrófilos) y escasos infiltrados mononucleares intersticiales y denudación del epitelio bronquiolar con depósitos de fibrina. En tanto, en una fase posterior (de organización), podía verse proliferación fibroblástica libre, hiperplasia de neumocitos tipo 2, sin evidencia de inclusiones nucleares o citoplasmáticas, y células gigantes multinucleadas.<sup>8</sup>

El SARS-CoV-2 infecta al huésped utilizando el receptor de la enzima convertidora de angiotensina 2 humana (ACE2h), que se expresa en distintos órganos de la economía (pulmones, corazón, riñones, intestino, entre otros). Los receptores ACE2h, además de las células epiteliales, también son particularmente expresados por las células endoteliales.<sup>9,10</sup> Los ACE2h participan en múltiples procesos fisiopatológicos, incluidos los cambios patológicos de tipo lesión pulmonar aguda y tromboinflamación,<sup>11</sup> si bien también poseen un rol en la absorción de aminoácidos neutros por el intestino (transportadores de aminoácidos), por lo que no sólo actúan como receptor abriendo la puerta al coronavirus, sino que también protegen al cuerpo de importantes cambios patológicos.<sup>12</sup>

En el subgrupo de pacientes con insuficiencia respiratoria aguda grave por COVID-19, un pequeño número de estudios *post mortem* ha demostrado un mayor número de células Th17 y CD8 + activadas, con células T con expresión de granzimas y perforina. Existe evidencia de activación prominente de los macrófagos en un subconjunto de pacientes con un alto nivel de ferritina e IL-6, entre otros. Esto recuerda al síndrome de activación de macrófagos, el cual frecuentemente tiene un desencadenante viral, pero esta vez, en lugar de sistémica, se asocia con una activación inmunitaria de la mucosa.<sup>1,3</sup>

Barton L y colaboradores publicaron recientemente dos exámenes *post mortem* completos, en los cuales se realizaron procedimientos estándar en una sala de autopsias con sistema de presión negativa/sala de aislamiento, utilizando apropiado equipo de protección personal (EPP), incluidas máscaras N95, protección para los ojos y batas impermeables. El diagnóstico de COVID-19 se confirmó mediante pruebas de reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa inversa en tiempo real a través de hisopados *post mortem*.<sup>13</sup>

Las pruebas de SARS-CoV-2 se pueden realizar en la autopsia. Los hallazgos de autopsia como daño alveolar difuso y la inflamación de las vías respiratorias reflejan la verdadera patología relacionada con el virus. Otros hallazgos representan procesos superpuestos o

no relacionados con la enfermedad en estudio (los pacientes con COVID-19 presentaron daño alveolar difuso con la formación de membranas hialinas, células mononucleares y macrófagos que se infiltran en los espacios aéreos, también con un engrosamiento difuso de la pared alveolar). La Dra. Copin y colaboradores, en Francia, describieron la presencia en biopsias *post mortem* de pacientes fallecidos por COVID-19 de dos entidades patológicas interesantes por ser potencialmente respondedoras a los corticosteroides: en pacientes con forma temprana de neumonía por SARS-CoV-2 (en un caso que falleció al quinto día del padecimiento), neumonía viral linfocítica, y posteriormente con formas tardías de la misma enfermedad (fallecidos alrededor de los 20 días del inicio de la enfermedad) y en pacientes con neumonía organizada fibrinoide aguda,<sup>14</sup> que se ajustaban a las características fenotípicas funcionales descritas por Gattinoni.<sup>15</sup> Esta última entidad se caracteriza por un depósito extenso de fibrina intraalveolar (conocido como «bolas de fibrina») más que con membranas hialinas, y que la distingue del DAD típico resultante del SIRPA clásico. Se puede añadir que el patrón obliterativo de la lesión pulmonar en neumonía grave por COVID-19 hace que nos preguntemos acerca del potencial efecto deletéreo al ofrecer niveles elevados de PEEP dentro de la estrategia de ventilación mecánica de estos pacientes: ciertamente, dicha estrategia debe llevarse a cabo de manera personalizada y dinámica.

Debemos destacar el reporte del Dr. Tian S y su grupo, en Wuhan, China, en febrero de 2020, quienes describen a dos pacientes intervenidos quirúrgicamente por patología oncológica pulmonar primaria (adenocarcinoma) y sometidos a lobectomía, los cuales estaban asintomáticos de infección respiratoria alguna, pero con diagnóstico retrospectivo de COVID-19 al momento de la operación. El examen histopatológico reportó, independientemente del tumor, una neumonía por SARS-CoV-2 en fase temprana (edema, exudado proteináceo prominente, hiperplasia focal reactiva de los neumocitos con congestión vascular y grupos inflamatorios con material fibrinoide y células gigantes multinucleadas). Esta comunicación representa una de las primeras publicaciones histopatológicas de COVID-19 (*Figura 1*),<sup>16</sup> separada por poco tiempo de otra realizada por Zhe Xu, la cual se publicó en línea el 17 de febrero de este año. En ella, se reportan los resultados de biopsias *post mortem* de un caso fatal que sirvió no sólo para identificar la causa de la muerte en particular, sino también para proporcionar nueva luz sobre la patogénesis de la neumonía asociada con COVID-19. Este trabajo ha contribuido —junto con otros de anatomía patológica— a auxiliar al clínico a formular mayores y mejores abordajes terapéuticos oportunos para pacientes críticos con las mismas características para, eventualmente, lograr reducir la mortalidad.<sup>17</sup>



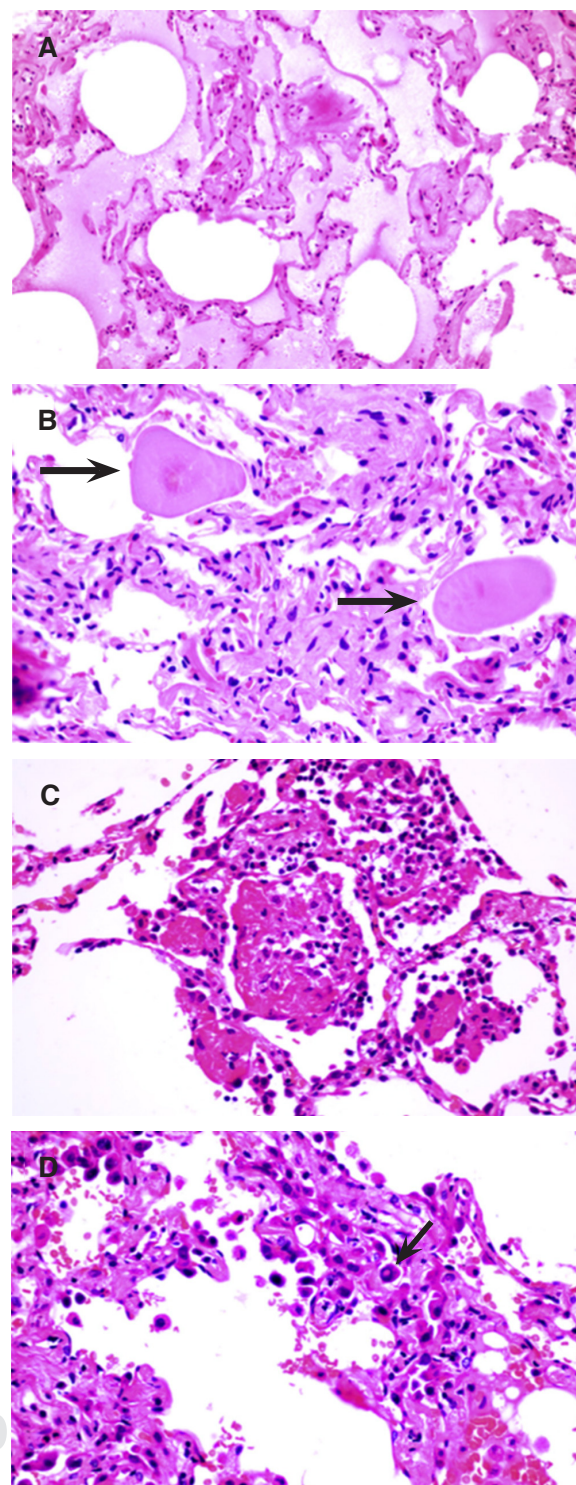
Li y su equipo de investigación han reportado partículas virales en los bronquios y en las células epiteliales alveolares tipo 2 a través de microscopía electrónica.<sup>18</sup>

Por su parte, Lacy y otros destacan en su muy interesante trabajo qué medidas de bioseguridad se deben efectuar en el trabajo forense, para lograr así el diagnóstico *post mortem* de sujetos fallecidos por COVID-19. En este trabajo, se detalla ampliamente qué medidas de protección de los EPP han de cumplirse y cuáles son aquéllas que se deben efectuar posteriormente (*postautopsy procedures*).<sup>19</sup> Estos autores concluyen que se debe incrementar el número de autopsias y certificar la muerte por viremia de COVID-19. Así, dependiendo de la edad, presencia o no de comorbilidades y de los criterios diagnósticos empleados, hallaron en una serie con 19 países con reporte electrónico de casos que existe una variación de 0.2 al 7.7% en el índice de mortalidad en esta enfermedad.

Chen L y su grupo sugieren que los pacientes con insuficiencia cardíaca son más susceptibles a la infección cardíaca por SARS-CoV-2, y éstos podrían desarrollar más lesiones cardíacas e, incluso, la posibilidad de progresión clínica y empeoramiento.<sup>20</sup> Se han encontrado como los hallazgos macroscópicos más significativos, a nivel cardíaco, la cardiomegalia y la dilatación del ventrículo derecho, cuya evidencia microscópica ha mostrado degeneración atípica difusa de los miocitos pero sin necrosis, lo que pudiera ser indicativo de la fase temprana de una miocarditis viral.<sup>21</sup> Estos mismos autores han hipotetizado que los pericitos pueden estar infectados por el SARS-CoV-2, lo que produce una disfunción microvascular y de las propias células endoteliales capilares, y por tanto, se podría llevar a necrosis celular.

Los estudios de Wan Y y colaboradores (2020) mostraron varias partículas virales 2019-nCoV RBM (particularmente Gln493) que proporcionan interacciones favorables con ACE2 humano, lo que es consistente con la capacidad de SARS-CoV-2 para la infección de células humanas.<sup>9</sup>

Madjid y su equipo de investigación (2020) nos remiten a los exámenes *post mortem* de ocho pacientes fallecidos por SARS: cuatro de ellos tenían tromboembolia pulmonar y tres cursaron con trombosis venosa profunda. Adicionalmente, un paciente cursó con infarto subendocárdico con enfermedad coronaria oclusiva (en la presentación con SARS). Por último, otro más tenía vegetaciones valvulares gigantes de 5 a 12 mm que involucraban las válvulas mitral, tricúspide y aórtica, además de infarto cardíaco, afectando en riñones, el bazo y el cerebro. Sobre la misma idea, Ackermann M y colaboradores, en 10 pacientes, encontraron daño alveolar difuso, hiperplasia de neumocitos tipo 2, depósitos lineales de fibrina intraalveolar con edema intersticial moderado y depósitos de fibrina, lo que sugiere datos de organización intraalveolar temprana.<sup>22,23</sup>



**Figura 1:** Cambios histológicos observados. **A)** Exudados proteináceos en los espacios alveolares con gránulos. **B)** glóbulos proteicos grandes dispersos (flechas). **C)** fibrina intraalveolar con organización temprana, células inflamatorias mononucleares y células gigantes multinucleadas. **D)** Neumocitos hiperplásicos, algunos con sospecha de inclusiones virales (flecha). Reproducido con permiso (Elsevier license number: 4866000072073). Interpretación de: Tian S, Hu W, Niu L, Liu H, Xu H, Xiao SY. Pulmonary pathology of early-phase 2019 Novel Coronavirus (COVID-19) pneumonia in two patients with lung cancer. *J Thorac Oncol.* 2020;15(5):700-704.

Wichmann y colaboradores encontraron también una alta incidencia de eventos tromboticos, lo que apunta a que el virus COVID-19 induce endotelitis grave y activación anormal de la cascada de la coagulación. Por esta razón, se requieren aún de más estudios para explicar estos hallazgos, y eventualmente, lograr una posible intervención terapéutica en el futuro cercano.<sup>24</sup>

Finalmente, Merad describió microtrombos a distintos niveles en pacientes con COVID-19: pulmones, extremidades inferiores, manos, cerebro, corazón, hígado y riñones, sugiriendo que la activación de la coagulación y la coagulación intravascular son datos de una lesión orgánica en la sepsis que se asocia principalmente con citocinas inflamatorias y con la participación de la vía del factor tisular (abreviado TF; también llamado CD142 o factor de coagulación III) y que contribuye, sin duda, a la mayor gravedad de los pacientes.

Tomasheski describió en SIRPA, desde principios de los años ochenta, cambios vasculares con tortuosidad arterial, fibrosis mural e hipertrofia de la media, así como la elevada frecuencia de fenómenos tromboticos menores y mayores.<sup>25</sup> Más recientemente, se ha descrito la angiogénesis por intususcepción que se presenta en el COVID-19 y que se caracteriza por la separación de vasos existentes en dos a través de la formación de pilares, lo que lleva a una rápida expansión de los plexos vasculares para adaptarse a nuevos requerimientos inflamatorios y metabólicos.<sup>22</sup> Estos hallazgos se correlacionan positivamente también con otros hallazgos de varios autores, quienes reportan la formación de trombos en las arteriolas e, incluso, infartos pulmonares y eventos tromboembólicos mayores hasta en 20% de los casos. Adicionalmente, Schaller y Claus reportaron datos inespecíficos de inflamación, los cuales son manifestados por infiltración linfocitaria; este hallazgo sugiere que existe miocarditis en fase inicial.<sup>21,26-29</sup>

Existe, sin embargo, una corriente de pensamiento distinto que sugiere que el realizar estudios *post mortem* en los pacientes en la epidemia actual debe estar ligado a las siguientes premisas: en primer lugar, lograr la máxima protección (reglas de bioseguridad) para todos los médicos patólogos que participen el estudio y no sólo para aquéllos que atienden pacientes con alta sospecha de infección. Ello debido a la propagación actual de la enfermedad y la tasa de falsos negativos de hisopo nasofaríngeo reportada hasta ahora. En segundo lugar, es obligatorio considerar a todos los cadáveres como potencialmente infecciosos. Finalmente, valorar los riesgos deberá normar la conducta, ya que es nuestra primera obligación salvaguardar la salud del personal de patología.<sup>30,31</sup>

Si después de la correlación clinicopatológica se considera que COVID-19 es la causa principal de muerte, entonces debe ser referido así en el formato legal (en nuestro país: Certificado de defunción). De acuerdo

con datos de la Universidad Johns Hopkins, se calcula que en el mundo se han rebasado los 5,462,447 de pacientes infectados con SARS-CoV-2, siendo el reporte global de muertes en 188 países censados de un total de 344,503, al día 25 de mayo de 2020, aunque seguramente serán muchos más, tomando en cuenta la inercia mostrada hasta ahora por la propia pandemia.<sup>32,33</sup>

A medida que evoluciona el conocimiento científico, también debemos estar abiertos al cambio y enfocarnos en que la situación actual es una oportunidad para aprender y prepararnos para potenciales futuros eventos. El Dr. Anthony S. Fauci, director del Instituto Nacional de Alergia y Enfermedades Infecciosas de los Estados Unidos de Norteamérica desde 1984, especifica el futuro de la investigación en el tema: «... el brote de COVID-19 es un claro recordatorio del desafío continuo de los patógenos infecciosos emergentes y reemergentes, y de la necesidad de una vigilancia constante, un diagnóstico rápido [...] con [amplia] investigación para comprender la biología básica de nuevos organismos».<sup>34</sup>

Se ha dicho que la muerte puede enseñarnos no sólo sobre la enfermedad, sino también puede ayudarnos con su prevención y, sobre todo, con el mismo tratamiento». El grupo de trabajo de la revista *Cell* nos lanza el reto: los científicos se enfrentan en este momento a un gran desafío (COVID-19), empero, estamos listos para encontrar soluciones.<sup>7,34,35</sup>

## BIBLIOGRAFÍA

1. Bogaert D, Dockrell DH. 100 years of influenza research seen through the lens of COVID-19. *Mucosal Immunol.* 2020;13:561-562. doi: org/10.1038/s41385-020-0291-9.
2. Pomara C, Volti G, Cappello F. COVID-19 deaths: are we sure it is pneumonia? Please, autopsy, autopsy, autopsy! *J Clin Med.* 2020;9(5):1259. doi: 10.3390/jcm9051259.
3. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet.* 2020;395(10223):497-506. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30183-5.
4. Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X, Zhang J, et al. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China. *JAMA.* 2020;323(11):1061-1069. doi: 10.1001/jama.2020.1585.
5. Schaller T, Hirschbühl K, Burkhardt K, Braun G, Trepel M, Claus R, et al. *Post mortem* examination of patients with COVID-19. *JAMA.* 2020;323(24):2518-2520. In https://jamanetwork.com/by a Mexico access by JAMA/05/23/2020.
6. Varga Z, Flammer, Steiger A, Haberecker M, Andermatt R, et al. Endothelial cell infection and endothelitis in COVID-19. *Lancet.* 2020;295:1417-1418. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30917-X.
7. Hanley B, Lucas S, Youd E, Swift B, Osborn M. Autopsy in suspected COVID-19 cases. *J Clin Pathol.* 2020;73:239-242. doi: 10.1136/jclinpath-2020-206522239.
8. Fraire AE, Libraty D, Dizon F, Olveda RM, Woda BA. Severe acute respiratory syndrome. In: Cagle PT, Allen TC. Color atlas and text of pulmonary pathology. 2a. ed. Philadelphia: Lippincott, Williams & Wilkins; 2008, pp. 417-418.
9. Wan Y, Shang J, Graham R, Baric RS, Li F. Receptor recognition by the novel coronavirus from Wuhan: an analysis based on decade-long structural studies of SARS



- coronavirus. *J Virol*. 2020;94(7):e00127-20. doi: 10.1128/JVI.00127-20.
10. Yan T, Xia R, Lin G. Angiotensin-converting enzyme 2 in severe acute respiratory syndrome coronavirus and SARS-CoV-2: a double-edged sword? *The FASEB Journal*. 2020;34:6017-6026.
  11. Elizalde GJJ. COVID-19 physiopathology. *Med Crit*. 2020; 33(3):
  12. Roy SF, Cecchini MJ. Implementing a structured digital-based online pathology curriculum for trainees at the time of COVID-19. *J Clin Pathol*. 2020;73:444. doi: 10.1136/jclinpath-2020-206682.
  13. Barton M, Duval E, Stroberg E, Ghosh S, Mukhopadhyay S. COVID-19 Autopsies, Oklahoma, USA. *In Am J Clin Pathol*. 2020;153(6):725-733. doi: 10.1093/AJCP/AQAA062.
  14. Copin MC, Parmentier E, Duburcq T, Poissy J, Mathieu D, Lille COVID-19 ICU and anatomopathology group. Time to consider histologic pattern of lung injury to treat critically ill patients with COVID-19 infection. *Int Care Med*. 2020. doi: orh/10-1007/s00134-020-06057-8.
  15. Gattinoni L, Chiuimello D, Caironi O, Busana M, Romitti F, Brazzi L, et al. COVID-19 pneumonia: different respiratory treatment for different phenotypes? *Int Care Med*. 2020;46:1099-1102. doi: org/10.1007/s00134-020-06033-2.
  16. Tian S, Hu W, Niu L, Xu H, Xiao SY. Pulmonary pathology of early-phase 2019 novel Coronavirus (COVID-19) pneumonia in two patients with lung cancer. *J of Thoracic Oncology*. 2020;15(5):700-704.
  17. Xu Z, Wang Y, Zhang J, Huang L, Zhang C, Liu S, et al. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome. *Lancet Respir Med*. 2020;8:420-422. doi: org/10.1016/S2213-2600(20)30076-X.
  18. Li H, Liu L, Zhang D, Xu J, Dai H, Tang N, et al. SARS-CoV2 and viral sepsis: observations and hypotheses. *The Lancet*. 2020;395:1517. doi: org/10.1016/S0140-6736(20)30920-X.
  19. Lacy J, Brooks E, Akers J, Armstrong D, Decker L, et al. COVID-19; *post-mortem* diagnostic and Biosafety considerations. *Am J Forensic Med Pathol*. 2020. doi: 10.1097/PAF.0000000000000567.
  20. Chen L, Li X, Chen M, Feng Y, Xiong Ch. The ACE2 expression in human heart indicates new potential mechanism of heart injury among patients infected with SARS-CoV-2. *Cardiovasc Res*. 2020;116(6):1097-1100. doi: 10.1093/cvr/cvaa078.
  21. Fox SE, Akmatbekov A, Harbert JL, Li G, Brown JQ, Vander Heide RS. Pulmonary and cardiac pathology in COVID-19: The first autopsy series from New Orleans. *MedRxiv*. doi: org/10.1101/2020.04.06.20050575.
  22. Ackermann M, Verleden S, Kuehnel M, Haverich A, Welte T, Laenger F, et al. Pulmonary vascular endothelialitis, thrombosis, and angiogenesis in COVID-19. *N Engl J Med*. 2020;383:120-218. doi: 10.1056/NEJMoa2015432.
  23. Madjid M, Safavi-Naeini P, Solomon SD, Vardeny O. Potential effects of coronaviruses on the cardiovascular system a review. *JAMA Cardiol*. 2020. doi: 10.1001/jamacardio.2020.1286.
  24. Wichmann D, Sperhake JP, Lütgehetmann M, Steurer S, Edler C, Heinemann A, et al. Autopsy findings and venous thromboembolism in patients with COVID-19: a prospective cohort study. *Ann Int Med*. 2020; doi: 10.7326/M20-2003.
  25. Tomashefski JF Jr, Davies P, Boggis C, Greene R, Zapol WM, Reid LM, et al. The pulmonary vascular lesions of the ARDS. *Am J Pathol*. 1983;112:112-126.
  26. McGonagle D, O'Donnell J, Sharif K, Emery P, Bridgewood Ch. Why the immune mechanisms of Pulmonary Intravascular Coagulopathy in COVID-19 pneumonia are distinct from macrophage activation syndrome with disseminated intravascular coagulation. *The Lancet*. 2020;2(7):E437-E445. Disponible en: www.researchgate.net/publication/doi: 10.13140/RG.2.2.19782.83521
  27. Buja M, Wolf D, Zhao B, Akkanti B, McDonald M, Lelenwa L, et al. Emerging spectrum of cardiopulmonary pathology of the coronavirus disease 2019 (COVID-19): report of three autopsies from Houston, Texas and review of autopsy findings from other united states cities. *Cardiovasc Pathol*. 2020;48:107233. doi: org/10.1016/j.carpath.2020.107233.
  28. Carsana L, Sonzognua A, Nasr A, Rossi RS, Zerbi P, et al. Pulmonary *post-mortem* findings in the large series of COVID 19 cases from North Italy: a two-centre descriptive study. *medRxiv*. 2020. doi: org/10.1101/2020.04.19.20054262.
  29. Merad M, Martin J. Pathological inflammation in patients with COVID-19: a key role for monocytes and macrophages. *Nat Rev Immunol*. 2020;20:355-362. doi: org/10.1038/s41577-020-0331-4.
  30. Barbarareschi M, Facchetti F, Frassetto F, et al. What are the priorities of pathologists' activities during COVID-19 emergency? *Pathologica Epub*. 2020;112(2). https://doi.org/10.32074/1591-951X-15-20.
  31. Parraguirre MS, De Anda MGJ, Mantilla A, Uribe NO. Guías de manejo en el laboratorio de Anatomía Patológica de cadáveres y material biológico de pacientes con diagnóstico o sospecha de COVID-19. *Patología Rev Latinoam*. 2020;58:1-9. doi: org/10.24245/patrl.v58id.4253.
  32. Rao CH. Medical certification of cause of death for COVID-19. In www.who.int/bulletin/volumes/98/5/20-257600.
  33. COVID-19 dashboard by the Center for system science and engineering (CSSE) at John Hopkins University (JHU) /25/05/2020.
  34. Fauci A, Lane HC, Redfield R. On progress made during the past four decades of the HIV/AIDS pandemic and ongoing efforts to end this threat. *Supplement to the N Eng J Med* 2020; 383:1-4
  35. The Cell Editorial Team. COVID-19: navigating uncertainties together. *Cell*. 2020;181(2):209-210. doi: org/10.1016/j.cell.2020.03.04.

**Conflicto de intereses:** Los autores declaramos no tener conflicto de intereses.

**Correspondencia:**  
**José J Elizalde González**  
**E-mail:** jjeg@unam.mx



# Convocatoria

## Premio Académico «Dr. Mario Shapiro» 2020

### XLVII Congreso COMMEC

#### Modalidad Virtual

#### Noviembre 10 al 14, 2020

#### Bases para los trabajos de investigación

- I. Podrán participar médicos investigadores de la especialidad (adscritos o residentes) que estén en servicio activo en instituciones hospitalarias de enseñanza e investigación en la República mexicana y sean socios del COMMEC.
- II. El primer autor será, en todos los casos, un médico residente de la especialidad, quien estará obligado a presentar el trabajo dentro del programa del Congreso.
- III. El primer autor podrá o no ser el autor responsable del trabajo.
- IV. COMMEC extenderá el diploma y el premio a nombre del primer autor del trabajo ganador.
- V. Podrán participar trabajos originales e inéditos relevantes para la Medicina Crítica (investigación básica o clínica).
- VI. Los artículos deberán ser escritos en español, acorde con las normas de la Real Academia de la Lengua, y con términos científicos y técnicos de aceptación general y uso común, utilizando una base gramatical correcta.
- VII. Todos los trabajos concursantes se presentarán en este año en modalidad única de videopóster.

#### Presentación general

Los artículos deberán enviarse a través del editor en línea disponible en:  
<http://medcri.medigraphic.com>

Una vez en el editor en línea, seleccione el tipo de artículo y elija: «Premio M. Shapiro». Proceda a copiar y pegar el texto del trabajo de acuerdo con las secciones que le sean indicadas. No deberá incluirse en el texto el nombre de la institución hospitalaria donde el estudio fue realizado, ya que la revisión será estrictamente anónima. Aprovechamos para enfatizar la importancia de cumplir con los lineamientos establecidos que deberán ser mantenidos en todas y cada una de las diferentes secciones del trabajo. No se anotará el apellido del primer autor en las hojas subsecuentes. En la sección de dirección de correspondencia, no olvide incluir uno o dos correos electrónicos y teléfonos de contacto para, en caso necesario, poder contactarlo.

#### Componentes del escrito

- 1) Página del título (hoja frontal). Primera página.  
Título: Máximo 120 caracteres en español e inglés. Sin abreviaturas.
- 2) Autores. Segunda página.  
Nombre completo de los autores (máximo seis). Escribir primero nombre seguido por los apellidos paterno y materno, el puesto que desempeñan y hospital e institución donde se efectuó el trabajo.  
Dirección de correspondencia: nombre, dirección completa con código postal, teléfono fijo, teléfono celular y correo electrónico del autor responsable.

- 3) Título corto (para las cornisas). Tercera página.
- 4) Patrocinios. Relación de conflictos de interés. Cuarta página.
- 5) Resumen en español y palabras clave. Quinta página.
- 6) Resumen en inglés y palabras clave. Sexta página.
- 7) Texto. Séptima página en adelante.
  - a) Introducción.
  - b) Materiales (pacientes) y métodos.
  - c) Resultados.
  - d) Discusión y Conclusiones.
- 8) Bibliografía en formato Vancouver.
- 9) Leyendas de las figuras, leyenda de las tablas, etcétera.
- 10) Figuras, tablas, etcétera (no más de cuatro).
- 11) Transferencia de derechos de autor.
- 12) Copia de aceptación por el Comité de Ética en Investigación de la Institución de salud.
- 13) Relación desglosada autor por autor, donde se señale qué hizo cada uno de los coautores, con la firma de todos y cada uno de ellos.

**El trabajo deberá estar totalmente listo para la publicación. Aquéllos que no cumplan con alguno de los puntos mencionados, serán descartados automáticamente.**

- > Los trabajos no premiados, pero que alcancen una calificación razonable, serán también publicados en fecha posterior, previa adecuación de las observaciones del Comité Editorial de Medicina Crítica.
- > El jurado calificador será designado por el Comité Científico de la revista, e informará a más tardar el **23 de octubre de 2020** su veredicto a los triunfadores.
- > Dicho veredicto será de carácter inapelable y, a juicio del mismo, el premio podrá declararse desierto.

El trabajo que obtenga el Primer Lugar del Concurso Académico presentará su trabajo en extenso en una sesión especial el último día del Congreso Nacional, independientemente de la presentación en la sesión de trabajos libres.

- > Los trabajos ganadores del primer, segundo y tercer lugar recibirán el diploma y premio correspondiente en la Ceremonia de Clausura del XLVII Congreso del Colegio Mexicano de Medicina Crítica, A. C., el cual se celebrará del 10 al 14 de noviembre del presente año.
- > Los puntos no previstos en la presente convocatoria serán resueltos por el Comité Científico del Colegio Mexicano de Medicina Crítica, A. C.

**La recepción de los trabajos queda abierta a partir de la aparición de la presente convocatoria y se cerrará a las 14:00 horas del día 16 de octubre del año en curso, sin prórroga alguna y sin excepciones.**

Todos los trabajos se presentarán en formato de video póster, con una duración de siete minutos en la fecha y hora indicados.





**CONGRESO  
COMMEC**

Colegio Mexicano de  
**Medicina Crítica**

**NOV 10 - 14 2020**

**MODALIDAD  
VIRTUAL**

**SIN COSTO PARA SOCIOS ACTIVOS**

CONFERENCIAS PLENARIAS CON **PROFESORES DE SOCIEDADES INTERNACIONALES DE  
MEDICINA CRÍTICA: WFSCCM, FEPIMCTI, ESCIM, COCECATI Y SCCM**

**¡SIGAMOS MANTENIENDO EL IMPULSO ACADÉMICO!**

<https://congresomedicinacritica2020.mx/>



**Teléfonos  
(55) 55981684 / (55) 56112585**

Lada sin costo 01800 8224 844 [contacto@commec.org](mailto:contacto@commec.org)