



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

**FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO
“DR EDUARDO LICEAGA”**

**“Repercusión procoagulante del daño endotelial
asociado a los niveles de hipoxemia en pacientes
con diagnóstico de neumonía grave por SARS-COV-2”**

**TESIS DE PARA OBTENER EL TITULO DE
ESPECIALISTA EN MEDICINA CRITICA**

PRESENTA:

DR. JOSE GUILLERMO ESPINOSA RAMIREZ

TUTOR:

DR. ALFONSO CHÁVEZ MORALES

**JEFE DEL SERVICIO DE TERAPIA MEDICA INTENSIVA U310E
DEL HOSPITAL GENERAL DE MEXICO “DR EDUARDO LICEAGA”**



**HOSPITAL
GENERAL
de MÉXICO**

DR. EDUARDO LICEAGA

CIUDAD UNIVERSITARIA, 19 CD.MX, 2020



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.



Comité de Evaluación de Protocolos de Investigación de Médicos Residentes



Of. No. DECS/JPO-690-2020
Ciudad de México a 26 de noviembre del 2020

Dr. José Guillermo Espinosa Ramírez
Servicio de Terapia Intensiva Central
PRESENTE

Hacemos de su conocimiento que con esta fecha el Comité de Evaluación de Protocolos de Investigación de Médicos Residentes dictaminó la última versión de su Protocolo Titulado: **Repercusión procoagulante del daño endotelial asociado a los niveles de hipoxemia en pacientes con diagnóstico de neumonía grave por SARS-COV-2**, (487-270/20) como:

APROBADO

En caso de que su protocolo tenga el dictamen de aprobado cuenta con el siguiente número de registro:

DECS/JPO-CT-6-2020

En el caso de que su protocolo tenga dictamen de **CONDICIONADO A CORRECCIONES**, éste **NO** cuenta con número de registro y debe realizar las correcciones que se enlistan en los puntos que integran la tabla adjunta a este documento para su consideración y en su caso, aprobación definitiva y asignación de número de registro. Si su protocolo tiene dictamen de **RECHAZADO**, este ya no podrá ser evaluado por este comité y no se le asignará ningún número de registro.

Deberá entregar la respuesta a las **CORRECCIONES** en un tiempo de 15 a 30 días vía correo electrónico y de forma impresa, a partir de la fecha de este oficio. Cabe mencionar que de no entregarlo como se indica, no será revisado por el **Comité de Evaluación de Protocolos de Investigación de Médicos Residentes** y su protocolo será cancelado.

Si su protocolo tiene dictamen de **APROBADO**, haga caso omiso de las indicaciones anteriores, ya que el mismo cuenta con número de registro. Así mismo deberá entregar por escrito el avance del protocolo cada **3 meses** a partir de la fecha en que fue aprobado y hasta obtener resultado de acuerdo a lo establecido en la Norma Oficial Mexicana NOM-012-SSA3-2012, de la Secretaría de Salud. **De no presentar los avances o resultados del proyecto, la Dirección de Educación y Capacitación en Salud se reserva el derecho de cancelar el registro del protocolo hasta la entrega de los mismos**

Sin más por el momento, le envío un cordial saludo.

ATENTAMENTE


Dra. Rocío Natalia Gómez López
Jefa de Posgrado
Presidenta del Comité

Ccp.- Acuse
ccgr



DIRECCIÓN DE
EDUCACIÓN Y
CAPACITACIÓN EN SALUD
www.Agm.salud.gob.mx

Dr. Balmis 148
Colonia Doctores
Cuauhtémoc 06730

T +52 (55) 5004 9821
Cen +52 (55) 2769 2000



2020
LEONA VICARIO

CamScanner

“Repercusión procoagulante del daño endotelial asociado a los niveles de hipoxemia en pacientes con diagnóstico de neumonía grave por SARS-COV-2”

RESUMEN ESTRUCTURADO

Introducción: La cascada proinflamatoria ocasionada por SARS-CoV-2 generada por una infección multisistémica en donde 4-5 pacientes que ingresan a la unidad de cuidados intensivos requieren ventilación mecánica invasiva; en donde a pesar de una estrategia ventilatoria convencional con altos niveles de PEEP y FiO₂, su fracaso deriva en hipoxemia refractaria y daño endotelial reflejado por aumento en los niveles séricos de marcadores procoagulantes, condicionando mayor uso de recursos hospitalarios al desarrollar insuficiencia orgánica múltiple y requerir terapias de apoyo extracorpóreas, se necesita conocer la eficacia de la detección temprana de dichos factores. **Objetivo:** Determinar la relación entre los marcadores de daño endotelial en relación a hipoxia con la aparición de daño endotelial como precipitante de falla orgánica múltiple y desenlace fatal en los pacientes con neumonía por SARS COV-2 que requirieron ventilación mecánica invasiva. **Hipótesis:** En los pacientes con Neumonía viral por SARS-CoV-2, establecer la relación entre los marcadores de hipoxia tisular (PaO₂, SaO₂, SvO₂, lactato, relación PaO₂/FiO₂, e índice de oxigenación) con los niveles de daño endotelial manifestados por Dímero D y Fibrinógeno Séricos, pueden evitar la progresión que derive en los fenómenos protrombóticos microvasculares que deriven en Falla orgánica múltiple y por lo tanto, delimitar mortalidad, impactando positivamente en los desenlaces de dichos pacientes.

Metodología: Se realizará un estudio retrospectivo, analítico comparativo utilizando funciones matemáticas de diferencia de medias para grupos independientes en donde se espera que los pacientes que desarrollaron falla orgánica múltiple fue en relación con los niveles de hipoxia y daño endotelial, con reflejo en el impacto de como mortalidad hospitalaria.

Palabras clave: Neumonía por SARS COV-2, Endotelio, Hipoxia, Coagulación.

Índice

Resumen.....	3
Marco Teórico.....	5
Planteamiento del Problema	11
Justificación.....	12
Hipótesis.....	12
Objetivos (General y Específicos).....	13
Metodología Propuesta (Pacientes, Material y métodos)	13
Descripción de las Variables.....	15
Análisis Estadístico.....	19
Aspectos Éticos Recursos, Financiamiento y factibilidad.....	20
Cronograma de Actividades.....	20
Resultados	21
Conclusiones	23
Anexos (Consentimiento Informado, Instrumento de Recolección, Escalas)	24
Referencias	25

“Repercusión procoagulante del daño endotelial asociado a los niveles de hipoxemia en pacientes con diagnóstico de neumonía grave por SARS-COV-2”

1. ANTECEDENTES

Desde Diciembre del 2019 se describe un nuevo tipo de neumonía viral, de adquisición comunitaria, corroborada por pruebas de extensión de laboratorio con reacción en cadena de la polimerasa ocasionada por el beta coronavirus SARS-CoV-2, traducándose como un curso asintomático, o con síntomas leves a moderados, con la posibilidad de desarrollar síndrome de dificultad respiratoria aguda precipitando disfunción orgánica múltiple. La diseminación se produce principalmente a través de gotas del tracto respiratorio que entran en 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 pre sintomáticos¹. El SARS-CoV 2 se dirige a las células a través de la proteína de espiga estructural viral que se une al receptor 2 de la enzima convertidora de angiotensina. La serina proteasa tipo 2 promueve en la célula del huésped más captación viral y activa a la proteína S del SARS-CoV-2. Las células infectadas y los macrófagos alveolares liberan moléculas de señalización inflamatoria. En la etapa tardía el edema pulmonar puede llenar los espacios alveolares con formación de membrana hialina compatible con síndrome de dificultad respiratoria aguda². Anormalidades en los laboratorios incluyen linfopenia, elevación de marcadores inflamatorios (Proteína C reactiva; ferritina; factor de necrosis tumoral, interleucina I, interleucina 6), alteración en los parámetros de coagulación (Prolongación del tiempo de protrombina, trombocitopenia, elevación del dímero D)². Descripciones radiográficas incluyen infiltrados bilaterales, periféricas en vidrio delustrado al lóbulo inferior y/o consolidación en la tomografía de alta resolución de toráx³. La mayor cantidad de pacientes infectados, en China, aumentaron rápidamente hasta 60,000 a mediados de Febrero del 2020, cuya causa atribuible de mortalidad en mayor parte por falla hipóxica respiratoria, ocasionada por manifestaciones compatibles al Síndrome de Insuficiencia Respiratoria Aguda (SIRA) que por definición comparte

el manifiesto principal de un insulto sistémico con repercusiones respiratorias graves, consistentes en la presencia de taquipnea, hipoxemia, hipercapnia, acidosis respiratoria y pérdida de la distensibilidad pulmonar, las cuales son refractarias al tratamiento con oxígeno, lo que conlleva al requerimiento de soporte externo ventilatorio y terapia medica enfocada a la etiología causal, en este caso el proceso infeccioso neumónico de origen viral y la persistencia de una respuesta inflamatoria sistémica que convergen en un complejo síndrome de afección inflamatoria y exudado pulmonar visible en proyecciones radiográficas⁴⁻⁵. A pesar de la heterogeneidad de las causas desencadenantes de la entidad identificada como SIRA, la identificación y agrupación de las manifestaciones clínicas y patológicas distintivas, homogenizan las estrategias terapéuticas y los esfuerzos enfocados a la limitación del daño al parénquima y mejoría de la cantidad disponible de oxígeno tisular. Suele ser una condición con desenlace fatal, al originarse por la disrupción de la barrera alveolocapilar, unidad anatómo-funcional capaz de realizar la hematosis, con la formación de edema pulmonar rico en proteínas no cardiogénico⁴. Hasta la fecha, las células endoteliales pulmonares (CE) se han pasado por alto como un objetivo terapéutico en COVID-19 (denominación de la entidad clínica ocasionada por el virus SARS-CoV-2), sin embargo, la evidencia emergente sugiere que estas células contribuyen al inicio y propagación del SIRA mediante la alteración de la integridad de la barrera de los vasos, promoviendo un efecto procoagulante, induciendo inflamación vascular (endotelitis) y mediando la infiltración de las células inflamatorias. Por lo tanto, una mejor comprensión mecanicista de la vasculatura es de suma importancia⁶. Durante la homeostasis, el endotelio, rodeado por células murales (pericitos), mantiene la integridad vascular y prevalece su función de barrera, previene a su vez la inflamación limitando las interacciones entre las CE-célula inmunitaria y CE-plaquetas e inhibe la coagulación al expresar inhibidores de la coagulación y enzimas de lisis de la coagulación sanguínea y producción de glucocálix (capa protectora de glicoproteínas y glicolípidos) con propiedades anticoagulantes⁷. Es de notar que estudios recientes que utilizan transcriptómica (Estudio de todas las moléculas de ARN en una célula) unicelular revelaron fenotipos endoteliales que exhiben inmunomoduladores firmas transcriptómicas

típicas de leucocitos reclutamiento, producción de citocinas, presentación de antígenos e incluso actividad de “carroñero”⁸. En comparación con las CE de otros órganos, las CE del pulmón están enriquecidas en firmas transcriptómicas que indican inmunorregulación y un subtipo de las CE capilares pulmonares expresa altos niveles de genes involucrados en el procesamiento de antígenos mediado por el Complejo Mayor de Histocompatibilidad (CMH) de clase II, carga y presentación⁹. Esto sugiere un papel para este subtipo de CE como células presentadoras de antígeno y una supuesta función en la vigilancia inmunológica contra patógenos. Dado que las CE no expresan los co-activadores CD80 / CD86, no pueden activar células T vírgenes, pero sólo células T que experimentan antígenos y, por lo tanto, funcionan como células presentadoras de antígeno semiprofesionales. Si y en qué medida este subtipo de CE capilares está involucrado en la respuesta inmune contra la infección por SARS-CoV-2 es un foco de investigación adicional¹⁰. Después de la fase inicial de la infección viral, aproximadamente 30% de los hospitalizados los pacientes con COVID-19 desarrollan una enfermedad grave con daño pulmonar progresivo, en parte debido a una reacción exagerada a la respuesta inflamatoria. Mecánicamente, las complicaciones pulmonares son el resultado de una barrera vascular. ruptura, lo que lleva a un edema tisular, endotelitis, activación de la coagulación vías con potencial desarrollo de coagulación intravasculares diseminada (CID) y desregulación inflamatoria e infiltración celular. Se asimila que el papel clave de las CE en el SIRA inducido por otras causas, Las CE juegan un papel central en la patogenia del SIRA e insuficiencia multiorgánica en pacientes con COVID-19 precipitando fuga vascular y edema pulmonar severo a través de varios mecanismos propuestos¹¹. Primero, el virus puede afectar como efecto citopático directo a las CE en varios órganos comprobado en especímenes de pacientes fallecidos. Estas CE exhibieron una amplia endotelitis caracterizada por disfunción de la CE, lisis y muerte. En segundo lugar, para ingresar a las células, SARS-CoV-2 se une al receptor ECA2 (Receptor de la Enzima Convertidora de Angiotensina 2), lo que altera la actividad de ECA2 contrarrestando a los vasopresores de angiotensina. Qué tipos de células vasculares expresan el receptor ECA2 queda por estudiar con mayor detalle¹². La reducción en la actividad de la

ECA2 activa indirectamente la vía calicreína-bradicinina, aumentando la permeabilidad vascular. Tercero, neutrófilos activados, reclutados para las CE pulmonares, producen mediadores histotóxicos que incluyen especies reactivas de oxígeno (EROs)¹³. Cuarto, células inmunes, citocinas inflamatorias, y las moléculas vasoactivas conducen a una mayor contractilidad de la CE y el aflojamiento de las uniones inter-endoteliales. A su vez, esto separa las CE, lo que lleva a lagunas inter-endoteliales. Finalmente, las citocinas, Interleucina 1 beta (IL-1 β) y Factor de Necrosis Tumoral (TNF) activan las glucuronidasas que degradan el glucocálix pero también regulan al alza la sintasa ácido hialurónico 2, que conduce a un aumento del depósito de ácido hialurónico en la matriz extracelular y promover la retención de líquidos. Juntos, estos mecanismos conducir a una mayor permeabilidad vascular y fuga vascular¹⁴. Una característica establecida del COVID-19 severo es la activación de vías de coagulación con desarrollo potencial de Coagulación Intravascular Diseminada (CID)¹⁵. Esto también está relacionado con la activación de CE y su disfunción debido a la alteración de la integridad vascular, muerte celular inducida por CE conduce a la exposición de los trombogénicos, en la membrana basal y da como resultado la activación de la Cascada de coagulación. Además, las CE activadas por IL-1 β y TNF inician la coagulación expresando P-selectina, Factor de von Willebrand y fibrinógeno, al que las plaquetas se unen¹⁶. A su vez, las CE liberan citocinas tróficas que aumentan aún más la producción de plaquetas. Las plaquetas también liberan Factor de crecimiento vascular endotelial (FCVE), que activa las CE para regular al alza la expresión de factor tisular, el principal activador de la cascada de coagulación expresada también por pericitos activados. En respuesta, el cuerpo adopta contramedidas para disolver coágulos de sangre ricos en fibrina, lo que explica por qué los altos niveles de Los productos de degradación de la fibrina (dímeros D) son predictivos de mala evolución del paciente. Como resultado de la CID y obstrucción / congestión de los pequeños capilares por células inflamatorias, también es posible la trombosis en grandes vasos sanguíneos, desarrollando isquemia del tejido pulmonar, liberando factores angiogénicos e hiperplasia potencial de CE¹⁷. Si bien la angiogénesis puede ser un mecanismo de rescate para minimizar la isquemia; Los vasos recién formados también pueden

promover la inflamación. actuando como conductos para las células inflamatorias que son atraído por las CE activadas¹⁸.

El objetivo de la ventilación mecánica invasiva (VMI) es mejorar la oxigenación y/o ventilación sin provocar daño alveolar. Al usar la ventilación mecánica invasiva, se enfatiza en evitar la hipoxemia, sin darle importancia a estrategias ventilatorias convencionales (uso de niveles altos de PEEP y altas concentraciones de oxígeno) que frecuentemente se usan para lograr presiones arteriales de oxígeno (PaO₂) altas, que generan complicaciones¹²⁻¹⁵. Esto basado en la lógica de proveer una adecuada disponibilidad de oxígeno para evitar la disfunción orgánica¹⁹. Los reportes científicos del uso de ventilación mecánica solo utilizan datos de oxigenación arterial (PaO₂, Saturación Arterial O₂, Cociente PaO₂/FiO₂, DA-aO₂) en el análisis de la respuesta a las estrategias ventilatorias utilizadas, soslayando la perfusión tisular en su análisis. La hipoxia tisular es un elemento fundamental de la fisiopatología de la enfermedad crítica. Se propone que los mecanismos de adaptación a la hipoxia tisular constan de dos fases. Una primera fase con una respuesta fisiológica ocurre de 24 a 36 horas se incrementa la disponibilidad de oxígeno. La segunda fase ocurre después 36 horas existe disminución en la demanda tisular de oxígeno²⁰. En las fases tempranas de los padecimientos de pacientes en estado crítico cuando la actividad metabólica y mitocondrial es alta, el incrementar la disponibilidad de oxígeno disminuye la mortalidad. Se ha propuesto que la reducción en la demanda metabólica puede ofrecer protección contra la hipoxia celular²¹. El paciente en estado crítico es tendiente a la reducción en el requerimiento de oxígeno, quizá con hibernación/aturdimiento celular a través de un fenómeno preconditionante. La estandarización del término de hipoxemia (deficiencia del sistema pulmonar en oxigenar hemoglobina o entrega deficiente por el sistema cardiovascular) en el paciente con síndrome de insuficiencia respiratoria aguda es un término dinámico, donde las propuestas definidas son con relación a la determinación de los siguientes valores : Presión parcial de oxígeno arterial (PaO₂) <60 mmHg y/o Oxigenación Arterial (oximetría de Pulso SaO₂) <88%, un rango de PaO₂ a FiO₂ <100. Empero, existen otros marcadores de hipoxia tisular además del PaO₂ y SaO₂ como lo son la producción sérica de lactato, saturación

venosa central de oxígeno (SvO₂), acoplando a la definición variables hidráulicas y de productos de perfusión orgánica a la definición [5], sin poder retirar invariablemente tanto de la definición como fisiopatogenia a la hipoxemia severa. En la década anterior la permisibilidad de la hipoxemia e hipoxia tisular en el contexto de mejorar la entrega por parámetros hemodinámicos (gasto cardiaco, fracción de eyección, tensión arterial media) a rangos de SaO₂ 82-88% se propuso con la finalidad de minimizar el daño por especies reactivas de oxígeno, sin embargo en análisis retrospectivos de sobrevivientes con SIRA, los niveles menores de PaO₂ (media <72mmHg) durante la ventilación mecánica estuvieron asociados con mayor incidencia de deterioro cognitivo y trastornos psiquiátricos comparados con mayores PaO₂. El metabolismo celular primordial anaerobio es condicionado por un soporte insuficiente de oxígeno, resultando en desacoplamiento de la respiración a nivel celular, metabolismo anaerobio y producción de reactantes proinflamatorios, hiperreactividad vascular, e inducción de ligandos intracelulares de muerte u apoptosis²⁵.

La refractariedad se deriva en que en algunos pacientes a pesar de la práctica de ventilación de protección con niveles moderados a altos de PEEP, los parámetros bioquímicos de hipoxemia tisular persisten. La definición de hipoxemia severa refractaria no se ha establecido con firmeza, pero todo clínico experimentado reconoce cuando está presente; tomando como referencia a propósito del presente protocolo: Hipoxemia Refractaria: PaO₂/FiO₂ ≤ 100mmHg por 12 a 24 horas sobre un PEEP >10 cmH₂O y un FiO₂ >0.5. Inhabilidad para mantener una presión platea menor a 30 cmH₂O a pesar de tener un volumen tidal de 4mL/kg de peso ideal. Desarrollo de barotrauma Índice de oxigenación mayor de 30. Marcadores Globales de hipoxemia: PaO₂, SaO₂, SvO₂, lactato, los cuales predicen pobres resultados desde lesión pulmonar evidenciado en adultos con síndrome de distrés respiratorio del adulto, el índice de oxigenación uno la severidad de la hipoxemia (PaO₂/FiO₂) con la presión media de la vía aérea en una sola variable el Índice de oxigenación = (FiO₂ x presión media de la vía aérea x 100)/PaO₂. Un índice de

oxigenación >30 se ha sugerido como indicador para modos de ventilación no convencionales. Un índice de oxigenación alto después del inicio del SIRA es un factor independiente de mortalidad²⁴.

2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.

La barrera microvascular posee un rol crítico en evitar la fuga de contenidos lumbinales (proteínas, plasma, componentes celulares, micronutrientes) y la pérdida de esta función constituye una consecuencia grave y deletérea contribuyendo al consecuente desarrollo de choque o colapso cardiovascular secundario y el Síndrome de Disfunción Orgánica Múltiple (SDOM), con el aumento importante mortalidad en los pacientes con sepsis, por lo que actualmente constituye un foco de investigación para entender **los** mecanismos de daño, reparación y regeneración como posible objetivo terapéutico a futuro. La cascada pro- inflamatoria en los pacientes con neumonía por SARS-COV-2 en los internados en la unidad de terapia intensiva, donde se mantuvieron estrategias de ventilación mecánica conservadoras con el fin de mejorar la oxigenación y evitar perpetuar el daño endotelial, limitando el aporte de fracción de oxígeno suplementario. Sin embargo, se detectaban elevaciones de los marcadores de degradación de fibrina, Dímero D en especial, precipitando la aparición de falla orgánica múltiple,

Dado a que el fenómeno inmunológico ocasionado por la neumonía por SARS-CoV-2, es una nueva afronta para la medicina moderna y un reto en el manejo de aparición de hipoxia y mejoría de dichos parámetros de entrega de oxígeno sin comprometer de manera importante las presiones ejercidas en la caja torácica (presión transpulmonar) por la ventilación mecánica, es necesario conocer la relación entre los marcadores de hipoxia tisular (PaO_2 , SaO_2 , SvO_2 , lactato, relación PaO_2/FiO_2 , e índice de oxigenación) con los niveles de daño endotelial manifestados por Dímero D y Fibrinógeno Séricos, que deriven como fenómeno principal en mortalidad por Falla orgánica múltiple.

3. JUSTIFICACION

El síndrome de insuficiencia respiratoria aguda del adulto es una entidad fisiopatogénica grave que afecta a las unidades de ventilación pulmonares, precipitado ahora por la cascada proinflamatoria del nuevo agente infeccioso viral SARS-CoV-2, incapacitando la adecuada oxigenación de la sangre y limitando su entrega a los tejidos periféricos con el subsecuente estado de hipoxia celular, desacoplamiento de fosforilación oxidativa y metabolismo anaerobio; complicando las medidas de resucitación empleadas por el equipo médico con pueden ser antibioticoterapia, apoyo de la ventilación y estrategias especializadas con el mismo, bloqueo neuromuscular, terapia hídrica, apoyo vasopresor u inotrópico, con un desenlace fatal en alrededor del 40% de los casos.

Por esto mismo surge la necesidad de conocer cuáles son los factores asociados al desarrollo de hipoxemia refractaria en los pacientes con SIRA, así como establecer las bases de un protocolo estándar de tratamiento y actuación ante este tipo de pacientes

Una identificación temprana de factores que llevan al desarrollo de hipoxemia refractaria, harán al clínico actuar de manera inmediata con un enfoque centrado a metas con mejores resultados del binomio oxigenación/perfusión periférica y utilización subsecuente del mismo, mejor desempeño de las medidas terapéuticas y limitación secundaria de complicaciones (terapias de sustitución renal, procedimientos quirúrgicos, como traqueostomía, uso prolongado de terapias de nutrición especializados, entre otros).

Por último, prioritariamente es necesario el desarrollo de un protocolo de acción con parámetros establecidos y validados en nuestra población para la prevención y detección oportuna de complicaciones fatales, como lo es el desarrollo de hipoxemia refractaria en dichos pacientes

4. HIPOTESIS

Hipótesis: En los pacientes con Neumonía viral por SARS-CoV-2, establecer la relación entre los marcadores de hipoxia tisular (PaO₂, SaO₂, SvO₂, lactato,

relación PaO₂/FiO₂, e índice de oxigenación) con los niveles de daño endotelial manifestados por Dímero D y Fibrinógeno Séricos, pueden evitar la progresión que derive en los fenómenos protrombóticos microvasculares que deriven en Falla orgánica múltiple y por lo tanto, delimitar mortalidad, impactando positivamente en los desenlaces de dichos pacientes.

5. OBJETIVOS

5.1 OBJETIVO GENERAL.

- Comparar los valores de hipoxia tisular en relación con los factores procoagulantes en los pacientes sometidos a ventilación mecánica invasiva en relación con los pacientes que requirieron terapias de soporte extracorpóreo como reflejo de Falla Orgánica Múltiple en pacientes con que ingresen a la terapia intensiva con diagnóstico de SARS-COV-2.

5.2 OBJETIVO ESPECIFICO.

- Demostrar que la disminución en los valores séricos de biomarcadores de daño endotelial se relacionan a la mejoría en los parámetros de hipoxia tisular y su reflejo en reducción en el número de días de ventilación mecánica en comparación con la estrategia guiada por oxigenación.

6.METODOLOGIA

6.1 Tipo y diseño del estudio: Retrospectivo, analítico, comparativo.

6.2 Población: Expedientes clínicos de pacientes que ingresen a la unidad de terapia intensiva central con neumonía por SARS COV-2 que requieran el uso de ventilación mecánica invasiva.

6.3 Tamaño de la muestra: Utilizamos la fórmula del cálculo de tamaño de la muestra para dos proporciones: $N = (p_1q_1 + p_2q_2) (K) / (p_1 - p_2)^2$

Sustituyendo: $N = (0.60 \times 0.40 + 0.42 \times 0.58) (6.2) / (0.60 - 0.42)^2$

Dado que la mayoría de los pacientes que ingresan a terapia intensiva requieren VMI y que el número de días promedio en VMI es de 6 días (datos del servicio) por eso utilizamos 0.60 como valor de p1. Como esperamos que en los pacientes con la estrategia de VMI guiada por valores de perfusión tisular reduzcan un 30 % el número de días en VMI, entonces tomaremos 0.42 como valor de p2, q1 y q2 son valores complementarios de los ya mencionados (p1 y p2) para completar la unidad. El valor K para una probabilidad de error α de 0.05 a una cola y para un poder del estudio de 80 % es de 6.2, por lo tanto, realizando las operaciones tenemos:

$$N = (0.24 + 0.24) (6.2) / (0.18)^2$$

$$N = (0.48) (6.2) / 0.03$$

$$N = 2.97 / 0.03$$

$$N = 99$$

$$N = 99 + 20 \% \text{ de pérdida esperada de pacientes}$$

$$N = \text{Al menos se requieren 120 pacientes por grupo para la realización del estudio.}$$

También realizamos el cálculo del tamaño de la muestra con el programa de G power para diferencia entre dos medias independientes, a una cola, con tamaño del efecto de 0.4 , con probabilidad de error α de 0.05 y un poder del estudio de 80 %, lo que nos dio un tamaño de la muestra de 78 pacientes por grupo más 20 % de pérdida esperada de pacientes nos da un tamaño total de la muestra de 85 pacientes por grupo para la realización del estudio.

Definiciones operacionales de los grupos de estudio:

Hipoxia tisular con aumento daño endotelial: Pacientes que tengan ventilación mecánica invasiva monitorización con valores habituales de oxigenación como son: Presión arterial de oxígeno (PaO₂), Saturación arterial de oxígeno (SataO₂), Cociente PaO₂/FiO₂, diferencia alveolo-arterial de oxígeno (DA-aO₂), y el reflejo en daño endotelial con Dímero D, Fibrinógeno.

Hipoxia Tisular con aumento en daño endotelial y Falla orgánica múltiple: Pacientes que tengan ventilación mecánica invasiva y que desarrollaron Falla orgánica múltiple con requerimiento terapia de soporte extracorpóreo, de indicarían una buena perfusión tisular.

6.4.1 Criterios de inclusión:

- Expedientes completos de pacientes que ingresen a la unidad de terapia intensiva central con diagnóstico de neumonía por SARS-COV 2 que requieran asistencia mecánica ventilatoria.
- Expedientes que incluyan gasometría arterial al momento del ingreso.
- Expedientes que incluyan parámetros de ventilación mecánica y marcadores de lesión endotelial.

6.4.2 Criterios de exclusión:

- Expedientes incompletos de pacientes que ingresen a la unidad de terapia intensiva central con diagnóstico de neumonía por SARS- COV-2 que requieran asistencia mecánica ventilatoria.
- Expedientes que no incluyan gasometría arterial al momento del ingreso.
- Expedientes que no incluyan parámetros de ventilación mecánica y marcadores de lesión endotelial.

6.5 Descripción de las Variables

Definición de variables:

Variable Independiente:

Criterios de Berlín (Severidad de Hipoxemia).

- Leve $200 \text{ mm de Hg} < 300 \text{ mm de Hg}$ $\text{PAO}_2/\text{FIO}_2$ con $\text{PEEP} > 5 \text{ cm H}_2\text{O}$.
- Moderado $100 \text{ mm de Hg} < 200 \text{ mm de Hg}$ con $\text{PEEP} > 5 \text{ cm H}_2\text{O}$.
- Severo $\text{PAO}_2/\text{FIO}_2 < 100 \text{ mm de Hg}$ con $\text{PEEP} > 5 \text{ cm H}_2\text{O}$.

Variables Dependientes:

- A. Variables de Oxigenación.
- B. Variables de Perfusión.
- C. Género
- D. Edad
- E. Comorbilidades

Operacionalización de Variables.

Variable	Definición Operacional	Tipo de Variable	Escala de Medición	Valores
Independiente				
Criterios de Berlín	Escala que determina severidad de hipoxemia y nivel de PEEP.	Cualitativa Ordinal	Leve	0: 200 mm de Hg < 300 mm de Hg PAO ₂ /FIO ₂ con PEEP > 5 cm H ₂ O.
			Moderado	1: 100 mm de Hg < 200 mm de Hg con PEEP >5 cm H ₂ O.
			Severo	2: < 100 mm de Hg con PEEP > 5 cm H ₂ O.
Dependiente				
Variables de Oxigenación	Configuración del Ventilador	Cualitativa Ordinal	Nivel de PEEP	0: 5- 9 cm H ₂ O
				1: 10-14 cm H ₂ O
				2: Mayor de 15 cm H ₂ O

			Concentración de FiO2	0: 40 - 59 %
				1: 60 - 79%
				2: 80 - 100%
			Presión Arterial de O2	0: 60-79 mm de Hg
				1: 80-100 mm de Hg
			Presión Arterial de CO2	0: 45 - 54 mm de Hg
				1: Mayor de 55 mm de Hg
			Cociente PaO2/FiO2	0: menor de 100 mm de Hg
				1: 101 - 149 mm de Hg
				2: Mayor de 150 mm de Hg
Variables de Lesión Endotelial / Falla Orgánica Múltiple	Determinantes de perfusión tisular.	Cualitativa Ordinal	Dimero D	0: Menor de 500 mg/dl
				1: Mayor de 500 mg/dl
			Fibrinogeno	0: Menor de 200mg/dl
				1: Mayor de 200mg/dl

				0: Menor de 5 puntos
			SOFA	1: mayor de 5-10 puntos
				2: mayor de 10 puntos
Género	Fenotipo masculino o femenino	Cualitativa Nominal	Masculino/Femenino	0: Masculino
				1: Femenino
Edad	Tiempo transcurrido en años	Cuantitativa Continua	Años	No aplica
Comorbilidades	Enfermedades y/o situación que condicione mayor riesgo de presentar complicaciones médicas: Diabetes Mellitus- Hipertensión Arterial, Enfermedad Obstructiva, Asma Bronquial, Inmunosupresión, Enfermedad Cardiovascular, Enfermedad	Cualitativa Nominal	Si/No	0: Si
				1: No

	Endocrinológica, Enfermedad Renal Crónica, Otro.			
--	---	--	--	--

6.6 Procedimiento:

Se evaluará los expedientes de pacientes con diagnóstico de neumonía por SARS-COV 2 que requieran ventilación mecánica invasiva para que se integren como parte del grupo de estudio. Se identificarán pacientes a los que se evaluará con una estrategia ventilatoria guiada por valores de perfusión y los que se manejarán con estrategia ventilatoria guiada por oxigenación. Durante la estancia en unidad de terapia intensiva en forma diaria se consignarán: la calificación de falla orgánica de Bruselas y SOFA, el puntaje de evaluación de intervenciones terapéuticas NEMS, la presencia y duración de apoyo diagnóstico y terapéutico, así como de las fallas orgánicas. Al egreso de la unidad de terapia intensiva se determinará el tiempo de estancia en el servicio, tiempo de uso de ventilación mecánica invasiva, complicaciones relacionadas al uso de ventilación mecánica invasiva (neumonía asociada a ventilación, neumotórax, atelectasia, etc.) y el estado al egreso (mejoría o defunción), para comparar estos datos entre los grupos.

6.7 Análisis estadístico:

Estadística inferencial. Se utilizará la función matemática de diferencia de medias para grupos independientes t de student (para la comparación de días de estancia en ventilación mecánica invasiva, días de uso de sedación, días de estancia en unidad de terapia intensiva, consumo de recursos entre los grupos de estudio), χ^2 (para buscar diferencias en las proporciones de mortalidad entre los grupos de estudio), regresión de Cox (para analizar si la modificación en el tiempo de los valores gasométricos de oxigenación y perfusión se relacionan con sobrevida o muerte) y regresión logística múltiple (para analizar si la estrategia ventilatoria

utilizada es un factor de riesgo independiente de mortalidad así como curvas de Kaplan-Meier).

7.CRONOGRAMA PARA LA REALIZACIÓN DEL PROTOCOLO

Mes Actividad	Octubre	Noviembre	Diciembre	Enero	Febrero
Elaboración de protocolo y documentos	x	x			
Evaluación de protocolo por el Comité de Investigación		x			
Revisión de Instrumento		x	x		
Análisis de datos			x	x	
Redacción de trabajo final				x	x

8.Aspectos éticos y de bioseguridad:

Por el tipo de estudio a realizar no se involucra la participación de pacientes por lo que no se expone a riesgo alguno.

9.Relevancia y expectativas:

En caso de confirmar nuestra Hipótesis de que la estrategia ventilatoria guiada por valores de hipoxia tisular reduce en un 40 % la incidencia de falla orgánica múltiple y requerimiento de soporte de terapias extracorpóreas , reducción en los días de estancia en unidad de terapia intensiva, el uso de sedantes, las complicaciones relacionadas a la ventilación mecánica y la mortalidad, entonces podemos proponerla como la estrategia de elección en nuestros pacientes, cambiando el hábito de guiarnos solo con valores de oxigenación.

Posteriormente intentar un estudio interinstitucional sobre el tema.

10. Recursos disponibles:

Recursos humanos. El investigador responsable (Dr. Chávez) y el investigador asociado (Dr. Espinosa), son los encargados del diseño del proyecto y de la base de datos, el análisis estadístico, la redacción del artículo y su envío a publicación. De los investigadores el Dr. Chávez será el responsable de coordinar la captura (en papel y electrónica) de la información de los pacientes incluidos en el estudio.

Recursos materiales. Formatos de captura de la información. Computadora personal. Programa Microsoft Office Word Windows 7. Programa de cómputo SPSS v. 22 (SPSS, Chicago, IL).

Recursos a solicitar. Se utilizarán los equipos de ventilación mecánica con los que cuenta el servicio de terapia intensiva y los análisis gasométricos que se realicen se llevarán a cabo como en todos los pacientes, con los reactivos y el gasómetro con el que cuenta el servicio de terapia intensiva y laboratorio. Por lo anterior no se solicitarán recursos extras.

11. Recursos financieros:

Ninguno.

12. Resultados

Estadística Descriptiva Grupos			
Casos Totales 120	Hipoxia tisular con aumento daño endotelial	Hipoxia Tisular con aumento en daño endotelial y Falla orgánica múltiple	Significancia
<u>Epidemiológicas/Demográficas/Clínicas</u>			
Edad (Años)	69.6± 13.9	66.9±13.1	-
Genero			
Hombre	33	28	0.194
Mujer	25	34	
Comorbilidad			
DM+HAS	3	3	0.793
Enfermedad Vascular Cerebral	3	1	
HAS	1		
Cardiopatía Isquémica		2	
Obesidad	1 1	2 1	
<u>Manejo/Tratamiento</u>			
Criterios de Berlin			
Si	28	22	0.507
No	30	40	
<u>Ventilación / Oxigenación</u>			
Presión Positiva al Final de la Espiración (cmH2O)	6 ± 2	7 ± 2	-
Relacion Saturacion de Oxigeno / Fraccion Inspirada de Oxigeno (mmHg)	134 ± 104	272 ± 130	<u>0.003</u>
<u>Microbiológicas/Inmunológicas</u>			
<u>Bioquímicas</u>			
Dimero D (mg/dl)	364 ±41	375 ±52	-
Fibrinógeno (mg/dl)	238 ± 105	341 ± 136	<u>0.025</u>
pH Arterial (-log[10⁻⁷])	7.31 ± 0.16	7.34± 0.12	-

Presión Arterial de Oxígeno (mmHg)	104 ± 38	66 ± 19	<u>0.004</u>
Presión Parcial Arterial de Dióxido de Carbono (mmHg)	34.3 ± 8.5	38.8 ± 12.9	-
Bicarbonato Sérico (mEq/L)	17 ± 4	19 ± 5	-
<u>Mortalidad /Severidad (Disfunción Orgánica Múltiple / Pronóstico)</u>			
SOFA (Puntaje)	9 ± 2	10 ± 2	-
Mortalidad Hospitalaria			
Si	15	12	0.089
No	4	0	

‡ **Variables Cuantitativas**, análisis por estadística paramétrica, cumpliendo un intervalo de confianza del 95%, prueba de comparación de medias por T de student a dos colas para una muestra. Resultado expresado en tabla media ± Desviación estándar.

‡ **Variables Cualitativas**, representadas en número y porcentaje tanto ordinales como nominales. Prueba de Chi cuadrada demostrada en significancia, resto sin significancia no acotada.

DM, Diabetes Mellitus tipo 2, HAS, Hipertensión Arterial Sistémica, GI, Gastrointestinal.

13. Conclusiones

Se analizaron 120 expedientes de pacientes ingresados en el periodo comprendido de Marzo a Julio del año 2020, con diagnóstico corroborado de SARS-CoV-2, donde encontramos que

en los pacientes con desarrollo de daño endotelial, es necesario la monitorización activa y dinámica de las variables relacionadas a la ventilación alveolar, diferencial entre presión arterial de oxígeno y fracción inspirada de oxígeno, puesto que el resto de las variables tanto epidemiológicas como demográficas no suponen un estado agregado de gravedad en dichos individuos. Nuestro estudio establece las pautas y bases para la monitorización activa y dinámica en base a metas diarias de seguimiento en daño endotelial de los pacientes con Síndrome de insuficiencia respiratoria aguda por SARS-CoV-2 y detección con corrección temprana de los factores de riesgo.

15. Referencias

1. Lu R, Zhao X, Li J, Niu P, Yang MS, Wu H, et al. Genomic characterization and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. *Lancet*. 2020; 395 (20):565-74.
2. Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, Wen-hua L, Ph D, Chun-quan O, et al; China Medical Treatment Expert Group for Covid-19. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N Engl J Med*. 2020; 382 (18) :1708-20.
3. Mao R, Qiu Y, He JS, Tan J, Li XH, Liang J, et al. Manifestations and prognosis of gastrointestinal and liver involvement in patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2020; 5 (7): 667-78.
4. Bein T, Grasso S, Moerer O, Quintel M, Guerin C, Deja M, Brondani A, Mehta S. The standard of care of patients with ARDS: ventilator settings and rescue therapies for refractory hypoxemia. *Intensive Care Med*. 2016; 42: 699-711.
5. Teuwen L, Geldhof V, Pasut A, Carmeliet P. COVID-19: the vasculature unleashed. *Nat Rev Immunol* [Internet]. 2019;2–4. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/s41577-020-0343-0>
6. Carrillo-Esper R, Nuñez-Bacarreza JJ, Carrillo-Cordova JR. Saturacion venosa central. Conceptos actuales. *Rev Mex Anest* 2007; 30(3):165-171.
7. Valle F, Vallet B, Mathe O, Parraguette J, Mari A, Silva S, Samii K, Fourcade O, Genestal M. Central venous-to-arterial carbón dioxide difference: an additional target for goal-directed therapy in septic shock?. *Intensive Care Med* 2008. 34:2218-2225.

8. 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): 782-93.
9. Chi-Cheng L, Tzu-Ping S, y Wen-Chien K, Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-COV-2) and coronavirus disease-2019 (COVID 19): The epidemic and the challenges. *International Journal of Antimicrobial Agents*. 2020; 55 (3): 1-9.
10. 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): 168-77.
11. Goldsmith CS, TattiK M, Ksiazek TG, Pierre ER, James AC, William WL, et al. Ultrastructural characterization of SARS coronavirus. *Emerg Infect Dis*. 2004;10(2):320-26.
12. Lam TT, Jia N, Zhang YW, Ho-Him SM, Jiang JF, Zhu HC, et al. Identifying SARS-CoV-2-related coronaviruses in Malayan pangolins. *Nature*. 2020; 583 (9): 282-85.
13. Levi M, Thachil J, Iba T, Levy JH. Coagulation abnormalities and thrombosis in patients with COVID-19. *Lancet Haematol*. 2020; 7 (6): 438-40.
14. Sasoan CSH, Mahutte K, Light R. Ventilator modes: Old and New. *Crit Care Clin* 1990; 6 (3): 605-34.
15. Pham T, Brochard LJ, y Slutsky AS. Mechanical Ventilation: State of the art. *Mayo Clin Proc*. 2017; 92 (9): 1382-1400.

16. Pinsky MR. The effects of mechanical ventilation on the cardiovascular system. *Crit Care Clin.* 1990; 6 (3): 663-78.
17. MacIntyre N. Oxygen: Providing too much of a good thing?. *Crit Care Med.* 2016; 44 (3): 641.
18. Cavalcanti A.B. Effect of lung recruitment and titrated positive end expiratory pressure (PEEP) vs low PEEP on mortality in patients with Acute Respiratory Distress Syndrome. *JAMA.* 2017; 318 (14): 1335-45.
19. He H-W. y Liu D-W. Permissive hypoxemia/conservative oxygen strategy: Dr Jekyll or Mr. Hyde?. *J Thorac Dis.* 2016; 8 (5) :748-50.
20. Thompson L, Paton J. Oxygen toxicity. *Paediatric Respiratory Reviews* 2014; 15 (1): 120-3.
21. Kern JW, Shoemaker WC. Meta-analysis of hemodynamic optimization in high-risk patients. *Crit Care Med* 2002; 30 (8):1686-92.
22. Hochachka PW, Buck LT, Doll CJ, Land SC. Unifying theory of hypoxia tolerance: molecular/metabolic defense and rescue mechanism for surviving oxygen lack. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1996; 93 (18); 9493-98
23. Brealey D, Singer M. Mitochondrial dysfunction in sepsis. *Curr Infect Dis Rep.* 2003; 5 (5): 365-71.
24. Grocott M, Montgomery H, Vercueil A. High-altitude physiology and pathophysiology: implications and relevance for the intensive care medicine. *Crit Care* 2007;11 (1):203.

25. Asfar P, Singer M, Radermacher P. Understanding the benefits and harms of oxygen therapy. *Intensive Care Med* 2015; 41 (6):1118-21.