

MEDICINA CRÍTICA

COLEGIO MEXICANO DE MEDICINA CRÍTICA, A.C.



MAYO-JUNIO, 2021 VOLUMEN 35, NÚMERO 3

EDITORIAL

La ventilación mecánica del COVID-19

TEMAS DE INVESTIGACIÓN

Asociación de ferritina con deterioro ventilatorio y mortalidad debido a COVID-19 en terapia intensiva

Índice neutrófilos/linfocitos: un predictor de mortalidad en paciente con infección por SARS-CoV-2

Uso de ácido ascórbico en pacientes con traumatismo craneoencefálico severo y su impacto en el tiempo de estancia en la Unidad de Cuidados Intensivos adultos

TEMAS DE REVISIÓN

Humanización en la Unidad de Cuidados Intensivos

Disfunción diafragmática y evaluación ultrasonográfica en el enfermo grave

CASO CLÍNICO

Síndrome de Fisher-Evans asociado a pancreatitis aguda

GUÍAS PARA LA ATENCIÓN DE PACIENTES CON COVID-19

Guías «primera línea» para la atención de pacientes con COVID-19.
Posición prona en pacientes despiertos no intubados con SDRA



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 São 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 Lausanne, Suiza · Fundación Ginebrina para la Formación y la Investigación Médica, Suiza · Asociación Italiana de Bibliotecas (ALB) · Google Académico · Scielo.



Convocatoria

Premio Académico «Dr. Mario Shapiro» 2021

XLVIII Congreso Anual COMMEC

Centro Internacional de Convenciones de Mérida

Noviembre 8 al 13, 2021

Los Trabajos de Investigación participantes se premiarán de la siguiente manera:

Primer lugar: diploma, \$35,000 (treinta y cinco mil pesos, 00/100 M.N.) y publicación expedita en Medicina Crítica

Segundo lugar: diploma, \$25,000 (veinticinco mil pesos, 00/100 M.N.) y publicación expedita en Medicina Crítica

Tercer lugar: diploma, \$15,000 (quince mil pesos, 00/100 M.N.) y publicación expedita en Medicina Crítica

Bases para los Trabajos de Investigación

- I. Podrán participar médicos investigadores de la especialidad (residentes o adscritos) que estén en servicio activo en instituciones hospitalarias de enseñanza e investigación en la República Mexicana y que sean socios activos 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 de acuerdo a los lineamientos establecidos.

Presentación general

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

En caso de contar con un registro previo, deberá utilizar los mismos datos de usuario y contraseña, para no duplicar registros. Una vez en el editor en línea, es importante que 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 el 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 conflicto de intereses. 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 29 de octubre de 2021 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 XLVIII Congreso del Colegio Mexicano de Medicina Crítica, A.C., el cual se celebrará del 8 al 13 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 11:59 horas del día 09 de octubre del año en curso, sin prórroga alguna y sin excepciones.

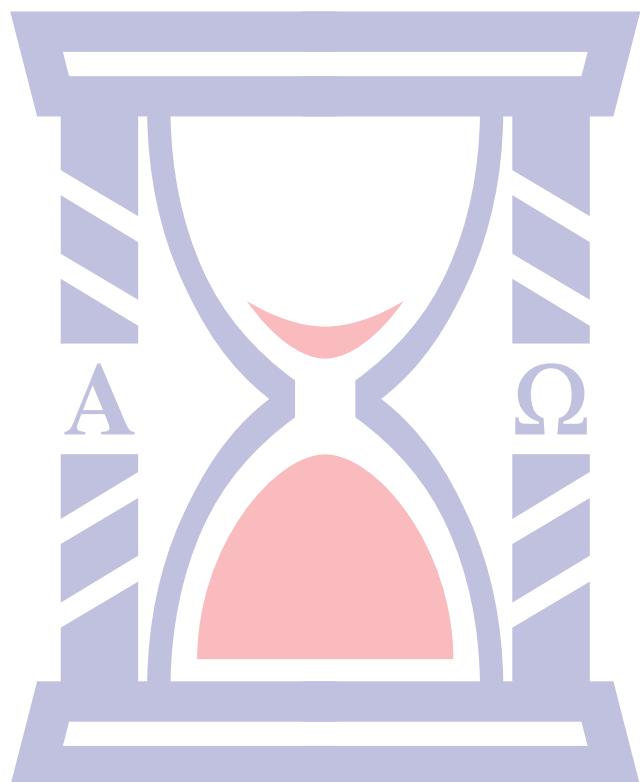
Los trabajos deberán presentarse en el formato que se indique (póster, videopóster, oral) con una duración de diez minutos en la fecha, lugar y hora indicados.

MEDICINA CRÍTICA

COLEGIO MEXICANO DE MEDICINA CRÍTICA, A.C.



MAYO-JUNIO, 2021 VOLUMEN 35, NÚMERO 3



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 São 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 Lausanne, Suiza • Fundación Ginebrina para la Formación y la Investigación Médica, Suiza
• Asociación Italiana de Bibliotecas (AIB) • Google Académico • SciELO.

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

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

Comité Internacional

| | |
|--|--|
| Dr. Alejandro Arroliga (USA) | Dr. Alfredo Matos Adames (Panamá) |
| Dr. Luis Blanch (España) | Dr. Néstor Raimondi (Argentina) |
| Dr. Jhon Jairo Botello Jaimes (Colombia) | Dr. Jorge Sinclair Ávila (Panamá) |
| Dr. Andrés Esteban (España) | Dr. Sebastián Ugarte Ubiergo (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) | |



Colegio Mexicano de Medicina Crítica, A.C.

Consejo Directivo 2021-2022

Presidente

Dr. Julio César Mijangos Méndez

Vicepresidente

Dr. José Javier Elizalde González

Primer Secretario Propietario

Dr. José Manuel Lomelí Terán

Primer Secretario Suplente

Dr. Enrique Monares Zepeda

Segundo Secretario Suplente

Dr. Aaron Tito Santiago López

Tesorero

Dra. Martha Susana Pérez Cornejo

Comisiones

Comisión de Gestión y Calidad

Comisión de Educación

Comisión de Relaciones Internacionales

Comisión Editorial

Comisión de Ética

Comisión de Honor y Justicia

Comisión de Planificación

Comisión de Página Web y Medios Electrónicos

Comisión de Credenciales/Miembros

Comisión de Filiales

Revista **Medicina Crítica**: Publicación bimestral, seis volúmenes 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 su manuscrito a través de la plataforma <https://revision.medigraphic.com/RevisionMedCri/> registrándose como autor.** 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, S.A. de C.V.** Tels: 55 8589-8527 al 31. *E-mail: graphimedic@medigraphic.com* Impreso en México, *Printed in Mexico*.

Suscripciones: En México \$ 1,575.00. En el extranjero \$ 75.00 USD Disponible en versión completa en <http://www.medigraphic.com/medicinacritica>

EDITORIAL / EDITORIAL / EDITORIAL

118 La ventilación mecánica del COVID-19

Mechanical ventilation in COVID-19

A ventilação mecânica do COVID-19

José Javier Elizalde González

TEMAS DE INVESTIGACIÓN / RESEARCH WORKS / OS TEMAS DE INVESTIGAÇÃO

121 Asociación de ferritina con deterioro ventilatorio y mortalidad debido a COVID-19 en terapia intensiva

Association of ferritin with ventilatory impairment and mortality due to COVID-19 in intensive care

Associação da ferritina com a deterioração ventilatória e mortalidade devido ao COVID-19 na UTI

Cesar Galicia García, Gabriela Patricia Santana Hernández, Ángel Emmanuel Vega Sánchez

130 Índice neutrófilos/linfocitos: un predictor de mortalidad en paciente con infección por SARS-CoV-2

The neutrophiles/lymphocytes index: is a predictor of mortality in a patient with infection by SARS-CoV-2

O índice de neutrófilos/linfócitos um preditor de mortalidade em um paciente com infecção por SARS-CoV-2

Michell Montalvo Aguilar, César Augusto González López

136 Uso de ácido ascórbico en pacientes con traumatismo craneoencefálico severo y su impacto en el tiempo de estancia en la Unidad de Cuidados Intensivos adultos

Ascorbic acid use in severe traumatic brain injury patients and its impact on the adult Intensive Care Unit stance

Uso de ácido ascórbico em pacientes com traumatismo crânioencefálico grave e seu impacto no tempo de permanência na unidade de terapia intensiva para adultos

Juan Diego de Jesús Macías Limón, Alma Erika Hernández Plata, Edgar Bravo Santibáñez, Martha Alicia Hernández

MEDICINA CRÍTICA

COLEGIO MEXICANO DE MEDICINA CRÍTICA, A.C.

TEMAS DE REVISIÓN / SYSTEMATIC REVIEWS / REVISÃO DO TÓPICOS

144 Humanización en la Unidad de Cuidados Intensivos

Humanization in Intensive Care Unit

Humanização em Unidade de Terapia Intensiva

Ricardo Martínez Zubieta

148 Disfunción diafragmática y evaluación ultrasonográfica en el enfermo grave

Diaphragmatic dysfunction and ultrasonographic evaluation in critical illness

Disfunção diafragmática e avaliação ultrassonográfica no paciente grave

Marco Antonio Garnica Escamilla, Raúl Carrillo Esper, Jorge Enrique Ramales Gijón, Oscar Miguel Marín Landa, Jordana Lemus Sandoval, Elsa Carolina Laredo Sánchez

CASO CLÍNICO / CLINICAL CASE / CASO CLÍNICO

154 Síndrome de Fisher-Evans asociado a pancreatitis aguda

Fisher-Evans syndrome associated to acute pancreatitis

Síndrome de Fisher-Evans associada a pancreatite aguda

Rafael Domínguez-Pérez, Fernando Valentín Arrazola-García

GUÍAS PARA LA ATENCIÓN DE PACIENTES CON COVID-19 /

GUIDELINES FOR THE CARE OF PATIENTS WITH COVID-19 /

DIRETRIZES PARA O CUIDADO DE PACIENTES COM COVID-19

157 Guías «primera línea» para la atención de pacientes con COVID-19.

Posición prona en pacientes despiertos no intubados con SDRA

«First line guidelines» for the care of patients with COVID-19.

Prone position in awake non-intubated patients with ARDS

Diretrizes de «primeira linha» para o cuidado de pacientes com COVID-19.

Posição prona em pacientes acordados não intubados com SDRA

Ernesto Deloya-Tomas, Orlando Rubén Pérez-Nieto, Eder Iván Zamarrón-López, Raúl Soriano-Orozco, Cristóbal Meneses-Olgún, Manuel A Guerrero-Gutiérrez, Jesús Sánchez-Díaz, Arturo Garza-de la Maza, Enrique Monares-Zepeda



Mechanical ventilation in COVID-19

La ventilación mecánica del COVID-19

A ventilação mecânica do COVID-19

José Javier Elizalde González*

There is a painful and close relationship between COVID-19, ARDS and mechanical ventilation, so different considerations will have to be made to discuss mechanical ventilation during the COVID-19 pandemic, some of them very likely related to mortality in specific scenarios both in our country and in other latitudes. The first is the importance of sufficient and up-to-date medical knowledge in the area of acute respiratory failure, both from the physiological point of view and from the clinical experience in its recognition and management. A lot will have to be done worldwide by medical schools to improve the knowledge of this syndrome in their graduates, as well as the different hospital centers that train medical interns, residents and fellows, among others.

Similarly, technology will have to improve and become cheaper to provide quality medical consultations at a distance through different smart devices, since for now we have had to limit ourselves to seeing and talking to patients and their caregivers, through small screens, ask basic questions about the chronology of symptoms, seeking to define whether or not there is dyspnea, count the respiratory rate in one minute, know the pulse oximetry reading and heart rate in different positions with and without supplemental O₂, to sometimes have a blood pressure measurement, and to look for data of recruitment of the accessory muscles of ventilation at the level of the neck and intercostal muscles. Surely we can do better next time, much was improvised or incompletely planned in this pandemic, so proper planning is necessary before the storm.

One more aspect that corresponds to the national health systems is the correct diagnosis of the health needs of society and that this is fully satisfied, with an appropriate number of general practitioners, nurses, specialists and RRT's, etc. for the size of the population to be served and specifically meet the needs of intensive care doctors and nurses and pulmonologists, monitored intensive care beds and number of ventilators to care for critical patients.

We have as if that weren't enough the issue of semantics, of course definitions are important in medicine; If we do a little memory, we have to recognize that there has always been a debate around the name and definition of ARDS, from its original description by the Denver group and later in the American-European consensus, until reaching the Berlin conference and to further confuse, the 2003 coronavirus epidemic that spread from China to the Toronto area in Canada, coined another term that drew on the confusion and pre-existing controversy: severe acute respiratory syndrome (SARS). We must not forget that ARDS, like all syndromes in medicine, are a construct.

That is why the debate at the beginning of the pandemic whether or not severe pneumonia associated with COVID-19 was ARDS is not surprising; it was the observation of Li and Ma, some Chinese authors that COVID-19 respiratory failure occurred 8 to 12 days after first symptoms appear, unlike what was originally described in the Berlin conference that made the conclusion that these patients should not be diagnosed with «typical» ARDS.

Incredibly, in this country we use at least three names to designate the same syndrome and despite this we understand each other, although despite this, opinions were formed in favor or against whether or not this represented a classic ARDS. This certainly influenced the selection of ventilatory management strategies in more than one case, when facing an atypical pathophysiology where severe hypoxemia did not correspond to the level of lung compliance.

Additionally, an important point is the contextualized decision in each area of who to hospitalize; the routine admission of patients in respiratory failure to the emergency services and hospitalization cannot be carried out in a similar way during a pandemic with millions of cases around the world, requiring particular hospital admission protocols in which the most important is probably the most scarce, medical experience in the matter.

This variable is surely closely associated with the final outcomes both in specific institutions and in different health systems; an incalculable number of serious cases of COVID-19 had to remain at home when there was no available space in health institutions. Mexico registered a sustained excess of around 20% of general floor hospitalizations for months according to official figures.

* Editor: Head Pulmonary Service, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán. Professor of Medicine, UNAM. Mexico.

How to cite: Elizalde GJJ. Mechanical ventilation in COVID-19. Med Crit. 2021;35(3):118-120. <https://dx.doi.org/10.35366/99999>

The following problem is in which specific area to hospitalize the cases, triage is not easy, particularly in a pandemic, in which each institution did things in the best possible way in its context, but without clear and uniform criteria and on many occasions by staff not entirely expert in the decision-making process. Tracking cases around 24 hours a day outside the ICU is similarly a major organizational issue, simply monitoring the correct compliance with the prone position protocol and use of oxygenation devices on a general ward can be a full-time activity. Traditionally and for decades, severe acute respiratory failure has been monitored and managed in ICUs and step-down units, especially for a limited number of medical specialties according to the culture of each hospital. The evaluation of complex infectious-contagious patients in an environment of pandemic fear and improvisation, cases with apparent clinical stability (silent or happy hypoxemia) for indefinite periods, with a relatively preserved pulmonary mechanics and ventilatory muscle reserve, has been a challenge for the medical community without a formal training in intensive care, especially when knowing the not uncommonly they develop acute deterioration of respiratory failure that can lead to death in a few hours in case of not initiating aggressive support, this fed by the panic of knowing the $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ ratio with which the patient «opened» upon admission to hospital, when we know that in patients with ARDS with a fixed shunt, modifications in FiO_2 cause $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ to fluctuate unpredictably by more than 100 mmHg.

In the best of cases, and if there is availability of ventilators and ICU beds, the routine consultation with intensive care services tends to have significant barriers and drawbacks in times of the pandemic.

The next topic of cardinal importance is that related to intubation and if its indications or timing are the same or should be adjusted when dealing with a respiratory failure of different characteristics, voices having arisen in both directions, avoiding it as much as possible given the high mortality associated with mechanical ventilation or proceeding with it early before exhibiting signs of overt failure; again an aspect in which judgment and experience counts.

The rationale in support of prompt intubation and invasive ventilation was based on one hand in fear around potential aerosolization from managing patients either with masks and non-invasive invasive ventilation (NIV) or high flow nasal oxygen. One of the highest rates of health personnel infected with SARS-CoV-2 in the world is precisely that of Mexico; in such a way that personally I was against the use of these modalities of mechanical ventilation for a good number of months, until the evidence, the overwhelming number of cases in the first peak of the pandemic and a shortage of equipment, made me reconsider and change opinion as

well as did many colleagues too. Taking into account the definition of the Surviving Sepsis Campaign Guidelines on the management of adults with coronavirus disease 2019 (COVID-19) in the ICU of the SCCM, it may be the decision of the attending physician himself who modifies the status of a patient from serious to critical stage by simply indicating mechanical ventilation; in practice this is done in many cases through a clinical impression, pulse oximetry and an abnormal radiological image, which may be sufficient for physicians familiar with respiratory failure, but not necessarily with other specialties whose area of expertise is far away. These definitions poorly separate both categories of severity of the disease and do not contribute significantly to help the clinician in the stratification process, however this is what we have.

A subsequent concern was the description of the interesting patient self-inflicted lung injury (P-SILI) from spontaneous breathing at a supranormal tidal volume and generated by very high transalveolar pressures ($> -15 \text{ cmH}_2\text{O}$) from a combination of high respiratory drive, maintained respiratory muscle strength and close to normal lung volumes, which theoretically could be limited by applying timely controlled mechanical ventilation with heavy sedation and neuromuscular blocking agents (NMBA).

A controversial point is the recent trend supported by many to liberalize the level of the mechanical tidal volume used in severe pneumonic forms of COVID-19, based on the observation that this attenuate patient dyspnea, forgetting the role that correct sedation and neuromuscular relaxation have on this aspect and asynchrony, what is known to be a harmful alveolar issue related with bad outcomes, especially when this asynchrony is severe and persistent, which is associated with failure in the spontaneous ventilation test, time on mechanical ventilation, development of ventilator-associated pneumonia, organ dysfunction, and increased mortality and ICU stay. In the event of persistent ventilator dyssynchrony or the need for ongoing deep sedation, prone ventilation, or persistently high plateau pressures (severe ARDS), some guidelines suggest using a continuous NMBA infusion for up to 48 hours to achieve protective lung ventilation goals, something to take seriously.

On the other hand some opinions to titrate the PEEP level outside of known standards deserve mention. The correct application of PEEP constitutes one of the most significant advances in the management of ARDS since its original description and its titration has always been an interesting and complex topic, since it touches on physiological and pathophysiological bases applied to the clinic. There are many methods of titrating it, but the ARDSnet table is a practical and reliable simplification whose merit is to standardize criteria throughout the

world. The SCCM issued a vague recommendation in this pandemic regarding the preference to select a «high» level of PEEP ($> 10 \text{ cmH}_2\text{O}$), over one low in severe COVID-19 associated ARDS. I am not sure that a positive pressure of $10 \text{ cmH}_2\text{O}$ is the best definition of these limits in the ventilatory management of severe ARDS. As a consequence, some authors recommended not to rely on it in most COVID-19 cases; optimum PEEP is still of paramount importance.

The reader is probably waiting for a strong recommendation on how to approach ventilatory management in these cases, especially which ventilatory mode to select; I am more and more convinced that it is generally an irrelevant point, since we can achieve almost the same with many ventilatory modes if we pay attention to the details, particularly with current technology. A distinctive characteristic of young fellows is to change ventilatory mode each shift, not always with sufficiently deep and thoughtful bases, but with the spirit of trying what they believe is best for the patient; learning mechanical ventilation is a long road.

Respiratory physiology in the critically ill who is intubated and started on mechanical ventilation is a complex matter and we can hardly predict the particular

answer to the change of a single parameter in the machine which in turn induces countless reflex and physiological compensatory responses. The answer can be found by standing at the bedside and observing with extreme care the details that modern monitoring provides in this context; the old trial and error is still more valid than ever.

Thus, we can conclude that mechanical ventilation in seriously ill patients with COVID-19 is a core issue that goes beyond the simple selection of a specific ventilatory mode and has more to do with a deep knowledge of respiratory physiology, hemodynamics, experience and common sense in a professional teamwork environment. Carrying it out correctly, avoiding complications is a rare art that every medical professional involved in the care of the critically ill must seek and cultivate with dedication and passion for fine details, achieving it will have as an invaluable gift the gratitude of patients and their families, one of the best rewards a physician can enjoy.

Correspondence:

José Javier Elizalde-González, M.D.

E-mail: jjeg@unam.mx



Asociación de ferritina con deterioro ventilatorio y mortalidad debido a COVID-19 en terapia intensiva

Association of ferritin with ventilatory impairment and mortality due to COVID-19 in intensive care

Associação da ferritina com a deterioração ventilatória e mortalidade devido ao COVID-19 na UTI

Cesar Galicia García,* Gabriela Patricia Santana Hernández,* Ángel Emmanuel Vega Sánchez*

RESUMEN

Introducción: Se ha estudiado la asociación de ferritina sérica como parámetro de mal pronóstico y supervivencia en pacientes con COVID-19. Estudios afirman una supervivencia disminuida y mal pronóstico en pacientes con COVID y cifras de ferritina mayores de 1,000 ng/mL. Esto implica que la hemoglobina está disminuyendo y el grupo hemo está aumentando, por lo tanto el cuerpo acumulará demasiados iones de hierro dañinos, lo que causará inflamación en el cuerpo y aumentará la proteína C-reactiva y la albúmina. Las células reaccionan al estrés debido a la inflamación, produciendo grandes cantidades de ferritina sérica para unir iones de hierro libres con el fin de reducir el daño.

Objetivo: El objetivo del estudio fue evaluar la ferritina sérica medida al ingreso como predictor de evolución en la UCI, para lo cual se tomaron como desenlaces principales intubación y muerte. Se realizó un cálculo de sensibilidad y especificidad y se estimó el área bajo la curva por medio de la curva ROC. Se evaluó la fuerza de asociación de la ferritina por medio del cálculo del OR crudo y ajustado por regresión logística univariada multivariada. Se evaluó la ferritina como marcador pronóstico de intubación y mortalidad en pacientes ingresados en terapia intensiva.

Material y métodos: Se realizó un estudio retrospectivo, transversal, en el cual se reclutaron 48 pacientes en la Terapia Intensiva del Hospital San Ángel Inn Universidad, cuyos datos clínicos y variables de interés se tomaron del expediente clínico. Se realizó una descripción de los datos con base en su distribución en medias con desviación estándar o medianas con rangos intercuartiles de las variables continuas, y de los datos categóricos en frecuencias con porcentaje.

Resultados: Para mortalidad se escogió de la curva ROC un valor de sensibilidad de 50%, especificidad de 88.89, LR + de 4.5 y LR - de 0.56, con ello el área fue de ocho utilizando este valor de corte, la proporción de pacientes con mortalidad bajo este valor fue de 7.8, el riesgo de mortalidad y sensibilidad fue de 72.73%, especificidad de 73.08, LR + de 2.7 y LR - de 0.37, con ello el área fue de 7.2 utilizando este valor de corte, la proporción de pacientes intubados bajo este valor fue de 9.3, con ello se realizó una regresión logística univariada observando un OR crudo de 8 y ajustado de 7.8 para mortalidad, y un OR crudo de 7.23 y ajustado de 9.3 para intubación, y ajustado a confusores para edad con un OR de 1.0, con valor de p de 0.080, hipertensión con un OR de 3.2, valor de p de 0.10 y para obesidad con un OR de 1.89, con valor de p de 0.041.

Conclusión: En los pacientes ingresados al hospital San Ángel Inn Universidad con criterios de gravedad para terapia intensiva, la presencia de ferritina mayor de 1,100 ng/mL tiene una sensibilidad de 72.73%, especificidad de 73.08%, LR + de 2.70 y LR - de 0.37, este valor se asoció a intubación con un OR crudo de 7.2 y ajustado de 9.3 y la presencia de ferritina mayor de 2,507 ng/mL tiene una sensibilidad de 50%, especificidad de 88.89%, LR + de 4.5 y LR - de 0.56, este valor se asoció a mortalidad con un OR crudo de 8 y ajustado de 7.8. Por tal motivo, un valor de corte de ferritina superior a 1,100 en pacientes ingresados a UCI debe ser considerado como un pronóstico para intubación durante el internamiento. Este marcador debe ser evaluado con mayor número de pacientes para comprobar su utilidad.

Palabras clave: Ferritina, mortalidad, intubación, supervivencia, pronóstico.

* Hospital San Ángel Inn Universidad, CDMX.

Recibido: 09/10/2020. Aceptado: 21/10/2020.

Citar como: Galicia GC, Santana HGP, Vega SÁE. Asociación de ferritina con deterioro ventilatorio y mortalidad debido a COVID-19 en terapia intensiva. Med Crit. 2021;35(3):121-129. <https://dx.doi.org/10.35366/100000>

www.medigraphic.com/medicinacritica

ABSTRACT

Introduction: The association of serum ferritin as a parameter of poor prognosis and survival has been studied in patients with COVID-19. Studies affirm a decreased survival and poor prognosis in patients with COVID and ferritin levels greater than 1,000 ng/mL. This implies that the hemoglobin is decreasing, and the heme group is increasing, therefore the body will accumulate too many harmful iron ions, which will cause inflammation in the body and increase the C-reactive protein and albumin. Cells react to stress due to inflammation, producing large amounts of serum ferritin to bind free iron ions to reduce damage.

Objective: The objective of the study was to evaluate serum ferritin measured at admission as a predictor of evolution in the ICU, for which intubation and death were taken as the main outcomes. A sensitivity and specificity calculation were performed and the area under the curve was calculated by means of the ROC curve. The strength of association of ferritin was evaluated by calculating the crude OR and adjusted by multivariate univariate logistic regression. Ferritin was evaluated as a prognostic marker of intubation and mortality in patients admitted to intensive care.

Material and methods: A retrospective, cross-sectional study was carried out, in which 48 patients were recruited in the intensive care unit of the San Angel Inn University Hospital. Which were taken the clinical data and variables of interest from the clinical record. A description of the data was made based on its distribution in means with standard deviation or medians with interquartile ranges of the continuous variables and in frequencies with percentage of the categorical data.

Results: For mortality it was chosen from the ROC curve with a sensitivity value of 50%, specificity 88.89, LR + of 4.5 and LR - 0.56, with it the area was 8 using this cut-off value, the proportion of patients with mortality below this value was 7.8 for mortality risk and sensitivity of 72.73%, specificity 73.08, LR + of 2.7 and LR - 0.37, with this the area was 7.2 using this The cut-off value of the proportion of patients intubated under this value was 9.3, with this a univariate logistic regression was performed, observing a crude OR of 8 and adjusted for mortality, and crude OR of 7.23 and adjusted for 9.3 for intubation and adjusted to confounders for age with OR 1.0, with p value of 0.080, hypertension with OR of 3.2, p value of 0.10 and for obesity with OR of 1.89, with p value of 0.041.

Conclusion: In patients admitted to the San Angel Inn University hospital with severity criteria for intensive therapy, the presence of ferritin greater than 1100 ng / ml has a sensitivity of 72.73%, specificity of 73.08% and LR + of 2.70 and LR - of 0.37 of this value was associated with intubation with crude OR of 7.2 and adjusted of 9.3 and the presence of ferritin greater than 2507 ng / ml, it has a sensitivity of 50%, specificity of 88.89% and LR + of 4.5 and LR - of 0.56 of This value was associated with mortality with a crude OR of 8 and adjusted for 7.8. For this reason. A ferritin cut-off value greater than 1100, in patients admitted to ICU. It should be considered as a prognosis for intubation during hospitalization. This marker should be evaluated with a greater number of patients to verify its usefulness.

Keywords: Ferritin, mortality, intubation, survival, prognosis.

RESUMO

Introdução: A associação da ferritina sérica como parâmetro de mau prognóstico e de sobrevida tem sido estudada em pacientes com COVID-19. Estudos afirmam uma sobrevida diminuída e prognóstico ruim em pacientes com COVID e níveis de ferritina maiores que 1,000 ng/mL. Isso implica que a hemoglobina está diminuindo e o grupo heme está aumentando; portanto, o corpo acumulará muitos íons de ferro prejudiciais, o que causará inflamação no corpo e aumentará a proteína C reativa e a albumina. As células reagem ao estresse devido à inflamação, produzindo grandes quantidades de ferritina sérica para ligar os íons de ferro livres e reduzir os danos.

Objetivo: O objetivo do estudo foi avaliar a ferritina sérica medida na admissão como preditor de evolução na UTI, tendo intubação e óbito como desfechos principais. Foi realizado cálculo de sensibilidade e especificidade e calculada a área sob a curva por meio da curva ROC. A força de associação da ferritina

foi avaliada pelo cálculo do OR bruto e ajustada por regressão logística multivariada univariada. A ferritina foi avaliada como marcador prognóstico de intubação e mortalidade em pacientes internados em terapia intensiva.

Material e métodos: Foi realizado um estudo transversal retrospectivo, no qual 48 pacientes foram recrutados na unidade de terapia intensiva do Hospital San Angel Inn Universidad. Os dados clínicos e as variáveis de interesse foram obtidos do prontuário clínico. A descrição dos dados foi feita a partir de sua distribuição em médias com desvio padrão ou medianas com intervalos interquartis das variáveis contínuas e em frequências com porcentagem dos dados categóricos.

Resultados: Por mortalidade, sendo escolhida a partir da curva ROC com valor de sensibilidade de 50%, especificidade de 88.89, LR + de 4.5 e LR - 0.56, com ela a área foi 8 usando este valor de corte, a proporção de pacientes com mortalidade abaixo desse valor foi de 7.8 para risco de mortalidade e sensibilidade de 72.73%, especificidade 73.08, LR + de 2.7 e LR - 0.37, com isso a área foi de 7.2 usando este valor de corte da proporção de pacientes intubados sob este valor foi de 9.3, com isso foi realizada uma regressão logística univariada, observando um OR bruto de 8 e ajustado para mortalidade, e OR bruto de 7.23 e ajustado para 9.3 para intubação e ajustado para confundidores para idade com OR 1.0, com valor de p de 0.080, hipertensão com OR de 3.2, valor de p de 0.10 e para obesidade com OR de 1.89, com valor de p de 0.041.

Conclusão: Em pacientes internados no Hospital San Ángel Inn Universidad com critérios de gravidade para Terapia Intensiva, a presença de ferritina maior que 1,100 ng/mL, tem sensibilidade de 72.73%, especificidade de 73.08% e LR + de 2.70 e LR - de 0.37 desse valor foi associado à intubação com OR bruto de 7.2 e ajustado de 9.3 e à presença de ferritina maior que 2,507 ng/mL, tem sensibilidade de 50%, especificidade de 88.89% e LR + de 4.5 e LR - de 0.56 desse valor foi associado à mortalidade com um OR bruto de 8 e ajustado para 7.8. Por tal motivo. Um valor de corte de ferritina superior a 1,100, em pacientes admitidos na UTI. Deve ser considerado como um prognóstico para intubação durante a hospitalização. Esse marcador deve ser avaliado com um número maior de pacientes para verificar sua utilidade.

Palavras-chave: Ferritina, mortalidade, intubação, sobrevivência, prognóstico.

INTRODUCCIÓN

A finales de 2019 se identificó un nuevo coronavirus como la causa de un grupo de casos de neumonía en Wuhan, China. Desde entonces se ha extendido rápidamente, lo que ha resultado en una pandemia. La Organización Mundial de la Salud designó el término de enfermedad COVID-19 (es decir, enfermedad por coronavirus 2019). El virus que causa COVID-19 se denomina coronavirus del síndrome respiratorio agudo severo (SARS-CoV-2). La mayor morbilidad y mortalidad por COVID-19 se debe en gran parte a la neumonitis viral aguda que evoluciona a síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA).^{1,2}

Los coronavirus humanos a través de su proteína espiga se unen a uno de los receptores, éstos pueden ser: la enzima convertidora de angiotensina, dipeptidil peptidasa 4, aminopeptidasa N y O-ácido acetilsalicílico, e ingresan a la célula a través de una vía endosómica y/o no endosómica; una vez ingresados, se liberan la nucleocápside y el ARN en el citoplasma, se sintetizan las enzimas que participan en la transcripción y replicación del virus, se producen copias ARN de sentido negativo, por medio del ARN subgenómico se producen las proteínas estructurales que posteriormente serán ensambladas y se libera el virión a través de exocitosis al espacio extracelular.

La ferritina es un mediador clave de la desregulación inmune, especialmente bajo hiperferritinemia extrema, a través de efectos inmunosupresores y proinflamatorios directos que contribuyen a la tormenta de citoquinas.

En un estudio con 20 pacientes con COVID-19 se descubrió que las personas con COVID-19 grave y muy grave exhibieron un aumento en el nivel de ferritina sérica, siendo la ferritina sérica en el grupo COVID-19 muy grave significativamente más alta que en el grupo COVID-19 grave (1006.16 ng/mL [RIC: 408.265-1988.25] vs. 291.13 ng/mL [RIC: 102.1-648.42], respectivamente). De acuerdo con esto, otro estudio reveló que en los pacientes que murieron por COVID-19, los niveles de ferritina fueron altos al ingreso hospitalario y durante toda la estadía en el hospital. Los valores medios de los niveles séricos de ferritina después del día 16 de hospitalización excedieron el límite superior de detección en estos pacientes, lo que sugiere que los niveles de ferritina aumentaron sin parar.

Además, Chen y colaboradores analizaron las características clínicas de 99 pacientes, de los cuales 63 tenían ferritina sérica muy por encima del rango normal. Se encontraron niveles elevados de ferritina también en autopsias de 12 pacientes cuya causa de muerte fue infección por SARS-CoV-2. Un análisis de la sangre periférica de 69 pacientes con COVID-19 grave reveló niveles elevados de ferritina en comparación con pacientes con enfermedad no grave. Por lo tanto, se concluyó que los niveles de ferritina sérica estaban estrechamente relacionados con la gravedad de COVID-19.³

El espectro clínico en los pacientes infectados por SARS-CoV-2 es amplio, incluye desde casos asintomáticos hasta neumonías graves e incluso la muerte. Las características clínicas de los primeros 425 casos confirmados tenían una mediana de edad de 59 años, con rangos de 15 a 89 años, 56% eran hombres, y en un inicio no se reportó ningún menor de 15 años. El periodo de incubación varía de dos a 21 días, con mayor frecuencia entre tres y siete días.

Aunque las tasas varían entre quienes están hospitalizados, hasta una cuarta parte necesita admisión en la unidad de cuidados intensivos (UCI), lo que representa aproximadamente de 5 a 8% de la población infectada total.^{3,4}

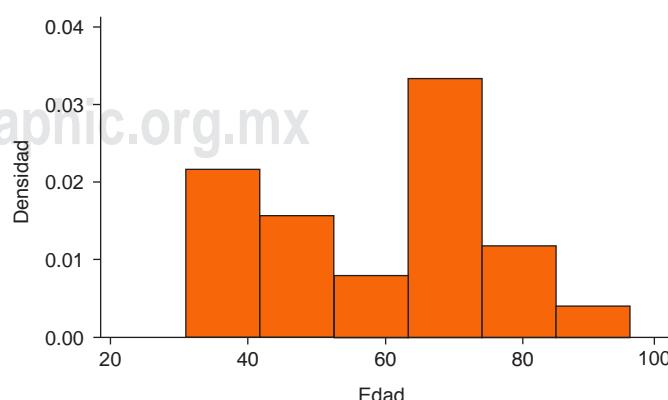


Figura 1: Comportamiento etario.

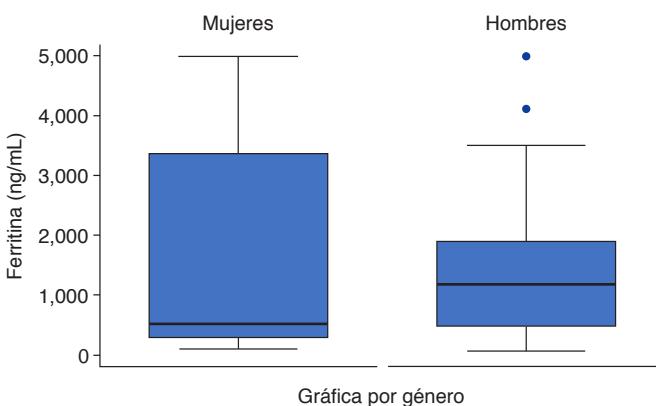


Figura 2: Comportamiento de ferritina sérica y sexo.

Factores de riesgo de progresión

La edad parece ser el principal factor de riesgo que predice la progresión a SDRA. Las comorbilidades, fiebre alta ($\geq 39^{\circ}\text{C}$), antecedentes de tabaquismo y características de laboratorio seleccionadas también predicen la progresión y la muerte por COVID-19. Es importante destacar que los adultos de cualquier edad pueden desarrollar enfermedades graves y experimentar resultados adversos, especialmente aquéllos con comorbilidades. Se proporcionan detalles adicionales sobre el riesgo de progresión de la enfermedad por separado.⁵⁻⁸

Los hallazgos de laboratorio en pacientes críticos (por ejemplo, leucopenia, linfopenia, leucocitosis, dímero D elevado, lactato deshidrogenasa y ferritina, procalcitonina normal o baja) son inicialmente modestos y similares a aquéllos con enfermedad más leve, aunque el nivel de procalcitonina puede ser más elevado y la linfopenia más profunda en pacientes críticos.^{3,8,9}

Algunos pacientes con COVID-19 grave tienen evidencia de laboratorio de una respuesta inflamatoria exuberante, similar al síndrome de liberación de citocinas (SRC), con fiebres persistentes, marcadores inflamatorios elevados (p. ej. dímero D, ferritina, interleucina-6) y citocinas proinflamatorias elevadas; estas anormalidades de laboratorio se han asociado con mal pronóstico.¹⁰

Hay cada vez más pruebas de que pacientes críticos presentan características de hiperinflamación, que consisten en proteína C reactiva en suero (PCR) elevada, procalcitonina (PCT), dímero D e hiperferritinemia. Estos hallazgos sugieren un papel posiblemente crucial de una tormenta de citoquinas en la fisiopatología de COVID-19.

Los marcadores inespecíficos de inflamación (p. ej. proteína C reactiva [PCR], ferritina) están universalmente elevados en el SARS-CoV-2 cuando se miden las citocinas inflamatorias (p. ej. interferón gamma, inter-

leucina [IL]-6, IL-10, IL-2R alfa soluble), también están elevadas. En general, el grado de elevación de las citocinas y los marcadores de inflamación se correlacionan con la gravedad del síndrome clínico. La elevación significativa de IL-6 es un hallazgo de apoyo para el diagnóstico de SARS-CoV-2.⁹⁻¹⁴

Los niveles elevados de PCR sérica, PCT, dímero D y ferritina sérica se asociaron con un mal resultado compuesto aumentado que comprende mortalidad en pacientes con COVID-19, ARDS y la necesidad de atención en la unidad de cuidados intensivos.

Dentro de los marcadores descritos, la PCR, una proteína inflamatoria de fase aguda producida por el hígado, ha mostrado elevación en los procesos inflamatorios durante la enfermedad de COVID-19 grave y la necesidad de atención en la UCI, pero no se ha relacionado con mortalidad.¹⁴

Otro marcador propuesto, un precursor peptídico de la hormona calcitonina, es la procalcitonina (PCT); sin embargo, en estudios anteriores se ha observado que las infecciones virales dificultan la producción de PCT debido a la producción de interferón, esto explica por qué las concentraciones séricas de PCT siguen siendo normales en casos no complicados de COVID-19, y los valores elevados pueden indicar infección bacteriana en casos severos, motivo por el cual se asocia una PCT sérica elevada con mortalidad en COVID-19 grave. Nuestro análisis SROC mostró el valor diagnóstico del suero PCT 0.5 ng/mL para un mal resultado compuesto en COVID-19 (88% de sensibilidad, 68% de especificidad, LR + 2.7 y LR-0.2).^{6,15}

En un estudio encontramos también que un dímero D elevado se asoció con un aumento de mal resultado, especialmente la mortalidad y el COVID-19 grave. Este hallazgo respalda la hipótesis de que la infección por coronavirus 2 del síndrome respiratorio agudo severo (SARS-CoV-2) podría inducir la disfunción del sistema hemostático, lo que lleva a un estado hipercoagulable, una condición que comúnmente observamos en la sepsis.^{10,16}

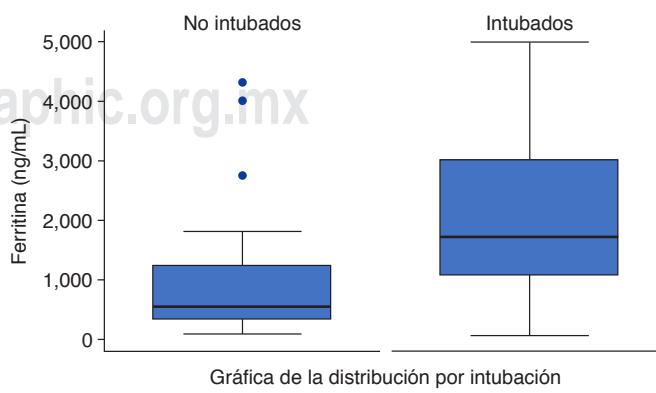


Figura 3: Comportamiento de ferritina e intubación.

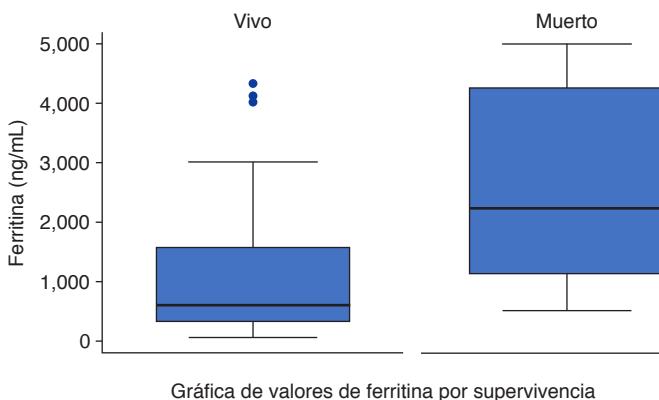


Figura 4: Comportamiento de ferritina sérica y mortalidad.

En este estudio se toma la ferritina sérica, ya que un valor más alto se asocia independientemente a SDRA, mortalidad y COVID-19 grave.

La ferritina H parece mostrar no sólo una función inmunomoduladora, sino también una actividad inflamatoria que culmina con la inducción de la expresión de diferentes mediadores inflamatorios, incluida IL-1 β .

SHLH es una condición de hiperinflamación caracterizada por una tormenta de citoquinas que causa falla fatal de múltiples órganos. Esta condición se desencadena con mayor frecuencia por infecciones virales, lo que podría conducir a una hipótesis de SARS-CoV-2 que induce este síndrome hiperinflamatorio.

Similitudes clínicas, de laboratorio y automáticas: COVID-19 vs. síndromes hiperferritinémicos donde se aprecia la elevación de ferritina que oscila de 300 a 5,000 ng/mL, asimismo se aprecia hipercitoquinemia, fiebre en la mayoría de los casos, coagulación intravascular diseminada, síndrome de distrés respiratorio agudo y leucopenia en algunos casos como manifestaciones graves de COVID-19.

Además de una secreción activa durante la reacción inflamatoria, un componente principal de la ferritina sérica deriva de la muerte celular y, en particular, de la muerte de las células hepáticas. Una vez liberada, la ferritina pierde parte del contenido interno de hierro, dando lugar a niveles séricos extremadamente altos de «hierro libre». Parece que el exceso de circulación de «hierro libre» detectable durante la fase severa en condiciones inflamatorias puede deteriorar la reacción inflamatoria con la capacidad particular de inducir un marcado estado procoagulante.¹⁷

MATERIAL Y MÉTODOS

Planteamiento del problema

La enfermedad por infección por virus SARS-CoV-2 se le ha relacionado a un fuerte impacto de salud mundial,

además de gran mortalidad asociada a pacientes con comorbilidades, por lo que sería de utilidad contar con un marcador de gravedad al ingreso en estos pacientes. Contamos con varios marcadores de inflamación, siendo la ferritina uno de los más importantes, por lo que nos planteamos la siguiente pregunta de investigación.

¿Cuál es la asociación de las cifras de ferritina sérica de ingreso con la mortalidad y el riesgo de intubación de los pacientes ingresados en unidad de cuidados intensivos?

Justificación

En el contexto de una enfermedad nueva con una mortalidad elevada de los pacientes ingresados a la UCI es imprescindible contar con predictores tempranos de mal pronóstico, por tal motivo la exploración de marcadores es relevante, y basados en la fisiopatología de la enfermedad la ferritina es un valor sugerido con la capacidad de predicción en SARS-CoV-2.

Hipótesis alterna

¿Existe un valor de corte para la ferritina sérica tomada al ingreso en pacientes ingresados a la UCI que tenga utilidad en la predicción para intubación y muerte en los pacientes de UCI? Hipótesis nula. ¿Existe un valor de corte para la ferritina sérica tomada al ingreso en pacientes ingresados a la UCI que tenga utilidad en la predicción para intubación y muerte en dichos pacientes?

Metodología

a. Población y tamaño de la muestra: se incluyeron pacientes con diagnóstico de enfermedad por COVID-19 ingresados en la Terapia Intensiva del Hospital San Ángel Inn Universidad, siendo un total

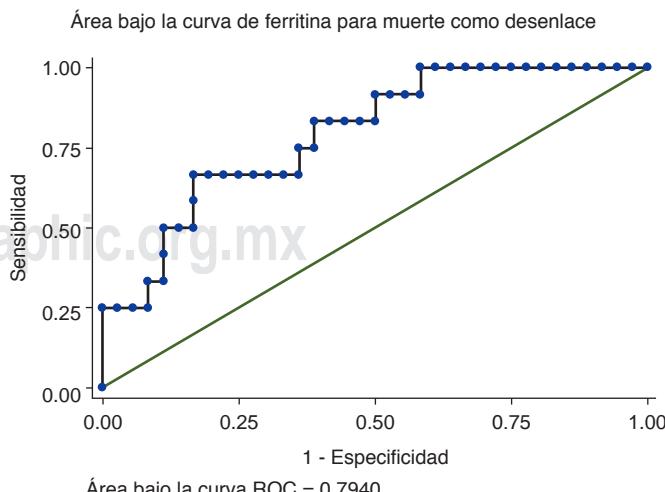


Figura 5: Curva ROC ferritina y mortalidad.
ROC = Receiver Operating Characteristic.

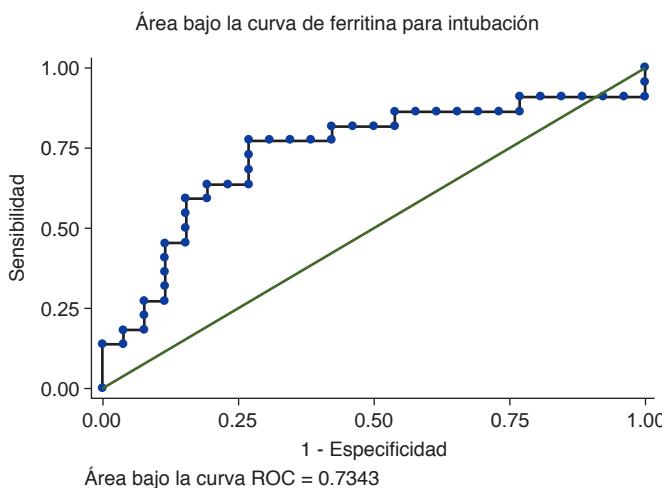


Figura 6: Curva ROC ferritina e intubación.
ROC = *Receiver Operating Characteristic*.

de 48 pacientes. Se realizó reclutamiento consecutivo dentro del periodo de marzo 15 de 2020 a mayo 31 de 2020.

b. Criterios de inclusión: pacientes mayores de 18 años con diagnóstico de neumonía por COVID-19 que ingresen a terapia intensiva de esta unidad hospitalaria, los cuales cuenten con PCR positiva para SARS-CoV-2 y marcadores inflamatorios al ingreso.

c. Criterios de exclusión: todos los pacientes menores de 18 años y aquéllos sin diagnóstico serológico confirmado de neumonía por COVID-19 o que no cuenten con marcadores al ingreso.

d. Definición de variables: ([Tabla 1](#))

e. Procedimiento: se identificarán todos los pacientes mayores de 18 años con diagnóstico clínico serológico de COVID-19 que ingresen a esta unidad hospitalaria. Se procesará batería de laboratorios, incluyendo niveles de ferritina sérica y otros marcadores inflamatorios al ingreso a terapia intensiva.

Se determinará la distribución de normalidad en la muestra y las pruebas estadísticas de asociación entre variables, eliminando factores de confusión y se determinará el OR.

f. Análisis estadístico: estudio retrospectivo, transversal. Se reclutaron 48 pacientes en la Terapia Intensiva del Hospital San Ángel Inn Universidad cuyos datos clínicos y variables de interés se tomaron del expediente clínico. Se realizó una descripción de los datos con base en su distribución en medias con desviación estándar o medianas con rangos intercuartilares de las variables continuas, y de los datos categóricos en frecuencias con porcentaje. El objetivo del estudio fue evaluar la ferritina sérica medida al ingreso como predictor de evolución en la UCI, para

Tabla 1: Definición de variables.

| Variable | Definición conceptual | Tipo de variable | Nivel de medición | Categoría |
|---------------------------------|--|------------------|-------------------|--------------------|
| Sexo | Condición orgánica que distingue a los hombres y mujeres | Cualitativo | Nominal | Masculino/femenino |
| Edad | Tiempo que ha vivido una persona u otro ser vivo desde su nacimiento | Cualitativo | Discreta | Números absolutos |
| Ferritina | Proteína dentro de las células que almacena hierro | Cuantitativa | Continua | ng/mL |
| Hiperferritinemia | Concentración de ferritina sérica > 500 ng/dL en hombres y > 200 ng/dL en mujeres | Cuantitativa | Dicotómica | Sí/No |
| Muerte | Efecto terminal que resulta de la extinción del proceso homeostático de un ser vivo y con ello el fin de la vida | Cualitativa | Dicotómica | Sí/No |
| Enfermedad por COVID-19 | Enfermedad infecciosa emergente que ha sido declarada emergencia de salud pública mundial por la Organización Mundial de la Salud (OMS) | Cualitativa | Dicotómica | Sí/No |
| Diabetes mellitus tipo 2 | Trastorno que se caracteriza por concentraciones elevadas de glucosa en sangre, debido a la deficiencia parcial en la producción o acción de la insulina | Cualitativa | Dicotómica | Sí/No |
| Hipertensión arterial sistémica | Es un aumento de la resistencia vascular debido a vasoconstricción arteriolar e hipertrofia de la pared vascular que conduce a elevación de la presión arterial sistémica | Cualitativa | Dicotómica | Sí/No |
| Obesidad | Enfermedad crónica, progresiva y multifactorial, caracterizada por la acumulación anormal o excesiva de grasa que puede involucrar alteraciones en el gasto energético, desequilibrio en el balance entre aporte y utilización de las grasas | Cualitativa | Dicotómica | Sí/No |
| Días de evolución | Son los días de evolución de enfermedad desde su inicio hasta su ingreso en el medio hospitalario | Cuantitativa | Continua | Días |
| Dímero D | Es un compuesto proteico que se produce en el momento en que un coágulo de sangre se disuelve en el organismo | Cuantitativa | Continua | ng/mL |
| Procalcitonina | Enzima que se encuentra en prácticamente todos los tejidos del cuerpo humano. Importante en la respiración celular | Cuantitativa | Continua | ng/mL |
| Deshidrogenasa láctica | Proteína conocida como enzima. Cumple una función importante en la producción de energía por el cuerpo | Cuantitativa | Continua | UI/L |

Tabla 2: Marcadores inflamatorios.

| | | RIC | | |
|------------------------|----------------------|--------|----------|----------|
| | | 25% | 50% | 75% |
| Ferritina | +1,498.09 ± 1,443.38 | 418.00 | 1,044.99 | 2,113 |
| Proteína C reactiva | +26.39 ± 69.75 | 5.15 | 12.15 | 25.45 |
| Dímero D | +1,819.25 ± 1,762.25 | 425.00 | 1,008.50 | 3,439.50 |
| Deshidrogenasa láctica | +835 ± 2459.53 | 281.50 | 426.00 | 602.00 |
| Procalcitonina | +1.55 ± 2.75 | 0.2 | 0.26 | 1.57 |

lo cual se tomaron como desenlaces principales intubación y muerte. Se realizó un cálculo de sensibilidad y especificidad y se estimó el área bajo la curva por medio de la curva ROC. Se evaluó la fuerza de asociación de la ferritina por medio del cálculo del OR crudo y ajustado por regresión logística univariada multivariada.

1. Aspectos éticos y de bioseguridad:

- Consentimiento informado.
- Aprobación por el Comité de Ética del Hospital San Ángel Inn Universidad.
- Norma Oficial Mexicana NOM-012-SSA3-2012 que establece los criterios para la ejecución de proyectos de investigación para la salud en seres humanos. Títulos: 6º, 7º, 8º, 10º, 11º, 12º, 13º y 14º.
- Declaración de Helsinki de la AMM-Principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos, 64ª Asamblea General, Fortaleza, Brasil, octubre 2013.
- Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud, Título Segundo, Capítulo I, Artículo 17.

2. Relevancia y expectativas:

Contar con un marcador de gravedad al ingreso y apor- tar mayor vigilancia a estos pacientes con el objetivo de disminuir la mortalidad y costos hospitalarios.

RESULTADOS

Se reclutaron 48 pacientes con una media de edad de 58.45 años, de los cuales 36 fueron hombres (75%) y 12 mujeres (25%) (*Figuras 1 y 2*). Dentro de sus comorbilidades incluían diabetes mellitus 2 (60.42%), hipertensión arterial sistémica (60.42%) y obesidad (70.43%). De estos pacientes 22 requirieron intubación durante su estancia, de los cuales 55.56% correspondió a hombres y 16.6% a mujeres. A su ingreso se analizaron los días de evolución con una media de 10% y una desviación estándar de 2.54, presentando una mortalidad de 25% tanto en hombres como en mujeres.

Tabla 3: Pruebas estadísticas.

| | Hombre % | | | Mujer % | | | p |
|----------------------|----------|----------|---------|---------|----------|---------|--------|
| Diabetes | | 63.89 | | | 50.00 | | |
| Hipertensión | | 63.89 | | | 50.00 | | |
| Obesidad | | 72.22 | | | 66.67 | | |
| Intubados | | 55.56 | | | 16.67 | | |
| Fallecidos | | 25.00 | | | 25.00 | | |
| Días de evolución | | | | | | | 0.51 |
| % | 25 | 50 | 75 | 25 | 50 | 75 | |
| Media | 8 | 9 | 11.5 | 8.5 | 10 | 12 | |
| Desviación estándar | | 2.68 | | | 2.10 | | |
| Ferritina | | | | | | | 0.46 |
| % | 25 | 50 | 75 | 25 | 50 | 75 | |
| Media | 480 | 1,170.5 | 1,890.3 | 288.5 | 520 | 3,370 | |
| Desviación estándar | | 1,302.03 | | | 1,869.89 | | |
| Intubación/ferritina | | | | | | | 0.0056 |
| % | 25 | 50 | 75 | 25 | 50 | 75 | |
| Media | 1,075.8 | 1,725.5 | 3,010.4 | 342 | 551.5 | 1,241 | |
| Desviación estándar | | 1,575.89 | | | 1,110.54 | | |
| Ferritina/mortalidad | | | | | | | 0.0025 |
| % | 25 | 50 | 75 | 25 | 50 | 75 | |
| Media | 1,137.9 | 2,236 | 4,250 | 339.2 | 606.5 | 1,570.5 | |
| Desviación estándar | | 1,699.19 | | | 1,161.74 | | |

Dentro de las características de los marcadores de inflamación se obtuvieron los datos de las *Tablas 2 y 3*.

Se evaluó la ferritina como marcador pronóstico de intubación y mortalidad en pacientes ingresados en terapia intensiva (*Figuras 3 a 6*), para mortalidad se escogió de la curva ROC un valor de sensibilidad de 50%, especificidad 88.89, LR + de 4.5 y LR - 0.56, con ello el área fue de 8 utilizando este valor de corte, la proporción de pacientes con mortalidad bajo este valor fue de 7.8, el riesgo de mortalidad y sensibilidad fue de 72.73%, especificidad 73.08, LR + de 2.7 y LR - 0.37, con ello el área fue de 7.2 utilizando este valor de corte, la proporción de pacientes intubados bajo este valor fue de 9.3, con ello se realizó una regresión logística univariada observando un OR crudo de 8 y ajustado de 7.8 para mortalidad, y un OR crudo de 7.23 y ajustado de 9.3 para intubación, y ajustado a confusores para edad con un OR de 1.0, con valor de p de 0.080, hipertensión con un OR de 3.2, valor de p de 0.10 y obesidad con un OR de 1.89, con valor de p de 0.041 y su correspondiente valor predictivo positivo (VPP) (*Tabla 4*).

Tabla 4: Factores pronósticos para intubación con ferritina > 1,100 ng/mL y mortalidad con ferritina > 2,507 ng/mL al ingreso.

| Nombre | ORC | IC 95% | VPP | ORa | IC 95% | VPP |
|--------------|------|-----------|--------|-----|-----------|-------|
| Muerte | 8.00 | 1.34-42.9 | 0.0041 | 7.8 | 1.18-51.1 | 0.032 |
| Intubación | 7.23 | 1.72-31.7 | 0.0016 | 9.3 | 1.48-58.6 | 0.017 |
| Edad | 1.00 | 0.99-1.10 | 0.0800 | | | |
| Hipertensión | 3.20 | 0.77-13.3 | 0.1000 | | | |
| Obesidad | 1.89 | 0.40-8.73 | 0.0410 | | | |

ORC = Odds Ratio crudo, IC 95% = intervalo de confianza del 95%, ORa = Odds Ratio ajustado, VPP = valor predictivo positivo.

DISCUSIÓN

Para realizar un análisis comparativo de las variables continuas entre grupos se llevó a cabo un análisis de estadística descriptiva, donde se obtuvieron los valores de la media por mortalidad por ferritina. Se realizó una descripción de los datos con base en su distribución en medias con desviación estándar o medianas con rangos intercuartilares de las variables continuas, y de los datos categóricos en frecuencias con porcentaje. De manera general, se observan diferencias entre grupos, por ejemplo, los valores de ferritina son en promedio mucho mayores en los pacientes que presentaron mortalidad y los pacientes que requirieron ventilación mecánica invasiva. De manera global, se observó una distribución casi normal en las variables en relación a la mortalidad. Se realizó un cálculo de sensibilidad y especificidad y se estimó el área bajo la curva por medio de la curva ROC. Se evaluó la fuerza de asociación de la ferritina por medio del cálculo del OR crudo y ajustado por regresión logística univariada multivariada, en la cual se obtuvieron los siguientes resultados: se reclutaron 48 pacientes con una media de edad de 58.45 años, de los cuales 36 fueron hombres (75%) y 12 mujeres (25%). Dentro de sus comorbilidades incluían diabetes mellitus 2 (60.42%), hipertensión arterial sistémica (60.42%) y obesidad (70.43%). De estos pacientes 22 requirieron intubación durante su estancia, de los cuales 55.56% correspondió a hombres y 16.6% a mujeres. A su ingreso se analizaron los días de evolución con una media de 10% y una desviación estándar de 2.54, presentando una mortalidad de 25% tanto en hombres como en mujeres. Asimismo, se realizó la evaluación de la ferritina como marcador pronóstico de intubación y mortalidad en pacientes ingresados en terapia intensiva, para mortalidad se escogió de la curva ROC un valor de sensibilidad de 50%, especificidad de 88.89, LR + de 4.5 y LR – de 0.56, con ello el área fue de 8 utilizando este valor de corte, la proporción de pacientes con mortalidad bajo este valor fue de 7.8, el riesgo de mortalidad y sensibilidad fue de 72.73%, especificidad de 73.08, LR + de 2.7 y LR – de 0.37, con ello el área fue de 7.2 utilizando este valor de corte, la proporción de pacientes intubados

bajo este valor fue de 9.3, con ello se realizó una regresión logística univariada observando un OR crudo de 8 y ajustado de 7.8 para mortalidad, y un OR crudo de 7.23 y ajustado de 9.3 para intubación, y ajustado a confusores para edad con un OR de 1.0, con valor de p de 0.080, hipertensión con un OR de 3.2, valor de p de 0.10 y obesidad con un OR de 1.89, con valor de p de 0.041.

Se consideró a la ferritina como un marcador pronóstico de intubación y mortalidad en pacientes ingresados en terapia intensiva, lo cual traduce un buen trabajo de investigación.

CONCLUSIÓN

En los pacientes ingresados al hospital San Ángel Inn Universidad con criterios de gravedad para terapia intensiva, la presencia de ferritina mayor de 1,100 ng/mL tiene una sensibilidad de 72.73%, especificidad de 73.08%, LR + de 2.70 y LR – de 0.37, este valor se asoció a intubación con un OR crudo de 7.2 y ajustado de 9.3, y la presencia de ferritina mayor de 2,507 ng/mL tiene una sensibilidad de 50%, especificidad de 88.89%, LR + de 4.5 y LR – de 0.56, este valor se asoció a mortalidad con un OR crudo de 8 y ajustado de 7.8. Por tal motivo, los valores de la ferritina sérica tomados al ingreso parecen ser un fuerte marcador por arriba de 1,100 ng/mL para predecir intubación en pacientes ingresados a la UCI y con más fuerza en hombres. Con niveles por arriba de 2,500 ng/mL tiene gran capacidad para predecir la muerte. Sin embargo, estos resultados deben ser explorados en cortes más extensas para mejorar el ajuste a confusores e interacciones de los resultados.

REFERENCIAS

1. Ictvonline.org/ taxonomy, International Committee on taxonomy of viruses (ICTV). [Internet]. [Access 5 February of 2020] Available in: <https://talk.ictvonline.org/ taxonomy/>.
2. Su S, Wong G, Shi W, Liu J, Lai ACK, Zhou J, et al. Epidemiology, genetic recombination, and pathogenesis of coronaviruses. *Trends Microbiol.* 2016;24(6):490-502. doi: 10.1016/j.tim.2016.03.003.
3. Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi. Respiratory care committee of Chinese Thoracic Society. Expert consensus

on preventing nosocomial transmission during respiratory care for critically ill patients infected by 2019 novel coronavirus pneumonia. *Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi*. 2020;43(4):288-296.

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. Rosário C, Zandman-Goddard G, Meyron-Holtz EG, D'Cruz DP, Shoenfeld Y. The hyperferritinemic syndrome: macrophage activation syndrome, Still's disease, septic shock and catastrophic antiphospholipid syndrome. *BMC Med*. 2013;11:185.
6. Shoenfeld Y. Corona (COVID-19) time musings: our involvement in COVID-19 pathogenesis, diagnosis, treatment and vaccine planning. *Autoimmun Rev*. 2020;19(6):102538.
7. Siddiqi HK, Mehra MR. COVID-19 illness in native and immunosuppressed states: a clinical-therapeutic staging proposal. *J Heart Lung Transpl*. 2020. Available in: <https://doi.org/10.1016/j.healun.2020.03.012>.
8. Alhazzani W, Hylander MM, Arabi YM, Loeb M, Ng GM, Fan E, et al. Surviving sepsis campaign: guidelines on the management of critically ill adults with coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Crit Care Med*. 2020;28:1-34.
9. Conti P, Ronconi G, Caraffa A, Gallenga CE, Ross R, Frydas I. Induction of pro-inflammatory cytokines (IL-1 and IL-6) and lung inflammation by Coronavirus-19 (COV19 or SARS-CoV-2): anti-inflammatory strategies. *J Biol Regul Homeost Agents*. 2020;34(2):327-331.
10. Moroz C, Grunspan A, Zahalka MA, Traub L, Kodman Y, Yaniv I. Treatment of human bone marrow with recombinant placenta immunoregulator ferritin results in myelopoiesis and T-cell suppression through modulation of the cytokine-chemokine networks. *Exp Hematol*. 2006;34:159-166.
11. Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet*. 2020;395(10229):1054-1062.
12. Ruddell RG, Hoang-Le D, Barwood JM, Rutherford PS, Piva TJ, Watters DJ, et al. Ferritin functions as a proinflammatory cytokine via iron-independent protein kinase C zeta/nuclear factor kappaB-regulated signaling in rat hepatic stellate cells. *Hepatology*. 2009;49:887-900.
13. Carter SJ, Tattersall RS, Ramanan AV. Macrophage activation syndrome in adults: recent advances in pathophysiology, diagnosis and treatment. *Rheumatology (Oxford)*. 2019;58(1):5-17.
14. Inciardi RM, Lupi L, Zaccone G, Italia L, Raffo M, Tomasoni D. Cardiac involvement in a patient with coronavirus disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiol*. 2020;5(7):819-824. Available in: <https://doi.org/10.1001/jamocardio.2020.1096>.
15. Shen K, Yang Y, Wang T, Zhao D, Jiang Y, Jin R, et al. Diagnosis, treatment, and prevention of 2019 novel coronavirus infection in children: experts' consensus statement. *World J Pediatr*. 2020;16(3):223-231. doi: 10.1007/s12519-020-00343-7.
16. Wigginton JM. Reversal of ferritin-mediated immunosuppression by levamisole: a rationale for its application to management of the acquired immune deficiency syndrome (AIDS). *Med Hypotheses*. 1995;44:85-88.
17. Mehta P, McAuley DF, Brown M, Sanchez E, Tattersall RS, Manson JJ. HLH across speciality collaboration, UK. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet*. 2020;395(10229):1033-1034.
- World Health Organization. Director-General's remarks at the media briefing on 2019-nCoV on 11 February 2020. (Accessed on February 12, 2020) <https://www.who.int/dg/speeches/detail/who-director-general-s-remarks-at-the-media-briefing-on-2019-ncov-on-11-february-2020>.
- www.cdc.gov.Centers for Disease Control and Prevention. 2019 Novel coronavirus, Wuhan, China. Information for Healthcare Professionals. [Accessed on February 14, 2020] Available in: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-nCoV/hcp/index.html>.
- covid19treatmentguidelines.nih.gov, NIH COVID-19 Treatment Guidelines. [Accessed on April 22, 2020] Available in: <https://covid19treatmentguidelines.nih.gov/overview/management-of-covid-19/>.
- Wang L, Shi Y, Xiao T, Fu J, Feng X, Mu D, et al. Chinese expert consensus on the perinatal and neonatal management for the prevention and control of the 2019 novel coronavirus infection (First edition). *Ann Transl Med*. 2020;8(3):47. Available in: <http://dx.doi.org/10.21037/atm.2020.02.20>.
- Chen N, Zhou M, Dong X, Qu J, Gong F, Han Y, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet*. 2020;395(10223):507-513. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30211-7.
- Yang X, Yu Y, Xu J, Shu H, Xia J, Liu H, et al. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study. *Lancet Respir Med*. 2020;8(5):475-481.
- Fuk-Woo J, Yuan S, Kok KH, Kai-Wang T, Chu H, Yang J, et al. A familial cluster of pneumonia associated with the 2019 novel coronavirus indicating person-to-person transmission: a study of a family cluster. *Lancet*. 2020;395(10223):514-523. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30154-9.
- Gabay C, Fautrel B, Rech J, Spertini F, Feist E, Kotter I, et al. Open-label, multicentre, dose-escalating phase II clinical trial on the safety and efficacy of tadekinig alfa (IL-18BP) in adult-onset Still's disease. *Ann Rheum Dis*. 2018;77(6):840-847.
- Zhang C, Wu Z, Li JW, Zhao H, Wang GQ. The cytokine release syndrome (CRS) of severe COVID-19 and Interleukin-6 receptor (IL-6R) antagonist tocilizumab may be the key to reduce the mortality. *Int J Antimicrob Agents*. 2020;55(5):105954.
- Nicastri E, Petrosillo N, Bartoli TA, Lepore L, Mondi A, Palmieri F, et al. National Institute for the Infectious Diseases "L. Spallanzani", IRCCS. recommendations for COVID-19 clinical management. *Infect Dis Rep*. 2020;12(1):8543.
- Zhang W, Zhao Y, Zhang F, Wang Q, Li T, Liu Z, et al. The use of anti-inflammatory drugs in the treatment of people with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19): the experience of clinical immunologists from China. *Clin Immunol*. 2020;214:108393. Available in: <https://doi.org/10.1016/j.clim.2020.108393>.
- Cohen LA, Gutierrez L, Weiss A, Leichtmann-Bardooog Y, Zhang DL, Crooks DR, et al. Serum ferritin is derived primarily from macrophages through a non-classical secretory pathway. *Blood*. 2010;116(9):1574-1584.
- Colafrancesco S, Priori R, Alessandri C, Astorri E, Perricone C, Blank M, et al. sCD163 in AOSD: a biomarker for macrophage activation related to hyperferritinemia. *Immunol Res*. 2014;60(2-3):177-183.
- Deng Y, Liu W, Liu K, Fang YY, Shang J, Zhou L, et al. Clinical characteristics of fatal and recovered cases of coronavirus disease 2019 (COVID-19) in Wuhan, China: a retrospective study. *Chin Med J (Engl)*. 2020. <https://doi.org/10.1097/CM9.0000000000000824>.
- Zhang Y, Cao W, Xiao M, Li YJ, Yang Y, Zhao J, et al. Clinical and coagulation characteristics of 7 patients with critical COVID-2019 pneumonia and acroischemia. *Zhonghua Xue Ye Xue Za Zhi*. 2020;41(0):E006.
- Zhang Y, Xiao M, Zhang S, Xia P, Cao W, Jiang W, et al. Coagulopathy and antiphospholipid antibodies in patients with Covid-19. *N Engl J Med*. 2020. Available in: <https://doi.org/10.1056/NEJMc2007575>.
- Hanley B, Lucas SB, Youd E, Swift B, Osborn M. Autopsy in suspected COVID-19 cases. *J Clin Pathol*. 2020;73:239-242. doi: 10.1136/jclinpath-2020-206522.

LECTURAS RECOMENDADAS

- Song Z, Xu Y, Bao L, Zhang L, Yu P, Qu Y, et al. From SARS to MERS, thrusting coronaviruses into the spotlight. *Viruses*. 2019;11(1):59. doi: 10.3390/v11010059.
- Zumla A, Chan JFW, Azhar EI, Hui DSC, Yuen KY. Coronaviruses drug discovery and therapeutic options. *Nat Rev Drug Discov*. 2016;15(5):327-347. doi: 10.1038/nrd.2015.37.

- Parisi F, Paglionico A, Varriano V, Ferraccioli G, Gremese E. Refractory adult-onset still disease complicated by macrophage activation syndrome and acute myocarditis: a case report treated with high doses (8 mg/kg/d) of anakinra. *Medicine (Baltimore)*. 2017;96(24):e6656.
- Gerfaud-Valentin M, Sève P, Iwaz J, Gagnard A, Broussolle C, Durieu I, et al. Myocarditis in adult-onset still disease. *Medicine (Baltimore)*. 2014;93(17):280-289.
- Yang J, Zheng Y, Gou X, Pu K, Chen Z, Guo Q, et al. Prevalence of comorbidities in the novel Wuhan coronavirus (COVID-19) infection: a systematic review and meta-analysis. *Int J Infect Dis*. 2020;94:91-95. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.03.017>. pii: S1201-9712(20)30136-3.

Patrocinios: Ninguno.

Relación de conflicto de intereses: Ninguno.

Correspondencia:

Cesar Galicia García

Av. Churubusco Núm. 601, Col. Xoco, 03339,
Alcaldía Benito Juárez, Ciudad de México, México.
Tel: 55 5623-6363,

E-mail: cesargalgar@gmail.com



Índice neutrófilos/linfocitos: un predictor de mortalidad en paciente con infección por SARS-CoV-2

The neutrophiles/lymphocytes index: is a predictor of mortality in a patient with infection by SARS-CoV-2

O índice de neutrófilos/linfócitos um preditor de mortalidade em um paciente com infecção por SARS-CoV-2

Michell Montalvo Aguilar,* César Augusto González López*

RESUMEN

Introducción: En diciembre de 2019 se dio a conocer que en la ciudad de Wuhan (China) se había presentado una nueva serie de casos de neumonía, al parecer originadas por un nuevo tipo de coronavirus. El 07 de enero de 2020 el nuevo coronavirus fue anunciado oficialmente por las autoridades chinas como el agente causal de dichas infecciones. El índice neutrófilos/linfocitos (INL) ha tomado interés como biomarcador sérico para definir la gravedad. Cataudella y colaboradores reportaron la relación proporcional del INL con la gravedad de la neumonía y algunos desenlaces adversos; además, se ha observado que puede ser predictor de mortalidad en unidades de cuidados intensivos.

Material y métodos: Se realizó un estudio prospectivo, longitudinal, analítico, se ingresaron a todos los pacientes con diagnósticos de infección por SARS-CoV-2 en un periodo de tiempo de abril a agosto de 2020, en la Unidad de Cuidados Intensivos del Hospital Regional «Lic. Adolfo López Mateos».

Resultados: La población estudiada se compuso de 59 sujetos; no obstante, para el análisis se excluyeron a dos pacientes por datos insuficientes. De los 57 restantes, 61.4% (n = 35) fueron hombres y 38.6% (n = 22) mujeres. Con respecto a la curva de ROC, el cual es un análisis cuya finalidad determina un valor de corte con alta sensibilidad a predecir un suceso (en nuestro objetivo mortalidad), arrojó un resultado significativo sólo en el índice neutrófilos/linfocitos cuando el paciente se encontraba en la UCI con un área bajo la curva de 0.728 (IC 0.597-0.860) (p = 0.004); mostró una especificidad de 80% cuando el índice tenía un valor de 10.35 o mayor en estos pacientes. El cálculo para este parámetro no fue significativo cuando el paciente ingresó a urgencias y la hipótesis se negó con un área bajo la curva de 0.628 (IC 0.480-0.777).

Conclusiones: Entre nuestros resultados destaca que el valor reportado promedio en los pacientes que fallecieron durante su estancia en la UCI fue de 54.56 ± 10.89 años versus aquellos vivos que fue de 48.23 ± 11.42 (p = 0.037), lo que concuerda con lo reportado en la literatura por diversos autores. Se decidió buscar algún punto de corte en la población mexicana, donde Reyes-Gálvez y colegas reportaron en sepsis que un valor de 18.1 a 36 o incluso mayor es un valor del índice neutrófilos/linfocitos que se asocia con un estado severo o crítico de la enfermedad y se relaciona de forma modesta con la escala de APACHE. De acuerdo con estos puntos de corte, la población que se analizó no reportó asociaciones significativas mientras que se encontraban en los servicios de urgencias, posiblemente a que la respuesta inflamatoria aguda aún no se desarrollaba en su totalidad o la sintomatología primaria sólo es insuficiencia respiratoria que ameritaba su hospitalización y posterior pase a la UCI donde este valor fue significativo (p = 0.022).

Palabras clave: Índice, neutrófilo/linfocito, SARS-CoV-2, predictor, mortalidad, Unidad de Cuidados Intensivos.

ABSTRACT

Introduction: In December 2019 it was announced that in the city of Wuhan (China) a new series of pneumonia cases had occurred, apparently caused by a new type of coronavirus. On January 07, 2020, the new coronavirus was officially announced by the Chinese authorities as the causative agent of these infections. The neutrophil/lymphocyte ratio (INL) has taken on interest as a serum biomarker to define severity. Cataudella et al, reported the proportional relationship of INL with the severity of pneumonia and some adverse outcomes, in addition, it has been observed that it can be a predictor of mortality in Intensive Care Units.

Material and methods: A prospective, longitudinal, analytical study was carried out in which all patients with diagnoses of SARS-CoV-2 infection were admitted in a period of time from April-August 2020, in the intensive care unit of the Regional Hospital «Lic. Adolfo López Mateos».

* Hospital Regional «Lic. Adolfo López Mateos», ISSSTE.

Recibido: 09/10/2020. Aceptado: 24/10/2020.

Citar como: Montalvo AM, González LCA. Índice neutrófilos/linfocitos: un predictor de mortalidad en paciente con infección por SARS-CoV-2. Med Crit. 2021;35(3):130-135. <https://dx.doi.org/10.35366/100001>

www.medigraphic.com/medicinacritica

Results: The study population consisted of 59 subjects, however, for the analysis, two patients were excluded due to insufficient data. Of the remaining 57, 61.4% (n = 35) were men and 38.6% (n = 22) were women. Regarding the ROC curve, which is an analysis whose purpose determines a cut-off value with high sensitivity to predict an event (in our mortality objective), a significant result was carried out and produced only in the neutrophil/lymphocyte index when the patient was in the ICU with an area under the curve of 0.728 (CI 0.597-0.860) (p = 0.004), it showed a specificity of 80% when the index had a value of 10.35 or greater in these patients. The calculation for this parameter in while the patient was admitted to the emergency room was not significant and the hypothesis was denied with an area under the curve of 0.628 (CI 0.480-0.777).

Conclusions: Among our results, it stands out that the average reported value in patients who died during their stay in the ICU was 54.56 ± 10.89 years vs those alive, which was 48.23 ± 11.42 (p = 0.037), which is consistent with that reported in the literature by various authors. It was decided to look for a cut-off point in the Mexican population, where Reyes-Gálvez et al. reported in sepsis that a value of 18.1 to 36 or even higher is a value of the neutrophil/lymphocyte index that is associated with a severe or critical state of the disease and is modestly associated with the APACHE scale. According to these cut-off points, the population analyzed did not report significant associations while they were in the emergency services, possibly because the acute inflammatory response had not yet been fully developed, or the primary symptomatology is only respiratory failure that merited his hospitalization and subsequent transfer to the ICU where this value was significant (p = 0.022).

Keywords: Index, neutrophile/lymphocyte, SARS-CoV-2, predictive, mortality, Intensive Care Unit.

RESUMO

Introdução: Em dezembro de 2019 foi anunciado que na cidade de Wuhan (China) havia ocorrido uma nova série de casos de pneumonia, aparentemente causados por um novo tipo de coronavírus. Em 7 de janeiro de 2020, o novo coronavírus foi anunciado oficialmente pelas autoridades chinesas como o agente causador dessas infecções. A razão neutrófilos/linfócitos (INL) tem se tornado um biomarcador sérico para definir a gravidade. Cataudella et al, relataram a relação proporcional do INL com a gravidade da pneumonia e alguns desfechos adversos, além disso, observou-se que pode ser um preditor de mortalidade em unidades de terapia intensiva.

Material e métodos: Foi realizado um estudo prospectivo, longitudinal e analítico no qual todos os pacientes com diagnóstico de infecção por SARS-CoV-2 foram internados no período de abril de 2020 a agosto de 2020, na Unidade de Terapia Intensiva do Hospital Regional «Lic. Adolfo López Mateos».

Resultados: População do estudo consistiu de 59 indivíduos, entretanto, 2 pacientes foram excluídos para análise devido a dados insuficientes. Dos 57 restantes, 61.4% (n = 35) eram homens e 38.6% (n = 22) eram mulheres. Em relação à curva ROC, que é uma análise cujo objetivo determina um valor de corte com alta sensibilidade para prever um evento (em nosso objetivo de mortalidade), um resultado significativo foi realizado e produzido apenas no índice de neutrófilos/linfócitos quando o paciente estava na UTI com área sob a curva de 0.728 (IC: 0.597-0.860) (p = 0.004), apresentou especificidade de 80% quando o índice teve valor igual ou superior a 10.35 nesses pacientes. O cálculo desse parâmetro durante a internação do paciente no pronto-socorro não foi significativo e a hipótese foi negada com área sob a curva de 0.628 (IC: 0.480-0.777).

Conclusões: Dentre os nossos resultados, destaca-se que o valor médio relatado em pacientes que morreram durante a internação na UTI foi de 54.56 ± 10.89 anos vs vivos, que foi de 48.23 ± 11.42 (p = 0.037), o que está de acordo com o relatado na literatura de vários autores. Optou-se por buscar um ponto de corte na população mexicana, onde Reyes-Gálvez et al. relataram na sepsis que um valor de 18.1 a 36 ou até mais alto é um valor do índice de neutrófilos/linfocitos que está associado a um estado grave ou crítico da doença e está modestamente associado à escala APACHE. De acordo com esses pontos de corte, a população analisada não relatou associações significativas enquanto estiveram nos serviços de emergência, possivelmente porque a resposta inflamatória aguda ainda não havia se desenvolvido totalmente, ou a sintomatologia primária era apenas insuficiência respiratória que necessitava

hospitalização e posterior transferência para a UTI onde este valor foi significativo ($p = 0.022$).

Palavras-chave: Índice, neutrófilo/linfocito, SARS-CoV-2, predictivo, mortalidade, Unidade de Terapia Intensiva.

INTRODUCCIÓN

En diciembre de 2019 se dio a conocer que en la ciudad de Wuhan (China) se había presentado una nueva serie de casos de neumonía, al parecer originadas por un nuevo tipo de coronavirus. El 07 de enero de 2020 el nuevo coronavirus fue anunciado oficialmente por las autoridades chinas como el agente causal de dichas infecciones.¹

El SARS-CoV-2 es un betacoronavirus, de ARN de sentido positivo, no segmentado; subgénero *Sarbecovirus*, subfamilia *Orthocoronavirinae*. Es una enfermedad infecciosa respiratoria aguda, emergente, que se propaga a través del tracto respiratorio.²

En algunas series de casos que se publicaron en China la incidencia de enfermedad grave con requerimientos de ingreso a las unidades de cuidados intensivos se encuentra alrededor de 6.1% para la totalidad de los infectados y de 26% para los que se encuentran en las áreas de hospitalización.³

Los marcadores bioquímicos frecuentemente utilizados para evaluar a este tipo de pacientes son: perfil renal, estado ácido-base, glucosa, dímero D, fibrinógeno, troponina ultrasensible, ferritina, proteína C reactiva, ácido láctico, procalcitonina, entre otros. Sin embargo, uno que aún no se ha mencionado y que es de suma importancia como predictor de mortalidad es la relación neutrófilos/ linfocitos.⁴

El índice neutrófilos/linfocitos (INL) ha tomado interés como biomarcador sérico para definir la gravedad. Cataudella y colaboradores reportaron la relación proporcional del INL con la gravedad de la neumonía y algunos desenlaces adversos; además, se ha observado que puede ser predictor de mortalidad en unidades de cuidados intensivos.^{5,6}

La inflamación juega un papel importante en la fisiopatología de COVID-19, como la proporción de neutrófilos/ linfocitos, los cuales reflejan de forma indirecta el estado inflamatorio del paciente.⁷ El INL se calcula como el recuento absoluto de neutrófilos dividido entre el recuento absoluto de linfocitos.⁸ En los últimos años ha sido validado como marcador pronóstico en diversos trastornos.^{4,9}

En la actualidad, pocos estudios han evaluado el papel del INL en relación con la gravedad de COVID-19.^{4,10}

En un estudio prospectivo realizado en el Hospital Ditan de Beijing, por Liu y colegas, se evidenció en 61 pacientes con infección por SARS-CoV-2 la disminución del recuento de linfocitos relacionada con el progreso de la enfermedad.¹¹ Por lo anterior, se demostró que el INL era un factor significativo que afectaba la incidencia de enfermedad grave y tenía un valor predictivo de mortalidad.¹²

Caos y su equipo han informado una alta incidencia de linfopenia en pacientes con COVID-19, haciendo que la relación neutrófilos/linfocitos se haya consolidado como posible indicador de pronóstico a corto plazo en pacientes ingresados a la unidad de cuidados intensivos.¹³

Un estudio indicó que grandes cantidades de citocinas proinflamatorias en suero se asociaron con inflamación y daño pulmonar extenso en COVID-19, similar al síndrome respiratorio agudo severo (SARS) y la infección por coronavirus.¹⁴ Un número exponencial de estudios ha encontrado que una proporción elevada de neutrófilos a linfocitos (NLR), que refleja, al menos parcialmente, la respuesta inflamatoria, resultó ser un factor pronóstico independiente de resultados adversos.¹⁵

Aproximadamente de 20 al 30% de los casos desarrollarán una enfermedad grave y algunos necesitarán una mayor intervención, la cual se otorgará en la Unidad de Cuidados Intensivos.¹⁵ El síndrome de dificultad respiratoria aguda, el choque, la lesión cardiaca aguda, la lesión renal aguda y la disfunción orgánica se pueden presentar de manera inminente en pacientes con diagnóstico de infección por SARS-CoV-2 una vez ingresados en la Unidad de Cuidados Intensivos, lo que conduciría a un resultado clínico deficiente para el paciente.¹⁶

MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó un estudio prospectivo, longitudinal y analítico en el cual se ingresaron a todos los pacientes con diagnóstico de infección por SARS-CoV-2 con prueba confirmada por PCR; en un periodo de tiempo comprendido entre abril y agosto de 2020, que ingresaron a la Unidad de Cuidados Intensivos del Hospital Regional «Lic. Adolfo López Mateos». De los cuales se extrajeron datos como el índice de neutrófilos, linfocitos y su índice tanto al ingreso al Servicio de Urgencias como al Servicio de Terapia Intensiva. Se plasmaron los datos en una tabla del programa Excel, así como se registraron también los fallecimientos de los pacientes y el índice que se presentó.

RESULTADOS

La población estudiada se compuso de 59 sujetos; no obstante, para el análisis se excluyeron a dos pacientes por datos insuficientes. De los 57 restantes, 61.4% ($n = 35$) fueron hombres y 38.6% ($n = 22$) mujeres.

Al analizar los datos descriptivos se observó una tendencia en prevalencia de sujetos mayores a 50 años 56.1% ($n = 32$), lo cual se ha considerado en la literatura como un factor de riesgo para la mortalidad de los pacientes con SARS-CoV-2. En tanto, la mortalidad final durante el seguimiento del estudio fue de 47.4% ($n = 27$) (*Tabla 1*); la mayoría de estos pacientes fue del sexo masculino con 60% ($n = 21$) ($p = 0.016$).

De acuerdo a la mortalidad, se ha teorizado sobre el índice neutrófilos/linfocitos, el cual se ha asociado con la gravedad de la enfermedad, los puntos de corte para la población mexicana de acuerdo con nuestro estudio, a su ingreso a urgencias se concentró la mayor parte en riesgo bajo y moderado con un porcentaje de 38.6% ($n = 22$) en cada diagnóstico; mientras que cuando los pacientes trascendieron a la Unidad de Cuidados Intensivos el mayor porcentaje se concentró en riesgo alto o grave con 43.6% ($n = 24$).

En relación a los datos biométricos, todos se comportaron como no paramétricos, por lo tanto, se expresaron en medianas y rangos. El número de linfocitos en urgencias fue de 0.9419 (0.29-2.55), en la UCI la mediana reportó ligero decremento con 0.8993 (0.17-6.55). El valor de los neutrófilos en urgencias fue de 10.03 (1.38-31.14) y en la UCI de 10.81 (2.30-44.89) y, por último, el valor del índice de neutrófilos/linfocitos en urgencias fue de 13.87 (1.39-75.95) y en la UCI de 19.53 (0.81-85.15) (*Tabla 1*).

Los análisis inferenciales para describir la relación de la mortalidad con las diversas variables del estudio demandaron pruebas como t de Student, χ^2 y curvas de ROC. En relación a la primera de las pruebas se observó que cuando los pacientes ingresaban al Servicio de Urgencias no mostraron diferencias significativas al compararse los egresos vivos con los fallecidos ($p = 0.577$) (*Figura 1*); mientras que una vez que el paciente se encontraba en la

UCI el panorama cambiaba drásticamente y estos datos mostraban una significancia estadística ($p = 0.006$).

Con el fin de describir la relación que presentó el índice neutrófilos/linfocitos en torno a la mortalidad en la población de estudio, se calculó la media poblacional de éste a su ingreso al Servicio de Urgencias y en su estancia en la UCI y en ninguno de los casos reportó una significancia estadística ($p = 0.278$ y 0.075). Al agregar el punto de corte de edad ≥ 50 años en las mismas instancias los resultados fueron semejantes al anterior ($p = 0.289$ y 0.215), por lo cual se asumió que tanto la edad como un valor arbitrario del índice de neutrófilos/linfocitos de acuerdo a la población son datos independientes en relación a la mortalidad en la población de estudio, por lo que se procedió a realizar una curva de ROC, con el fin de calcular un valor sensible a mortalidad en la población.

Con respecto a la curva de ROC, el cual es un análisis cuya finalidad determina un valor de corte con alta sensibilidad a predecir un suceso (en nuestro objetivo mortalidad), arrojó un resultado significativo sólo en el índice neutrófilos/linfocitos cuando el paciente se encontraba en la UCI con un área bajo la curva de 0.728 (IC 0.597-0.860) ($p = 0.004$), mostró una especificidad de 80% cuando el índice tenía un valor de 10.35 o mayor en estos pacientes.

El cálculo para este parámetro no fue significativo cuando el paciente ingresó a urgencias y la hipótesis se negó con un área bajo la curva de 0.628 (IC 0.480-0.777).

Tabla 1: Datos descriptivos de la población en estudio con diagnóstico de infección por SARS-CoV-2 en un periodo de tiempo de abril a agosto de 2020 en la Unidad de Cuidados Intensivos del Hospital Regional «Lic. Adolfo López Mateos».

| | n (%) |
|--|----------------------|
| Sexo | |
| Mujer | 22 (38.6) |
| Hombre | 35 (61.4) |
| Grupo etario | |
| ≤ 50 años | 25 (43.9) |
| ≥ 51 años | 32 (56.1) |
| Mortalidad | |
| Fallecidos | 27 (47.4) |
| Egresos vivos | 30 (52.6) |
| Puntuación del índice de neutrófilos/linfocitos de acuerdo con la gravedad en urgencias | |
| Riesgo bajo | 22 (38.6) |
| Riesgo moderado | 22 (38.6) |
| Riesgo alto o grave | 13 (22.8) |
| Puntuación del índice de neutrófilos/linfocitos de acuerdo con la gravedad en la Unidad de Cuidados Intensivos | |
| Riesgo bajo | 16 (29.1) |
| Riesgo moderado | 15 (27.3) |
| Riesgo alto o grave | 24 (43.6) |
| Datos biométricos en el Servicio de Urgencias y en la Unidad de Cuidados Intensivos | |
| Número de linfocitos en Urgencias (10^3) | 0.9419 (0.29-2.55) |
| Número de neutrófilos en Urgencias | 10.03 (1.38-31.14) |
| Índice neutrófilos/linfocitos en Urgencias | 13.87 (1.39-75.95) |
| Número de linfocitos en la UCI (10^3) | 0.8993 (0.17-6.55) |
| Número de neutrófilos en la UCI | 10.8175 (2.30-44.89) |
| Índice neutrófilos/linfocitos en la UCI | 19.53 (0.81-85.15) |

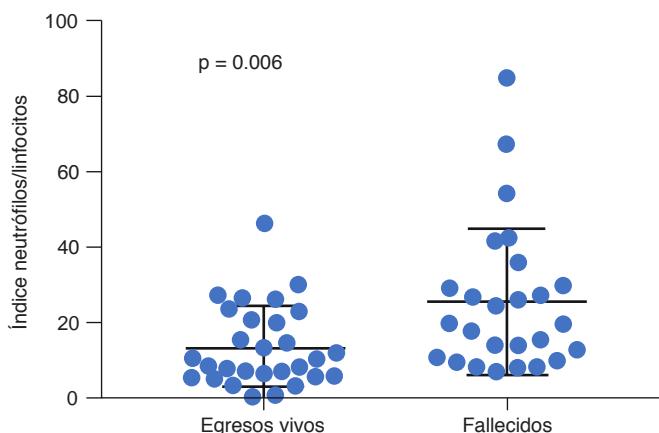


Figura 1: Análisis de asociación de acuerdo con el desenlace en la población estudio, y al índice de neutrófilos/linfocitos en la Unidad de Cuidados Intensivos.

DISCUSIÓN

Desde diciembre de 2019 se reportaron los primeros casos de SARS-CoV-2 en el mundo, el sistema de salud chino, al igual que el mexicano, se vio desafiado al tener un promedio de 2,000 a 4,000 casos nuevos por día y con un incremento de la mortalidad en pacientes con comorbilidades o de edad mayor a 50 años.

Los coronavirus han existido desde tiempos inmemorables y uno de los síntomas más habituales era el resfriado común,^{17,18} a diferencia de ello los pacientes con SARS-CoV-2 tienen un patrón respiratorio y presenta un tropismo a órganos diana con receptores ACE2.³ El virus se une a estos receptores que se expresan de forma dominante en pulmones, tracto gastrointestinal, renal y cardiaco, lo que explica la sintomatología presente en los pacientes infectados.¹⁹

Mientras el virus ingresa en las células, el hospedero desarrolla una respuesta inmunológica importante que activa el complejo principal de histocompatibilidad, y en casos graves se han reportado niveles altos de citocinas proinflamatorias (IL-2, IL-7, IL-10, MCP1, TNF- α , TGF- β , INF- γ , quimiocinas y otras sustancias más). No obstante, en el sector público es prácticamente imposible evaluarlo a pesar de que se recomienda calcular en casos críticos de UCI dímero D, IL-6 o procalcitonina, por lo que nuestro principal objetivo fue evaluar el índice neutrófilos/linfocitos, que ha sido asociado a la gravedad de la enfermedad con valores superiores a 3.1 en combinación con la edad de los pacientes mayores a 50 años.

Entre nuestros resultados destaca que el valor reportado promedio en los pacientes que fallecieron durante su estancia en la UCI fue de 54.56 ± 10.89 años versus aquellos vivos que fue de 48.23 ± 11.42 ($p = 0.037$) (Figura 2), lo que concuerda con lo reportado en la

literatura por diversos autores. Aunado a la edad, se ha reportado que estos pacientes sufren de leucopenia y linfocitopenia que al conjugarse con otros problemas en los que el virus afecta a otros órganos los desenlaces son peores.⁸ Desafortunadamente, por la naturaleza del protocolo y la saturación hospitalaria que se vivió, se tuvieron datos perdidos por causas externas al grupo de investigación, por lo que se decidió basar el análisis sólo en el índice neutrófilos/linfocitos, debido a que la mayoría de los pacientes tenían reportes de biometría hemática en su estancia en la UCI.

Por lo anterior, se decidió buscar algún punto de corte en la población mexicana, Reyes-Gálvez y colaboradores reportaron en sepsis que un valor de 18.1 a 36 o incluso mayor es un valor del índice neutrófilos/linfocitos que se asocia con un estado severo o crítico de la enfermedad y se asocia de forma modesta con la escala de APACHE. De acuerdo con estos puntos de corte, la población que se analizó no reportó asociaciones significativas mientras se encontraban en los servicios de urgencias, posiblemente a que la respuesta inflamatoria aguda aún no se desarrollaba en su totalidad o la sintomatología primaria sólo es insuficiencia respiratoria que ameritaba su hospitalización y posterior pase a la UCI donde este valor fue significativo ($p = 0.022$).

La relación que encontró Reyes-Gálvez y colegas podría replicarse en nuestro estudio; sin embargo, se debe replicar la investigación y posiblemente recomendar realizar escalas como APACHE o incluso agregar algún otro indicador. Por lo anterior, en nuestro grupo se decidió aplicar un análisis para determinar una sen-

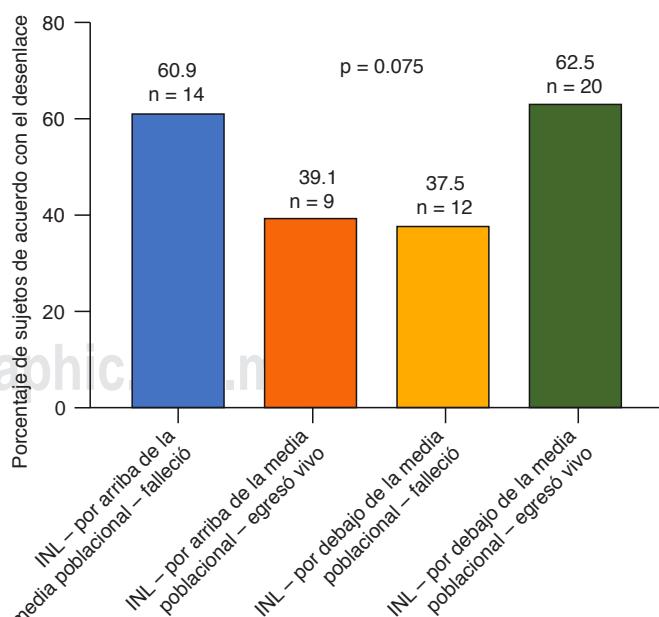
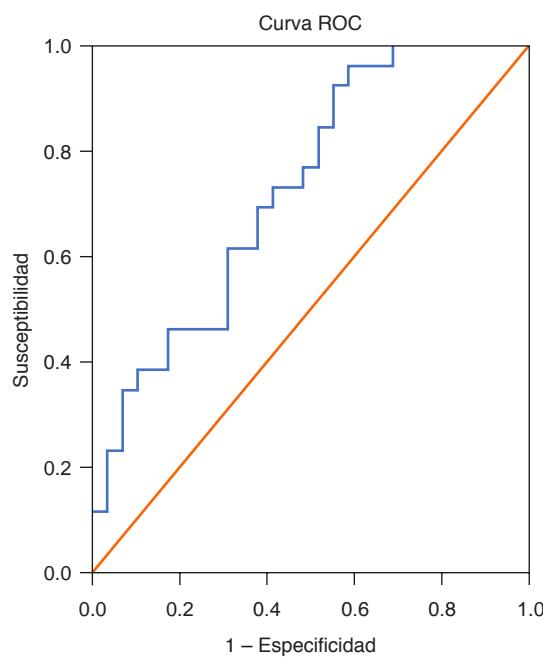


Figura 2: Porcentaje de sujetos con índice de neutrófilos/linfocitos en la Unidad de Cuidados Intensivos con un desenlace de mortalidad.



Área bajo la curva

Variables resultado de contraste: índice neutrófilos/ linfocitos UCI.

| Área | Error típ.* | Sig. asintótica‡ | Intervalo de confianza asintótico al 95% | |
|-------|-------------|------------------|--|-----------------|
| | | | Límite inferior | Límite superior |
| 0.728 | 0.067 | 0.004 | 0.597 | 0.860 |

* Bajo el supuesto no paramétrico. ‡ Hipótesis nula: área verdadera = 0.5

Figura 3: Curva ROC para evaluar susceptibilidad y especificidad al índice neutrófilos/linfocitos en pacientes con SARS-CoV-2 en la Unidad de Cuidados Intensivos.

sibilidad predictiva de un desenlace fatídico a través de una curva de ROC.

En los datos significativos anteriormente mostrados en la *Figura 3*, la curva demostró poseer un valor de 0.8 cuando el índice neutrófilos/linfocitos en la UCI era mayor a 10.35; los valores de edad, neutrófilos, linfocitos y el índice neutrófilos/linfocitos en urgencias fueron factores independientes, por lo que se debe estar al tanto de la evolución del paciente. Los datos anteriores muestran que en nuestra población la infección por SARS-CoV-2 no tiene un patrón o comportamiento específico y, que al igual que en la literatura, se limitan a hablar de mecanismos asociados a los receptores ACE2 sin tener un panorama certero aún.

En nuestra población reconocemos las limitantes en torno a la no inclusión de otras variables; sin embargo, se detectó un estudio de Che-Morales, en el que se analizaron neumonías adquiridas en la comunidad y se tomó como punto de corte un índice ≤ 7.2 ,¹⁰ que predecía los desenlaces graves u hospitalizados, esto podría ser muestra de que nuestros resultados de la curva de ROC se asemejan al mostrar una tendencia de

incremento cuando el valor sobrepasa las 8.4 unidades que reportó Reyes-Gálvez.

Por último, reconocemos que los alcances de nuestro estudio no fueron los idóneos, por lo que sugerimos que en posteriores estudios se tomen en cuenta algunos parámetros que se han asociado con la mortalidad a fin de hacer un mayor alcance y tener conclusiones con mayor robustez.

Como el caso de Feng-Pang y su grupo, quienes hablan de valores como saturación parcial de oxígeno, PCR, procalcitonina y lactato deshidrogenasa aunado a una edad de 50 años,¹¹ a una escala como APACHE y el índice neutrófilos/linfocitos. No obstante, reconocemos nuestras fortalezas y sabemos que hasta ahora es el único reporte que existe en torno a SARS-CoV-2 en población mexicana que evalúa el índice neutrófilos/linfocitos.

CONCLUSIONES

1. La edad promedio de los pacientes que fallecieron fue de 54.56 ± 10.89 vs 48.23 ± 11.42 ($p = 0.037$).
2. El área bajo la curva del índice neutrófilos/linfocitos fue de 0.728 (IC 0.597-0.860) y se detectó que un valor de 10.35 muestra 80% de sensibilidad ante un evento fatídico.
3. Los valores de neutrófilos/linfocitos tanto en urgencias como en la UCI no se asociaron de forma significativa; no así, el valor del índice neutrófilos/linfocitos reportó una $p = 0.006$ en la UCI.
4. Los valores o puntos de corte de pacientes con sepsis respecto al índice neutrófilos/linfocitos predijo de forma significativa la mortalidad del estudio.

REFERENCIAS

1. Luis B, Martín I, Ignacio M, María C, Javier P. Índice neutrófilo- linfocito como factor pronóstico de covid-19. *Medicina (Buenos Aires)*. 2020;80(Supl. III):31-36.
2. José C, Arturo C. Índice neutrófilo/linfocito como biomarcador sérico asociado con neumonía adquirida en comunidad. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc*. 2018;56(6):537-543.
3. José S, María S, Juan G. Predictores de mortalidad en pacientes con COVID-19. *Archivos de Medicina*. 2020;16(26):1-3.
4. Reyes-Gálvez JA, Gracida-Mancilla NI, Enríquez- Santos D, Carrillo-Esper R. Índice neutrófilos- linfocitos como predictor de gravedad y mortalidad en pacientes con sepsis abdominal. *Med Int Méx*. 2016;32(1):41-47.
5. Jiangshan L, Ciliang J, Shaorui H, Xiaoli Z, Meifang Y, Xi J, et al. High neutrophil-to-lymphocyte ratio associated with progression to critical illness in older patients with COVID-19: a multicenter retrospective study. *Aging*. 2020;12(14):13849-13859.
6. Roujian L, Xiang Z, Juan L. Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. *Lancet*. 2020;395:565-574.
7. Guo YR, Cao QD, Hong ZS, Tan YY, Chen SD, Jin HJ, et al. The origin, transmission and clinical therapies on coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak—an update on the status. *Military Med Res*. 2020;7(1):11. Available from: <http://dx.doi.org/10.1186/s40779-020-00240-0>.
8. Palacios CM, Santos E, Velázquez CMA, León JM. COVID-19, una emergencia de salud pública mundial. *Revista Clínica*

Española. 2021;221(1):55-61. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.rce.2020.03.001>.

9. Socorro FS, Fernandes Jr PC, Barbosa SMJ, Lima VC, Fontes W, Freitas-Junior R, et al. The neutrophil-to-lymphocyte ratio: a narrative review. *Ecancer*. 2016;10. Available from: <http://dx.doi.org/10.3332/ecancer.2016.702>.
10. Zhang B, Zhou X, Zhu C, Song Y, Feng F, Qiu Y, et al. Immune phenotyping based on the neutrophil-to-lymphocyte ratio and IgG level predicts disease severity and outcome for patients with COVID-19. *Front Mol Biosci*. 2020;7. Available from: <http://dx.doi.org/10.3389/fmolsb.2020.00157>.
11. Chan AS, Rout A. Use of neutrophil-to-lymphocyte and platelet-to-lymphocyte ratios in COVID-19. *J Clin Med Res*. 2020;12(7):448-453. Available from: <http://dx.doi.org/10.14740/jocmr4240>.
12. Fu J, Kong J, Wang W, Wu M, Yao L, Wang Z, et al. The clinical implication of dynamic neutrophil to lymphocyte ratio and D-dimer in COVID-19: a retrospective study in Suzhou China. *Thrombosis Research*. 2020;192:3-8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.thromres.2020.05.006>.
13. Yang A-P, Liu J, Tao W, Li H. The diagnostic and predictive role of NLR, d-NLR and PLR in COVID-19 patients. *Int Immunopharmacol*. 2020;84:106504. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.intimp.2020.106504>.
14. Liu Y, Du X, Chen J, Jin Y, Peng L, Wang HHX, et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio as an independent risk factor for mortality in hospitalized patients with COVID-19. *Journal of Infection*. 2020;81(1):e6-12. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jinf.2020.04.002>.
15. Devaux CA, Rolain J-M, Colson P, Raoult D. New insights on the antiviral effects of chloroquine against coronavirus: what to expect for COVID-19? *International Journal of Antimicrobial Agents*. 2020;55(5):105938. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2020.105938>.
16. Pan F, Yang L, Li Y, Liang B, Li L, Ye T, et al. Factors associated with death outcome in patients with severe coronavirus disease-19 (COVID-19): a case-control study. *Int J Med Sci*. 2020;17(9):1281-1292. Available from: <http://dx.doi.org/10.7150/ijms.46614>.
17. Lippi G, Wong J, Henry BM. Hypertension and its severity or mortality in Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): a pooled analysis. *Polish Archives of Internal Medicine*. 2020;130(4):304-309. Available from: <http://dx.doi.org/10.20452/pamw.15272>.
18. Martínez-Urbistondo D, Beltrán A, Beloqui O, Huerta A. El índice neutrófilo/linfocito como marcador de disfunción sistémica endotelial en sujetos asintomáticos. *Nefrología*. 2016;36(4):397-403. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.nefro.2015.10.018>.
19. Liu J, Liu Y, Xiang P, Pu L, Xiong H, Li C, et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio predicts critical illness patients with 2019 coronavirus disease in the early stage. *J Transl Med*. 2020;18(1). Available from: <http://dx.doi.org/10.1186/s12967-020-02374-0>.

Patrocinios: Ninguno.

Relación de conflicto de intereses: Ninguno.

Correspondencia:

Michell Estrella Montalvo Aguilar

Avenida Universidad Núm. 1321,
Col. Florida, 01030.

E-mail: dramichellmontalvo@gmail.com



Uso de ácido ascórbico en pacientes con traumatismo craneoencefálico severo y su impacto en el tiempo de estancia en la Unidad de Cuidados Intensivos adultos

Ascorbic acid use in severe traumatic brain injury patients and its impact on the adult Intensive Care Unit stay

Uso de ácido ascórbico em pacientes com traumatismo craneoencefálico grave e seu impacto no tempo de permanência na unidade de terapia intensiva para adultos

Juan Diego de Jesús Macías Limón,* Alma Erika Hernández Plata,* Edgar Bravo Santibáñez,* Martha Alicia Hernández*

RESUMEN

Introducción: El traumatismo craneoencefálico (TCE) es la principal causa de muerte y discapacidad en adultos jóvenes alrededor del mundo. La lesión secundaria se desarrolla con liberación de radicales libres de oxígeno. Además de su potente acción como reductor de radicales libres, el ácido ascórbico estabiliza el endotelio y promueve la integridad de la barrera hematoencefálica (BHE).

Objetivo: Determinar la utilidad del ácido ascórbico en pacientes con TCE severo y su impacto en el tiempo de estancia hospitalaria en la Unidad de Cuidados Intensivos adultos (UCI).

Material y métodos: Ensayo clínico aleatorizado, abierto en UCI del Centro Médico Nacional del Bajío UMAE No. 1, León, Guanajuato, México, de abril 2020 a julio 2020. Ingresaron 24 pacientes (12 grupo experimental y 12 controles) mediante muestreo probabilístico con TCE severo en mayores de 18 años. Administración de ácido ascórbico un gramo cada seis horas intravenoso. Se correlacionaron administración de ácido ascórbico con tiempo de estancia hospitalaria en UCI y hospitalización, mortalidad y escalas neurológicas. Análisis de resultados SPSS versión 21.

Resultados: Se incluyeron 24 pacientes, medias de edad 26 y 49 años grupo experimental y control respectivamente ($p = 0.004$). Promedio de la Escala de Coma de Glasgow al momento del ingreso fue 7 y 6.7 puntos respectivamente ($p = 0.378$). Estancia en la UCI con 7 y 3.71 días ($p = 0.001$), estancia hospitalaria 12.5 y 5.85 días respectivamente ($p = 0.001$). Al egreso, la escala de Glasgow 3.50 y 3.57 puntos respectivamente ($p = 0.630$). Mortalidad a 28 días de 1 y 3 casos respectivamente ($p = 0.59$); el análisis de supervivencia reflejó mayor supervivencia para el grupo experimental ($p = 0.010$).

Conclusión: El uso de ácido ascórbico en TCE severo impactó de manera negativa en la estancia en UCI, así como tiempo de hospitalización. El análisis de supervivencia mostró menor mortalidad a 28 días para el grupo experimental respecto al control.

Palabras clave: Traumatismo craneoencefálico, ácido ascórbico, estancia en Unidad de Cuidados Intensivos, mortalidad.

ABSTRACT

Introduction: Traumatic brain injury (TBI) is the leading cause of death and disability in young adults around the world. The secondary lesion develops with the release of oxygen free radicals. In addition to its powerful action as a free radical scavenger, ascorbic acid stabilizes the endothelium and promotes the integrity of the blood-brain barrier (BBB).

Objective: To determine the usefulness of ascorbic acid in patients with severe TBI and its impact on the length of hospital stay in the Adult Intensive Care Unit (ICU).

Material and methods: Randomized clinical trial, open in the ICU of the Centro Médico Nacional del Bajío UMAE No. 1, León, Guanajuato, Mexico, from April 2020 to July 2020. 24 patients (12 experimental group and 12 controls) were admitted by probabilistic sampling with Severe TBI in people over 18 years of age. Administration of ascorbic acid one gram every six hours intravenously. Ascorbic acid administration was correlated with length of stay in ICU and hospitalization, mortality and neurological scales. Analysis of SPSS version 21 results.

Results: 24 patients were included, mean ages 26 and 49 years, experimental and control group respectively ($p = 0.004$). Average of the Glasgow Coma

Scale at the time of admission was 7 and 6.7 points respectively ($p = 0.378$). Stay in the ICU with 7 and 3.71 days ($p = 0.001$), hospital stay 12.5 and 5.85 days respectively ($p = 0.001$). At discharge, the Glasgow scale resulted in 3.50 and 3.57 points respectively ($p = 0.630$). 28-day mortality of 1 and 3 cases respectively ($p = 0.59$); the survival analysis reflected higher survival for the experimental group ($p = 0.010$).

Conclusion: The use of ascorbic acid in severe TBI had a negative impact on the ICU stay, as well as the length of hospitalization. Survival analysis showed lower mortality at 28 days for the experimental group compared to the control.

Keywords: Head trauma, ascorbic acid, stay in Intensive Care Unit, mortality.

RESUMO

Introdução: O traumatismo cerebral (TCE) é a principal causa de morte e incapacidade em jovens adultos em todo o mundo. A lesão secundária se desenvolve com a liberação de radicais livres de oxigênio. Além de sua poderosa ação como redutor de radicais livres, o ácido ascórbico estabiliza o endotélio e promove a integridade da barreira hematoencefálica (BHE).

Objetivo: Determinar a utilidade do ácido ascórbico em doentes com TCE grave e o seu impacto no tempo de hospitalização na Unidade de Cuidados Intensivos (UTI) de adultos.

Material e métodos: Ensaio clínico aleatório, aberto na UTI do Centro Médico Nacional del Bajío UMAE No. 1, León, Guanajuato, México, de Abril de 2020 a Julho de 2020. Vinte e quatro pacientes (12 grupos experimentais e 12 controles) foram admitidos por amostragem probabilística com TCE grave em pacientes com mais de 18 anos de idade. Administração de ácido ascórbico uma grama a cada seis horas por via intravenosa. Correlacionou-se a administração do ácido ascórbico com o tempo de estadia hospitalar na UTI e a hospitalização, mortalidade e escalas neurológicas. Análise de resultados SPSS versão 21.

Resultados: 24 pacientes foram incluídos, idade média de 26 e 49 anos, respectivamente, grupo experimental e grupo de controle ($p = 0.004$). A Escala Média de Coma de Glasgow na admissão foi de 7 e 6.7 pontos respectivamente ($p = 0.378$). A estadia na UCI foi de 7 e 3.71 dias ($p = 0.001$), a estadia hospitalar foi de 12.5 e 5.85 dias, respectivamente ($p = 0.001$). Na alta, a escala Glasgow pontua 3.50 e 3.57, respectivamente ($p = 0.630$). Mortalidade a 28 dias de 1 e 3 casos respectivamente ($p = 0.59$); a análise de sobrevivência reflectiu uma maior sobrevivência para o grupo experimental ($p = 0.010$).

Conclusão: O uso de ácido ascórbico em TCE grave teve impacto negativo na permanência na UTI, bem como no tempo de internação. A análise de sobrevivência mostrou menor mortalidade em 28 dias para o grupo experimental em comparação com o controle.

Palavras-chave: Traumatismo craniano, ácido ascórbico, permanência na Unidade de Terapia Intensiva, mortalidade.

INTRODUCCIÓN

El traumatismo craneoencefálico (TCE), según la CDC, es una disrupción de la función normal del cerebro que puede ser causada por una contusión o sacudida a la cabeza, o una lesión penetrante a la cabeza.¹ También puede ser definido como «cualquier lesión estructural o funcional del cráneo y/o su contenido secundario a un intercambio brusco de energía mecánica».^{2,3}

El TCE ha tenido presencia ubicua en la historia del ser humano, ya que su existencia formaba parte del día a día; sin embargo, en la actualidad, su prevalencia alarmante ha sido motivo de estudio y de múltiples es-

* Unidad Médica de Alta Especialidad, Centro Médico Nacional Bajío No. 1. Instituto Mexicano del Seguro Social.

Recibido: 16/10/2020. Aceptado: 09/11/2020.

Citar como: Macías LJD, Hernández PAE, Bravo SE, Hernández MA. Uso de ácido ascórbico en pacientes con traumatismo craneoencefálico severo y su impacto en el tiempo de estancia en la Unidad de Cuidados Intensivos adultos. Med Crit. 2021;35(3):136-143. <https://dx.doi.org/10.35366/100002>

trategias para su prevención y tratamiento porque continúa siendo la principal causa de muerte y discapacidad en adultos jóvenes alrededor del mundo. En la historia más reciente sobre esta entidad, el desarrollo de tecnología como lo es la tomografía axial computada (TAC), ha sido fundamental para su estudio y así dar lugar a múltiples clasificaciones. Se han formulado escalas clínicas como la Escala de Coma de Glasgow (ECG) y, lo más reciente, búsqueda de métodos confiables para la monitorización de la presión intracraneal, paralelamente con el concepto de «prevención de lesión cerebral secundaria», las cuales han ayudado al diagnóstico, pronóstico y mejora de resultados posteriores al TCE. Aunque es evidente que por la fisiopatología y mecanismos que intervienen en su evolución, se siguen generando controversias sobre el manejo en la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI).⁴

Como es sabido, el TCE es uno de los problemas de salud pública más importantes en Estados Unidos de América y en el mundo entero, resultando en 2.8 millones de visitas al departamento de emergencias y 56,000 muertes anuales. Por lo que representa la principal causa de discapacidad en niños y adultos entre uno y 44 años.^{5,6}

En nuestro país, según el SINAVE (Sistema Nacional de Vigilancia Epidemiológica), el TCE ocupa la tercera causa de muerte, precedido por causas cardiovasculares y cáncer. Fue la causa de 35,567 defunciones en el año 2008, lo que conlleva a una mortalidad de 38.8% por cada 100,000 habitantes.⁷ Respecto a la relación hombre:mujer, es mayor el del varón 3:1, siendo mayormente afectada la población de 15 a 45 años. Setenta y cinco por ciento de las causas de TCE son los accidentes de tráfico, afectando a menores de 25 años, motociclistas y personas que manejan en estado de ebriedad. Veinte por ciento se relaciona con caídas, siendo los niños menores de cinco años y adultos mayores a 65 años los más afectados; por último, lesiones deportivas y agresiones en 5%.^{2,7}

Existen varias clasificaciones para el TCE, sin embargo, la ECG ha demostrado relación inversamente proporcional con la mortalidad y resultados, llegando a clasificar al TCE en leve, moderado y severo, con puntuaciones de 15-14, 13-9 y ≤ 8 puntos respectivamente, tomando en cuenta variables como la respuesta ocular, respuesta motora y verbal otorgando puntuaciones de 1-4, 1-6, 1-5 puntos, con una sensibilidad de 84.2% y especificidad de 88.6%.^{3,4,8-13}

Existen otras escalas de clasificación y pronóstico basadas en los hallazgos tomográficos, por lo que la TAC de cráneo es el estudio de imagen inicial utilizado en pacientes con sospecha de TCE. De igual forma, es el único método aceptado por la administración de alimentos y fármacos de los Estados Unidos de América (FDA), además es utilizada por su sensibilidad para

identificar hemorragia intracraneal que amenaza la vida, contusión, efecto de masa y fracturas, tiene amplia disponibilidad y bajo costo, la misma añade información que dirige al triaje médico y la toma de decisiones quirúrgicas, así como pronóstico de recuperación. La clasificación de Marshall modificada se enfoca en el estado de las cisternas de la base, el grado de desviación de la línea media, presencia de lesión de masa y criterios para el drenaje quirúrgico con una sensibilidad de 52.4% y una especificidad de 93.7%, clasificándolo en 4 categorías: 1) no existe condición patológica visible; no es visible compresión intracraneal; 2) existe condición patológica intracraneal, las cisternas están presentes pero existe un desplazamiento de la línea media de 1-5 mm; 3) existe condición patológica intracraneal, las cisternas son comprimidas o ausentes, con desviación de la línea media de 0-5 mm; y 4) existe condición patológica intracraneal, desviación de la línea media > 5 mm.^{4,11,12,14}

Para el entendimiento de la fisiopatología del TCE, clásicamente es dividido en dos distintas fases, lesión primaria seguida de una lesión secundaria retardada. La lesión primaria involucra fuerzas físicas externas aplicadas a la cabeza produciendo fracturas del cráneo, hematomas y deformación y destrucción del tejido cerebral, incluyendo contusiones y lesión axonal, en esta fase no podemos intervenir ni incidir. La lesión secundaria se desarrolla a través del tiempo con la activación de múltiples vías moleculares y celulares; el impacto de la lesión cerebral secundaria causada por la disautoregulación de los vasos cerebrales y disruptión a la barrera hematoencefálica (BHE) podrían incrementar las complicaciones, llevando a edema cerebral, aumento en la presión intracraneal, y finalmente disminución en la presión de perfusión cerebral. Sin embargo, estos procesos de lesión cerebral incorporan muchos factores clínicos: despolarización y afección de la homestasis iónica, liberación de neurotransmisores (glutamato por exocitosis), disfunción mitocondrial, apoptosis neuronal, degradación lipídica, iniciación de respuestas inflamatorias e inmunes, así como un aumento en los radicales libres de oxígeno, lo que conlleva a disfunción celular e incluso a muerte celular.^{12,15}

Los radicales libres de oxígeno causan daño a través de la peroxidación lipídica de los ácidos grasos en las células y en las membranas mitocondriales, con sus propiedades antioxidantes potentes, altas dosis de ácido ascórbico podrían mitigar esta cascada.^{6,16}

Los enfermos críticos se caracterizan por una depleción de las reservas de vitamina C, por lo que la administración de antioxidantes, incluyendo ácido ascórbico, que en estados de enfermedad crítica han reemergido como un área prometedora de estudio debido a su efectividad significativa en cohortes pequeñas en pacientes con choque séptico, y apoyado en la investigación en trauma,

alivio de heridas, hematología; estas lesiones resultan en una desregulación del sistema inmune, altos niveles de radicales libres de oxígeno y fuga capilar debido a daño endotelial e incremento en la permeabilidad.^{6,17,18}

Sistemas de regulación cerebral

El cerebro normal cuenta con algunos mecanismos para regular la presión y el volumen. El propósito de estos mecanismos es mantener un flujo sanguíneo cerebral continuo, así como una adecuada entrada de oxígeno a pesar de los cambios en presión arterial sistémica y los requerimientos metabólicos cerebrales. El mecanismo clave es el cambio en la resistencia cerebrovascular a través de la vasoconstricción y dilatación que se ajustan usando diferentes mediadores. La reactividad cerebral a la presión es uno de los sistemas críticos en la autorregulación y permite al músculo liso responder a cambios en la presión arterial sistémica, con ello mantiene el flujo sanguíneo cerebral (FSC) constante. Los vasos pequeños en el cerebro reaccionan a la presión hidrostática y regulan el tono vascular para mantener un FSC constante con presión arterial media entre 60 y 160 mmHg. Cuando los mecanismos de autorregulación fracasan y la BHE es afectada, el FSC se vuelve dependiente de la presión arterial sistémica, resultando en una condición crítica para el cerebro dañado, con lo que cambios accidentales en la presión arterial sistémica pueden llevar a condiciones dañinas e irreversibles como hipoperfusión (isquemia) o hiperperfusión (hiperemia). Estos pueden llevar a un incremento en la presión intracraneal (PIC) y a resultados catastróficos.¹⁵

Posterior a un TCE, el primer contribuyente para el fallo de la BHE es la disruptión mecánica inmediata posterior a la lesión primaria. El edema contusional es generado desde un potencial osmótico a través del tejido necrótico central (alta osmolaridad) y cerebro subyacente. Asimismo, además de esta causa inmediata, existen otros factores como lo son cascadas de segundos mensajeros, incluyendo citocinas proinflamatorias, lo que lleva a neuroinflamación, factores angiogénicos, degradación de uniones fuertes y moléculas de adhesión, factores que promueven la extravasación proteica y reacomodos citoesqueléticos. La fuga capilar proteínica al espacio intersticial puede incrementar la presión oncótica y ocluir vasos pequeños, causando hipoperfusión/isquemia que puede exacerbar la falla iónica.^{12,19}

Monitoreo y manejo del TCE en UCI

Los pacientes con TCE severo son tratados en la UCI, con un manejo especializado neurointensivo, combinado con estrategias utilizadas en la UCI de manera general como lo es alimentación enteral temprana, control y tratamiento de infecciones, normalización del inter-

cambio respiratorio, fisioterapia, ventilación artificial y optimización de fluidos para mantener presión arterial y perfusión orgánica, así como el drenaje quirúrgico del hematoma. Este manejo se basa en prevenir insultos secundarios y a mantener la homeostasis cerebral.¹²

La lesión secundaria posterior al traumatismo es la etapa en la cual se deben enfocar todos los esfuerzos terapéuticos, ya que es en ésta donde se involucran amenazas sistémicas (hipoxia, hipercapnia, hipotensión arterial, hiponatremia, pirexia) y amenazas intracraneales (hematomas en expansión o contusiones e incrementos en la PIC).¹²

En la actualidad, las estrategias de tratamiento para mitigar la lesión cerebral secundaria están limitadas a la optimización de la condición clínica general, incluyendo el mantenimiento de las presiones de perfusión cerebral adecuadas, manejo de la hipertensión intracraneal y prevención de la hipotensión, hipoxia y convulsiones. No se ha demostrado un tratamiento efectivo para permitir la neuroprotección en la fase aguda o para promover la neurorregeneración en la ventana terapéutica retardada posterior al TCE.^{6,20}

El término neuroprotección se define como la estrategia que se ocupa de la prevención de la muerte neuronal, al inhibir uno o más de los pasos fisiopatológicos en los procesos que siguen a lesión del sistema nervioso o isquemia debido a oclusión de alguna arteria, o a hipoxia debido a cualquier causa; incluye intervenciones que enlentecen o frenan la degeneración neuronal.

La neuroprotección es importante en lesiones del sistema nervioso central (SNC). El daño inmediato desde la lesión podría no ser reversible, pero la progresión de la cadena de eventos que agravan el daño cerebral puede ser prevenida por una estrategia efectiva de neuroprotección.²⁰

Una vez que la lesión ha finalizado, existen escalas que nos determinan pronósticos tanto funcionales como de recuperación y de secuelas, entre ellas destacan la escala de Rankin modificada y la escala de recuperación de Glasgow (Glasgow Outcome Scale); la escala de Rankin modificada fue instaurada por el Dr. John Rankin en 1957, siendo utilizada como escala en ictus isquémicos; sin embargo, se modificó en 1988 por van Swieten con siete valores: 0 asintomáticos, 1 sin discapacidad significativa, 2 discapacidad leve, 3 discapacidad moderada, 4 discapacidad moderadamente severa, 5 discapacidad severa y 6 muerte.²¹

Asimismo, la escala de recuperación de Glasgow que fuera publicada en 1975 por Bryan Jennet y Michael Bond, describen la recuperación que presentaría un paciente que ha sido sometido a un trauma craneoencefálico otorgando cinco niveles, mismos que se describen a continuación: 1 muerte, 2 estado neurovegetativo, 3 discapacidad severa, 4 discapacidad moderada, 5 adecuada recuperación.²²

Vitamina C en TCE

Dentro de las medidas de neuroprotección, se describe el uso del ácido ascórbico, también denominado vitamina C, que es una vitamina hidrosoluble que se encuentra naturalmente presente en algunos alimentos, así como en suplementos dietéticos. Los humanos, así como otros animales, son incapaces de sintetizar ácido ascórbico de manera endógena, por lo que es un componente esencial de la dieta. La ingesta diaria recomendada en mujeres es de 75 mg y en hombres es de 90 mg. Suplementar ácido ascórbico en la dieta a niveles superiores se sugiere para proveer de protección anti-oxidante contra el estrés oxidativo, que es característico de la lesión secundaria,²³ funciona como un agente reductor de radicales libres, cofactor en numerosas reacciones biosintéticas. Se ha descrito que la ingesta de dosis mayores es requerida para alcanzar mayores niveles de reducción de radicales libres, principalmente en estados de lesión aguda o enfermedad crítica.⁶

Las concentraciones normales en personas sanas de ácido ascórbico varían entre 21 $\mu\text{mol/L}$ (0.37 mg/dL) a 100 $\mu\text{mol/L}$ (1.76 mg/dL), la administración de ácido ascórbico de manera intravenosa resultó en elevaciones plasmáticas de $885 \pm 201.2 \mu\text{mol/L}$. En pacientes críticamente enfermos la administración de 2,000 mg de ácido ascórbico por día IV restauró los niveles plasmáticos, pero sólo una dosis de 10,000 mg elevó las concentraciones por encima de 1,000 $\mu\text{mol/L}$, que es la concentración óptima para los efectos de reducción de radicales libres. En sepsis, Fowler y colaboradores, demostraron que la administración de 200 mg/kg por día (comparado con 50 mg/kg/día) en cuatro bolos, de manera efectiva y consistente, elevó la concentración por encima de 1,000 $\mu\text{mol/L}$ dentro de las primeras 24 horas de la primera dosis; por lo tanto, un régimen de tratamiento de 50 mg/kg IV dado cada seis horas (un total de 200 mg/kg/día) resulta en niveles elevados de reducción de radicales libres en pacientes críticamente enfermos.²⁴

En su forma oxidada, el ácido ascórbico es activo y preferentemente transportado al SNC, cruzando la BHE por transporte facilitado.²⁵ La administración de ácido ascórbico tiene pocos efectos adversos relevantes en el ámbito clínico. Como compuesto altamente hidrosoluble, es excretado por los riñones y orina, limitando el potencial de toxicidad sistémica, por lo tanto, toxicidad renal directa y formación de litos de oxalato son las complicaciones más comunes tras la administración de ácido ascórbico en altas dosis.²⁶

Los pacientes críticamente enfermos toleraron la administración de 4,500 mg IV durante 28 días, e incluso dosis mayores se han encontrado en ensayos de sepsis y cáncer de fase 1, lo que demuestra que dosis elevadas son seguras y con bajo riesgo de toxicidad.^{6,27}

Las dosis que se han evaluado varían desde 15 mg/kg/h en estudios de animales y hasta 66 mg/kg/h en ensayos clínicos.^{6,16,28}

Los mecanismos de defensa contra el daño celular secundario a estrés oxidativo se encuentran dañados en enfermedad aguda, debido a la depleción de los reductores de radicales libres como lo es el ácido ascórbico.^{17,29} En un estudio de cohorte pequeño de pacientes con TCE e ictus hemorrágico, las concentraciones plasmáticas de ácido ascórbico se encontraron bajas e inversamente correlacionadas con la severidad del daño, se encontró un nivel plasmático significativamente inferior ($29 \pm 8 \mu\text{mol/L}$) que los controles saludables ($52 \pm 8 \mu\text{mol/L}$), y niveles plasmáticos de ácido ascórbico inversamente correlacionados con el tamaño de la hemorragia.¹⁶ En adición a su potente acción como reductor de radicales libres, el ácido ascórbico puede estabilizar el endotelio y promover la integridad de la BHE después del impacto mecánico del TCE, isquemia, reperfusión y el desequilibrio entre disminución de factores protectores, como reductores de radicales libres y factor 2 relacionado NF-E2, y un aumento en los factores de daño, como la metaloproteinasa (MMP)-9, que llevan a la disruptión de las proteínas de uniones fuertes transmembrana en la lámina basal de la BHE.^{6,30}

Los datos clínicos del uso terapéutico de antioxidantes a la fecha han sido inconclusos o decepcionantes. Existe un ensayo clínico controlado sobre el uso de ácido ascórbico en TCE, en el cual se utilizó una dosis elevada (10,000 mg en los días uno y cuatro; 4,000 mg en los días cinco a siete) IV en 23 pacientes, lo que resultó en disminución del edema perilesional en la imagen TC ($p = 0.01$), pero sin mejoría en los resultados sobre la mortalidad.^{6,31}

La administración de ácido ascórbico a pacientes con TCE severo, a través de sus propiedades de reducción de radicales libres de oxígeno mismos que dañan la célula de manera directa, podría disminuir el tiempo de estancia hospitalaria en la Unidad de Cuidados Intensivos y, de esta manera, optimizar las medidas de neuroprotección.

Aspectos de bioseguridad

El ácido ascórbico se considera un suplemento alimenticio, puede presentarse urticaria y litiasis renal, en cuyo caso, se notificaría mediante la hoja de evento adverso de manera inmediata al comité de ética, el hospital cuenta con el equipamiento y personal capacitado para resolverlo.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó un ensayo clínico aleatorizado, abierto en la Unidad de Cuidados Intensivos del Centro Médico Na-

cional del Bajío UMAE No. 1, León Guanajuato, México, de abril 2020 a julio 2020. Se ingresaron 24 pacientes (12 grupo experimental y 12 grupo control) mediante muestreo probabilístico de casos con TCE severo evaluados por Escala de Coma de Glasgow, en mayores de 18 años, ingresados en las primeras 24 horas del traumatismo a la Unidad de Cuidados Intensivos, se incluyeron ambos sexos, con previa aceptación al estudio por parte de los familiares para la administración de ácido ascórbico. Se excluyeron a aquellos pacientes que tuvieran antecedentes de toma de suplementos vitamínicos en los últimos seis meses previos al trauma, alergias conocidas a ácido ascórbico, así como aquéllos que tuvieron TCE leve o moderado, epilepsia y enfermedad renal crónica. Se analizaron las características demográficas entre ambos grupos para conocer la distribución de variables y diferencias de ambos grupos mediante análisis de *t* de Student. Se inició la evaluación de los pacientes desde el área de urgencias y se realizó la aleatorización mediante uso de tómbola con fichas rojas y negras, las rojas fueron para los del grupo experimental y negras para el grupo control. Una vez incluidos en los grupos, se inició la administración de ácido ascórbico a dosis de un gramo cada seis horas intravenoso, (solución inyectable una ampolla de 10 mL conteniendo 1,000 mg de ácido ascórbico) que se administró en bolo por parte de personal de enfermería desde la llegada del paciente al Servicio de Urgencias y durante la estancia en la Unidad de Cuidados Intensivos, observando intencionadamente posibles reacciones secundarias al medicamento. Se realizaron tomografías

computadas de cráneo para ambos grupos durante la llegada a urgencias, se midieron diferentes parámetros para integrar la escala de Rotterdam. Asimismo, se realizaron análisis de comparación entre ambos grupos de estudio para el objetivo primario, que fue determinar el impacto sobre los días de estancia hospitalaria tanto en UCI como hospitalización. Se determinó mortalidad a 28 días, escalas neurológicas al ingreso y al egreso hospitalario. Se analizaron los resultados por medio del programa estadístico SPSS versión 21.

RESULTADOS

Se incluyeron 24 pacientes que ingresaron al Servicio de Urgencias con diagnóstico de TCE severo, realizándose al momento del ingreso una aleatorización mediante tómbola para la integración del grupo experimental ($n = 12$) y el grupo control ($n = 12$).

Para el análisis final de la totalidad de los pacientes incluidos, se encontró una mediana (riq) de edad de 31 años (24-48.9 años); edad mínima 18 años y máxima 73 años; 12.5% ($n = 3$) fueron mujeres, y 87% ($n = 21$) fueron hombres; de los datos antropométricos, una mediana de peso de 75 kg (69.2-77.1) rango 50-110 kg; talla media de 1.70 m (± 0.045 m, rango 1.62-1.80 m), y un IMC con una mediana de 26.07 kg/m² (24.2-26.5 kg). Sólo dos pacientes presentaron comorbilidades (uno con DM2 y uno con HAS); al ingreso se presentó una mediana de escala de coma de Glasgow de 7 puntos (6.7-7, rango 3-8 puntos), todos los pacientes fueron clasificados como traumatismo craneoencefálico seve-

Tabla 1: Comparación de la población de acuerdo con la administración de ácido ascórbico y controles.

| Variable | Grupo experimental (ácido ascórbico) (n = 12) | Grupo control (n = 12) | p |
|---------------------------------------|--|---------------------------|----------|
| Género, n (%) | | | 0.217* |
| Femenino | 3 (25) | 0 | |
| Masculino | 9 (75) | 12 (100) | |
| Edad (años) | 26.75 (21-29) | 49.28 (48.3-58.5) | 0.004‡ |
| Peso (kg) | 77.1 (71.2-79.5) | 75.42 (67.5-75.8) | 0.028‡ |
| Talla (m) | 1.72 (0.56) | 1.69 (0.025) | 0.045§ |
| IMC (kg/m ²) | 26.07 (25.5-26.2) | 25.7 (24.2-26.5) | 0.843‡ |
| Escala de Glasgow | 7 (6.6-7.75) | 6.7 (6.7-7) | 0.378‡ |
| Escala Rotterdam | 3 (2.8-3) | 3.71 (3-3.92) | 0.007‡ |
| Escala APACHE II | 19 (16-21) | 13.6 (12.6-17.6) | 0.052‡ |
| Escala SOFA | 11 (7.25-12.46) | 7 (4.5-8.75) | 0.032‡ |
| Datos tomográficos, n (%) | | | |
| Desviación de la línea media | 9 (75) | 9 (75) | 0.999† |
| Uso terapia hiperosmolar, n (%) | 11 (91.7) | 10 (83.3) | 0.999† |
| Tratamiento quirúrgico, n (%) | 6 (50) | 7 (58.3) | 0.682* |
| Tiempo de estancia UCI, días | 7 (3.5-10.25) | 3.71 (2.25-3.71) | 0.001‡ |
| Tiempo de estancia Hospitalaria, días | 12.58 (5.23) | 5.85 (2.27) | ≤ 0.001§ |
| escalas Pronósticas al egreso | | | |
| Glasgow Outcome | 3.50 (3.13-4) | 3.57 (3.14-4) | 0.630‡ |
| Desenlace, n (%) | | | |
| Defunción | 1 (8.3) | 3 (25) | 0.590* |

* = Exacta de Fisher. † = U de Mann Whitney. § = T de student. † = Chi cuadrada.

Tabla 2: Análisis de riesgo del uso de ácido ascórbico con las variables: defunción, tratamiento quirúrgico y uso de terapia hiperosmolar.

| Variable | n (%) | Riesgo | IC al 95% |
|--------------------------------------|-----------|-------------|-------------|
| Defunción (N = 4) | 1 (25.0) | HR RR | 0.039-0.422 |
| Tratamiento quirúrgico (N = 13) | 6 (46.2) | 0.857 RR | 0.409-1.79 |
| Uso de terapia hiperosmolar (N = 21) | 11 (52.4) | 1.1 | 0.811-1.493 |

HR = hazard ratio; RR = riesgo relativo; IC al 95% = intervalo de confianza al 95%.

ro (TCE severo). Se realizó un análisis imagenológico previo al ingreso a la UCI (TAC de cráneo fase simple); 100% de los pacientes presentaron edema cerebral, 75% (n = 18) desviación de la línea media, y se calculó la escala de Rotterdam con una mediana de tres puntos (3-3.7 puntos).

Una vez definidos ambos grupos, se observaron medias de edad de 26 años para grupo experimental y 49 años para grupo control ($p = 0.004$). El promedio de la Escala de Coma de Glasgow para el grupo experimental al momento del ingreso al estudio fue de 7 puntos y para el grupo control de 6.7 ($p = 0.378$). La escala de gravedad de APACHE II fue de 19 puntos para el grupo experimental y 13.6 para grupo control (0.052) y SOFA al ingreso de 11 puntos grupo experimental y 7 puntos grupo control ($p = 0.032$). Con respecto a los hallazgos tomográficos iniciales, no se observaron diferencias en ambos grupos en cuanto a desviación de línea media ($p = 0.99$) y el edema cerebral ($p = 0.99$); sin embargo, ya integrada la escala de Rotterdam se observó de 3 y 3.71 puntos para grupo experimental y control respectivamente ($p = 0.007$) (Tabla 1).

El uso de medidas antiedema cerebral mediante terapia hiperosmolar se empleó en 11 pacientes del grupo experimental y 10 del grupo control ($p = 0.99$) (Tabla 2).

En relación al punto primario del estudio, se observó una diferencia estadísticamente significativa en los días de estancia en la UCI con siete días para el grupo experimental y 3.71 días para el grupo control ($p = 0.001$) (Figura 1), así como para los días de estancia hospitalaria con 12.5 y 5.85 días respectivamente ($p = 0.001$).

Al egreso hospitalario, ambos grupos no mostraron diferencia en la escala de Glasgow outcome siendo de 3.50 puntos y 3.57 respectivamente ($p = 0.630$). Por último, se observó una mortalidad a los 28 días de un paciente para el grupo experimental y tres pacientes para el grupo control ($p = 0.59$); sin embargo, mediante análisis de supervivencia con un modelo de regresión de Cox, se obtuvo un HR de 0.128 (IC 95% 0.039-0.422), con significancia estadística, además se realizó un análisis

por medio de curva de Kaplan-Meier con presencia de mayor supervivencia para el grupo experimental ($p = 0.010$) (Figura 2).

DISCUSIÓN

El TCE es un problema de salud pública a nivel mundial, siendo responsable de una alta tasa de mortalidad y causa de discapacidad en personas en edad productiva. Ahí radica la importancia de un manejo estandarizado y oportuno, para intentar disminuir la estancia hospitalaria, las complicaciones y la mortalidad, de igual forma, mejorar el pronóstico vital y funcional en estos pacientes. Desarrollar una serie de maniobras y tratamientos novedosos podría ayudar a lograr estos objetivos.

En el presente estudio, investigamos si el uso de un suplemento alimenticio como el ácido ascórbico en altas dosis tendría un impacto sobre el tiempo de estancia de los pacientes con TCE en la UCI así como en hospitalización, como lo sugiere Leichtle y colaboradores, al disminuir el edema cerebral por los mecanismos de barrido de los radicales libres de oxígeno, de igual forma Razmon y su equipo reportan que tras una lesión cerebral severa los niveles séricos de ácido ascórbico disminuyen, por lo que la sustitución en altas cantidades de forma intravenosa podría mejorar estos niveles y disminuir el nivel de edema cerebral ($p = 0.01$).

No se ha realizado algún estudio que reporte el impacto que tiene la administración de ácido ascórbico en pacientes con TCE severo sobre los días de estancia intrahospitalaria en la UCI, simplemente lo reportan como tiempo hospitalario, mismo que Razmon y su grupo reportan como un mayor tiempo de estancia en el grupo

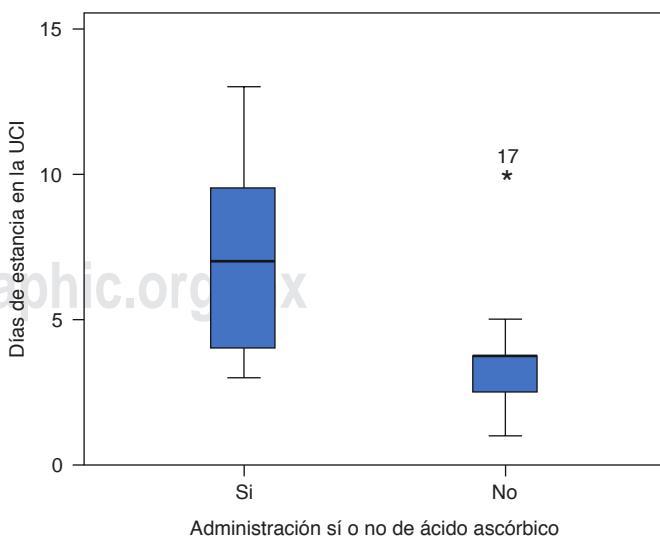


Figura 1: Comparación de medias del tiempo de estancia en la unidad de cuidados intensivos en los grupos de administración o no de ácido ascórbico.

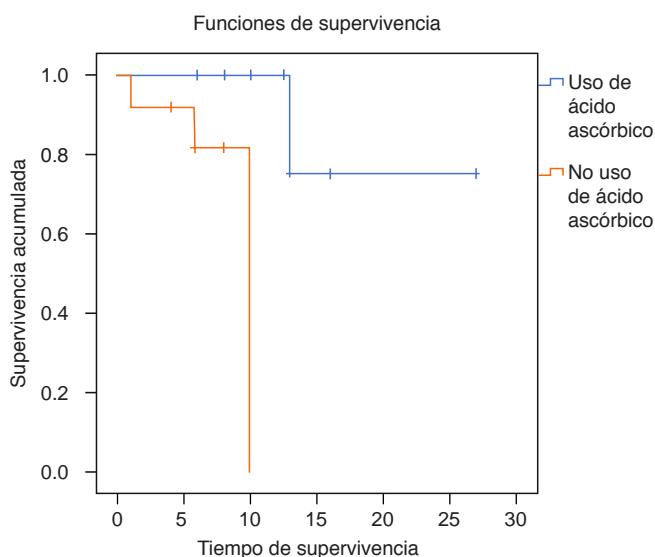


Figura 2. Curva de Kaplan-Meier para determinar supervivencia entre grupos de estudio. Con una prueba estadística de Mantel Cox de 6.645, con 1 grado de libertad, dando una $p = 0.10$

de control respecto al de intervención ($p = 0.08$), lo cual coincide con lo obtenido en nuestro estudio, al presentar los pacientes del grupo de intervención una mayor estancia intrahospitalaria y en la UCI ($p = 0.001$); en el caso particular de nuestro estudio, tal vez lo podríamos relacionar a que en la aleatorización de los pacientes se observaron puntajes más elevados en escalas de gravedad (APACHE II y SOFA), lo que pudiera justificar la estancia prolongada, por lo que creemos que para confirmar dicha premisa es necesaria la realización de estudios con mayor cantidad de pacientes, y cuyos grupos de estudio tengan similares características clínicas a fin de aclarar esta relación.

De la misma manera, en nuestro estudio se cuantificó la escala *Glasgow outcome* al egresar del hospital, observando que no hubo cambios en el pronóstico funcional de estos pacientes, tal y como lo sugiere Razmon y colaboradores, concluyendo que no existe al momento evidencia que sugiera favorecer o evitar el uso de ácido ascórbico en TCE severo, ya que los valores en ambos grupos de la escala de *Glasgow outcome* fueron similares ($p = 0.04$).

La necesidad de terapia hiperosmolar debido a edema cerebral no tuvo diferencias significativas en el grupo experimental respecto al grupo control; asimismo en cuanto al manejo quirúrgico, entre ambos grupos no se favoreció con el uso de ácido ascórbico.

Es importante aclarar que, debido a la naturaleza del estudio, el uso de fármacos debe ser vigilado de manera estrecha y en el caso de nuestro estudio, el ácido ascórbico mostró bioseguridad, ya que no se tuvieron reacciones adversas durante o posterior a la administración en el grupo experimental.

En cuanto a la mortalidad a los 28 días, llama la atención que tras el análisis con dos pruebas estadísticas, análisis de supervivencia con un modelo de regresión de Cox con un HR de 0.128 y análisis por medio de curva de Kaplan-Meier ($p = 0.010$), favorecen el empleo de esta práctica. Con base en este análisis estadístico, podemos sugerir que el uso de ácido ascórbico puede ser un factor protector para mortalidad a los 28 días, coincidiendo con lo publicado por Razmon y su equipo en donde se registró menor mortalidad en el grupo experimental ($p = 0.04$).

En este sentido, la administración de ácido ascórbico en altas dosis mediante vía intravenosa podría disminuir la mortalidad en pacientes con TCE severo, aunque sigue habiendo falta de evidencia sólida para mejoría de estancia hospitalaria y disminución del edema cerebral, por lo que es necesario continuar con ensayos clínicos con mayor número de participantes. Otra de las ventajas del ácido ascórbico es su bajo costo y su alta disponibilidad en los hospitales de segundo y tercer nivel, por lo que creemos que es posible la reproducibilidad de más estudios de esta naturaleza.

Dentro de las limitaciones en este estudio, se encuentra la cantidad de pacientes incluidos, ya que nuestro hospital obedeció a la conversión de áreas destinadas a la actual pandemia (COVID-19), por lo que el número de pacientes disminuyó notablemente impactando en nuestra recolección. Otra debilidad identificada es inherente a la aleatorización de los participantes, en donde se evidenció que los pacientes más graves se encontraron en el grupo experimental, lo que pudo influir en los resultados comentados. Creemos que la búsqueda de estrategias hacia la mejora de este grupo de pacientes con TCE severo debe continuar y que este estudio debe sentar precedentes en nuestro país para la realización de nuevos y mejores estudios que avalen el uso de ésta y otras estrategias que pueden resultar en beneficio comprobable en nuestros pacientes y que formen parte de un *bundle* de manejo.

CONCLUSIONES

El uso de ácido ascórbico en el contexto de TCE severo impactó de manera negativa en la estancia en la UCI, así como en el tiempo de hospitalización. No se encontró diferencia en ambos grupos en cuanto a escalas pronósticas funcionales a su egreso, aunque el análisis de supervivencia mostró una menor mortalidad a los 28 días para el grupo experimental respecto a los controles, siendo estadísticamente significativo.

REFERENCIAS

1. Centers for Disease Control and Prevention. *Surveillance report of traumatic brain injury-related emergency department visits, hospitalizations, and deaths*. [Accessed November 13, 2019] https://www.cdc.gov/traumaticbraininjury/get_the_facts.html.

2. Raúl CE, Martín MMJ. Trauma craneoencefálico. *Rev Mex de Anestesiología*. 2015;38:S433-S4.
3. Guía de Práctica Clínica GPC Atención inicial de pacientes con traumatismo craneoencefálico grave en urgencias. México: Instituto Mexicano del Seguro Social; 2018.
4. Timmons SD. Controversies in severe traumatic brain injury management. Springer, editor. Springer; 2018. p. 285.
5. Taylor CA, Bell JM, Breiding MJ, Xu LK. Traumatic brain injury-related emergency department visits, hospitalizations, and deaths—United States, 2007 and 2013. *MMWR Surveill Summ*. 2017;66(9):1-18.
6. Leichtle SW, Sarma AK, Strein M, Yajnik V, Rivet D, Sima A, et al. High-dose intravenous ascorbic acid: ready for prime time in traumatic brain injury? *Neurocrit Care*. 2020;32(1):333-339.
7. SINAVE. Aspectos clínicos y epidemiológicos del trauma craneoencefálico en México 2008. [Consultada el 22 de diciembre de 2019] https://www.gob.mx/cms/uploads/attachment/file/13606/2008_sem26.pdf.
8. Teasdale G, Maas A, Lecky F, Manley G, Stocchetti N, Murray G. The Glasgow Coma scale at 40 years: standing the test of time. *Lancet Neurol*. 2014;13(8):844-54.
9. Munana-Rodríguez JE, Elías AR. Escala de coma de Glasgow: origen, análisis y uso apropiado. *Enferm Univ*. 2014;11(1):24-35.
10. Carney N, Totten AM, O'Reilly C, Ullman JS, Hawryluk GWJ, Bell MJ, et al. Guidelines for the management of severe traumatic brain injury. 4th ed. *Neurosurgery*. 2017;80(1):6-15.
11. Picetti E, Rossi S, Abu-Zidan FM, Ansaldi L, Armonda R, Baiocchi GL, et al. WSES consensus conference guidelines: monitoring and management of severe adult traumatic brain injury patients with polytrauma in the first 24 hours. *World J Emerg Surg*. 2019;14(1):53.
12. Stocchetti N, Carbonara M, Citerio G, Ercole A, Skrifvars MB, Smielewski P, et al. Severe traumatic brain injury: targeted management in the intensive care unit. *Lancet Neurol*. 2017;16(6):452-464.
13. Baratloo A, Shokravi M, Safari S, Aziz AK. Predictive value of Glasgow coma score and full outline of unresponsiveness score on the outcome of multiple trauma patients. *Arch Iran Med*. 2016;19(3):215-220.
14. Brown AW, Pretz CR, Bell KR, Hammond FM, Arciniegas DB, Bodien YG, et al. Predictive utility of an adapted Marshall head CT classification scheme after traumatic brain injury. *Brain Injury*. 2019;33(5):610-617.
15. Kinoshita K. Traumatic brain injury: pathophysiology for neurocritical care. *J Intensive Care*. 2016;4:29.
16. Polidori MC, Mecocci P, Frei B. Plasma vitamin C levels are decreased and correlated with brain damage in patients with intracranial hemorrhage or head trauma. *Stroke*. 2001;32(4):898-902.
17. Song J, Park J, Kim JH, Choi JY, Kim JY, Lee KM, et al. Dehydroascorbic acid attenuates ischemic brain edema and neurotoxicity in cerebral ischemia: an in vivo study. *Exp Neurobiol*. 2015;24(1):41-54.
18. Ishaq GM, Saidu Y, Bilbis LS, Muhammad SA, Jinjir N, Shehu BB. Effects of α -tocopherol and ascorbic acid in the severity and management of traumatic brain injury in albino rats. *J Neurosci Rural Pract*. 2013;4(3):292-297.
19. Winkler EA, Minter D, Yue JK, Manley GT. Cerebral edema in traumatic brain injury pathophysiology and prospective therapeutic targets. *Neurosurg Clin N Am*. 2016;27(4):473-488.
20. Jain KK. *The handbook of neuroprotection*. 2 ed. Springer Nature: Humana Press; 2019. p. 865.
21. Broderick JP, Adeoye O, Elm J. Evolution of the modified rankin scale and its use in future stroke trials. *Stroke*. 2017;48(7):2007-2012.
22. McMillan T, Wilson L, Ponsford J, Levin H, Teasdale G, Bond M. The Glasgow outcome scale-40 years of application and refinement. *Nat Rev Neurol*. 2016;12(8):477-485.
23. Yimcharoen M, Kittikunnathum S, Suknorn C, Nak-on W, Yeethong P, Anthony TG, et al. Effects of ascorbic acid supplementation on oxidative stress markers in healthy women following a single bout of exercise. *J Int Soc Sports Nutr*. 2019;16(1):2.
24. Fowler AA, Syed AA, Knowlson S, Sculthorpe R, Farthing D, DeWilde C, et al. Phase I safety trial of intravenous ascorbic acid in patients with severe sepsis. *J Transl Med*. 2014;12:32.
25. May JM. Vitamin C transport and its role in the central nervous system. *Sub-cellular Biochem*. 2012;56:85-103.
26. Buehner M, Pamplin J, Studer L, Hughes RL, King BT, Graybill JC, et al. Oxalate nephropathy after continuous infusion of high-dose vitamin C as an adjunct to burn resuscitation. *J Burn Care Res*. 2016;37(4):e374-379.
27. Nathens AB, Neff MJ, Jurkovich GJ, Klotz P, Farver K, Ruzinski JT, et al. Randomized, prospective trial of antioxidant supplementation in critically ill surgical patients. *Ann Surg*. 2002;236(6):814-822.
28. Sanford K, Fisher BJ, Fowler E, Fowler AA, Natarajan R. Attenuation of red blood cell storage lesions with vitamin C. *Antioxidants*. 2017;6(3):55.
29. Figueiroa-Mendez R, Rivas-Arancibia S. Vitamin C in health and disease: its role in the metabolism of cells and redox state in the brain. *Front Physiol*. 2015;6:397.
30. Kelly PJ, Morrow JD, Ning MM, Koroshetz W, Lo EH, Terry E, et al. Oxidative stress and matrix metalloproteinase-9 in acute ischemic stroke - The biomarker evaluation for antioxidant therapies in stroke (BEAT-stroke) study. *Stroke*. 2008;39(1):100-104.
31. Razmkon A, Sadidi A, Sherafat-Kazemzadeh E, Mehrafshan A, Jamali M, Malekpour B, et al. Administration of vitamin C and vitamin E in severe head injury: a randomized double-blind controlled trial. *Clin Neurosurg*. 2011;58:133-137.

Patrocinios: No se utilizó ningún recurso fuera de los otorgados por la institución médica.

Conflictos de intereses: El autor declara no tener algún conflicto de intereses.

Correspondencia:

Dr. Juan Diego de Jesús Macías Limón
Niebla Núm. 323,
Col. Jardines del Moral, 37160,
León, Guanajuato, México.
Tel.: (477) 717 48 00 ext. 31725.
E-mail: juandiegodejess@gmail.com



Humanización en la Unidad de Cuidados Intensivos

Humanization in Intensive Care Unit

Humanização em Unidade de Terapia Intensiva

Ricardo Martínez Zubieta*

RESUMEN

La humanización en la Unidad de Cuidados Intensivos es una necesidad actual ante la evidencia de mejores resultados en la evolución de los enfermos, mayor satisfacción en la familia y apoyo al personal de la salud que labora dentro de las mismas. Mucha de dicha evidencia se presenta en aquellas unidades de puertas abiertas, donde el enfermo se siente más acompañado de quien él decide, la familia participa más en su cuidado y sobre todo se fomenta a través de una mayor comunicación la autonomía de este binomio.

Palabras clave: Humanización, Unidad de Cuidados Intensivos, cuidados intensivos, cuidados centrados en el enfermo y familia.

ABSTRACT

Humanization in the Intensive Care Unit is a current need in the face of evidence of better results in the evolution of the patients. It also brings greater satisfaction of the family members and provides support for the health personnel working within them. Much of this evidence is presented in those open-door units, where the patient feels more accompanied by whom he decides, the family participates more in the care of the patient and, above all, the autonomy of this binomial is promoted through greater communication.

Keywords: Humanization, Intensive Care Unit, intensive care, patient and family centered-care.

RESUMO

A humanização na Unidade de Terapia Intensiva é uma necessidade atual diante das evidências de melhores resultados na evolução dos pacientes, maior satisfação na família e apoio aos profissionais de saúde que nela atuam. Muitas dessas evidências são apresentadas nessas unidades de portas abertas, onde o paciente se sente mais acompanhado por quem decide, a família participa mais do seu cuidado e, sobretudo, a autonomia desse binômio é promovida por meio de uma maior comunicação.

Palavras-chave: Humanização, Unidade de Cuidados Intensivos, cuidados intensivos, cuidado centrado no paciente e na família.

INTRODUCCIÓN

Es frecuente que demandemos un mejor servicio al que tenemos derecho, diciéndole a la persona frente a nosotros que el servicio que nos están proporcionando es muy deficiente, incluyendo una conducta displicente. También todos los días que hablamos por teléfono a un banco escuchamos una grabación que por lo general nos da más de dos opciones, después de escoger una, siguen otras más, y así seguimos de una opción a otra, y quizás con suerte nos responda una persona muy amable, pero a quien no vemos su cara, no podemos determinar su comunicación no verbal (actitud), y quizás aún con sus respuestas quedamos insatisfechos por éstas. Finalmente dicha persona nos pide que respondamos a una encuesta de satisfacción.

Todo esto ahora lo llevo a nuestra bella actividad, donde con frecuencia tenemos una conducta muy parecida a lo descrito en las primeras líneas de este artículo. Ejemplos de dicha actitud son: 1) «ya no es hora de visita» (el visitante es la madre o padre, hermana, esposo, hijo, etcétera, quien sólo puede visitar a su enfermo en un horario no compatible por cuestiones personales); 2) «yo no sé nada de su enfermo, pregúntele a su médico»; 3) «¡sálgase del cuarto!», o mejor, «¿se puede usted salir del cuarto? Ya que voy a darle un medicamento»; 4) «su enfermo tiene 'un SIRA' y para eso requiere una 'FiO₂' y un 'PEEP' elevados, además de que iniciaremos una terapia de reemplazo renal continua»; 5) «su enfermo puede morir como lo predicen las escalas de gravedad como SOFA, APACHE 2 y Glasgow muy altas»; y 6) otras muchas.

¿Qué diferencia existe entre las situaciones que vivimos como demandantes y en la que somos los demandados?, quizás no mucha. De inicio no parece que existan diferencias, pero sí existen y puedo asegurar que estamos en desventaja si somos los demandados, ya que nosotros trabajamos con la salud y el dolor, con esperanzas o desesperanzas, con cargas emocionales, familiares y ahora, muy frecuente, económicas.

Esta conducta puede llamarse «deshumanización en la Unidad de Cuidados Intensivos (UCIs)», no es infrecuente y somos responsables médicos, enfermeras, técnicos, personal administrativo y directivo de los hospitales.

Ante este comportamiento humano (o deshumano) del equipo de salud, y con un sentido de alta responsabilidad en nuestro actuar, ya se han publicado guías y recomendaciones^{1,2} que destacan la necesidad de trabajar más en un cuidado centrado en el enfermo y su familia, mejorando nuestra conducta y falta de sensibilidad. Asimismo, ya existen iniciativas en otros países, por ejemplo, en Estados Unidos de América por la Sociedad Americana de Medicina Crítica,¹ y en España, por iniciativa del Dr. Gabriel Heras, han desarrollado el proyecto «Humanizando los Cuidados Intensivos: Proyecto HU-Cl» (www.humanizandoloscuidadosintensivos.com/es).

En la actualidad, han lanzado un Manual de Buenas Prácticas de Humanización de las Unidades de Cuidados Intensivos para favorecer un entorno más amable para enfermos, familiares y profesionales de la salud. Dicho proyecto tiene varios objetivos dirigidos a lograr mayor beneficio en los enfermos, familiares y equipo de salud, pero resalta con diversa bibliografía algunos de ellos sin dejar de reconocer la importancia de los

* Hospital Español de México. Grupo Hospital Español.

Recibido: 26/02/2020. Aceptado: 30/03/2020.

Citar como: Martínez ZR. Humanización en la Unidad de Cuidados Intensivos. Med Crit. 2021;35(3):144-147. <https://dx.doi.org/10.35366/100003>

www.medigraphic.com/medicinacritica

restantes: UCI de puertas abiertas, cuidados centrados en el enfermo, su familia y el personal de salud, mayor participación de los familiares en el cuidado del enfermo y finalmente mejor comunicación.³⁻⁷

Los otros objetivos de este programa son: cuidados al final de la vida, infraestructura humanizada, cuidados al personal, prevención, atención y seguimiento del síndrome postcuidados intensivos (SPCI).⁴

UCI de puertas abiertas

En la literatura médica se pueden encontrar muchos trabajos que han demostrado el beneficio de UCIs de puertas abiertas, mayor satisfacción del enfermo (dependiendo de la patología de base) y de sus familiares, así como de los propios trabajadores de la salud. En su reflexión Magdalena Llesuy⁷ destaca que el permitir que los enfermos permanezcan el mayor tiempo posible acompañados por quien ellos decidan y que «las normas y los protocolos deben diseñarse y rediseñarse, haciéndolos más flexibles y adaptables a las necesidades reales de los enfermos (y agrego yo: también a los familiares) garantizan su máximo bienestar y beneficio». En ningún caso se debe permitir que el enfermo se convierta en una víctima pasiva de las normas y de los protocolos. Por ejemplo, es frecuente que algún acompañante no coincida con los horarios establecidos en la UCI por diversos motivos (personales y/o laborales), y esta condición no debe impedir el acceder a la compañía en un horario determinado, por ejemplo nocturno.

¿Pero cómo definir una UCI de puertas abiertas? Creo que la descripción que hace el pediatra italiano Alberto Giannini es bastante completa y correcta; los objetivos de la UCI abierta son reducir o eliminar toda limitación impuesta en tres dimensiones: temporal, física (contacto) y de relación (comunicación poco clara, incompleta o inexistente) en la que no exista justificación.⁸ El mismo autor recomienda tener como requisito de acreditación hospitalaria en el Servicio Nacional de Salud de Italia las visitas no restringidas en las UCIs.⁸

Efectos benéficos en los enfermos

Las ventajas en los enfermos se han descrito en varios aspectos, mentales, fisiológicos y en la evaluación de la satisfacción. Aliberch y Miquel describen una disminución del estrés y mayor satisfacción tanto en los enfermos como en los familiares cuando éste es acompañado por un familiar.⁹ El manejo del dolor, síntoma que puede ser mejor percibido por la continua presencia de familiares, puede ser optimizado (sobre todo en niños).¹⁰

Otros autores han reportado mayor satisfacción del enfermo cuando sus familiares participan en su cuidado,¹¹ mientras que Romero García y colaboradores describen como satisfactorio el cuidado por enfermería

que se caracteriza por un abordaje humanístico y científico.¹² Fumagalli y su grupo demostraron en un estudio aleatorizado de visitas restringidas versus visitas no restringidas de enfermos en la UCI los siguientes datos: a) similar presencia de complicaciones sépticas; b) un riesgo estadísticamente significante de complicaciones cardiovasculares en enfermos con visitas restringidas, (OR 2.0; IC 95%, 1.1 a 3.5; p = 0.03); c) una similar mortalidad (5.2 versus 1.8; p = 0.28); d) mayor reducción en el índice de ansiedad; y e) menor incremento de la hormona estimulante de la tiroídes desde el momento de admisión al alta de la UCI.¹³ Otro aspecto también investigado es el desarrollo de delirio en enfermos durante su estancia en la UCI, y este se ha reportado que disminuye de forma importante en enfermos ingresados en unidades sin restricción en el acompañamiento.^{14,15}

De manera reciente, se han descrito otros problemas emocionales y cognitivos agudos y crónicos como ansiedad, estrés, depresión y el desarrollo del síndrome postcuidados intensivos (SPCI) en enfermos que permanecen sin compañía.^{16,17} Wolters y colegas encontraron en una encuesta realizada a tres meses después del alta hospitalaria a enfermos ingresados en la UCI una marcada presencia de alteraciones psicológicas, con 74% presentando depresión, 59% ansiedad y 15% SPCI.¹⁸ De forma paralela, este último síndrome también se encontró en 15% de los miembros de la familia del enfermo.¹⁸

En resumen, muchas alteraciones fisiológicas, mentales y emocionales en los enfermos pueden desarrollarse por condiciones usualmente presentes en la UCI o presentes en los enfermos; en los primeros encontramos aislamiento, medio ambiente muy tecnificado que nos guía en la atención de los enfermos y nos hace olvidar al enfermo humano, limitada comunicación entre el enfermo y el equipo de la UCI, así como un lenguaje muy técnico, movimiento limitado o incomodidad del enfermo, exceso de luz y ruido que condicionan alteraciones del sueño, uso de restricciones físicas (sujeciones), invasión física con dispositivos necesarios en el tratamiento (catéteres y sondas, ventiladores mecánicos, equipos de sustitución renal y otro tipo de monitores); otros factores son propios del enfermo como sed, dolor y miedo. Por último, la pérdida de su identidad y autonomía en la toma de decisiones importantes de modo frecuente está presente, incluso para sus acompañantes.

Por otra parte, la decisión de la compañía del enfermo debe ser determinada por él mismo. En otras palabras, él decide si desea un acompañante (que en algunas ocasiones no es un familiar directo, puede ser una amistad quien conoce más sus preferencias, deseos y miedos). Holanda Peña y su equipo encontraron en un estudio de satisfacción poca concordancia entre lo opinado por los enfermos y lo opinado por sus familiares, concluyendo que estos últimos pueden no ser siempre

considerados los representantes más adecuados (al menos de enfermos competentes).¹⁹

Harvey y colaboradores, ya desde 1993 en la descripción de autonomía del enfermo, detallaron aspectos muy interesantes inherentes a este término: 1) conocer las necesidades, valores, espiritualidad (que describen como la «vida interna del enfermo» y que no necesariamente se limita a la religión); 2) decidir la compañía y quién es esa compañía; 3) fomentar la participación del enfermo en su recuperación, esto bajo la vigilancia de personal capacitado; 4) tener flexibilidad en el plan de cuidado del enfermo cuando sus deseos entren en conflicto con el plan establecido; y 5) ofrecer siempre consentimiento informado con derecho de rechazo, a limitación de esfuerzos terapéuticos e incluso orden de no reanimación.²⁰

Efectos benéficos en las familias

Algunos autores han descrito que la visita en las UCIs ha sido tradicionalmente prohibida o restringida con la creencia de que los acompañantes son una amenaza a los enfermos por aumento en el riesgo de infecciones y mayor estrés, así como un obstáculo en los cuidados del enfermo. Todo lo contrario se ha observado en las UCIs de puertas abiertas, habiéndose descrito diversas e importantes ventajas: 1) trabajar en cooperación, con la atenta vigilancia de los familiares de los enfermos; 2) proporcionar tranquilidad y seguridad de que su querido está siendo atendido de forma continua; 3) facilitar la comunicación; y 4) aumentar la confianza.^{8,21}

Rodríguez Martínez y colegas encontraron que una mayor participación de los familiares en el cuidado del paciente crítico se acompañó de mayor satisfacción de la familia ($p = 0.026$), mayor apoyo emocional al enfermo ($p = 0.05$), mayor percepción del dolor ($p = 0.013$) y como consecuencia una disminución significativa del grado de ansiedad y mayor aceptación de las enfermeras con respecto a una vista abierta.²² Similares resultados reportaron Garrouste-Orgeas y su grupo al reportar que los enfermos (77.2%) y el equipo de salud percibieron de manera favorable la participación de los familiares en algunas actividades seleccionadas del cuidado del enfermo en la UCI.¹¹

Efecto benéfico en los profesionales de la salud

Un mayor reconocimiento del trabajo y mejores relaciones humanas con el equipo de salud de la UCI son algunos de los beneficios que ha mostrado la UCI de puertas abiertas, destacando los autores la participación del personal de enfermería en la información al enfermo y/o familia.²³ Este hecho indudablemente reconoce a dicho personal en el trabajo conjunto dentro de las UCIs.

Jover y colegas (al igual que Romero y su equipo¹²) demostraron en su estudio que la percepción de los enfermos en la UCI es satisfactoria cuando los cuidados de enfermería se proporcionan de forma integral, continua y segura, logrando bienestar y confianza, y dichas percepciones también fueron captadas por el personal de enfermería.²⁴

Por otra parte, la necesidad de humanizar las UCIs ha sido destacada en otros trabajos, al modificar el modelo de atención a través de mejorar la comunicación, el cuidado con mayor respeto del enfermo, un mayor acercamiento y soporte a la familia y al favorecer un trabajo multidisciplinario.^{25,26}

CONCLUSIÓN

La humanización de las UCIs y de todo servicio de salud en la actualidad debe ser obligada. La evidencia actual demuestra los grandes beneficios en los enfermos, familiares y equipo de salud. El dar la espalda a esta iniciativa ya de muchos países favorece la deshumanización; esta es ya endémica como ha sido descrita en la literatura, teniendo muchas causas, algunas muy complejas, pero que tienen probables soluciones (recomiendo mucho la lectura de este artículo).²⁷

REFERENCIAS

1. Davidson JE, Aslakson RA, Long AC, Puntillo KA, Kross EK, Hart J, et al. Guidelines for Family-Centered Care in the Neonatal, Pediatric, and Adult ICU. *Crit Care Med.* 2017;45:103-128.
2. Davidson JE. Family-Centered Care: Meeting the Needs of Patients' Families and Helping Families Adapt to Critical Illness. *Critical Care Nurse.* 2009;29:28-34.
3. Alonso OA, Heras LG. ICU: a branch of hell? *Intensive Care Med.* 2016;42:591-592.
4. Heras LG, Alonso OA, Gómez TV. A plan for improving the humanisation of intensive care units. *Intensive Care Med.* 2017;43:547-549.
5. Curtis J, Sprung C, Azoulay E. The importance of word choice in the care of critically ill patients and their families. *Intensive Care Med.* 2014;40:606-608.
6. Canabal CA, Hernández MG. ¿Puede la satisfacción de los pacientes y familiares influir en la gestión de los servicios de medicina intensiva? *Med Intensiva.* 2017;41:67-69.
7. Llesuy SM. Algunas reflexiones a propósito de las visitas en las unidades de cuidados intensivos. *Enferm Intensiva.* 2002;13:17-19.
8. Giannini A. The "open" ICU: not just a question of time. *Minerva Anestesiol.* 2010;76:89-90.
9. Aliberch RAM, Miquel AIM. Necesidad de rol en los familiares del paciente en la unidad de cuidados intensivos. *Enferm Intensiva.* 2015;26:101-111.
10. Rodríguez MC, Rodríguez F, Roncero A, Morgado MI, Theodor J, Flores CLJ, et al. Implicación familiar en los cuidados del paciente crítico. *Enferm Intensiva.* 2003;14:96-108.
11. Garrouste-Orgeas M, Willems V, Timsit JF, Diaw F, Brochon S, Vesin A, et al. Opinions of families, staff, and patients about family participation in care in intensive care units. *J Crit Care.* 2010;25:634-640.
12. Romero M, Delgado P, de la Cueva, Martínez MA, Lluch MA, Trujols J, et al. Level of satisfaction of critical care patients regarding the nursing care received: correlation with sociodemographic and clinical variables. *Aust Crit Care.* 2018;32:486-493.

13. Fumagalli S, Boncinelli L, Lo Nstro A, Valoti P, Baldereschi G, Di Bari M, et al. Reduced cardiocirculatory complications with unrestrictive visiting policy in an intensive care unit results from a pilot, randomized trial. *Circulation*. 2006;113:946-952.
14. Adrieno G, Schirmer M, D'Aroz D, Caroline A, Machado MC, et al. Effect of a 24-h extended visiting policy on delirium in critically ill patients. *Intensive Care Med*. 2018;44:968-970.
15. Rosa R, Tonietto T, da Silva D, Gutierrez F, Ascoli A, Madeira L. ICU Visits Study Group Investigators. Effectiveness and safety of an extended ICU visitation model for delirium prevention: a before and after study. *Crit Care Med*. 2017;45:1660-1667.
16. Gómez-Carretero P, Monsalve V, Soriano JF, de Andrés J. Alteraciones emocionales y necesidades psicológicas de pacientes en una Unidad de Cuidados Intensivos. *Med Intensiva*. 2007;31:318-325.
17. Wade DF, Moon Z, Windgassen SS, Harrison AM, Morris AM, Weinman JA. Non-pharmacological interventions to reduce ICU-related psychological distress: a systematic review. *Minerva Anestesiol*. 2016;82:465-478.
18. Wolters A, Bouw M, Vogelaar Tjan D, van Zanten A, van der Steen M. The postintensive care syndrome of survivors of critical illness and their families. *J Clin Nurs*. 2015;24:876-879.
19. Holanda MS, Marina N, Ots E, Lanza JM, Ruiz A, García A, et al., para el Grupo HU-CIC. Satisfacción en la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI): la opinión del paciente como piedra angular. *Med Intensiva*. 2017;41:78-85.
20. Harvey M, Ninos N, Adler D, Goodnough-Hanneman S, Kaye W, Nikas D. Results of consensus conference on fostering more human critical care: creating a healing environment. *AACN*. 1993;4:484-507.
21. Zaforteza C, Sánchez C, Lastra P. Análisis de la literatura sobre los familiares del paciente crítico: es necesario desarrollar investigación en cuidados efectivos. *Enferm Intensiva*. 2008;19:61-70.
22. Rodríguez MC, Rodríguez F, Roncero A, Morgado MI, Theodor J, Flores LJ, et al. Implicación familiar en los cuidados del paciente crítico. *Enferm Intensiva*. 2003;14:96-108.
23. García A, Heras G, Serrano A. Revisión narrativa sobre humanización en cuidados intensivos pediátricos: ¿dónde estamos? *Med Intensiva*. 2019;43:290-298.
24. Jover C, Romero M, Delgado P, de la Cueva L, Solà N, Acosta B, et al. Percepción de las enfermeras de UCI en relación al cuidado satisfactorio: convergencias y divergencias con la percepción del paciente crítico. *Enferm Intensiva*. 2015;26:3-14.
25. Luiz FF, Aquino RC, da Costa ME. Humanization in the Intensive Care: perception of family and healthcare professionals. *Rev Bras Enferm*. 2017;70:1040-1047.
26. Delgado P, Sola A, Mirabete I, Torrents R, Blasco M, Barrero R, et al. Modificación de la práctica enfermera a través de la reflexión: una investigación-acción participativa. *Enferm Intensiva*. 2001;12:110-126.
27. Haque OS, Waytz A. Dehumanization in medicine: causes, solutions, and functions. *Perspect Psychol Sci*. 2012;7:176-186.

Correspondencia:**Dr. Ricardo Martínez Zubieta**

Unidad de Terapia Intensiva,
Hospital Español de México.
Avenida Ejército Nacional Núm. 613, Piso 9,
Col. Granada, CP 11520,
Alcaldía Miguel Hidalgo, Ciudad de México.
E-mail: ricardomz85@prodigy.net.mx



Disfunción diafragmática y evaluación ultrasonográfica en el enfermo grave

Diaphragmatic dysfunction and ultrasonographic evaluation in critical illness

Disfunção diafragmática e avaliação ultrassonográfica no paciente grave

Marco Antonio Garnica Escamilla,* Raúl Carrillo Esper,† Jorge Enrique Ramales Gijón,§
Oscar Miguel Marín Landa,¶ Jordana Lemus Sandoval,§ Elsa Carolina Laredo Sánchez†

RESUMEN

La disfunción diafragmática inducida por la ventilación mecánica es la expresión clínica de las alteraciones generadas por la inactividad del músculo diafragma en condiciones de asistencia respiratoria mecánica invasiva. Diversas vías y mecanismos moleculares explican la atrofia y de manera subsecuente la incapacidad funcional, lo que figura como una causa importante de fallo en la extubación en el contexto del paciente críticamente enfermo. En este subgrupo de pacientes existe una relación causal de inicio temprano entre la disfunción muscular y el soporte ventilatorio que se relaciona principalmente con el uso de modalidades controladas, la presencia de sepsis y el fracaso multiorgánico. A continuación, hacemos una revisión de los conceptos que engloban la disfunción diafragmática, los mecanismos implicados en su aparición y los recursos para su diagnóstico precoz, con el fin de iniciar de forma temprana la rehabilitación e influir positivamente en el pronóstico de estos enfermos.

Palabras clave: Diafragma, disfunción, ultrasonido, ventilación mecánica.

ABSTRACT

The diaphragmatic dysfunction induced by mechanical ventilation is the clinical expression of the alterations generated by the inactivity of the diaphragm in conditions of invasive mechanical ventilation. Various molecular pathways and mechanisms explain atrophy and subsequently functional disability as an important cause of failure in extubation in the context of the critically ill patient. In this subgroup of patients there is a causal relationship of early onset of muscle dysfunction and ventilatory support and that is mainly related to the use of control modalities, the presence of sepsis and multiorgan failure. We reviewed the concepts about diaphragmatic dysfunction, the mechanisms involved in its appearance and the resources for early diagnosis to initiate a timely rehabilitation and positively influence the prognosis of these patients.

Keywords: Diaphragm, dysfunction, ultrasound, mechanical ventilation.

RESUMO

A disfunção diafragmática induzida pela ventilação mecânica é a expressão clínica das alterações geradas pela inatividade do músculo diafragma em condições de ventilação mecânica invasiva. Várias vias e mecanismos moleculares explicam a atrofia e subsequentemente a incapacidade funcional, aparecendo como uma importante causa de falha na extubação no contexto do paciente crítico. Nesse subgrupo de pacientes, existe uma relação causal de início precoce entre a disfunção muscular e o suporte ventilatório, principalmente relacionada ao uso de modalidades controladas, à presença de sepsis e à falência de múltiplos órgãos. A seguir revisamos os conceitos que englobam a disfunção diafragmática, os mecanismos envolvidos em seu surgimento e os recursos para seu diagnóstico precoce e, assim, iniciar a reabilitação precocemente e influenciar positivamente no prognóstico desses pacientes.

Palavras-chave: Diafragma, disfunção, ultrassom, ventilação mecânica.

INTRODUCCIÓN

El soporte ventilatorio (ventilación mecánica invasiva) tiene como objetivo garantizar el intercambio gaseoso

efectivo en el contexto de falla respiratoria en pacientes críticamente enfermos.¹ Sin embargo, no está exento de complicaciones, como la disfunción diafragmática.²

Publicaciones recientes sugieren que la asistencia respiratoria mecánica invasiva en modalidades controladas contribuye al fracaso en el proceso de retiro y extubación, debido a que induce en el músculo diafragmático tanto alteraciones estructurales (atrofia y daño muscular) como funcionales (disminución de la fuerza y resistencia a la fatiga).³ Esta condición ha sido denominada disfunción diafragmática inducida por ventilación mecánica.

EFEKTOS SOBRE LA ESTRUCTURA DEL DIAFRAGMA

Se reconoce a la atrofia muscular como la disminución del número de unidades anatomofuncionales que integran un tejido (miocito) y que puede producirse debido a la inmovilidad, sedentarismo, envejecimiento, microgravidez.^{4,5}

Esta disminución en el diámetro de las fibras musculares y en el contenido de proteínas musculares es generada por el desbalance síntesis/degradación que se expresa clínicamente como la disminución en la capacidad de generar fuerza, movimiento y resistencia a la fatiga. Diversos estudios han permitido dilucidar este fenómeno, identificándose que la atrofia del diafragma durante la ventilación mecánica ocurre tempranamente, incluso previo al desarrollo de atrofia de musculatura periférica, también inactiva durante la ventilación mecánica.⁶ En este sentido la atrofia en el diafragma se observa en el transcurso de las primeras 12 a 24 horas y son comparables a los observados en el músculo sóleo a las 96 horas.⁷

De manera microscópica se aprecia disrupción de miofibrillas, incremento en el número de vacuolas en el sarcoplasma y disrupciones en la membrana mitocondrial, infiriéndose que la activación de la calpaína, definida como tiolproteasas, no lisosomales, cuya actividad de tipo papaína, es dependiente de la concentración de calcio.⁸ Estas enzimas son responsables de la proteólisis neutra, en virtud de un dominio de unión a calcio cuya activación es iniciada a partir del estrés oxidativo y perpetuada por el estado inflamatorio concomitante a la enfermedad crítica subyacente.

* Centro Nacional de Investigación y Atención de Quemados, Instituto Nacional de Rehabilitación LGII.

† Instituto Nacional de Rehabilitación LGII.

§ Hospital General «Dr. Manuel Gea González».

¶ Alta Especialidad en Manejo Integral del Paciente Quemado en Estado Crítico, Instituto Nacional de Rehabilitación LGII.

Recibido: 04/02/2020. Aceptado: 14/04/2020.

Citar como: Garnica EMA, Carrillo ER, Ramales GJE, Marín LOM, Lemus SJ, Laredo SEC. Disfunción diafragmática y evaluación ultrasonográfica en el enfermo grave. Med Crit. 2021;35(3):148-153. <https://dx.doi.org/10.35366/100004>

Asimismo, la activación de calpaína incide en la formación de caspasa-3 que tiene la capacidad de disociar el complejo actina-miosina, dando paso a la actividad proteolítica de ubiquitina-proteosoma reconocido como otro mecanismo de daño celular.⁹

MECANISMOS MOLECULARES

La calpaína es una cisteína proteasa cuya activación depende de los niveles citoplasmáticos de calcio y de la concentración intracelular de su inhibidor. Su actividad proteolítica no es directamente a las proteínas contráctiles, sino a las proteínas estructurales que mantienen el andamiaje de la sarcómera, lo que propicia el desensamblaje de los miofilamentos.¹⁰

Si bien es conocido el estímulo primario que desencadena la activación de la calpaína en el músculo diafragmático, la disminución de la expresión de la enzima SERCA (*Sarcoplasmic/endoplasmic reticulum calcium ATPase*) es responsable de la depleción intracelular de calcio estrictamente del retículo sarcoplásmico, que contribuye al componente fisiopatogénico de la atrofia.^{10,11} Por su parte, la caspasa-3, cuya actividad es conocida como un marcador de apoptosis celular, es una endoproteasa que degrada numerosas proteínas musculares y juega un rol importante en condiciones de atrofia muscular por desuso.¹¹ Su activación específica es compleja e involucraría diversas rutas de señalización interconectadas, siendo precedida de la activación de otras caspasas, e incluso de la misma calpaína.¹²

Existe evidencia de que el estrés oxidativo es mecanismo de daño celular por un desbalance entre la producción de radicales libres y la capacidad antioxidante neutralizadora a nivel celular,¹³ con actividad sobre proteínas, lípidos y ácidos nucleicos, lo cual produce tanto alteraciones estructurales como funcionales en el musculoesquelético en desuso. Zergeroglu y su equipo evidenciaron que el incremento en los niveles de proteínas carboniladas, así como de los hidroperóxidos lipídicos en el diafragma, se producía al cabo de seis horas de ventilación mecánica y la repercusión negativa del estrés oxidativo en la expresión de proteínas contráctiles.¹⁴

Aun cuando existe asociación entre estrés oxidativo y disfunción diafragmática inducida por la ventilación mecánica, no hay certeza del mecanismo preciso que explique el rol de los radicales libres en los procesos relacionados con el metabolismo proteico en el diafragma; aunque probablemente esté relacionado al aumento en la peroxidación lipídica, demostrado en condiciones de sepsis y de sobrecarga muscular resistiva.¹⁵ Este compuesto reduciría la actividad de la bomba Ca^{2+} -ATPasa de la fibra muscular diafragmática, con la subsecuente activación de la calpaína y el aumento de la degradación de proteínas musculares^{15,16} (Figura 1).

IMPACTO CLÍNICO

La sepsis y la disfunción multiorgánica son los factores que se han asociado de una forma más robusta, con un mayor grado de disfunción diafragmática en los pa-

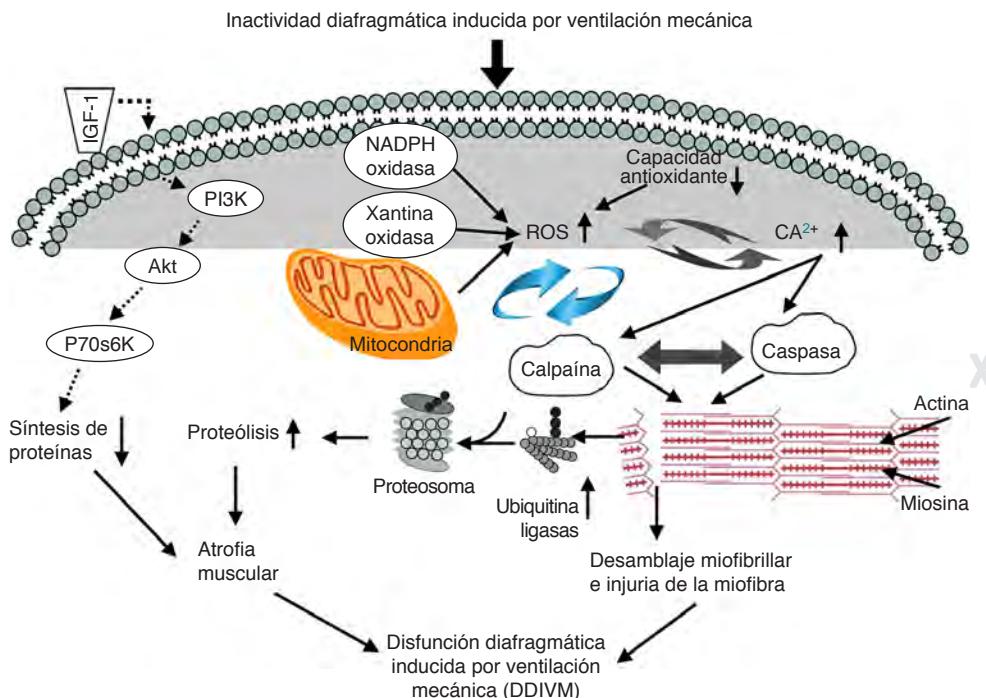


Figura 1:

Rutas de señalización molecular en disfunción diafragmática inducida por ventilación mecánica. IGF-1: factor de crecimiento insulínico tipo 1. PI3K = Fosfatidil-inositol 3 cinasa, p70^{S6K} = p70s6 kinasa, NADPH = nicotinamida adenina dinucleótido fosfato, ROS = especies reactivas de oxígeno, Ca^{2+} = calcio.

Tabla 1: Pruebas para la evaluación de la función diafragmática.

| Pruebas | Comentario | Valores |
|-------------------------------|--|--|
| Invasivas | | |
| Medidas de presión | | |
| P _{max} | Evaluación fuerza muscular respiratoria global | Mujeres -30 cmH ₂ O Hombres -45 cmH ₂ O |
| P _{Emax} | Influencia: comunicación, sedación, ansiedad No útil como parámetro aislado | Mujeres > 60 cmH ₂ O Hombres > 80 cmH ₂ O |
| P _{0.1} | Intensidad del estímulo respiratorio Condicionado por centro respiratorio No útil como parámetro aislado | 0 a -2 cmH ₂ O |
| P _{dmax} | Compleja interpretación y difícil colocación | > 15 cmH ₂ O |
| P _{diEM} | Pacientes sin soporte ventilatorio Útil en pacientes sedados y ventilados Estándar de oro | > 10 cmH ₂ O |
| EMG | Técnicamente difícil | No valores estándar |
| Índice Gilbert | Contribución del diafragma a la presión respiratoria | > 0.3 |
| Fluoroscopia | No útil en pacientes ventilados mecánicamente | |
| No invasivas | | |
| Ultrasonografía diafragmática | | |
| Grosor | Útil en pacientes ventilados. Reproducible | > 2 mm |
| Fracción de acortamiento | Útil en pacientes ventilados. Reproducible | > 20% |
| Excursión | Medida de funcionalidad en pacientes en respiración espontánea | > 10 mm |

P_{max} = presión inspiratoria máxima, P_{Emax} = presión espiratoria máxima, P_{dmax} = presión transdiafragmática máxima, P_{diEM} = presión transdiafragmática por estimulación magnética del nervio frénico.

cientes sépticos que en aquellos con choque de otra etiología.¹⁷ Factores concomitantes y el tratamiento con fármacos, específicamente corticoides o relajantes musculares, pueden acentuar la disfunción diafragmática. En el particular caso de los bloqueantes musculares, existen dos estudios realizados en modelo animal que confirman que el uso de rocuronio exacerba la disfunción contráctil del músculo diafragma.¹⁸ Incluso se ha relacionado la presencia de hiperglucemia con el descenso de la fuerza diafragmática en relación con un aumento de los procesos de estrés oxidativo.¹⁹

La disfunción diafragmática muestra una alta prevalencia en pacientes críticamente enfermos, cerca de 25 al 28% presentan fracaso en la liberación del soporte ventilatorio invasivo en el contexto de la Unidad de Cuidados Intensivos y se ha postulado ser la disfunción diafragmática una causa importante atribuible a este escenario,²⁰ lo que se asocia a un aumento sustancial de la mortalidad en este grupo de pacientes debido a estancias prolongadas y a un mayor riesgo de complicaciones, específicamente de tipo infecciosas. Asimismo, genera discapacidad a mediano y largo plazo en aquellos que logran sobrevivir a una enfermedad crítica.

EVALUACIÓN DE LA FUNCIÓN DIAFRAGMÁTICA

En diversos centros de atención no se realiza una evaluación rutinaria de la función de la musculatura inspiratoria, probablemente por infraestimación de su importan-

tancia en su reconocimiento e implicación clínica.²⁰ No existe una correlación entre la exploración física con el grado de severidad de disfunción diafragmática, es por ello que obligan a combinar numerosas herramientas para su diagnóstico y/o evaluación.

A continuación, se detallan algunas de estas herramientas validadas, fácilmente reproducibles y con aplicación clínica a la cabecera del paciente (*Tabla 1*).

1. Presión transdiafragmática por estimulación magnética del nervio frénico. P_{diEM}.

Es considerado el estándar de oro de valoración funcional diafragmática, útil en pacientes con ventilación mecánica bajo efectos de sedoanalgesia, puede efectuarse mediante la administración de descargas eléctricas de suficiente voltaje cerca del trayecto del nervio, o bien mediante la generación de un campo magnético. Se consideran valores normales cuando se genera una presión transdiafragmática superior a 10 cmH₂O, independientemente del género del paciente.²¹

2. Presión transdiafragmática y esofágica. P_{di}

La presión esofágica es un buen estimador de la presión pleural. Si además de la presión esofágica disponemos de la presión gástrica, podemos calcular la presión transdiafragmática, que no es más que la diferencia entre la presión pleural y la abdominal, la

cual permite un cálculo específico de la fuerza diafragmática. Se consideran valores normales entre 9 a 30 cmH₂O.²²

Un índice inferido a partir de lo anterior es el cálculo del índice de Gilbert a través de la Pdi (presión gástrica), durante una inspiración normal evalúa la generación de presión durante una respiración de reposo, traduciendo un reflejo de la fuerza generada por el diafragma.²³

3. Presión de oclusión de la vía aérea P 0.1

La P 0.1 mide la presión negativa generada por el paciente contra una vía aérea artificial en los 100 primeros milisegundos de un esfuerzo inspiratorio, lo cual es un reflejo del impulso neuromuscular transmitido por el nervio frénico. No es útil como parámetro aislado, es una medida de estímulo central y es un indicador de función diafragmática. Esta medida ha sido incorporada en los respiradores artificiales, lo que la ha convertido en una variante clínica accesible a pie de cama. Valor de referencia entre 0 a -3 cmH₂O.²⁴

4. Presión inspiratoria máxima (Plmax) o fuerza inspiratoria negativa (NIF)

Definida como la presión máxima generada en un esfuerzo inspiratorio realizado desde la capacidad residual funcional para evaluar la fuerza de los músculos respiratorios, que en condiciones normales el valor se considera superior a 100 cmH₂O (presión negativa). Para considerar la funcionalidad diafragmática se usa un umbral de presión entre -20 y -30 cmH₂O; sin embargo, requiere el esfuerzo y la cooperación del paciente, por lo que a veces es difícil obtener una medida más certera. Para la medición de estas variables se ocluye la vía aérea durante al menos 30 segundos.²⁵

ULTRASONOGRAFÍA

Como hemos mencionado, es importante diagnosticar de manera temprana, oportuna, rápida, accesible y no invasiva la función diafragmática y el esfuerzo inspiratorio en el paciente bajo ventilación mecánica. Sus limitaciones probablemente residen en la variabilidad interobservador y en la posibilidad de aplicar el estudio dinámico (excursión diafragmática), sólo en pacientes bajo VM con modificaciones precisas.²⁶ Por otra parte, son varios los estudios que han demostrado precisión objetiva y reproducibilidad de los ultrasonidos en la valoración de la función diafragmática, tanto en voluntarios sanos como en pacientes críticos.²⁷

Los parámetros más evaluados por este método son el grosor del músculo diafragma (como signo de atrofia), la fracción de acortamiento y el estudio de la movilidad

diafragmática (como signo de actividad diafragmática) en modo bidimensional y M.

a. Grosor diafragmático

El grosor del diafragma se relaciona con la medición de la capacidad vital forzada. Para su medición se prefiere el hemidiafragma derecho con la finalidad de aprovechar la ventana acústica hepática; se utiliza una sonda de 10-12 MHz, la cual se posiciona de manera perpendicular entre el noveno y décimo espacio intercostal con relación a la línea axilar anterior para observar parte de la zona de aposición del diafragma con la caja torácica. En la ventana se observan tres capas de distintas densidades dispuestas paralelamente y en sentido proximal a distal en el siguiente orden: pleura, diafragma y peritoneo, respectivamente. Se mide en modo M e imagen 2D durante una espiración no forzada. El grosor diafragmático normal en pacientes ventilados es de 2.4 ± 0.8 mm, se indica atrofia en valores por debajo de 2 mm²⁸ (Figura 2).

b. Variación del grosor diafragmático

En pacientes sometidos a ventilación mecánica el cambio de grosor diafragmático reflejaría realmente la contracción diafragmática activa. Éste se calcula en modo M mediante la siguiente fórmula:

$$\text{Grosor al final de la inspiración-grosor al final de la espiración} / \text{grosor al final de la espiración}$$

La variación del grosor diafragmático puede utilizarse como un indicador de la capacidad diafragmática para generar presión.²⁹ Una variación menor de 20% podría ser considerada como un dato indirecto de disfunción diafragmática.

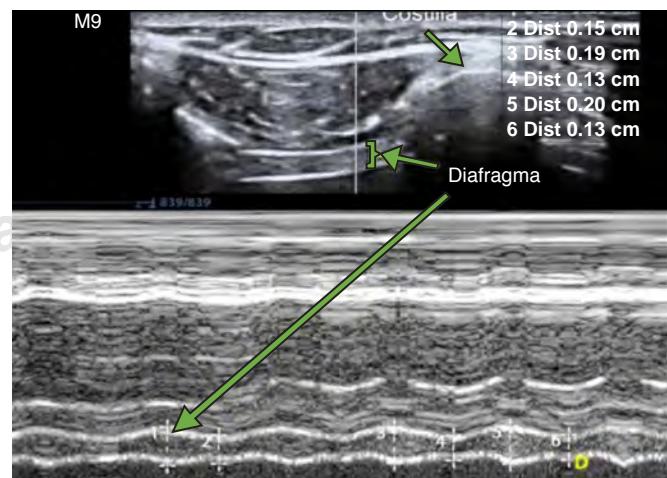


Figura 2: Imagen ultrasonográfica en la que se observa (flecha verde) el grosor diafragmático en modo 2D (superior) y modo M (inferior).

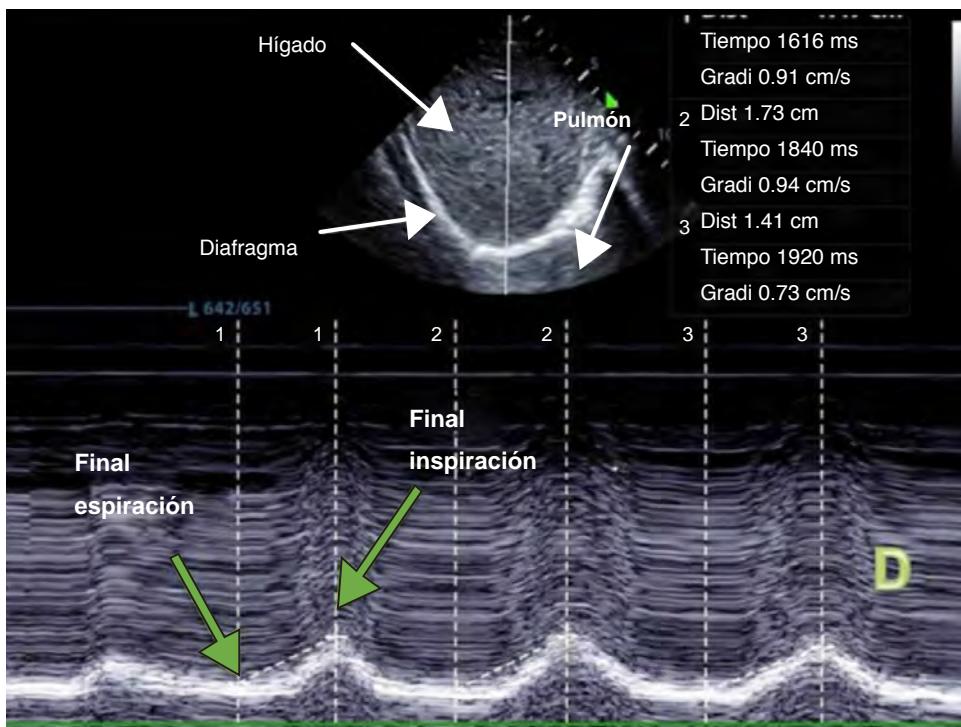


Figura 3:

Imagen ultrasonográfica en la que se observa el desplazamiento diafragmático (flecha verde).

c. Excusión diafragmática

Para valorar el desplazamiento diafragmático debemos utilizar una sonda de 3.5-5 MHz, que se posicionará debajo de la parrilla costal a nivel de la línea medioclavicular, se dirigirá el haz de ultrasonidos perpendicular al tercio posterior de dicho hemidiafragma. Durante la inspiración el diafragma normal se desplaza de forma caudal y, por lo tanto, se acercará al transductor.

Los valores normales en pacientes no ventilados sanos son diferentes para hombres y mujeres (18 ± 3 y 16 ± 3 mm, respectivamente),³⁰ siendo similares a valores basales encontrados en pacientes ventilados mecánicamente.³¹ Se define disfunción diafragmática como una excusión menor de 10 mm o una excusión negativa (o movimiento paradójico) (Figura 3).

CONCLUSIONES

En el contexto de pacientes críticamente enfermos, la disfunción diafragmática aparece en un porcentaje elevado de forma prematura desde el inicio de la ventilación mecánica; asimismo, se asocia a fallo en la extubación e incremento en la morbilidad.

La evaluación rutinaria de la función diafragmática permitirá reconocer de manera temprana la disfunción diafragmática; los recursos antes mencionados son fácilmente reproducibles y de utilidad en el diagnóstico precoz para iniciar, de forma avanzada, la rehabilitación e influir positivamente en el pronóstico de estos enfermos.

El ultrasonido, al ser una herramienta no invasiva y reproducible a la cabecera del paciente, posibilita una evaluación continua en diferentes escenarios, lo cual permite —junto con otras herramientas— evaluar de manera integral la función o disfunción del músculo diafragma en el paciente críticamente enfermo.

REFERENCIAS

1. Wunsch H, Linde-Zwirble WT, Angus DC, Hartman ME, Milbrandt EB, Kahn JM. The epidemiology of mechanical ventilation use in the United States. *Crit Care Med.* 2010;38:1947-1953.
2. Jaber S, Jung B, Matecki S, Petrof BJ. Clinical review: ventilator-induced diaphragmatic dysfunction-human studies confirm animal model findings. *Crit Care.* 2011;15:206-211.
3. Demoule A, Jung B, Prodanovic H, Molinari N, Chanques G. Diaphragm dysfunction on admission to the intensive care unit. Prevalence, risk factors, and prognostic impact-a prospective study. *Am J Respir Crit Care Med.* 2013;14:213-219.
4. Hermans G, Agten A, Testelmans D, Decramer M, Ramirez G. Increased duration of mechanical ventilation is associated with decreased diaphragmatic force: A prospective observational study. *Crit Care.* 2010;14(4):R127.
5. Hermans G, Van Mechelen H, Clerckx B. Acute outcomes and 1-year mortality of intensive care unit-acquired weakness. A cohort study and propensity-matched analysis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2014;190(4):410-420.
6. Jaber S, Petrof BJ, Jung B, Chanques G, Berthet J, Rabuel C. Rapidly progressive diaphragmatic weakness and injury during mechanical ventilation in humans. *Am J Respir Crit Care Med.* 2011;2:364-371.
7. Supinski GS, Callahan LA. Diaphragm weakness in mechanically ventilated critically ill patients. *Crit Care.* 2013;13:120-125.
8. Powers SK, Kavazis AN, Levine S. Prolonged mechanical ventilation alters diaphragmatic structure and function. *Crit Care Med.* 2009;37(10 Suppl):S347-53.

9. Levine S, Nguyen T, Taylor N, Frisia M, Budak MS. Rapid disuse atrophy of diaphragm fibers in mechanically ventilated humans. *N Engl J Med.* 2008;1327-1335
10. Powers SK, Wiggs MP, Sollanek KJ, Smuder AJ. Ventilator-induced diaphragm dysfunction: cause and effect. *AJP Regul Integr Comp Physiol.* 2013;2:464-477
11. Shanelly A, Zergeroglu MA, Lennon SL, Sugiura T, Yimlamai T, Enns D. Mechanical ventilation-induced diaphragmatic atrophy is associated with oxidative injury and increased proteolytic activity. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002;166(10):1369-1374.
12. Radell P, Edstrom L, Stibler H, Eriksson LI, Ansved T. Changes in diaphragm structure following prolonged mechanical ventilation in piglets. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2004;48(4):430-437.
13. Capdevila X, Lopez S, Bernard N, Sugiura T, Yimlamai T. Effects of controlled mechanical ventilation on respiratory muscle contractile properties in rabbits. *Intensive Care Med.* 2003;29:103-110.
14. Zergeroglu MA, McKenzie MJ, Shanelly RA, Van Gammeren D, Deruisseau KC. Mechanical ventilation-induced oxidative stress in the diaphragm. *J Appl Physiol.* 2003;93(3):1116-1124.
15. Whidden AW, Smuder AJ, Wu M, Hudson MB, Nelson WB. Oxidative stress is required for mechanical ventilation-induced protease activation in the diaphragm. *J Appl Physiol.* 2010;4:1376-1382.
16. Malicdan MC, Noguchi S, I. Nonaka, P. Saftig, I. Nishino. Lysosomal myopathies: an excessive build-up in autophagosomes is too much to handle. *Neuromuscul Disord.* 2008;3:521-529.
17. Tang H, Lee M, Khuong A, Wright E, Shrager JB. Diaphragm muscle atrophy in the mouse after long-term mechanical ventilation. *Muscle Nerve.* 2013;5:272-278.
18. Testelmans D, Maes K, Wouters P, Gosselin N, Deruisseau K. Rocuronium exacerbates mechanical ventilation-induced diaphragm dysfunction in rats. *Crit Care Med.* 2006;3:3018-3023.
19. Callahan LA, Supinski GS. Hyperglycemia-induced diaphragm weakness is mediated by oxidative stress. *Crit Care.* 2014;5:88.
20. Petrof BJ, Jaber S, Matecki S. Ventilator-induced diaphragmatic dysfunction. *Curr Opin Crit Care.* 2016;3:19-25.
21. Watson AC, Hughes PD, Louise HM. Measurement of twitch transdiaphragmatic, esophageal, and endotracheal tube pressure with bilateral anterolateral magnetic phrenic nerve stimulation in patients in the Intensive Care Unit. *Crit Care Med.* 2001;13:25-31.
22. Akoumianaki E, Maggiore SM, Valenza F, Bellani G, Jubran A, Loring S. The application of esophageal pressure measurement in patients with respiratory failure. *Am J Respir Crit Care Med.* 2014;6:520-531.
23. Gilbert R, Auschincloss JH, Peppi D. Relationship of rib cage and abdomen motion to diaphragm function during quiet breathing. *Chest.* 1981;7:607-612.
24. Kera T, Aihara A, Inomata T. Reliability of airway occlusion pressure as an index of respiratory motor output. *Respir Care.* 2013;6:845-849.
25. Thiruppathi C. Weaning and extubation. *J Lung Pulm Respir Res.* 2015;2:40-43.
26. Umbrello M, Formenti P, Longhi D, Galimberti A, Piva I, Pezzi A. Diaphragm ultrasound as indicator of respiratory effort in critically ill patients undergoing assisted mechanical ventilation: A pilot clinical study. *Crit Care.* 2015;3:1-10.
27. Kim WY, Suh HJ, Hong SB, Koh Y, Lim CM. Diaphragm dysfunction assessed by ultrasonography: Influence on weaning from mechanical ventilation. *Crit Care Med.* 2011;4:2627-2630.
28. Matamis D, Soilemezi E, Tsagourias M, Akoumianaki E, Dimassi. Sonographic evaluation of the diaphragm in critically ill patients. Technique and clinical applications. *Intensive Care Med.* 2013;39(5):801-810.
29. Umbrello M, Formenti P, Longhi D, Galimberti A, Piva I, Pezzi A. Diaphragm ultrasound as indicator of respiratory effort in critically ill patients undergoing assisted mechanical ventilation: a pilot clinical study. *Crit Care.* 2015;19:16-25.
30. Boussuges A, Gole Y, Blanc P. Diaphragmatic motion studied by M-mode ultrasonography. *Chest.* 2009;5:391-400.
31. Schepens T, Verbrugge W, Dams K, Corthouts B. The course of diaphragm atrophy in ventilated patients assessed with ultrasound: a longitudinal cohort study. *Crit Care.* 2015;4:422-428.

Correspondencia:

Dr. Marco Antonio Garnica Escamilla

Centro Nacional de Investigación y
Atención de Quemados (CENIAQ),
Calz. México Xochimilco Núm. 289,
Col. Arenal de Guadalupe, 14389,
Alcaldía Tlalpan, Ciudad de México, México.
E-mail: teranestmarco@yahoo.com.mx



Síndrome de Fisher-Evans asociado a pancreatitis aguda

Fisher-Evans syndrome associated to acute pancreatitis

Síndrome de Fisher-Evans associada a pancreatitis aguda

Rafael Domínguez-Pérez,* Fernando Valentín Arrazola-García*

RESUMEN

El síndrome de Fisher-Evans o de Evans es la manifestación de anemia hemolítica inmunitaria que puede ser simultánea o subsecuente a trombocitopenia inmunitaria. Debido a que su diagnóstico no es común, en la actualidad, no hay cifras exactas acerca de su prevalencia. De acuerdo con su origen, puede ser un evento idiopático o secundario.

Presentamos el caso de un hombre de 58 años que desarrolló síndrome de Fisher-Evans asociado a pancreatitis aguda, en la Unidad de Terapia Intensiva (UTI). Caracterizado por anemia hemolítica inmunitaria (Coombs positivo) y trombocitopenia; además presentó disfunción renal.

Durante su estancia hospitalaria, recibió tratamiento con esteroide; metilprednisolona intravenosa por tres días, prednisona vía oral (1 mg/kg/día) e inmunoglobulina humana (0.4 g/kg/día) por cinco días.

Resultados: Presentó mejoría del cuadro clínico, con resolución de la anemia y trombocitopenia. Fue valorado por el Servicio de Nefrología; que instauró manejo con hemodiálisis y realizó biopsia renal con reporte de necrosis tubular intersticial.

Conclusión: La detección temprana de dicho síndrome y el manejo oportuno tuvo gran impacto en la evolución clínica del paciente. Fue egresado a domicilio y recibió seguimiento por parte de los servicios de nefrología y hematología por consulta externa.

Palabras clave: Síndrome de Fisher-Evans, pancreatitis, unidad de terapia intensiva.

ABSTRACT

Fisher-Evans syndrome or Evans syndrome is the manifestation of immune hemolytic anemia that may be simultaneous or subsequent to immune thrombocytopenia. Because its diagnosis is not common, there are currently no exact information about its prevalence. According to its origin, it can be an idiopathic or secondary event.

We present the case of a 58-year-old male, who developed Fisher-Evans syndrome associated to acute pancreatitis, in the intensive care unit (ICU); characterized by immune hemolytic anemia (Coombs positive) and thrombocytopenia; also presented renal dysfunction.

During his hospital stay, he received steroid treatment; intravenous methylprednisolone for three days, oral prednisone (1 mg/kg/day) and human immunoglobulin (0.4 g/kg/day) for five days.

Results: *He presented clinical improvement, with resolution of anemia and thrombocytopenia. It was evaluated by the nephrology service; who established management with hemodialysis and performed renal biopsy with a report of interstitial tubular necrosis.*

Conclusion: *Early detection of this syndrome and timely management had a great impact on the clinical evolution of the patient. He was graduated from home and received follow-up by the nephrology and hematology services by external.*

Keywords: Fisher-Evans syndrome, pancreatitis, intensive care unit.

RESUMO

A síndrome de Fisher-Evans ou Evans é a manifestação de anemia hemolítica imune que pode ser simultânea ou subsequente à trombocitopenia imune. Como seu diagnóstico não é comum, atualmente não há números exatos sobre sua prevalência. De acordo com sua origem, pode ser um evento idiopático ou secundário.

Apresentamos o caso de um homem de 58 anos que desenvolveu a síndrome de Fisher-Evans associada a pancreatite aguda, internado em Unidade de

Terapia Intensiva (UTI). Caracterizada por anemia hemolítica imunológica (Coombs positivo) e trombocitopenia; ademais o paciente apresentava disfunção renal.

Durante sua internação, ele recebeu tratamento com esteróides; metilprednisolona intravenosa por 3 dias, prednisona oral (1 mg/kg/dia) e imunoglobulina humana (0.4 g/kg/dia) por 5 dias.

Resultados: *Apresentou melhora do quadro clínico, com resolução da anemia e trombocitopenia. Foi avaliado pelo serviço de nefrologia; que instituiu tratamento com hemodiálise e realizou biópsia renal com relato de necrose tubular intersticial.*

Conclusão: *A detecção precoce desta síndrome e o manejo oportuno tiveram grande impacto na evolução clínica do paciente. Recebeu alta hospitalar e acompanhamento nos serviços de nefrologia e hematologia em consulta ambulatorial.*

Palavras-chave: Síndrome de Fisher-Evans, pancreatite, Unidade de Terapia Intensiva.

INTRODUCCIÓN

El síndrome de Fisher-Evans o de Evans es la manifestación de anemia hemolítica inmunitaria que puede ser simultánea o subsecuente a trombocitopenia inmunitaria. Debido a que su diagnóstico no es común, en la actualidad no hay cifras exactas acerca de su prevalencia en todo el mundo; se estima que de 0.8 a 4% de los pacientes con trombocitopenia inmunitaria o anemia hemolítica inmunitaria padecen este síndrome.¹ De acuerdo con su origen, puede ser un evento idiopático o secundario; aproximadamente 50% es del primer tipo y del grupo secundario, 41% se asocia con enfermedades autoinmunitarias (de manera más frecuente con lupus eritematoso sistémico), 17% se asocia con inmunodeficiencias y con linfomas.² Se han reportado casos en la literatura de este síndrome asociados a esclerodermia, síndrome de anticuerpos antifosfolípidos y al embarazo, entre otras causas.^{3,4}

Aunque en 2% de los pacientes con púrpura trombocitopénica trombótica (PTT) se desarrolla inflamación pancreática, la PTT secundaria a pancreatitis aguda es un hecho muy infrecuente; en el curso de una pancreatitis se desarrolla principalmente entre las primeras 48 y 72 horas tras el inicio de los síntomas.⁵

El tratamiento de primera línea para el síndrome de Fisher-Evans es, por lo general, con corticosteroides y/o inmunoglobulina intravenosa, a lo que la mayoría de los pacientes responden; sin embargo, el fracaso al tratamiento es frecuente. Las opciones para el tratamiento de segunda línea incluyen medicamentos inmunosupresores; ciclosporina, micofenolato de mo-

* Unidad de Cuidados Intensivos Adultos. Unidad de Terapia Intensiva. Hospital General Regional No. 1 «Dr. Carlos Mac Gregor Sánchez Navarro». IMSS.

Recibido: 10/10/2019. Aceptado: 23/12/2020.

Citar como: Domínguez-Pérez R, Arrazola-García FV. Síndrome de Fisher-Evans asociado a pancreatitis aguda. Med Crit. 2021;35(3):154-156. <https://dx.doi.org/10.35366/100005>

fetilo, vincristina, danazol o una combinación de estos fármacos.⁶

PRESENTACIÓN DEL CASO

Hombre de 58 años, con consumo crónico de alcohol 20 gramos al día desde los 20 años. Consumo de *nux vomica* (nuez vomica) y *sulfur* (azufre). Inició padecimiento el 15 de octubre de 2019 con dolor torácico opresivo, dolor abdominal en epigastrio y diaforesis, se trasladó a urgencias, donde presentó lesión renal aguda, elevación de bilirrubinas totales y se sospechó falla hepática aguda, motivo por el que ingresó a la Unidad de Terapia Intensiva (UTI).

En la UTI se diagnosticó pancreatitis aguda, con base en criterios de Atlanta; elevación de enzimas pancreáticas, lipasa $> 1,400$ UI/L y estudio tomográfico de abdomen, donde se estadificó como pancreatitis aguda Balthazar C (*Figura 1*), con datos de severidad por presencia de datos de disfunción orgánica, disfunción renal y hepática.

El segundo día en la Unidad de Terapia Intensiva se mantuvo hemodinámicamente estable, presentó petequias en extremidades superiores e inferiores, elevación de bilirrubinas totales, descenso de hemoglobina y trombocitopenia. Se realizó prueba de

Coombs directo con resultado positivo 3+. Por presencia de anemia hemolítica autoinmune y púrpura trombocitopénica, se diagnosticó síndrome de Fisher-Evans. Se inició manejo con metilprednisolona 500 mg IV cada 24 horas e inmunoglobulina humana a dosis de 0.4 g/kg/día.

Se reportó biometría hemática con leucocitos de 4,000 células/mm³, neutrófilos 3,500 células/mm³, linfocitos 500 células/mm³, hemoglobina 7.2 g/dL, hematocrito 22.1%, plaquetas 29,000 células/mm³, tiempos de coagulación, TP 16 segundos, INR 1.29, TTPa 33.3 segundos. Transaminasas: AST 765 UI/L, ALT 425 UI/L, deshidrogenasa láctica 3,555 UI/L, proteínas totales de 4.7 g/dL. Bilirrubina total 8.29 mg/dL, bilirrubina directa 4.61 mg/dL, bilirrubina indirecta 3.68 mg/dL.

Se midieron anticuerpos antinucleares (ANA), anticuerpos anticitoplasma (ANCA), IgG anticardiolipina, IgM anticardiolipina, anticuerpos anti-DNA doble cadena, anticuerpos anti-Smith y beta 2 microglobulina, el resultado fue no reactivo.

El 22 de octubre de 2019 egresó de Terapia Intensiva al Servicio de Medicina Interna. Se continuó tratamiento médico con prednisona vía oral calculada a 1 mg/kg/día e inmunoglobulina humana 0.4 g/kg/día. Se reportó AST 11 UI/L, ALT 48 UI/L, bilirrubina total 1.63 mg/dL, bilirrubina directa 0.69 mg/dL, bilirrubina indirecta 0.94 mg/dL, leucocitos totales 3,400 células/mm³, neutrófilos absolutos 2,900 células/mm³, plaquetas 48,000 células/mm³, hemoglobina 12.4 g/dL, hematocrito 35.2%, Coombs directo positivo+.

El 25 de octubre del mismo año, se sospechó en piso de medicina interna vasculitis, se sugirió realizar biopsia de nervio tibial, la cual no procedió. El 26 de octubre de 2019, a pesar del tratamiento con hemodiálisis, presentó valores séricos de creatinina de 10.19 mg/dL, urea de 209.90 mg/dL, se realizó por parte del servicio de nefrología biopsia renal que reportó necrosis tubular intersticial.

El paciente fue egresado el 30 de octubre de 2019 a su domicilio, con seguimiento por parte de los Servicios de Nefrología y Hematología.

RESULTADOS

La evolución del paciente fue favorable al tratamiento médico de primera línea para el síndrome de Fisher-Evans, inmunoglobulina humana y esteroides (*Figuras 2 y 3*). Presentó mejoría de las cifras de hemoglobina, disminución de las cifras de bilirrubinas totales e incremento de la cuenta plaquetaria. Por último, fue egresado a domicilio con seguimiento en la consulta externa de nefrología y hematología. Se reportó por parte del servicio de nefrología recuperación de la función renal, con valores séricos de creatinina de 1.2 mg/dL.

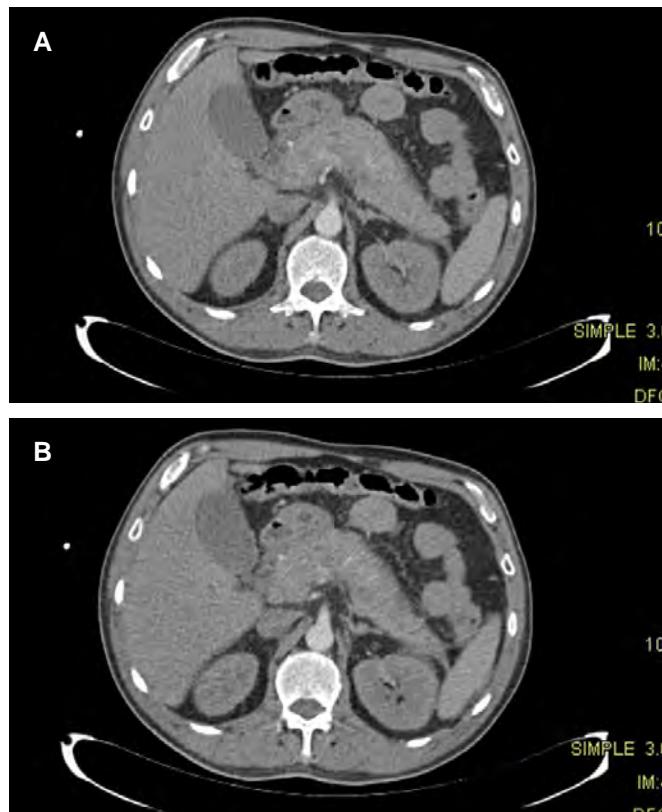


Figura 1: Imagen de tomografía axial computada que demuestra pancreatitis.

DISCUSIÓN

El síndrome de Fisher-Evans es una entidad poco común. Se estima que de 0.8 al 4% de los pacientes con trombocitopenia inmunitaria o anemia hemolítica inmunitaria padecen este síndrome.⁷ La prevalencia de la enfermedad en México se desconoce. Se han descrito casos asociados a otras enfermedades inmunológicas^{3,4} en el ámbito mundial, pero no asociadas a pancreatitis. Senosián Labiano M y Alberdi Alonso publicaron en 2009 un reporte de caso de púrpura trombocitopénica inmunitaria asociada a pancreatitis.⁵

El paciente presentó a las 48 horas del diagnóstico de pancreatitis aguda anemia hemolítica inmunitaria, corroborada por la prueba de Coombs directo, hemoglobina de 7.2 mg/dL, deshidrogenasa láctica 3,555 UI/L y púrpura trombocitopénica con plaquetas de 29,000 células/mm³ y presencia de petequias en extremidades superiores; criterios diagnósticos del síndrome de Fisher-Evans.¹

Durante la estancia del paciente en la Unidad de Terapia Intensiva se sospechó falla hepática aguda por elevación de transaminasas, elevación de bilirrubinas totales y lesiones petequiales, consumo crónico de nuez vómica; sin embargo se descartó dicho diagnóstico por presencia de tiempos de coagulación dentro de parámetros normales.

Una vez realizado el diagnóstico de síndrome de Fisher-Evans, el paciente recibió tratamiento médico de primera línea. Recibió inmunoglobulina humana (0.4 g/kg/día) durante cinco días, y metilprednisolona 500 mg IV cada 24 horas tres días, seguido por prednisona 1 mg/kg/día vía oral, con respuesta favorable al tratamiento.

Con respecto a la lesión renal aguda, requirió sesiones de hemodiálisis, incluso a su egreso del hospital. Se realizó biopsia renal que reportó necrosis tubular in-



Figura 2: Imagen de tomografía axial computada general.



Figura 3: Imagen de tomografía axial computada que demuestra páncreas con mejoría.

terstitial con resolución de la función renal una semana después del egreso hospitalario.

CONCLUSIÓN

El síndrome de Fisher-Evans es una patología rara, asociada principalmente a otras enfermedades inmunitarias, existen factores asociados a la aparición de la enfermedad, en este caso pancreatitis aguda. La detección temprana de dicho síndrome y el manejo oportuno tuvo gran impacto en la evolución clínica del paciente.

REFERENCIAS

- Jaime-Pérez J, Aguilar-Calderón P, Salazar-Cavazos L, Gómez-Almaguer D. Evans syndrome: clinical perspectives, biological insights and treatment modalities. *J Blood Med.* 2018;9:171-184.
- Cimá-Castañeda MA, Ayala-López PM, Lara-Palacios MI, Abblitt-Luengas SM, Jiménez-Báez MV. Síndrome de Fisher-Evans o de Evans. *Rev Hematol Mex.* 2016;17:144-149.
- Silva RM, Urribastera CA, Fernández RL, Del Socorro M, Portelles MA. Síndrome de Fisher Evans asociado con esclerodermia. *CCM.* 2015; 19(3): 536-541.
- Ayala E, Charaja K, Cruz I, Yupari M, Cornejo M, García M, et al. Síndrome de Evans en paciente con síndrome antifosfolípido secundario: desafío terapéutico. *Rev Cubana Reumatol.* 2016;18(2):196-199.
- Senosián LM, Lastra AP, Alberdi AJ. Púrpura trombótica trombocitopénica secundaria a pancreatitis aguda, una infrecuente asociación. *Gastroenterología y Hepatología.* 2009;32:531-532.
- Norton A, Roberts I. Management of Evans syndrome. *Br J Haematol.* 2006;132(2):125-137.
- Michel M, Chanet V, Dechartres A, Morin AS, Piette JC, Cirasino L, Rodeghiero F. The spectrum of Evans syndrome in adults: new insight into the disease based on the analysis of 68 cases. *Blood.* 2009;114(15):3167-3172.

Correspondencia:

Rafael Domínguez-Pérez
Calle Gabriel Mancera Núm. 222, Col. Del Valle, 03100,
Alcaldía Benito Juárez, Ciudad de México, México.
Tel: 55 5639-5822, ext. 20761
E-mail: rafaeldp@hotmail.com



Guías «primera línea» para la atención de pacientes con COVID-19. Posición prona en pacientes despiertos no intubados con SDRA

«First line guidelines» for the care of patients with COVID-19. Prone position in awake non-intubated patients with ARDS

Diretrizes de «primeira linha» para o cuidado de pacientes com COVID-19.

Posição prona em pacientes acordados não intubados com SDRA

Ernesto Deloya-Tomas,* Orlando Rubén Pérez-Nieto,* Eder Iván Zamarrón-López,‡

Raúl Soriano-Orozco,§ Cristóbal Meneses-Olguín,¶ Manuel A Guerrero-Gutiérrez,||

Jesús Sánchez-Díaz,** Arturo Garza-de la Maza,†† Enrique Monares-Zepeda†††

RESUMEN

Se ha propuesto el uso de posición prona (PP) para pacientes despiertos, no intubados, hospitalizados por neumonía e insuficiencia respiratoria. Esta terapia no es nueva, puesto que se ha descrito durante dos décadas. Se han realizado estudios clínicos observacionales y algunos prospectivos con un número limitado de pacientes y se ha observado una mejoría significativa en el aumento de la presión parcial arterial de oxígeno (PaO_2), disminución de la frecuencia respiratoria y disminución de la insuficiencia respiratoria. La utilidad de la PP en pacientes despiertos aún es controvertida cuando se intenta demostrar que podría prevenir significativamente la intubación.

Palabras clave: Posición prona, paciente no intubado, falla respiratoria, COVID-19, guías.

ABSTRACT

The use of the prone position (PP) has been proposed for awake, non-intubated patients hospitalized for pneumonia and respiratory failure. This therapy is not new, it has been described for two decades. However, observational and some prospective clinical studies have been conducted with a limited number of patients, and a significant improvement in increased arterial partial pressure of oxygen (PaO_2), decreased respiratory rate, and decreased respiratory failure has been observed. The usefulness of PP in awake patients remains controversial when trying to show that it could significantly prevent intubation.

Keywords: Prone position, non-intubated patient, respiratory failure, COVID-19, guidelines.

RESUMO

O uso da posição prona (PP) tem sido proposto para pacientes acordados, não intubados, hospitalizados por pneumonia e insuficiência respiratória. Esta terapia não é nova, é descrita há duas décadas. Estudos observacionais e alguns estudos clínicos prospectivos foram realizados com um número limitado de pacientes e uma melhora significativa foi observada no aumento da pressão parcial arterial de oxigênio (PaO_2), diminuição da frequência respiratória e diminuição da insuficiência respiratória. A utilidade da PP em pacientes acordados permanece controversa quando se tenta mostrar que ela pode prevenir significativamente a intubação.

Palavras-chave: Posição prona, paciente não intubado, insuficiência respiratória, COVID-19, guias.

RECOMENDACIONES

1. Recomendamos los siguientes criterios como contraindicaciones absolutas para la PP despierto: pacientes que requieren intubación inmediata a consideración de un experto, compromiso de las vías respiratorias, fatiga respiratoria, falta de cooperación del paciente, deterioro neurológico, inestabilidad hemodinámica, inestabilidad espinal, inestabilidad pélvica, traumatismo torácico, no contar con el personal y nivel de monitoreo suficiente para la monitorización y cuidado del paciente.

— Semáforo: verde

2. Recomendamos que todo paciente despierto con insuficiencia respiratoria: $\text{SpO}_2 < 92\%$ y $\text{FR} > 28$ respiraciones por minuto, sin contraindicaciones absolutas para realizar la maniobra de posición prona (PP), se coloque en dicha posición y se evalúe la respuesta a esta maniobra mediante el índice de ROX y la escala de trabajo respiratorio como mínimo de manera horaria.

— Semáforo: amarillo

3. Recomendamos que todos los pacientes en PP despierto deben ser monitorizados mediante SpO_2 y frecuencia respiratoria de manera continua. Una $\text{FR} > 28$ respiraciones por minuto sostenidas durante más de 30 minutos debe alertar al equipo de respuesta rápida y solicitar evaluación por un experto.

— Semáforo: verde

4. Recomendamos el empleo del índice de ROX y la escala de trabajo respiratorio para la monitorización horaria del paciente. Pacientes con índice de ROX > 4.88 pueden permanecer en vigilancia estrecha en PP despierto sin requerir de intubación. Cifras < 4.88 podrían ameritar intubación en las primeras 12 horas.

— Semáforo: amarillo

* Hospital General San Juan del Río, Querétaro.

† Hospital CEMAIN Tampico, Tamaulipas, México.

§ Hospital de Alta Especialidad T1 León, Guanajuato, México.

¶ Hospital Santa Tomás, Querétaro, Querétaro.

|| Instituto Nacional de Cancerología, Ciudad de México, México.

** Unidad de Alta Especialidad «Adolfo Ruiz Cortines», Veracruz, México.

†† Instituto Nacional de Cardiología «Dr. Ignacio Chávez», Ciudad de México, México.

††† Hospital General de México, Ciudad de México, México.

Recibido: 01/02/2021. Aceptado: 19/02/2021.

Citar como: Deloya-Tomas E, Pérez-Nieto OR, Zamarrón-López EI, Soriano-Orozco R, Meneses-Olguín C, Guerrero-Gutiérrez MA et al. Guías «primera línea» para la atención de pacientes con COVID-19. Posición prona en pacientes despiertos no intubados con SDRA. Med Crit. 2021;35(3):157-161. <https://dx.doi.org/10.35366/100006>

5. Recomendamos que la tolerancia por parte del paciente a la PP despierto < 2 horas por episodio o menos de tres episodios al día debe ser considerada como un fracaso de esta maniobra.

— Semáforo: amarillo

6. Recomendamos definir como éxito de la maniobra que el paciente pueda mantener episodios > 2 horas al día, manteniendo un índice de ROX sostenido > 4.8 o trabajo respiratorio ≤ 4 puntos.

— Semáforo: amarillo

7. Recomendamos que cuando el paciente se encuentra en decúbito supino y presente una $\text{SaO}_2 > 92\%$, con O_2 suplementario < 4 L/min, frecuencia respiratoria < 26 respiraciones por minuto y una escala de disnea < 2/actividad < 3 modificada (Tabla 1), la PP puede ser descontinuada.¹

— Semáforo: amarillo

INTRODUCCIÓN

Durante la pandemia generada por el virus SARS-CoV-2, que provoca la enfermedad por coronavirus-2019 (COVID-19), se ha propuesto el uso de posición prona (PP) para pacientes despiertos, no intubados, hospitalizados por neumonía e insuficiencia respiratoria, pero esta terapia no es nueva, se ha descrito durante dos décadas;² sin embargo, su uso se popularizó en todo el mundo durante el último año debido a la gran cantidad de pacientes con insuficiencia respiratoria aguda con el deseo de mejorar la oxi-

genación y tratar de evitar la necesidad de intubación y ventilación mecánica invasiva (VMI) debido a la falta de ventiladores mecánicos y camas libres en las Unidades de Cuidados Intensivos (UCI) en muchos hospitales. No obstante, se han realizado estudios clínicos observacionales y algunos prospectivos con un número limitado de pacientes y se ha observado una mejora significativa en el aumento de la presión parcial arterial de oxígeno (PaO_2), disminución de la frecuencia respiratoria y de la insuficiencia respiratoria. La utilidad de la PP en pacientes despiertos aún es controvertida cuando se intenta demostrar que podría prevenir significativamente la intubación.

CONSIDERACIONES FISIOPATOLÓGICAS PARA EL SDRA Y LA POSICIÓN PRONA

El síndrome de distrés respiratorio agudo (SDRA) se caracteriza por una inflamación progresiva de la unidad alvéolo-capilar con infiltración de células inflamatorias y formación de membranas hialinas que afecta significativamente el intercambio de gases. Puede desencadenarse por una lesión pulmonar directa, como neumonías víricas (por ejemplo: SARS-CoV-2, virus de la influenza, etcétera) o por enfermedades sistémicas graves (por ejemplo: sepsis, quemaduras, traumatismos múltiples, etcétera). La respuesta inflamatoria local y/o sistémica genera una lesión endotelial a nivel de los capilares pulmonares, aumento de la permeabilidad a los fluidos de la membrana alvéolo-capilar, edema intersticial, edema alveolar, diapédesis y activación de linfocitos, neutrófilos y macrófagos a nivel pulmonar, que generan una

Tabla 1: Escala de disnea-actividad para pacientes hospitalizados.

| Grado | Nivel de actividad | Grado | Grado de disnea |
|-------|-----------------------------------|-------|-----------------|
| 0 | Puede deambular sin ayuda | 0 | Ausente |
| 1 | Puede deambular con ayuda | 1 | Leve |
| 2 | Puede estar sentado fuera de cama | 2 | Moderada |
| 3 | Puede sentarse en cama | 3 | Grave |
| 4 | Todo el tiempo en cama | 4 | Muy grave |

Se otorga un punto al grado de disnea y se registra el grado de actividad en el que se provocó disnea.



Figura 1:

A y B) Ejemplos de posición prona en pacientes despiertos. Fotografía del archivo personal de los autores con permiso de los pacientes.

Tabla 2: Pasos para realizar posición prona.

| Lista de cotejo preprona | |
|-------------------------------------|---|
| Indicaciones | Contraindicaciones |
| Falla respiratoria aguda hipoxémica | SDRA con incremento del trabajo respiratorio Índice de ROX < 4.8 Trabajo respiratorio > 4, índice de disnea ≥ 2 actividad > 2 Inestabilidad hemodinámica o arritmias Pa _{O₂} /FiO ₂ menor de 100 con uso de VMNI o CNAF Estado mental alterado: agitación, convulsiones Inestabilidad de la caja torácica o espinal Cirugía abdominal mayor reciente |
| Paciente consciente y alerta | |

SDRA = síndrome de distrés respiratorio agudo, VMNI = ventilación mecánica no invasiva, CNAF = cánulas nasales de alto flujo.

mayor cantidad de citocinas inflamatorias que incluyen metabolitos derivados del ácido araquidónico e interleucinas, activación del complemento, especies reactivas de oxígeno y proteasas, así como un aumento en la acción de factores protrombóticos que pueden generar trombosis de los capilares pulmonares.

Los mecanismos de hipoxemia implicados en el SDRA son múltiples: disminución de la difusión de oxígeno, hipovenitilación, incremento en los cortocircuitos y alteración de la ventilación/perfusión (V/Q). Clínicamente el SDRA se manifiesta por disnea, taquipnea y aumento de la carga en los músculos respiratorios; los estudios de gases arteriales muestran una disminución de la PaO₂, una disminución de la saturación parcial de oxígeno arterial (SpO₂) y un aumento de la presión parcial de dióxido de carbono (PaCO₂). En mecánica ventilatoria hay una disminución importante de la distensibilidad pulmonar estática (Cst).

Existen grandes áreas de colapso alveolar que predominan en las regiones pulmonares dependientes de la gravedad (posterior y basal) y que son más ricas en capilares, por lo que los cambios en la posición corporal generan modificaciones en la mecánica ventilatoria y el intercambio gaseoso. La posición supina no beneficia la mecánica ventilatoria debido al peso del corazón, la pared anterior del tórax y el abdomen que recae sobre las áreas pulmonares dependientes de la gravedad, disminuyendo la Cst y la capacidad residual funcional (CRF), lo que predispone a la formación de atelectasias y shunts que contribuyen a la hipoxemia y la hipovenitilación alveolar.³ Por otro lado, al colocar a un paciente en posición prona, el peso del corazón, la pared anterior de la caja torácica y el abdomen cae sobre la cama, lo cual libera la presión ejercida sobre los alvéolos dependientes y provoca una rápida mejora de la ventilación. En la mayoría de los casos, debido al aumento de la CRF y del volumen corriente —esto por incremento en la presión transpulmonar—, también se observa una disminución de los cortocircuitos y áreas de atelectasias.

La mejora de la mecánica ventilatoria no es la única ventaja observada en PP en pacientes no intubados.

En el SDRA hay un desreclutamiento capilar debido a microtrombosis y colapso de la vasculatura pulmonar debido a la redistribución mediada por hipoxemia que disminuye la perfusión. Esto ocurre, de manera predominante, en áreas con poca ventilación, lo cual genera un fuerte impacto en el intercambio de gases. La PP favorece una ventilación más homogénea, lo que mejora la oxigenación y favorece el reclutamiento capilar, beneficiando significativamente a la V/Q.

EVIDENCIA DE DECÚBITO PRONO EN PACIENTES NO INTUBADOS CON SDRA

Se ha demostrado que la PP reduce la mortalidad en pacientes con SDRA bajo VMI;⁴ sin embargo, todavía no hay pruebas sólidas de que esto ocurra en pacientes no intubados. Existen algunos estudios realizados en las últimas dos décadas que demuestran mejoría en la oxigenación en pacientes con insuficiencia respiratoria hipoxémica cuando se coloca en PP; no obstante, la investigación sobre este tema creció exponencialmente el año pasado durante la pandemia de COVID-19.

La posición prona en pacientes despertos, no intubados con insuficiencia respiratoria aguda hipoxémica resulta en una mejor oxigenación, esto es demostrado por un aumento de PaO₂ y SpO₂ y PaO₂/fracción de oxígeno inspirado (PaO₂/FiO₂), el pH aumenta debido a una disminución en el nivel de PaCO₂, y también se observa una disminución de la frecuencia respiratoria y del trabajo respiratorio. La PP no se asocia con deterioro hemodinámico.⁵ Además, se ha demostrado que la PP combinada con ventilación no invasiva (VNI) o cánula nasal de alto flujo (HFNC) en pacientes con síndrome de distrés respiratorio agudo (SDRA) de moderada a grave es segura y eficaz y puede prevenir la intubación.^{6,7} Una ventaja más de la PP sin intubación es que permite al paciente interactuar con la familia durante la hospitalización, favoreciendo la humanización en la asistencia sanitaria.⁸

Debido a la pandemia de COVID-19 y a la alta demanda mundial de asistencia respiratoria, la PP en pacientes despertos no intubados se ha vuelto popular en China y el interés clínico ha aumentado rápidamente en

Tabla 3: Pasos a seguir tras cambios de posición (prona-supino, supino-prona).

| |
|--|
| Durante el cambio de posición a prona |
| Asistir al paciente: explicar el procedimiento ventajas y beneficios y ayudar al paciente en los cambios de posición |
| Terapia de oxígeno: garantizar un dispositivo de oxígeno adecuado y bien colocado |
| Monitoreo de oximetría de pulso continua |
| Ayudar al paciente en los cambios de posición |
| La posición en Trendelenburg inversa puede ser más confortable |
| Monitorizar la frecuencia respiratoria y saturación de oxígeno continuas |

Tabla 4: Niveles y tiempos de monitoreo durante posición prona y cambios de posición.

| Monitoreo durante la posición prona | |
|---|---|
| A los 15 minutos | Descartar intolerancia a la posición y desaturación |
| Si hay desaturación | Mediciones seriadas de iROX ($\text{SaO}_2/\text{FiO}_2/\text{FR}$) Verificar desconexión del dispositivo, si persiste incrementar el aporte de oxígeno o escalar el tipo de soporte respiratorio (VMNi, CNAF) |
| Si el paciente tiene intolerancia | Cambiar a posición supino |
| Si el paciente tiene adecuada tolerancia y saturación 92% | Aconsejar permanecer en PP dos a cuatro horas o el mayor tiempo posible que tolere más de 3 episodios al día |
| Monitorizar desaturación cada 15 minutos de los cambios de posición | |

VMNi = ventilación mecánica no invasiva, CNAF = cánulas nasales de alto flujo.

América y Europa. Se ha informado que una estrategia temprana que combina la PP junto con la ventilación no invasiva (VNI) o la cánula nasal de alto flujo (HFNC) se asocia con una menor intubación y mortalidad⁹ y una mejor oxigenación, y puede reducir la tasa de intubación y mortalidad en comparación con pacientes a quienes no se les administró esta terapia.¹⁰⁻¹² Sin embargo, un estudio de cohorte observacional prospectivo no encontró beneficios en cuanto a la reducción de la tasa de intubación.¹³

CONSIDERACIONES PRÁCTICAS PARA LA POSICIÓN PRONA EN PACIENTES NO INTUBADOS CON INSUFICIENCIA RESPIRATORIA

Debido a la gran demanda de atención médica por COVID-19, es conveniente incentivar a todos los pacientes con insuficiencia respiratoria: $\text{SpO}_2 < 92\text{-}94\%$ y $\text{FR} > 22\text{-}28$ respiraciones por minuto, a practicar la posición prona, ya que es una maniobra gratuita y de bajo riesgo que requiere una asistencia mínima para realizarse. La seguridad y eficacia de la PP ha sido demostrada en pacientes no intubados, por lo que se puede realizar de forma segura en todas las áreas de atención, incluyendo urgencias, hospitalización y UCI.

Los pacientes que reciben oxígeno suplementario a través de cánulas nasales, máscara de oxígeno, HFNC y VNI pueden colocarse por ellos mismos en PP de manera segura según su tolerancia y comodidad. Se debe considerar que algunos grupos de pacientes más vulnerables (ancianos, obesos, etcétera) pueden requerir ayuda para posicionarse adecuadamente en el PP. Los pacientes deben ser conscientes del procedimiento, estar despiertos, cooperar, poder comunicarse por sí mismos y movilizarse con una asistencia mínima. La duración recomendada de la PP en pacientes no intubados no está clara, pero se puede establecer de acuerdo con la tolerancia del paciente durante un mínimo de dos horas cada 12 horas o hasta 16 horas al día y se pueden probar posiciones alternas, como lateral y semiprona, si el paciente no puede doblarse completamente¹⁴ (*Figura 1 A y B*).

Tabla 5: Criterios para suspender la terapéutica de posición prona.

| |
|--|
| Cuándo parar la posición prona |
| En caso de criterios de SDRA grave: $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 100$ o $\text{SaFi} < 190$ |
| $\text{iROX} < 2.8$ a las dos horas y/o < 3.4 a las seis horas, sugieren pobre respuesta y requerimiento inmediato de intubación |
| En caso de éxito definido como saturación de oxígeno mayor a 92% por más de dos horas, con oxígeno menor a 4 L/minuto |

Las contraindicaciones propuestas para iniciar la PP en pacientes no intubados incluyen: pacientes que requieren intubación inmediata a consideración de un experto, compromiso de las vías respiratorias, fatiga respiratoria, falta de cooperación del paciente, deterioro neurológico, inestabilidad hemodinámica, inestabilidad espinal, inestabilidad pélvica, traumatismo torácico, cirugía abdominal reciente y embarazo en el tercer trimestre. Algunas de estas contraindicaciones pueden ser relativas; sin embargo, se debe tener en cuenta el riesgo de complicaciones (*Tablas 2 a 5*).

CONCLUSIÓN

La PP en pacientes despiertos no intubados con insuficiencia respiratoria es una estrategia ventilatoria basada en la fisiología que mejora la oxigenación y es probable que en algunos casos seleccionados pueda disminuir la necesidad de intubación.¹⁵ Es una intervención que bien realizada por equipos con adecuado entrenamiento implica un riesgo mínimo, que no requiere de nuevos recursos técnicos o materiales. En la actualidad, es una terapia que se está probando en protocolos de investigación como parte del tratamiento de COVID-19.^{14,16}

REFERENCIAS

1. Apigo M. Development of a work of breathing scale and monitoring need of intubation in COVID-19 pneumonia. *Crit Care*. 2020;24:477. Available in: <https://doi.org/10.1186/s13054-020-03176-y>.
2. Valter C. Response to the prone position in spontaneously breathing patients with hypoxic respiratory failure. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2003;47(4):416-418. Available in: <https://doi.org/10.1034/j.1399-6576.2003.00088.x>.

3. Bower G. Protocol for awake prone positioning in COVID-19 patients: to do it earlier, easier, and longer. *Crit Care*. 2020;24(1):371. Available in: <https://doi.org/10.1186/s13054-020-03096-x>.
4. Guérin C. Prone positioning acute respiratory distress syndrome patients. *Ann Transl Med*. 2017;5(14):289. Available in: <https://doi:10.21037/atm.2017.06.63>.
5. Scaravilli V. Prone positioning improves oxygenation in spontaneously breathing nonintubated patients with hypoxicemic acute respiratory failure: a retrospective study. *J Crit Care*. 2015;30(6):1390-1394. Available in: <https://doi.org/10.1016/j.jcrc.2015.07.008>.
6. Ding L. Efficacy and safety of early prone positioning combined with HFNC or NIV in moderate to severe ARDS: a multi-center prospective cohort study. *Crit Care*. 2020;24(1):28. Available in: <https://doi.org/10.1186/s13054-020-2738-5>.
7. Pérez-Nieto OR. Prone positioning combined with high-flow nasal cannula in severe noninfectious ARDS. *Crit Care*. 2020;24(1):114. Available in: <https://doi.org/10.1186/s13054-020-2821-y>.
8. Slessarev M. Patient self-proning with high-flow nasal cannula improves oxygenation in COVID-19 pneumonia. *Can J Anaesth*. 2020;67(9):1288-1290. Available in: <https://doi.org/10.1007/s12630-020-01661-0>.
9. Sun Q. Lower mortality of COVID-19 by early recognition and intervention: experience from Jiangsu province. *Ann Intensive Care*. 2020;10(1):33. Available in: <https://doi.org/10.1186/s13613-020-00650-2>.
10. Caputo N. Early self-proning in awake, non-intubated patients in the emergency department: a single ED's experience during the COVID-19 pandemic. *Academic emergency medicine. Academic Emergency Medicine*. 2020;27(5):375-378. Available in: <https://doi.org/10.1111/acem.13994>.
11. Jagan N. The POSITIONED study: prone positioning in nonventilated coronavirus disease 2019 patients. A retrospective analysis. *Crit Care Explor*. 2020;2(10):e0229. Available in: <https://doi.org/10.1097/CCE.0000000000000229>.
12. Thompson A. Prone positioning in awake, nonintubated patients with COVID-19 hypoxicemic respiratory failure. *JAMA Intern Med*. 2020;e203030. Advance online publication. Available in: <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2020.3030>.
13. Ferrando C. Awake prone positioning does not reduce the risk of intubation in COVID-19 treated with high-flow nasal oxygen therapy: a multicenter, adjusted cohort study. *Crit Care*. 2020;24:597. Available in: <https://doi.org/10.1186/s13054-020-03314-6>.
14. Sodhi K. Awake proning: awake proning: current evidence and practical considerations. *Indian J Crit Care Med*. 2020;24(12):1236-1241. doi: 10.5005/jp-journals-10071-23684. Available in: doi: <https://dx.doi.org/10.5005%2Fjp-journals-10071-23684>.
15. Sryma P. Reinventing the wheel in ARDS: awake proning in COVID-19. *Archivos de Bronconeumología*. 2020;56(11):747-749. Available in: <https://doi.org/10.1016/j.arbres.2020.06.002>.
16. Perez-Nieto OR, Escarraman-Martinez D, Guerrero-Gutierrez MA, et al. Awake prone positioning and oxygen therapy in patients with COVID-19: The APRONOX study. *medRxiv*. 2021.01.27.21250631; Available in: <https://doi.org/10.1101/2021.01.27.21250631>.

Correspondencia:**Ernesto Deloya-Tomas****E-mail:** deloyajmr@hotmail.com



La revista **Medicina Crítica (Med Crit)** publica artículos de investigación, de revisión, casos clínicos, imágenes en medicina y cartas relacionadas con la Medicina Crítica en México y en el extranjero.

Los manuscritos deben de prepararse de acuerdo con los **Requerimientos Uniformes para el Envío de Manuscritos a Revistas Biomédicas (Formato Vancouver)** desarrollados por el Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas (ICMJE) que ha sido aceptado por más de 500 editores. La versión actualizada se encuentra disponible en: www.ICMJE.org.

El envío del manuscrito implica que éste es un trabajo que no ha sido publicado (excepto en forma de resumen) y que no será enviado simultáneamente a otra revista. Los manuscritos enviados serán propiedad del Colegio Mexicano de Medicina Crítica, A.C. y no podrán ser publicados (parcial o totalmente) en ninguna otra parte sin el consentimiento del Editor. Todos los manuscritos deberán de enviarse en versión electrónica y las figuras que formen parte del mismo a la siguiente dirección electrónica: <https://revision.medigraphic.com/RevisionMedCri>.

Los conceptos vertidos en los trabajos son de la exclusiva responsabilidad de los autores, y no reflejan necesariamente el punto de vista de los editores de la revista.

PRESENTACIÓN GENERAL

Todos los artículos se escribirán en español, según las normas de la Real Academia de la Lengua, con términos científicos y técnicos de aceptación general, uso común y base gramatical correcta. Además, deberán enviarse en forma electrónica el manuscrito y las figuras que forman parte del mismo. Cuando se utilicen abreviaturas no convencionales, debe indicarse entre paréntesis la abreviatura, cuando el término completo que se desea abbreviar, aparezca por primera vez. Salvo en casos excepcionales, la extensión del artículo no será mayor a 12 cuartillas (sin incluir la bibliografía).

COMPONENTES DEL ESCRITO MÉDICO. TRABAJOS DE INVESTIGACIÓN

La revista Medicina Crítica recomienda a los autores que envíen trabajos para publicarse e incluyan los siguientes capítulos:

1. Página del título (hoja frontal). Primera página.
2. Título corto (para las cornisas). Segunda página.
3. Patrocinios y conflicto de intereses. Tercera página.
4. Resumen en español. Cuarta página.
5. Resumen en inglés. Quinta página.
6. Resumen en portugués. Quinta página.
7. Texto. Sexta página en adelante.
 - a) Introducción.
 - b) Materiales (pacientes) y métodos.
 - c) Resultados
 - d) Discusión y conclusiones
8. Bibliografía.
9. Leyendas de las figuras.
10. Transferencia de los derechos de autor.
11. Copia firmada de aceptación por el Comité de Ética en Investigación.
12. Figuras.

El inicio de cada uno de los capítulos señalados anteriormente, deberá hacerse en hojas por separado para facilitar la impresión del artículo.

PREPARACIÓN DE LOS MANUSCRITOS

Todos los trabajos recibidos deberán contener todas las secciones enlistadas anteriormente y mantener el orden en que están anotadas. Para facilitar a los autores la elaboración del manuscrito, se anexa un formato que sirve de guía para el desarrollo del trabajo, no se aceptarán otros formatos, como tesis, protocolo, etc. A continuación, describimos el contenido de los capítulos.

Página del Título

Título. Límite 120 caracteres, escríbalo en español y en seguida en inglés. No utilice abreviaturas. El título del trabajo debe ser breve, claro y preciso.

Autores. Incluye a todos los autores (máximo seis). Escriba primero el nombre, seguido de los apellidos paterno y materno. Anote a continuación el nombre del departamento y de la institución donde se efectuó el trabajo.

Correspondencia. Anote nombre, dirección, teléfono y correo electrónico.

Título corto

En esta hoja se anotará el título abreviado para las cornisas, no deberá exceder de 45 golpes de máquina.

Agradecimientos y/o patrocinios

Se anotarán únicamente patrocinios (si los hubiera) en forma sucinta.

Conflictos de intereses

Todos los artículos enviados a la Revista deben incluir declaratoria completa de todas las relaciones que pudieran ser vistas como potencial conflicto de intereses. Si no hay conflicto de intereses, los autores deben declararlo.

Resúmenes

Límite. 200 palabras. Todos los resúmenes deben estar estructurados (excepto los trabajos de revisión) de acuerdo con el formato que se incluye posteriormente. Al elaborar el resumen, no cite referencias. Efectúe los resúmenes en español e inglés. Escriba al final del resumen las palabras clave (tres a diez).

Texto

Inicie el texto a partir de la sexta hoja con la introducción. **Comience cada sección subsecuente con una hoja nueva.** Describa las guías éticas seguidas para los estudios realizados en humanos y animales. Cite la aprobación de los comités institucionales de investigación y ética. Identifique con precisión todos los fármacos y substancias químicas utilizadas, incluyendo nombres genéricos, posologías y vías de administración. No dé nombres de pacientes, ni iniciales, ni número de expediente del hospital. Identifique los métodos, equipo (nombre de fabricante) y procedimientos. Proporcione referencias bibliográficas de los métodos establecidos. Describa en detalle los métodos nuevos o que han sido modificados substancialmente. Describa los procedimientos estadísticos empleados. Presente los resultados en secuencia lógica; las tablas de ilustraciones deben concordar con el texto. Al efectuar la discusión, enfatice los aspectos nuevos y rele-

vantes del estudio y las conclusiones que se deriven del mismo. Se recomienda no hacer uso excesivo de abreviaturas para no dificultar la lectura y comprensión del trabajo.

COMPONENTES DEL ESCRITO MÉDICO REPORTE DE CASOS CLÍNICOS

El reporte de casos en *Medicina Crítica* está pensado para describir aspectos inusuales de casos complejos, o bien, patologías poco frecuentes; de igual forma, se podrán aceptar descripciones de nuevas entidades, mecanismos fisiopatológicos distintos o presentaciones tempranas o avanzadas de diversos estados patológicos que tengan que ver con el enfermo en estado crítico. Sólo se aceptarán sometimientos que sean únicos y novedosos y que no se hayan publicado previamente. Los autores deberán intentar proporcionar a través de su escrito una nueva visión de los aspectos abordados en el artículo y que sea de utilidad para la comunidad de médicos intensivistas.

La extensión del resumen del caso deberá ser de alrededor de 150 palabras, con un formato narrativo, mientras que la extensión del texto completo no deberá exceder 750 palabras para un caso único y un poco más si es una serie pequeña de casos. Se deberá incluir un máximo de alrededor de 20 citas bibliográficas.

El formato sugerido es de tipo estructurado, que incluya una breve introducción, seguida de la descripción del caso y una discusión en la que se problematice el punto central del reporte de caso. Se podrá acompañar de algunas figuras, tanto fotografías (dos) como estudios radiológicos (tres) o de ultrasonido. Un segundo formato sugerido para pequeñas series de casos sería el de introducción, material y métodos y resultados, finalizando con lo ya referido en cuanto a discusión.

Es importante agregar que es requisito indispensable para la publicación incluir el permiso escrito del paciente, o en caso de menores de edad o pacientes sin capacidad de decisión, de sus representantes legales.

Referencias

Cite las referencias de acuerdo con el orden de aparición en el texto, utilizando números arábigos entre paréntesis. Las comunicaciones personales y datos aún no publicados, citelos directamente en el texto; **no los numere ni los incluya en la lista de referencias**. Mencione todos los autores cuando sean seis o menos, si exceden este número se incluirán únicamente a los tres primeros y se agregará la frase *et al.* Las abreviaturas de las publicaciones deben ser las oficiales y deben estar de acuerdo con las utilizadas en el *Index Medicus*. El número de referencias bibliográficas nunca será mayor de 30 por artículo, incluyendo los trabajos de revisión, y se escribirán en el idioma original.

a) Las referencias seguirán la redacción de los ejemplos que siguen a continuación. Cuando se trate de una revista:

Brayman KL, Vianello A, Morel PH, Payne WD, Sutherland DER. The organ donor. *Crit Care Clin* 1990;6:821-39.

b) Si se toma como referencia un libro, en el que el autor sea el editor (s) se redactará la cita de la manera siguiente:

Tobin MJ, editor. *Principles and Practice of Mechanical Ventilation*. 1^a ed. New York: McGraw-Hill; 1994.

c) Para los artículos citados de un libro:

Ramos EL, Tiney NL, Ravenscraft MD. Clinical aspects of renal transplantation. Brenner BM, Rector FC, editores. *The Kidney*. 4^a ed. Philadelphia: WB Saunders; 1991. p. 2361-407.

Se recomienda a los autores consultar los requisitos aceptados internacionalmente (**formato Vancouver**), antes de redactar las referencias.

Ilustraciones

Todas las ilustraciones aparecerán designadas como figuras para todo el material gráfico: diagramas, dibujos, esquemas, gráficas, fotografías (de pacientes, piezas anatómicas, radiografías, electrocardiogramas, ecocardiogramas, ultrasonografías, etc) **no debiendo exceder de seis**. Se numerarán con caracteres arábigos por orden de aparición. Los cuadros se rotularán progresivamente con números arábigos por orden de aparición. Las gráficas, dibujos y otras ilustraciones deben dibujarse profesionalmente. Se evitarán los contrastes excesivos y serán de buena calidad. Las fotografías en las que aparecen pacientes identificables, deberán acompañarse del permiso escrito para publicación otorgado por el paciente. De no contar con este permiso, una parte del rostro de los pacientes deberá ser tapada sobre la fotografía.

Otros trabajos

La extensión de los trabajos de revisión será igual a los de investigación, pero con formato de texto libre y resúmenes escritos a renglón seguido y sin apartados.

Registre todos sus escritos en:

<https://revision.medigraphic.com/RevisionMedCri/>

Bibliotecas e índices en Internet en los que ha sido registrada la revista Medicina Crítica

Medigraphic, literatura biomédica
<http://www.medigraphic.org.mx>

Biblioteca de la Universidad de Regensburg, Alemania
<http://www.bibliothek.uni-regensburg.de/ezeit/fl.phtml?notation=WW-YZ&bibid=ZBMED&colors=3&frames=&toc=&ssg=>

Biblioteca de la Universidad Federal de São Paulo, Brasil
<http://www.unifesp.br/dis/bibliotecas/revistas.htm>

Biblioteca del Instituto de Investigaciones Biomédicas, UNAM
http://www.revbiomedicas.unam.mx/_biblioteca/revistas.html

Universidad de Laussane, Suiza
<http://www2.unil.ch/perunil/>

Biblioteca de la Universidad Norte de Paraná, Brasil
http://www.unopar.br/bibli01/biologicas_periodicos.htm

Infodoctor sitio de las Sociedades Médicas Españolas
<http://www.infodoctor.org/revis.htm>

LATINDEX. Sistema Regional de Información en Línea para Revistas Científicas de América Latina, el Caribe, España y Portugal
<http://www.latindex.org/>

Biblioteca Virtual en Salud (BVS, Brasil)
<http://portal.revistas.bvs.br>

Biblioteca del Instituto de Biotecnología UNAM.
<http://www.biblioteca.ibt.unam.mx/revistas.php>

Asociación Italiana de Bibliotecas (AIB)
<http://www.aib.it/aib/commiss/cnur/peb/peba.htm3>

Biblioteca Médica Estatal del Ministerio de Patrimonio y Cultura, Italia
<http://bms.beniculturali.it/ejnlis/index.php>

Fundación Ginebrina para la Formación y la Investigación Médica, Suiza
http://www.gfmer.ch/Medical_journals/Revistas_medicas_acceso_libre.htm

PERIODICA (índice de Revistas Latinoamericanas en Ciencias) UNAM
<http://biblat.unam.mx>

Google Académico
<http://scholar.google.com.mx/>

Wissenschaftszentrum Berlin für Sozialforschung, Berlin WZB
<http://www.wzb.eu/de/bibliothek/bestand-recherche/elektron-zeitschriften>

Virtuelle Bibliothek Universität des Saarlandes, German
<http://www.sulb.uni-saarland.de/de/suchen/zeitschriften/fachspezifische-suche-in-ezb/?libconnect%5Bsubject%5D=23>

Biblioteca electrónica de la Universidad de Heidelberg, Alemania
<http://rzblx1.uni-regensburg.de/ezeit/search.phtml?bibid=UBHE&colors=3&lang=de>

Biblioteca de la Universidad de Bielefeld, Alemania
https://www.digibib.net/jumpto?D_SERVICE=TEMPLATE&D_SUBSERVICE=EBZ_BROWSE&DP_COLORS=7&DP_BIBID=UBBIE&DP_PAGE=search&LOCATION=361

Mercyhurst University. Hammermill Library. Erie, Pennsylvania
<http://services.trueserials.com/CJDB/MERCYHURST/browse>

Memorial University of Newfoundland, Canada
http://www.library.mun.ca/copyright/index_new.php?showAll=1&page=1

Yeungnam University College of Medicine Medical Library, Korea
http://medlib.yu.ac.kr/journal/subdb1.asp?table=totdb&Str=%B1%E2%C5%B8&Field=ncbi_sub

Research Institute of Molecular Pathology (IMP)/Institute of Molecular Biotechnology (IMBA) Electronic Journals Library, Viena, Austria
http://cores.imp.ac.at/max-perutz-library/journals/details/?tx_ezbfe_pi3%5Bjournal_id%5D=15592&cHash=7cf76e3aaaf6ef01cfea8b8ed3183cc33

SciELO
<http://www.scielo.org.mx/>



**Convocatoria
Trabajos Libres Presentación
Oral y/o Carteles 2021
XLVIII Congreso Anual
Centro Internacional
de Congresos de Yucatán
Noviembre 8 al 13, 2021**

Bases para el envío del resumen

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 5**). Escribir primero el 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.meditgraphic.com/comme>

El médico encargado de presentar el trabajo libre (oral o póster) deberá estar inscrito en el Congreso Anual.

Los autores de trabajos aceptados, que no los presenten durante el Congreso Anual, no obtendrán sus constancias o diplomas, ya que éstos se entregarán al término de la discusión y podrán poner en riesgo la futura aceptación de sus trabajos libres en las actividades científicas del COMMEC. En caso de que ya tenga un registro previo, deberá usar los mismos datos de usuario y contraseña para no duplicar registros.

La recepción de los trabajos queda abierta a partir de la aparición de la presente convocatoria y se cerrará a las 11:59 horas del día 09 de octubre del año en curso, sin prórroga alguna y sin excepciones.



xbtc



Sede:
Centro Internacional de
Congresos de Yucatán

XLVIII

Congreso Anual del
Colegio Mexicano
de **Medicina Crítica**

*"Juntos, unidos
y fortalecidos
por un futuro
innovador"*

Del 8 al 13 de Noviembre de 2021