

MEDICINA CRÍTICA

COLEGIO MEXICANO DE MEDICINA CRÍTICA, A.C.



COMMEC
Colegio Mexicano
de Medicina Crítica, A.C.

30 DE JUNIO 2022 VOLUMEN 36, NÚMERO 4

EDITORIAL

Trombosis asociada a cáncer (TrAC). Nuevas evidencias

TEMAS DE INVESTIGACIÓN

Decúbito prono prolongado: una estrategia no ventilatoria en neumonía grave por SARS-CoV-2

Efecto del óxido nítrico inhalado en la mecánica ventilatoria y oxigenación de pacientes con hipoxemia grave refractaria a prono prolongado y bloqueo neuromuscular secundario a infección por SARS-CoV-2

Poder mecánico como predictor de mortalidad en los pacientes con diagnóstico de neumonía por SARS-CoV-2 que recibieron ventilación mecánica invasiva

Prevalencia, factores de riesgo y desenlace de *delirium* en la Unidad de Cuidados Intensivos del Hospital Ángeles del Carmen

Relación de la presión de distensión pulmonar con la mortalidad en pacientes bajo ventilación mecánica con COVID-19

Papel del ultrasonido pulmonar en la clasificación por fenotipos del SDRA por COVID-19

TEMAS DE REVISIÓN

Interpretación gasométrica avanzada en el paciente crítico

Lesión pulmonar autoinflingida por el paciente en la Unidad de Cuidados Intensivos

CASO CLÍNICO

Coccidioomicosis en paciente con COVID-19. Reporte de caso en la Unidad de Terapia Intensiva



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 (AIR) · Google Académico · SciELO

Convocatoria Premio Académico «Dr. Mario Shapiro» 2022 XLIX Congreso Anual COMMEC Expo Guadalajara Octubre 10 al 15, 2022



Los trabajos de investigación participantes se premiarán de la siguiente manera:

Primer lugar: Diploma, \$40,000 (cuarenta mil pesos, 00/100 M.N.) y publicación expedita en Medicina Crítica.

Segundo lugar: Diploma, \$30,000 (treinta mil pesos, 00/100 M.N.) y publicación expedita en Medicina Crítica.

Tercer lugar: Diploma, \$20,000 (veinte 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 con los lineamientos establecidos.

PRESENTACIÓN GENERAL

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

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 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.*

* Todos estos documentos deberán ir en un sólo archivo de PDF.

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 **3 de octubre del 2022** 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 XLIX Congreso del Colegio Mexicano de Medicina Crítica, A.C., el cual se celebrará del 10 al 15 de octubre 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 23:59 horas del día 2 de septiembre del año en curso, sin prórroga alguna y sin excepciones.

Los trabajos deberán presentarse en el formato que se indique (póster, video póster, oral) con una duración de 10 minutos en la fecha, lugar y hora indicados, así como con las especificaciones señaladas. Los resultados serán publicados en la página del Congreso el 3 de octubre, 2022.

MEDICINA CRÍTICA

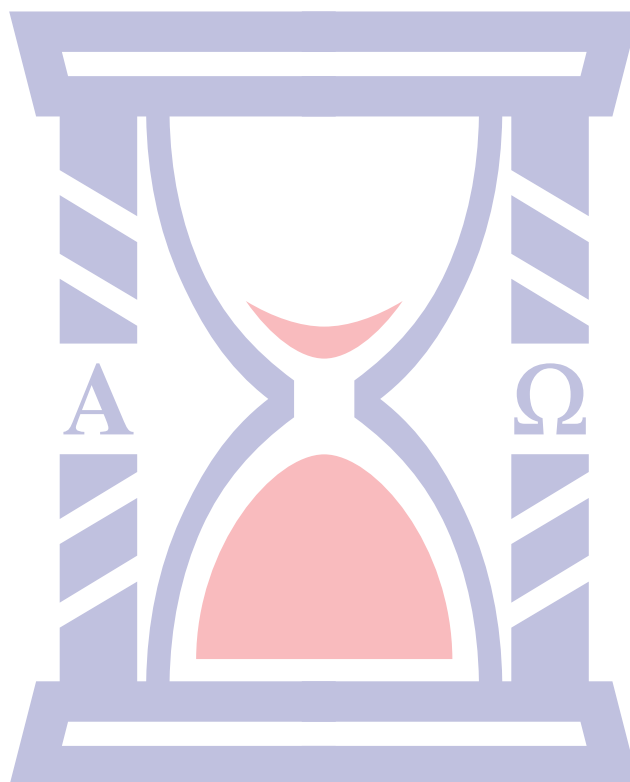
COLEGIO MEXICANO DE MEDICINA CRÍTICA, A.C.



COMMEC
Colegio Mexicano
de Medicina Crítica, A.C.

30 DE JUNIO 2022

VOLUMEN 36, NÚMERO 4



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 Laussane, 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. Héctor Javier Alfaro Rodríguez
Dr. Pablo Álvarez Maldonado
Dr. Ángel Carlos Bassols Ricardez
Dra. Yazmín Fabiola Borquez López
Acad. Dr. Jesús Carlos Briones Garduño
Dr. Ricardo Campos Cerda
Dra. Reyna Carbajal Serrano
Acad. Dr. Raúl Carrillo Esper
Dr. Guillermo Castorena Arellano
Dr. Ulises Wilfrido Cerón Díaz
Dra. María Chacón Gómez
Dr. Carlos Eduardo Chávez Pérez
Dr. César Cruz Lozano
Dra. Vanessa Fuchs Tarlovsky
Dra. Guadalupe Gómez García
Dra. Ma. Natalia Gómez González
Dra. Yazmín Guillén Dolores
Dra. Carmen M. Hernández Cárdenas
Dr. José Antonio Hernández Pacheco
Dra. Braulia Aurelia Martínez Díaz

Dr. Jesús Martínez Sánchez
Dr. Ricardo Martínez Zubieta
Dr. Julio César Mijangos Méndez
Dr. Enrique Monares Zepeda
Dr. Marco Antonio Montes de Oca Sandoval
Dra. María del Rosario Muñoz Ramírez
Dr. Miguel Ángel Nares Tórices
Dr. Víctor Manuel Sánchez Nava
Dr. Paul Palacios Moguel
Dr. Axel Pedraza Montenegro
Dr. César Alejandro Rojas Gómez
Dra. Cecilia Rodríguez Zárate
Dra. Andrea Rugerio Cabrera
Dr. Giovanni Sanabria Trujillo
Dr. Jorge R. Sánchez Medina
Dr. Raúl Soriano Orozco
Dr. Otoniel Toledo Salinas
Dr. Juan Pablo Vázquez Mathieu
Dr. Armando Vázquez Rangel
Dr. Jesús Zúñiga Sedano

Comité Internacional

Dr. Jhon Jairo Botello Jaimes (Colombia)



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/Membresías

Comisión de Filiales

La Revista **Medicina Crítica** es una publicación que consta de ocho 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

194 **Trombosis asociada a cáncer (TrAC). Nuevas evidencias**

Cancer associated thrombosis (CAT). New evidence

Trombose associada ao câncer (TrAC). Nova evidência

José Javier Elizalde-González

TEMAS DE INVESTIGACIÓN / RESEARCH WORKS / OS TEMAS DE INVESTIGAÇÃO

197 **Decúbito prono prolongado: una estrategia no ventilatoria en neumonía grave por SARS-CoV-2**

Prone position: a non-ventilatory strategy in patients with severe pneumonia due to SARS-CoV-2

Posição prona prolongada: uma estratégia não ventilatória em pneumonia grave devido a SARS-CoV-2

Irvin Jair Vargas García, Jesús Salvador Sánchez Díaz,
Karla Gabriela Peniche Moguel, Eduardo Alberto González Escudero,
Víctor Daniel García García, María Verónica Calyeca Sánchez

202 **Efecto del óxido nítrico inhalado en la mecánica ventilatoria y oxigenación de pacientes con hipoxemia grave refractaria a prono prolongado y bloqueo neuromuscular secundario a infección por SARS-CoV-2**

Effect of inhaled nitric oxide on ventilatory mechanics and oxygenation of patients with severe hypoxemia refractory to prolonged prone and neuromuscular blockade secondary to SARS-CoV-2

Efeito do óxido nítrico inalado na mecânica ventilatória e oxigenação de pacientes com hipoxemia grave refratária a pronação prolongada e bloqueio neuromuscular secundário à infecção por SARS-CoV-2

Alejandro Castro Serrano, Armando Sánchez Calzada,
Janet Silvia Aguirre Sánchez, Rodrigo Chaires Gutiérrez,
Nancy Hernández Sánchez

210 **Poder mecánico como predictor de mortalidad en los pacientes con diagnóstico de neumonía por SARS-CoV-2 que recibieron ventilación mecánica invasiva**

Mechanical power as a predictor of mortality in patients diagnosed with SARS-CoV-2 pneumonia who received invasive mechanical ventilation

Potência mecânica como preditor de mortalidade em pacientes diagnosticados com pneumonia por SARS-CoV-2 que receberam ventilação mecânica invasiva

Luis Mario Avendaño González, Luis Ángel Moran Nares,
Jorge Samuel Cortes Roman, Juan Marcelo Huanca Pacaje,
Miguel Martín Alejandro Guizar, Abisai Cortes Guillen

215 Prevalencia, factores de riesgo y desenlace de *delirium* en la Unidad de Cuidados Intensivos del Hospital Ángeles del Carmen

Delirium prevalence, risk factors and outcome in the Intensive Care Unit at Hospital Ángeles del Carmen

Prevalência, fatores de risco e resultados do delirium na Unidade de Cuidados Intensivos Hospital Ángeles del Carmen

Juan Carlos Corona Meléndez, Héctor Iñiguez Padilla, Eloy Medina Ruíz

223 Relación de la presión de distensión pulmonar con la mortalidad en pacientes bajo ventilación mecánica con COVID-19

Relationship of lung distention pressure with mortality in patients under mechanical ventilation with COVID-19

Relação da pressão de distensão pulmonar com a mortalidade em pacientes sob ventilação mecânica com COVID-19

Franklin Ríos Jaimes, Susana Soriano Ramos, Enrique Villarreal Ríos

228 Papel del ultrasonido pulmonar en la clasificación por fenotipos del SDRA por COVID-19

Role of lung ultrasound in the classification by phenotypes of ARDS by COVID-19

Papel da ultrassonografia pulmonar na classificação por fenótipos da SDRA por COVID-19

Fabrizio Ortiz Larios, Yessica García Salas, José David Torres Adalid, Miguel Ibarra Estrada

TEMAS DE REVISIÓN / SYSTEMATIC REVIEWS / REVISÃO DO TÓPICOS

235 Interpretación gasométrica avanzada en el paciente crítico

Advanced gasometric interpretation in critical patient

Interpretação gasométrica avançada no paciente crítico

Marco Antonio Toquiantzi Arzola, Monserrat Ramírez Bartolo, Israel Aguilar Cózatl, Daniel Canaán Pérez, Francisco Javier Juárez Bernardino, Elías Bernardo Pezzat Said

240 Lesión pulmonar autoinflingida por el paciente en la Unidad de Cuidados Intensivos

Patient Self-Inflicted Lung Injury (P-SILI) in the Intensive Care Unit

Lesão pulmonar auto-infligida pelo paciente na Unidade de Cuidados Intensivos

Hugo Eduardo Guerrero Topete, Sandra Luz Rosales López, Marisol Contreras Chávez, Carlos Eduardo Rodríguez Cázares, María Natalia Gómez González

CASO CLÍNICO / CLINICAL CASE / CASO CLÍNICO

249 Coccidioidomycosis en paciente con COVID-19. Reporte de caso en la Unidad de Terapia Intensiva

Coccidioidomycosis in a COVID-19 patient. A case report in the Intensive Care Unit

Coccidioidomycose em paciente com COVID-19. Relato de um caso em Unidade de Terapia Intensiva

Kenia Armenta Sánchez, Daniel Pacheco Ambriz



Cancer associated thrombosis (CAT). New evidence

Trombosis asociada a cáncer (TrAC). Nuevas evidencias

Trombose associada ao câncer (TrAC). Nova evidência

José Javier Elizalde-González*

For years, cancer has shown a systematic increase in frequency all over the world, international data show that from 1998 to 2012, incidence trends for all cancers (excluding nonmelanoma skin cancer) have increased in most countries across all age groups, with the greatest increase observed in adults aged > 75 years old in Ecuador with an average annual percentage change (AAPC) = +3%. Colorectal cancer incidence rates increased in most countries, across all age groups. Lung cancer rates among females have increased but decreased a little for males. Prostate cancer rates have sharply increased in men aged 50-64 with AAPC between 5% and 15% in 24 countries, while decreasing in the 75+ age group in 21 countries, by up to -7% in Bahrain. Female breast cancer rates have increased across all age groups in most countries, especially in the 65-74 age group and in Asia with AAPC increasing to 7% in the Republic of Korea.

Just in the USA, there were in 2019 around 1'752,735 new cancer cases reported and 599,589 people died of cancer, being the second cause of death. For every 100,000 people, 439 new cancer cases were reported and 146 people died of cancer. In Mexico, cancer is the third cause of death, 14 out of every 100 Mexicans die from this disease and the life expectancy of those who suffer it is around 63 years. In 2019, a total of 747,784 deaths were recorded in our country, of which 12% were due to malignant tumors (88,683), 51% in women. Therefore, it has been considered that Mexico is facing another pandemic, that of cancer, which highlights the social inequalities that unfortunately affect the country.

Over the past two decades, huge advances in cancer diagnosis and treatment have been made, including the use of high-dose chemotherapy, stem cell transplantation, targeted therapies and immunotherapy with a resultant increase in the number of people around the world living with a tumor, about two-thirds of patients diagnosed with malignancy survive more than five years after diagnosis, and soon almost 20 millions of American citizens will be living with a cancer diagnosis, and many more worldwide.

That is why the epidemiology of critically ill patients admitted to ICU's has changed in recent decades, including increasing numbers of cancer patients with a variety of problems. In recent years, patients with malignancy have been reported to account for 10% to 15% of all ICU admissions, and it is expected that this figure will increase in the following years. Intensive care for cancer patients is not only relatively new and fascinating, but also complex and full of future as advances are made in understanding their biology and new therapies are developed.

There are many reasons why a cancer patient may require admission to the ICU, either due to the disease per se or as a consequence of the treatment. The most frequent indications for cancer patients ICU admission include acute respiratory failure from infectious and noninfectious causes; neutropenic sepsis, oncologic emergencies such as tumor lysis syndrome, leukostasis and hypercalcemia, and postoperative monitoring and management of complications from high-risk cancer surgery, acute kidney injury, neurologic, cardiovascular and pulmonary complications, specially thrombosis in the form of venous thromboembolism (VTE), which classically includes both deep vein thrombosis of the lower extremities and pulmonary thromboembolism, without forgetting the possibility of tumoral pulmonary embolism resulting from the accumulation of circulating tumor cells at the level of the pulmonary microvasculature, producing flow obstruction without changes in the vascular architecture.

The association between cancer and thrombosis is so important that Khorana created a specific VTE risk score to estimate the risk in this population, useful in general cancer cases (solid tumors and lymphomas), but not in patients with brain tumors or myelomas). It consists in different variables such as the cancer type (stomach and pancreas: 2 points each, lung, lymphoma, gynecologic, bladder or testicular: 1 point each, (others: 0 points), prechemotherapy platelet count > 350,000 (plus 1 point), Hb level < 10 gm/dL or using RBC growth factors (plus 1 point), prechemotherapy leukocyte count > 11,000 (plus 1 point), and BMI > 35 kg/m² (plus 1 point).

CAT is therefore of interest to all medical specialties, including Critical Care Medicine; all contemporary textbooks in the specialty include a chapter on the cancer patient in the ICU and surely, we will read in the

* Head Pulmonary Service, INCMNSZ & ABCMC Staff. Professor of Medicine, UNAM, Mexico.

How to cite: Elizalde-González JJ. Cancer associated thrombosis (CAT). New evidence. Med Crit. 2022;36(4):194-196. <https://dx.doi.org/10.35366/105788>

future a greater number of works on all these aspects around CAT in our journal.

It is considered in general that there are inherited and acquired thrombophilias, malignancy together with pregnancy, some medications, antiphospholipid antibody syndrome, some chronic diseases, obesity, smoking and COVID-19 belong to the last group.

Malignancy is present in up to 20% of VTE patients. The most common are lung, pancreas, colon, kidney and prostate, although the risk is higher in pancreatic cancer, so we must consider administering prophylaxis in high-risk patients (lung, pancreas) receiving chemotherapy. In CAT patients there is also a higher risk for recurrence as well as a higher risk for major bleeding than in similar patients with VTE but without a cancerous disease. It is known that active cancer like other factors as one or more previous episodes of VTE in the absence of a major transient or reversible factor and the antiphospholipid syndrome, is considered a high risk for long-term recurrence (> 8% per year).

Prophylaxis, of which the LMWH has been a standard until recently in the cancer patient for more than 20 years, as well as a correct and timely treatment is of paramount importance in patients with CAT inside and outside the ICU.

We know that warfarin is not effective in cancer patients, and that LMWH (probably bid) is no longer a standard in this population. New data supports the target specific oral anticoagulants (TSOAC's) use in cancer patients.

There are many studies, one of them by Raskob et al comparing in an open-label, non-inferiority study oral edoxaban vs SC dalteparin in cancer patients-related VTE, the Hokusai trial. The experimental arm received LMWH > 5 days, followed by edoxaban 60 mg per day ($n = 522$), vs the control group receiving dalteparin 200 mg/day for one month, followed by the same drug 150 mg per day ($n = 524$). The results were tied as the mixed outcome variable recurrent VTE or major bleeding were lesser in the edoxaban group (67, 12.8%) than in the dalteparin group (71, 13.5%), p value of 0.006 for noninferiority, and 0.87 for superiority (a difference of just 0.7 percental points between groups). But when considering these outcomes individually, recurrent VTE was surprisingly smaller: 41 patients, (7.9%) vs 59 (11.3%), $p = 0.09$ in the edoxaban group, but major bleeding was apparently the problem: 36 patients in the edoxaban group (6.9%) bled, against 21 patients in the dalteparin group (4.0%), $p = 0.04$. Non-major bleeding was around the same: 76 (14.6%) in the edoxaban group, vs 58 (11.1%), in the dalteparin one. (p -NS). Although the group size was acceptable (1,046 patients) it did not reach the necessary size to find statistical differences. It is very possible that data coming from a bigger population (GUSTO trial-like) will

show significant statistical differences if these figures could be reproduced.

In a recent systematic review and trade-off analysis of four RCT's involving 2,894 patients, TSOAC's were more effective than dalteparin in reducing the risk of recurrent VTE (RR: 0.62, 95% CI: 0.44-0.87), with a comparative risk of major bleeding (RR: 1.33, 95% CI: 0.84-2.11) and an increased risk of clinically relevant bleeding (RR: 1.45, 95% CI: 1.05-1.99). No significant difference was observed among individual anticoagulants in terms of recurrent VTE and major bleeding.

In the CASSINI study in 2019, a double-blind, thromboprophylaxis, randomized, placebo-controlled trial involving high-risk ambulatory patients with cancer (Khorana score of ≥ 2), authors randomly assigned patients without deep-vein thrombosis (DVT) at screening to receive rivaroxaban (at a dose of 10 mg) or placebo daily for up to 180 days, with screening every eight weeks. Of the 841 patients who underwent randomization, the primary end point occurred in 25 of 420 patients (6.0%) in the rivaroxaban group and in 37 of 421 (8.8%) in the placebo group (hazard ratio, 0.66; 95% CI, 0.40 to 1.09; $p = 0.10$) in the period up to day 180. Major bleeding occurred in 8 of 405 patients (2.0%) in the rivaroxaban group and in 4 of 404 (1.0%) in the placebo group (hazard ratio, 1.96; 95% CI, 0.59 to 6.49); is in this way that a benefit of treatment with rivaroxaban was not establish, because the between-group difference in the prespecified primary efficacy endpoint up to day 180 was not significant.

That is why in the 2019 version of the European Society of Cardiology (ESC) Guidelines, both edoxaban and rivaroxaban were equally considered as an alternative to weight-adjusted SC LMWH in patients without gastrointestinal cancer, a class IIa recommendation, with the difference in the level of evidence: B level for edoxaban and C for rivaroxaban.

The Caravaggio trial findings were presented later, at the virtual ACC 2020 Scientific Sessions; a multinational, randomized, investigator-initiated, open-label, noninferiority trial with blinded central outcome adjudication. In it apixaban therapy was as effective as LMWH therapy for the prevention of recurrence of VTE in patients with cancer, with no increase in major bleeding events. This trial included patients with symptomatic or incidental acute proximal DVT or PE who were randomly assigned to receive oral apixaban or SC LMWH (dalteparin) at standard regimens. During the 6-month treatment period, recurrent VTE (the primary efficacy endpoint) occurred in 5.6% of 576 patients in the apixaban group and in 7.9% of 579 patients in the LMWH group, which met the requirement for noninferiority (HR 0.63, 95% CI 0.37-1.07, $p < 0.001$). The rate of major bleeding events was similar in both

groups: 3.8% versus 4.0% (hazard ratio, 0.82; 95% CI, 0.40 to 1.69; $p = 0.60$), including gastrointestinal bleeding events (1.9% versus 1.7%). Mortality was also similar in the two groups and was mostly related to cancer, reinforcing the efficacy data and improving the safety data compared with other TSOAC's, and expanding the proportion of patients with CAT who will be eligible for treatment with this agent, including patients with gastrointestinal cancer. Sub analyses of this trial are being performed, including the assessment of drug–drug interactions. In addition, the API-CAT study to assess the efficacy and safety of apixaban beyond six months is ongoing. The main objective of this European multicenter, international, prospective, randomized, parallel-group, double-blind non-inferiority trial with blinded adjudication of outcome events, is to determine whether a low-dose regimen of apixaban (2.5 mg bid) is non inferior to a full-dose regimen of apixaban (5 mg bid) for the prevention of VTE in patients with active cancer who have completed at least six months of anticoagulant therapy for treating a documented index event of DVT (symptomatic or incidental) or PE (symptomatic or incidental), and to demonstrate the superiority of the 2.5 mg bid regimen as compared to the 5 mg bid on the safety endpoint in a group of more than 1,700 adult CAT patients. We expect April 30, 2023 to have this study completed.

In the 2021 American College of Chest Physicians Antithrombotic Therapy for VTE Disease: Second Update of the CHEST Guideline and Expert Panel, it is recommend an oral Xa inhibitor (apixaban, edoxaban, rivaroxaban) over LMWH for the initiation and treatment phases of therapy (strong recommendation, with a moderate-certainty evidence), but also it was established that because TSOAC's have not been compared head-to-head among patients with cancer, that apixaban or LMWH may be the preferred option in patients with luminal GI malignancies who place higher value on avoiding GI major bleeding (edoxaban and rivaroxaban appear to be associated with a higher risk of GI major bleeding than LMWH in CAT patients), whereas others may elect the convenience of once-daily TSOAC's therapy (edoxaban or rivaroxaban). However, LMWH has the potential advantages of bypassing the GI system in patients with problems such as nausea, mucositis (and in the critically ill) and may be more easily dose-adjusted in patients with thrombocytopenia due to cancer therapy.

Once treatment has started, recurrence and bleeding are the two variables of interest in the follow-up at any time of patients with CAT and VTE in general, especially in the critically ill. As already pointed out, in CAT cases there is a higher risk for recurrence as well as a higher risk for major bleeding than in patients with similar VTE but without cancer.

Although existing evidence is limited, there are different forms to calculate the recurrence risk, I prefer a simple one score described by the Wells group in 2012, because it is specific and validated for cancer patients with a VTE. It consists in three variables: breast cancer (minus 1 point), tumor node metastasis stage I or II (minus 1 point) and female sex, lung cancer and a history of past VTE (plus 1 point each). If the score is negative (< 0 points), the risk for recurrence is low ($< 4.5\%$), while if it is positive (> 1 points), it describes a high risk for VTE recurrence ($> 19\%$) over the first six months.

Several risk scores for bleeding during anticoagulation have been developed or validated in patients with VTE. Cancer per se is a predictor in many of these models. This suggests that maybe the models also apply to the CAT population. However, as baseline risk of bleeding is higher and both cancer and treatment may have a profound impact on bleeding risk, it is unclear whether these models may indeed be generalizable to patients with CAT. Up till present, none of these models have been validated in patients with CAT.

Is in this way that the bleeding risk is in search of a specific validated score for CAT patients; in this scenario there have been some proposals. One of them, the newly derived CAT-BLEED model for clinically relevant bleeding during anticoagulation in patients with CAT highlights, it is composed by variables as genitourinary cancer with a HR (95% CI) of 2.48 (1.14-5.38), gastrointestinal cancer with edoxaban treatment 2.20 (1.07-4.53), recent use of anticancer therapies associated with gastrointestinal toxicity (< 4 weeks) 1.74 (1.03-2.92), regionally advanced or metastatic cancer 1.21 (0.82-1.80), age > 75 years 1.02 (0.98-1.08) and creatinine clearance (mL/min) 1.00 (0.99-1.00). It has been suggested a pragmatic distinction based on type of cancer and other well-established risk factors (e.g. history of bleeding, severe thrombocytopenia, anemia and frequent falls risk) as better estimates of clinically relevant bleeding risk. Further improvement may be achieved with «CAT-BLEED», but this requires external validation in practice-based settings and with other TSOAC's and its clinical usefulness is yet to be fully demonstrated.

For now, the issue of cancer associated thrombosis is rapidly generating new knowledge and evidence of great importance for a growing number of patients, so it is essential to follow the literature in this regard and provide the best prophylactic or therapeutic management to our cancer patients with VTE or high risk to develop it.

Correspondence:

José Javier Elizalde-González, MD

E-mail: jjeg@unam.mx



Decúbito prono prolongado: una estrategia no ventilatoria en neumonía grave por SARS-CoV-2

Prone position: a non-ventilatory strategy in patients with severe pneumonia due to SARS-CoV-2

Posição prona prolongada: uma estratégia não ventilatória em pneumonia grave devido a SARS-CoV-2

Irvin Jair Vargas García,* Jesús Salvador Sánchez Díaz,* Karla Gabriela Peniche Moguel,*
Eduardo Alberto González Escudero,* Víctor Daniel García García,* María Verónica Calyeca Sánchez*

RESUMEN

Introducción: La neumonía grave por SARS-CoV-2 (Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2) ocasiona hipoxemia severa, por lo anterior, las guías para el manejo de pacientes adultos críticamente enfermos con COVID-19 recomiendan el uso de la posición decúbito prono para mejorar la oxigenación.

Material y métodos: Estudio de cohorte, prospectivo, descriptivo y analítico. Pacientes ingresados a la unidad de cuidados intensivos en el periodo comprendido entre el 18 de abril de 2020 y el 18 de agosto de 2021 con ventilación mecánica invasiva (VMI) secundaria a neumonía grave por SARS-CoV-2 confirmados.

Resultados: En el periodo comprendido se incluyeron 110 pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión. Del total, 88 pacientes se incluyeron en el grupo de mejoría sostenida al retiro del prono y 22 en el grupo de mejoría no sostenida al retiro del prono. Se observó que la disminución del porcentaje de la PaO_2/FiO_2 al retiro del prono es útil para predecir mortalidad con ABC de 0.740 con IC95% de (0.646-0.834) y $p = 0.001$.

Conclusión: La disminución $> 50\%$ de la PaO_2/FiO_2 al retiro de la posición decúbito prono prolongado o mejoría no sostenida es un predictor de mortalidad en los pacientes con neumonía grave por SARS-CoV-2.

Palabras clave: Posición decúbito prono, mejoría no sostenida, mortalidad.

ABSTRACT

Introduction: Severe pneumonia due to SARS-CoV-2 (Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2) causes severe hypoxemia, therefore, the guidelines for the management of critically ill adult patients with COVID-19 recommend the use of the prone position to improve oxygenation.

Material and methods: A prospective, descriptive and analytical cohort study. Patients admitted to the intensive care unit in the period from April 18, 2020 to August 18, 2021 with confirmed IMV secondary to severe SARS-CoV-2 pneumonia.

Results: In the period covered, 110 patients who met the inclusion criteria were included. Of the total, 88 patients were included in the group with sustained improvement at prone withdrawal and 22 in the group with non-sustained improvement at prone withdrawal. It was observed that the % Decrease in PaO_2/FiO_2 upon prone removal is useful to predict mortality with AUC of 0.740 with 95% CI of (0.646-0.834) and $p = 0.001$.

Conclusion: A $> 50\%$ decrease in PaO_2/FiO_2 upon removal from prolonged prone position or unsustained improvement is a predictor of mortality in patients with severe SARS-CoV-2 pneumonia.

Keywords: Prone position, nonsustained improvement, mortality.

RESUMO

Introdução: A pneumonia grave por SARS-CoV-2 (Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2) causa hipoxemia grave, portanto, as diretrizes para o manejo de pacientes adultos criticamente doentes com COVID-19 recomendam o uso da posição prona para melhorar a oxigenação.

Material e métodos: Estudo de coorte, prospectivo, descritivo e analítico. Pacientes admitidos na unidade de terapia intensiva no período entre 18 de abril de 2020 e 18 de agosto de 2021 com VMI secundária a pneumonia grave por SARS-CoV-2 confirmadas.

Resultados: No período abrangido, incluíram-se 110 pacientes que atenderam aos critérios de inclusão. Do total, 88 pacientes foram incluídos no grupo melhora sustentada na retirada da posição prona e 22 no grupo melhora não sustentada na retirada da posição prona. Observou-se que a % de diminuição

da PaO_2/FiO_2 na retirada da pronação é útil para prever mortalidade com ABC de 0.740 com IC de 95% de (0.646-0.834) e $p = 0.001$.

Conclusão: Uma diminuição $> 50\%$ na PaO_2/FiO_2 após a retirada da posição prona prolongada ou melhora não sustentada é um preditor de mortalidade em pacientes com pneumonia grave por SARS-CoV-2.

Palavras-chave: Posição prona, melhora não sustentada, mortalidade.

INTRODUCCIÓN

El SARS-CoV-2 (Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2) utiliza los receptores de la enzima convertidora de angiotensina 2 (ECA-2) para entrar a la célula. Dichos receptores se localizan en corazón, pulmón, páncreas, intestino y riñón; de ahí las diferentes presentaciones clínicas.¹ El SDRA (síndrome de distrés respiratorio agudo) es la expresión máxima del compromiso pulmonar en pacientes con neumonía causada por la enfermedad por coronavirus tipo 2 (COVID-19).² La neumonía grave por SARS-CoV-2 ocasiona hipoxemia severa,³ por lo anterior, las guías para el manejo de pacientes adultos críticamente enfermos con COVID-19 recomiendan el uso de la posición decúbito prono para mejorar la oxigenación.⁴ En los pacientes que desarrollan SDRA y necesitan VMI (ventilación mecánica invasiva), la posición decúbito prono implementada antes de 48 horas y por lo menos de 16 horas disminuye la mortalidad.^{5,6}

Existen pocas contraindicaciones para la posición decúbito prono, a pesar de ello, sólo 50% de los pacientes con indicación recibía esta técnica;⁷ sin embargo, durante la pandemia por COVID-19 se ha utilizado en más de 80% de los pacientes.⁸ La posición decúbito prono mejora la función pulmonar al disminuir la presión transpulmonar (PTP), favorece la ventilación más homogénea, mejora la relación ventilación-perfusión (V/Q), disminuye la «compresión» ocasionada por el mediastino y mejora la distensibilidad.⁹ Probablemente, un número mayor de horas podría incrementar los beneficios,¹⁰ y éstos se mantienen al recolocar al paciente en decúbito supino. Además, las sesiones de prono prolongado permitirían optimizar el recurso que precisa tiempo y personal experimentado.¹¹

Justificación. Los beneficios de la posición en decúbito prono en pacientes con síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA) están bien documentados. Durante la emergencia sanitaria por COVID-19 se ha incrementado su uso. La duración de esta técnica aún es

* Hospital de Especialidades No. 14, Centro Médico Nacional «Adolfo Ruiz Cortines», Instituto Mexicano del Seguro Social, Veracruz, Veracruz.

Recibido: 21/10/2021. Aceptado: 29/10/2021.

Citar como: Vargas GIJ, Sánchez DJS, Peniche MKG, González EEA, García GVD, Calyeca SMV. Decúbito prono prolongado: una estrategia no ventilatoria en neumonía grave por SARS-CoV-2. Med Crit. 2022;36(4):197-201. <https://dx.doi.org/10.35366/105789>

controvertida porque es probable que un número mayor de horas incrementa los beneficios, manteniéndose éstos al recolocar al paciente en decúbito supino. El paso del decúbito supino al decúbito prono es un procedimiento que precisa tiempo y personal experimentado, mayor número de horas podría ayudarnos a optimizar estos puntos.

Planteamiento del problema. ¿La disminución de $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ al retiro de la posición decúbito prono prolongado predice mortalidad en neumonía grave por SARS-CoV-2?

Objetivo. Determinar si la $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ al retiro de la posición decúbito prono prolongado es útil para predecir mortalidad en neumonía grave por SARS-CoV-2.

Fue autorizado por el comité de investigación y ética del hospital. No se realizó consentimiento informado por tratarse de un estudio de riesgo mínimo y de no intervención.

MATERIAL Y MÉTODOS

Tipo de estudio: estudio de cohorte, prospectivo, descriptivo y analítico.

Universo de trabajo y lugar de desarrollo: pacientes ingresados a la unidad de cuidados intensivos en el periodo comprendido entre el 18 de abril de 2020 y el 18 de agosto de 2021 con VMI secundaria a neumonía grave por SARS-CoV-2 confirmados.

Criterios de inclusión:

1. Edad ≥ 18 años.
2. Diagnóstico de neumonía grave, la cual se definió por el uso de VMI, ingresados a la unidad de cuidados intensivos.
3. Infección confirmada por SARS-CoV-2 con reacción en cadena de la polimerasa por transcriptasa reversa (PCR-RT).
4. Posición decúbito prono > 16 horas.

Criterios de exclusión:

1. Diagnóstico de neumonía grave, ingresados a la unidad de cuidados intensivos con reacción en cadena de polimerasa por transcriptasa reversa (PCR-RT) negativa.
2. Pacientes en posición decúbito prono < 16 horas o que murieran antes de este tiempo.
3. Registro de variables incompleto.
4. Pacientes < 18 años.

Criterios de eliminación:

1. Pacientes que concluyeran su tratamiento médico en otra terapia intensiva.

2. Pacientes con orden de no reanimación o de máximo alcance terapéutico.
3. Pacientes embarazadas.

De los pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión, se recolectaron los datos en Excel. En pacientes en posición decúbito supino con ventilación mecánica invasiva se programaba el ventilador mecánico para mantener metas de protección pulmonar, después de 30 minutos se realizaba gasometría arterial (supino), la posición decúbito prono se indicaba para los pacientes con $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 150$ mmHg, PEEP (*Positive End Expiratory Pressure*) ≥ 5 cmH_2O y $\text{FiO}_2 \geq 0.6$, después de 60 minutos se realizaba gasometría arterial de control (post-prono), 60 minutos antes del retiro de prono (pre-retiro de prono)

Tabla 1: Características generales.

Variable	Mejoría sostenida retiro de prono N = 88 n (%)	Mejoría no sostenida retiro de prono N = 22 n (%)	p
Edad (años)	61 \pm 14	66 \pm 10	0.037
Hombres	53 (60.2)	14 (63.6)	0.769
IMC kg/m^2	32 \pm 4.8	35 \pm 8.7	0.030
SAPS II, puntos	71.76 \pm 8.1	78.47 \pm 9.3	0.000
Antecedentes			
Tabaquismo	27 (30.7)	6 (27.3)	0.755
Diabetes mellitus 2	42 (47.7)	13 (59.1)	0.340
HAS	58 (65.0)	17 (77.3)	0.306
ERC	6 (6.8)	1 (4.5)	0.690
Vasopresor	20 (22.7)	5 (22.7)	1.000
pH	7.36 \pm 0.09	7.31 \pm 0.10	0.016
PaCO_2 , mmHg	48.5 \pm 16.1	49.5 \pm 12.6	0.283
Base, mEq/L	0.5 \pm 5.1	-2.1 \pm 5.3	0.009
Lactato, mEq/L	1.6 \pm 0.62	1.6 \pm 0.65	0.846
TRR	3 (3.4)	2 (9.1)	0.252
DD, ng/mL	2,359 \pm 2,383	2,458 \pm 2,892	0.846
PCR, mg/mL	116 \pm 88	158 \pm 97	0.019
Vt, mL/kg predicho	6.6 \pm 0.85	6.6 \pm 0.65	0.730
PEEP, cmH_2O	8 (7.9)	9 (7.9)	0.273
Plateau, cmH_2O	21 \pm 2.8	23 \pm 3.4	0.005
DP, cmH_2O	13 \pm 2.89	13.14 \pm 3.60	0.366
EV (L/min)	2.2 \pm 0.74	2.3 \pm 0.68	0.851
PM (J/min)	18 \pm 4.0	21 \pm 5.6	0.004
Reintubación	15 (17.0)	7 (31.8)	0.121
Traqueostomía	4 (4.5)	2 (9.1)	0.401
% Aumento de $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ inicio de prono	90 \pm 76.85	163 \pm 110.56	0.006
% Disminución de $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ retiro de prono	17.86 \pm 20.80	64.90 \pm 7.20	0.001
Días UCI	7.7 \pm 4.4	7.9 \pm 4.3	0.856
Días VM	6.1 \pm 4.0	7.8 \pm 4.3	0.037
Mortalidad	41 (46.6)	18 (81.8)	0.003

IMC = índice de masa corporal, SAP III = *Simplified Acute Physiology Score II*, ERC = enfermedad renal crónica, pH = potencial de hidrogeniones, PaCO_2 = presión arterial de dióxido de carbono, PCR = proteína C reactiva, DD = dímero D, TRR = terapia de reemplazo renal, Vt = volumen corriente, PEEP = *positive end expiratory pressure*, DP = *driving pressure*, EV = eficiencia ventilatoria, PM = poder mecánico, $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ = presión arterial de oxígeno/fracción inspirada de oxígeno, UCI = unidad de cuidados intensivos, VM = ventilación mecánica.
Fuente: Propia.

Tabla 2: Variables que correlacionan con mortalidad en la unidad de cuidados intensivos.

Variable	r	p
SAPS II	0.358	0.000
% Disminución de PaO ₂ /FiO ₂ retiro prono	-0.336	0.001
Vasopresor	0.330	0.000
Tabaquismo	0.290	0.002
Sin comorbilidad	-0.284	0.003
Mejoría sostenida retiro de prono	0.283	0.003
PM	0.275	0.004
% Aumento de PaO ₂ /FiO ₂ inicio de prono	0.153	0.110

SAPS II = *Simplified Acute Physiology Score II*, PaO₂/FiO₂ = presión arterial de oxígeno/fracción inspirada de oxígeno, PM = poder mecánico.

se realizaba gasometría arterial de control y 60 minutos después del retiro del prono (post-retiro de prono). Se obtuvieron datos demográficos, valores de laboratorio, los parámetros del ventilador se registraron cuando el paciente se encontraba en posición supino, se calculó la puntuación de SAPS II (*Simplified Acute Physiology Score II*). El resultado primario fue mortalidad a 28 días en la unidad de cuidados intensivos (UCI). Se consideró sobreviviente al paciente al ser dado de alta de la unidad.

Análisis estadístico. La distribución de las variables cuantitativas se presenta como media (desviación estándar) y las variables cualitativas se expresan como frecuencia (porcentaje). Se construyó una curva *Receiver Operating Characteristic* (ROC) que evalúa el desempeño del «porcentaje de disminución de la PaO₂/FiO₂ al retiro del prono» para detección de mortalidad. El punto de corte se estableció en 50%. Se obtuvieron los valores del área bajo la curva (ABC) con intervalo de confianza de 95% (IC 95%) y valor de p. La muestra se dividió en dos grupos: mejoría sostenida al retiro del prono (< 50% de disminución de la PaO₂/FiO₂) y mejoría no sostenida al retiro del prono (> 50% de disminución de la PaO₂/FiO₂). Los grupos obtenidos se compararon utilizando la prueba t de Student o U de Mann Whitney según la distribución de las variables cuantitativas, normal y no normal respectivamente. Las variables cualitativas se compararon mediante la prueba de χ^2 o exacta de Fisher, según corresponda. La supervivencia se evaluó mediante Kaplan-Meier y pruebas de Log-Rank. Consideramos valores de p < 0.05 para indicar significancia. Todos los análisis estadísticos se realizaron con el software SPSS versión 22.

RESULTADOS

En el periodo comprendido se incluyeron 110 pacientes que cumplieron con los criterios inclusión. Del total, 88 pacientes se incluyeron en el grupo de *mejoría sostenida al retiro del prono* y 22 en el grupo de *mejoría no sostenida al retiro del prono*. La media del porcentaje

de aumento de la PaO₂/FiO₂ al inicio del prono fue de 90 ± 76.85 y de 163 ± 110.56 mmHg para los grupos de *mejoría sostenida* y *mejoría no sostenida al retiro del prono* respectivamente con diferencia estadística. Por otro lado, la disminución del porcentaje de la PaO₂/FiO₂ al retiro del prono fue de 17.86 ± 20.80 y de 64.90 ± 7.20 mmHg para los grupos de *mejoría sostenida* y *mejoría no sostenida al retiro del prono* respectivamente con diferencia estadística. En la *Tabla 1* se observa el resto de las características generales de la población.

En la *Tabla 2* se observan las variables que correlacionan con mortalidad en la unidad de cuidados intensivos. El SAPS II y la disminución del porcentaje de la PaO₂/FiO₂ al retiro del prono son los que tienen mejor correlación con relevancia estadística.

La *Tabla 3* reporta área bajo la curva para predictores de mortalidad en la unidad de cuidados intensivos. Se observa que la disminución del porcentaje de la PaO₂/FiO₂ al retiro del prono tiene ABC de 0.740 con IC95% de (0.646-0.834) y p = 0.001. La *Figura 1* muestra el análisis de supervivencia mediante Kaplan-Meier respecto al porcentaje de disminución de la PaO₂/FiO₂ al retiro del prono.

DISCUSIÓN

La posición decúbito prono se utiliza desde 1976 cuando se informó que esta técnica mejoraba la oxigenación.¹² Se ha documentado que la posición decúbito prono prolongada hasta 36 horas es viable, segura y ofrece mayor proporción en la mejoría de la oxigenación con respecto a la posición decúbito prono no prolongada.¹⁰ De hecho, el incremento ≥ 53% de la PaO₂/FiO₂ en pacientes con SDRA moderado-grave, 12 horas después de la posición decúbito prono mejora la supervivencia con HR 0.11, IC95 0.05-0.25, p ≤ 0.001 y ABC 0.87, IC95% 0.80-0.94, sensibilidad de 91.5% y especificidad de 73.3%.¹³ Recordemos que el factor que más contribuye al incremento de la PaO₂/FiO₂ es la mejoría de la relación V/Q, disminuyendo la presión transpulmonar y favoreciendo la ventilación más homogénea.¹⁴ Evita presiones y volúmenes inapropiados, en otras palabras, estrés y *strain* excesivos.¹⁵ En nuestro

Tabla 3: Área bajo la curva para predictores de mortalidad en unidad de cuidados intensivos.

Variable	ABC	IC95%	p
% Disminución de PaO ₂ /FiO ₂ retiro prono	0.740	(0.646-0.834)	0.001
SAPS II	0.707	(0.610-0.804)	0.001
PM	0.627	(0.533-0.731)	0.022
% Aumento de PaO ₂ /FiO ₂ inicio de prono	0.531	(0.422-0.640)	0.422

SAPS II = *Simplified Acute Physiology Score II*, PaO₂/FiO₂ = presión arterial de oxígeno/fracción inspirada de oxígeno, PM = poder mecánico.

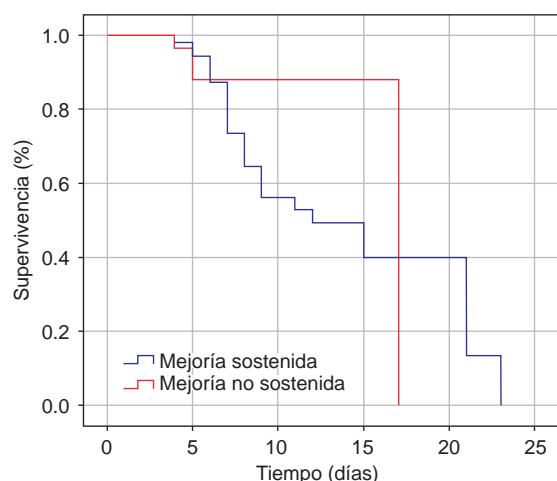


Figura 1: Mortalidad respecto al porcentaje de disminución de la PaO_2/FiO_2 al retiro de prono.

estudio, tanto el grupo de *mejoría sostenida* como el de *mejoría no sostenida al retiro del prono* presentaron incremento de la $PaO_2/FiO_2 > 53\%$, pero la disminución del porcentaje de la PaO_2/FiO_2 al retiro del prono tuvo mejor ABC con 0.740, IC95% 0.646-0.834, $p = 0.001$.¹⁶ La eliminación del dióxido de carbono (CO_2) es tan importante como el incremento de la oxigenación. El reclutamiento de unidades bien perfundidas, pero mal ventiladas previamente, disminuye los cortocircuitos y por lo tanto, favorece la eliminación de $PaCO_2$. En nuestra población no existió diferencia estadística en la $PaCO_2$ entre el grupo de *mejoría sostenida* y el de *mejoría no sostenida al retiro del prono*.¹⁷ Estos beneficios de la posición decúbite prono están bien documentados en pacientes con SDRA secundario a SARS-CoV-2.¹⁸

Se considera paciente respondedor a la posición decúbite prono cuando PaO_2/FiO_2 incrementa por lo menos 20% o 20 mmHg y cuando la $PaCO_2$ disminuye 1 mmHg. Por otra parte, puede clasificarse esta mejoría como persistente o no persistente si la PaO_2/FiO_2 disminuye parcialmente o disminuye de forma considerable una vez que el paciente es colocado en posición supino.¹⁹ De hecho, se ha reportado que la disminución $> 49\%$ de la PaO_2/FiO_2 , después del primer ciclo de posición decúbite prono o al retornar a la posición supino, está relacionada con mayor tasa de traqueostomía (70.5% versus 47.9, $p = 0.008$) y mayor mortalidad (53.7% frente a 33.3%, $p = 0.006$). Además, esta respuesta o «mejoría sostenida» de la oxigenación después del primer ciclo de posición decúbite prono o al retornar a la posición supino se asocia de forma independiente con la extubación (RR 1.563, IC95% 1.329-1.838, $p \leq 0.001$).²⁰ Para nosotros el mejor punto de corte para dividir a los grupos en *mejoría sostenida* y *mejoría no sostenida al retiro del prono* fue la disminución $> 50\%$ de la PaO_2/FiO_2 , existiendo

diferencias en los días de VM con 6.1 y 7.8, $p = 0.037$ y la mortalidad con 41.6 versus 81.8% respectivamente, con $p = 0.003$. Parte de la ventilación protectora, volumen corriente bajo,²¹ limitar la presión meseta,²² el poder mecánico,²³ el *driving pressure*,²⁴ y favorecer la eficiencia ventilatoria²⁵ debe incluir posición decúbite prono prolongado (> 24 horas) iniciando antes de 24 horas cuando la PaO_2/FiO_2 es < 150 mmHg.²⁶

CONCLUSIONES

La disminución $> 50\%$ de la PaO_2/FiO_2 al retiro de la posición decúbite prono prolongado o mejoría no sostenida es un predictor de mortalidad en los pacientes con neumonía grave por SARS-CoV-2.

REFERENCIAS

- Vaduganathan M, Vardeny O, Michel T, et al. Renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors in patients with covid-19. *N Engl J Med*. 2020;382(17):1653-1659.
- Yang X, Yu Y, Xu J, 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.
- Singh AK, Gupta R, Ghosh A, Misra A. Diabetes in COVID-19: prevalence, pathophysiology, prognosis and practical considerations. *Diabetes Metab Syndr Clin Res Rev*. 2020;14:303-310.
- Alhazzani W, Moller MH, Arabi YM, et al. Surviving Sepsis Campaign: guidelines on the management of critically ill adults with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *Intensive Care Med*. 2020;46(5):854-887.
- Guérin C, Reignier J, Richard J, et al. Prone positioning in severe acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med*. 2013;368:2159-2168.
- Munshi L, Del Sorbo L, Adhikari NKJ, et al. Prone position for acute respiratory distress syndrome. A systematic review and meta-analysis. *Ann Am Thorac Soc*. 2017;14(Supplement_4):S280-S288.
- Guérin C, Constantin JM, Bellani G, et al. A prospective international observational prevalence study on prone positioning of ARDS patients: The APRONET (ARDS Prone Position Network) study. *Intensive Care Med*. 2018;44:22-37.
- Ramírez P, Gordón M, Martín-Cerezuola M, et al. Acute respiratory distress syndrome due to COVID-19. Clinical and prognostic features from a medical Critical Care Unit in Valencia, Spain. *Med Intensiva*. 2021;45:27-34.
- Guérin C, Albert RK, Beitler J, et al. Prone position in ARDS patients: why, when, how and for whom. *Intensive Care Med*. 2020;46(12):2385-2396.
- Carsetti A, Damia Paciarini A, Marini B, Pantanetti S, Adrario E, Donati A. Prolonged prone position ventilation for SARS-CoV-2 patients is feasible and effective. *Crit Care*. 2020;24(1):225.
- Azoulay E, De Waele J, Ferrer R, et al. Symptoms of burnout in intensive care unit specialists facing the COVID-19 outbreak. *Ann Intensive Care*. 2020;10:110.
- Piehl MA, Brown RS. Use of extreme position changes in acute respiratory failure. *Crit Care Med*. 1976;4(1):13-14.
- Lee HY, Cho J, Kwak N, et al. Improved oxygenation after prone positioning may be a predictor of survival in patients with acute respiratory distress syndrome. *Crit Care Med*. 2020;48(12):1729-1736.
- Pelosi P, Brazzi L, Gattinoni L. Prone position in acute respiratory distress syndrome. *Eur Respir J*. 2002;20:1017-1028.
- Chiumello D, Carlesso E, Cadringer P, et al. Lung stress and strain during mechanical ventilation for acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med*. 2008;5:178(4):346-355.

16. Lee HY, Cho J, Kwak N, et al. Improved oxygenation after prone positioning may be a predictor of survival in patients with acute respiratory distress syndrome. *Crit Care Med.* 2020;48(12):1729-1736.
17. Gattinoni L, Vagginelli F, Carlesso E, et al. Decrease in PaCO₂ with prone position is predictive of improved outcome in acute respiratory distress syndrome. *Crit Care Med.* 2003;31:2727-2733.
18. Peterson LN, Gattinoni L. Response to proning in moderate to severe acute respiratory distress syndrome: a new talking point in an ongoing conversation. *Crit Care Med.* 2020;48(12):1889-1891.
19. Kopterides P, Siempos II, Armaganidis A. Prone positioning in hypoxemic respiratory failure: meta-analysis of randomized controlled trials. *J Crit Care.* 2009;24:89-100.
20. Scaramuzzo G, Gamberini L, Tonetti, T. et al. Sustained oxygenation improvement after first prone positioning is associated with liberation from mechanical ventilation and mortality in critically ill COVID-19 patients: a cohort study. *Ann Intensive Care.* 2021;11:63.
21. The Acute Respiratory Distress Syndrome Network, Brower RG, Matthay MA, et al. Ventilation with lower tidal volumes as compared with traditional tidal volumes for acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med.* 2000;342:1301-1308.
22. Writing Group for the Alveolar Recruitment for Acute Respiratory Distress Syndrome Trial I. Cavalcanti AB, Suzumura EA, et al. Effect of lung recruitment and titrated positive end-expiratory pressure (PEEP) vs low PEEP on mortality in patients with acute respiratory distress syndrome: a randomized clinical trial. *JAMA.* 2017;318(14):1335-1345.
23. Gattinoni L, Tonetti T, Cressoni M, et al. Ventilator-related causes of lung injury: the mechanical power. *Intensive Care Med.* 2016;42(10):1567-1575.
24. Amato MB, Meade MO, Slutsky AS, et al. Driving pressure and survival in the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med.* 2015;372:747-755.
25. Sinha P, Singh S, Hardman JG, Australia and New Zealand Intensive Care Society Clinical Trials Group. Evaluation of the physiological properties of ventilatory ratio in a computational cardiopulmonary model and its clinical application in an acute respiratory distress syndrome population. *Br J Anaesth.* 2014;112(1):96-101.
26. Camporota L, Sanderson B, Chiumello D, et al. Prone position in COVID-19 and -COVID-19 acute respiratory distress syndrome: an international multicenter observational comparative study. *Crit Care Med.* 2022;50(4):633-643.

Financiamiento: El presente trabajo no recibió patrocinios para su realización.

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

Correspondencia:

Dr. Jesús Salvador Sánchez Díaz

E-mail: drsalvadorsanchezdiaz@gmail.com



Efecto del óxido nítrico inhalado en la mecánica ventilatoria y oxigenación de pacientes con hipoxemia grave refractaria a prono prolongado y bloqueo neuromuscular secundario a infección por SARS-CoV-2

Effect of inhaled nitric oxide on ventilatory mechanics and oxygenation of patients with severe hypoxemia refractory to prolonged prone and neuromuscular blockade secondary to SARS-CoV-2

Efeito do óxido nítrico inalado na mecânica ventilatória e oxigenação de pacientes com hipoxemia grave refratária a pronação prolongada e bloqueio neuromuscular secundário à infecção por SARS-CoV-2

Alejandro Castro Serrano,* Armando Sánchez Calzada,* Janet Silvia Aguirre Sánchez,* Rodrigo Chaires Gutiérrez,* Nancy Hernández Sánchez*

RESUMEN

Introducción: Catorce punto seis por ciento de los pacientes infectados por SARS-CoV-2 ingresa a Cuidados Intensivos. De éstos, 29 a 75% requieren ventilación mecánica invasiva con una mortalidad asociada de 12 a 81%. El síndrome de insuficiencia respiratoria aguda (SIRA) es la forma de presentación más grave. La fisiopatología del SIRA secundario al SARS-CoV-2 difiere de las causas convencionales. Presenta disregulación en la vasoconstricción pulmonar hipóxica, hipertensión pulmonar aguda secundaria y fenómenos microtrombóticos. El desarrollo de hipoxemia grave refractaria ($\text{PaO}_2 < 60$ mmHg o $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 100$ mmHg, con FiO_2 80 a 100%, una PEEP > 10 a 20 cmH_2O por al menos 10 a 12 horas) constituye el escenario de máxima gravedad con una mortalidad asociada de 71 a 94%. El uso de estrategias de rescate que impacten en la fisiopatología específica de esta entidad como el uso de óxido nítrico inhalado (ONi), bloqueo neuromuscular y la ventilación en prono han surgido como objetivos terapéuticos de interés. La ventilación mecánica protectora (presión meseta [Pmes] < 27 cmH_2O y presión conducción [PC] < 15 cmH_2O) continúa siendo la piedra angular de su manejo.

Objetivos: Determinar si existe asociación entre el uso de óxido nítrico inhalado y ventilación en prono prolongado con la mecánica ventilatoria en pacientes con hipoxemia grave refractaria secundaria a infección por SARS-CoV-2.

Material y métodos: Se realizó un estudio de cohorte histórica, retrospectivo, descriptivo, comparativo y retrolectivo. Se analizaron los datos de los expedientes de pacientes ingresados a la Unidad de Cuidados Respiratorios Intensivos del Centro Médico ABC con diagnóstico de SIRA secundario a infección por SARS-CoV-2 que requirieron óxido nítrico inhalado y ventilación mecánica en prono del 01 de abril al 31 de diciembre de 2020. Se realizó un análisis univariado, el análisis estadístico se realizó en SPSS v 21, se analizaron medidas de tendencia y dispersión, así como análisis de los factores de riesgo con prueba t de Student y χ^2 .

Resultados: Se analizaron un total de 108 pacientes, de los cuales 54 recibieron ONi, bloqueo neuromuscular y prono y 54 únicamente bloqueo neuromuscular y ventilación en prono. Ochenta y uno punto cinco por ciento ($n = 88$) fueron hombres. La comorbilidad más común fue diabetes mellitus en 51.9% ($n = 56$). El incremento en la oxigenación (delta $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$) fue con una mediana de 31.9 ± 15.2 mmHg en grupo ONi y de 52.9 ± 16.74 mmHg en el grupo control ($p = 0.001$). La Pmes posterior a la intervención en el grupo ONi fue de 26.3 ± 3 y 34.5 ± 1.9 cmH_2O en grupo control ($p = 0.792$). La PC previo a la intervención en el grupo ONi fue 17.2 ± 3.9 y 13.4 ± 2.8 cmH_2O en grupo control vs 13.1 ± 1.29 y 12 ± 1.92 cmH_2O posterior a la intervención ($p = 0.001$).

Conclusiones: El uso de ONi en pacientes con hipoxemia grave refractaria a ventilación en prono y bloqueo neuromuscular no produjo una mejoría estadísticamente significativa en la oxigenación; sin embargo, permitió reprogramar el soporte ventilatorio para lograr mantener al paciente en metas de protección alveolar.

Palabras clave: Hipoxemia refractaria, óxido nítrico inhalado, bloqueo neuromuscular, protección alveolar, ventilación en prono.

ABSTRACT

Introduction: Among the patients infected with SARS-CoV-2, 14.6% were admitted to intensive care unit. this 29 to 75% required invasive mechanical ventilation with an associated mortality of 12 to 81%. Acute respiratory distress syndrome (ARDS) is the most serious form of presentation. The pathophysiology of ARDS secondary to SARS-CoV-2 differs from conventional causes. It presents dysregulation in hypoxic pulmonary vasoconstriction, secondary acute pulmonary hypertension and microthrombotic phenomena. The development of refractory severe hypoxemia ($\text{PaO}_2 < 60$ mmHg or $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 100$ mmHg, with FiO_2 80 to 100%, with PEEP > 10 to 20 cmH_2O for at least 10 to 12 hours) constitutes the scenario of maximum severity with an associated mortality of 71 to 94%. The use of rescue strategies that impact on the specific pathophysiology of this entity such as the use of inhaled nitric oxide, neuromuscular blockade and prone ventilation have emerged as therapeutic targets of interest. Protective mechanical ventilation (plateau pressure [Pplat] < 27 cmH_2O and driving pressure [DP] < 15 cmH_2O) continues to be the cornerstone of the management.

Objectives: To determine whether there is an association between the use of inhaled nitric oxide and prone ventilation with ventilatory mechanics in patients with severe refractory hypoxemia secondary to SARS-CoV-2 infection.

Material and methods: A historical, retrospective, descriptive, comparative and retrolective cohort study was carried out. Data from the records of patients admitted to the Respiratory ICU of the ABC Medical Center with a diagnosis of ARDS secondary to SARS-CoV-2 infection who required iNO and mechanical ventilation in prone from April 1 to December 31, 2020 were analyzed. A univariate analysis was performed, the statistical analysis was performed in SPSS v 21, measures of trend, dispersion were analyzed as well as the analysis of risk factors with Student's t test and χ^2 .

Results: A total of 108 patients were analyzed, of which 54 received iNO, neuromuscular blockade and prone and 54 only neuromuscular blockade and prone ventilation. 81.5% ($n = 88$) were men. The most common comorbidity was diabetes mellitus in 51.9% ($n = 56$). The increase in oxygenation (delta $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$) was with a median of 31.9 ± 15.2 mmHg in the iNO group and 52.9 ± 16.74 mmHg in the control group ($p = 0.001$). The postintervention Pplat in the iNO group was 26.3 ± 3 and 34.5 ± 1.9 cmH_2O in the control group ($p = 0.792$). The preintervention DP in the iNO group was 17.2 ± 3.9 and 13.4 ± 2.8 cmH_2O in control group vs 13.1 ± 1.29 and 12 ± 1.92 cmH_2O after the intervention ($p = 0.001$).

Conclusions: The use of iNO in patients with severe hypoxemia refractory to prone ventilation and neuromuscular blockade did not produce a statistically significant improvement in oxygenation, however it allowed to reprogram the ventilatory support to keep the patient in goals of alveolar protection.

Keywords: Refractory hypoxemia, inhaled nitric oxide, neuromuscular blockade, alveolar protection, prone ventilation.

RESUMO

Introdução: 14.6% dos pacientes infectados com SARS-CoV-2 são internados em terapia intensiva. Destes, 29 a 75% necessitam de ventilação mecânica invasiva com mortalidade associada de 12 a 81%. A síndrome do desconforto respiratório agudo (SDRA) é a forma mais grave de apresentação. A fisiopatologia da SDRA secundária ao SARS-CoV-2 difere das causas convencionais. Apresenta disregulação na vasoconstricção pulmonar hipóxica, hipertensão pulmonar aguda secundária e fenômenos microtrombóticos. O desenvolvimento de hipoxemia grave refratária ($\text{PaO}_2 < 60$ mmHg ou $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 100$ mmHg, com FiO_2 de 80 a 100%, PEEP > 10 a 20 cmH_2O por pelo menos 10 a 12 horas) constitui o cenário mais grave com mortalidade associada de 71 a 94%. O uso de estratégias de resgate que impactam na fisiopatologia específica dessa entidade, como o uso de óxido nítrico inalatório (NOI), bloqueio

* Centro Médico ABC. México.

Recibido: 19/10/2021. Aceptado: 30/10/2021.

Citar como: Castro SA, Sánchez CA, Aguirre SJS, Chaires GR, Hernández SN. Efecto del óxido nítrico inhalado en la mecánica ventilatoria y oxigenación de pacientes con hipoxemia grave refractaria a prono prolongado y bloqueo neuromuscular secundario a infección por SARS-CoV-2. Med Crit. 2022;36(4):202-209. <https://dx.doi.org/10.35366/105790>

neuromuscular e ventilação prona, surgiram como alvos terapêuticos de interesse. A ventilação mecânica protetora (Pressão de Platô [PPLAT] < 27 cmH₂O e Pressão de Condução [CP] < 15 cmH₂O) continua sendo a base de seu manejo.

Objetivo: Determinar se existe associação entre o uso de óxido nítrico inalatório e ventilação prona prolongada com mecânica ventilatória em pacientes com hipoxemia refratária grave secundária à infecção por SARS-CoV-2.

Material e métodos: Realizou-se um estudo de coorte histórico, retrospectivo, descritivo, comparativo e retroativo. Analisaram-se dados dos prontuários de pacientes internados na UTI Respiratória do Centro Médico ABC com diagnóstico de SDRA secundária à infecção por SARS-CoV-2 que necessitaram de óxido nítrico inalatório e ventilação mecânica prona no período de 1º de abril a 31 de dezembro de 2020. Realizou-se uma análise univariada, a análise estatística foi realizada no SPSS v 21, foram analisadas as medidas de tendência e dispersão, assim como a análise dos fatores de risco com teste t de Student e χ^2 .

Resultados: Analisaram-se 108 pacientes, dos quais 54 receberam NOi, bloqueio neuromuscular e prono e 54 apenas bloqueio neuromuscular e ventilação prona. 81.5% (n = 88) eram homens. A comorbidade mais comum foi diabetes mellitus em 51.9% (n = 56). O aumento da oxigenação (Delta PaO₂/FiO₂) foi com mediana de 31.9 ± 15.2 mmHg no grupo NOi e 52.9 ± 16.74 mmHg no grupo controle (p = 0.001). A PPLAT após a intervenção no grupo NOi foi de 26.3 ± 3 e 34.5 ± 1.9 cmH₂O no grupo controle (p = 0.792). A PC antes da intervenção no grupo NOi foi de 17.2 ± 3.9 e 13.4 ± 2.8 cmH₂O no grupo controle vs 13.1 ± 1.29 e 12 ± 1.92 cmH₂O após a intervenção (p = 0.001).

Conclusões: O uso de NOi em pacientes com hipoxemia grave refratária à ventilação em pronação e bloqueio neuromuscular não produziu melhora estatisticamente significativa na oxigenação, porém permitiu que o suporte ventilatório fosse reprogramado para manter as metas de proteção alveolar do paciente.

Palavras-chave: Hipoxemia refratária, óxido nítrico inalado, bloqueio neuromuscular, proteção alveolar, ventilação prona.

INTRODUCCIÓN

Desde la identificación del virus del SARS-CoV-2 en Wuhan, China, en diciembre de 2019, su dispersión ha generado un impacto global debido a su elevada morbilidad, 22.9% ha cursado con una forma grave de hipoxemia y mortalidad de 5.6%,¹ con una variación dependiendo de la población analizada, asociada con un impacto directo en la economía mundial debido al elevado costo que su atención implica. Consecuentemente, los recursos disponibles en el campo de la medicina crítica han sido intensamente explotados en la búsqueda de estrategias terapéuticas que permitan modificar la evolución natural de la enfermedad.²

Aunque la información disponible varía de acuerdo al centro hospitalario, se estima que de 7 a 14% de los pacientes infectados por el SARS-CoV-2 requieren de ingreso a la Unidad de Cuidados Intensivos y de este porcentaje, 29 a 75% requieren de soporte ventilatorio invasivo con una mortalidad que varía de 12 a 81%.³

En el ámbito mundial, se estima un aproximado de un millón de muertes reportadas hasta septiembre de 2020 con una marcada diferencia entre países y poblaciones. La mediana de edad se modificó dependiendo de la expectativa de vida entre poblaciones, siendo 81 años en países europeos como Alemania, 79 años en Estados Unidos hasta un descenso de 11 años en la mediana de edad en países con descendencia hispano-latinoamericana.

La forma grave de COVID-19 predominó en la población masculina, pacientes con obesidad, diabetes melli-

tus descontrolada, neumatías crónicas, falla hepática y renal, así como neoplasias hematológicas.⁴

En México, en una cohorte realizada de enero a julio de 2020, se estimó que 9.7% de los casos con infección confirmada requirió soporte ventilatorio mecánico invasivo, con una mortalidad de 70.9% de los pacientes bajo dicho soporte, representando así 11.5% de los casos con criterios de gravedad. De igual forma, se encontró una mediana de edad de 62 años en dichas muertes, un franco predominio por el sexo masculino (65.3%) y población con hipertensión, obesidad y diabetes.⁵

Dentro de los pacientes que requirieron soporte ventilatorio, cerca de 98% cumplió con los criterios de Berlín para el diagnóstico de síndrome de insuficiencia respiratoria aguda (hipoxemia de inicio agudo, PaO₂/FiO₂ < 300 mmHg, presencia de opacidades bilaterales en el control de imagen no explicadas por falla cardiaca).⁶

Durante su inicio, se desconocía con exactitud el mecanismo fisiopatológico que producía el deterioro respiratorio; sin embargo, presentaba una similitud clínica con el síndrome de insuficiencia respiratoria aguda (SIRA) por otras causas.

El SIRA fue descrito inicialmente en 1967 por Ashbaugh,⁷ sin embargo, la falta de una definición estandarizada representó un obstáculo significativo. Fue hasta 1988 que Murray y colaboradores establecieron las bases para la definición actual al incluir criterios radiológicos, relación PaO₂/FiO₂ con el uso de PEEP durante el soporte ventilatorio, así como la distensibilidad pulmonar.⁸

Es hasta 1994 que en el marco de la conferencia para el Consenso Americana-Europea se emitió la primera definición de SIRA a partir del inicio agudo de hipoxemia (PaO₂/FiO₂ < 200 mmHg) con afección radiológica bilateral sin evidencia de hipertensión auricular izquierda, donde se acuñó el concepto de lesión pulmonar aguda (PaO₂/FiO₂ < 300 y > 200 mmHg).⁹

Por último, en 2012 se estableció la definición operacional del Consenso de Berlín, la cual es vigente hasta la actualidad y que utiliza criterios de temporalidad, imagen de tórax, etiología del edema pulmonar y gravedad de la hipoxemia, con una validación para predicción de mortalidad con AUROC de 0.577 (IC 95%: 0.561-0.593, p < 0.001). Dicho consenso permitió establecer una relación entre la gravedad de la hipoxemia con un incremento en la mortalidad y en días promedio de soporte ventilatorio en los sobrevivientes.¹⁰

El SIRA se desarrolla secundario a lesiones, los cuales son clasificados como pulmonares (directos) o sistémicos (indirectos). Dentro de los factores de riesgo directos se encuentran la neumonía y el síndrome de aspiración pulmonar que junto a la sepsis de origen no pulmonar conforman más de 85% de las causas de SIRA.¹¹

El SIRA secundario a la infección por SARS-CoV-2 difiere significativamente de otras causas convenciona-

les. En 2020, Gattinoni propuso dos distintos fenotipos evolutivos de la enfermedad. El fenotipo «L» caracterizado por baja elastancia, bajo peso pulmonar y bajo índice ventilación/perfusión (V/Q) debido a la disregulación en la vasoconstricción pulmonar hipóxica; éste puede progresar al fenotipo «H», el cual asemeja al SIRA convencional con baja distensibilidad y elevado peso pulmonar asociado con alteración en la vasoreactividad pulmonar, coagulopatía y fenómenos microtrombóticos, situación que pone en escena al óxido nítrico como potencial estrategia terapéutica.¹²

Ante la presencia de pacientes con SIRA severo e hipoxemia refractaria a terapéuticas de rescate, el papel de mecanismos fisiopatológicos adicionales al desarrollo de cortocircuitos intrapulmonares como la vasoconstricción hipóxica figuró como una de las principales ventajas terapéuticas.¹³⁻¹⁵

La vasoconstricción hipóxica consiste en el mecanismo intrínseco de la vasculatura pulmonar que permite acoplar la perfusión pulmonar a las unidades alveolares adecuadamente ventiladas, con la intención de optimizar la oxigenación sistémica. Se produce a partir de la constricción de pequeñas arterias intrapulmonares en respuesta a la hipoxemia y produce directamente un incremento en la presión de la arteria pulmonar, la cual en escenarios extremos reviste de una primordial importancia clínica debido al elevado riesgo de desarrollar disfunción ventricular derecha.¹⁶ En la mayoría de los casos, la vasoconstricción hipóxica es provocada por consolidaciones o atelectasias focales, lo que condiciona la aparición de dicho fenómeno en segmentos pulmonares localizados. Dicha constricción vascular produce una derivación del flujo sanguíneo desde la región afectada hacia territorios pulmonares con una mayor oxigenación.¹⁵⁻¹⁸

Este fenómeno «compensatorio» ha revestido una vital importancia en el paciente con infección por SARS-CoV-2. El sistema renina-angiotensina (RAS, por sus siglas en inglés) ha sido relacionado como una vía central en la fisiopatología de esta enfermedad. La enzima convertidora de angiotensina tipo 2 (ECA2) constituye el principal receptor funcional para el virus, permitiéndole su ingreso a la célula del epitelio respiratorio a través de la interacción con la proteasa de serina transmembrana tipo 2 (TMPRSS-2, por sus siglas en inglés) y posteriormente a los neumocitos tipo II (células conocidas por su expresión de elevados niveles de ECA2). Una vez que se constituyen los complejos ECA2 SARS-CoV-2, dicha enzima sufre de una pérdida total de la actividad funcional dando paso a una disregulación importante en el RAS.^{12,16,19,20}

Dicha disregulación produce una reducción en la generación de angiotensina 1-7 (con funciones vasodilatadoras y antiinflamatorias potentes) y la acumulación de angiotensina II, la cual al unirse con el receptor de

angiotensina tipo I (AT1) produce una respuesta vasoconstrictora potente, siendo junto a los fenómenos pro-trombóticos que se han asociado a esta enfermedad los principales mecanismos de la hipoxemia grave que suelen presentarse.²⁰⁻²²

Dentro de las estrategias de soporte ventilatorio que han permitido reducir la mortalidad en el paciente con SIRA, el uso de bajos volúmenes corrientes (6 mL/kg de peso predicho) constituye uno de los principales pilares.^{23,24} La presencia de regiones pulmonares dependientes contribuyen significativamente al desarrollo de hipoxemia, debido a la presencia de cortocircuitos en alveolos profundados no ventilados, asociándose al desarrollo de hiperinsuflación y excesivo estrés en regiones ventiladas, por lo que el uso de PEEP como método de reclutamiento alveolar se ha asociado con una reducción directa en la mortalidad.^{25,26}

Una vez que se ha logrado un soporte ventilatorio óptimo con PEEP individualizado, volumen tidal bajo y presión meseta (Pmes) menor a 27 mmHg, se debe mantener una presión de conducción (Pmes-PEEP) menor a 15 para lograr disminución en la mortalidad.²⁶

En pacientes con SIRA grave ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 150$ mmHg) pese a establecerse el soporte ventilatorio en metas de protección alveolar y/o el uso de bloqueo neuromuscular, la ventilación mecánica en posición prono en sesiones de al menos 16 horas consecutivas ha demostrado una reducción significativa en la mortalidad, estableciendo así su uso como una alternativa terapéutica segura, fácil de reproducir y de bajo costo.²⁷⁻³⁰

En el escenario de hipoxemia refractaria existen estrategias terapéuticas de rescate que permiten prevenir complicaciones graves producto de la hipoxemia e incluso la muerte en pacientes con insuficiencia respiratoria grave refractaria. Dichas estrategias permiten mejorar la oxigenación de forma transitoria; sin embargo, su impacto en la mortalidad aún permanece en discusión y requiere de infraestructura e insumos especializados con un incremento significativo en el costo del tratamiento comparado con la conducta estándar. No obstante, pese al uso de estrategias de rescate, la mortalidad asociada a los pacientes que cursan con hipoxemia grave refractaria persiste de 71 a 94%.^{27,28,31,32}

El SIRA se asocia con reducción efectiva de la capacidad residual funcional potenciada por la oclusión dinámica de las vías aéreas en regiones dependientes durante la posición en supino, el uso de la ventilación mecánica en prono desde el año 1976 ha sido asociada con una mejoría franca en la oxigenación de pacientes con hipoxemia severa.³³

Más tarde, los resultados del ensayo clínico del PROSEVA lograron demostrar una reducción en la mortalidad de los pacientes con SIRA severo cuando el soporte ventilatorio en prono fue iniciado de forma temprana y por un tiempo prolongado (12-16 horas).²⁷

El cambio de posición del compartimento torácico y abdominal al colocarse en prono genera cambios en la presión interna (presión pleural e intraabdominal respectivamente) por efecto de la gravedad, así como de la forma y posición del diafragma, partiendo de que toda variación de la presión intraabdominal repercute directamente en el compartimento torácico.³⁴

Pese a la modificación en la ventilación pulmonar efectiva y la redistribución del gradiente de presión transpulmonar, la perfusión tras posicionarse en prono sólo se modifica en 13 a 25% con un predominio de perfusión en regiones dorsales debido a una mayor producción endotelial de óxido nítrico y mayor disponibilidad de lechos vasculares en dichas regiones, siendo así la disregulación en los fenómenos de vasoconstricción pulmonar un objetivo terapéutico de relevancia.³⁵

Desde sus primeras descripciones, la ventilación en prono ha demostrado ser responsable de una importante mejoría en la oxigenación; sin embargo, ésta depende directamente de la causa directa del SIRA (neumonía, trauma, obesidad) o del grado de afección pulmonar.²⁷

Esta mejoría suele ser más evidente cuando se utiliza en etapas tempranas (< 72 horas, durante la fase exudativa) previo al inicio de la fibrosis e hiperplasia de neumocitos II, aunque el beneficio puede obtenerse incluso hasta en los primeros 11 días de evolución.³⁶

El tiempo requerido para lograr una mejoría en la oxigenación suele ser menor a 30 minutos, seguido de un incremento gradual y progresivo en un periodo de tiempo variable, esta respuesta ocurre en 73% de los casos. Veintisiete por ciento de los pacientes que responden puede requerir hasta seis horas para evidenciar el beneficio, así como una duración promedio de cada sesión de 16 a 18 horas para mantener el efecto.³⁷

En retrospectiva, la disregulación en la vasoconstricción pulmonar de los pacientes con SIRA grave asociado a SARS-CoV-2 constituye un papel importante en la patogénesis y en su respuesta, por lo que la intervención mediante el uso de estrategias de rescate como la administración de ONi se constituyó como prioridad.

El óxido nítrico es un gas inocuo, incoloro e inodoro producido por las células endoteliales a partir de la arginina por efecto de tres enzimas: nNOS (sintasa de óxido nítrico neuronal), eNOS (sintasa de óxido nítrico endotelial) e iNOS (sintasa inducible de óxido nítrico).³⁸ Induce vasodilatación al incrementar el nivel de guanosin monofosfato cíclico (GMPc) en el músculo liso. Dependiendo de su concentración, se ha relacionado un significativo número de efectos pro y antiinflamatorios en el marco de un paciente con SIRA³⁹ dentro de los cuales destacan la atenuación de la activación leucocitaria, reducción de la agregación plaquetaria, efecto broncodilatador y un efecto estimulante de producción de surfactante.³⁹

Al inhalarse, el óxido nítrico se difunde en áreas ventiladas donde induce vasodilatación previo a su rápida unión con la hemoglobina al reaccionar con el hierro del grupo hemo. Tras su unión con la oxihemoglobina, el óxido nítrico forma metahemoglobina y nitratos perdiendo su capacidad de vasodilatación. Por último, 70% del ONi inhalado es eliminado en forma de nitratos en la orina.⁴⁰

La vasodilatación pulmonar selectiva en áreas pulmonares ventiladas permite la mejoría del índice ventilación/perfusión al redistribuir el flujo sanguíneo hacia dichas regiones, permitiendo un incremento significativo en la oxigenación y reducción de cortocircuitos intrapulmonares de derecha a izquierda tras su uso durante 24 horas de acuerdo a Gebistorf y colaboradores.⁴¹ Hemodinámicamente reduce de forma efectiva las resistencias vasculares pulmonares y, por tanto, la postcarga del ventrículo derecho.

Dicha mejoría en la oxigenación es transitoria y pocos ensayos clínicos han demostrado que dicho fenómeno persista por más de 96 horas tras su inicio.⁴¹ De acuerdo con los trabajos realizados por Gerlach y colaboradores, esta mejoría suele ser mayor cuando coexiste con la presencia de hipertensión arterial pulmonar y suele lograrse con bajas concentraciones de ONi (5-10 ppm), llegando a presentar incluso deterioro en la oxigenación cuando se administra mayor cantidad debido a la difusión del ONi a regiones no ventiladas.⁴² Se considera así una dosis máxima segura el uso de 40 ppm sin llegar a causar metahemoglobinemia; sin embargo, se recomienda la monitorización estrecha de cifras de metahemoglobina seis horas posteriores a cada ajuste de dosis.⁴³

Se define la respuesta al ONi como el incremento de al menos 20% en la oxigenación (SaO_2 o PaO_2), ya que no existen variables radiológicas o fisiológicas que permitan medir de forma objetiva dicha mejoría.⁴⁴ El ajuste de dosis debe realizarse de forma escalonada, con incrementos graduales de acuerdo con la respuesta clínica individual. Es posible cursar con deterioro paradójico en la oxigenación tras incrementos sostenidos mas allá del umbral individual.³⁹ Las cifras normales de metahemoglobina se consideran menores a 2%. Debe evitarse el incremento mayor a 5% en cuyo escenario puede asociarse a hipoperfusión tisular grave y acidosis láctica que suele responder a la perfusión de azul de metileno (1-2 mg/kg).^{45,46}

Al momento existen al menos ocho estudios aleatorizados que incluyeron a pacientes con SIRA en los que se evaluó el impacto del uso de ONi en la mortalidad. Ninguno de ellos encontró mejoría significativa en la supervivencia a 28 días o a largo plazo, no modificó la duración del soporte ventilatorio, la estancia en la UCI, la incidencia de barotrauma. Dichos estu-

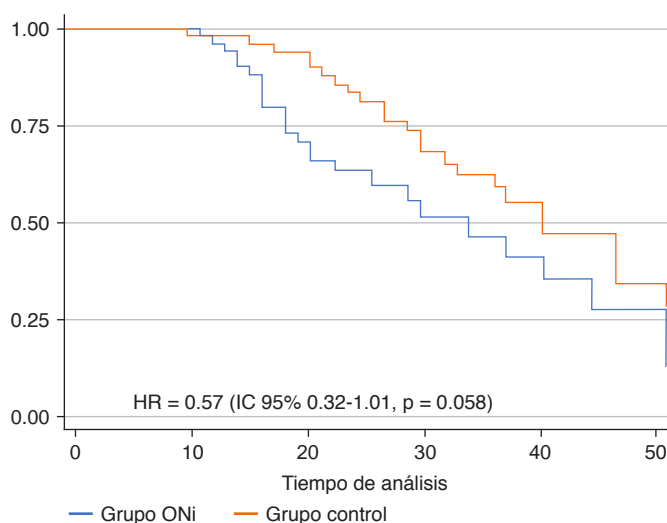


Figura 1: Curva de Kaplan-Meier para supervivencia.

dios cuentan con limitaciones importantes durante el desarrollo metodológico, no siguieron protocolos establecidos durante su administración (concentración, duración, evaluación de la respuesta y destete) y existió una variación muy importante entre las unidades a cargo, llegando a incluir pacientes previo a la generalización de las metas de protección pulmonar durante su manejo.^{33,47-50}

De acuerdo a Lotz C y colaboradores, el uso de ONi incrementó la oxigenación arterial en casos con SIRA secundario a SARS-CoV-2 sin modificar el porcentaje de cortocircuitos pulmonares a través de la mejoría en el índice V/Q producto de la vasodilatación pulmonar selectiva.⁵¹ No obstante, se ha propuesto que existen mecanismos adicionales asociados como la regulación de receptores de angiotensina II, inhibición de la agregación plaquetaria, efecto surfactante y propiedades inmunomoduladoras.⁵²

Ante la gravedad de presentación en pacientes con hipoxemia refractaria, pese a uso de soporte ventilatorio en metas de protección alveolar, bloqueo neuromuscular y posición prono, es razonable el uso de ONi con la intención de aprovechar los efectos fisiológicos en la relación ventilación/perfusión, mejorar el intercambio gaseoso y la función ventricular derecha, permitiendo mantener el soporte ventilatorio dentro de metas de protección pulmonar.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se analizaron los datos de los expedientes de pacientes ingresados a la Unidad de Cuidados Intensivos Respiratorios del Centro Médico ABC con diagnóstico de insuficiencia respiratoria grave secundaria a infección por SARS-CoV-2 que requirieron óxido nítrico inhalado y ventilación mecánica en prono asociada a bloqueo

neuromuscular del 01 de abril al 31 de diciembre de 2020.

Se realizó estadística descriptiva que incluyó medidas de tendencia central y de dispersión, las variables categóricas expresadas como medidas de frecuencia absoluta y relativa y las variables lineales como media y desviación estándar (DE).

La estadística inferencial incluyó el uso de pruebas de hipótesis para evaluar variables lineales con la prueba t de Student para muestras independientes para la comparación entre dos grupos.

Las variables categóricas fueron analizadas con prueba de χ^2 o prueba exacta de Fisher. La paquetería estadística utilizada fue SPSS v 21.0 IBM.

RESULTADOS

Características demográficas. Se incluyeron 108 pacientes de los cuales 88 fueron hombres (81.5%) y 20 mujeres (18.5%). De la población total, 54 recibieron ONi (50%), de éstos 48 son hombres (88.9%). La media de edad en el grupo ONi fue de 61.6 años \pm 12.39 años vs 57.3 años \pm 14.1 años en el grupo control. Veintitrés pacientes fueron hipertensos (42.6%) en el grupo ONi vs 26 (48.1%) en el grupo control. Cuarenta y tres pacientes fueron diabéticos (79.6%) en el grupo ONi vs 13 (24.1%) en el grupo control. Sólo dos pacientes (1.9%) presentaron enfermedad renal crónica y en su totalidad pertenecieron al grupo control. Siete pacientes (13%) contaban con neoplasia oncológica en el grupo ONi vs tres (5.6%) en el grupo control. Dieciocho pacientes (33.3%) del grupo ONi presentaron obesidad con una mediana en el IMC de 29.5 \pm 5.4 kg/m² vs 23 pacientes (42.6%) con un IMC de 30.5 \pm 6.3 kg/m² en el grupo control (Tabla 1).

Desenlaces. La mortalidad global fue de 45.3% (n = 49), siendo en el grupo ONi de 44.4% (n = 24) vs 46.2%

Tabla 1: Características demográficas.

	Óxido nítrico (N = 54) n (%)	Control (N = 54) n (%)	Total (N = 108) n (%)	p***
Hombre	48 (88.9)	40 (74.1)	88 (81.5)	0.048
Mujer	6 (11.1)	14 (25.9)	20 (18.5)	0.048
Edad (años)*	61.6 \pm 12.3	57.3 \pm 14.1	59.4 \pm 13.4	0.092
Peso (kg)*	85.8 \pm 18.1	87.2 \pm 21.1	86.2 \pm 19.6	0.708
Talla (m)*	1.7 \pm 0.08	1.69 \pm 0.09	1.78 \pm 0.08	0.435
Índice masa corporal (kg/m ²)*	29.5 \pm 5.4	30.5 \pm 6.3	1.69 \pm 0.08	0.402
Hipertensión**	23 (42.6)	26 (48.1)	49 (45.4)	0.562
Diabetes mellitus 2**	43 (79.6)	13 (24.1)	56 (51.9)	0.001
Cáncer**	7 (13.0)	3 (5.6)	10 (9.3)	0.184
Enfermedad renal crónica**	0 (0)	2 (3.7)	2 (1.9)	0.495
Obesidad**	18 (33.3)	23 (42.6)	41 (38.0)	0.321

* Media \pm desviación estándar.

** Prueba exacta de Fisher.

*** p \leq 0.005.

Tabla 2: Mortalidad y desenlaces secundarios.

	Óxido nítrico (N = 54)	Control (N = 54)	Total (N = 108)	p**
Mortalidad, n (%)*	24 (44.4)	25 (46.2)	49 (45.3)	RR 1.03 (IC 95%: 0.7-1.5)*** 0.846
Días VM (días)*	25.4 ± 14.8	13.5 ± 8	19.4 ± 13.2	0.001
Días en la UCI (días)*	29.8 ± 21	18.7 ± 11.3	24.2 ± 17.7	0.001
PaO ₂ /FiO ₂ ingreso (mmHg)*	80.4 ± 22.9	102 ± 29.3	91.2 ± 28.3	
PaO ₂ /FiO ₂ post (mmHg)*	124.2 ± 55.4	231.9 ± 63.9	178 ± 80.4	
Delta PaO ₂ /FiO ₂ (mmHg)*	31.5 ± 15.2	52.9 ± 16.7	42.6 ± 19.1	0.001
Presión meseta ingreso (cmH ₂ O)*	27.5 ± 2.3	25.8 ± 2.4	26.6 ± 2.5	
Presión meseta posterior (cmH ₂ O)*	26.3 ± 3	24.5 ± 1.9	25.4 ± 2.6	
Delta presión meseta (cmH ₂ O)*	9.2 ± 7.3	8.8 ± 4.9	9 ± 6.1	0.001
Presión conducción ingreso (cmH ₂ O)*	17.2 ± 3.9	13.4 ± 2.8	15.3 ± 3.9	
Presión conducción posterior (cmH ₂ O)*	13.1 ± 1.2	12 ± 1.9	12.5 ± 1.7	
Delta presión conducción (cmH ₂ O)*	24.6 ± 13.6	13.9 ± 7.2	19.6 ± 12.2	0.001

VM = ventilación mecánica; UCI = Unidad de Cuidados Intensivos.

* Media ± desviación estándar.

** p ≤ 0.005.

*** Prueba χ^2 .

(n = 25) en el grupo control (RR 1.03, IC 95%: 0.70-1.51, p = 0.846). Los días de ventilación mecánica (VM) en el grupo ONi fueron de 25.4 ± 14.8 y de 13.5 ± 8 en el grupo control (p = 0.001). Los días de estancia en la UCI fueron 29.8 ± 21 en el grupo ONi y 18.7 ± 11.3 en el grupo control (p = 0.001) (*Figura 1*).

La media de la PaO₂/FiO₂ al ingreso en el grupo ONi fue de 80.4 ± 22.9 y de 102 ± 29 mmHg en el grupo control. La media de la PaO₂/FiO₂ posterior a la intervención en el grupo ONi fue de 124.2 ± 55.4 y de 231.9 ± 63.9 mmHg en el grupo control. La media del delta de PaO₂/FiO₂ en el grupo ONi fue de 31.5 ± 15.2 vs 52.9 ± 16.7 mmHg en el grupo control (p = 0.001).

La mediana de presión meseta (Pmes) al ingreso en el grupo ONi fue de 27.5 ± 2.39 y 25.8 ± 2.47 cmH₂O en el grupo control. Después de la intervención, la mediana de Pmes en el grupo ONi fue de 26.3 ± 3 y de 24.5 ± 1.9 cmH₂O en el grupo control. La mediana de presión de conducción (PC) al ingreso en el grupo ONi fue de 17.2 ± 3.9 y de 13.4 ± 2.8 cmH₂O en el grupo control. Después de la intervención, la mediana de PC en el grupo ONi fue de 13.1 ± 1.29 y de 12 ± 1.92 cmH₂O en el grupo control (p = 0.001). En el grupo ONi se encontró reducción de la Pmes en 64.8% (n = 35) vs 68.5% (n = 37) en el grupo control posterior a la intervención (*Tabla 2*).

DISCUSIÓN

La mortalidad asociada a la hipoxemia grave refractaria en pacientes que presentan SIRA secundario a la infección por SARS-CoV-2 continúa siendo elevada. Si bien nuestro estudio no demostró un impacto significativo en la mortalidad de esta población en comparación con la registrada en pacientes con estrategias convencionales de rescate (ventilación protectora en prono y bloqueo neuromuscular) mostró una reducción importante en la

mortalidad general en comparación con las cifras reportadas globalmente. Permitted identificar a la diabetes mellitus como una comorbilidad con impacto significativo, llegando a asociarse como un factor de riesgo para desarrollar hipoxemia grave refractaria. Nuestra población de mayor riesgo se concentró en el adulto de 60 a 70 años.

De los pacientes sometidos a ONi, todos presentaron respuesta clínica favorable (con un aumento mayor a 20% de acuerdo con la literatura internacional); sin embargo, no tuvo un impacto estadísticamente significativo en la mortalidad.

No hubo cambios estadísticamente significativos en la presión meseta entre ambos grupos, lo cual está relacionado a que en todos los casos la programación de la ventilación se mantuvo dentro de metas de protección alveolar. Sin embargo, la presión de conducción, la cual es influenciada directamente por la elastancia y distensibilidad individual, presentó mejoría significativa tras el inicio de ONi. Esto se debe a que la mejoría en el intercambio gaseoso permitió realizar ajustes a la programación de la ventilación, logrando así mantener una presión de conducción debajo de 15 cmH₂O, obteniendo un beneficio indirecto en la mortalidad.

Por último, consideramos que el incremento en la duración del soporte ventilatorio y la estancia en Cuidados Intensivos en el grupo de ONi se relaciona de forma directa con un estado de mayor gravedad de los pacientes previo al inicio del ONi.

Nuestro estudio posee múltiples limitaciones: 1) al tratarse de un estudio retrospectivo y descriptivo donde la decisión del inicio de ONi fue a criterio del médico tratante, no es posible observar de forma directa los efectos de dichas intervenciones con una distribución aleatoria como sería posible en un ensayo clínico aleatorizado; 2) el tamaño limitado de la muestra; 3) es posible que los pacientes que recibieron ONi tuvieran

un mayor compromiso en la oxigenación producto de comorbilidades asociadas.

Nuestro centro hospitalario es una de las pocas sedes en el país que cuenta con la infraestructura física y de personal capacitado para el uso seguro del ONi.

Los resultados obtenidos permiten apreciar el efecto del ONi en el intercambio gaseoso que permitió optimizar el soporte ventilatorio para lograr metas de protección alveolar, las cuales poseen un efecto directo en la supervivencia de estos pacientes.

CONCLUSIONES

El efecto del óxido nítrico inhalado en la mecánica ventilatoria y oxigenación de pacientes con hipoxemia grave refractaria a prono prolongado y bloqueo neuromuscular secundaria a infección por SARS-CoV-2 no se asoció a reducción en la mortalidad ni mejoría en la oxigenación con significancia estadística; sin embargo, la población incluyó pacientes con mayor gravedad y se evidenció una tendencia a la reducción de la mortalidad general, situación que pudo verse influenciada por el tamaño de muestra.

El uso de óxido nítrico inhalado permitió la reprogramación del soporte ventilatorio para lograr metas de protección alveolar, particularmente la presión de conducción menor a 15 cmH₂O, meta que ha demostrado reducir la mortalidad en pacientes con SIRA.

La mayor duración en la Unidad de Cuidados Intensivos, así como del soporte ventilatorio se encuentra influenciada por un estado de gravedad mayor previo al inicio del ONi, por comorbilidades (diabetes mellitus, obesidad, neumopatía) y la presencia de fases avanzadas de afección pulmonar.

Consideramos que nuestro estudio da pauta a la posibilidad de desarrollar ensayos clínicos bajo protocolos bien definidos, que permitan evaluar de forma objetiva las potenciales ventajas terapéuticas del óxido nítrico inhalado en pacientes con hipoxemia grave refractaria secundaria a infección por SARS-CoV-2.

REFERENCIAS

- Li J, Huang DQ, Zou B, Yang H, Hui WZ, Rui F, et al. Epidemiology of COVID-19: a systematic review and meta-analysis of clinical characteristics, risk factors, and outcomes. *J Med Virol*. 2021;93(3):1449-1458.
- WHO. Coronavirus disease [Internet]. Geneva: World Health Organization; 2020. p. 2633.
- Richardson S, Hirsch JS, Narasimhan M, Crawford JM, McGinn T, Davidson KW, et al. Presenting characteristics, comorbidities, and outcomes among 5700 patients hospitalized with COVID-19 in the New York city area. *JAMA*. 2020;323(20):2098.
- Ioannidis JPA. Global perspective of COVID-19 epidemiology for a full-cycle pandemic. *Eur J Clin Invest*. 2020;50(12):e13423.
- Parra-Bracamonte GM, Lopez-Villalobos N, Parra-Bracamonte FE. Clinical characteristics and risk factors for mortality of patients with COVID-19 in a large data set from Mexico. *Ann Epidemiol*. 2020;52:93-98.e2.
- Ramírez P, Gordón M, Martín-Cerezuela M, Villarreal E, Sancho E, Padrós M, et al. Acute respiratory distress syndrome due to COVID-19. Clinical and prognostic features from a medical Critical Care Unit in Valencia, Spain. *Med Intensiva (Engl Ed)*. 2021;45(1):27-34.
- Ashbaugh DG, Bigelow DB, Petty TL, Levine BE. Acute respiratory distress in adults. *Lancet*. 1967;2(7511):319-323.
- Murray JF, Matthay MA, Luce JM, Flick MR. An expanded definition of the adult respiratory distress syndrome. *Am Rev Respir Dis*. 1988;138(3):720-723.
- Bernard GR, Artigas A, Brigham KL, Carlet J, Falke K, Hudson L, et al. The American-European Consensus Conference on ARDS. Definitions, mechanisms, relevant outcomes, and clinical trial coordination. *Am J Respir Crit Care Med*. 1994;149(3 Pt 1):818-824.
- ARDS Definition Task Force, Ranieri VM, Rubenfeld GD, Thompson BT, Ferguson ND, Caldwell E, et al. Acute respiratory distress syndrome: the Berlin Definition. *JAMA*. 2012;307(23):2526-2533.
- Thompson BT, Chambers RC, Liu KD. Acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med*. 2017;377(19):1904-1905.
- Gattinoni L, Chiumello D, Caironi P, Busana M, Romitti F, Brazzi L, et al. COVID-19 pneumonia: different respiratory treatments for different phenotypes? *Intensive Care Med*. 2020;46(6):1099-1102.
- Thille AW, Esteban A, Fernández-Segoviano P, Rodríguez JM, Aramburu JA, Vargas-Errázuriz P, et al. Chronology of histological lesions in acute respiratory distress syndrome with diffuse alveolar damage: a prospective cohort study of clinical autopsies. *Lancet Respir Med*. 2013;1(5):395-401.
- Sweeney RM, McAuley DF. Acute respiratory distress syndrome. *Lancet*. 2016;388(10058):2416-2430.
- Frank JA, Wray CM, McAuley DF, Schwendener R, Matthay MA. Alveolar macrophages contribute to alveolar barrier dysfunction in ventilator-induced lung injury. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2006;291(6):L1191-L1198.
- Dunham-Snary KJ, Wu D, Sykes EA, Thakrar A, Parlow LRG, Mewburn JD, et al. Hypoxic pulmonary vasoconstriction: from molecular mechanisms to medicine. *Chest*. 2017;151(1):181-192.
- Derwall M, Martin L, Rossaint R. The acute respiratory distress syndrome: pathophysiology, current clinical practice, and emerging therapies. *Expert Rev Respir Med*. 2018;12(12):1021-1029.
- Rocco PR, Dos Santos C, Pelosi P. Lung parenchyma remodeling in acute respiratory distress syndrome. *Minerva Anestesiol*. 2009;75(12):730-740.
- Lamm WJ, Starr IR, Neradilek B, Polissar NL, Glenn RW, Hlastala MP. Hypoxic pulmonary vasoconstriction is heterogeneously distributed in the prone dog. *Respir Physiol Neurobiol*. 2004;144(2-3):281-294.
- Karmouty-Quintana H, Thandavarayan RA, Keller SP, Sahay S, Pandit LM, Akkanti B. Emerging mechanisms of pulmonary vasoconstriction in sars-cov-2-induced acute respiratory distress syndrome (ARDS) and potential therapeutic targets. *Int J Mol Sci*. 2020;21(21):8081.
- Talbot NP, Balanos GM, Dorrington KL, Robbins PA. Two temporal components within the human pulmonary vascular response to approximately 2 h of isocapnic hypoxia. *J Appl Physiol (1985)*. 2005;98(3):1125-1139.
- Vieillard-Baron A, Schmitt JM, Augarde R, Fellahi JL, Prin S, Page B, et al. Acute cor pulmonale in acute respiratory distress syndrome submitted to protective ventilation: incidence, clinical implications, and prognosis. *Crit Care Med*. 2001;29(8):1551-1555.
- Amato MBP, Barbas CSV, Medeiros DM, Magaldi RB, Schettino GDP, Filho GL, et al. Effect of a protective-ventilation strategy on mortality in the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med*. 1998;338(6):347-354.
- Papazian L, Aubron C, Brochard L, Chiche JD, Combes A, Dreyfuss D, et al. Formal guidelines: management of acute respiratory distress syndrome. *Ann Intensive Care*. 2019;9(1):69.

25. Jardin F, Dubourg O, Bourdarias JP. Echocardiographic pattern of acute cor pulmonale. *Chest*. 1997;111(1):209-217.
26. Briel M, Meade M, Mercat A, Brower RG, Talmor D, Walter SD, et al. Higher vs lower positive end-expiratory pressure in patients with acute lung injury and acute respiratory distress syndrome: systematic review and meta-analysis. *JAMA*. 2010;303(9):865-873.
27. Guerin C, Reignier J, Richard JC, Beuret P, Gacouin A, Boulain T, et al. Prone positioning in severe acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med*. 2013;368(23):2159-2168.
28. Lim CM, Kim EK, Lee JS, Shim TS, Lee SD, Koh Y, et al. Comparison of the response to the prone position between pulmonary and extrapulmonary acute respiratory distress syndrome. *Intensive Care Med*. 2001;27(3):477-485.
29. Pelosi P, Croci M, Calappi E, Mulazzi D, Cerisara M, Vercesi P, et al. Prone positioning improves pulmonary function in obese patients during general anesthesia. *Anesth Analg*. 1996;83(3):578-583.
30. Kaneko K, Milic-Emili J, Dolovich MB, Dawson A, Bates DV. Regional distribution of ventilation and perfusion as a function of body position. *J Appl Physiol*. 1966;21(3):767-777.
31. Moerer O, Tonetti T, Quintel M. Rescue therapies for acute respiratory distress syndrome: what to try first? *Curr Opin Crit Care*. 2017;23(1):52-59.
32. Piehl MA, Brown RS. Use of extreme position changes in acute respiratory failure. *Crit Care Med*. 1976;4(1):13-14.
33. Dellinger RP, Zimmerman JL, Taylor RW, Straube RC, Hauser DL, Criner GJ, et al. Effects of inhaled nitric oxide in patients with acute respiratory distress syndrome: results of a randomized phase II trial. Inhaled Nitric Oxide in ARDS Study Group. *Crit Care Med*. 1998;26(1):15-23.
34. Froese AB. Gravity, the belly, and the diaphragm: you can't ignore physics. *Anesthesiology*. 2006;104(1):193-196.
35. Glenn RW, Robertson HT. Spatial distribution of ventilation and perfusion: mechanisms and regulation. *Compr Physiol*. 2011;1(1):375-395.
36. Johannigman JA, Davis K Jr, Miller SL, Campbell RS, Luchette FA, Frame SB, et al. Prone positioning for acute respiratory distress syndrome in the surgical intensive care unit: who, when, and how long? *Surgery*. 2000;128(4):708-716.
37. Papazian L, Paladini MH, Bregeon F, Huiart L, Thirion X, Saux P, et al. Is a short trial of prone positioning sufficient to predict the improvement in oxygenation in patients with acute respiratory distress syndrome? *Intensive Care Med*. 2001;27(6):1044-1049.
38. Moncada S, Higgs A. The L-arginine-nitric oxide pathway. *N Engl J Med*. 1993;329(27):2002-2012.
39. Griffiths MJ, Evans TW. Inhaled nitric oxide therapy in adults. *N Engl J Med*. 2005;353(25):2683-2695.
40. Wang X, Tanus Santos JE, Reiter CD, Dejam A, Shiva S, Smith RD, et al. Biological activity of nitric oxide in the plasmatic compartment. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2004;101(31):11477-11482.
41. Gebistorf F, Karam O, Wetterslev J, Afshari A. Inhaled nitric oxide for acute respiratory distress syndrome (ARDS) in children and adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;(6):CD002787.
42. Gerlach H, Keh D, Semmerow A, Busch T, Lewandowski K, Pappert DM, et al. Dose response characteristics during long term inhalation of nitric oxide in patients with severe acute respiratory distress syndrome: a prospective, randomized, controlled study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003;167(7):1008-1015.
43. Cuthbertson BH, Dellinger P, Dyar OJ, et al. UK guidelines for the use of inhaled nitric oxide therapy in adult ICUs: American-European Consensus Conference on ALI/ARDS. *Intensive Care Med*. 1997;23:1212-1218.
44. Gerlach H, Rossaint R, Pappert D, Falke KJ. Time-course and dose-response of nitric oxide inhalation for systemic oxygenation and pulmonary hypertension in patients with adult respiratory distress syndrome. *Eur J Clin Invest*. 1993;23:499-502.
45. Feng WX, Yang Y, Wen J, Liu YX, Liu L, Feng C. Implication of inhaled nitric oxide for the treatment of critically ill COVID-19 patients with pulmonary hypertension. *ESC Heart Fail*. 2021;8(1):714-718.
46. Taylor MB, Christian KG, Patel N, Churchwell KB. Methemoglobinemia: toxicity of inhaled nitric oxide therapy. *Pediatr Crit Care Med*. 2001;2:99-101.
47. Lundin S, Mang H, Smithies M, Stenqvist O, Frostell C. Inhalation of nitric oxide in acute lung injury: results of a European multicentre study. The European Study Group of Inhaled Nitric Oxide. *Intensive Care Med*. 1999;25(9):911-919.
48. Michael JR, Barton RG, Saffle JR, Mone M, Markewitz BA, Hillier K, et al. Inhaled nitric oxide versus conventional therapy: effect on oxygenation in ARDS. *Am J Respir Crit Care Med*. 1998;157(5 Pt 1):1372-1380.
49. Park KJ, Lee YJ, Oh YJ, Lee KS, Sheen SS, Hwang SC. Combined effects of inhaled nitric oxide and a recruitment maneuver in patients with acute respiratory distress syndrome. *Yonsei Med J*. 2003;44(2):219-226.
50. Taylor RW, Zimmerman JL, Dellinger RP, Straube RC, Criner GJ, Davis K Jr, et al. Inhaled nitric oxide in patients with acute lung injury: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2004;291(13):1603-1609.
51. Lotz C, Muellenbach RM, Meybohm P, Mutlak H, Lepper PM, Rolfes CB, et al. Effects of inhaled nitric oxide in COVID-19-induced ARDS - Is it worthwhile? *Acta Anaesthesiol Scand*. 2021;65(5):629-632.
52. Weinberger B, Heck DE, Laskin DL, Laskin JD. Nitric oxide in the lung: therapeutic and cellular mechanisms of action. *Pharmacol Ther*. 1999;84(3):401-411.

Patrocinios: No se contó con patrocinio público o privado para la elaboración de este estudio.

Conflicto de intereses: Ninguno.

Correspondencia:

Dr. Alejandro Castro Serrano

E-mail: md.alexcs@gmail.com



Poder mecánico como predictor de mortalidad en los pacientes con diagnóstico de neumonía por SARS-CoV-2 que recibieron ventilación mecánica invasiva

Mechanical power as a predictor of mortality in patients diagnosed with SARS-CoV-2 pneumonia who received invasive mechanical ventilation

Potência mecânica como preditor de mortalidade em pacientes diagnosticados com pneumonia por SARS-CoV-2 que receberam ventilação mecânica invasiva

Luis Mario Avendaño González,* Luis Ángel Moran Nares,* Jorge Samuel Cortes Roman,* Juan Marcelo Huanca Pacaje,* Miguel Martín Alejandro Guizar,† Abisai Cortes Guillen*

RESUMEN

Introducción: Las fuerzas mecánicas generadas durante la ventilación mecánica por la interacción entre el ventilador y el sistema respiratorio pueden dañar al pulmón en un proceso que se ha denominado lesión inducida por el ventilador. El grado de lesión se ha relacionado con la cantidad de energía transferida desde el ventilador mecánico al sistema respiratorio dentro de un periodo de tiempo determinado, denominado poder mecánico; datos experimentales basados en tomografías sugieren que el poder mecánico mayor de 12 J/min podría generar lesión. Se proyecta como otra de las variables a controlar dentro de las estrategias de protección pulmonar, determinado en estudios experimentales como un umbral de energía a partir del cual inician los cambios mecánicos en el pulmón que pueden conducir a lesión inducida por el ventilador.

Material y métodos: Se realizó un estudio retrospectivo, analítico, comparativo, se incluyeron todos los pacientes con diagnóstico de neumonía por SARS-CoV-2 que requieren ventilación mecánica invasiva; en un periodo de tiempo comprendido de marzo-agosto de 2021 que ingresaron a la Unidad de Cuidados Intensivos y utilizaron el poder mecánico como variable para predecir la mortalidad.

Resultados: La población estudiada se compuso de 67 pacientes; se evaluó la asociación entre el poder mecánico alto a las 48 horas y la mortalidad, se documentó que 49.25% (n = 33) de los casos que mantuvieron el poder mecánico alto en 48 horas murieron, 28.35% (n = 19) con poder mecánico alto no se asoció con mortalidad, 8.95% (n = 6) que no mantuvieron cálculo de poder mecánico alto murieron y 13.43% (n = 9) de los pacientes con poder mecánico menor a 12 J/min no murieron. Se realizó una prueba de asociación con χ^2 de Pearson en la que se obtiene un valor de p = 0.105, por lo que no existe diferencia estadísticamente significativa y no se corrobora la asociación entre la mortalidad de los pacientes con poder mecánico alto (> 12 J/min) a las 48 horas.

Conclusión: El poder mecánico puede considerarse como otra variable a controlar como estrategia de protección pulmonar del paciente con infección por SARS-CoV-2, basado en que la energía transmitida al pulmón tiene mayor impacto en los pacientes que reciben ventilación mecánica por un intervalo de tiempo mayor de siete días, con un promedio de estancia en la Unidad de Cuidados Intensivos 12.3 + 6.2 días y el promedio de días de ventilación mecánica invasiva 9.2 + 5.6.

Palabras clave: Poder mecánico, lesión pulmonar inducida por el ventilador, protección pulmonar, SARS-CoV-2.

ABSTRACT

Introduction: The mechanical forces generated during mechanical ventilation by the interaction between the ventilator and the respiratory system can damage the lung in a process that has been called ventilator induced injury. The degree of injury has been related to the amount of energy transferred from the mechanical ventilator to the respiratory system within a given period of time, called mechanical power, experimental data based on tomographies suggest that mechanical power greater than 12 J/min could generate injury. It is projected as another variables to control within lung protection strategies, determining in

experimental studies as an energy threshold from which mechanical changes in the lung begin that can lead to ventilator induced injury.

Material and methods: A retrospective, analytical, comparative study was carried out. All patients with a diagnosis of SARS-CoV-2 pneumonia who required invasive mechanical ventilation were admitted; In a period of time between March-August 2021, they were admitted to the intensive care unit and used mechanical power as a variable to predict mortality.

Results: The studied population consisted of 67 patients; the association between high mechanical power at 48 hours and mortality was evaluated, it was documented that 49.25% (n = 33) of the patients who maintained high mechanical power in 48 hours died, 28.35% (n = 19) with power high mechanical was not associated with mortality, 8.95% (n = 6) who did not have high mechanical power calculation died and 13.43% (n = 9) of patients with mechanical power less than 12 J/min survived. An association test was performed with Pearson's χ^2 in which a p value of 0.105 was obtained, so there is no statistically significant difference and the association between the mortality of the patients is not corroborated with high mechanical power (> 12 J/min) at 48 hours.

Conclusion: Mechanical power can be considered as another variable to control as a lung protection strategy for patients with SARS-CoV-2 infection, based on the fact that the energy transmitted to the lung has a greater impact on patients who receive mechanical ventilation for an interval time greater than seven days, with an average stay in the intensive care unit 12.3 + 6.2 days and the average days of invasive mechanical ventilation 9.2 + 5.6.

Keywords: Mechanical power, ventilator-induced lung injury, lung protection, SARS-CoV-2.

RESUMO

Introdução: As forças mecânicas geradas durante a ventilação mecânica pela interação entre o ventilador e o sistema respiratório podem lesar o pulmão em um processo que tem sido chamado de lesão induzida pelo ventilador. O grau de lesão tem sido relacionado à quantidade de energia transferida do ventilador mecânico para o sistema respiratório em um determinado período de tempo, denominado potência mecânica. Dados experimentais baseados em tomografia sugerem que potência mecânica superior a 12 J/min pode gerar lesão. Ele é projetado como mais uma das variáveis a serem controladas dentro das estratégias de proteção pulmonar, determinando em estudos experimentais como um limiar de energia a partir do qual se iniciam as alterações mecânicas no pulmão que podem levar à lesão induzida pelo ventilador.

Material e métodos: Realizou-se um estudo retrospectivo, analítico e comparativo, foram admitidos todos os pacientes com diagnóstico de pneumonia por SARS-CoV-2 que necessitaram de ventilação mecânica invasiva; em um período de março a agosto de 2021 que foram internados na unidade de terapia intensiva e utilizaram a potência mecânica como variável para prever mortalidade.

Resultados: A população do estudo foi composta por 67 pacientes; Foi avaliada a associação entre alta potência mecânica em 48 horas e mortalidade, foi documentado que 49.25% (n = 33) dos pacientes que mantiveram potência mecânica alta em 48 horas morreram, 28.35% (n = 19) com potência mecânica alta não foi associado à mortalidade, 8.95% (n = 6) que não mantiveram o cálculo de alta potencia mecanica morreram e 13.4% (n = 9) dos pacientes com potencia mecanica menor que 12 J/min nao morreram. Realizou-se um teste de associação com o χ^2 de Pearson, no qual se obtém um valor de p de 0.105, portanto não há diferença estatisticamente significativa e a associação entre mortalidade do paciente não é corroborada com alta potência mecânica (> 12 J/min) em 48 horas.

Conclusão: A potência mecânica pode ser considerada mais uma variável a ser controlada como estratégia de proteção pulmonar para pacientes com infecção por SARS-CoV-2, tendo em vista que a energia transmitida ao pulmão tem maior

* Hospital Regional de Alta Especialidad ISSSTE Veracruz. México.

† Hospital Central Sur de Alta Especialidad Pemex. Ciudad de México.

Recibido: 21/10/2021. Aceptado: 30/10/2021.

Citar como: Avendaño GLM, Moran NLÁ, Cortes RJS, Huanca PJM, Alejandro GMM, Cortes GA. Poder mecánico como predictor de mortalidad en los pacientes con diagnóstico de neumonía por SARS-CoV-2 que recibieron ventilación mecánica invasiva. Med Crit. 2022;36(4):210-214. <https://dx.doi.org/10.35366/105791>

impacto em pacientes que recebem ventilação mecânica por um intervalo de tempo superior a 7 dias, com média de permanência na unidade de terapia intensiva 12.3 + 6.2 dias e média de dias de ventilação mecânica invasiva 9.2 + 5.6.

Palavras-chave: Potência mecânica, lesão pulmonar induzida pelo ventilador, proteção pulmonar, SARS-CoV-2.

INTRODUCCIÓN

La infección por SARS-CoV-2 es un virus de ARN monocatenario con un diámetro de 80 a 120 nanómetros y puede cursar asintomática, con síntomas leves, moderados o desarrollar síndrome de dificultad respiratoria aguda que condicione disfunción orgánica múltiple.^{1,2} La transmisión se produce a través de gotas respiratorias por contacto directo con la cara y en menor grado a través de superficies contaminadas, se estima que entre 48-62% de la transmisión puede ocurrir por portadores presintomáticos.^{3,4} El periodo de incubación para la infección por el virus SARS-CoV-2 es aproximadamente de cinco días, 97.5% de las personas que desarrollan los síntomas lo harán dentro de los 11.5 días posteriores a la infección; síntomas comunes en pacientes hospitalizados incluyen fiebre, tos seca, disnea, fatiga, mialgias, náuseas/vómitos o diarrea, cefalea, rinorrea. La anosmia y ageusia pueden ser los únicos síntomas de presentación en aproximadamente 3% de las personas que cursan con la infección.⁴ Anormalidades en los laboratorios incluyen linfopenia, elevación de marcadores inflamatorios (proteína C reactiva; ferritina; factor de necrosis tumoral, interleucina 1, interleucina 6) y alteración en los parámetros de coagulación (prolongación del tiempo de protrombina, trombocitopenia, elevación del dímero D); descripciones radiográficas incluyen infiltrados periféricos bilaterales; tomografía de tórax de alta resolución muestra imágenes en vidrio deslustrado y/o consolidación; la prueba para el diagnóstico se basa en la detección del ARN del SARS-CoV-2 mediante la reacción en cadena de la polimerasa con transcripción inversa a partir de muestras respiratorias.⁵ Se concluye que 75% de los pacientes requieren oxígeno suplementario, 5% requiere ventilación mecánica invasiva como piedra angular en la terapéutica mejorando la hipoxemia, hipercapnia y reducción del trabajo respiratorio; sin embargo, las fuerzas mecánicas generadas durante la ventilación mecánica por la interacción entre el ventilador y el sistema respiratorio pueden dañar al pulmón en un proceso que se ha denominado lesión inducida por el ventilador, datos experimentales basados en tomografías sugieren que el poder mecánico mayor de 12 J/min podría generar lesión inducida por el ventilador, no hay bases de datos que corroboren esta información en humanos.⁶ La gravedad de la lesión inducida por el ventilador depende de la configuración del ventilador resultando de la interacción entre lo que el ventilador administra al parénquima pulmonar y la forma en que el parénquima pulmonar lo acepta.^{7,8}

Las causas de lesión inducida por el ventilador incluyen barotrauma, volutrauma, atelectrauma, miotrauma y ergotrauma, que concluyen en una vía común biotrauma incrementando el riesgo de disfunción orgánica múltiple.⁹⁻¹³ El grado de lesión inducida por el ventilador se ha relacionado con la cantidad de energía transferida desde el ventilador mecánico al sistema respiratorio dentro de un periodo de tiempo determinado, denominado poder mecánico. Durante la ventilación mecánica controlada, la energía mecánica se compone de los parámetros establecidos por el médico a la cabecera, tales como el volumen tidal, flujo de aire inspiratorio, frecuencia respiratoria y el nivel de presión positiva al final de la espiración, además de varias variables dependientes del paciente, como la presión máxima, meseta y de conducción.¹⁴

La mecanotransducción puede depender de la cantidad de energía transferida desde el ventilador mecánico a los pulmones del paciente; convirtiendo un estímulo mecánico en señales intracelulares bioquímicas y moleculares.¹⁵⁻¹⁸

La energía necesaria para mover los pulmones desde su posición de reposo (capacidad residual funcional) a un punto dado de la curva presión-volumen (PV) puede ser dada por las contracciones musculares que generan presión, como se observa durante la respiración espontánea o artificialmente por un ventilador mecánico que genera presión en las vías respiratorias.⁸ En física, la energía mecánica es la suma de las energías cinética y potencial, este concepto teórico es aplicable a la fisiología respiratoria. En este contexto, la energía mecánica depende de la posición donde comienza el esfuerzo inspiratorio dentro de la curva presión-volumen del sistema respiratorio y de la fuerza impulsora ejercida por los músculos respiratorios para generar el movimiento de la pared torácica.¹⁸ La cantidad de energía transferida del ventilador al paciente se mide en Joules (J), mientras que la potencia se define como la cantidad de energía transferida por unidad de tiempo (J/min). Existen diversas formas de calcular el poder mecánico con diferentes grados de complejidad, la estimación del poder mecánico con este método depende en gran medida de la técnica utilizada para realizar la curva presión-volumen, la cual permite su aplicabilidad en la práctica clínica y se deriva de la ecuación del movimiento más de la adición de la presión positiva al final de la espiración, multiplicado por la frecuencia respiratoria, la resistencia de la vía aérea y el tercer componente es igual a la energía necesaria para superar la tensión de las fibras debido a la presión positiva al final de la espiración. Para el cálculo se utilizó la fórmula propuesta por Gatinnioni y su equipo: poder mecánico (J/min) = 0.098 × (frecuencia respiratoria) × (volumen tidal) × [presión pico – (presión de conducción/2)].⁸ En condiciones de bajo flujo, la influencia de las propiedades resistivas se reducirá y las propiedades elásticas del sistema respi-

ratorio serán el componente principal del cálculo de la energía mecánica.¹⁸

El poder mecánico se proyecta como otra de las variables a controlar dentro de las estrategias de protección pulmonar, determinado en estudios experimentales como un umbral de energía a partir del cual inician los cambios mecánicos en el pulmón que pueden conducir a lesión inducida por el ventilador.⁸ En los estudios existentes de medición del poder mecánico en humanos, el valor umbral que potencialmente se asocia con el desarrollo de lesión inducida por el ventilador varía entre los estudios; en el análisis de 8.207 pacientes de dos cohortes observacionales de las bases de datos MIMIC-III y eICU, quienes recibieron ventilación mecánica por al menos 48 horas, la mediana de poder mecánico a las 24 horas fue de 21.4 (16.2-28.1) J/min en el MIMIC-III y de 16.0 (11.7-22.1) J/min en eICU; en el desenlace primario, mortalidad hospitalaria, incluso con volumen corriente bajo el poder mecánico se asoció de forma independiente con mortalidad hospitalaria por cada aumento de 5 J/min, OR: 1.06; IC 95%: 1.01-1.11, $p = 0.021$ en el MIMIC-III, y OR: 1.10; IC 95%: 1.02-1.18, $p = 0.010$ en eICU.¹⁸

MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó un estudio retrospectivo, analítico, comparativo, se incluyeron todos los pacientes con diagnóstico de neumonía por SARS-CoV-2 que requieren ventilación mecánica invasiva, en un periodo de tiempo comprendido del primero de marzo al 31 de agosto de 2021 que ingresaron a Unidad de Cuidados Intensivos en el Hospital Regional de Alta Especialidad ISSSTE Veracruz y utilizaron el poder mecánico como variable para predecir la mortalidad. Como criterio de exclusión se tomaron expedientes incompletos de pacientes que ingresen a la Terapia Intensiva con diagnóstico de neumonía por SARS-CoV-2, casos que no requieran ventilación mecánica invasiva y expedientes con prueba negativa para SARS-CoV-2. Se plasmaron los datos en una base de Excel donde se registraron parámetros de gravedad, mecánica pulmonar, modos ventilatorios, a las 24, 48 y 72 horas para su posterior análisis estadístico.

Los datos se examinaron mediante el software SPSS (*Statistical Package for the Social Sciences*) v. 25.0 para los diferentes análisis estadísticos. Para analizar la significancia de los resultados obtenidos para la asociación entre mortalidad y poder mecánico alto al menos una vez (medición de 24, 48 y 72 horas), se utilizó una prueba exacta de Fisher al tener un número < 5 en una de las casillas. Para analizar la asociación entre poder mecánico elevado a las 48 horas y mortalidad se utilizó una χ^2 de Pearson con una corrección de continuidad de Yates al tratarse de una tabla de 2×2 . Para todos

los casos, los datos se representaron como proporciones en porcentajes. Se consideran como significativos todos los valores con una $p < 0.05$.

RESULTADOS

Durante el periodo comprendido de marzo a agosto de 2021 ingresaron 70 pacientes a la Unidad de Cuidados Intensivos en el Hospital Regional de Alta Especialidad ISSSTE Veracruz, se obtuvieron un total de 70 expedientes pero sólo 67 cumplieron con criterios de selección, en los cuales se evaluó la asociación entre mortalidad a las 48 horas y poder mecánico elevado (> 12 J/min).

En la *Tabla 1* se evaluó la asociación entre el poder mecánico alto a las 48 horas y la mortalidad en los pacientes con COVID-19, en el que se documentó que 49.25% ($n = 33$) de los pacientes que mantuvieron el poder mecánico alto en 48 horas murieron, 28.35% ($n = 19$) con poder mecánico alto no se asoció con mortalidad, 8.95% ($n = 6$) que no mantuvieron cálculo de poder mecánico alto murieron y 13.43% ($n = 9$) de los pacientes con poder mecánico menor a 12 J/min no murieron.

En la *Tabla 2* se evaluó la asociación entre la mortalidad y poder mecánico elevado en al menos una medición a las 24, 48 y 72 horas a través de χ^2 de Pearson, en el que se observó que 53.73% ($n = 36$) de los pacientes sí presentó una asociación entre el poder mecánico elevado y la mortalidad; en 38.80% ($n = 26$) de los pacientes con poder mecánico elevado no se asociaron con la mortalidad, 4.47% ($n = 3$) murieron sin tener poder mecánico elevado y 2.98% ($n = 2$) no tuvieron cálculo del poder mecánico y no murieron.

Tabla 1: Poder mecánico alto 48 horas vs mortalidad.

	Mortalidad dicotómica, n (%)		
	Sí	No	Total
Poder			
Sí	33 (49.25)	19 (28.35)	52 (77.6)
No	6 (8.95)	9 (13.43)	15 (22.4)
Total	39	28	67

Tabla 2: Asociación entre mortalidad y poder mecánico elevado (> 12 J/min) en al menos una medición (24, 48, 72 horas).

	Mortalidad dicotómica, n (%)		
	Sí	No	Total
Poder mecánico al menos una			
Sí	36 (53.73)	26 (38.80)	62 (92.53)
No	3 (4.47)	2 (2.98)	5 (7.46)
Total	39	28	67

Tabla 3: Pruebas de asociación.

	Valor	gl	p
Chi-cuadrado de Pearson*	2.634	1	0.105
Corrección de continuidad	1.758	1	0.185
Prueba exacta de Fisher**	–	1	1.000

* χ^2 de Pearson para una tabla de 2×2 con corrección de continuidad de Yates donde obtenemos una $p >$ donde se compara la asociación de mortalidad y el poder mecánico elevado a las 48 horas.

** Prueba exacta de Fisher realizada para prueba de asociación de poder mecánico en al menos una medición (24, 48 y 72 horas) y mortalidad.

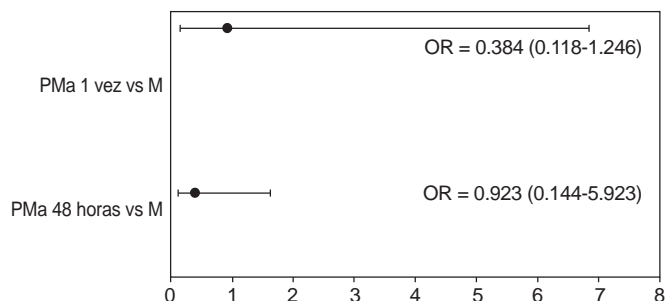


Figura 1: Asociación mortalidad. Diagrama de efectos comparando poder mecánico elevado al menos una vez (medición de 24, 48 y 72 horas) y mortalidad. Comparación de poder mecánico elevado a las 48 horas y mortalidad. OR = odds ratio; PMA 1 vez = poder mecánico alto al menos una vez; PMA 48 h = poder mecánico alto a las 48 horas; M = mortalidad.

En la **Tabla 3** se realiza prueba de asociación con χ^2 de Pearson en la que se obtiene un valor de $p = 0.105$, por lo que no existe diferencia estadísticamente significativa y no se corrobora la asociación entre mortalidad con poder mecánico alto (> 12 J/min) a las 48 horas; se realiza prueba de Fisher para la asociación de poder mecánico en al menos una medición con valor de $p = 1.0$, por lo que se considera que no cuenta con diferencia estadísticamente significativa.

En la **Figura 1** se representa el OR (odds ratio) de la asociación entre la mortalidad y el poder mecánico alto en al menos una medición (24, 48, 72 horas), se observa que el valor de OR es de 0.384 manteniéndose sobre la unidad (0.118-1.246), por lo que no existe asociación. En el caso de la medición del poder mecánico alto a las 48 horas y la mortalidad, se obtiene el valor de OR de 0.923 manteniéndose sobre la unidad (0.144-5.923), por lo que se demuestra que no existe asociación entre medición del poder mecánico a las 48 horas y la mortalidad.

DISCUSIÓN

Diversos estudios experimentales han desarrollado el concepto de poder mecánico para evaluar el desarrollo de lesión inducida por el ventilador a través de diversas fórmulas, sin evaluar la tendencia de que

su incremento puede condicionar una elevación en la mortalidad de los pacientes que reciben ventilación mecánica invasiva.

Datos actuales muestran un estudio de cohorte que incluyó 91 casos que recibieron ventilación mecánica invasiva con infección por SARS-CoV-2 en tres centros, realizado en Pereira, Colombia, donde no encontraron asociación entre el poder mecánico y mortalidad mediante el análisis de regresión de Cox para el riesgo de muerte; este hallazgo podría relacionarse con las variables de nuestra población, probablemente por ello no encontramos diferencias significativas en mortalidad, en donde la magnitud del poder mecánico de acuerdo con los parámetros iniciales no fue capaz de predecir la mortalidad, pero a las 48 horas demostró tener capacidad predictiva con un riesgo relativo muy similar, lo que permite interpretar como una probabilidad de fallecer 0.49 veces más que quienes se mantuvieron por debajo de 12 J/min calculado con la fórmula del Dr. Gattinoni; lo anterior adquiere mucho valor, ya que cuando se aplica la fórmula en forma exclusiva a una población que estuvo bajo ventilación mecánica invasiva más de siete días, la elevación del poder mecánico se asoció con una mortalidad seis veces mayor con diferencia estadísticamente significativa.

CONCLUSIONES

El análisis realizado permite proyectar al poder mecánico como otra variable a controlar dentro de la estrategia de protección pulmonar del paciente con infección por SARS-CoV-2 que recibe ventilación mecánica invasiva, basado en el concepto categórico de que la energía transmitida al pulmón mediante un cálculo que puede realizarse a la cabecera del enfermo tiene mayor impacto en los pacientes que reciben ventilación mecánica por un intervalo de tiempo mayor de siete días, con un promedio de estancia en la Unidad de Cuidados Intensivos 12.3 ± 6.2 días y el promedio de días de ventilación mecánica invasiva 9.2 ± 5.6 .

REFERENCIAS

1. Joost WW, Rhodes A, Cheng AC, Peacock SJ, Peascott HC, Pathophysiology, transmission, diagnosis, and treatment of coronavirus disease 2019 (COVID-19) a review. *JAMA*. 2020;324(8):782-793.
2. Lai CC, Shih TP, Ko WC, Tang HJ, Hsueh PR. Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) and coronavirus disease-2019 (COVID-19): The epidemic and the challenges. *Int J Antimicrob Agents*. 2020;55(3):105924.
3. Fosbol EL, Butt JH, Astergaard L, Andersson Ch, Selmer C, Kragholm K, et al. Association of angiotensin-converting enzyme inhibitor or angiotensin receptor blocker use with COVID-19 diagnosis and mortality. *JAMA*. 2020;324(2):168-177.
4. Lu R, Zhao X, Li J, Niu P, Yang MS, Wu H, et al. Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. *Lancet*. 2020;395(20):565-574.

5. Senzi A, Bindi M, Cappellini I, Zamidei L, Consales G. COVID-19 and VILI: developing a mobile app for measurement of mechanical power at a glance. *Intensive Care Med Exp.* 2021;9(1):6.
6. Coppola S, Caccioppola A, Froio S, Formenti P, De Giorgis V, Galanti V, et al. Effect of mechanical power on intensive care mortality in ARDS patients. *Crit Care.* 2020;24(1):246.
7. Marini JJ. Evolving concepts for safer ventilation. *Crit Care.* 2019;23(Suppl 1):114.
8. Gattinoni L, Tonetti T, Cressoni M, Cadringer P, Herrmann P, Moerer O, et al. Ventilator-related causes of lung injury: the mechanical power. *Intensive Care Med.* 2016;42(10):1567-1575.
9. Kumar A, Pontoppidan H, Falke KJ, Wilson RS, Laver MB. Pulmonary barotrauma during mechanical ventilation. *Crit Care Med.* 1973;1(4):181-186.
10. Dreyfuss D, Soler P, Basset G, Saumon G. High inflation pressure pulmonary edema. Respective effects of high airway pressure, high tidal volume, and positive end-expiratory pressure. *Am Rev Respir Dis.* 1988;137(5):1159-1164.
11. Protti A, Maraffi T, Milesi M, Votta E, Santini A, Pagni P, et al. Role of strain rate in the pathogenesis of ventilator-induced lung edema. *Crit Care Med.* 2016;44(9):e838-e845.
12. Cressoni M, Gotti M, Chiurazzi C, Massari D, Algieri I, Amini M, et al. Mechanical power and development of ventilator-induced lung injury. *Anesthesiology.* 2016;124(5):1100-1108.
13. Gattinoni L, Pesenti A, Avalli L, Rossi F, Bombino M. Pressure-volume curve of total respiratory system in acute respiratory failure. Computed tomographic scan study. *Am Rev Respir Dis.* 1987;136(3):730-736.
14. Silva PL, Ball L, Rocco PRM, Pelosi P. Power to mechanical power to minimize ventilator-induced lung injury? *Intensive Care Med Exp.* 2019;7(Suppl 1):38.
15. Silva PL, Negrini D, Rocco PR. Mechanisms of ventilator-induced lung injury in healthy lungs. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol.* 2015;29(3):301-313.
16. Cruz FF, Ball L, Rocco PRM, Pelosi P. Ventilator-induced lung injury during controlled ventilation in patients with acute respiratory distress syndrome: less is probably better. *Expert Rev Respir Med.* 2018;12(5):403-414.
17. Moraes L, Silva PL, Thompson A, Santos CL, Santos RS, Fernandes MVS, et al. Impact of different tidal volume levels at low mechanical power on ventilator-induced lung injury in rats. *Front Physiol.* 2018;9:318.
18. Serpa Neto A, Deliberato RO, Johnson AEW, Bos LD, Amorim P, Pereira SM, et al. Mechanical power of ventilation is associated with mortality in critically ill patients: an analysis of patients in two observational cohorts. *Intensive Care Med.* 2018;44(11):1914-1922.

Patrocinios: Ninguno.

Conflicto de intereses: Ninguno.

Correspondencia:

Luis Mario Avendaño González

E-mail: warrio29@gmail.com



Prevalencia, factores de riesgo y desenlace de delirium en la Unidad de Cuidados Intensivos del Hospital Ángeles del Carmen

Delirium prevalence, risk factors and outcome in the Intensive Care Unit at Hospital Ángeles del Carmen

Prevalência, fatores de risco e resultados do delirium na Unidade de Cuidados Intensivos Hospital Ángeles del Carmen

Juan Carlos Corona Meléndez,* Héctor Iñiguez Padilla,* Eloy Medina Ruíz*

RESUMEN

Introducción: El delirium es común en pacientes críticos, se asocia con múltiples factores de riesgo, mal pronóstico y aumento de la mortalidad.

Material y métodos: Se realizó un estudio observacional analítico en la Unidad de Cuidados Intensivos entre 2017 y 2018. Se documentó la prevalencia de delirium, los factores de riesgo y su asociación con mortalidad, tratamiento farmacológico y no farmacológico. Se utilizó el paquete estadístico IBM® SPSS® Statistics V24.

Resultados: Se incluyeron 563 pacientes. La prevalencia fue de 14% (n = 79). Los factores de riesgo más significativos fueron demencia (OR 9.0), sedación (OR 6.7), etilismo (OR 5.0), EuroSCORE > 5% (OR 4.8), ingesta deficiente (OR 4.6), infección nosocomial (OR 3.2), ventilación mecánica no invasiva (OR 2.8) y edad > 67 años (OR 2.7). La mortalidad fue de 10.1% (13.9% con delirium, 10.3% con delirium hiperactivo/mixto y 23.8% con delirium hipoactivo, OR 1.93, IC 95% de 0.88-4.19, p = 0.12). La ausencia de tratamiento no farmacológico se asoció a mayor mortalidad (30.8 vs 10.6%, OR 2.74, IC 95% de 1.02-7.39, p = 0.05).

Conclusión: La prevalencia de delirium en nuestra unidad es baja, con diferente proporción por tipo de delirium y diferentes factores de riesgo. El delirium hipoactivo y la omisión de tratamiento no farmacológico se asociaron a mayor mortalidad.

Palabras clave: Delirium, Unidad de Cuidados Intensivos, prevalencia, riesgo, tratamiento.

ABSTRACT

Introduction: Delirium is a common condition in critical care patients, and is associated with multiple risk factors, poor prognosis and high mortality rate.

Material and methods: An observational analytic study was conducted in a the Intensive Care Unit during 2017-2018, documenting delirium prevalence, risk factors and their association with mortality, pharmacological and non-pharmacological treatment, using IBM® SPSS® Statistics V24.

Results: 563 patients were included, finding a prevalence of 14% (n = 79). The most significant risk factors were preexisting dementia (OR 9.0), sedation (OR 6.7), alcohol abuse (OR 5.0), non-invasive mechanical ventilation (OR 2.8) and age > 67 years (OR 2.7). The general mortality rate was 10.1% (13.9% in patients with delirium, 10.3% in hyperactive/mixed delirium and 23.8% in hypoactive delirium, OR 1.93, CI 95% 0.88-4.19, p = 0.12). Absence of non-pharmacological treatment was associated with higher mortality (30.8 vs 10.6%, OR 2.74, CI 95% 1.02-7.39, p = 0.05).

Conclusion: There is a low prevalence of delirium in our unit, with differences in delirium types and risk factors. Hypoactive delirium and absence of non-pharmacological treatment were associated with higher mortality.

Keywords: Delirium, Intensive Care Unit, prevalence, risk, treatment.

RESUMO

Antecedentes: Delirium é comum em pacientes críticos e está associado a múltiplos fatores de risco, mau prognóstico e aumento da mortalidade.

Material e métodos: Realizou-se um estudo observacional analítico na unidade de terapia intensiva entre 2017 e 2018. Foram documentadas a prevalência de delirium, fatores de risco e sua associação com mortalidade, tratamento farmacológico e não farmacológico. Utilizou-se o pacote estatístico IBM®SPSS®Statistics V24.

Resultados: Incluíram-se 563 pacientes. A prevalência foi de 14% (n = 79). Os fatores de risco mais significativos foram demência (OR 9.0), sedação (OR 6.7), alcoolismo (OR 5.0), Euroscore > 5% (OR 4.8), má ingestão (OR 4.6), infecção hospitalar (OR 3.2), ventilação mecânica não invasiva (OR 2.8) e idade > 67 anos (OR 2.7). A mortalidade foi de 10.1% (13.9% com delirium, 10.3% com delirium hiperativo/misto e 23.8% com delirium hipoativo, OR 1.93, IC 95% 0.88-4.19, p = 0.12). A ausência de tratamento não farmacológico foi associada a maior mortalidade (30.8 vs 10.6%, OR 2.74, IC 95% 1.02-7.39, p = 0.05).

Conclusão: A prevalência de delirium em nossa unidade é baixa, com proporção diferente por tipo de delirium e diferentes fatores de risco. Delirium hipoativo e omissão de tratamento não farmacológico foram associados a maior mortalidade.

Palavras-chave: Delirium, Unidade de Cuidados Intensivos, prevalência, risco, tratamento.

INTRODUCCIÓN

El delirium es una entidad heterogénea definida como la alteración aguda de la atención y cognición que se desarrolla en un periodo corto de tiempo y que tiende a fluctuar. Se puede considerar como una falla cerebral aguda multifactorial que se asocia a aumento en la mortalidad de 1.5 veces en el año siguiente, hasta 70% en los seis meses posteriores cuando se presenta en urgencias y un incremento de 2-4 veces más de mortalidad general cuando se presenta en la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI). Es un problema común, serio y frecuentemente fatal, que afecta hasta 50% de los ancianos de 65 años o más que se encuentran hospitalizados. Es la condición postquirúrgica más común en adultos mayores, con una incidencia de 15-25% después de una cirugía mayor electiva y de hasta 50% luego de procedimientos de alto riesgo como fractura de cadera y cirugía cardíaca. En pacientes con uso de ventilación mecánica la incidencia acumulada de delirium combinada con estupor y coma excede al 75%. Se encuentra presente en 10-15% de los pacientes en el Departamento de Urgencias y se acerca al 85% en pacientes al final de la vida bajo cuidados paliativos.¹⁻³

La prevalencia del delirium en el paciente hospitalizado en México se ha reportado tan baja como 12-15%,⁴⁻⁶ hasta cifras que oscilan entre 22-37% en poblaciones específicas como pacientes con cáncer o con fractura de cadera.^{7,8} En el ámbito internacional, un estudio multicéntrico en 11 países de América y España reportó una prevalencia de 32.3%, con asociación significativa a severidad de la enfermedad (SOFA

* Hospital Ángeles del Carmen. Guadalajara, Jalisco, México.

Recibido: 08/09/2021. Aceptado: 08/02/2022.

Citar como: Corona MJC, Iñiguez PH, Medina RE. Prevalencia, factores de riesgo y desenlace de delirium en la Unidad de Cuidados Intensivos del Hospital Ángeles del Carmen. Med Crit. 2022;36(4):215-222. <https://dx.doi.org/10.35366/105792>

> 3 y SAPS-3 > 46), mayor mortalidad en la UCI (20 vs 5.7%, OR 3.14, $p = 0.002$) e intrahospitalaria (24 vs 8.3%, OR 2.5, $p = 0.017$), mayor estancia hospitalaria (22 vs 7 días), reingreso hospitalario (OR 2.4) y demencia (OR 12.5).^{2,9}

La etiología multifactorial es consecuencia de la compleja interrelación entre factores de riesgo del paciente y la exposición a factores precipitantes. Los factores de riesgo se clasifican en dos grupos: predisponentes y precipitantes. La edad avanzada, demencia (frecuentemente no reconocida previamente), alteraciones funcionales y una alta carga de condiciones coexistentes son factores predisponentes comunes. El sexo masculino, pobre visión y audición, síntomas depresivos, deterioro cognitivo leve, alteraciones laboratoriales y abuso de alcohol son otros factores que se han asociado con incremento del riesgo. Dentro de los factores precipitantes, los fármacos (sedantes, benzodiacepinas, anticolinérgicos, antihistamínicos, antiparkinsonianos, relajantes musculares, antimuscarínicos, antiespasmódicos, antieméticos, corticosteroides, antidepresivos y antagonistas H2), cirugía, anestesia, altos niveles de dolor, anemia, infecciones, enfermedades agudas y exacerbaciones de enfermedades crónicas son de los más frecuente-

mente reportados. En el estudio DECCA el único sedante con el cual encontraron asociación fue con midazolam, pues su uso se asoció con *delirium* en 42.6 versus 24.8% ($p = 0.009$). Otros sedantes analgésicos que se analizaron fueron fentanil, morfina, propofol y dexmedetomidina, de los cuales no se encontró asociación estadísticamente significativa con el *delirium*.⁷ La *Tabla 1* resume los factores de riesgo significativos encontrados en la literatura con OR ≥ 2 .^{1-3,7,10-13}

Además, se han reportado otros factores de riesgo con OR < 2, entre los que destacan déficit visual (OR 1.89, IC 95% 1.03-3.47, $p = 0.04$),¹⁰ cirugía prolongada (mayor a 90 minutos, OR 1.04, IC 95% 1.01-1.06, $p = 0.004$), hiperglucemia transquirúrgica > 140 mg/dL (OR 1.02, IC 95% 1.00-1.04, $p = 0.049$).¹¹

La evaluación de *delirium* se debe realizar en todos los pacientes que son atendidos en unidades de cuidados intensivos por recomendación de buena práctica por las guías de la Sociedad de Medicina Crítica (*Society of Critical Care Medicine, SCCM*) de 2018.¹⁴ De acuerdo con los síntomas psicomotores se divide en tres tipos: hiperactivo (asociado a mejor pronóstico), hipoactivo (asociado a prolongación de la estancia intrahospitalaria e incremento de la mortalidad, con subdiagnóstico de 66 a 84%) y mixto.^{15,16}

En una revisión sistemática y metaanálisis de 48 estudios con 27,342 pacientes se documentó una prevalencia de 12.9% de *delirium* hiperactivo, 32.3% de mixto y 54.8% de hipoactivo.¹⁷ Por otra parte, se han publicado más de 24 instrumentos para diagnóstico de *delirium*, el más usado de todos por su amplia difusión y facilidad de aplicación es el CAM (*confusion assessment method*). Estudios de revisión sistemática apoyan el uso de la escala CAM (*confusion assessment method*) como la herramienta más útil al pie de cama para el diagnóstico de *delirium*, ha sido usado en más de 4,000 estudios publicados, se ha traducido a más de 12 idiomas y ha sido validado en estudios de alta calidad que incluyen más de 1,000 pacientes, con una sensibilidad de 94% y especificidad de 89%, con alta reproducibilidad interobservador. Esta escala cuenta con cuatro ítems: cambio agudo en el estado mental con un curso fluctuante, inatención, pensamiento desorganizado y nivel alterado de consciencia. La presencia de *delirium* requiere que estén presentes los ítems 1 y 2, y uno de 3 y 4.¹⁸

El tratamiento consiste en medidas tanto no farmacológicas como farmacológicas, y siempre debe iniciar con una valoración de todos los factores contribuyentes al *delirium*, esto es de suma importancia, ya que múltiples pequeñas intervenciones pueden traer sustanciales beneficios.²

La estrategia multicomponente no farmacológica incluye varios abordajes, como el ABCDE (*Awakening, Breathing Coordination, Delirium monitoring/management, and Early exercise/mobility*) y el monitoreo de

Tabla 1: Factores de riesgo con OR > 2 para *delirium* en la literatura revisada.

	OR (IC 95%)
Edad > 65 años	3.82 (1.44-10.12)
Demencia preexistente	2.41 (1.21-4.79)
Hipertensión arterial sistémica	2.60 (1.14-5.72)
Hipotensión	19.80 (5.30-74.30)
Ingesta diaria de más de 3 bebidas alcohólicas	3.23 (1.30-7.98)
Tabaquismo > 10 cigarrillos/día	2.04 (1.05-3.95)
Ingresa al hospital por Medicina Interna	4.01 (1.46-11.01)
Patología de gran severidad al ingreso (APACHE II > 24)	2.50 (1.31-4.66)
Estancia en la Unidad de Cuidados Intensivos > 2 días	5.77 (3.71-8.97)
Uso de benzodiacepinas, opioides o sedación	3.34 (1.50-11.23)
Tubo endotraqueal o traqueostomía	8.07 (1.18-55.06)
Sonda nasogástrica	7.80 (4.30-14.16)
Sonda urinaria	5.37 (2.09-13.80)
Más de 3 bombas de infusión	2.74 (1.07-7.05)
Ingesta alimentaria deficiente	3.83 (2.36-6.22)
Aislamiento	2.89 (1.00-8.36)
Habitación sin luz de día visible	2.39 (1.28-4.45)
No recibir visitas	3.73 (1.75-7.93)
Anemia	5.40 (1.60-17.80)
Azotemia	4.60 (1.40-5.60)
Enzimas hepáticas elevadas	6.30 (1.20-32.2)
Uso de catéter epidural	3.50 (1.20-10.39)
Fiebre	14.30 (4.10-49.30)
Amilasa elevada	43.40 (4.20-442.70)
Hipocalcemia	30.90 (5.80-163.20)
Hiponatremia	8.20 (2.50-26.40)
Proceso infeccioso activo	18.0 (3.50-90.80)
Acidosis metabólica	4.50 (1.10-17.70)
Patología respiratoria	30.60 (9.50-98.40)
Hipoalbuminemia	5.94 (1.23-28.77)
Postquirúrgico de cirugía cardíaca con EuroSCORE ≥ 5	2.46 (1.16-2.51)

factores contribuyentes potencialmente modificables DELIRIUM (*Drugs, Electrolytes, Lack of drugs, Infection, Reduce sensory input, Intracranial disorders, Urinary and fecal disorders, Myocardial and pulmonary disorders*).^{2,14}

En cuanto al tratamiento farmacológico, existe discrepancia en la evidencia en cuanto a su utilidad tanto profiláctica como terapéutica. La guía PADIS no recomienda usar rutinariamente haloperidol o antipsicóticos atípicos, aunque con baja calidad de evidencia, pues no se han asociado a disminución en la duración del *delirium*, al tiempo de ventilación mecánica, estancia en la UCI o mortalidad. Sin embargo, un metaanálisis de 14 estudios con 1,844 pacientes, que comparó antipsicóticos, alfa-2 agonistas, estatinas, opioides, antagonistas de serotonina e inhibidores de colinesterasa, encontró que la intervención con menor proporción de medidas (*Ratio of Means* [RoM]) comparada con placebo fue el alfa-2 agonista dexmedetomidina (0.58, IC 95% 0.26-1.27), con una superficie debajo de la curva de clasificación acumulada (*surface under the cumulative ranking curve* [SUCRA]) de 0.895 con moderada calidad de la evidencia.¹⁹ Otras revisiones sistemáticas que compararon un fármaco antipsicótico profiláctico en pacientes con patología médica o quirúrgica hospitalizados fuera de la UCI no identificaron un claro beneficio.^{20,21}

Por lo anterior mencionado, se realizó el presente estudio con el objetivo de documentar la prevalencia de *delirium* y los factores de riesgo asociados en pacientes hospitalizados en la Unidad de Cuidados Intensivos del Hospital Ángeles del Carmen, así como los factores asociados a resolución y mortalidad.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó un estudio observacional, retrospectivo, analítico, en pacientes ingresados a la Unidad de Cuidados Intensivos del Hospital Ángeles del Carmen durante el periodo comprendido entre julio de 2017 a diciembre de 2018.

Se incluyeron pacientes mayores de 18 años de edad, de ambos sexos, atendidos en la UCI por cualquier indicación, que tuvieran valoración de riesgo de *delirium* a su ingreso y durante la estancia en la unidad. Se excluyeron aquellos con puntaje RASS (*Richmond Agitation-Sedation Scale*) que limitara la aplicación del instrumento de detección de *delirium*, y se eliminaron aquellos con datos incompletos al momento de la captura de datos.

Prevía autorización por el Comité de Investigación del hospital, se analizó la base de datos de los pacientes atendidos en la UCI durante el periodo de estudio. Se recopilaron variables demográficas y generales de los pacientes que fueron extraídas del expediente clínico y del protocolo de prevención y manejo de *delirium*. Se regis-

tró la escala de puntaje de la escala de CAM-ICU (*Confusion Assessment Method for Intensive Care Unit*), el tipo de *delirium*, la implementación y el porcentaje de apego al tratamiento no farmacológico, la implementación del tratamiento farmacológico con dexmedetomidina, dosis promedio de dexmedetomidina, desenlace de *delirium* y desenlace de la patología de ingreso del paciente. Se documentó la prevalencia, los factores de riesgo y su asociación con el tratamiento no farmacológico y farmacológico, así como con la mortalidad.

Se utilizó el paquete IBM® SPSS® Statistics V24 para el análisis estadístico, obteniendo medidas de tendencia central, proporciones, cálculo de razón de desventajas (*odds ratio* [OR]), correlación, χ^2 y ANOVA. Se utilizó un nivel de significancia estadística de $p < 0.05$.

El desarrollo del presente trabajo garantizó la privacidad, dignidad y bienestar de los participantes, de acuerdo con lo establecido en el reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación, considerada una investigación sin riesgo (categoría I). Se solicitó la evaluación y aprobación del protocolo por el Comité de Investigación del Hospital Ángeles del Carmen.

RESULTADOS

Ingresaron un total de 651 pacientes a la UCI durante el periodo de estudio, de los cuales se evaluaron 563 (87%) para su inclusión (*Figura 1*). La prevalencia de *delirium* fue de 14% ($n = 79$). El tipo más prevalente fue el hiperactivo ($n = 42$, 53.2%), seguido del hipoactivo ($n = 21$, 26.6%) y el mixto ($n = 16$, 20.2%). Cincuenta y dos punto seis por ciento ($n = 296$) eran hombres, la edad promedio fue de 63.9 ± 16.9 años (rango 16-98), la estancia promedio fue de 9.8 ± 70.1 días, la puntuación promedio de la escala de severidad SOFA fue de 5.3 ± 3.7 y de APACHE II de 13.4 ± 8.5 . La mortalidad general fue de 10.1%.

Al igual que el sexo (masculino 52.6%, femenino 47.4%), la distribución de la estancia en la UCI (51.5%) o en Cuidados Intermedios (CIM) (48.5%) fue muy homogénea. El lugar de procedencia fue predominantemente de Urgencias (72.9 vs 27.1% de piso) y hubo predominio de patología médica sobre quirúrgica (64.2 vs 35.8%). Los diagnósticos más frecuentes fueron de origen cardiovascular (26.6%), seguido de cerebral (17.1%), intestinal (14.4%), respiratorio (13.9%), entre otros. Cinco punto dos por ciento de los pacientes presentó infección asociada a la atención de la salud (IAAS) (*Tabla 2*).

La *Tabla 3* muestra la distribución de las variables de estudio de acuerdo con la presencia de *delirium*. Se presentó con mayor frecuencia en pacientes de la UCI que en pacientes de CIM (69.6 vs 30.4%, OR 1.43, $p = 0.001$) y en pacientes con IAAS (18.9 vs 6.3%, OR 3.23, $p = 0.001$). Por aparato o sistema afectado, se presentó con mayor frecuencia en pacientes con enfermedada-

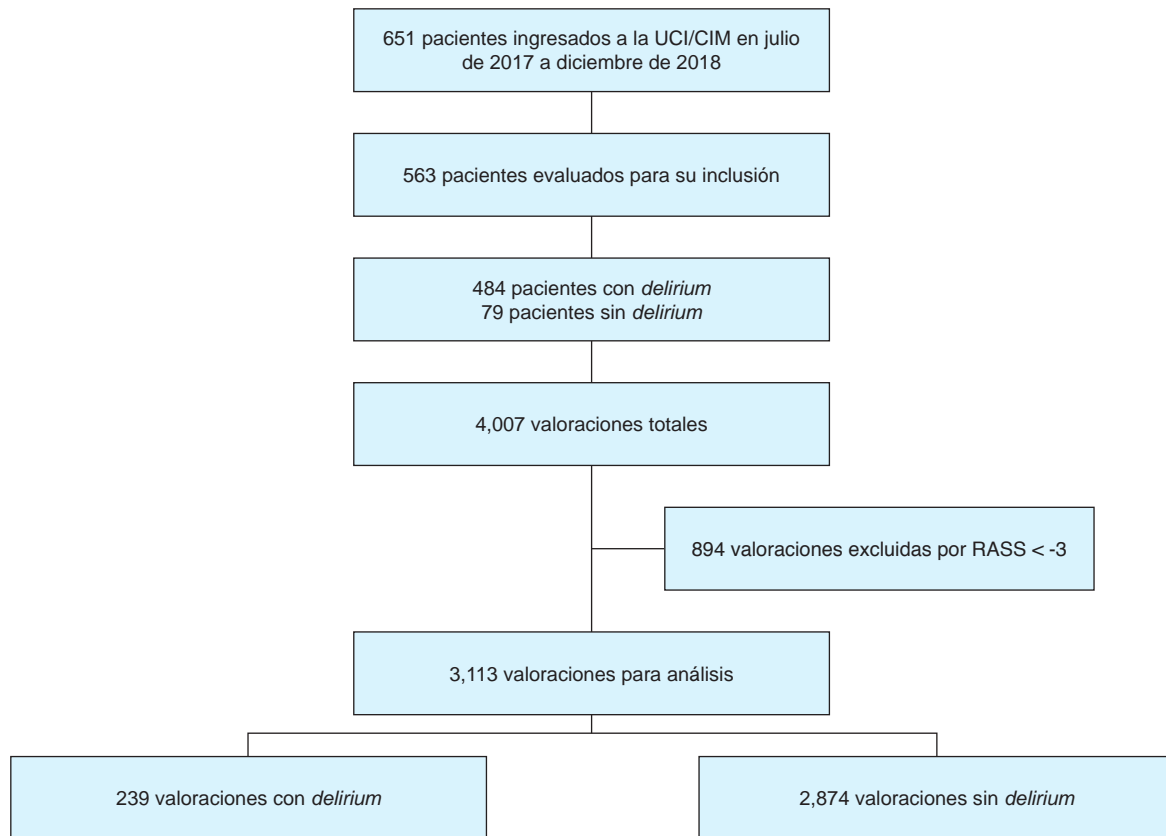


Figura 1: Proceso de selección de pacientes y mediciones.

UCI = Unidad de Cuidados Intensivos; CIM = Cuidados Intermedios; RASS = *Richmond Agitation-Sedation Scale*.

Tabla 2: Características basales.

Variable	Total (N = 563)	Con delirium (N = 79)	Con delirium hiperactivo/ mixto (N = 58)	Con delirium hipoactivo (N = 21)	p
Sexo masculino (%)	52.6	55.7	56.9	52.4	0.549
Ubicación en la UCI vs CIM (%)	51.5	69.6	69	71.4	0.001
Procedencia de urgencias (%)	72.9	73.6	76.3	66.7	0.901
Patología médica (%)	64.2	65.4	64.9	66.7	0.819
Sistema principal afectado (%)					
Cardiovascular	26.6	16.5	15.5	19	0.001
Respiratorio	13.9	13.9	17.2	4.8	0.001
Cerebral	17.1	30.4	31	28.6	0.001
Renal	8.5	2.5	3.4	0	0.001
Intestinal	14.4	10.1	10.3	9.5	0.001
Metabólico	2.3	1.3	1.7	0	0.001
Hepático	2	1.3	1.7	0	0.001
Choque séptico	9.9	17.7	13.8	28.6	0.001
Osteomuscular	2.5	5.1	5.2	4.8	0.001
Hematológico	2.8	1.3	0	4.8	0.001
IAAS (%)	5.2	12.7	12.1	14.3	0.001
Mortalidad (%)	10.1	13.9	10.3	23.8	0.001
Edad (años)*	63.9 ± 16.9	72 ± 13	71 ± 13	77 ± 10	0.204
IMC*	27.5 ± 5.9	27 ± 6	27 ± 6	28 ± 7	0.252
Días de estancia*	9.8 ± 70.1	13 ± 13	13 ± 13	13 ± 11	< 0.001
SOFA de ingreso*	5.3 ± 3.7	6 ± 3	5 ± 3	8 ± 4	0.214
APACHE II*	13.4 ± 8.5	15 ± 7	14 ± 7	15 ± 8	0.677

* Valores expresados en media ± desviación estándar.

UCI = Unidad de Cuidados Intensivos; CIM = Cuidados Intermedios; IAAS = infección asociada a la atención de la salud; IMC = índice de masa corporal; SOFA = *Sequential Organ Failure Assessment score*; APACHE II = *Acute Physiology And Chronic Health Evaluation II*.

Tabla 3: Comparación de variables de acuerdo a *delirium*.

		<i>Delirium</i>		OR	Intervalo de confianza de 95%		p
		Sí (N = 79) %	No (N = 484) %		Inferior	Superior	
Ubicación	UCI	69.6	48.6	1.43	1.20	1.7	0.001
	CIM	30.4	51.4	0.59	0.41	0.83	0.001
Procedencia	Urgencias	49.4	43.6	1.01	0.84	1.20	0.90
	Piso	17.7	16.3	0.97	0.59	1.57	0.90
Sexo	Masculino	55.7	52.1	1.07	0.86	1.32	0.54
	Femenino	44.3	47.9	0.92	0.71	1.20	0.54
Patología	Médica	65.4	64.0	1.02	0.85	1.21	0.81
	Quirúrgica	34.6	36.0	0.96	0.69	1.33	0.81
IAAS	Sí	18.9	6.3	3.23	1.56	6.68	0.001
	No	81.1	93.7	0.91	0.83	0.99	0.004
Desenlace	Defunción	13.9	9.5	1.47	0.79	2.70	0.22
	Resolución	17.7	18.6	0.95	0.87	1.04	0.22
Diagnóstico	Osteomuscular	28.6	71.4				
	Choque séptico	26.3	73.7				
	Cerebral	24.2	75.8				
	Respiratorio	13.0	87.0				
	Intestinal	9.9	90.1				
	Cardiovascular	9.3	90.7				
	Hepático	9.1	90.9				
	Metabólico	7.7	92.3				
	Hematológico	6.3	93.7				
Renal	4.2	95.8					

UCI = Unidad de Cuidados Intensivos; CIM = Cuidados Intermedios; IAAS = infección asociada a la atención de la salud.

des cerebrales (24.2%), con choque séptico (26.3%) y osteomusculares (28.6%), y con menor frecuencia en enfermedades renales (4.2%) y hematológicas (6.3%). La mortalidad fue mayor en pacientes con *delirium* (13.9 vs 9.5%, OR 1.47, $p = 0.22$), al igual que el promedio de edad (72.6 vs 62.5 años, $p = 0.001$), pero no se encontró diferencia significativa para sexo, procedencia, tipo de patología, días de estancia, puntaje de severidad SOFA o APACHE II e índice de masa corporal (IMC).

En la **Tabla 4** se muestra el análisis de los factores de riesgo obtenidos de las 3,113 mediciones realizadas (238 en pacientes que presentaron *delirium* y 2,875 en quienes no lo tuvieron).

La **Tabla 5** muestra el análisis de los factores de riesgo por tipo de *delirium* presentado.

El tratamiento no farmacológico se realizó en 87.9% de los pacientes con *delirium* hiperactivo/mixto y en 71.4% de los pacientes con *delirium* hipoactivo. De los pacientes que recibieron tratamiento no farmacológico, 77.3% correspondía a pacientes con *delirium* hiperactivo/mixto y 22.7% a pacientes con *delirium* hipoactivo. El porcentaje promedio de apego al tratamiento no farmacológico fue de 65.3% (DE 11.7, rango 31-95).

La **Tabla 6** muestra la asociación entre mortalidad, el tipo de *delirium* presentado y el tipo de tratamiento implementado (farmacológico vs no farmacológico).

La edad promedio de los pacientes con resolución de *delirium* fue de 72 años, comparada con 73 años

en aquellos sin resolución ($p = 0.75$). La estancia fue significativamente menor en quienes se resolvió comparado con quienes no (12 vs 21 días, $p = 0.01$) y tuvieron menor puntaje de SOFA al ingreso (6 vs 10 puntos, $p = 0.01$) y de APACHE II (14 vs 21 puntos, $p = 0.03$). Aquellos con resolución de *delirium* que recibieron tratamiento no farmacológico, tuvieron un puntaje de apego más alto (66%) comparado con los que no resolvieron (62%), aunque sin alcanzar significancia estadística ($p = 0.72$). No se observó diferencia en la dosis de dexmedetomidina utilizada en relación con la resolución. La dosis promedio de dexmedetomidina utilizada fue de 0.58 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$, con DE de 0.35 y rango de 0.2 a 1.4.

DISCUSIÓN

El objetivo general del presente estudio fue documentar la prevalencia de *delirium* y los factores de riesgo asociados en pacientes hospitalizados en la Unidad de Cuidados Intensivos del Hospital Ángeles del Carmen, así como los factores asociados con resolución y mortalidad.

La prevalencia del *delirium* en los dos años analizados fue de 14%, cifra que se encuentra en el margen inferior de la reportada en la literatura analizada (15-32%), pero con edad promedio muy similar en estudios con pacientes con características parecidas a nuestra población.^{2,4,7}

Desde la comparativa de las características basales realizada entre el total de la población estudiada, los pacientes con *delirium* y los pacientes con *delirium* hiperactivo/mixto e hipoactivo, es muy evidente la diferencia de las variables significativas que se presenta entre grupos. El porcentaje de pacientes en la UCI fue de 51.5% en el total de la población, pero aumentó a 69.6% en pacientes con *delirium* y a 71.4% en pacientes con *delirium* hipoactivo ($p = 0.001$); el porcentaje de IAAS fue de 5.2% general y aumentó a 12.7% en pacientes con *delirium* y a 14.3% en pacientes con *deli-*

rium hipoactivo ($p = 0.001$); la estancia aumentó de 9.8 a 13 días ($p < 0.001$) y la mortalidad de 10.1 a 13.9% en pacientes con *delirium* y hasta 23.8% en *delirium* hipoactivo ($p = 0.001$). Sobre todo se observa una mayor proporción de estancia en la UCI y una mayor tasa de infección y de mortalidad en pacientes con *delirium* hipoactivo comparado con el hiperactivo/mixto.

También se evidenció la diferencia en la prevalencia de patologías por aparato o sistema, siendo más prevalentes en la población general las enfermedades cardiovasculares, pero predominando la patología cerebral y choque séptico en pacientes con *delirium*, independientemente del tipo de *delirium* ($p = 0.001$). Estas diferencias se ven reflejadas en la estimación de riesgos que resultaron significativos: ubicación en la UCI (OR 1.43) y presencia de IAAS (OR 3.23), y que además son contribuciones del presente estudio a los factores de riesgo ya identificados en la bibliografía.

Los principales factores de riesgo para *delirium* de forma global fueron la demencia preexistente (OR 9.05), sedación con fármacos no benzodiazepinas (OR 6.7) e ingesta etílica reciente (OR 5.0). Esto tiene una correlación muy cercana con lo reportado en un estudio (demencia OR 6.6, sedación RR 4.5 y abuso de alcohol RR 5.7), pero al compararlo con la gran mayoría de la bibliografía revisada, se encontró una amplia diferencia tanto en los factores de riesgo significativos, como en la intensidad de la asociación (OR). Los factores de riesgo que coinciden (aunque con notoria diferencia en OR) fueron edad (2.7 vs 3.8), demencia preexistente (9.0 vs 2.4), HAS (1.8 vs 2.6), ingesta etílica (5.0 vs 3.2), sedación (6.7 vs 3.3), SNG (1.7 vs 7.8), sonda urinaria (2.6 vs 5.3), uso de más de tres bombas de infusión (1.7 vs 2.7), ingesta alimentaria deficiente (4.6 vs 3.8), anemia (1.3 vs 5.4), fiebre (2.2 vs 14.3), infección (2.3 vs 18.0) y EuroSCORE $\geq 5\%$ (4.8 vs 2.4). De notable importancia es la ausencia de significancia en nuestro estudio para hipotensión, patología respiratoria y variables bioquímicas que además reportan OR previos muy altos (hipotensión OR 19.8, patología respiratoria OR 30.6, hiperamilasemia OR 43.4, hipocalcemia OR 30.9, hiponatremia OR 8.2, acidosis metabólica OR 4.5 e hipoalbuminemia OR 5.9).^{1-3,10}

La diferencia entre factores de riesgo para cada tipo de *delirium* es una contribución importante. La asociación de *delirium* hiperactivo/mixto con demencia preexistente (OR 6.1), sedación con agentes no benzodiazepinas (OR 3.78) y VMNI (OR 2.45) implica su búsqueda intencionada al ingreso del paciente para evitar su aparición. De igual forma, el puntaje de EuroSCORE $> 5\%$ de mortalidad en pacientes con cirugía cardíaca (OR 2.62), la ingesta deficiente (OR 1.83) y el antecedente de ingesta etílica (OR 1.64) son los factores de riesgo que se deben vigilar para evitar el riesgo de *delirium* hipoactivo.

Tabla 4: Estimación de riesgo (OR) de mediciones para *delirium* (N = 3,113).

	OR	Intervalo de confianza de 95%		p
		Inferior	Superior	
Edad mayor a 67 años	2.730	2.026	3.680	< 0.001
Ventilación mecánica invasiva	0.700	0.408	1.199	0.192
Ventilación mecánica no invasiva	2.870	2.111	3.902	< 0.001
Demencia preexistente	9.058	6.397	12.826	< 0.001
Hipertensión arterial sistémica	1.879	1.421	2.484	< 0.001
Ingesta deficiente	4.649	3.544	6.097	< 0.001
Ingesta de más de 3 bebidas etílicas/día	5.007	2.855	8.782	< 0.001
Tabaquismo más de 10 cigarrillos/día	1.536	0.965	2.442	0.068
Ingreso por Medicina Interna	1.046	0.797	1.372	0.746
APACHE II mayor a 24 puntos	1.310	0.834	2.058	0.240
Cirugía cardíaca con EuroSCORE $> 5\%$ de mortalidad	4.875	1.517	15.662	0.003
Patología respiratoria	1.186	0.906	1.554	0.214
Infección	2.370	1.816	3.094	< 0.001
Benzodiazepinas	1.327	0.837	2.104	0.228
Opioides	0.733	0.478	1.124	0.153
Sedación (no benzodiazepinas)	6.704	4.984	9.017	< 0.001
Tubo endotraqueal	1.113	0.477	2.596	0.804
Traqueostomía	0.311	0.126	0.763	0.007
Sonda nasogástrica	1.768	1.271	2.460	0.001
Sonda urinaria	2.639	1.902	3.662	< 0.001
Catéter epidural	0.460	0.062	3.406	0.436
Más de 3 bombas de infusión	1.703	1.303	2.226	< 0.001
Hipotensión	1.377	0.897	2.114	0.142
Anemia	1.321	1.010	1.728	0.041
Azotemia	1.282	0.933	1.761	0.124
Enzimas hepáticas elevadas	1.055	0.621	1.790	0.844
Fiebre	2.230	1.242	4.002	0.006
Hiperamilasemia	2.341	0.891	6.152	0.076
Hipocalcemia	1.087	0.765	1.543	0.642
Hiponatremia	0.942	0.633	1.402	0.769
Acidosis metabólica	1.097	0.547	2.199	0.794
Hipoalbuminemia	1.378	0.904	2.101	0.134

Tabla 5: Estimación de riesgo (OR) por tipo de delirium (239 mediciones).

		Valor	Intervalo de confianza de 95%		p
			Inferior	Superior	
Delirium hiperactivo/mixto	VMNI	2.456	1.296	4.654	0.005
	Demencia preexistente	6.121	2.751	13.619	< 0.001
	Ingesta deficiente	0.379	0.219	0.656	0.001
	Sedación (diferente a benzodiazepinas)	3.783	2.058	6.955	< 0.001
	Más de 3 bombas de infusión	1.463	0.860	2.490	0.159
	Anemia	0.799	0.469	1.363	0.410
	Azotemia	0.680	0.368	1.255	0.216
Delirium hipoactivo	Fiebre	2.463	0.668	9.075	0.163
	Ingesta deficiente	1.833	1.282	2.621	0.001
	Más de 3 bebidas etílicas/día	1.640	1.092	2.462	0.046
	Cirugía cardíaca con EuroSCORE > 5% de mortalidad	2.629	2.233	3.096	0.012
	Administración de benzodiazepinas	1.317	0.839	2.068	0.383
	Sonda nasogástrica	1.125	0.776	1.630	0.657
	Sonda urinaria	1.661	0.992	2.781	0.050

VMNI = ventilación mecánica no invasiva.

Tabla 6: Asociación entre defunción, tipo de delirium y tipo de tratamiento.

		Mortalidad, %	OR	Intervalo de confianza de 95%		p
				Inferior	Superior	
Tipo de delirium	Hiperactivo	10.3	0.71	0.40	1.24	0.13
	Hipoactivo	23.8	1.93	0.88	4.19	0.12
Tratamiento no farmacológico	Sí	10.6	0.73	0.46	1.15	0.07
	No	30.8	2.74	1.02	7.39	0.05
Tratamiento farmacológico	Sí	10.3	0.71	0.25	1.96	0.48
	No	16.0	1.17	0.78	1.77	0.48

Como dato discordante, se encontró que la presencia de traqueostomía era un factor protector para delirium (OR 0.31, IC 95% 0.12-0.76, $p = 0.007$), lo cual no se pudo sustentar con hallazgos similares publicados. De igual modo, se encontraron prevalencias diferentes de los tipos de delirium (73.4% de delirium hiperactivo/mixto en nuestro estudio vs 55.7% en otra serie),¹⁵ esto a pesar de las características basales y epidemiológicas similares en las poblaciones estudiadas, por lo que pueden representar por sí mismas factores de riesgo independientes a tomarse en cuenta.

De manera intencionada se buscó la asociación entre los tipos de delirium, el tipo de tratamiento implementado (no farmacológico y farmacológico, específicamente con dexmedetomidina) y el desenlace del paciente.

A pesar de no alcanzar significancia estadística, la diferencia entre mortalidad y tipo de delirium es muy evidente (23.8% en hipoactivo vs 10.3% en hiperactivo/mixto, OR 1.93, IC 95% de 0.88-4.19, $p = 0.12$).

Al analizar el comportamiento con el tratamiento no farmacológico, se puede observar una clara diferencia en el porcentaje de pacientes que lo recibieron dependiendo del tipo de delirium que presentaban (77.3% de hiperactivo/mixto vs 22.7% de hipoactivo), lo cual puede relacionarse con la mayor dificultad de diagnóstico de

delirium hipoactivo, aunque también podría explicarse por sesgo de selección. Dicho fenómeno también pudo influir directamente en la mayor resolución de delirium hiperactivo/mixto (89.7 vs 76.2%), aunque la literatura define previamente el peor pronóstico del delirium hipoactivo y, en cuyo caso, los hallazgos concuerdan con lo publicado.¹⁵

Se pudo documentar que el no implementar tratamiento no farmacológico, que en nuestro caso es un protocolo estandarizado con un paquete de acciones (*bundles*) encaminado a favorecer la orientación y el medio ambiente en la habitación del paciente con delirium, se asoció con mayor riesgo de mortalidad (30.8 vs 10.6%, OR 2.74, IC 95% de 1.02-7.39, $p = 0.05$). Sin embargo, es evidente que el porcentaje de apego a tratamiento no farmacológico fue bajo (promedio 65.3%).

También se pudo observar tendencia hacia peor pronóstico si no se recibió tratamiento farmacológico, pero lejos de la significancia estadística (16% de mortalidad en quienes no recibieron tratamiento vs 10.3% en quienes sí recibieron, OR 1.17, IC 95% de 0.78-1.77, $p = 0.48$). En nuestro estudio definimos el tratamiento farmacológico como la administración de dexmedetomidina, que se utilizó solamente en pacientes con delirium hiperactivo/mixto. El rango de dosis utilizado se

encuentra dentro del margen terapéutico sugerido (0.2-1.4 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$), con promedio de 0.58 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$.

Por último, también se demostró la asociación entre la presencia de *delirium* con mayor mortalidad, que aunque en menor porcentaje que la reportada en otros estudios, sigue la misma tendencia (13.5 vs 9.5% en nuestro estudio y 38 vs 27.5% en la literatura).²² Esto podría explicarse por el perfil de algunos pacientes con puntajes relativamente bajos en escalas de gravedad y mortalidad, al tratarse de una Unidad de Cuidados Intensivos abierta y por tener pacientes tanto de terapia intensiva como de terapia intermedia.

Como limitaciones del presente estudio se encuentra el diseño del mismo, al tratarse de un estudio observacional retrospectivo, sobre todo si se quisiera inferir causalidad. Además, a pesar de incluir casi dos años de análisis, la cantidad de pacientes con *delirium* fue limitada, sobre todo al realizar el subanálisis por tipo de *delirium*. Las características de la población estudiada podrían no ser representativas de lo que ocurre en la mayor parte del país, al realizarse en una unidad mixta (en pacientes con patología médica o quirúrgica), abierta, en un hospital privado y de baja capacidad (115 camas censables).

CONCLUSIONES

La prevalencia de *delirium* en nuestra unidad es baja, con diferente proporción por tipo de *delirium*, predominando el hiperactivo y el mixto. Los principales factores de riesgo fueron la demencia previa, el uso de hipnóticos sedantes y la ingesta etílica, con diferencias significativas en el resto de los factores de riesgo considerados en otros estudios, y agregando la estancia en la UCI, el uso de VMNI y la presencia de IAAS como factores adicionales, sobre todo en *delirium* hipoactivo. El *delirium* hipoactivo y el no recibir tratamiento no farmacológico se asociaron a mayor mortalidad.

REFERENCIAS

- Hshieh TT, Inouye SK, Oh ES. Delirium in the elderly. *Clin Geriatr Med*. 2020;36(2):183-199. doi: 10.1016/j.cger.2019.11.001.
- Marcantonio ER. Delirium in hospitalized older adults. *N Engl J Med*. 2017;377(15):1456-1466. doi: 10.1056/NEJMcp1605501.
- Inouye SK, Westendorp RG, Saczynski JS. Delirium in elderly people. *Lancet*. 2014;383(9920):911-922. doi: 10.1016/S0140-6736(13)60688-1.
- Villalpando-Berumen JM, Pineda-Colorado AM, Palacios P, Reyes-Guerrero J, Villa AR, Gutiérrez-Robledo LM. Incidence of delirium, risk factors, and long-term survival of elderly patients hospitalized in a medical specialty teaching hospital in Mexico City. *Int Psychogeriatr*. 2003;15(4):325-336. doi: 10.1017/s104161020300958x.
- Ramirez-Bermudez J, Lopez-Gomez M, Sosa AL, Aceves S, Nader-Kawachi J, Nicolini H. Frequency of delirium in a neurological emergency room. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. 2006;18:108-112.

- Addesi D, Maio R, Smirne N, et al. Prevalence of delirium in a population of elderly outpatients with dementia: a retrospective study. *JAD*. 2017;61(1):1-7. doi: 10.3233/JAD-170339.
- Mattar I, Chan MF, Childs C. Risk factors for acute delirium in critically ill adult patients: a systematic review. *ISRN Critical Care*. 2013;2013:1-10. doi: 10.5402/2013/910125.
- Torres-Pérez J, Jiménez-Gómez JC, Vázquez-García A, et al. Prevalencia de delirium en adultos mayores con fractura de cadera. *Med Univer*. 2010;12(49):203-208.
- Salluh JI, Soares M, Teles JM, et al. Delirium epidemiology in critical care (DECCA): an international study. *Crit Care*. 2010;14(6):R210.
- Ahmed S, Leurent B, Sampson EL. Risk factors for incident delirium among older people in acute hospital medical units: a systematic review and meta-analysis. *Age Ageing*. 2014;43(3):326-33. doi: 10.1093/ageing/afu022.
- Silva-Reyna P, Lopez-Bascopé A. Factores asociados a delirium postoperatorio en adultos mayores sometidos a anestesia general en el Hospital Ángeles Metropolitano. *Rev Mex Anest*. 2019;42(2):83-88.
- Van Rompaey B, Elseviers MM, Schuurmans MJ, Shortridge-Baggett LM, Truijzen S, Bossaert L. Risk factors for delirium in intensive care patients: a prospective cohort study. *Crit Care*. 2009;13(3):R77. doi: 10.1186/cc7892.
- Van Rompaey B, Schuurmans MJ, Shortridge-Baggett LM, Truijzen S, Bossaert L. Risk factors for intensive care delirium: a systematic review. *Intensive Crit Care Nurs*. 2008;24(2):98-107. doi: 10.1016/j.iccn.2007.08.005.
- Devlin JW, Skrobik Y, Gélinas C, et al. Clinical practice guidelines for the prevention and management of pain, agitation/sedation, delirium, immobility, and sleep disruption in adult patients in the ICU. *Crit Care Med*. 2018;46(9):e825-e873. doi: 10.1097/CCM.0000000000003299.
- Carrillo-Esper R, Sosa-García JO. Delirium en el enfermo grave. *Med Int Mex*. 2010;26(2):130-139.
- Girard TD, Thompson JL, Pandharipande PP, et al. Clinical phenotypes of delirium during critical illness and severity of subsequent long-term cognitive impairment: a prospective cohort study. *Lancet Respir Med*. 2018;6(3):213-222. doi: 10.1016/S2213-2600(18)30062-6.
- Krewulak KD, Stelfox HT, Leigh JP, Ely EW, Fiest KM. Incidence and prevalence of delirium subtypes in an adult ICU: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care Med*. 2018;46(12):2029-2035. doi: 10.1097/CCM.0000000000003402.
- Tobar E, Romero C, Galleguillos T, et al. Método para la evaluación de la confusión en la unidad de cuidados intensivos para el diagnóstico de delirium: adaptación cultural y validación de la versión en idioma español. *Med Intensiva*. 2010;34:4-13.
- Burry L, Hutton B, Williamson DR, et al. Pharmacological interventions for the treatment of delirium in critically ill adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019;9(9):CD011749. doi: 10.1002/14651858.CD011749.pub2.
- Oh ES, Fong TG, Hshieh TT, Inouye SK. Delirium in older persons: advances in diagnosis and treatment. *JAMA*. 2017;318(12):1161-1174. doi: 10.1001/jama.2017.12067.
- Herling SF, Greve IE, Vasilevskis EE, et al. Interventions for preventing intensive care unit delirium in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018;11(11):CD009783. doi: 10.1002/14651858.CD009783.pub2.
- Maldonado JR. Acute brain failure: pathophysiology, diagnosis, management, and sequelae of delirium. *Crit Care Clin*. 2017;33(3):461-519. doi: 10.1016/j.ccc.2017.03.013.

Conflicto de intereses: Ninguno.

Correspondencia:

Dr. Juan Carlos Corona Meléndez

E-mail: jccorona2003@yahoo.com.mx



Relación de la presión de distensión pulmonar con la mortalidad en pacientes bajo ventilación mecánica con COVID-19

Relationship of lung distention pressure with mortality in patients under mechanical ventilation with COVID-19

Relação da pressão de distensão pulmonar com a mortalidade em pacientes sob ventilação mecânica com COVID-19

Franklin Ríos Jaimes,* Susana Soriano Ramos,† Enrique Villarreal Ríos§

RESUMEN

Objetivo: Determinar la relación de la presión de distensión pulmonar (DP) con la mortalidad en pacientes bajo ventilación mecánica (VM) con COVID-19.

Material y métodos: Estudio de cohorte en pacientes con COVID-19 y VM de marzo a septiembre de 2020, se compararon dos grupos, expuesto (pacientes con DP superior a 13 cmH₂O) y no expuestos (pacientes con DP igual o menor a 13 cmH₂O), se analizó la edad, sexo, hipertensión arterial (HTA), diabetes, obesidad, enfermedad renal crónica (ERC), enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), inmunosupresión y enfermedad cardiovascular.

Resultados: Con un total de 90 pacientes, la DP alta mostró ser un factor de riesgo para defunción ($p = 0.000$) al igual que la HTA ($p = 0.013$) y la inmunosupresión ($p = 0.040$). En pacientes hipertensos se encontró una DP de 10 cmH₂O como meta de protección pulmonar, la cual se relaciona con la probabilidad de morir en 49.6% incrementando a 89.6% cuando existe una DP de 13 cmH₂O.

Conclusiones: Ochenta por ciento de la población tiene alto riesgo de mortalidad cuando existe DP alta, e incremento de mortalidad cuando se asocia con HTA e inmunosuprimidos. El resultado más importante fue la relación de mortalidad de la DP en pacientes hipertensos.

Palabras clave: COVID-19, SIRA, driving pressure, mortalidad.

ABSTRACT

Objective: To determine the relationship of driving pressure (DP) with mortality in patients under mechanical ventilation (MV) with COVID-19.

Material and methods: Cohort study in patients with COVID-19 and MV from March to September 2020, two groups were compared, exposed (patients with DP greater than 13 cmH₂O) and unexposed (patients with DP equal to or less than 13 cmH₂O), age was analyzed, sex, hypertension (HT), diabetes, obesity, chronic kidney disease (CKD), chronic obstructive pulmonary disease (COPD), immunosuppression, and cardiovascular disease.

Results: With a total of 90 patients, high DP was shown to be a risk factor for death ($p = 0.000$) as well as hypertension ($p = 0.013$) and immunosuppression ($p = 0.040$). In hypertensive patients, a DP of 10 cmH₂O was found as a lung protection goal, which is related to the probability of dying in 49.6%, increasing to 89.6% when there is a DP of 13 cmH₂O.

Conclusions: 80% of the population has a high risk of mortality when there is high DP, and an increase in mortality when associated with hypertension and immunosuppression. The most important result was the mortality ratio of DP in hypertensive patients.

Keywords: COVID-19, SIRA, driving pressure, mortality.

RESUMO

Objetivo: Determinar a relação da pressão de distensão pulmonar (DP) com a mortalidade em pacientes com COVID-19 com ventilação mecânica (VM).

Material e métodos: Estudo de coorte em pacientes com COVID-19 e VM de março a setembro de 2020, foram comparados dois grupos, expostos (pacientes com DP maior que 13 cmH₂O) e não expostos (pacientes com DP igual ou menor que 13 cmH₂O), analisou-se a idade, sexo, pressão arterial alta (HAS), diabetes, obesidade, DRC, DPOC, imunossupressão e doenças cardiovasculares.

Resultados: Com um total de 90 pacientes, a DP elevada mostrou-se fator de risco para óbito ($p = 0.000$), assim como hipertensão ($p = 0.013$) e imunossupressão ($p = 0.040$). Em pacientes hipertensos, encontrou-se uma DP de 10 cmH₂O como meta de proteção pulmonar, que está relacionada à probabilidade de morrer em 49.6%, aumentando para 89.6% quando há DP de 13 cmH₂O.

Conclusões: 80% da população tem alto risco de mortalidade quando há DP elevada, e mortalidade aumentada quando associada à hipertensão e imunossupressão. O resultado mais importante foi a razão de mortalidade da DP em pacientes hipertensos.

Palavras-chave: COVID-19, SDRA, driving pressure, mortalidade.

INTRODUCCIÓN

En la actualidad, la pandemia por COVID-19 ha afectado a millones de personas en todo el planeta, el *European Centre for Disease Prevention and Control* registró hasta la semana epidemiológica N° 10 (comprendida hasta el 18 de marzo de 2021) 120,268,427 casos y 2,659,802 muertes en el ámbito mundial; México es uno de los países más afectados del continente americano, con 2,167,729 de casos y 194,444 muertes.^{1,2}

Ante este panorama, es evidente que la magnitud y el impacto definitivo del brote no está claro, en buena medida debido a la rápida evolución y al amplio espectro clínico del SARS-CoV-2, desde una infección asintomática hasta una enfermedad similar a la gripe y neumonía viral,³ estado que puede complicarse con síndrome de insuficiencia respiratoria aguda (SIRA) entre 20 y 29% de los casos.⁴

La presencia del síndrome de insuficiencia respiratoria aguda (SIRA) implica la necesidad de ventilación mecánica invasiva con estrategias de ventilación protectora, propuesta que tiene por objetivo dar soporte al paciente sin ocasionar lesión pulmonar asociada a la ventilación, ya que está demostrado que el mal empleo de esta terapéutica puede aumentar el riesgo de mortalidad.⁵⁻⁷

En este contexto, la presión de distensión pulmonar (*driving pressure*) es una variable de la mecánica respiratoria que ha sido fuertemente asociada con la mortalidad en pacientes con SIRA. Es dependiente de la relación entre distensibilidad del sistema respiratorio, la presión positiva al final de la espiración (PEEP) y el volumen corriente inspirado, niveles superiores a 13 cmH₂O han demostrado impacto directo en la mortalidad debido a la asociación con la lesión pulmonar inducida por el ventilador.⁸

* Hospital General Regional No. 1 Querétaro. Santiago de Querétaro, Qro.

† Hospital General Regional No. 2 «El Marqués». Querétaro, Qro.

§ Unidad de Investigación Epidemiológica y en Servicios de Salud Querétaro.

Instituto Mexicano del Seguro Social.

Recibido: 11/05/2021. Aceptado: 08/02/2022.

Citar como: Ríos JF, Soriano RS, Villarreal RE. Relación de la presión de distensión pulmonar con la mortalidad en pacientes bajo ventilación mecánica con COVID-19. Med Crit. 2022;36(4):223-227. <https://dx.doi.org/10.35366/105793>

www.medigraphic.com/medicinacritica

Luego entonces, el objetivo del presente trabajo fue determinar la relación de presión de distensión pulmonar (*driving pressure*) con la mortalidad en pacientes bajo ventilación mecánica con COVID-19.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó un estudio de cohorte en expedientes de pacientes con COVID-19 confirmados por PCR-SARS-CoV-2, fueron atendidos en el área COVID del Servicio de Urgencias del Hospital General Regional No. 2 «El Marqués», Querétaro, de marzo a septiembre de 2020.

Se compararon dos grupos, se consideró grupo expuesto cuando la presión de distensión pulmonar al inicio de la ventilación mecánica fue superior a 13 cmH₂O, el grupo de no expuestos lo integraron los casos con presión de distensión pulmonar igual o menor a 13 cmH₂O.

Se incluyeron los expedientes de pacientes mayores de 18 años sometidos a ventilación mecánica y con registro inicial de los parámetros del ventilador en el expediente, aquéllos que no tuvieron dicho registro se excluyeron del estudio, y se eliminaron los expedientes incompletos.

El tamaño de la muestra se calculó con la fórmula para diseños de cohorte, con nivel de confianza de 95% para una cola ($Z_{\alpha} = 1.64$), poder de la prueba de 80% ($Z_{\beta} = 0.84$), asumiendo que en el grupo de expuestos la incidencia de defunción fue 80% y en el grupo de no expuestos la incidencia de defunción fue 40%, propuesta que equivale a un riesgo relativo de 2.00. El total estimado fue de 17.38 por grupo, no obstante, se trabajó con 43 pacientes en el grupo de expuestos y 47 en el grupo de no expuestos, cantidades que representaron el total de casos atendidos en el periodo de estudio.

No se utilizó técnica muestral porque se trabajó con todo el universo, empleando como marco muestral el listado de pacientes con COVID-19 atendidos en el Servicio de Urgencias.

Como características sociodemográficas se estudiaron la edad y el sexo; se investigaron comorbilidades, definidas a partir del diagnóstico médico asentado en el expediente clínico, en este rubro se incluyó hipertensión arterial, diabetes, obesidad, enfermedad renal crónica, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, inmunosupresión y enfermedad cardiovascular; la presión de distensión pulmonar se midió en centímetros de agua al inicio de la ventilación mecánica, en un segundo momento la variable presión de distensión pulmonar se dicotomizó en alta (mayor a 13 cmH₂O) y baja (menor o igual a 13 cmH₂O); se consideró defunción cuando el motivo de alta hospitalaria así lo determinó, de igual forma, el grupo de no defunción se integró por los pacientes con alta hospitalaria por mejoría.

El análisis estadístico incluyó porcentajes, promedios, desviación estándar, prueba de χ^2 , razón de mo-

mios, intervalo de confianza para razón de momios, demostración de normalidad por cada uno de los grupos de la variable edad y presión de distensión pulmonar, prueba de t de Student para poblaciones independientes, regresión logística simple, regresión logística múltiple y cálculo de probabilidad de ocurrencia del evento.

Una vez autorizado por el Comité Local de Investigación y con autorización médica de la Dirección del Hospital, se solicitaron expedientes de los pacientes con COVID-19 sometidos a ventilación mecánica, siempre cuidando la confidencialidad de los datos se analizó cada uno aplicando los criterios de selección definidos, se construyó la base de datos y se realizó el análisis estadístico.

RESULTADOS

La edad promedio de los pacientes fallecidos fue 62.12 \pm 12.97 años y en los sobrevivientes 50.58 \pm 16.61 años ($p = 0.000$); en los dos grupos se demostró la normalidad en el comportamiento de la variable edad, $p = 0.657$ y $p = 0.885$ respectivamente.

En ambos grupos predominó el género masculino, 62.9% en el grupo de fallecidos y 60.0% en el grupo de no fallecidos ($p = 0.788$).

La hipertensión arterial sistémica (HAS) se identificó como factor de riesgo para defunción, por cada 1.52 pacientes con diagnóstico de hipertensión arterial que muere, existe un caso sin hipertensión arterial que también muere, RR = 1.52 (IC 95%; 1.08-2.14) (*Tabla 1*).

La inmunosupresión también se identificó como factor de riesgo para mortalidad, en el grupo de pacientes con inmunosupresión 85.7% presentó mortalidad y en el grupo sin inmunosupresión 56.6% también presentó mortalidad ($p = 0.040$) (*Tabla 1*).

No se identificaron como factor de riesgo para mortalidad la diabetes mellitus ($p = 0.923$), obesidad ($p = 1.000$), enfermedad renal crónica ($p = 0.090$), enfermedad pulmonar obstructiva crónica ($p = 0.563$) y enfermedad cardiovascular ($p = 0.248$). En la *Tabla 1* se presenta la información.

En el grupo de pacientes fallecidos, el promedio de presión de distensión pulmonar fue 16.45 cmH₂O y en el grupo de sobrevivientes 9.48 cmH₂O, ($t = 8.28$, $p = 0.000$); en ambos grupos previamente se demostró la distribución normal de la variable presión de distensión pulmonar, $p = 0.502$ y $p = 0.684$ respectivamente.

Cuando la presión de distensión pulmonar se agrupó en alta y baja, por cada 3.53 pacientes con presión de distensión pulmonar alta (mayor a 13 cmH₂O) que muere, existe un paciente con presión de distensión pulmonar baja (menor o igual a 13 cmH₂O) que también muere, RR = 3.53 (IC 95%; 2.21-5.61) (*Tabla 2*).

El modelo de regresión logística simple para explicar la mortalidad a partir de la presión de distensión pulmo-

Tabla 1: Comorbilidades como factor de riesgo de mortalidad en pacientes con COVID-19 con ventilación mecánica invasiva.

Tipo de comorbilidad	Defunción	Mejoría	χ^2	p	RR	IC 95%	
	%	%				Inferior	Superior
Hipertensión arterial sistémica							
Sí	74.4	25.6	6.13	0.013	1.52	1.08	2.14
No	48.9	51.1					
Diabetes mellitus							
Sí	60.5	39.5	0.00	0.923	0.98	0.58	1.64
No	61.5	38.5					
Enfermedad renal crónica							
Sí	83.3	16.7	2.87	0.090	1.45	1.05	1.98
No	57.7	42.3					
Obesidad							
Sí	61.1	38.9	0.00	1.000	1.00	0.71	0.14
No	61.1	38.9					
Enfermedad pulmonar obstructiva crónica							
Sí	50.0	50.0	0.33	0.563	0.81	0.36	1.83
No	61.9	38.1					
Enfermedad cardiovascular							
Sí	83.3	16.7	1.33	0.248	1.40	0.94	2.09
No	59.5	40.5					
Inmunosupresión							
Sí	85.7	14.3	4.22	0.040	1.52	1.13	2.02
No	56.6	43.4					

nar medida (escala discreta en cmH_2O) fue estadísticamente significativo ($p = 0.000$), la ecuación de regresión es: $y = -7.209 + 0.613$ (presión de distensión pulmonar).

El cálculo de probabilidad de morir es 68.1% cuando la presión de distensión pulmonar es 13 cmH_2O y la probabilidad de morir es 53.7% cuando la presión de distensión pulmonar es 12 cmH_2O (Tabla 3).

El modelo de regresión logística múltiple para explicar la probabilidad de morir a partir de hipertensión arterial sistémica (presencia o ausencia) y presión de distensión pulmonar (escala discreta cmH_2O) es estadísticamente significativo ($p = 0.000$) (Tabla 4).

La ecuación de regresión es: $y = -9.560 + 2.314$ (hipertensión arterial sistémica) + 0.723 (presión de distensión pulmonar).

La probabilidad de morir es 46.0% cuando no existe el antecedente de hipertensión arterial y la presión de distensión pulmonar es 13 cmH_2O ; el porcentaje se eleva a 49.6% cuando existe hipertensión arterial y la presión de distensión pulmonar es 10 cmH_2O . En la Tabla 4 se presentan los escenarios posibles.

Cuando el modelo de regresión logística múltiple incorpora las variables hipertensión arterial sistémica, inmunosupresión y presión de distensión pulmonar, existe significancia estadística ($p = 0.000$) (Tabla 5).

El modelo de regresión es: $y = -2.878 + 2.462$ (hipertensión arterial) + 2.260 (inmunosupresión) + 5.867 (presión de distensión pulmonar).

La probabilidad de morir es 100% cuando está presente presión arterial sistémica, inmunosupresión y pre-

sión de distensión pulmonar mayor a 13 cmH_2O . Si se mantiene la hipertensión arterial y la inmunosupresión, pero la presión de distensión pulmonar es igual o inferior a 13 cmH_2O , la probabilidad de morir es 86.3%. En la Tabla 5 se presentan los escenarios posibles.

DISCUSIÓN

En este estudio se exploraron variables que permiten relacionar la mortalidad en pacientes con COVID-19 sometidos a ventilación mecánica, específicamente con la presión de distensión pulmonar (DP), en torno a ésta, los resultados fueron similares a los reportados en la literatura internacional, los cuales sustentan que a mayor DP el riesgo de morir aumenta,⁹⁻¹² con esto se reafirma que las metas de protección alveolar previenen la lesión inducida por la ventilación mecánica (volutrauma, barotrauma, biotrauma y atelectrauma)¹³ y mejoran la supervivencia.

También se analizó la relación que guarda la DP y algunas comorbilidades, identificándose que en los pacientes hipertensos hay una relación directa de mortalidad con DP alta, considerando 10 cmH_2O como el límite superior para estos casos, resultado que difiere con el límite superior recomendado en otras investigaciones,^{9,14} esto puede asociarse a que la hipertensión arterial en sí cursa con una mayor inflamación sistémica crónica y disfunción endotelial, situando al paciente hipertenso en un escalón más alto del estado inflamatorio, tomando en cuenta que el virus inicia su inmensa actividad inmunoinflamatoria con una persona más vulnerable.^{15,16}

Es conveniente considerar que la hipertensión arterial resulta ser un predictor clínico de gravedad en el paciente hipertenso infectado por COVID-19 al vincular su estado inflamatorio con la disfunción endotelial, lo cual lleva a un estado de disfunción hemodinámica que puede conducir a inestabilidad clínica y a resultados desfavorables en estos pacientes.

Ahora bien, los pacientes con inmunocompromiso e hipertensión arterial tienen más complicaciones, esto se debe a que el SARS-CoV-2 desencadena niveles más altos de marcadores inflamatorios en sangre (incluyendo proteína C reactiva, ferritina y dímero D), aumento de la relación de neutrófilos-linfocitos y de los niveles séricos

Tabla 2: Presión de distensión pulmonar como factor de riesgo para mortalidad en pacientes con COVID-19 manejados con ventilación mecánica invasiva.

Driving pressure	Mortalidad		χ^2	p	RR	IC 95%	
	Sí	No				Inferior	Superior
Alta (> a 13 cmH ₂ O)	97.7	2.3	46.31	0.000	3.53	2.21	5.61
Baja (\leq a 13 cmH ₂ O)	27.7	72.3					

Tabla 3: Modelo de regresión logística simple (presión de distensión pulmonar) para explicar mortalidad en pacientes con COVID 19 manejados con ventilación mecánica invasiva y cálculo de probabilidad de ocurrencia de la defunción.

χ^2		p	
58.05		0.000	
Variable	Coefficiente	Estadístico	p
Driving pressure	0.613	22.21	0.000
Constante	-7.209		
Probabilidad de defunción, %		Driving pressure (cmH ₂ O)	
0.1	1		
0.3	2		
0.5	3		
0.9	4		
1.6	5		
2.8	6		
5.1	7		
9.1	8		
15.6	9		
25.4	10		
38.6	11		
53.7	12		
68.1	13		
79.8	14		
87.9	15		
93.1	16		
96.1	17		
97.9	18		
98.8	19		
99.4	20		

de varias citocinas inflamatorias y quimiocinas¹⁷ (IL1B, IFN γ , IP10 y MCP1 probablemente derivado de la actividad de la respuesta celular T-helper-1), las cuales están asociadas a inflamación y daño pulmonar extenso¹⁸ secundario al desequilibrio importante en la respuesta inmunológica caracterizada por inflamación sistémica y disfunción multiorgánica que puede culminar en falla;^{19,20} sin embargo, los mecanismos fisiopatológicos del SARS-CoV-2 en inmunocomprometidos hasta ahora conocidos permiten plantear dos hipótesis: se podría suponer un posible beneficio, ya que este estado de inmunosupresión podría evitar esa respuesta inmune no controlada o «tormenta de citocinas»; por otro lado, es claro que por estudios previos, el estado de inmunosupresión se asocia con mayor riesgo de infecciones, situación que podría justificar la elevada mortalidad en estos pacientes.²¹

Por último, cuando se analizó la relación de la DP y mortalidad en pacientes con obesidad, diabetes, EPOC y ERC, no se encontró significancia estadística, este resultado no asevera el comportamiento real de estos factores de riesgo para mal pronóstico en el COVID-19,

Tabla 4: Modelo de regresión logística múltiple (hipertensión arterial sistémica y presión de distensión pulmonar) para explicar mortalidad en pacientes con COVID-19 manejados con ventilación mecánica invasiva y cálculo de probabilidad de ocurrencia de la defunción.

χ^2		p	
68.42		0.000	
Variable	Coefficiente	Estadístico	p
Hipertensión arterial sistémica	2.314	8.03	0.005
Driving pressure	0.723	19.27	0.000
Constante	-9.560		
No (hipertensión arterial)		Sí (hipertensión arterial)	
Probabilidad de defunción, %	Driving pressure (cmH ₂ O)	Probabilidad de defunción, %	Driving pressure (cmH ₂ O)
0.0	1	0.1	1
0.0	2	0.3	2
0.1	3	0.6	3
0.1	4	1.3	4
0.3	5	2.6	5
0.5	6	5.2	6
1.1	7	10.1	7
2.2	8	18.8	8
4.5	9	32.3	9
8.9	10	49.6	10
16.7	11	67.0	11
29.2	12	80.7	12
46.0	13	89.6	13
63.7	14	94.7	14
78.3	15	97.3	15
88.2	16	98.7	16
93.9	17	99.4	17
96.9	18	99.7	18
98.5	19	99.8	19
99.3	20	99.9	20

Tabla 5: Modelo de regresión logística múltiple (hipertensión arterial sistémica, inmunosupresión y presión de distensión pulmonar) para explicar mortalidad en pacientes con COVID-19 manejados con ventilación mecánica invasiva y cálculo de probabilidad de ocurrencia de la defunción.

	χ^2	p	
	72.82	0.000	
Variable	Coefficiente	Estadístico	p
Hipertensión arterial sistémica	2.462	7.448	0.006
Inmunosupresión	2.260	4.39	0.036
Driving pressure	5.867	21.19	0.000
Constante	-2.878		
Probabilidad de morir, %	Hipertensión arterial sistémica	Inmunosupresión	Driving pressure (mayor a 13 cmH ₂ O)
100.0	Sí	Sí	Sí
99.6	Sí	No	Sí
99.5	No	Sí	Sí
95.3	No	No	Sí
86.3	Sí	Sí	No
39.7	Sí	No	No
35.0	No	Sí	No
5.3	No	No	No

sino que es motivo para continuar con futuras investigaciones al respecto, ya que en la mayoría de los estudios actuales que abordan los factores de riesgo para mortalidad en COVID-19 se tratan de manera aislada.²²⁻²⁴

CONCLUSIONES

De acuerdo con la hipótesis propuesta, se ha demostrado que en pacientes con COVID-19 y bajo ventilación mecánica invasiva, los resultados son estadísticamente significativos, ya que por lo menos 80% de la población tiene alto riesgo de mortalidad cuando existe un valor de DP alta.

También se demostró una relación directa con el incremento en el porcentaje de mortalidad cuando se asoció la DP alta con pacientes hipertensos e inmunosuprimidos.

El resultado más importante en esta investigación fue la mortalidad relacionada con niveles de DP en pacientes hipertensos, en este grupo el valor crítico de DP es 10 cmH₂O, cifra inferior al rango de protección pulmonar propuesto en la bibliografía actual para la población en general (13 cmH₂O).

REFERENCIAS

- Grasselli G, Tonetti T, Protti A, et al. Pathophysiology of COVID-19-associated acute respiratory distress syndrome?: a multicenter prospective observational study. *Lancet Respir Med*. 2020;8:1201-1208.
- COVID-19 situation update worldwide, as of week 10, updated 18 March 2021. European Centre for Disease Prevention and Control.

- Rello J, Storti E, Belliato M, et al. Clinical phenotypes of SARS-CoV-2: implications for clinicians and researchers. *Eur Respir J*. 2020;55:2001028.
- Wang K, Zhao W, Li J, et al. The experience of high-flow nasal cannula in hospitalized patients with 2019 novel coronavirus - infected pneumonia in two hospitals of Chongqing, China. *Ann Intensive Care*. 2020;10(1):37.
- Pérez O, Zamarrón E, Soriano R, et al. Síndrome de distrés respiratorio agudo: abordaje basado en evidencia. *Intensive Care*. 2019;1-16.
- Entensoro E, Dubin A. Síndrome de distrés respiratorio agudo. *Medicina (B. Aires)*. 2016;76:235-241.
- Carrillo-Esper R, de la Torre-León T, Carrillo-Córdova C, et al. Actividades en la definición, fisiopatología y tratamiento de la lesión pulmonar aguda. *Med Int Méx*. 2015;31:578-589.
- Pérez-Nieto OR, Deloya-Tomás E, Lomeli-Terán JM, et al. Presión de distensión (driving pressure): principal objetivo para la protección alveolar. *Neumol Cir Torax*. 2018;77(3):222-227.
- Amato M, Meade M, Slutsky A, et al. Driving pressure and survival in the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med*. 2015;372(8):747-755.
- Amato M, Valente C, Machado D, et al. Effect of a protective-ventilation strategy on mortality in the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med*. 1998; 338: 347-354.
- Gattinoni L, Pesenti A. The concept of "baby lung". *Intensive Care Med*. 2005;31:776-784.
- Bellani G, Laffey J, Pham T, et al. Epidemiology, patterns of care, and mortality for patients with acute respiratory distress syndrome in Intensive Care Units in 50 countries. *JAMA*. 2016;315(8):788-800.
- Slutsky AS, Ranieri M. Ventilator-induced lung injury. *New Engl J Med*. 2013;369:2126-2136.
- Arnal JM, Saoli M, Garnero A. Airway transpulmonary driving pressure and mechanical powers selected by INTELLIVENT-ASV in passive, mechanically ventilated UCI patients. *Heart Lung*. 2020;49(4):427-434.
- García C, Bell-Castillo J, Romero-Calzado D, et al. La COVID-19 en personas hipertensas. *MEDI/SAN*. 2020;24(3):501-14.
- Onder G, Rezza G, Brusaferro S. Case-fatality rate and characteristic of patients dying in relation to COVID-19. *JAMA*. 2020;323(18):1775-1776.
- Merad M, Martin J. Pathological inflammation in patients with COVID-19: a key role for monocytes and macrophages. *Nat Rev Immunol*. 2020;20:355-362.
- Huang C, Wang Y, Li X, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *The Lancet*. 2020;395:497-506.
- Fajgenbaum D, June C. Cytokine storm. *N Engl J Med*. 2020;383:2255-2273.
- Zirui M, Meng C, Rénia L, et al. The trinity of COVID-19: immunity, inflammation and intervention. *Nat Rev Immunol*. 2020;20(6):363-374.
- Cajamarca-Baron J, Guavita-Navarro D, Buitrago-Bhorquez J, et al. SARS-CoV-2 (COVID-19) en pacientes con algún grado de inmunosupresión. *Reumatol Clin*. 2021;17(7):408-419.
- Nájera H, Ortega-Ávila AG. Health and institutional risk factors of COVID-19 mortality in Mexico, 2020. *Am J Prev Med*. 2021;60(4):471-477.
- Lozano R, Gómez-Dante H, Garrido-Latorre F, et al. La carga de enfermedad, lesiones, factores de riesgo y desafíos para el sistema de salud en México. *Salud Publica d México*. 2012;6(55):280-594.
- Petrova D, Salamanca-Fernández E, Rodríguez M, et al. La obesidad como factor de riesgo en personas con COVID-19: posibles mecanismos e implicaciones. *Aten Primaria*. 2020;52(7):496-500.

Correspondencia:

Franklin Ríos Jaimes

E-mail: franklinro85@gmail.com



Papel del ultrasonido pulmonar en la clasificación por fenotipos del SDRA por COVID-19

Role of lung ultrasound in the classification by phenotypes of ARDS by COVID-19

Papel da ultrassonografia pulmonar na classificação por fenótipos da SDRA por COVID-19

Fabrizio Ortiz Larios,* Yessica García Salas,* José David Torres Adalid,* Miguel Ibarra Estrada*

RESUMEN

Introducción: La mayoría de los pacientes con COVID-19 mecánicamente ventilados cumplen con los criterios de Berlín para síndrome de distrés respiratorio agudo (SDRA); sin embargo, se ha observado una discrepancia entre el grado de hipoxemia y la distensibilidad pulmonar. Basados en la mecánica respiratoria y hallazgos tomográficos se han propuesto dos fenotipos distintos: L y H, cada fenotipo podría beneficiarse de estrategias de ventilación distintas; sin embargo, realizar tomografías durante la pandemia resulta complicado.

Objetivo: Determinar la utilidad del ultrasonido pulmonar para diferenciar los fenotipos del SDRA por COVID-19 mediante la correlación de *lung ultrasound score* (LUS) y la distensibilidad del sistema respiratorio.

Material y métodos: Analizamos de forma prospectiva pacientes con COVID-19 bajo ventilación mecánica invasiva a su ingreso a la unidad de cuidados intensivos (UCI).

Resultados: De un total de 90 pacientes, 62% hombres, mediana 60 años, SOFA siete puntos. La incidencia del fenotipo H fue 83.3%. El puntaje de aireación (LUS) tuvo una diferencia significativa entre ambos fenotipos ($p = 0.001$), con un área bajo la curva de 0.797 ($p < 0.001$). Con punto de corte para la predicción del fenotipo H: LUS > 18 puntos (sensibilidad 82.6%, especificidad 73.3%).

Conclusión: El ultrasonido pulmonar valora de forma confiable el grado de aireación pulmonar y junto con la distensibilidad permite clasificar por fenotipos a los pacientes con SDRA por COVID-19.

Palabras clave: Ultrasonido, pulmonar, fenotipos, síndrome de distrés respiratorio agudo, COVID-19.

ABSTRACT

Introduction: Most mechanically ventilated COVID-19 patients meet the Berlin criteria for acute respiratory distress syndrome (ARDS), however, a discrepancy between the degree of hypoxemia and pulmonary distensibility has been observed. Based on respiratory mechanics and tomographic findings two distinct phenotypes have been proposed: L and H, each phenotype could benefit from distinct ventilation strategies, however, performing tomographic scans during pandemic is complicated.

Objective: To determine the usefulness of lung ultrasound to differentiate ARDS phenotypes by COVID-19, by correlating LUS and respiratory system distensibility.

Material and methods: We prospectively analyzed patients with COVID-19 under invasive mechanical ventilation on admission to the ICU.

Results: Of a total of 90 patients, 62% men, median 60 years, SOFA 7 points. The incidence of phenotype H was 83.3%. LUS had a significant difference between both phenotypes ($p = 0.001$), with an area under the curve of 0.797 ($p < 0.001$). With cutoff point for phenotype H prediction: LUS > 18 points (sensitivity 82.6%, specificity 73.3%).

Conclusion: Lung ultrasound reliably assesses the degree of pulmonary aeration and, together with distensibility, allows the classification of patients with ARDS by COVID-19 phenotypes.

Keywords: Lung, ultrasound, phenotypes, acute respiratory distress syndrome, COVID-19.

RESUMO

Introdução: A maioria dos pacientes com COVID-19 ventilados mecanicamente atende aos critérios de Berlim para SDRA, no entanto, foi observada uma discrepância entre o grau de hipoxemia e a complacência pulmonar. Com base

na mecânica respiratória e nos achados tomográficos, dois fenotipos diferentes foram propostos: L e H, cada fenotipo poderia se beneficiar de diferentes estratégias de ventilação, porém, realizar a tomografia durante a pandemia é complicado.

Objetivo: Determinar a utilidade da ultrassonografia pulmonar para diferenciar os fenótipos de SDRA por COVID-19, correlacionando LUS e complacência do sistema respiratório.

Material e métodos: Analisamos prospectivamente pacientes com COVID-19 sob ventilação mecânica invasiva na admissão à UTI.

Resultados: De um total de 90 pacientes, 62% homens, idade média de 60 anos, SOFA 7 pontos. A incidência do fenotipo H foi de 83.3%. O LUS apresentou diferença significativa entre os dois fenótipos ($p = 0.001$), com área sob a curva de 0.797 ($p < 0.001$). Com ponto de corte para a predição do fenotipo H: LUS > 18 pontos (sensibilidade 82.6%, especificidade 73.3%).

Conclusão: A ultrassonografia pulmonar avalia de forma confiável o grau de aeração pulmonar e, juntamente com a distensibilidade, permite que os pacientes com SDRA por COVID-19 sejam classificados por fenótipos.

Palavras-chave: Ultrassonografia, pulmonar, fenótipos, síndrome da insuficiência respiratória aguda, COVID-19.

INTRODUCCIÓN

COVID-19, la enfermedad ocasionada por SARS-CoV-2, fue declarada pandemia por la Organización Mundial de la Salud a principios de marzo de 2020. En México, el primer caso fue reportado el 27 de febrero del 2020, dos años después, al finalizar febrero 2022, han sido confirmados 5,508,629 casos y 318,149 defunciones, situándose como uno de los países con mayor tasa de infectados y letalidad a nivel mundial.¹

Las manifestaciones clínicas de COVID-19 van desde síntomas leves que generalmente no requieren hospitalización hasta cuadros graves con insuficiencia respiratoria aguda hipoxémica que ameritan atención en la unidad de cuidados intensivos (UCI) y ventilación mecánica invasiva (VM), estrategia terapéutica que en México se ha relacionado con una mortalidad de 73.7%.²

La mayoría de los pacientes que requieren ventilación mecánica cumplen con la definición de Berlín para síndrome de distrés respiratorio agudo (SDRA), pero no todos presentan la forma típica del síndrome. Chiumello y colaboradores destacan esta diferencia al comparar pacientes con SDRA por COVID-19 versus SDRA de otras causas, con el mismo grado de hipoxemia catalogado por PaO_2/FiO_2 ; los pacientes con COVID-19 tuvieron mayor distensibilidad estática (Cest) del sistema respiratorio y cerca del doble del volumen de gas al final de la espiración, con menor respuesta al incremento de PEEP (presión positiva al final de la espiración).³ Esta discrepancia entre la PaO_2/FiO_2 y la Cest no había sido observada en el SDRA previamente.

* Hospital Civil de Guadalajara «Fray Antonio Alcalde», Guadalajara, Jalisco.

Recibido: 20/10/2021. Aceptado: 27/04/2022.

Citar como: Ortiz LF, García SY, Torres AJD, Ibarra EM. Papel del ultrasonido pulmonar en la clasificación por fenotipos del SDRA por COVID-19. Med Crit. 2022;36(4):228-234. <https://dx.doi.org/10.35366/105794>

El SDRA es un síndrome, no una entidad clínica, posee gran heterogeneidad tanto en su etiología como en sus manifestaciones clínicas, radiológicas y biológicas. Esta diversidad ha sido la principal barrera para encontrar una terapia efectiva. Los investigadores han comenzado a dividir al SDRA en subgrupos con características más homogéneas, denominados fenotipos. Calfee y colaboradores, mediante un análisis de clases latentes *post hoc* de ensayos clínicos del grupo ARDS-net, han logrado distinguir dos fenotipos basados en biomarcadores séricos de inflamación, los cuales tienen una respuesta al tratamiento y desenlace clínico distinto.⁴ La principal limitación de este enfoque basado en biomarcadores es que no necesariamente indican daño pulmonar, pudiendo existir pacientes con niveles séricos elevados sin tener SDRA.

En COVID-19 se ha propuesto una clasificación basada en la Cest del sistema respiratorio y el grado de ocupación alveolar evaluado por tomografía (TAC). Gattinoni y colaboradores describieron casos de COVID-19 con hipoxemia severa asociada a distensibilidad del sistema respiratorio casi normal, una combinación pocas veces antes vista en SDRA, atribuyendo como principal mecanismo de la hipoxemia una alteración del coeficiente ventilación/perfusión. Propusieron que, con base en la mecánica pulmonar y los hallazgos por tomografía, los pacientes con COVID-19 podrían clasificarse en dos fenotipos: el fenotipo L (Low) caracterizado por baja elastancia pulmonar (alta distensibilidad), bajo peso pulmonar, lesiones en vidrio despulido y baja capacidad de reclutamiento; y el fenotipo H (High) de alta elastancia, mayor peso pulmonar, zonas de consolidación y mayor respuesta al incremento de PEEP. Plantearon que cada fenotipo podría beneficiarse de estrategias de ventilación mecánica distintas.⁵

Realizar tomografías durante la actual pandemia por COVID-19 ha resultado complicado, el exceso de pacientes y el riesgo de contaminación hacen difícil su traslado al tomógrafo. El ultrasonido a pie de cama, una herramienta ampliamente disponible en las unidades de cuidados intensivos, permite una evaluación rápida y precisa de muchas de las condiciones agudas que ponen en peligro la vida; ha sido una herramienta primordial en áreas críticas durante la actual pandemia, tanto para el diagnóstico de neumonía por SARS-CoV-2 como de sus complicaciones.⁶ Con más de tres décadas de uso, el ultrasonido pulmonar ha demostrado tener alta sensibilidad y especificidad para el diagnóstico de las principales condiciones que ocasionan hipoxemia;⁷ permite la evaluación del grado de compromiso pulmonar mediante el puntaje de aireación (LUS);⁸ sin embargo, su utilidad para clasificar a los pacientes con COVID-19 en fenotipos continúa incierta.

El objetivo del presente estudio fue determinar la utilidad del ultrasonido pulmonar para clasificar por fenotipos L y H a los pacientes con SDRA por COVID-19

mecánicamente ventilados mediante la correlación del puntaje de aireación LUS y la complianza estática del sistema respiratorio.

MATERIAL Y MÉTODOS

Realizamos un estudio de cohorte prospectivo, transversal y analítico en pacientes con diagnóstico de COVID-19 bajo ventilación mecánica invasiva, atendidos en la Unidad de Cuidados Intensivos COVID-19 del Hospital civil de Guadalajara «Fray Antonio Alcalde».

El tamaño de muestra fue igual al universo de estudio, incluyendo a todos los pacientes atendidos de forma consecutiva que cumplieran con los criterios de inclusión durante el periodo del 01 de abril de 2020 al 01 de diciembre de 2020.

El diagnóstico de COVID-19 fue establecido de acuerdo con las guías de la *Infectious Diseases Society of America* (IDSA) en pacientes con cuadro clínico característico y una prueba de PCR en tiempo real (RT-PCR) positiva para SARS-CoV-2 de muestras obtenidas del tracto respiratorio superior mediante hisopado nasal y orofaríngeo en pacientes no ventilados mecánicamente, o del tracto respiratorio inferior mediante aspirado traqueal en pacientes que se encontraban bajo ventilación mecánica.⁹

El tratamiento médico y los cuidados de soporte fueron llevados a discreción del médico tratante, apegado a las guías internacionales de manejo con adecuaciones sobre el tiempo, de acuerdo con el surgimiento de nueva evidencia en el transcurso de la pandemia. El uso de dexametasona formó parte del tratamiento estándar a partir de julio del 2020.¹⁰

Los criterios de inclusión al estudio fueron: edad mayor de 18 años, infección confirmada por RT-PCR para SARS-CoV-2 y menos de 24 horas del inicio de la ventilación mecánica invasiva.

Los criterios de exclusión fueron: ingreso a UCI después de 24 horas del inicio de la ventilación mecánica, ultrasonido pulmonar realizado después de 24 horas del inicio de la ventilación mecánica, pérdida del seguimiento por alta voluntaria o defunción antes de reunir los datos para el análisis estadístico.

Se utilizó una ficha de recolección de datos para recopilar las variables de interés para el estudio como comorbilidades, requerimiento de oxígeno e interfaz utilizada previo a la intubación, puntaje SOFA al ingreso, programación de la ventilación mecánica, datos de la mecánica del sistema respiratorio, gasometría arterial y puntaje ecográfico LUS de 12 zonas (seis de cada hemitórax). Los datos de interés para el estudio fueron recolectados al ingreso o hasta las primeras 24 horas del inicio de la ventilación mecánica invasiva.

El ultrasonido pulmonar se realizó a pie de cama, utilizando un equipo FUJIFILM, SonoSite, modelo Edge

II (Bothell, WA, USA) con una sonda sectorial de 5-11 MHz por parte del grupo de investigadores, quienes se encuentran capacitados y certificados para su realización por el programa internacional *Ultrasound Life Support WINFOCUS*.

Se evaluaron de forma sistematizada seis zonas en cada hemitórax, dos anteriores, dos laterales y dos posteriores. Zonas que están delimitadas por el trazado imaginario sobre el tórax de una línea horizontal que pasa a nivel del cuarto espacio intercostal y dos líneas verticales, la línea axilar anterior y la línea axilar posterior. El grado de aireación fue evaluado mediante el sistema de puntaje *lung ultrasound score* (LUS), el cual otorga una calificación de cero a tres puntos de acuerdo con el patrón ultrasonográfico predominante de cada zona.⁸

La mecánica del sistema respiratorio fue medida durante las 24 horas posteriores a la intubación. La ventilación mecánica siguió las directrices propuestas por ARDS network adaptadas al manejo de COVID-19, se ofreció una ventilación protectora pulmonar mediante el uso de volúmenes corrientes bajos (6-8 mL/kg de peso predicho), ajuste de PEEP y FiO₂ de acuerdo con la tabla PEEP baja/FiO₂ alta para mantener metas de oxigenación y una presión meseta < 30 cmH₂O, la cual fue medida durante una pausa al final de la inspiración de 0.5 a dos segundos.¹¹

Se calculó la presión de distensión o *driving pressure* como la diferencia de la presión meseta menos la PEEP así como la Cest del sistema respiratorio como el producto del volumen corriente dividido entre la presión de distensión. Con base en la Cest, se dividió a los pacientes en dos subgrupos o fenotipos: el fenotipo L (Cest \geq 40 mL/cmH₂O) y fenotipo H (Cest < 40 mL/cmH₂O). Se tomó este umbral de Cest de acuerdo con la recomendación de la conferencia de Berlín, donde el panel de expertos aconsejó incluir una Cest < 40 mL/cmH₂O como parte de la definición de SDRA grave.¹²

El desenlace de interés primario fue determinar la existencia de una correlación entre la Cest y el puntaje de aireación LUS total, así como establecer un punto de cohorte para el puntaje de aireación LUS que permita clasificar por fenotipos L y H a los pacientes con SDRA por COVID-19 mecánicamente ventilados.

Los desenlaces de interés secundarios fueron describir la incidencia de los fenotipos L y H en la población de estudio. Comparar los hallazgos ultrasonográficos con otras variables de la mecánica respiratoria y la analítica de gases entre fenotipos. Conocer si existen diferencias en la mortalidad en cada fenotipo y si alguna de las comorbilidades se asocia a mayor riesgo.

El presente estudio tuvo apego al reglamento de la Ley General de Salud de México en materia de investigación. Se considera un estudio de «riesgo mínimo», debido a que los datos se obtienen a través de exá-

menes físicos y procedimientos diagnósticos que no ponen en riesgo la vida o la salud de los participantes. Cuenta con la aprobación del comité de ética local de la institución donde se llevó a cabo. Se elaboró un consentimiento informado, donde se detalla el objetivo del estudio, uso y confidencialidad de los datos, el cual fue firmado por el paciente y/o familiar legalmente responsable.

En cuanto al análisis estadístico, de acuerdo con la prueba de normalidad de Shapiro-Wilk, las variables continuas se compararon entre los grupos L y H, con la prueba t de Student o U de Mann-Whitney según correspondiera, y se reportaron como promedio (DE) o medianas (RIC), respectivamente. La comparación de las variables nominales se realizó con la prueba χ^2 o con exacta de Fisher en caso de valores esperados < cinco en la tabla de 2 x 2. Se construyó una curva ROC con el método Hanley-McNeil con la variable «puntaje de aireación LUS» para predicción del fenotipo H, identificando el mejor punto de equilibrio entre sensibilidad y especificidad con el índice de Youden. Todas las pruebas fueron a dos colas y se consideró un valor de p < 0.05 como estadísticamente significativo. El análisis se realizó con el software estadístico MedCalc versión 19.2.1 (Ostend, Bélgica).

RESULTADOS

De un total de 115 pacientes atendidos durante el periodo de estudio, 25 fueron excluidos por diversas causas, 11 pacientes tenían más de 24 horas bajo ventilación mecánica invasiva al momento del ingreso a UCI, cinco fallecieron antes de realizarse el ultrasonido pulmonar y en nueve no se logró obtener la totalidad de los datos para participar en el estudio.

Noventa pacientes cumplieron con los criterios de inclusión, 62% eran hombres, con una mediana de edad

Tabla 1: Características basales por fenotipos.

	Fenotipo L N = 15 n (%)	Fenotipo H N = 75 n (%)	p
Edad	61 (51-68)	60 (46-68)	0.60
Diabetes	8 (53.3)	22 (29.3)	0.13
Hipertensión	8 (53.3)	28 (37.3)	0.25
ERC	1 (6.7)	13 (17.3)	0.44
EPOC / Asma	2 (13.3)	8 (10.7)	0.67
Inmunosupresión	1 (6.7)	15 (20.0)	0.29
SOFA al ingreso	8 (6-9)	8 (6-8)	0.31
Horas del inicio de síntomas al ingreso	240 (132-324)	168 (120-240)	0.32
CNAF/VNI	5 (41.7)	27 (62.8)	0.17
Horas del ingreso al inicio de VM	24 (1-54)	24 (1-48)	0.62

ERC = enfermedad renal crónica, SOFA = *Sequential Organ Failure Assessment Score*, EPOC = enfermedad pulmonar obstructiva crónica, CNAF = cánula nasal de alto flujo, VNI = ventilación no invasiva. VM = ventilación mecánica.

Tabla 2: Mecánica ventilatoria e intercambio de gases por fenotipos.

	Fenotipo L N = 15 n (%)	Fenotipo H N = 75 n (%)	p
PO ₂	87 (75-94)	77 (70-90)	0.18
PCO ₂	49 (43-53)	52 (45-63)	0.10
SatO ₂	94 ± 3.4	92 ± 4.9	0.21
FiO ₂	60 (42-77)	80 (60-100)	0.01
PEEP	15 (14-16)	14 (12-16)	0.29
Presión meseta	25 ± 2.8	28 ± 2.9	0.0006
Presión de distensión	10 ± 1.2	14 ± 3.0	< 0.0001
PaO ₂ /FiO ₂	167 ± 55	124 ± 51	0.01
LUS	17 (16-19.5)	22 (19.5-24)	0.001

PO₂ = presión parcial de oxígeno, PCO₂ = presión parcial de dióxido de carbono, SatO₂ = saturación de oxígeno, FiO₂ = fracción inspirada de oxígeno, PEEP = presión positiva al final de la espiración. LUS = Lung ultrasound score.

de 60 años, 58% tenía al menos una comorbilidad, siendo hipertensión arterial la más frecuente (36.6%), 63.3% presentaba sobrepeso o algún grado de obesidad, la mediana de SOFA al ingreso fue siete puntos. El resto de las características basales se muestran en la [Tabla 1](#).

La mediana de tiempo desde el inicio de los síntomas al ingreso hospitalario fue de 168 horas (120-240 horas) y del ingreso hospitalario al inicio de la ventilación mecánica de 24 horas (de una a 72 horas). Previamente a la intubación, 51.1% recibió oxígeno mediante cánula nasal de alto flujo (CNAF), 37.8% por mascarilla de oxígeno convencional y 11.1% ventilación no invasiva (VNI).

Todos los pacientes recibieron al menos 24 horas de ventilación mecánica invasiva durante su estancia en UCI, con una mediana de tiempo de nueve días (de cinco a 15 días). El tiempo de estancia en UCI fue de nueve días (de seis a 16 días). La mortalidad a 30 días de la población de estudio fue de 71.6%.

La incidencia del fenotipo H (Cest < 40 L/cmH₂O) fue de 83.3% (n = 75), los cuales durante las primeras 24 horas de ventilación mecánica invasiva presentaron una relación PaO₂/FiO₂ significativamente más baja, con una presión de distensión más alta en comparación con el fenotipo L (Cest ≥ 40 L/cmH₂O), que tuvo una incidencia de 16.7% (n = 15). Otras variables de la mecánica respiratoria e intercambio de gases se muestran en la [Tabla 2](#). La mortalidad a 30 días fue de 85.7% para el fenotipo L y de 69% para el fenotipo H (p = 0.33).

El análisis de la mecánica ventilatoria y del ultrasonido pulmonar encontró una correlación lineal significativa entre el puntaje de aireación LUS y la distensibilidad estática del sistema respiratorio, medidos durante las primeras 24 horas de ventilación mecánica (R = 0.43; p < 0.001) ([Figura 1](#)), encontrando una diferencia significativa entre los fenotipos L y H (p = 0.001). Se construyó una curva ROC para la predicción del fenotipo H, con un área bajo la curva de 0.797 (p < 0.001) para un

punto de corte de LUS > 18 puntos, con una sensibilidad de 82.6% y especificidad de 73.3%. ([Figuras 2 y 3](#)).

El análisis por género mostró que las mujeres presentaron un puntaje de aireación LUS significativamente más alto: mediana 24 versus 21, (p = 0.04); y una Cest más baja: mediana 25 versus 32, (p = 0.007). La incidencia del fenotipo H fue de 75% en hombres y 97.1% en mujeres. A pesar de ello, la mortalidad a 30 días fue similar, 78.6% en hombres versus 78.2% en mujeres (p = 0.07).

Con respecto a las condiciones preexistentes, encontramos que el sobrepeso u obesidad conllevan mayor riesgo de muerte a 30 días, 78.6% en comparación con 59.4% en pacientes con peso normal (RR 1.89, p = 0.05). Otras comorbilidades como hipertensión, diabetes, asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) o inmunosupresión no se asociaron a mayor riesgo de muerte en ambos grupos.

DISCUSIÓN

Desde el inicio de la pandemia por COVID-19 fue evidente que la respuesta al tratamiento y la mortalidad eran distintas entre diversos grupos.¹³ Chiumello y colaboradores observaron una discrepancia entre la relación PaO₂/FiO₂ y la Cest no antes observada en el SDRA de otras causas, generando la hipótesis de que el mecanismo fisiopatológico que ocasiona la hipoxemia es una alteración del lado vascular de la unidad respiratoria, al menos de forma inicial.³ Resaltaron la importancia de correlacionar la Cest con el grado de aireación pulmonar mediante estudios de imagen, siendo la tomografía axial computarizada (TAC) el estudio ideal.

Sin embargo, realizar tomografías a los pacientes con SDRA es complicado, genera costos, expone a

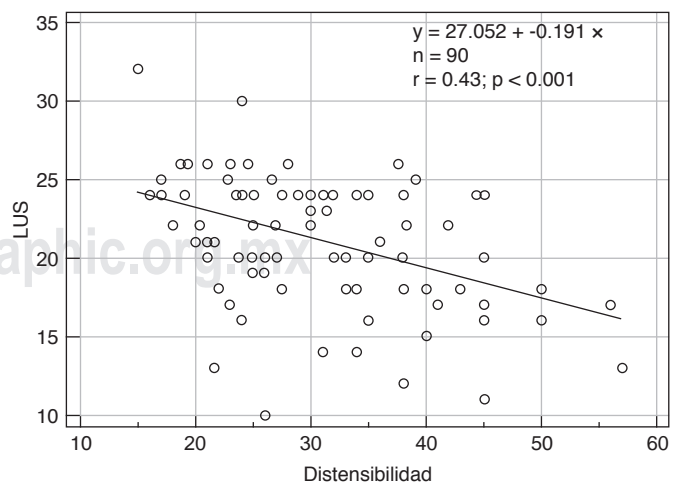


Figura 1: Correlación entre la distensibilidad estática del sistema respiratorio y el puntaje de aireación LUS. LUS = Lung ultrasound score.

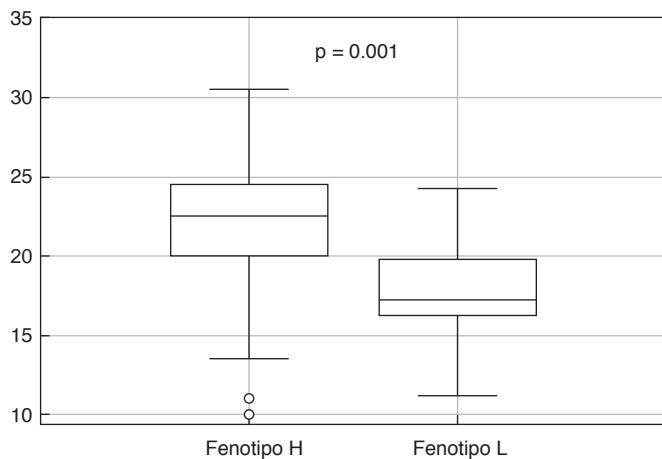


Figura 2: Diferencia de puntaje LUS entre fenotipos.

radiación, requiere del traslado fuera de la UCI y consume tiempo. Como ejemplo, Wendel García y colaboradores demoraron 16 años en reclutar 238 pacientes con SDRA para su evaluación por TAC.¹⁴ En el estudio LIVE, sólo 29% del grupo de intervención contó con una TAC, la hipoxemia severa limitaba su traslado al tomógrafo.¹⁵ A estos inconvenientes se suman el riesgo de contaminación y la sobrecarga de los sistemas de salud durante la pandemia que han dificultado realizar tomografías a la mayoría de los pacientes.

El ultrasonido pulmonar podría ser una alternativa confiable, Chiumello y colaboradores demostraron la capacidad del ultrasonido pulmonar para evaluar el grado de aireación pulmonar de 12 zonas, tanto regional como global, a diferentes niveles de PEEP y su correlación estadísticamente significativa con la tomografía en pacientes con SDRA.¹⁶ El estudio de Costamagna y colaboradores muestran el gran rendimiento clínico que tiene el ultrasonido para evaluar la morfología del daño pulmonar en SDRA.¹⁷

Por ello, en el presente estudio utilizamos el puntaje de aireación LUS y la mecánica del sistema respiratorio para la diferenciación de fenotipos. Encontramos una correlación lineal y estadísticamente significativa entre ambas variables. A mayor puntaje LUS menor Cest, es decir, mayor grado de ocupación alveolar, lo cual caracteriza al fenotipo H. Un menor puntaje LUS se correlaciona con mayor compliance, mayor grado de aireación, típico del fenotipo L.

El punto de corte del puntaje de aireación LUS (> 18 puntos) observado en nuestro estudio concuerda con Ji y colaboradores,¹⁸ quienes describieron el valor pronóstico de LUS en COVID-19, encontrando que un LUS > 12 puntos durante la primera semana se asocia a mayor incidencia de SDRA, más días de ventilación mecánica y mayor mortalidad.

En cuanto a la incidencia, el fenotipo H fue el más frecuente (> 80%) en nuestra población y coincide con otras

series reportadas a nivel mundial,¹⁹ esto podría ser explicado por dos motivos: primero, debido al tiempo promedio que transcurrió desde el inicio de los síntomas hasta el inicio de ventilación mecánica (~ una semana), tiempo suficiente para la progresión de un fenotipo L a un H.

Segundo, a diferencia de lo reportado por Gattinoni y colaboradores,⁵ quienes informan una incidencia cercana a 50% para el fenotipo L, realizan su evaluación bajo condiciones estandarizadas de ventilación mecánica (PEEP 5 cmH₂O), condiciones que pocos pacientes toleraron en nuestra población debido al grado de hipoxemia. En este estudio utilizamos diferentes niveles de PEEP, los cuales modifican tanto la Cest como el LUS en similar proporción dada su correlación lineal, que a su vez podría modificar la incidencia de cada fenotipo.

Se observó una alta tasa de mortalidad a 30 días en nuestro grupo de estudio, lo que coincide con la mortalidad reportada en nuestro país durante la primera ola de la pandemia por COVID-19.² El incremento abrumador de pacientes, el agotamiento de recursos y la falta de personal capacitado en cuidados críticos podrían explicar parcialmente estas cifras. El sobrepeso y obesidad fue la principal condición subyacente asociada a mayor mortalidad (OR 1.89); estudios previos en población mexicana han descrito esta condición como uno de los principales factores de riesgo de hospitalización, falla respiratoria y muerte por COVID-19.²⁰

La mortalidad por fenotipos de nuestro estudio tuvo una tendencia no significativa a ser mayor en el fenotipo L, esto contrasta con los resultados de estudios previos. Wendel García y colaboradores clasificaron a los pacientes con SDRA en dos fenotipos: «reclutable y no reclutable», fenotipos que comparten las mismas características de mecánica respiratoria, intercambio de gases y volumen de gas pulmonar al final de la espiración que el fenotipo H y L, respectivamente. Es decir, una forma diferente de nombrar a los mismos fenotipos. La

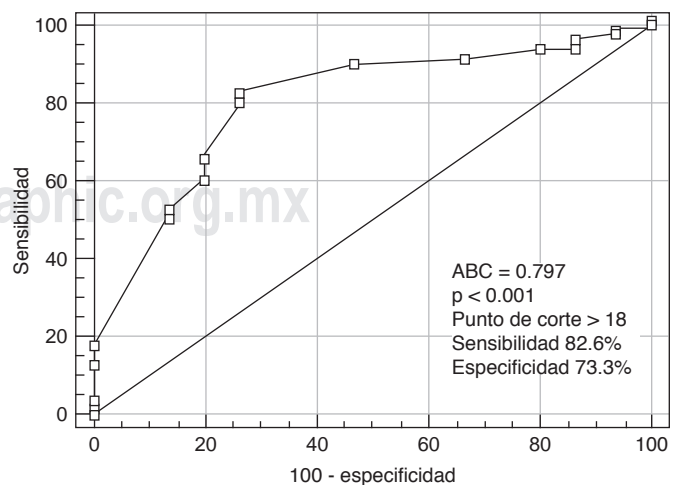


Figura 3: Curva ROC: predicción del fenotipo H.

mortalidad fue mayor en el fenotipo «reclutable» (similar al H) con HR 2.9, IC 95%, 1.7-4.7, $p = 0.001$.¹⁴

Esta discrepancia podría ser explicada por el tiempo de evolución en el que se realizaron las mediciones de la mecánica respiratoria y LUS en nuestra población las primeras 24 horas de ventilación mecánica. Múltiples factores podrían estar asociados a la mortalidad más allá del fenotipo inicial; la propia evolución de la enfermedad ocasiona que un fenotipo L progrese a un fenotipo H en días posteriores, además de una alta tasa de neumonía asociada a la ventilación en nuestra población.

Marini, Gattinoni y otros autores han propuesto un enfoque personalizado de la VM adaptada a cada fenotipo, siguiendo las directrices de ARDS network con una ventilación protectora pulmonar en pacientes con fenotipo H; y un enfoque más liberal en el fenotipo L con volúmenes corrientes intermedios (7-8 mL/kg) y PEEP baja (< 10 cmH₂O).^{21,22} Estos postulados han generado controversia entre la comunidad médica y científica debido al bajo nivel de evidencia que los sustenta.

Estudios previos han fallado en demostrar un beneficio contundente de un enfoque personalizado de VM. El estudio LIVE ofreció dos diferentes estrategias de ventilación de acuerdo con la morfología del daño pulmonar (focal versus no focal); el estudio falló en demostrar un beneficio; sin embargo, una clasificación errónea de 21% del grupo de estudio podría explicar los resultados. Los pacientes correctamente clasificados se beneficiaron de una ventilación personalizada, a diferencia de los erróneamente catalogados que tuvieron una alta tasa de mortalidad.¹⁵

La estratificación por fenotipos del SDRA y ofrecer una ventilación mecánica personalizada resulta prometedora; sin embargo, requiere ser validada en ensayos clínicos aleatorizados para ser llevada al contexto clínico. Para construir tal evidencia, el primer paso es clasificar el SDRA en fenotipos, tanto por COVID-19 como por otras causas, el ultrasonido pulmonar puede ayudarnos para ello. Por el momento, no recomendamos abandonar el paradigma de la ventilación protectora pulmonar hasta que futuras investigaciones determinen si existe beneficio de un soporte ventilatorio mecánico personalizado.

Nuestro estudio tiene varias limitaciones. Primero, la falta de estandarización de la ventilación mecánica al momento de la evaluación de la Cest y LUS; otros investigadores a nivel mundial han tenido la misma limitante debido a la severidad de la hipoxemia e inestabilidad de los pacientes críticos, principalmente al inicio de la VM. La evaluación con PEEP estandarizada en 5 cmH₂O podría modificar la incidencia de cada fenotipo, aunque no el valor de corte de LUS para la predicción del fenotipo H (> 18 puntos), dada la correlación lineal de estas dos variables; sin embargo, requiere su confir-

mación bajo las mismas condiciones en estudios posteriores.

Segundo, reportamos la incidencia de cada fenotipo haciendo una evaluación única durante las primeras 24 horas de ventilación mecánica. Sabemos que estos fenotipos representan los extremos de un espectro clínico dependiente del tiempo y que la progresión entre fenotipos puede existir; además, una alta proporción de nuestros pacientes desarrollaron neumonía asociada a la ventilación, ambos fenómenos alteran de forma importante tanto la mecánica del sistema respiratorio como el grado de aireación pulmonar. Para evitar el sesgo de la temporalidad, decidimos realizar la evaluación de forma temprana. Sin embargo, cierta proporción de pacientes pudo haber progresado del fenotipo L al H con el tiempo.

Tercero, no describimos el patrón o perfil ecográfico predominante en cada fenotipo. Sin embargo, estudios previos han documentado que el fenotipo L se caracteriza por un patrón de líneas B coalescentes, bilaterales y multifocales; el fenotipo H presenta áreas de consolidación extensas descritas como patrón C.²³ El patrón ecográfico predominante de cada zona determinará el puntaje de aireación LUS tanto regional como global, por ello no consideramos necesario describirlo para fines de este estudio.

Por último, debido a las condiciones que presentó la pandemia con el incremento desproporcionado de pacientes y la saturación de los sistemas de salud, fue difícil realizar tomografías a la mayoría de los pacientes y comparar con los hallazgos de la ecografía pulmonar; sin embargo, la precisión diagnóstica del ultrasonido ha sido validada previamente. Nuestro estudio demuestra que, a pesar de sus limitaciones, el ultrasonido pulmonar es una alternativa confiable para clasificar por fenotipos a pacientes con SDRA por COVID-19.

CONCLUSIONES

El ultrasonido pulmonar, una herramienta que puede ser realizada a la cabecera del paciente, disponible en la mayoría de las unidades de cuidados intensivos, permite valorar de forma confiable y precisa el grado de aireación pulmonar, y junto a la distensibilidad estática del sistema respiratorio, ayuda a clasificar por fenotipos a los pacientes con SDRA por COVID-19. Se necesitan más estudios para validar estos resultados.

AGRADECIMIENTOS

A todo el equipo médico, enfermería y demás personal de la salud del Hospital Civil de Guadalajara por su invaluable labor durante la pandemia por COVID-19. A todos, gracias.

Conflicto de intereses: Ninguno.

REFERENCIAS

1. Namendys-Silva SA. Case fatality ratio of COVID-19 patients requiring invasive mechanical ventilation in Mexico: an analysis of nationwide data. *Crit Care*. 2021;25(1):1-3. Available in: <https://doi.org/10.1186/s13054-021-03485-w>
2. Namendys-Silva SA, Gutiérrez-Villaseñor A, Romero-González JP. Hospital mortality in mechanically ventilated COVID-19 patients in Mexico. *Intensive Care Med*. 2020;46(11):2086-2088. Available in: <https://doi.org/10.1007/s00134-020-06256-3>
3. Chiumello D, Busana M, Coppola S, Romitti F, Formenti P, Bonifazi M, et al. Physiological and quantitative CT-scan characterization of COVID-19 and typical ARDS: a matched cohort study. *Intensive Care Med*. 2020;46(12):2187-2196. Available from: <https://doi.org/10.1007/s00134-020-06281-2>
4. Calfee CS, Delucchi K, Parsons PE, Thompson BT, Ware LB, Matthay NMA. Subphenotypes in acute respiratory distress syndrome: latent class analysis of data from two randomised controlled trials. *Lancet Respir Med*. 2014;2(8):611-620. Available in: [https://www.thelancet.com/journals/lanres/article/PIIS2213-2600\(14\)70097-9/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lanres/article/PIIS2213-2600(14)70097-9/fulltext)
5. Gattinoni L, Chiumello D, Caironi P, Busana M, Romitti F, Brazzi L, et al. COVID-19 pneumonia: different respiratory treatments for different phenotypes? *Intensive Care Med*. 2020;46(6):1099-1102. Available in: <https://doi.org/10.1007/s00134-020-06033-2>
6. Hussain A, Via G, Melniker L, Goffi A, Tavazzi G, Neri L, et al. Multi-organ point-of-care ultrasound for COVID-19 (PoCUS4COVID): international expert consensus. *Crit Care*. 2020;24(1):1-18. Available in: <https://doi.org/10.1186/s13054-020-03369-5>
7. Mojoli F, Bouhemad B, Mongodi S, Lichtenstein D. Lung ultrasound for critically ill patients. *Am J Respir Crit Care Med*. 2019;199(6):701-714.
8. Bouhemad B, Mongodi S, Via G, Rouquette I. Ultrasound for "lung monitoring" of ventilated patients. *Anesthesiology*. 2015;122(2):437-447.
9. Hanson KE, Caliendo AM, Arias MCA, Englund JA, Mark, Lee J, Loeb M, et al. The Infectious Diseases Society of America Guidelines on the diagnosis of COVID-19: molecular diagnostic testing. *Infect Dis Soc Am*. 2020; Version 2. Available in: <https://www.idsociety.org/practice-guideline/covid-19-guideline-diagnostics/>
10. RECOVERY Collaborative Group, Horby P, Lim WS, Emberson JR, Mafham M, Bell JL, et al. Dexamethasone in hospitalized patients with Covid-19. *N Engl J Med*. 2021;384(8):693-704. Available in: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7383595/pdf/NEJMoa2021436.pdf>
11. Berlin DA, Gulick RM, Martinez FJ. Severe Covid-19. *N Engl J Med*. 2020;383(25):2451-2460.
12. Ferguson ND, Fan E, Camporota L, Antonelli M, Anzueto A, Beale R, et al. The Berlin definition of ARDS: an expanded rationale, justification, and supplementary material. *Intensive Care Med*. 2012;38(10):1573-1582.
13. DeMerle K, Angus DC, Seymour CW. Precision medicine for COVID-19: phenotype anarchy or promise realized? *JAMA*. 2021;325(20):2041-2042. Available in: https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2779924?utm_campaign=articlePDF&utm_medium=articlePDFlink&utm_source=articlePDF&utm_content=jama.2021.5248
14. Wendel Garcia PD, Caccioppola A, Coppola S, Pozzi T, Ciabattini A, Cenci S, et al. Latent class analysis to predict intensive care outcomes in Acute Respiratory Distress Syndrome: a proposal of two pulmonary phenotypes. *Crit Care*. 2021;25(1):1-11. Available in: <https://doi.org/10.1186/s13054-021-03578-6>
15. Constantin JM, Jabaudon M, Lefrant JY, Jaber S, Quenot JP, Langeron MFO, et al. Personalised mechanical ventilation tailored to lung morphology versus low positive end-expiratory pressure for patients with acute respiratory distress syndrome in France (the LIVE study): a multicentre, single-blind, randomised controlled trial. *Lancet Respir Med*. 2019;7(10):870-880. Available in: [https://www.thelancet.com/journals/lanres/article/PIIS2213-2600\(19\)30138-9/fulltext#](https://www.thelancet.com/journals/lanres/article/PIIS2213-2600(19)30138-9/fulltext#)
16. Chiumello D, Mongodi S, Algieri I, Vergani GL, Orlando A, Via G, et al. Assessment of lung aeration and recruitment by CT scan and ultrasound in acute respiratory distress syndrome patients. *Crit Care Med*. 2018;46(11):1761-1768. Available from: https://journals.lww.com/ccmjournal/Abstract/2018/11000/Assessment_of_Lung_Aeration_and_Recruitment_by_CT.7.aspx
17. Costamagna A, Pivetta E, Goffi A, Steinberg I, Arina P, Mazzeo AT, et al. Clinical performance of lung ultrasound in predicting ARDS morphology. *Ann Intensive Care*. 2021;11(1):1-8. Available in: <https://doi.org/10.1186/s13613-021-00837-1>
18. Ji L, Cao C, Gao Y, Zhang W, Xie Y, Duan Y, et al. Prognostic value of bedside lung ultrasound score in patients with COVID-19. *Crit Care*. 2020;24(1):1-12.
19. Goligher EC, Ranieri VM, Slutsky AS. Is severe COVID-19 pneumonia a typical or atypical form of ARDS? And does it matter? *Intensive Care Med*. 2021;47(1):83-85. Available from: <https://doi.org/10.1007/s00134-020-06320-y>
20. Carrillo-Vega MF, Salinas-Escudero G, García-Peña C, Gutiérrez-Robledo LM, Parra-Rodríguez L. Early estimation of the risk factors for hospitalization and mortality by COVID-19 in Mexico. *PLoS One*. 2020;15(9 September):1-11.
21. Marini JJ, Gattinoni ML. Management of COVID-19 respiratory distress. *JAMA*. 2020;323(22):2329-2330. Available in: <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2765302>
22. Conway H, Lau G, Zochios V. Personalizing invasive mechanical ventilation strategies in coronavirus disease 2019 (COVID-19)-associated lung injury: the utility of lung ultrasound. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2020;34(10):2571-2574.
23. Vetrugno L, Baciarello M, Bignami E, Bonetti A, Saturno F, Orso D, et al. The "pandemic" increase in lung ultrasound use in response to Covid-19: can we complement computed tomography findings? A narrative review. *Ultrasound J*. 2020;12(1):39. Available in: <https://doi.org/10.1186/s13089-020-00185-4>

Correspondencia:

Dr. Fabricio Ortiz Larios

E-mail: fabriciortiz12@gmail.com



Interpretación gasométrica avanzada en el paciente crítico

Advanced gasometric interpretation in critical patient

Interpretação gasométrica avançada no paciente crítico

Marco Antonio Toquiantzi Arzola,* Monserrat Ramírez Bartolo,† Israel Aguilar Cózatl,* Daniel Canaán Pérez,* Francisco Javier Juárez Bernardino,* Elías Bernardo Pezzat Said†

RESUMEN

La interpretación gasométrica de forma rápida es muy útil en urgencias, ya que establecer de manera oportuna un diagnóstico es de suma importancia. Existen herramientas que nos permiten igualar la sensibilidad de los métodos complejos de Stewart. Evaluar la gasometría de manera tradicional, dependiendo de la escuela preferida: utilizando sólo el bicarbonato o el exceso de base; tiene baja sensibilidad diagnóstica cuando nos enfrentamos a escenarios donde existe más de un trastorno metabólico asociado. Proponemos los siguientes cinco pasos: evaluar el pH, déficit de base, anión gap, exceso de base y el índice cloro/sodio, que son importantes para identificar de manera rápida y sensible una gasometría en pacientes críticos.

Palabras clave: Gasometría, anión gap, índice cloro/sodio, brecha aniónica, fórmulas.

ABSTRACT

The interpretation of a gasometry of rapid form is very useful in an emergency department since to establish in an opportune way a diagnosis performs supreme importance. There exists hardware that allows us to equal the sensibility of the complex methods of Stewart. To evaluate the gasometry of a traditional way, depending on the favorite school: using only the bicarbonate or the base excess, it has low diagnostic sensibility when we face stages where more than one metabolic associate disorder exists. We propose the following five steps: to evaluate the pH, deficit of base, anion gap, excess of base, and the index chlorine/sodium, which are important to identify rapidly and sensitively a gasometry in critical patients.

Keywords: Gasometry, anion gap, index chlorine/sodium, anion breach, formula.

RESUMO

A interpretação gasométrica rápida é muito útil em emergências, pois é de suma importância estabelecer um diagnóstico em tempo hábil. Existem ferramentas que nos permitem igualar a sensibilidade dos métodos complexos de Stewart. Avaliar a gasometria da forma tradicional, dependendo da escola preferida: usando apenas bicarbonato ou excesso de base, tem baixa sensibilidade diagnóstica diante de cenários onde há mais de um distúrbio metabólico associado. Propomos as 5 etapas a seguir: avaliação do pH, déficit de base, lacuna aniônica, excesso de base e relação cloro/sódio, importantes para identificar de forma rápida e sensível os gases sanguíneos em pacientes críticos.

Palavras-chave: Gasometria, ânion gap, razão cloro/sódio, lacuna aniônica, fórmulas.

INTRODUCCIÓN

Los pacientes en estado crítico por lo general tienen más de un trastorno ácido-base; realizar diagnósticos parciales con técnicas limitadas por su sensibilidad y

especificidad puede resultar en diagnósticos incorrectos y por lo tanto, en tratamientos erróneos. El estudio del pH en la sangre comenzó en 1884, cuando Arrhenius definió un ácido como una sustancia que al disolverse en agua es capaz de producir mayor concentración de iones de hidrógeno, pero es hasta el año de 1909 cuando Sørensen propone el término pH.¹ En la década de 1908 Henderson describió una ecuación para describir el equilibrio de hidrogeniones con dos componentes: un tampón volátil «dióxido de carbono» (CO₂) y otro no volátil el «bicarbonato» (HCO₃⁻).² Es así como Henderson-Hasselbalch después de años de estudios asociaron matemáticamente en su ecuación las variables de pH, pCO₂ y HCO₃⁻. El exceso de base propuesto por Siggaard-Andersen en la década de 1900 se desarrolló a partir de un nomograma titulado el exceso de base igual a cero mmol/L con un valor de pH de 7.4 y pCO₂ de 40 mmHg a una temperatura de 37 °C, este nomograma fue transcrito matemáticamente por Van Slyke.³ De 1970 a 1980 Stewart introduce un enfoque nuevo de las alteraciones ácido-base proponiendo un modelo diferente al tradicional donde el componente metabólico es la diferencia de iones fuertes (DIFa), diferencia de iones fuertes efectiva (DIFe) o ácidos débiles (ATOT) y su diferencia entre ambas DIF = (Na + K + Mg + Ca) - (Cl + lactato), separándolo del componente respiratorio.⁴ En el año 2000, Durward y colaboradores publicaron el uso del índice cloro/sodio de utilidad en el diagnóstico de la acidosis metabólica hiperclorémica.⁵

Sugerimos los siguientes cinco pasos para interpretar la gasometría (*Figura 1*):

Paso 1. ¿Cómo está el pH? (7.35-7.45)

Si es > 7.45, se trata de una alcalemia.

Si es < 7.35, se trata de una acidemia.

Conocer el pH nos ayuda a identificar fácilmente el trastorno primario.

Paso 2. ¿Cómo está el exceso de base o déficit de base? (±2)

Escenario 1: sospechar acidosis metabólica si el resultado es menor de -2.

* Hospital General de Zona No. 20, Instituto Mexicano del Seguro Social. Puebla, México.

† Secretaría de Salud del Estado de Puebla. Puebla, México.

Recibido: 16/05/2021. Aceptado: 11/01/2022.

Citar como: Toquiantzi AMA, Ramírez BM, Aguilar CI, Canaán PD, Juárez BFJ, Pezzat SEB. Interpretación gasométrica avanzada en el paciente crítico. Med Crit. 2022;36(4):235-239. <https://dx.doi.org/10.35366/105795>

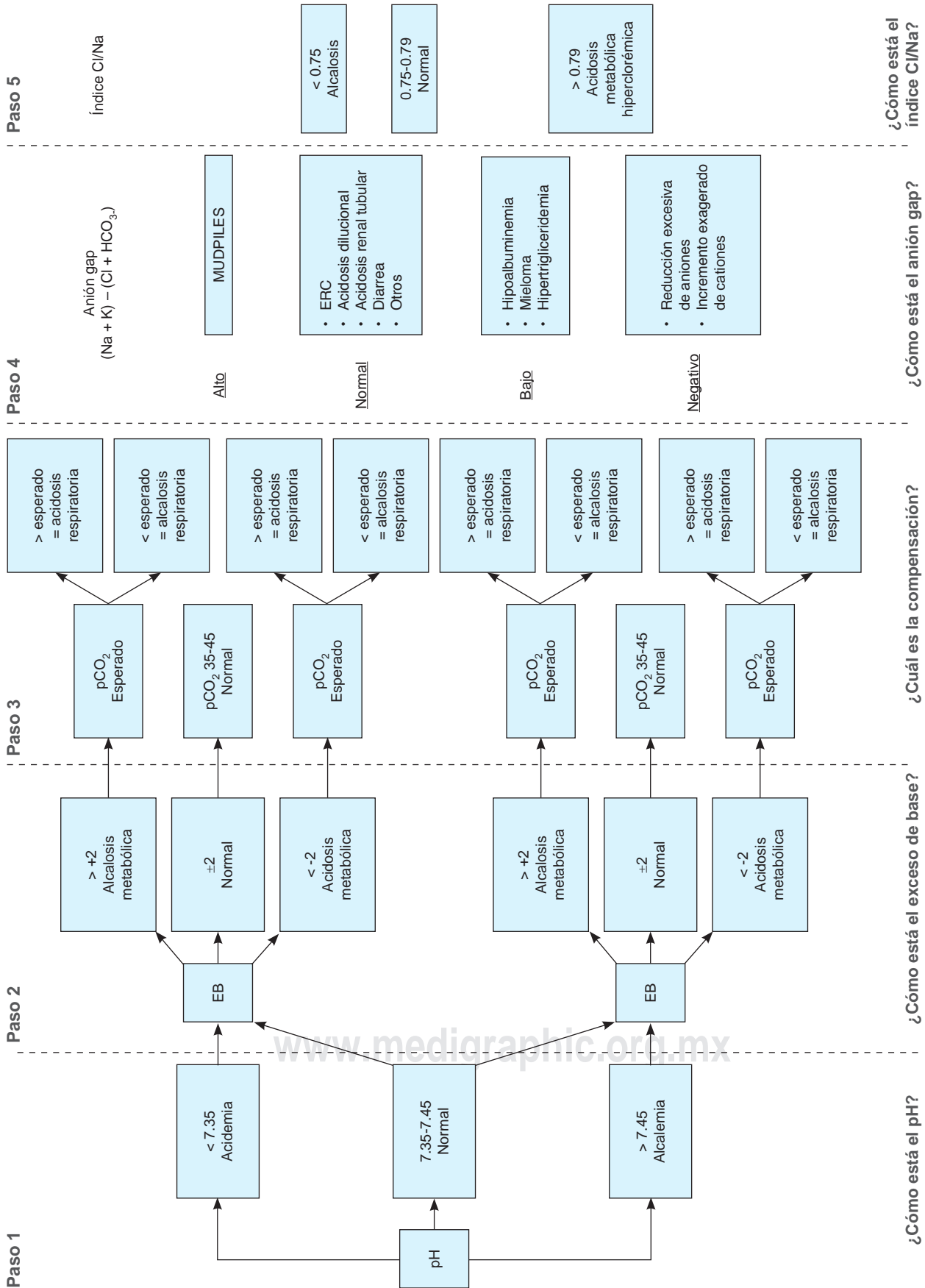


Figura 1: Algoritmo, método de los cinco pasos. EB = exceso de base; ERC = enfermedad renal crónica.

Escenario 2: sospechar alcalosis metabólica si el resultado es mayor de +2.

Paso 3. ¿Cuál es la compensación?

Escenario 1: si es menor de -2, debemos catalogar el trastorno como probable acidosis metabólica y buscar el $p\text{CO}_2$ esperado para este trastorno:

$p\text{CO}_2$ esperado en la acidosis metabólica: $(1.5) (\text{HCO}_3^-) + 8 = \pm 2$.

1. Si el $p\text{CO}_2$ esperado es mayor que real, catalogar una alcalosis respiratoria.
2. Si el $p\text{CO}_2$ esperado es menor que el real, catalogar una acidosis respiratoria.
3. Si el $p\text{CO}_2$ es igual al esperado, es un trastorno puro.

Escenario 2: si el EB es mayor de +2, debemos catalogar el trastorno como probable alcalosis metabólica y buscar el $p\text{CO}_2$ esperado para esta alteración:

$p\text{CO}_2$ esperado en la alcalosis metabólica: $(0.7) (\text{HCO}_3^-) + 21 = \pm 2$.

1. Si el $p\text{CO}_2$ esperado es mayor que el real, catalogar una alcalosis respiratoria.
2. Si el $p\text{CO}_2$ esperado es menor que el real, catalogar una acidosis respiratoria.
3. Si el $p\text{CO}_2$ es igual que el esperado, es un trastorno puro.

Escenario 3: para los trastornos respiratorios. Si el exceso de base es normal, valorar el $p\text{CO}_2$ (35-45 mmHg a nivel del mar). Considerar si el trastorno respiratorio es agudo. Recordar que los trastornos agudos no modifican el pH, en estos casos no es necesario medir el grado de compensación.

1. Si el $p\text{CO}_2$ es menor de 35, se trata de una alcalosis respiratoria.
2. Si el $p\text{CO}_2$ es mayor de 45, se trata de una acidosis respiratoria.

En los trastornos crónicos es importante medir la compensación mediante el EB esperado.

Exceso de base esperado: $(p\text{CO}_2 - 40) (0.4) = \pm 2$.

- a. Si el EB esperado es mayor que el real: acidosis metabólica.
- b. Si el EB esperado es menor que el real: alcalosis metabólica.

Paso 4. ¿Cómo está el anión gap? $(\text{Na} + \text{K}) - (\text{Cl} + \text{HCO}_3^-) = 12 \pm 2$. Buscar aniones no medibles.

Recomendamos corregir el anión gap acorde a la albúmina del paciente:

Anión gap corregido por albúmina: $(4 - \text{albúmina del paciente}) (2.5) = \text{sumar el resultado al anión gap previamente calculado}$.

Paso 5. ¿Cómo está el índice cloro/sodio? (0.75-0.79)

1. Si el resultado es menor de 0.75, estamos ante una alcalosis metabólica.

2. Si el resultado es mayor de 0.79, nos encontramos ante una acidosis metabólica hiperclorémica.

Exceso de base

Los valores normales del exceso de base son ± 2 . Cuando el valor es menor de -2 hablamos de acidosis metabólica, por el contrario, si el valor es mayor de +2 será alcalosis metabólica. Los términos exceso de base y déficit de base se usan de forma indistinta, aunque en el caso de acidosis se prefiere decir déficit de base. El exceso de base estándar (EBef) es el mejor método reportado en una gasometría, el cual se obtiene a partir de la ecuación de Van Slyke. Recomendamos utilizar el EBef, ya que elimina el efecto respiratorio aumentando su sensibilidad diagnóstica.⁶ Los componentes básicos del exceso de base son: agua, cloro, albúmina, fósforo y lactato (*Tabla 1*).⁷ El estudio avanzado de las alteraciones ácido-base de Fencil-Stewart se basa en cinco ecuaciones de variada complejidad.⁸ Utilizar el anión gap con el exceso de base es un método más sencillo y equivalente a utilizar los modelos avanzados de Stewart en el diagnóstico de la acidosis metabólica.⁹

Anión gap

Para entender el anión gap es necesario comprender el principio de electroneutralidad, donde la concentración total de cationes debe ser igual a la concentración total de aniones. Cabe señalar que el anión gap real no existe de manera fisiológica. Los cationes de importancia clínica son el Na^+ y el K^+ , y los aniones son el Cl^- y el HCO_3^- . Es preferible calcular el anión gap considerando el K^+ , la interpretación del resultado se muestra en la *Tabla 2*.¹⁰ Tomar en cuenta el potasio puede ser de ayuda cuando su concentración está sustancialmente incrementada o disminuida. La corrección del anión gap dependerá de la concentración sérica de albúmina, ya que incrementará la sensibilidad cuando nos encontramos ante una acidosis láctica.¹¹

Cuando nos enfrentamos ante un anión gap normal, tomar en cuenta el K nos aclara el diagnóstico diferen-

Tabla 1: Determinantes del exceso de base.

Agua	Exceso de agua (alcalosis). Incrementa la DIFa Deshidratación (acidosis). Disminuye la DIFa
Fósforo (P)	Hiperfosfatemia (acidosis). Incrementa la DIFe Hipofosfatemia (alcalosis). Disminuye la DIFe
Albúmina	Hipoalbuminemia (alcalosis). Disminuye la DIFe Hiperalbuminemia (acidosis). Incrementa la DIFe
Lactato	Hiperlactatemia (acidosis). Disminuye la DIFa
Cloro (Cl)	Hipercloremia (acidosis). Disminuye la DIFa Hipocloremia (alcalosis). Aumenta la DIFa

DIFa = diferencia de iones fuertes aparente; DIFe = diferencia de iones fuertes efectiva.

Tabla 2: Interpretación del anión gap.

Causas de anión gap		
Elevado	Normal	Disminuido
Aspirina	Inhibidores de la anhidrasa carbónica	Hipoalbuminemia
Etilenglicol	Colestiramina	Mieloma
Metanol	Enfermedad renal crónica	Hipertrigliceridemia
Paraldehído	Diarrea	
Tolueno	Acidosis dilucional	
Paracetamol	Acidosis tubular renal tipo I-IV	
Cetoacidosis alcohólica y diabética	Fase de regresión de la cetoacidosis	
Acidosis láctica	Ureterosigmoidostomía	
Síndrome de intestino corto		
Acidosis urémica		

cial. En caso de detectar una concentración de K baja, sospechamos diarrea, fístulas enteroentéricas, drenajes pancreático-biliares, acidosis tubular renal, inhibidores de la anhidrasa carbónica e intoxicación por tolueno. Por el contrario, una concentración de K+ alta nos hace considerar acidosis tubular renal distal, enfermedad renal crónica, hiperaldosteronismo, síndrome de Gordon, ileostomía, ingesta de AINE, trimetoprim, heparina, pentamidina, espirolactona, antihipertensivos del tipo antagonistas de receptor de angiotensina e inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina.¹²

La mayoría de las veces un anión gap negativo surge de errores de laboratorio, y depende del tipo de medición que se utiliza en cada hospital así como las unidades referidas. En caso de eliminar la posibilidad de error de laboratorio o de metodología, existen dos posibilidades: reducción excesiva de aniones como la albúmina o incremento exagerado de cationes como el magnesio, calcio o litio.¹³

Existen nemotecnias que nos facilitan recordar las causas de anión gap elevado, una de ellas es el acrónimo MUDPILES que significa: M (metanol), U (uremia), D (diabetes, cetoacidosis diabética o cuerpos cetónicos), P (paraldehído), I (isoniacida o hierro), L (lactato), E (etanol), S (salicilatos). De igual forma, cuando el anión gap es igual o mayor de 15 conviene calcular el gap osmolar a fin de aclarar el diagnóstico diferencial (Tabla 3).¹⁴

Índice cloro/sodio www.medigraphic.org.mx Caso clínico

En el año 2000 Durward y colaboradores propusieron el índice cloro/sodio < 0.75 para identificar alcalosis metabólica con un valor predictivo positivo (VPP) de 88%, y un índice de cloro/sodio > 0.79 para identificar la presencia de acidosis metabólica hiperclorémica con un VPP de 81%. Cabe mencionar que una acidosis metabólica hiperclorémica está asociada a una elevación de lactato que se traduce en disoxia o hipoperfusión, por lo tanto, la terapéutica inicial en estos pacientes consiste

en corregir la causa (cetoacidosis, intoxicación por drogas, etcétera).⁵

Cortés Román y colaboradores en 2017 mencionaron otro concepto: la diferencia sodio/cloro; en su estudio concluyeron que un valor por debajo de 31 mEq/L condiciona alto riesgo de muerte a los 30 días en un paciente con choque séptico. Sin embargo, es necesario realizar más estudios con mayor número de pacientes para mejorar el grado de evidencia.¹⁵

Otros avances en el estudio de la gasometría

Una alternativa al índice cloro/sodio que nos ayuda a diferenciar la acidosis metabólica de la acidosis láctica es el delta gap (Δ gap = anión gap real - AG ideal / HCO_3^- real - HCO_3^- ideal). Un resultado de 0.4 mmol/L no indica hipercloremia, un resultado de 0.5 a 1.0 mmol/L nos indica acidosis metabólica, un resultado de 1.1 a 1.6 mmol/L nos indica acidosis láctica y por último, un resultado mayor de 1.6 mmol/L nos indica alcalosis metabólica. La información aportada por esta fórmula debe entenderse como el número de bases necesarias para corregir el anión gap. Por lo tanto, nos sirve para el diagnóstico mixto de acidemia metabólica o acidosis metabólica con alcalosis metabólica; es importante para definir la conducta terapéutica para un determinado paciente, incluso nos puede ayudar a valorar la necesidad de continuar con una terapia hídrica o incluso un aporte exógeno de bicarbonato. Se debe considerar en cualquier patología que se encuentre en corrección con electrolitos.¹⁴

Por último, en 2019 Gattinoni y colaboradores proponen el término exceso de base aláctico, que propone una herramienta potencial para estimar la capacidad renal de compensar un desequilibrio ácido base. Exceso de base aláctico = exceso de base EB + lactato. Cuando aumenta el lactato se genera una respuesta fisiológica para no modificar el pH, pero si esta respuesta es insuficiente se produce acidosis metabólica. Un resultado positivo nos indica una respuesta renal favorable. Por el contrario, un resultado negativo o de cero nos indica que no hay respuesta renal favorable al no poder eliminar los otros aniones fuertes.¹⁶

Tabla 3: Cálculo del gap osmolar y utilidad clínica.

Anión gap ≥ 15
Calcular gap osmolar \rightarrow osmolaridad sérica medida - osmolaridad calculada
> 10: metanol, acetona, diuréticos, etanol, osmóticos, isopropanol, etilenglicol
< 10: uremia, cetonas, paraldehído, hierro, isoniazida, lactato, salicilatos

contrado en la vía pública con deterioro neurológico agudo, por lo que acudieron paramédicos para su traslado al centro hospitalario más cercano.

Al interrogatorio indirecto por parte de un conocido que lo acompañó en la ambulancia, refiere como único antecedente alcoholismo de 30 años de evolución. A la exploración con la escala de Glasgow: ocho puntos, a la toma de signos vitales: TA: 100/60 mmHg, FC: 112 x', FR: 40 x, T: 36 °C, SatO₂: 94%. Clínicamente con evidentes estigmas hepáticos, presencia de ascitis a tensión y síndrome doloroso abdominal. La gasometría de ingreso reporta: pH: 7.47, pO₂: 90 mmHg, pCO₂: 45 mmHg, HCO₃⁻: 39, EBef +9, SatO₂: 95%, Na: 139 mEq/L, K: 2.7 mEq/L, Hb: 10 mg/dL. Glucosa: 200 mg/dL, lactato de 4 mmol/L se decide manejo avanzado de la vía aérea. Al cabo de 20 minutos de su ingreso se recibe el informe de los paraclínicos de interés para la valoración gasométrica completa: cloro: 112 mEq/L, albúmina: 2 mg/dL.

Analicemos: Paso 1) ¿Cómo está el pH? (7.47), por lo tanto, es una alcalemia (nos orienta al trastorno primario). Paso 2) ¿Cómo está el déficit de base? (+9 mmol/L), quiere decir que es una probable alcalosis metabólica por tener un EB +9 mmol/L. Paso 3) ¿Cuál es la compensación? (0.7) (39 mmol/L) + 21 = 48.3 ± 2 mmHg. El pCO₂ esperado según la fórmula correspondiente es de 46.3 a 50.3 mmHg, el pCO₂ real es de 45 mmHg, por lo tanto, nos encontramos ante una alcalosis respiratoria. Paso 4) ¿Cómo está el anión gap? (Na: 139 mmol/L + K: 2.7 mmol/L) - (Cl: 112 mmol/L + HCO₃⁻: 39 mmol/L) = -9.3 mmol/L. Recomendamos ajustar el anión gap de acuerdo con la albúmina: (4 g/dL - 2 g/dL) (2.5) = 5 g/dL. Sumamos -9.3 mmol/L + 5 g/dL = -4.3 mmol/L. La brecha aniónica negativa se sospecha por disminución de albúmina o por aumento de cationes no medidos. Paso 5) ¿Cómo está el índice Cl/Na? 112 mmol/L / 139 mmol/L = 0.8. Este resultado nos habla de acidosis metabólica hiperclorémica, lo cual ayudó a identificar un segundo trastorno metabólico oculto.

A los 60 minutos de arribo al hospital un familiar directo proporciona los siguientes antecedentes de importancia: cirrosis hepática Child-Pugh B de reciente diagnóstico, y antecedente de encefalopatía hepática hace seis días, además se muestra hoja de alta de hace dos días que menciona el uso de solución salina 0.9% de forma excesiva, lo cual explica la acidosis metabólica hiperclorémica.

CONCLUSIÓN

Utilizar de forma conjunta el exceso de base, los métodos propuestos por Durward (índice cloro/sodio) y

Emmett (brecha aniónica o anión gap) en el análisis complementario de un paciente crítico nos ayuda a diagnosticar un trastorno metabólico oculto, es importante para ofrecer un mejor tratamiento y mejorar el pronóstico de los pacientes en el área de reanimación. Seguir estos cinco pasos nos abre un panorama amplio de los posibles diagnósticos diferenciales a fin de mejorar la calidad asistencial.

REFERENCIAS

1. Malkin HM. Historical review: concept of acid-base balance in medicine. *Ann Clin Lab Sci.* 2003;33(3):337-344.
2. Henderson LJ, Black OF. A study of the equilibrium between carbonic acid, sodium bicarbonate, mono-sodium phosphate, and di-sodium phosphate at body temperature. *Am J Physiol.* 1908;21(4):420-426.
3. Story DA. Bench-to-bedside review: a brief history of clinical acid-base. *Crit Care.* 2004;8(4):253-258.
4. Kurtz I, Kraut J, Ornekian V, Nguyen MK. Acid-base analysis: a critique of the Stewart and bicarbonate-centered approaches. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2008;294(5):F1009-F1031.
5. Durward A, Skellett S, Mayer A, et al. The value of the chloride: sodium ratio in differentiating the etiology of metabolic acidosis. *Intensive Care Med.* 2001;27(5):828-835.
6. Berend K. Diagnostic use of base excess in acid-base disorders. *N Engl J Med.* 2018;378:1419-1428.
7. Magder S, Emami A. Practical approach to physical-chemical acid-base management. Stewart at the bedside. *Ann Am Thorac Soc.* 2015;12(1):111-117.
8. Story DA, Morimatsu H, Bellomo R. Strong ions, weak acids and base excess: a simplified Fencl-Stewart approach to clinical acid-base disorders. *Br J Anaesth.* 2004;92(1):54-60.
9. Dubin A, Menises MM, Masevicius FD, et al. Comparison of three different methods of evaluation of metabolic acid-base disorders. *Crit Care Med.* 2007;35(5):1264-1270.
10. Kuppasani K, Rajan D, Reddi AS. Serum anion gap: an important tool in patients with acid-base disorders. *JAAPA.* 2011;24(7):E4-E7.
11. Kraut JA, Nagami GT. The serum anion gap in the evaluation of acid-base disorders: what are its limitations and can its effectiveness be improved? *Clin J Am Soc Nephrol.* 2013;8(11):2018-2024.
12. Rastegar M, Nagami GT. Non-anion gap metabolic acidosis: a clinical approach to evaluation. *Am J Kidney Dis.* 2017;69(2):296-301.
13. Emmett M. Approach to the patient with a negative anion gap. *Am J Kidney Dis.* 2016;67(1):143-150.
14. Márquez H, Cárdenas J, Muñoz M, et al. Los gaps, una inteligente herramienta para interpretar el desequilibrio ácido base. *Residente.* 2015;10(2):93-100.
15. Cortés JS, Sánchez JS, García RC, et al. Diferencia sodio-cloro e índice cloro/sodio como predictores de mortalidad en choque séptico. *Med Int Méx.* 2017;33(3):335-343.
16. Gattinoni L, Vasques F, Camporota L, et al. Understanding Lactatemia in Human Sepsis. Potential Impact for Early Management. *Am J Respir Crit Care Med.* 2019;200(5):582-589.

Correspondencia:

Monserrat Ramírez Bartolo

E-mail: monserbr@gmail.com



Lesión pulmonar autoinfligida por el paciente en la Unidad de Cuidados Intensivos

Patient Self-Inflicted Lung Injury (P-SILI) in the Intensive Care Unit

Lesão pulmonar auto-infligida pelo paciente na Unidade de Cuidados Intensivos

Hugo Eduardo Guerrero Topete,* Sandra Luz Rosales López,* Marisol Contreras Chávez,* Carlos Eduardo Rodríguez Cázares,* María Natalia Gómez González*

RESUMEN

Hasta la fecha, no se ha demostrado superioridad de algún modo de ventilación mecánica invasiva en particular, la mayoría de los autores destacan la individualización de la programación y modalidad de la ventilación mecánica, teniendo en cuenta la presencia de asincronías y buscando el mejor confort del paciente, incluso la ventilación espontánea, aunque al parecer se asemeja a la manera fisiológica de la mecánica respiratoria, no está exenta de complicaciones. Tres mecanismos potenciales se proponen para el desarrollo de lesión pulmonar por esfuerzo respiratorio espontáneo: sobredistensión global y local, aumento de la perfusión pulmonar y la presencia de asincronías paciente-ventilador, derivadas en una lesión autoinfligida por el paciente o «P-SILI», por sus siglas en inglés *Patient Self Inflicted Lung Injury*. En los últimos 20 años se han desarrollado estrategias que permiten minimizar los riesgos asociados a la ventilación mecánica, la más importante de todas es mantener soporte ventilatorio guiado por metas, identificación del posible desarrollo del paciente y extubar al paciente lo más rápido posible, siempre y cuando sus condiciones lo permitan.

Palabras clave: Respiración espontánea, impulso respiratorio, P-SILI, síndrome de distrés respiratorio agudo.

ABSTRACT

To date, the superiority of any particular mode of invasive mechanical ventilation has not been demonstrated; most authors emphasize the individualization of the programming and modality of mechanical ventilation, taking into account the presence of asynchronies and seeking the best patient comfort; even spontaneous ventilation, although it seems to resemble the physiological manner of respiratory mechanics, is not free of complications. Three potential mechanisms are proposed for the development of lung injury by spontaneous respiratory effort: global and local overdistension, increased pulmonary perfusion and the presence of patient-ventilator asynchronies, resulting in a Patient Self-Inflicted Injury or «P-SILI». In the last twenty years, strategies have been developed to minimize the risks associated with mechanical ventilation, the most important of which is to maintain goal-directed ventilatory support, identify the possible development of the patient and extubate the patient as quickly as possible, as long as the patient's conditions allow it.

Keywords: Spontaneous breathing, respiratory drive, P-SILI, acute respiratory distress syndrome.

RESUMO

Até o momento, nenhum modo específico de ventilação mecânica invasiva se mostrou superior, a maioria dos autores enfatiza a individualização da programação e modalidade de ventilação mecânica, levando em consideração a presença de assincronia e buscando o melhor conforto do paciente. Mesmo a ventilação espontânea, embora pareça assemelhar-se à maneira fisiológica da mecânica respiratória, não é isenta de complicações. Três mecanismos potenciais são propostos para o desenvolvimento de lesão pulmonar por esforço respiratório espontâneo: hiperdistensão global e local, aumento da perfusão pulmonar e presença de assincronia paciente-ventilador, derivada de uma lesão autoinfligida pelo paciente ou «P-SILI» por suas siglas em inglês *patient self inflicted lung injury*. Nos últimos vinte anos, foram desenvolvidas estratégias para minimizar os riscos associados à ventilação mecânica. O mais importante de tudo é manter o suporte ventilatório guiado por metas, identificar

o possível desenvolvimento do paciente e extubar o paciente o mais rápido possível, enquanto suas condições permitirem.

Palavras-chave: Respiração espontânea, impulso respiratório, P-SILI, síndrome do desconforto respiratório agudo.

Abreviaturas:

CPAP = Presión positiva continua en la vía aérea
 DAMPS = Patrones moleculares asociados al daño
 DP = Delta de presión
 DPes = Delta de presión esofágica
 DPpl = Delta de presión pleural
 EAdi = Actividad eléctrica del diafragma
 ECCO = 2R (depuradores de dióxido de carbono) (oxigenación por membrana extracorpórea de bajo flujo)
 HFNC = Cánula nasal de alto flujo
 Palv = Presión alveolar
 Pdi = Presión transdiafragmática
 PEEP = Presión positiva al final de la espiración
 Pes = Presión esofágica
 Pga = Presión gástrica
 PL = Presión transpulmonar
 Pms = Presión ejercida por los músculos respiratorios
 Ppl = Presión pleural
 PTP = Presión-tiempo esofágico
 SDRA = Síndrome de distrés respiratorio agudo
 UCI = Unidad de Cuidados Intensivos
 VALI = Lesión pulmonar adquirida por la ventilación mecánica
 VPPNI = Ventilación con presión positiva no invasiva
 V/Q = Ventilación perfusión
 Vt = Volumen corriente

INTRODUCCIÓN

En los últimos 20 años se han desarrollado estrategias que permiten minimizar los riesgos asociados a la ventilación mecánica invasiva (VMI). El concepto de lesión pulmonar inducida por ventilación (VILI, por sus siglas en inglés) apareció alrededor de la década de 1970, describiéndose como su principal mecanismo la sobredistensión alveolar secundaria al uso de volumen. Por tanto, los volúmenes corrientes (Vt) se consideraron como una estrategia ventilatoria estándar de protección pulmonar para minimizar los riesgos de VILI.

Aunque se suponía que la ventilación en mecánica en modalidad espontánea era la más adecuada para el paciente, no está exenta de desarrollar lesión pulmonar; el mecanismo subyacente de P-SILI es similar al de VILI, siendo la sobredistensión global y local la causante de la lesión. Los primeros estudios que buscaban demostrar la presencia de lesión pulmonar asociada con hiperventilación espontánea se atribu-

* Unidad Médica de Alta Especialidad, Hospital de Especialidades No. 1 Centro Médico Nacional del Bajío, IMSS. León, Guanajuato.

Recibido: 04/07/2021. Aceptado: 26/08/2021.

Citar como: Guerrero THE, Rosales LSL, Contreras CM, Rodríguez CCE, Gómez GMN. Lesión pulmonar autoinfligida por el paciente en la Unidad de Cuidados Intensivos. Med Crit. 2022;36(4):240-248. <https://dx.doi.org/10.35366/105796>

yen a Mascheroni.¹ En 1988, Mascheroni demostró de manera convincente el daño asociado con el esfuerzo espontáneo, en un estudio experimental realizado en ovejas, donde se indujo hiperventilación tras la instilación de salicilato de sodio (ácido, estimulante respiratorio) en la cisterna magna, se dividió a la población de estudio en dos: aquellos a los que se les permitía una hiperventilación espontánea, y aquellos en los cuales ésta era inhibida a través de sedación y bloqueo neuromuscular, se observó en el primer grupo una disminución importante de los niveles de oxígeno arterial, así como daño pulmonar estructural severo asociado a un aumento en el volumen corriente y de la ventilación minuto, por lo que se sospechó una lesión asociada al estrés mecánico inducido por hiperventilación. Posteriormente, Dreyfuss demostró que el volumen corriente alto generado por la ventilación con presión negativa en animales también conducía a edema pulmonar como se observa durante la ventilación con presión positiva pasiva. No se trataba de una respiración espontánea, pero los perfiles de presión estaban cerca de lo que se podía observar con la presión negativa generada por los músculos inspiratorios.²

Sin embargo, es hasta el año 2017 en el que se busca describir todas las condiciones en las que un impulso respiratorio elevado inducido por lesión pulmonar local podía resultar en cambios de presión global o regional susceptibles a agravar la lesión pulmonar inicial; por lo que Brochard³ propone el término *lesión pulmonar autoinfligida por el paciente* (P-SILI, por sus siglas en inglés). Datos experimentales y clínicos indican que un esfuerzo espontáneo vigoroso puede empeorar la lesión pulmonar, así como la intensidad del esfuerzo espontáneo parece difícil de controlar cuando la lesión pulmonar es grave.⁴ P-SILI y la lesión del diafragma (miotrauma) provocan una ventilación mecánica prolongada, dificultad para el destete y aumento de morbilidad y mortalidad.⁵ Estudios experimentales encontraron que una estrategia de presión positiva al final de la espiración (PEEP) más alta puede ser efectiva para reducir la lesión pulmonar por esfuerzo espontáneo mientras se mantiene algo de actividad muscular. El ensayo clínico de reevaluación del bloqueo neuromuscular temprano sistémico «ROSE» en el síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA) moderado-grave respalda que una estrategia de PEEP más alta puede facilitar la respiración espontánea 'segura' bajo los objetivos de sedación ligera (es decir, sin aumento de barotrauma ni mortalidad a los 90 días frente a parálisis muscular temprana).^{4,5}

Existen factores que pueden favorecer al P-SILI como la predisposición biológica a VILI, heterogeneidad de la mecánica pulmonar regional, retraso en la movilización temprana del paciente con riesgo de debilidad

adquirida en la UCI y el riesgo de atrofia diafragmática, lo cual puede prolongar la estancia hospitalaria y dependencia de ventilación mecánica.

Independientemente de la estrategia de ventilación, la ventilación se produce debido a una diferencia de presión a través del sistema respiratorio.⁶

- 1. Respiración espontánea sin ayuda.** El gradiente de presión se genera sólo por el trabajo de los músculos respiratorios.
- 2. Ventilación espontánea asistida (invasiva o no invasiva).** El ventilador actúa como un generador de presión en serie con los músculos respiratorios y el trabajo es compartido por los músculos y el ventilador mecánico.
- 3. Ventilación controlada.** Todo el trabajo respiratorio lo realiza el ventilador creando presión positiva para impulsar el volumen corriente al espacio alveolar; los músculos permanecen pasivos.⁶

FISIOLOGÍA DE LA RESPIRACIÓN ESPONTÁNEA Y ASISTIDA

Evaluar la actividad de los centros respiratorios no se puede hacer con exactitud ni de forma directa, a raíz de las consecuencias fisiológicas de un impulso respiratorio se define el *drive*. La mayoría de los autores definen el impulso respiratorio como la intensidad de la salida de los centros respiratorios, utilizando la amplitud de una señal fisiológica como medida de intensidad. No obstante, los centros respiratorios actúan como redes neuronales oscilatorias con producción de ondas de señal de forma rítmica y con *feed back* o retroalimentación.⁷

«Impulso respiratorio» hace referencia a la integral de tiempo de salida de la red neuronal de los centros respiratorios, que derivan de la estimación de esfuerzo respiratorio. Se define esfuerzo respiratorio como la producción mecánica de los músculos respiratorios, incluyendo tanto la magnitud como la frecuencia de la contracción muscular.⁸

La respiración es generada por una descarga rítmica de un grupo de neuronas en el tronco encefálico, que produce una señal neural dirigida a los músculos respiratorios para generar un esfuerzo inspiratorio y una respiración. La actividad de los centros respiratorios requiere de un estímulo excitatorio tónico que deriva de dos fuentes, un estímulo quimiosensorial o «automático» y un estímulo conductual o descendente. Los quimiorreceptores centrales regulan la respuesta ventilatoria para estabilizar el CO₂: un aumento en la PaCO₂ al disminuir el pH del líquido cefalorraquídeo, lleva a un incremento lineal de la ventilación minuto, hasta que alcanza un estado estable después de unos minutos. Los quimiorreceptores periféricos, ubicados en los cuerpos carotídeos, estimulan la respiración modificando la sen-

sibilidad y el umbral de los quimiorreceptores centrales, específicamente proporcionando respuestas más rápidas y más intensas a las modificaciones en los niveles de PaCO_2 , pH e hipoxemia.⁹

La entrada descendente es una vía de retroalimentación desde los centros corticales cerebrales y es responsable de los cambios adaptativos del patrón respiratorio durante las actividades complejas, como el ejercicio físico y las tareas mentales. Estas dos entradas están activas en sujetos sanos despiertos.

El objetivo general de la respiración es permitir que el aire entre en el espacio alveolar, para el equilibrio de los gases alveolares con los de la sangre que fluyen dentro de los capilares perialveolares. Para permitir la llegada del volumen corriente (V_t) de la atmósfera a los alvéolos, se crea una diferencia de presión a través del sistema respiratorio. Durante la respiración espontánea no asistida, este gradiente de presión se genera sólo por el trabajo de los músculos respiratorios. Durante la ventilación invasiva o no invasiva, el ventilador mecánico representa un generador de presión dispuesto en serie con los músculos respiratorios y el trabajo para generar el gradiente de presión boca-alveolar es compartido por los músculos y la máquina. Durante la respiración espontánea, la diferencia entre la presión capilar intravascular y la presión alveolar (Palv) aumenta en comparación con la ventilación controlada, lo que teóricamente plantea alvéolos enfermos con una gran tensión superficial en riesgo de exudación y colapso del líquido vascular transmural.

Durante los modos de ventilación asistida, el trabajo respiratorio se comparte entre el ventilador y el paciente, pero el tiempo inspiratorio de los dos puede no coincidir perfectamente. Por tanto, si la presión positiva del ventilador persiste después del final de la inspiración del paciente, la insuflación de V_t en el espacio alveolar cambia de un mecanismo híbrido compartido a un mecanismo totalmente pasivo (es decir, $\text{PaO} > \text{PEEP}$ con $\text{P}_{\text{mus}} = 0$); en cambio, si el ventilador llega a la espiración antes del final de la oscilación positiva de P_{mus} , aparece una asincronía paciente-ventilador, es decir, activación doble y/o ciclos tempranos.¹⁰

En el caso de los pacientes con síndrome de distrés respiratorio agudo (SDRA); existe un aumento del espacio muerto y una mayor producción metabólica de CO_2 , lo que significa que los niveles de paCO_2 están más elevados de lo normal para una ventilación minuto dada. Se desarrolla además una alteración en el intercambio gaseoso, el cual lleva a un incremento en el estímulo quimiosensorial. El aumento de la PaCO_2 , promovido por el aumento del espacio muerto, induce un aumento en el impulso respiratorio a través de quimiorreceptores centrales y periféricos. Los quimiorreceptores periféricos que son relativamente insensibles a la hipoxemia leve, aumentan el *drive* respiratorio neural en respuesta a una hipoxemia severa, principalmente aumentando

la respuesta ventilatoria al CO_2 cuando la presión parcial de oxígeno (PaO_2) cae por debajo de 60-70 mmHg. Además, el SDRA se asocia con alteraciones del *drive* respiratorio neural inducido por mecanismos específicamente asociados con inflamación pulmonar y una mecánica alterada. Existe además una activación de fibras C pulmonares sensibles a mediadores inflamatorios (histamina, bradicinina y prostaglandinas).

Neumann y colaboradores mostraron en un estudio experimental que la ventilación de las regiones más cercanas al diafragma aumentó de manera importante cuando la respiración espontánea se superpuso a los ciclos mandatorios del ventilador, en comparación con la ventilación mandatoria.⁶

Fisiopatología de P-SILI

Independientemente del mecanismo de VILI, la lesión celular mecánica genera una respuesta inflamatoria regional y sistémica que propaga aún más la lesión. En el caso de la lesión pulmonar autoinfligida por el paciente, la liberación de patrones moleculares asociados a daño (DAMPs) lleva a un reclutamiento de células inmunes, las cuales aumentarán la secreción de citocinas proinflamatorias si a esto se agrega una activación inducida por sobredistensión de las cascadas de señalización de las células endoteliales vasculares y epiteliales alveolares más la desregulación del reflejo neuroinflamatorio nos lleva a una respuesta inflamatoria sistémica importante. La exposición repetida llevará a un aumento de la permeabilidad de la barrera alvéolo-capilar, degradando aún más la mecánica pulmonar en un circuito de retroalimentación positiva.

Finalmente, también el diafragma puede lesionarse por un esfuerzo inspiratorio elevado, debido al desarrollo de fuerzas mecánicas excesivamente altas dentro del músculo. La lesión del diafragma se caracteriza por ruptura sarcolémica, desorden sarcomérico e inflamación, que finalmente da como resultado debilidad del diafragma, lo que afecta negativamente el resultado clínico a corto y largo plazo.¹¹

Mecanismos de daño pulmonar por esfuerzo respiratorio en el paciente ventilado

La respiración espontánea en el ventilador disminuye la presión pleural y aumenta la presión transpulmonar, lo cual aumenta el V_t . Durante la ventilación con presión control, esto aumenta las posibilidades de barotrauma sin cambiar necesariamente la presión de meseta. Es importante hacer notar que, aunque el V_t y la presión transpulmonar (PL) están limitados en la ventilación controlada por volumen, los esfuerzos espontáneos pueden causar lesión pulmonar por el aumento local de estrés y sobredistensión, estos esfuerzos generan oscilaciones en la presión pleural en las regiones depen-

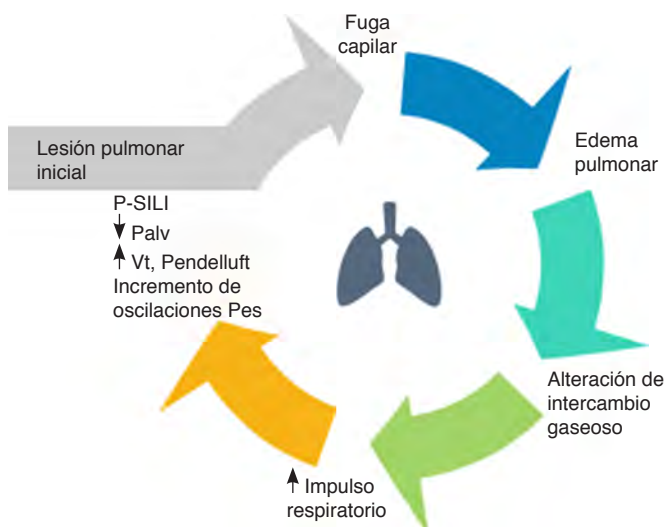


Figura 1: Ilustración del círculo vicioso presente en pacientes con falla respiratoria aguda.

Palv = presión alveolar, Pes = presión esofágica, P-SILI = lesión pulmonar autoinflingida por el paciente.²

dientes del pulmón, mientras más grande sea el estrés pulmonar local, condiciona sobredistensión local.

El esfuerzo espontáneo en condiciones de lesión pulmonar induce un fenómeno de Pendelluft. La distensión que resulta de este efecto puede ocasionar un secuestro de volumen corriente significativo de las regiones no dependientes a regiones dependientes y empeorar una lesión pulmonar existente. Genera una presión pleural negativa, que da como resultado una presión intratorácica negativa general. Durante la ventilación ciclada por volumen, el esfuerzo espontáneo da como resultado una disminución de la presión de las vías respiratorias y un aumento de la presión transvascular. Esto se traduce en un aumento de la perfusión pulmonar y favorece el desarrollo de edema.^{6,12}

El esfuerzo espontáneo también puede inducir asincronía entre el paciente y el ventilador, con algunas pruebas de un empeoramiento de la mortalidad; especialmente en la condición de doble *trigger* o *trigger* reverso, lo que aumenta el Vt entregado, además de la presión transpulmonar a pesar de las estrategias de protección pulmonar, lo que empeora la lesión pulmonar y los resultados.⁶ De igual manera, el *trigger* reverso al cual se le pone muy poca importancia, puede aumentar la PL y el Vt a través del fenómeno de Pendelluft (Figura 1).¹²

Carteaux¹³ fue el primero en monitorizar los volúmenes tidales generados por pacientes con falla respiratoria hipoxémica bajo ventilación mecánica no invasiva, y con base en esto concluyó tres partes importantes: la primera es que es imposible el control del volumen tidal al manipular la presión soporte además de la presencia de PEEP bajos; la segunda, los pacientes que presentan

falla al manejo no invasivo presentan volúmenes tidales muy elevados y tercera, el volumen tidal corriente promedio de 9.5 mL/kg o por arriba de éste del peso predicho fue un predictor para falla al manejo no invasivo.

Es importante cerciorarse si la respiración espontánea del paciente en efecto tiene un impulso respiratorio elevado y ha adoptado un patrón ventilatorio que lo llevará a la lesión pulmonar. Algunos receptores pulmonares en el pulmón podrían actuar para limitar el volumen pulmonar al final de la inspiración; aunque es poco claro el momento en el que juegan un papel importante. Otros receptores, como los yuxtaglomerulares capilares, pueden estimular el impulso respiratorio. Si los reflejos protectores del pulmón son sobresaturados por factores estimulantes aumentando el impulso respiratorio, entonces el tratamiento debe ser dirigido a disminuir el impulso, ya sea reduciendo el trabajo respiratorio al entregar una ventilación proporcional a las necesidades del paciente. Sin embargo, al momento de la intubación y la ventilación mecánica controlada, es el abordaje más simple para proteger al pulmón.³

Evaluación de P-SILI

Evaluar el riesgo de P-SILI en pacientes no intubados no es una tarea fácil. Grieco y colaboradores presentan la medición de la presión transpulmonar como herramienta de seguimiento para estos pacientes. No obstante, la medición confiable de la presión transpulmonar en un paciente con insuficiencia respiratoria aguda que usa CPAP o cánula nasal de alto flujo (HFNC) es un desafío. Además, la presión transpulmonar (evaluada como la presión de las vías respiratorias menos la presión esofágica) no es equivalente a la presión transalveolar (el estrés generado en el parénquima pulmonar), incluye la caída de presión en las vías respiratorias. Aunque la presión transpulmonar estática a menudo se aproxima a la presión transalveolar, es posible que no lo haga cuando las vías respiratorias están obstruidas o cerradas, como suele ser el caso con volúmenes pulmonares muy bajos o en una enfermedad pulmonar grave, o cuando los alvéolos están llenos de líquido, la presión transpulmonar evaluada por un catéter esofágico refleja la presión del tórax medio, que puede ser diferente de la presión regional en la parte dependiente del pulmón.¹⁴

Lesión pulmonar leve

Existen razones importantes por las que el esfuerzo espontáneo puede ser benéfico en la lesión pulmonar leve. En primer lugar, la ventilación en estos pacientes suele emplear menos meseta y presiones de conducción, probablemente porque la distensión está menos comprometida que en la enfermedad severa, por tanto,

la adición de un esfuerzo espontáneo determinado a una presión meseta baja resulta en una presión transpulmonar más baja, lo que es menos perjudicial.¹³

Tratamiento

El esfuerzo durante la ventilación mecánica está asociado con desarrollo de atrofia dependiente del tiempo. Se ha planteado la hipótesis de que los pacientes corren el riesgo de desarrollar lesión del diafragma inducida por carga, como sugiere la presencia de lesión de fibras, rotura sarcomérica, inflamación, disminución del grosor diafragmático valorado por ultrasonido y disfunción contráctil del diafragma, valorado mediante biopsias.¹⁴

Dentro de las estrategias de limitación del daño pulmonar, es la limitación de manera global del estrés mecánico, secundario a la presión aplicada al pulmón y la deformación del tejido pulmonar por la tensión aplicada. Independiente del tipo de mecanismo de lesión pulmonar por VILI, destaca de forma importante la interacción del paciente con el respirador, teniendo un papel protagónico los incrementos en la frecuencia respiratoria, la variación de volumen corriente y la oscilación de las presiones.^{14,15}

Ventilación mecánica invasiva

Hasta la fecha no se ha demostrado superioridad de algún modo ventilatorio en particular, la mayoría de los autores destacan la individualización de la programación y modalidad de la ventilación mecánica, teniendo en cuenta la presencia de asincronías y buscando el mejor confort del paciente.

Una vez que se decide iniciar la ventilación mecánica, va acompañada de una fase inicial de sedación profunda acompañada de un periodo de bloqueo neuromuscular, lo que elimina el esfuerzo respiratorio. Las modalidades más utilizadas son presión/volumen asistido controladas. Sin embargo, una ventilación controlada por volumen permite un control preciso del volumen corriente y un mejor control de la presión transpulmonar independiente del impulso respiratorio del paciente.⁹

Presión positiva espiratoria final

El ensayo clínico aleatorizado más reciente para reevaluar el bloqueo neuromuscular temprano sistémico en el SDRA moderado-grave (ensayo ROSE) apoya indirectamente que una PEEP más alta puede hacer que el esfuerzo espontáneo sea menos dañino. El ensayo mostró que entre los pacientes que fueron tratados con una estrategia que involucraba una PEEP alta, no hubo diferencia en la mortalidad a los 90 días entre los pacientes que recibieron el uso temprano de bloqueo neuromuscular y los que preservaron el esfuerzo espontáneo.⁴

Una PEEP más alta puede reducir la cantidad de pulmón atelectático, que puede lograr una distribución más homogénea de delta de presión pleural (DPpl) en toda la superficie pulmonar, después de la contracción diafragmática. La distribución uniforme de la tensión inspiratoria puede disminuir la inflación dañina asociada con el esfuerzo espontáneo (es decir, Pendelluft), lo que evita la sobredistensión local en las regiones pulmonares dependientes. Una PEEP más alta puede ayudar potencialmente a disminuir las fuerzas generadas por el esfuerzo espontáneo (reflejado por delta de presión esofágica [DPes] o DPpl) en SDRA. El impacto en la relación fuerza-longitud y la curvatura del diafragma puede ser importante. La PEEP elevada aumenta el volumen pulmonar al final de la espiración, modificando la relación fuerza-longitud del diafragma y reduciendo la curvatura del diafragma, lo que provoca un cambio en el acoplamiento neuromecánico. Cuanto menor es el volumen pulmonar al final de la espiración, más fuerza puede generar el diafragma. La DPes (o presión pleural [Ppl]) después de la estimulación del nervio frénico disminuye a medida que aumenta el volumen pulmonar al final de la espiración. Una PEEP más alta a menudo mejora el intercambio de gases, lo que a su vez puede ayudar potencialmente a reducir el impulso respiratorio.^{3,4,7}

Finalmente, la PEEP externa puede actuar como una fuerza de contrapeso y minimizar las diferencias de presión a través de la obstrucción dinámica de las vías respiratorias pequeñas, reduciendo el esfuerzo para activar el ventilador y el aumento de la carga de los músculos inspiratorios.⁴

Soporte respiratorio no invasivo

El conocimiento de P-SILI en pacientes extubados es limitada, se presenta en pulmones sanos sin ventilación mecánica en algunas condiciones como un incremento exagerado de la ventilación minuto. El manejo inicial recomendado incluye formas de soporte respiratorio no invasivo: cánulas nasales de alto flujo (HNFC), presión positiva continua en la vía aérea (CPAP) y ventilación con presión positiva no invasiva (VPPNI). Estas opciones pueden directamente modular el impulso respiratorio.^{11,12}

Las cánulas nasales de alto flujo (HNFC) reducen el impulso respiratorio al lavar el CO₂ de las vías aéreas superiores, disminuir la producción de CO₂, seguido de una disminución del esfuerzo respiratorio, mejorar la oxigenación y la dinámica pulmonar.

La CPAP modula potencialmente el impulso respiratorio al mejorar la oxigenación, por la presión positiva en la vía aérea, optimización en la entrega de oxígeno y mejora en la mecánica pulmonar.

La NIV disminuye la lesión inducida por un impulso elevado por disminución de la carga del esfuerzo inspiratorio a los músculos respiratorios, lo que reduce la pro-

ducción de CO_2 , así como una mejora en la oxigenación o en la mecánica pulmonar a través de aumentos en la PEEP. Grieco y su grupo presentan la HFNC como un soporte no invasivo para disminuir el riesgo de P-SILI. La ventaja de la HFNC es la baja presión en las vías respiratorias que se proporciona en comparación con la CPAP y la VNI. La HFNC disminuye la oscilación de la presión esofágica con una respuesta dependiente del flujo. El riesgo de P-SILI puede disminuir como resultado de corregir la hipoxemia y reducir el impulso respiratorio.¹²

Intervenciones farmacológicas

Sedación y analgesia. Los fármacos pueden afectar directamente a los centros respiratorios o actuar modulando las señales aferentes que contribuyen al impulso respiratorio. Los opioides como el remifentanilo reducen la frecuencia respiratoria, mientras que tiene poco efecto sobre la amplitud del impulso respiratorio. El efecto del propofol y las benzodiacepinas reducen la amplitud del impulso respiratorio y tiene poco efecto sobre la frecuencia respiratoria.

Parálisis neuromuscular. Se ha demostrado que la parálisis temprana en pacientes con SDRA mejora la función pulmonar y la mortalidad, así como un menor riesgo de barotrauma y mejor supervivencia en sujetos con bloqueo neuromuscular. De manera similar, en sujetos con sepsis grave, la mortalidad fue menor con parálisis.¹⁷

- Pros: aumenta la precarga del ventrículo derecho y puede reducir la poscarga del ventrículo derecho, lo que da como resultado una mejor perfusión pulmonar en general. Mejorar la correspondencia ventilación-perfusión (V/Q).
- Contras: induce disfunción del diafragma, dificultando el destete.

Otras medidas no farmacológicas

Tratamiento de la acidosis. El aumento de la PaCO_2 aumenta la frecuencia respiratoria, por lo cual el mantener al paciente en normocapnia nos ayuda a disminuir el impulso respiratorio. ECCO_2R (oxigenación por membrana extracorpórea de bajo flujo) se puede aplicar para facilitar la ventilación protectora en los pacientes con insuficiencia hipoxémica y acidosis respiratoria debido a volúmenes tidales bajos.

DISCUSIÓN

A 50 años de haberse descrito el SDRA, la ventilación mecánica invasiva con programación en parámetros de protección pulmonar, las lesiones o VILI, siempre estarán latentes. No obstante, el VILI y P-SILI tienen sus particularidades. En el caso de la ventilación mecánica

invasiva, el V_t de 6 mL/kg en lugar de V_t de 12 mL/kg mejora los resultados del SDRA y actualmente es el estándar de atención en SDRA establecido. El tratamiento está enfocado en limitar y disminuir el proceso inflamatorio, el edema pulmonar y el daño inducido por la ventilación mecánica a través de medidas protectoras durante la ventilación mecánica.^{16,17}

Hasta el momento, no existe superioridad entre un modo ventilatorio u otro en pacientes con lesión pulmonar más que adecuar una ventilación programada por presión o volumen, es más importante mantener metas de protección pulmonar; Needham evalúa la ventilación programada por volumen contra la programada por presión, asociando la sobrevida a dos años en los pacientes con lesión pulmonar aguda, no existiendo superioridad entre ambos modos de programación; sin embargo, concluyen que la ventilación mecánica con metas de protección consideran volumen tidal protector, diferencia de presiones y presión máxima, siendo estas últimas intervenciones asociadas con un beneficio sustancial de la sobrevida a largo plazo.¹⁸

Los mecanismos que subyacen a la lesión pulmonar adicional debido a esfuerzos respiratorios elevados son múltiples y complementarios. La elevación en la presión transpulmonar durante la inspiración y los grandes volúmenes corrientes determinan un aumento en el estrés y la tensión pulmonar. Las asincronías entre el paciente y el ventilador debidas a un esfuerzo inspiratorio elevado, como el doble disparo, también pueden provocar un volumen corriente elevado. Incluso en presencia de V_t protector y metas de protección pulmonar, puede desencadenarse lesión regional debido a una mayor tensión local en regiones pulmonares atelectásicas dependientes debido al comportamiento sólido del pulmón enfermo.¹⁹

La evidencia actual ha establecido que para el manejo de SDRA, el volumen tidal debe ser bajo. Un metaanálisis mostró efectos de resultados beneficiosos del uso de V_t más bajo versus V_t alto en poblaciones heterogéneas de pacientes sin SDRA. Con base en esta evidencia, el uso de V_t bajo en pacientes con SDRA previene complicaciones secundarias a la VMI y, por ende, disminución en los días de estancia y ventilación, con una $p < 0.05$; sin embargo, el V_t debe contextualizarse al escenario clínico del paciente, pues grupos de pacientes sin SDRA han mostrado diferencias en los resultados, comparando valores V_t muy diferentes. Para abordar este punto, un ensayo internacional en curso (PROtective VENTilation) es probar los efectos de V_t 4 a 6 mL/kg frente a 9 a 10 mL/kg de peso predicho en una población de pacientes ventilados sin SDRA.²⁰

Al mantener programación de ventilación mecánica en parámetros de protección pulmonar, estaríamos evitando el VILI, las recomendaciones apuntan a realizar un destete ventilatorio lo más rápido posible, siempre y

cuando las condiciones para el mismo estén presentes; en esta línea, la valoración de la ventana neurológica y la valoración de la ventilación espontánea, parecieran ser ideales en todos los pacientes en la UCI.

Yoshida y su equipo, en su metaanálisis concluye que los datos experimentales y clínicos indican que un esfuerzo espontáneo vigoroso puede empeorar la lesión pulmonar, mientras que, al mismo tiempo, la intensidad del esfuerzo espontáneo parece difícil de controlar cuando la lesión pulmonar es grave. Los estudios experimentales encontraron que una estrategia de PEEP más alta puede ser efectiva para reducir la lesión pulmonar de esfuerzo espontáneo manteniendo algo de actividad muscular.⁴

Entonces, la discrepancia actual es determinar cuál modo ventilatorio es ideal en pacientes con SDRA o pacientes que mantienen hipoxemia asintomática. En la revisión de Brochard se plantea que, en teoría, los mismos cambios de presión transpulmonar pueden ser generados por ventilación mecánica controlada, parcialmente ventilación asistida o respiración espontánea. En una serie de pacientes sometidos a diferentes niveles de presión soporte y ventilación mecánica controlada, se midió la presión transpulmonar y la presión esofágica, como indicador desencadenante para el desarrollo de P-SILI al incrementarse dichas presiones; observándose que cuando las respiraciones eran emparejadas para tener el mismo volumen y flujo, las curvas de presiones eran idénticas, independientemente de la modalidad de soporte ventilatorio, atribuyéndose entonces al incremento de la frecuencia respiratoria como desencadenante de lesión autoinfligida bajo las siguientes aseveraciones: cuanto mayores sean los cambios negativos en la presión esofágica, menor será la presión alveolar media; entonces un PEEP menor (como sería el programado en ventilación espontánea) podría favorecer a la generación de edema pulmonar por fuga vascular y presión negativa, condicionándose entonces P-SILI.^{3,21}

Gama de Abreu en su estudio de revisión, plantea que el uso de respiración espontánea sin apoyo se ha asociado con efectos más beneficiosos. En pacientes con lesión pulmonar aguda, la respiración espontánea sin apoyo en combinación con ventilación mecánica asistida ha demostrado que mejora la función pulmonar, reduce la necesidad de sedación, lo que permite acelerar el destete, sin efecto sobre la mortalidad. Y de acuerdo con su análisis, debe evitarse la actividad respiratoria espontánea en las primeras 48 horas de ventilación mecánica en pacientes con SDRA grave ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 120$ mmHg), pero puede ser útil en SDRA y lesión pulmonar aguda menos graves.⁵

Sin embargo, existe aún controversia con respecto a la ventilación mecánica controlada o asistida versus ventilación espontánea. Aunque la mayoría de la

evidencia experimental apoya el uso de la respiración espontánea como un medio para reducir la lesión pulmonar adquirida por la ventilación mecánica (VALI), algunos investigadores han sugerido que también puede empeorar la inflamación y el daño pulmonar.

En cerdos con lesión pulmonar aguda e hipertensión intraabdominal, la respiración espontánea sin apoyo combinada con los ciclos obligatorios (dados por asistencia o control ventilatorio) resultaron principalmente en una mayor histopatología con daño a los lóbulos pulmonares inferiores.¹⁹

Spinelli dice que, idealmente, el control del impulso respiratorio en el SDRA debería reducir la disociación entre el cerebro y las curvas de ventilación. El impulso respiratorio alto podría considerarse «apropiado» cuando el estímulo activador puede corregirse mediante una mayor respuesta ventilatoria, este es el caso de la hipercapnia y la hipoxemia. Por el contrario, varios estímulos que aumentan la actividad de los centros respiratorios en el SDRA no son modificados por la retroalimentación de la ventilación. Por ejemplo, la inflamación, el dolor y la ansiedad inducen un impulso respiratorio alto «inapropiado». Por lo que mantener un tratamiento optimizado en cuanto a analgesia o ansiólisis se refieren, contribuye de manera secundaria en la prevención de P-SILI.⁷

P-SILI se ha convertido en tema de abordaje en la UCI, pero hasta que los resultados de los diferentes estudios en evaluación del P-SILI sean concluyentes, parece prudente evitar la actividad respiratoria espontánea en las primeras 48 horas de ventilación mecánica en pacientes con SDRA grave ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 120$ mmHg).^{5,6}

El abordaje y evaluación de P-SILI aún están por definirse, sin embargo, es estándar de oro para cuantificar el esfuerzo respiratorio, y la actividad muscular global es el producto de presión-tiempo esofágico (PTP), mientras que el PTP de la presión transdiafragmática (Pdi, es decir, diferencia entre la presión gástrica [Pga] y presión esofágica [Pes]) durante la inspiración proporciona una medida de esfuerzo diafragmático.²² La amplitud de Pes o Pdi durante la respiración proporciona una estimación simple de la presión generada por todos los músculos respiratorios (Pes), o el diafragma (Pdi), mientras que el aumento espiratorio de Pga refleja actividad muscular. La actividad eléctrica del diafragma (EAdi) es el sustituto más preciso del impulso respiratorio y se correlaciona con índices de esfuerzo, pero una variabilidad entre pacientes y sin contar con punto de corte para la evaluación exacta de la misma. Aunque la valoración de la Pes, Pga y EAdi parecen ser prometedoras en la evolución de la lesión muscular respiratoria por ventilación mecánica, los dispositivos de medición son invasivos y no se encuentran disponibles en todas las unidades de terapia intensiva. Alternativamente hay

otras técnicas menos invasivas disponibles para monitorear esfuerzos respiratorios del paciente durante la ventilación mecánica a pie de cabecera del paciente. La presión de oclusión de las vías respiratorias (P0.1), la desviación en la presión inspiratoria durante los primeros 0.1 segundos de un esfuerzo inspiratorio contra una vía aérea ocluida, es una estimación de la unidad respiratoria y se puede utilizar para detectar un gran o muy bajo esfuerzo.

Un impulso respiratorio inadecuado bajo ventilación mecánica, ya sea demasiado alto o demasiado bajo, recientemente ha sido incriminado como factor de riesgo, tanto para lesión pulmonar como la lesión diafragmática.²² En pacientes con ventilación mecánica en modalidad invasiva, un esfuerzo inspiratorio intenso, contra una obstrucción (tamaño del tubo, resistencias de la vía aérea, tapón de moco, laringoespasma, etc.), conlleva a un edema pulmonar por presión negativa, con un aumento en la filtración de líquido transvascular y precipitación del edema intersticial y alveolar; siendo meritorio, además, la vigilancia del circuito integrado entre el paciente y el ventilador, evitando obstrucciones y condicionar menos riesgo a lesiones pulmonares.²³

En la progresión del paciente ventilado, debemos considerar la interacción de la caja torácica con la cavidad abdominal, la asociación de lesiones pulmonares en pacientes ventilados con incremento de la presión intraabdominal es proporcional. Henzler en su estudio experimental (realizado en cerdos ventilados con modalidad espontánea e inducción de hipertensión intraabdominal), valora la lesión pulmonar con presencia de hipertensión intraabdominal, la cual causó un deterioro significativo de la hemodinamia y la mecánica respiratoria, con presencia de mayor daño histopatológico, independientemente del modo ventilatorio espontáneo empleado.²⁴

La práctica clínica habitual debe ir encaminada en la monitorización continua de los pacientes, identificando de manera oportuna los indicadores tempranos de lesión y utilizando en todo momento terapéutica dirigida por metas.

CONCLUSIONES

La lesión pulmonar autoinfligida por el paciente se puede presentar en los diferentes tipos de ventilación, ya sea invasiva o no invasiva, por lo cual la detección de la misma en forma temprana marca la pauta para mejorar el pronóstico del paciente. El tomar la decisión de un manejo conservador en el paciente que está presentando P-SILI nos obliga a tener un monitoreo dinámico completo y continuo para tomar la decisión en forma temprana y oportuna para el cambio de modalidad de manejo acorde a la evolución de cada paciente. La particularización del manejo debe ser estricta y estrecha

utilizando las diferentes maniobras mencionadas que nos permitan evitar que el paciente continúe lastimándose y/o progresando la lesión pulmonar que está ocasionando la sintomatología y que esto nos mantenga en un ciclo de retroalimentación positiva que nos lleve a un mayor daño pulmonar.

REFERENCIAS

- Mascheroni D, Kolobow T, Fumagalli R, Moretti MP, Chen V, Buckhold D. Acute respiratory failure following pharmacologically induced hyperventilation: an experimental animal study. *Intensive Care Med.* 1988;15:8-14. doi: 10.1007/BF00255628.
- Dreyfuss D, Saumon G. Ventilation-induced injury. In: Tobin MJ (ed). Principles and practice of mechanical ventilation. New York: McGraw Hill; 1994. pp. 793-811.
- Brochard L, Slutsky A, Pesenti A. Mechanical ventilation to minimize progression of lung injury in acute respiratory failure. *Am J Respir Crit Care Med.* 2017;195(4):438-442. doi: 10.1164/rccm.201605-1081CP.
- Yoshida T, Grieco DL, Brochard L, Fujino Y. Patient self-inflicted lung injury and positive end-expiratory pressure for safe spontaneous breathing. *Curr Opin Crit Care.* 2020;26(1):59-65. doi: 10.1097/MCC.0000000000000691.
- Gama de Abreu M, Güldner A, Pelosi P. Spontaneous breathing activity in acute lung injury and acute respiratory distress syndrome. *Curr Opin Anaesthesiol.* 2012;25(2):148-155. doi: 10.1097/ACO.0b013e3283504bde.
- Nickson C. Spontaneous breathing, assisted ventilation, and patient self-inflicted lung injury (P-SILI). *Lifestyle in the fast lane.* Apr 21, 2020.
- Goligher E, Jonkman A, Dianti J, Vaporidi K, Beitler J, Patel B, et al. Clinical strategies for implementing lung and diaphragm-protective ventilation: avoiding insufficient and excessive effort. *Intensive Care Med.* 2020;46:2314-2326.
- Jonkman AH, de Vries HJ, Heunks LMA. Physiology of the respiratory drive in ICU patients: implications for diagnosis and treatment. *Crit Care.* 2020;24(1):104.
- Spinelli E, Mauri T, Beitler JR, Pesenti A, Brodie D. Respiratory drive in the acute respiratory distress syndrome: pathophysiology, monitoring, and therapeutic interventions. *Intensive Care Med.* 2020;46(4):606-618. doi: 10.1007/s00134-020-05942-6.
- Madhahar P, Beitler JR. Emerging concepts in ventilation-induced lung injury. *F1000Res.* 2020;9:F1000. doi: 10.12688/f1000research.20576.1.
- Li HL, Chen L, Brochard L. Protecting lungs during spontaneous breathing: what can we do? *J Thorac Dis.* 2017;9(9):2777-2781. doi: 10.21037/jtd.2017.08.25.
- Yoshida T, Amato MBP, Kavanagh BP, Fujino Y. Impact of spontaneous breathing during mechanical ventilation in acute respiratory distress syndrome. *Curr Opin Crit Care.* 2019;25(2):192-198. doi: 10.1097/MCC.0000000000000597.
- Carteaux G, Millán-Guilarte T, De Prost N, Razazi K, Abid S, Thille AW, et al. Failure of noninvasive ventilation for de novo acute hypoxemic respiratory failure: role of tidal volume. *Crit Care Med.* 2016;44(2):282-290. doi: 10.1097/CCM.0000000000001379.
- Doorduyn J, van Hees HW, van der Hoeven JG, Heunks LM. Monitoring of the respiratory muscles in the critically ill. *Am J Respir Crit Care Med.* 2013;187(1):20-27.
- Telias I, Brochard L, Goligher EC. Is my patient's respiratory drive (too) high? *Intensive Care Med.* 2018;44(11):1936-1939.
- Arnal JM, Chatburn R. Paying attention to patient self-inflicted lung injury. *Minerva Anesthesiol.* 2019;85(9):940-942. doi: 10.23736/S0375-9393.19.13778-9.
- Katira BH. Ventilator-induced lung injury: classic and novel concepts. *Respir Care.* 2019;64(6):629-637.
- Needham DM, Colantuoni E, Mendez-Tellez PA, Dinglas VD, Sevransky JE, Dennison Himmelfarb CR, et al. Lung protective mechanical ventilation and two year survival in

- patients with acute lung injury: prospective cohort study. *BMJ*. 2012;344:e2124.
19. Yoshida T, Nakahashi S, Nakamura MAM, Koyama Y, Roldan R, Torsani V, et al. Volume-controlled ventilation does not prevent injurious inflation during spontaneous effort. *Am J Respir Crit Care Med*. 2017;196(5):590-601.
 20. Carrillo-Esper R, Vázquez-De Anda GF, Mejía-Pérez CI, Delaye-Aguilar MG, Pérez-Castañeda AI, Briones-Garduño JC, et al. A 50 años de la descripción del síndrome de insuficiencia respiratoria aguda. *Gac Med Mex*. 2018;154:236-253.
 21. Simonis FD, Binnekade JM, Braber A, Gelissen HP, Heidt J, Horn J, et al. PReVENT--protective ventilation in patients without ARDS at start of ventilation: study protocol for a randomized controlled trial. *Trials*. 2015;16:226.
 22. Telias I, Damiani F, Brochard L. The airway occlusion pressure (P0.1) to monitor respiratory drive during mechanical ventilation: increasing awareness of a not-so-new problem. *Intensive Care Med*. 2018;44:1532-1535.
 23. Bhattacharya M, Kallet RH, Ware LB, Matthay MA. Negative-pressure pulmonary edema. *Chest*. 2016;150:927-933.
 24. Henzler D, Hochhausen N, Bensberg R, et al. Effects of preserved spontaneous breathing activity during mechanical ventilation in experimental intraabdominal hypertension. *Intensive Care Med*. 2010;36:1427-1435.

Correspondencia:

María Natalia Gómez González

E-mail: nataliag18@hotmail.com



Coccidioidomicosis en paciente con COVID-19. Reporte de caso en la Unidad de Terapia Intensiva

Coccidioidomycosis in a COVID-19 patient. A case report in the Intensive Care Unit

Coccidioidomycose em paciente com COVID-19. Relato de um caso em Unidade de Terapia Intensiva

Kenia Armenta Sánchez,* Daniel Pacheco Ambriz*

RESUMEN

Introducción: Coccidioidomicosis y COVID-19 están catalogadas como patologías pulmonares primarias. Ambas presentan un cuadro inicial inespecífico; sin embargo, en fases avanzadas pueden requerir hospitalización, apoyo ventilatorio e ingreso a la unidad de terapia intensiva, manifestándose con un síndrome de insuficiencia respiratoria aguda severo.

Caso clínico: Se describe el caso de una paciente, quien es ingresada a la unidad de terapia intensiva por presentar SIRA severo debido a COVID-19; sin embargo, muestra una evolución tórpida, por lo que se continúa su abordaje diagnóstico; se detectó coccidioidomicosis como enfermedad coexistente. Éste es el primer caso de coinfección COVID-19 coccidioidomicosis reportado en México en una revista de medicina crítica.

Conclusión: El diagnóstico de coccidioidomicosis es aún más complejo debido a que puede pasar desapercibido, perdiéndose la oportunidad diagnóstica temprana, lo que está relacionado con una mala evolución posterior como sucedió en nuestro caso.

Palabras clave: Coccidioidomicosis, COVID-19, endémico, coinfección.

ABSTRACT

Introduction: Coccidioidomycosis and COVID-19 are classified as primary pulmonary pathologies. Both present a nonspecific initial picture, however, in advanced phases they may require hospitalization, ventilatory support and admission to the intensive care unit, manifesting with a severe acute respiratory failure syndrome.

Clinical case: The case of a female patient who is admitted to the intensive care unit for presenting severe SIRA due to COVID-19 is described, however, she presents a torpid evolution so her diagnostic approach is continued, finding coccidioidomycosis as a finding as coexisting disease. This being the first case reported in Mexico in a critical medicine journal.

Conclusion: The diagnosis of coccidioidomycosis is even more complex because it can go unnoticed, losing the opportunity for an early diagnosis and this is related to a poor subsequent evolution as it happened in our case.

Keywords: Coccidioidomycosis, COVID-19, endemic, coinfection.

RESUMO

Introdução: A coccidioidomycose e a COVID-19 são classificadas como patologias pulmonares primárias. Ambos apresentam um quadro inicial inespecífico, porém, em estágios avançados podem necessitar de internação, suporte ventilatório e internação em unidade de terapia intensiva, manifestando-se com síndrome de insuficiência respiratória aguda grave.

Caso clínico: Descreve-se o caso de uma paciente do sexo feminino que está internada na unidade de terapia intensiva por apresentar SIRA grave por COVID-19, porém, apresenta evolução tórpida, então sua abordagem diagnóstica é continuada, encontrando como achado Coccidioidomycose como doença coexistente. Este é o primeiro caso relatado no México em uma revista medicina crítica.

Conclusão: O diagnóstico da Coccidioidomycose é ainda mais complexo, pois pode passar despercebido, perdendo a oportunidade de diagnóstico precoce e isso está relacionado a uma evolução posterior ruim como aconteceu em nosso caso.

Palavras-chave: Coccidioidomycose, COVID-19, endêmico, coinfección.

Abreviaturas:

C. immitis = *Coccidiooides immitis*.

C. posadasii = *Coccidiooides posadasii*.

UTI = Unidad de Terapia Intensiva.

SIRA = Síndrome de insuficiencia respiratoria aguda.

UCI = Unidad de Cuidados Intensivos.

TAC = Tomografía axial computarizada.

SARS-CoV-2 = Síndrome de insuficiencia respiratoria aguda coronavirus 2, por sus siglas en inglés.

INTRODUCCIÓN

La fiebre del valle o coccidioidomicosis fue descubierta en Argentina en el siglo XIX por el Dr. Alejandro Posadas, quien inicialmente pensó que el agente causal era un protozoo que ocasionaba una enfermedad grave (de ahí le etimología de *Coccidiooides immitis*: protozoo de *Coccidia* e *immitis* «no leve»), posteriormente se identificó como un hongo dismórfico, siendo la mayoría de las enfermedades asintomáticas o leves. Este hongo es endémico, los suelos áridos y semiáridos del suroeste de Estados Unidos, México, Centroamérica y Sudamérica son su reservorio natural.^{1,2}

El ciclo de vida inusual se define por la gran estructura patógena llamada esférula, la cual se desarrolla a partir de una artroconidia inhalada, que es el propágulo asexual que se desarrolla en el medio ambiente. Esta etapa de la vida ambiental consiste en micelios anodinos que maduran en artroconidios alternos a medida que el hongo crece y envejece. Siendo parte de los hongos ascomicetos, son saprófitos en el medio que tiene una asociación con las plantas; no obstante, *Coccidiooides spp.* ha desarrollado la capacidad de infectar mamíferos inmunocompetentes, incluidos los seres humanos. Se ha demostrado que ciertas poblaciones de pacientes tienen mayor riesgo de enfermedad grave, los afroamericanos y filipinos son las poblaciones más comunes así como mujeres embarazadas y personas con afecciones inmunodeprimidas, grupos que están bien documentados con mayor riesgo de diseminación, además la exposición ocupacional como trabajar en la construcción, trabajos agrícolas, limar al aire libre y excavaciones arqueológicas se han asociado con grandes brotes entre trabajadores.²

Es inevitable que COVID-19 y coccidioidomicosis coexistan en pacientes individuales, lo más probable es que una persona que contrae *Coccidiooides* pulmonar posteriormente desarrolle SARS-CoV-2. Es de destacar

* Hospital General de Tijuana. Baja California Norte, México.

Recibido: 19/06/2021. Aceptado: 11/01/2022.

Citar como: Armenta SK, Pacheco AD. Coccidioidomicosis en paciente con COVID-19. Reporte de caso en la Unidad de Terapia Intensiva. Med Crit. 2022;36(4):249-253. <https://dx.doi.org/10.35366/105797>

que los síntomas de ambas enfermedades son extraordinariamente similares e incluyen fiebre, tos, disnea, mialgia y cefalea, estos síntomas logran superponerse. Asimismo, COVID-19 puede complicar al paciente con enfermedad diseminada prolongada o infección primaria con cambios inflamatorios persistentes. La COVID-19 en su mayoría suele tener una progresión más aguda y la coccidioidomicosis tiene una progresión más gradual de presentación.^{2,3}

En este trabajo se presenta un reporte de caso de una paciente, quien es ingresada a la unidad de terapia intensiva con diagnóstico de COVID-19, iniciando posteriormente con infección por *C. immitis* con evolución tórpida durante su estancia intrahospitalaria, siendo el primer caso reportado en México por una revista de medicina crítica.

REPORTE DE CASO

Paciente del sexo femenino de 39 años, originaria de Chiapas, reside en Tijuana desde 2017, antecedentes de importancia: cáncer cervicouterino en remisión desde 2020.

Inicia padecimiento en mayo de 2021 con rinorrea, astenia, adinamia, anosmia, disgeusia, tos, fiebre de 38 °C, dolor intermitente en hemitórax derecho de tipo pleurítico, disnea de medianos esfuerzos, motivo por el cual acude a médico particular, quien ante la sospecha solicita prueba de antígenos para COVID-19, la cual resulta positiva. Inicia tratamiento a base de esteroide y analgésico. Refiere discreta mejoría en las siguientes dos semanas; sin embargo, de manera súbita inicia con disnea de pequeños esfuerzos, por lo que acude al Servicio de Urgencias del Hospital General Tijuana, donde inicia con oxígeno suplementario con puntas nasales. En su abordaje se solicita radiografía de tórax, obteniendo parénquima con lesión radiopaca en región supradiagmática externa derecha e hilar externo derecho e izquierdo (*Figura 1*). Se realiza TAC de tórax, notándose lesión parahiliar derecha y broncograma aéreo de predominio apical e imagen en vidrio despulido en hemitórax izquierdo con un CO-RADS 3 (*Figura 2*). Además, se solicita hemograma en el cual se encuentran leucocitos de 28,420 a expensas de neutrófilos de 82.86%, iniciándose antibioticoterapia con levofloxacino.

Pasa al servicio de medicina interna para continuar con su manejo, donde es valorada por neumología, quien realiza ultrasonido pulmonar con sonda Butterfly iQ+, encontrando imagen hiperecogénica sugestiva de broncograma aéreo, signo de límite irregular, además de signo de consolidación (*tissue-like-sing*), no se observa derrame pleural, éste sugiere posibilidad de coinfección con COVID-19.

Continúa con evolución incierta, requiriendo apoyo de ventilación mecánica asistida con parámetros ventilatorios altos, se solicita interconsulta a unidad de cui-

dados intensivos, donde es valorada y aceptada. A su ingreso se realiza cambio de posición supina a pronación sin lograr la mejoría esperada, necesita aumento de parámetros, se encuentra con PEEP 12 mmHg, FiO₂ 100%, presión inspiratoria 25 PIMax, presión pico 37 mmHg, manteniendo saturaciones por encima de 88% y una PaFi 55 mmHg, se agregan fiebre de difícil control, leucocitos 32,520 10³/μL con neutrofilia, por lo que se solicita cultivo de secreción bronquial, en el que se desarrolla *Pseudomona aeruginosa*, escalándose a antibioticoterapia con meropenem con recuperación lenta.



Figura 1: Radiografía de tórax.

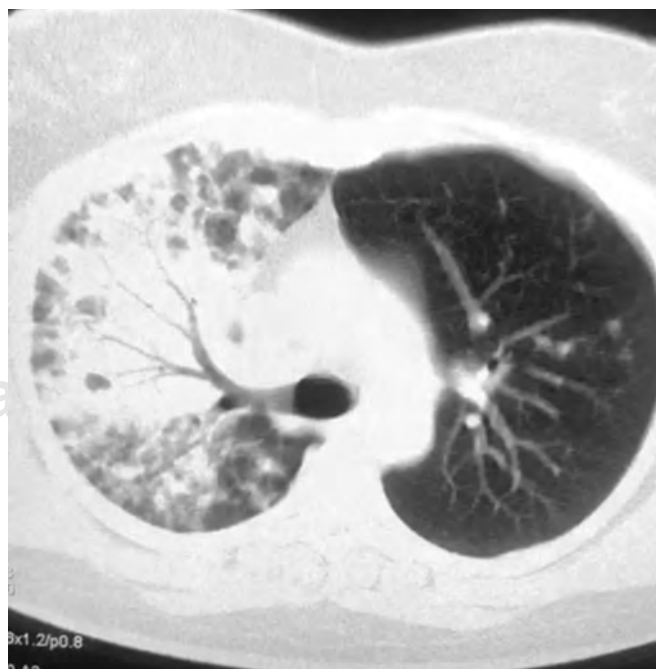


Figura 2: Tomografía de tórax.

No obstante, a pesar de los ajustes de antibiotico-terapia con base en cultivos, continúa con elevación leucocitaria, siendo en esta ocasión a expensas de eosinófilos, fundamento por el cual se solicita interconsulta al servicio de infectología, quienes en su valoración explican alta posibilidad de coinfección por hongo oportunista pensando en *Aspergillus*, justificando el inicio de manera empírica con voriconazol, al mismo tiempo se recaba un nuevo cultivo de secreción bronquial en el cual crece *C. immitis*, confirmando enfermedad de coccidioidomycosis; se hace cambio de voriconazol a anfotericina B, la cual se usa en pacientes con enfermedad severa.

Se realiza broncoscopia donde se observan secreciones mucopurulentas moderadas y cambios inflamatorios crónicos en todo el árbol bronquial. Posteriormente muestra mejoría transitoria, disminución de parámetros ventilatorios PEEP 10 mmHg, FiO₂ 80%, presión pico 22 mmHg, presión inspiratoria 30 PIMáx, PaFi 135 mmHg, se logra control de hipertermia y disminuye paulatinamente la cuenta leucocitaria, así como de eosinófilos. Evoluciona de manera tórpida, con datos de choque séptico refractario, incremento de apoyo ventilatorio, sin respuesta a hipoxemia, presentando desenlace fatal.

DISCUSIÓN

La coccidioidomycosis es una infección por hongos que resulta de la inhalación de esporas de la especie *Coccidioides*, es endémica del suroeste de Estados Unidos y el norte de México. El informe anual del Departamento de Salud Pública de California para 2018 demuestra un aumento significativo en los casos de coccidioidomycosis desde 2015, aún sin encontrar una razón clara de este aumento. Se describe que CO-

VID-19 y coccidioidomycosis tienen factores de riesgo asociados, la exposición ocupacional como la agricultura presentan 53% de incidencia, y en prisiones o centros de detención donde hay una población encarcelada tiene 19%. Detectar a tiempo, incluir factores de riesgo de severidad de la enfermedad, seguimiento continuo, monitoreo de síntomas, anticuerpos y terapia física son acciones cruciales para mitigar el riesgo de una enfermedad severa.²⁻⁴

A nivel nacional no se cuenta con registros significativos de la enfermedad, por lo que a pesar de ser una enfermedad endémica en Tijuana, aún está infra- diagnosticada. En este caso clínico se presenta una paciente que ingresa con diagnóstico de COVID-19, con antecedentes de cáncer cervicouterino, quimioterapia, esteroide con base de tratamiento para paciente con SARS-CoV-2, es decir, paciente con inmunosupresión con alto riesgo de presentar enfermedad grave por coccidioidomycosis. Lo más probable es que una persona que contrae coccidioidomycosis pulmonar posteriormente desarrolle COVID-19; cabe destacar que ambas patologías tienen sintomatología similar y pueden superponerse.²

Existen formas de diferenciarse entre ellas mediante laboratorios, ya que la coccidioidomycosis presenta un recuento absoluto de eosinófilos > 350/ μ L y los pacientes con SARS-CoV-2 comúnmente evidencian linfopenia y trombocitopenia, elevación de transaminasas y aumento considerable de ferritina. En este caso la paciente desde su inicio presentó elevación leucocitaria principalmente por neutrofilia, y un recuento absoluto de eosinófilos, como se muestra en la *Figura 3*. Considerando que presentó desarrollo de diferentes patógenos durante su estancia y antibiotico-terapia múltiple, no mostró una disminución significativa, sino hasta el inicio

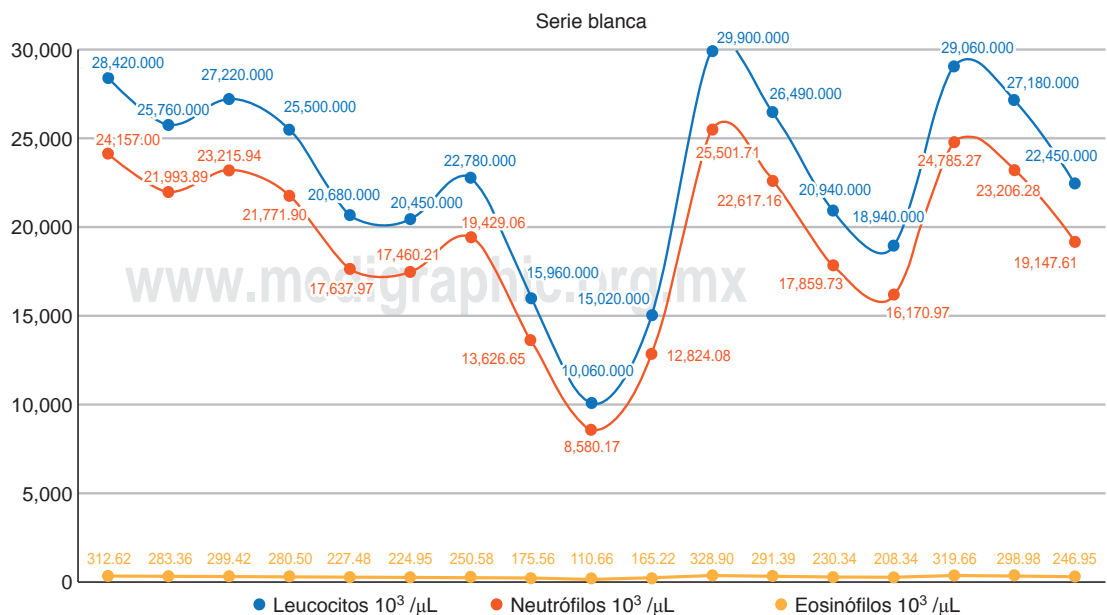


Figura 3:
Gráfica comparativa serie blanca.

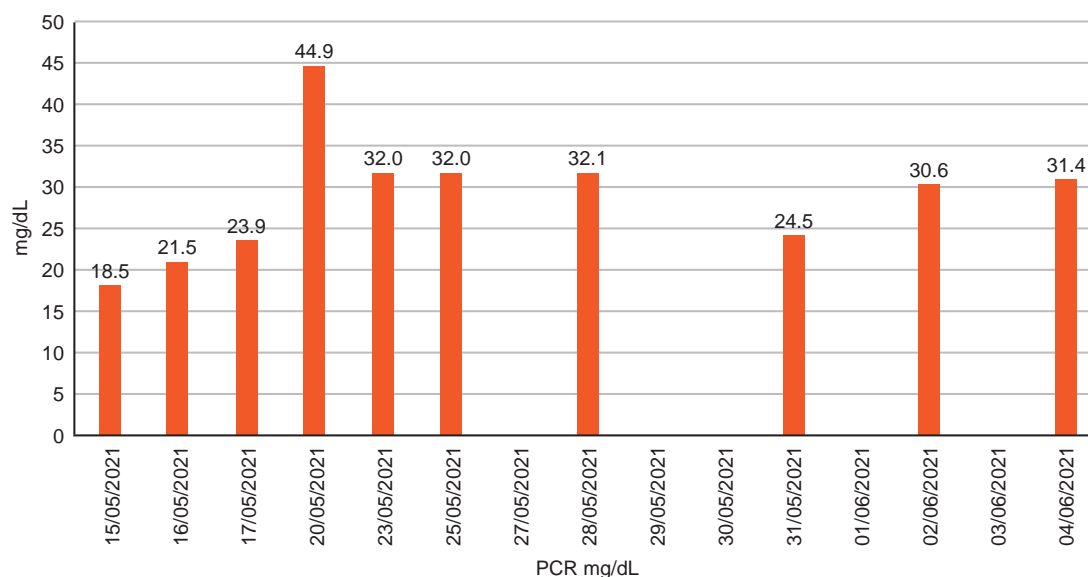


Figura 4:

Proteína C reactiva.

de anfotericina B. También mostró elevación de eosinófilos, velocidad de la sedimentación globular y proteína C reactiva, esta última con un aumento muy por encima del límite desde el inicio de la enfermedad, representativo de cambios inflamatorios persistentes asociados con enfermedad diseminada prolongada o enfermedad primaria (Figura 4).^{5,6}

Su diagnóstico puede ser un desafío, puesto que comparte clínica similar a patologías como tuberculosis, la cual se diferencia hasta aislar el bacilo por *M. tuberculosis*. En el diagnóstico micológico de preferencia se deben tomar muestras de esputo, líquido pleural o realizar un lavado broncoalveolar, en las formas diseminadas se deberá tomar materia según su localización. Otra forma es por hemocultivos por lisis-centrifugación, que también son de utilidad, pero no se realizan sistemáticamente; en cuanto a los cultivos habituales tanto a 28 °C como a 37 °C. El diagnóstico recomendado para pacientes diagnosticados con coccidioidomicosis es la observación. *Coccidioides* se desarrolla relativamente rápido, de tres a cinco días, como un micelio filamentosos blanquecino grisáceo que microscópicamente presenta hifas divididas en arthroconideos, típicamente se diagnostica por medio histopatológico; sin embargo, es tardado, por lo que actualmente se está utilizando reacción rápida en cadena de polimerasa en tiempo real, la cual ya se validó para *C. immitis*. Ésta se basa en serología o biopsia de tejido con cultivo. Aunque el diagnóstico de coccidioidomicosis que se presenta con nódulos pulmonares puede ser difícil, es necesario excluir malignidad. Jarozewski y colaboradores describen varios casos de coccidioidomicosis en los que la punción aspirativa con aguja fina (PAAF) no fue diagnóstica y la tomografía por emisión de positrones (PET) fue sugestiva de malignidad; sin embargo, si la PAAF y PET no son

diagnósticas, se opta por biopsia quirúrgica, siendo ésta una causa de riesgo de infección diseminada o hemorragia en el paciente.^{7,8}

Considerando que tenemos múltiples estudios para realizar un diagnóstico en el menor tiempo posible, en nuestra institución sólo se contaba con cultivo, por lo que se tomó muestra de tejido pulmonar; no obstante, por fallecimiento de la paciente no se concluyó.

Otra de las situaciones relevantes es que la coccidioidomicosis puede ser reactivada en caso de que el paciente curse con una infección latente, siendo estas enfermedades consideradas graves y difíciles de tratar, ya que por lo general requieren una terapia antimicótica prolongada.⁸

En este caso se consideró una coinfección por coccidioidomicosis y SARS-CoV-2, ocasionando una enfermedad aguda grave diseminada.

Esta enfermedad en los seres humanos presenta un periodo de incubación de siete a 21 días, ambas especies causan enfermedad subclínica, incluso afecciones pulmonares y extrapulmonares potencialmente mortales. Las recomendaciones de tratamiento dependen de la gravedad clínica, éste puede variar de tres a 12 meses o hasta de por vida. Las infecciones más mortales incluyen meningitis o diseminación a sistema nervioso central, éstos son los casos específicos que requieren tratamiento de por vida.⁹

CONCLUSIÓN

Debido a que la COVID-19 puede mimetizarse con coccidioidomicosis, es importante tomar en cuenta el entorno e individualizar al paciente; con base en antecedentes, datos clínicos, enfermedades endémicas de nuestras zonas y teniendo siempre en mente la sospe-

cha de esta enfermedad se logra un abordaje precoz en estos pacientes. Contar con pruebas serológicas o reacción en cadena rápida de polimerasa en tiempo real para el diagnóstico de *Coccidioides* optimizaría el resultado y se tendría sustento y base para iniciar tratamiento temprano, ya que como sabemos presenta una alta morbimortalidad y con esto conseguiríamos disminuirla.

El diagnóstico de coccidioidomycosis es aún más complejo debido a que puede pasar desapercibido, perdiéndose la oportunidad diagnóstica temprana, lo que se relaciona con una mala evolución posterior como sucedió en nuestro caso. Éste es éste el primer caso reportado de coinfección COVID-19 coccidioidomycosis en México en una revista de medicina crítica.

REFERENCIAS

1. Kollath DR, Miller KJ, Barker BM. The mysterious desert dwellers: *Coccidioides immitis* and *Coccidioides posadasii*, causative fungal agents of coccidioidomycosis. *Virulence*. 2019;10(1):222-233. doi: 10.1080/21505594.2019.1589363.
2. Shah AS, Heidari A, Civelli VF, Sharma R, Clark CS, Munoz AD, et al. The coincidence of 2 epidemics, coccidioidomycosis and SARS-CoV-2: a case report. *J Investig Med High Impact Case Rep*. 2020;8:2324709620930540.
3. Heaney AK, Head JR, Broen K, Click K, Taylor J, Balmes JR, et al. Coccidioidomycosis and COVID-19 co-infection, United States, 2020. *Emerg Infect Dis*. 2021;27(5):1266-1273. Available in: <http://dx.doi.org/10.3201/eid2105.204661>
4. Chang CC, Senining R, Kim J, Goyal R. An acute pulmonary coccidioidomycosis coinfection in a patient presenting with multifocal pneumonia with COVID-19. *J Investig Med High Impact Case Rep*. 2020;8:2324709620972244.
5. Adams M, Lainhart W. A review of diagnostics for coccidioidomycosis. *Clin Microbiol Newsl*. 2021;43(16):135-141.
6. Krauth DS, Jamros CM, Rivard SC, Olson NH, Maves RC. Accelerated progression of disseminated coccidioidomycosis following SARS-CoV-2 infection: a case report. *Mil Med* [Internet]. 2021;186(11-12):1254-1256. Available in: <http://dx.doi.org/10.1093/milmed/usab132>
7. Adam RD, Elliott SP, Taljanovic MS. The spectrum and presentation of disseminated coccidioidomycosis. *Am J Med*. 2009;122(8):770-777.
8. Voronina A, Prudenti J, Castaneda C, Tong J, Gumpeni R. A cryptic case of coccidioidomycosis masquerading as lung cancer. In: C54. Endemic and unusual fungal infection cases. *Am J Respir Crit Care Med*. 2020;201:A5480.
9. Porte L, Valdivieso F, Wilmes D, Gaete P, Díaz MC, Thompson L, et al. Laboratory exposure to *Coccidioides*: lessons learnt in a non-endemic country. *J Hosp Infect*. 2019;102(4):461-464.

Correspondencia:

Dr. Daniel Pacheco Ambriz

E-mail: tio76@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 abreviar, 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.

Conflicto 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 sustancias 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 relevantes 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. La extensión máxima del trabajo debe oscilar entre las 10 y 12 hojas y las figuras/tablas y/o cuadros deberán ser un máximo de 6.

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, cítelos 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*. 1ª 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*. 4a 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.

No olvide enviar la cesión de derechos y/o permiso por parte del paciente y/o familiar cuando se trate de casos clínicos.

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/ejnl/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=EZB_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=7cf76e3aaf6ef01cfea8b8ed3183cc33

SciELO

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



Convocatoria 2022

Trabajos libres presentación oral y/o carteles

XLIX Congreso Anual COMMEC Expo Guadalajara

Octubre 10 al 15, 2022

BASES PARA EL ENVÍO DEL RESUMEN

Los trabajos deberán ser enviados por médicos residentes que estén realizando su especialidad en instituciones hospitalarias de enseñanza e investigación en la República Mexicana. Éstos 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.medigraphic.com/commec>

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 éstas 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.

La recepción de los trabajos queda abierta a partir de la aparición de la presente convocatoria y se cerrará a las 23:59 horas del día 2 de septiembre del año en curso, sin prórroga alguna y sin excepciones.

Los primeros 40 trabajos recibidos serán premiados con media beca de inscripción al Congreso al médico residente primer autor del trabajo.

Los resultados de aceptación (con lugar, fecha, hora y forma de presentación) serán publicados en la página del Colegio el 3 de octubre, así como el nombre de los residentes ganadores.



XLIX



CONGRESO ANUAL DEL **COLEGIO MEXICANO DE MEDICINA CRÍTICA**

10 AL 15 DE OCTUBRE **2022**

SEDE: EXPO GUADALAJARA

