



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO**

**FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE POSGRADO**

**HOSPITAL REGIONAL DE ALTA ESPECIALIDAD DE
IXTAPALUCA**

MORTALIDAD CON USO DE ÓXIDO NÍTRICO INHALADO EN
SÍNDROME DE DISTRÉS RESPIRATORIO AGUDO MODERADO-
SEVERO POR COVID-19. DEL HOSPITAL REGIONAL DE ALTA
ESPECIALIDAD DE IXTAPALUCA EN EL PERIODO. FEBRERO
2020 – ENERO 2022.

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:

MEDICO ESPECIALISTA EN MEDICINA

CRITICA

P R E S E N T A:

DR. FELICIANO ANAYA RODRIGUEZ

Facultad de Medicina



**DIRECTOR DE TESIS:
DRA. MONICA SIERRA MARTINEZ
DR. ALFREDO ARELLANO RAMIREZ**

IXTAPALUCA, ESTADO DE MÉXICO, 2023.



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.



HOSPITAL REGIONAL
ALTA ESPECIALIDAD
IXTAPALUCA



AUTORIZACIONES

Dr. Gustavo Acosta Altamirano
Directo de Planeación, Enseñanza e Investigación.

Dr. Pedro Curi Curi
Responsable de la Unidad de Posgrado.

Dr. Omar Esteban Valencia Ledezma
Responsable de la Subdirector de Investigación

Dr. Alfredo Arellano Ramirez
Profesor Titular de la Especialidad de Medicina Critica

Dr. Oscar Ramirez Aquino
Asesor Clínico.

Dra. Monica Sierra Martinez
Asesora Metodológica.



Índice

Resumen	3
Introducción	7
Antecedentes	8
Epidemiología	9
Historia	10
Características y transmisión	10
Biología oxido nítrico	15
Evidencia actual	15
Definición operacional	16
Cuadro clínico	17
Diagnostico	18
Tratamiento	19
Terapia específica	20
Uso médico de oxido nítrico	20
Mortalidad	25
Planteamiento del problema	27
Justificación	28
Pregunta de investigación	29
Objetivos	30
Metodología	31
Bioética	33
Variables	42
Resultados	47
Conclusiones	49
Bibliografía	50
Anexos	55



RESUMEN

El síndrome de distrés respiratorio agudo (SDRA) se define por hipoxemia ($\text{PaO}_2/\text{Fio}_2 < 300$ mmHg), así también presencia de infiltrados pulmonares bilaterales no de causa cardiaca o edema hidrostático. Secundario a alteración de la relación ventilación perfusión.

A pesar del tiempo en el manejo de los pacientes con SDRA, su mortalidad es alta. Desde la ventilación pulmonar protectora, múltiples estrategias se han estudiado para corregir la hipoxemia, su principal beneficio es la oxigenación arterial, muy poca evidencia de beneficio a la supervivencia.

Desde el descubrimiento del óxido nítrico (NO) a nivel vascular, siendo usado a nivel pulmonar de forma inhalada en el SDRA por efectos de vasodilatación pulmonar selectiva a nivel alveolar. Tiene efecto en mejoría de oxigenación arterial, aunque faltan mayores estudios como beneficio en la supervivencia o ventilación mecánica.

Los Orthocoronavirus, comúnmente conocidos como coronavirus, representan una subfamilia de virus ARN monocatenario positivos perteneciente a la familia Coronaviridae. Los coronavirus representan una familia extensa de virus que puede ocasionar enfermedades tanto en animales como en humanos; El coronavirus que se ha descubierto más recientemente causa la enfermedad por coronavirus (COVID-19).

COVID-19 era desconocida antes de que estallara el brote en Wuhan (China) en diciembre de 2019. Actualmente, la COVID-19 es una pandemia que afecta a muchos países de todo el mundo. Durante toda esta pandemia ha desarrollado múltiples complicaciones por su compleja fisiopatología, lo que ha ocasionado alta morbi-mortalidad a nivel mundial, convirtiéndose en un problema de salud pública a nivel mundial. Actualmente sin contar con un vacuna o manejo específico para la enfermedad, a nivel mundial su mortalidad es alta.



HOSPITAL REGIONAL
ALTA ESPECIALIDAD
IXTAPALUCA



En México, el Departamento de Salud Pública se detalla que la letalidad es mayor en hombres que en mujeres, 70 % mayor riesgo de mortalidad. También aumenta con la edad. A partir de los 50 años en hombres > 16 %, a partir de los 70 años > 40 % y conforme mayor edad mayor mortalidad.

La tasa de letalidad de los pacientes Covid-19 en el Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS) es del 18.6%, mientras que en el Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado (ISSSTE) 16.6%. En contraste, en instituciones privadas ese indicador es de 4.4%. En México 85% de las personas que fallecieron por Covid-19 en hospitales, murieron en instituciones públicas, destacadamente en dos grupos de instituciones: el Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS) y en los hospitales de las secretarías de Salud, sean estatales o federales.

El objetivo es la evaluación clínica del papel del óxido nítrico en el SDRA por COVID 19, usando la evidencia actual disponible, así como recomendaciones actuales de su uso. Valorar mejoría clínica, a nivel de gases, y supervivencia y días de ventilación mecánica.



ABSTRACT

Acute respiratory distress syndrome (ARDS) is caused by hypoxemia ($\text{PaO}_2/\text{Fio}_2 < 300$ mmHg), as well as the presence of bilateral pulmonary infiltrates not of cardiac origin or hydrostatic edema. Secondary to alteration of the ventilation perfusion ratio.

Despite the time in the management of patients with ARDS, its mortality is high. Since protective pulmonary ventilation, multiple strategies have been studied to correct hypoxemia, its main benefit is arterial oxygenation, very little evidence of survival benefit.

Since the discovery of nitric oxide (NO) at the vascular level, being used at the pulmonary level in an inhaled form in ARDS due to the effects of selective pulmonary vasodilation at the alveolar level. It has an effect on improving arterial oxygenation, although more studies are needed as to its benefit in survival or mechanical ventilation.

The coronavirus is an extensive family of viruses that can cause disease in both animals and humans; in humans it is known to cause respiratory infections from the common cold to more severe illness. The most recently discovered coronavirus causes the coronavirus disease COVID-19.

COVID-19 is the most recently discovered infectious disease caused by the coronavirus. The virus and disease were unknown prior to the outbreak in Wuhan, China, in December 2019. Currently COVID-19 is a pandemic affecting many countries around the world.

Throughout this pandemic, it has developed multiple complications due to its complex pathophysiology, which has caused high morbidity and mortality worldwide, becoming a public health problem worldwide. Currently, without having a vaccine or specific management for the disease, its mortality is high worldwide.



HOSPITAL REGIONAL
ALTA ESPECIALIDAD
IXTAPALUCA



Globally, the top ten countries with the highest fatality are after Mexico, Italy, Egypt, Iran, China, United Kingdom, Tanzania, Indonesia, Vietnam and Brazil

In Mexico, the Department of Public Health details that fatality is higher in men than in women, 70% higher risk of mortality. It also increases with age. From the age of 50 in men > 16%, from the age of 70 > 40% and the higher the age, the higher the mortality.

The fatality rate of Covid-19 patients in the Mexican Institute of Social Security (IMSS) is 18.6%, while in the Institute of Social Security and Services of State Workers (ISSSTE) 16.6%. In contrast, in private institutions this indicator is 4.4%. In Mexico, 85% of the people who died from Covid-19 in hospitals died in public institutions, notably in two groups of institutions: the Mexican Institute of Social Security (IMSS) and in the hospitals of the health secretariats, whether state or federal.

INTRODUCCIÓN

La enfermedad por coronavirus (COVID-19) se comunicó por primera vez en diciembre 2019 en China, extendiéndose posteriormente por todo el mundo. La COVID-19. Representando una enfermedad sin tratamiento farmacológico específico, fisiopatología compleja, mecanismos de transmisión y letalidad poco conocidos. Lo anterior ha provocado serias dificultades para poder establecer una adecuada intervención sanitaria, a nivel mundial. Además de estas dificultades, se agregan los aspectos económicos, sociales, demográficos y la capacidad de cada sistema de salud para ofrecer atención médica a la población. Agregándose, que una gran parte de infectados ameritan asistencia médica, incluyendo hospitalización; la COVID-19 representa un golpe duro al sistema de salud, con gran impacto a nivel económico para su sustentabilidad.

Los datos epidemiológicos de la COVID-19 se han dado a conocer paralelamente al desarrollo de la misma, por lo que los datos acerca de su incidencia, mortalidad, etc., son heterogéneos, con diferencia entre países y regiones. De acuerdo a datos publicados por la Organización Mundial de la Salud (OMS), las Américas son la segunda región con mayor crecimiento de nuevos casos y de muertes por COVID-19. La asimetría de infraestructura médica y sanitaria en México, son grandes dificultades para la atención de casos, lo que resulta en elevada mortalidad por COVID-19.

Por tal motivo el SDRA a pesar de los avances, su mortalidad sigue siendo alta. Esto lleva a la búsqueda y aplicación de nuevos tratamiento como son el Oxido nítrico deben ser considerados como terapéutica en esta patología. El NO es un vasodilatador pulmonar, disminuye la presión arterial pulmonar, mejorando la ventilación – perfusión. Con efecto en GMP cíclico, con relajación de musculo liso. Al ser inhalado se difunde al musculo liso, y en el torrente sanguíneo se inactiva. Convirtiéndose en metahemoglobina y nitratos. Por tal motivo efecto no produce hipotensión sistémica, y el efecto se limita a circulación pulmonar.



ANTECEDENTES

Cronología de la pandemia por COVID-19

A finales del 2019 surge un nuevo coronavirus designado como coronavirus tipo 2 del síndrome respiratorio agudo grave (SARS-CoV-2), en la población de Wuhan, China. El SARS-CoV-2 representa el tercer coronavirus que pone en riesgo a la población humana, en las últimas dos décadas. ¹ COVID-19 representa un grave problema de salud debido a su alta morbi-mortalidad. ²

En enero del 2020, en Wuhan, se realizó por primera vez el diagnóstico de COVID-19 por medio de un ensayo de reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa inversa (RT-PCR), que fue desarrollado por el Centro Chino para el Control y Prevención de Enfermedades. ²

En febrero del 2020, la secretaría de salud reportó el primer caso de COVID-19 en México, que se trataba de un masculino de 35 años, originario y residente de la ciudad de México. El primer caso de defunción por COVID-19 se presentó el 18 de marzo, tratándose de un paciente con antecedentes patológicos de Diabetes Mellitus 2 (DM2) e Hipertensión Arterial Sistémica (HAS). A partir de este punto, el Consejo de Salubridad General catalogó a la COVID-19 como enfermedad grave, lo que llevaría a que el 30 de marzo, se decretará como emergencia sanitaria. ⁵

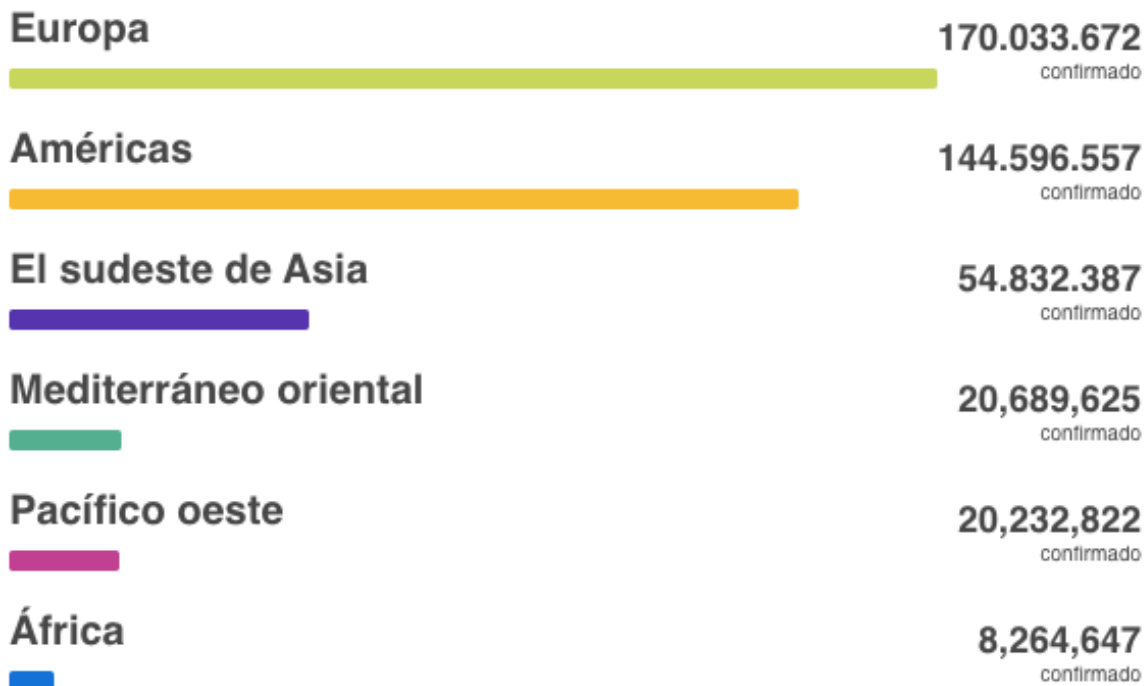
A partir del 11 de marzo del 2020, la OMS emite el comunicado de la pandemia ocasionada por SARS-CoV-2. La pandemia se define como un evento dinámico que requerirá un desarrollo de estrategia constante y resolución de problemas durante ella. ³⁻⁴ Posteriormente, en México, el 24 de marzo se anuncia que inicia el periodo de transmisión comunitaria, de acuerdo con lo establecido por la OMS.



Epidemiología

A nivel mundial, hasta el mes de febrero del 2022, se han reportado más de 400,000,000 de casos confirmados y más de 5,000,000 defunciones, con una tasa de letalidad global del > 5.0 %. ⁵ (figura 1- 2)

Casos Confirmado a Nivel Mundial



Fuente: Organización Mundial de la Salud

Los datos pueden estar incompletos para el día o la semana actual.

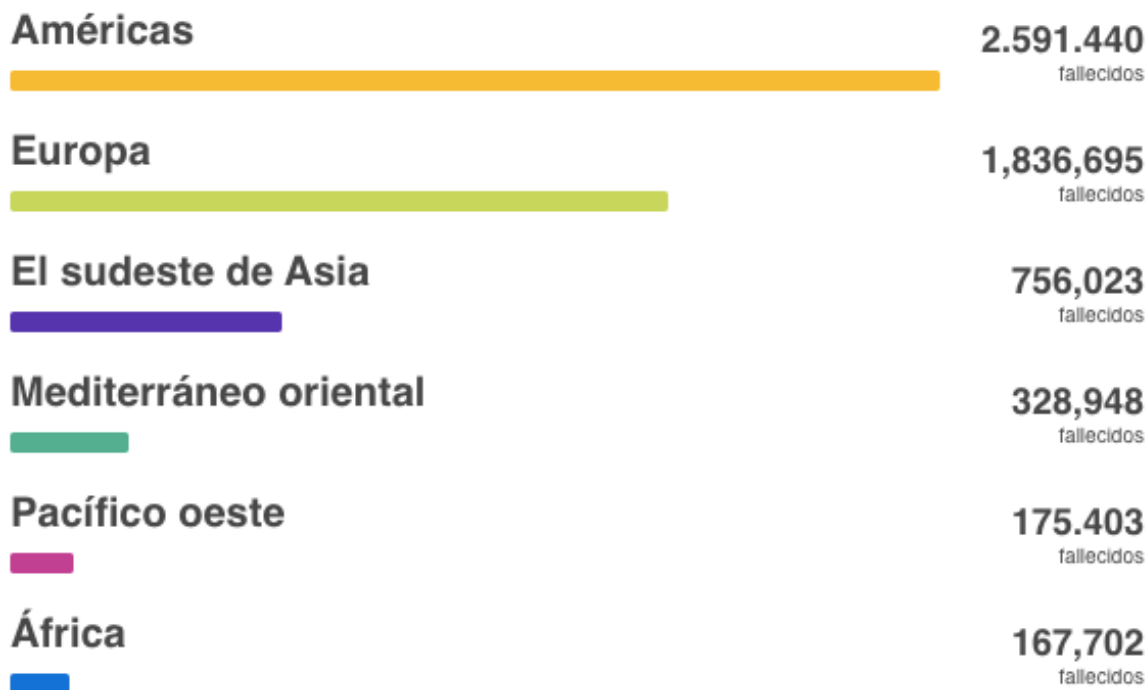
Figura 1.

Grafica de casos confirmados a nivel mundial desde su inicio hasta febrero 2022.

Fuente:<https://covid19.who.int/>



Reporte de Fallecimiento a Nivel Mundial



Fuente: Organización Mundial de la Salud

Los datos pueden estar incompletos para el día o la semana actual.

Figura 2. Reporte de defunciones a nivel mundial por COVID-19 hasta febrero 2022.

Fuente: <https://covid19.who.int/>

En México, el escenario es aún peor. Desde el 27 de febrero del 2020 que se confirmó el primer caso de COVID-19 en México, hasta el 8 de febrero de 2022, ha habido 5.344.840 casos confirmados de COVID-19 con 314.128 muertes, informados a la OMS. A 11 de febrero de 2022 se han administrado un total de 170.713.604 dosis de vacunas.⁵

La relación entre la presencia de comorbilidades y el riesgo de complicaciones en los pacientes con COVID-19 está bien descrito. Las comorbilidades con mayor incidencia en pacientes fallecidos por COVID-19 incluyen; HAS (>40%), DM2 (40 %), obesidad (30%), tabaquismo (<10 %) y EPOC (7 %). Otras comorbilidades que se presentaron en menor porcentaje, pero no menos importante; insuficiencia renal crónica (IRC), enfermedad cardiovascular, asma e inmunosupresión. Algunos pacientes inclusive presentaban varias comorbilidades a la vez, lo que los hacía más propensos a sufrir la presentación grave de COVID-19.⁶

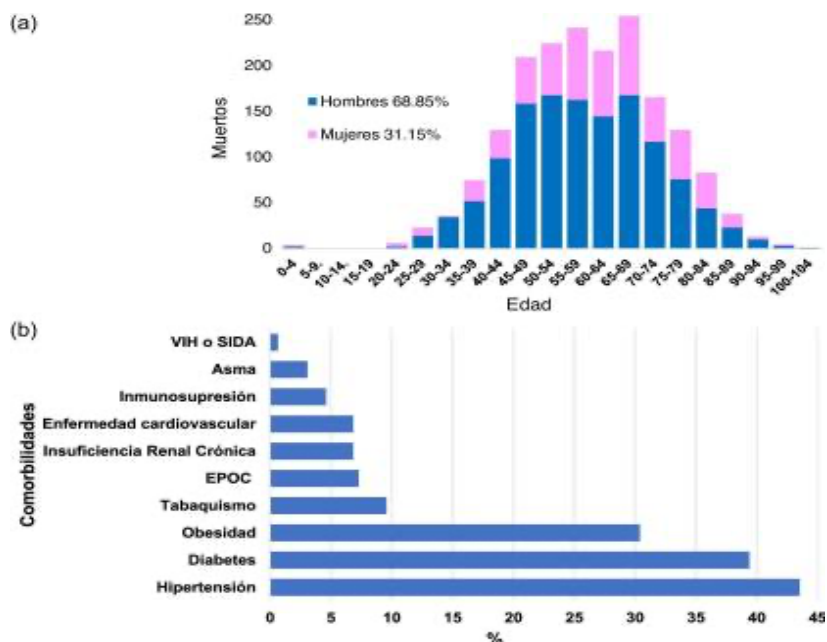


Figura 3.

a) Distribución por edad y sexo de decesos por COVID-19 en México

b) Comorbilidades presentadas en las personas fallecidas por COVID-19 en México.

Fuente: <https://doi.org/10.1016/j.rce.2020.05.007>



HOSPITAL REGIONAL
ALTA ESPECIALIDAD
IXTAPALUCA



Durante la pandemia, puede considerarse el uso de óxido nítrico como una terapia coadyuvante para el manejo de SDRA, todo con el fin de mejorar la oxigenación y la relación PO_2/FiO_2 en estos pacientes. Con el fin de mejorar el pronóstico de nuestros pacientes, y disminuir mortalidad.

El uso de NO durante la patología de SDRA por COVID-19, en una terapia alternativa, que puede mejorar el pronóstico de mortalidad, no se cuenta con bibliografía nacional sobre su uso en México y beneficios o contras.



Historia y evidencia actual de Óxido nítrico

A partir de 1980 se inicia la estimulación de receptores endotelinas, ocasionan producción de sustancia que a nivel de células del musculo liso vascular, ocasionando vasodilatación, con el nombre de factor relajante derivado del endotelio. A partir de 1987, se da el nombre de Óxido nítrico; siendo premiados los autores con el premio Nobel en 1998.^{7,8}

Su uso inicial fue a nivel de estudios con animales y posterior en humanos en patología con hipertensión pulmonar, posterior su uso de pacientes con SDRA.^{9,10} Rossaint en 1993, iniciaron el uso de NO en paciente con SDRA, con efecto vasodilatador, mejor relación ventilación/perfusión, reduciendo cortocircuito intrapulmonar, mejorado la oxigenación, así como función ventricular derecha, sin repercusión en hemodinamia, con dosis entre 20 y 40 ppm.^{9,10} Durante todo este tiempo se han evaluado su uso mediante curvas de dosis respuesta, mostrando una mejora en oxigenación, y reducción en el uso de membrana extracorpórea, sin encontrar diferencias en duración de ventilación mecánica.^{11,12}

El óxido nítrico se sigue usando en paciente críticos con SDRA, no de forma rutinaria, pero siendo aplicado en terapia de rescate en hipoxia refractaria severa.

Características, transmisión y contagio.

El SARS-CoV-2 es un virus de ácido ribonucleico (ARN), esférico o pleomorfo, con diámetro de 80-120 nm. Está constituido por trímeros de glicoproteína viral S (Spike), con una envoltura por glicoproteína de membrana (M). Internamente, cuenta con una partícula viral conocida como nucleoproteína (N), la cual se une al ARN viral protegiéndolo de su degradación.^{13,14} Existen múltiples teorías sobre el posible origen del virus, sin embargo, hasta el momento ninguna ha sido confirmada. Existen reportes que indican una alta similitud con el coronavirus del murciélago (96%), siendo este animal, el reservorio primario.¹⁵



La principal forma de transmisión del SARS-CoV-2 es de persona a persona a través de gotitas respiratorias, que son liberadas cuando una persona infectada tose o estornuda. Se ha demostrado que la probabilidad de transmisión disminuye si la persona está más de 2 metros de separación.^{11,12} Además, la persistencia de SARS-CoV-2, en materiales como son el cartón, el plástico y el acero, representa una vía adicional de transmisión.^{7,8} Adicionalmente se ha documentado material del SARS-CoV-2 en sangre y heces, sin embargo, no se ha logrado comprobar la transmisión vía fecal-oral.

Uno de los mecanismos más probables de propagación del virus es a través de las personas pre sintomáticas; se ha descrito que estos pacientes son contagiosos hasta 3 días antes del inicio de los síntomas. Este tipo de pacientes presenta niveles virales nasofaríngeos elevados, lo cuales disminuyen durante el transcurso de la enfermedad. Hasta el momento, no se tiene información clara sobre la eliminación y tiempo del virus en el organismo. Sin embargo, se ha propuesto que los pacientes con enfermedades graves pueden tardan mayor tiempo en eliminar el virus. El numero promedio de casos nuevos que puede generar un caso durante su periodo infeccioso, es de 2 a 4 personas, propagándose de esta manera, rápidamente entre la población.^{16,17}

El SARS-CoV-2 puede infectar a personas de todas las edades, sin embargo, las personas mayores, con alguna comorbilidad son más vulnerables. La información del Centro Chino para el Control y Prevención de la Enfermedades reporta de 1 a 2 casos en hombres por cada mujer.¹⁸ En los niños, la transmisión del virus se establece a través del contacto con la madre infectada, quienes presentan menor severidad y tasa de mortalidad.¹⁹

El periodo de incubación promedio es de aproximadamente 4-5 días, sin embargo, el 95 % de las personas presentan síntomas durante los primeros 11.5 días después de la infección.²⁰



Biología del óxido nítrico

NO es el monóxido de nitrógeno. A nivel atmosférico es un gas que se produce en combustión, siendo considerada como toxico hasta su efecto como regulador fisiológico.

El NO es sintetizado en el endotelio vascular a partir del aminoácido L-arginina por oxido nítrico sintetasa, siendo identificadas en múltiples células, así como endotelio vascular.²¹ Es una molécula de tiempo de vida media corta de 3-5 segundos, lipofílica, capaz de atravesar membrana. Al administrarse por vía inhalatoria, atraviesa barrera, entra a músculo liso, estimula el GMPc, ocasionando relajación de la musculatura, y vasodilatación.^{21,22}

A su ingreso a la luz del vaso, tiene afinidad con hemoglobina y desaparece su acción, formando metahemoglobina. El NO solo tiene efecto en regiones con adecuada ventilación, ocasionando vasodilatación pulmonar, sin efecto sistémico. Teniendo otros efectos como son formar molécula tóxica (dióxido de nitrógeno), reacciones a nivel de proteínas con efectos vasodilatadores y extrapulmonares.^{21,22,23}

Se han encontrado efectos proinflamatorios y antiinflamatorios, aun en estudio, así también efectos como broncodilatador, en menor efecto que un agonista beta-2.^{21,22,23,24}

Evidencia actual

A nivel de oxigenación el NO no tiene efecto en pronóstico a nivel de supervivencia. Existen estudios pequeños con poca evidencia, aun en busca de mejores resultados.²³

Una de las limitaciones es no hacer una diferencia adecuada entre SDRA moderado y severo, sin adecuados resultados clínicos.^{25,26} Actualmente existen múltiples estudios sobre la severidad del SDRA, con los resultados al aplicar el NO sin reducción de la mortalidad, en los diferentes estudios que se realizaron.



Otro de los problemas ha sido la falta de homogeneidad de los pacientes, debido a una mala clasificación del SDRA, una falta de homogeneidad en inicio de tratamiento, así como métodos de administración y dosis en cada paciente.²⁶

Actualmente la estrategia de ventilación protectora, influye significativamente en la progresión de la enfermedad, las pequeñas mejoras en la oxigenación debido al NO pueden ser enmascaradas con efecto dados por ventilación no protectora, que fue usada en la mayoría de los ensayos. Se puede concluir que con ventilación protectora más NO los resultados podrías ser más positivos y mejorar pronóstico.^{27,28}

Debemos recordad que la mortalidad en el SDRA está dada por sus complicaciones como son sepsis, disfunción multiorgánica, y no la hipoxemia.²⁹ En múltiples estudios se siguen estudiando los efectos a largo plazo, como morbilidad y calidad de vida, pero simplemente la mejoría de oxigenación, puede justificar su uso en el SDRA severo con hipoxia.²⁸

Definición operacional:

Caso sospechoso: Persona de cualquier edad que en los últimos 10 días haya presentado al menos uno de los siguientes signos y síntomas mayores: tos, fiebre, disnea (datos gravedad) o cefalea*. ^{30, 31, 32}

Acompañado de al menos uno de los siguientes signos o síntomas menores:

- Mialgias
- Artralgias
- Odinofagia
- Escalofríos
- Dolor torácico
- Rinorrea
- Anosmia
- Disgeneusia
- Conjuntivitis



Caso confirmado: Persona que cumpla con la definición operacional de caso sospechoso y que cuente con diagnósticos por el Instituto Nacional de Diagnóstico y Referencia Epidemiológicos (InDre).³⁰

Casos activos

Los casos activos son todos aquellos positivos a SARS-CoV-2 con fecha de inicio de síntomas en los últimos 14 días. Las defunciones de casos activos se consideran parte de los casos activos, porque, desde una perspectiva poblacional, contribuyeron a la transmisión del virus.³²

Casos recuperados

Los casos recuperados son todos aquellos positivos a SARS-CoV-2 no hospitalizados, con fecha de inicio de síntomas con más de 14 días y sin fecha de defunción.³²

Cuadro clínico

La sintomatología de COVID-19 es amplia, incluye manifestaciones en varios sistemas.³³ los principales síntomas incluyen fiebre, tos, disnea, mialgias, artralgias, confusión, cefalea, odinofagia, rinorrea, diarrea, náuseas y emesis, por orden de frecuencia.^{34,35} Además, se ha relacionado la COVID-19 con la presencia de anosmia y ageusia.³⁶ 26 En los casos con COVID-19 grave se observó la exacerbación del cuadro a los 5-8 días del inicio de la sintomatología; sugiriendo empeoramiento de la enfermedad.³⁷

Por examen de imagenología, un 75 % de los pacientes con COVID-19 grave presentaron neumonía bilateral, > 10 % mostro moteado múltiple y opacidad en vidrio esmerilados y el 1 % tenía neumotórax. De acuerdo con su evolución desarrollaron síndrome de dificultad respiratoria aguda, con múltiples complicaciones a corto plazo, con falla orgánica múltiple y muerte.³⁵



Los cambios en paraclínicos de pacientes ingresados en servicios de hospitalización se incluyen linfopenia, niveles elevados de dímero D, lactato deshidrogenasa, proteína C reactiva, ferritina. Así también durante la evolución de estos pacientes se han reportado incrementos en los niveles de protrombina, elevación de enzimas hepáticas y elevación de interleucina-6. La modificación de los parámetros de laboratorio al parecer está relacionada con el tiempo de evolución y complicaciones de los pacientes infectados por SARS-CoV-2.

36, 37, 38, 39

Diagnóstico

La confirmación de infección por SARS-CoV-2 se establece mediante RT-PCR en muestras de hisopado faríngeo.⁴⁰ El estudio de RT-PCR se realiza para detección de secuencia del genoma viral para confirmar la positividad para SARS-CoV-2 al detectar secuencias del ARN polimerasa viral y de la nucleoproteína.⁴¹ La sensibilidad y la especificidad de esta prueba es alta, 80% y 99% respectivamente, sin embargo, pueden ocurrir falsos negativos.⁴² El Centro para el Control y Prevención de las Enfermedades (CDC) recomiendan realizar frotis nasofaríngeo, preferiblemente, y orofaríngeo, si se desea. Así también otras muestras que se recolectan son: extracción de ARN, material respiratorio, suero para pruebas serológicas.⁴⁰ Además se ha observado que con pasar del tiempo a partir del inicio de los síntomas la probabilidad de detectar partículas virales en muestras respiratorias disminuye progresivamente, en especial después del día 10.⁴² En un estudio realizado por Lei-Liu et al., se demostró que el rendimiento diagnóstico de la RT-PCR disminuye progresivamente a tal punto que las pruebas serológicas tuvieron una mayor frecuencia de positividad en comparación a la prueba molecular principalmente después del día 10 de síntomas (81% vs 64%).⁴²



Tratamiento

Los pacientes con enfermedad leve en general se recuperan en su domicilio, con medidas de higiene, así como asilamiento con pautas establecidas. Siendo útil el uso de pulsioxímetro en personas con alto riesgo de complicaciones para medición de saturación de oxígeno. ⁴¹

Los pacientes con enfermedad moderada o grave ameritan ingreso hospitalario. Hasta el momento no se cuenta con tratamientos específicos aprobados para SARS-CoV-2. Entre los fármacos que se han recomendado para el tratamiento de COVID-19 se incluyen hidroxicloroquina, azitromicina, remdisivir, lopinavir/ritonavir, interferón beta, tocilizumab sin contar con evidencia o resultados favorables en la mortalidad del paciente. ⁴³

Así también se debe realizar una evaluación del paciente hospitalizado para identificar enfermedad grave, falla orgánica múltiple u otras comorbilidades que puedan ocasionar complicaciones agudas. De esta manera el tratamiento de pacientes con COVID-19 es amplio e incluye fármacos de los siguientes grupos de medicamentos:

Antibióticos; Se ha resaltado la importancia del tratamiento antibiótico para infecciones agregadas o neumonías de origen bacteriano. ^{44,45}

Prevención y manejo del trombo embolismo venoso; se favorece la profilaxis con heparinas de bajo peso molecular a pacientes hospitalizados, ya que múltiples estudios sugieren altas complicaciones tromboembolicas. ^{44,45}

Uso de analgésico no esteroides: existen escasos datos sobre los riesgos en su uso, se utiliza paracetamol como agente antipirético recomendado, si es necesario el uso de otro analgésico es a dosis bajas. ^{44,45}

Medicamentos nebulizados: no se recomienda por el riesgo de aerosolización de SARS-CoV-2, por lo que deben administrarse de forma recomendada con spray presurizado. ^{44,45}



Terapia específica COVID-19

Dexametasona: Existe evidencia en un ensayo que sugiere la utilidad de la dosis de 6 miligramos durante 10 días en pacientes que ameritan oxígeno. En caso de no contar con dexametasona se puede usar su equivalente con otros glucocorticoides, aunque su evidencia no está comprobada. Se corroboró disminución de mortalidad en pacientes hospitalizados que ameritaron oxígeno suplementario. ⁴⁶

Remdisivir: Es un análogo nucleótido, que tiene actividad contra COVID-19 en síndrome respiratorio agudo severo. La dosis sugerida es de 200 miligramos intravenosa el primer día continuando con 100 miligramos cada 24 horas por 10 días. Sin embargo, en múltiples ensayos no se encontró diferencia significativa en la mortalidad del paciente grave. ^{47,48}

Inhibidores IL-6: La respuesta inflamatoria esta elevada, asociada a paciente crítico, con alta mortalidad. La inhibición de esta vía cuenta con la hipótesis de prevenir la progresión de la enfermedad. Tocilizumab siendo un inhibidor de IL-6 se ha usado en múltiples ensayos. Se ha asocia a disminución de riesgo de ventilación mecánica; pero con mayor riesgo de infecciones secundarias, con complicaciones de la misma. ^{49,50}

Otros: Lopinavir/Ritonavir, es un inhibidor de la proteasa, que se utiliza para pacientes con infección por VIH, presentando actividad *in vitro* contra el SARS-CoV-2. Sin embargo, parece tener un papel mínimo o nulo en manejo de paciente hospitalizado. ⁵¹

A pesar de los avances tecnológicos durante la última pandemia de la influenza, no se cuenta con tratamientos específicos que ofrezcan beneficio significativo para el tratamiento de COVID-19. Por lo tanto, la cuarentena, el aislamiento y el distanciamiento social representan las recomendaciones con probada eficacia

Uso médico actual de Oxido Nítrico

Dentro de las indicaciones aprobadas a nivel internacional, España tiene aplicación clínica en el tratamiento de neonatos de más de 34 semanas de gestación, con insuficiencia respiratoria hipóxica más hipertensión pulmonar, así también en tratamiento de hipertensión pulmonar en cirugía cardíaca. ⁵²



No existe una indicación aprobada para el uso de óxido nítrico en paciente en SDRA, en múltiples estudios se ha aplicado en caso de hipoxemia refractaria, así también durante la pandemia de influenza A H1N1, antes del uso de ECMO, en países como Canadá, España, Latinoamérica.⁵³

Por lo anterior y descrito previamente, el óxido nítrico inhalado sería un buen medicamento como alternativa terapéutica en pacientes con SDRA que presentan una hipoxemia refractaria severa.

Sinergia en tratamiento y dosis

El óxido nítrico mejora la relación V/Q en regiones pulmonares, así que maniobras de apertura alveolos atelectasicos, mejora un efecto sinérgico en la PaO₂.^{54,43} dentro de la forma de apertura de alveolos encontramos el uso de PEEP adecuados, ventilación en posición prono con el fin de una ventilación protectora.^{54,55}

Al no tener una adecuada evaluación por estudio previos con una muestra pequeña en SDRA, el evitar atelectasias, con el fin de mejorar el intercambio gaseoso, vasodilatación pulmonar selectiva, todo esto con una mayor apertura de alveolos con el uso de NO.

Se debe aclarar que, con el uso de glucocorticoides, varios estudios han descrito que la condición de sepsis no modifica la respuesta de NO en la relación PaO₂/Fio₂, el uso de vasopresores no influye el efecto.⁵⁵

La dosis descrita en pacientes con hipertensión pulmonar se recomienda 20 ppm de gas inhalado, siendo aumentada hasta 40 ppm como dosis máxima.³⁸ A lo que respecta en el SDRA no existe una dosis estándar, se ha descrito en la literatura de acuerdo a respuesta en la oxigenación, tras la administración de diferentes dosis de NO. Los resultados observados



en SDRA son aumento de la oxigenación y disminución de la presión arterial pulmonar, varían mucho entre la dosis, tiempo de uso. ^{56,57,58,59,60}

Se describe en bibliografía que la mejor oxigenación esta entre dosis de 0.1 a 0.2 ppm, también así dosis menores de 20 ppm. ^{59,61,54} Otros mencionan empeoramiento con dosis mayores de 20 ppm.^{57,59,60} 52, 20, 31 se encuentra los pacientes no respondedores a NO que a pesar de uso del mismo no incrementan la oxigenación de forma relevante.⁶⁰

Algo que no está establecido son lo parámetros que se deben considerar como respuesta favorable a la aplicación NO, dentro de las variables que se mencionan son un descenso de requerimiento de Fio2 del 15 %, aumento de PaO2 > 10 – 20 %, incremento de PaO2/Fio2 20 %. 62,22 14,3, 13, 33. Todas estas mejoras puede ser tan rápidas, por el comienzo de acción, a partir de la primera hora de terapia, justificando continuar manejo.⁶³

Actualmente no existe una dosis optima establecida, en el manejo del paciente con SDRA existen variables entre dosis de 1.5 a 80 ppm, múltiples ensayos siguen variando, sin evaluar el efecto en la mortalidad hospitalaria. ⁵⁹

Metahemoglobina

La dosis de oxido nítrico es segura, evitando así toxicidad por metahemoglobinemia. No existe datos directos por toxicidad directa, ni efectos secundarios relevantes. Sin embargo, debe ser administrado de forma segura, adecuada tecnica. ^{64,65}

Se ha observado elevación con dosis alta de oxido nítrico 40-80 ppm, con una elevación > 5 % de los niveles superiores, siendo raro intoxicación severa. Evitándose con dosis < 20 ppm. ^{64,65,66} Existe tratamiento cuando se elevan los niveles, como son vitamina C, acetilcisteína, azul de metileno, etc. De acuerdo a cuadro clinico. ⁵²

Dióxido de nitrógeno (NO2)



El óxido nítrico se oxida para forma NO₂, con efectos tóxicos. Con dosis de 2 ppm tiene efecto en permeabilidad alveolar, > 10 ppm produce daño a nivel pulmonar.²⁶ Para evitar El daño debe administrarse el óxido nítrico de forma continua en la inspiración, cerca del paciente, monitoreo de la administración.⁶⁷

Lesión renal

Se ha relacionado con riesgo de lesión renal con uso de oxido nítrico, pero existe sesgo en los resultados debido al no tener datos previos de la función renal en pacientes analizados, aun así, debe tenerse un monitoreo para evitar complicaciones.^{64,66}

Efecto rebote

El retiro de oxido nítrico debe ser de forma paulatina, ya que en algunos pacientes hipertensión pulmonar aguda, afección hemodinámica, y disminución de oxigenación. Por inhibición de oxido nítrico endotelial. se describe que el retiro es de forma gradual cada 12 horas, cuando se haya tenido adecuada respuesta en la oxigenación, con disminución de 5 ppm. Y con retiro gradual cada 6-12 horas hasta 1 ppm, y una vigilancia continuamente cifras tensionales, pulsioximetría, frecuencia cardíaca, al final retiro del mismo.²⁶

Dosis

El manejo actual no recomienda el uso rutinario del oxido nítrico en SDRA. Sus indicaciones pueden aplicarse en paciente con alto riesgo de mortalidad, hipoxemia a pesar de otro tratamiento.^{68, 69, 70} La mejoría en la oxigenación puede dar tiempo para resolver la génesis del problema.

Administración

1. En ventilación mecánica invasiva
2. Concentración constante en circuito del ventilador en la rama inspiratoria.



Dosis

1. Iniciar a 5 ppm, incremento 10-20 ppm, con ajuste cada 10 minutos, sin excedente dosis de 40 ppm.
2. Aumento de PaO₂ mayor del 20 %, durante la primera hora, se toma como aceptable; en caso de no serlo así, incremento de la dosis.
3. Inicio 5 ppm y mejora del 20 %, misma dosis.
4. PaO₂ menor 20 %, incrementar dosis 10-20 ppm, control gasométrico cada 1 hora.
5. Titulación de dosis de acuerdo a dosis mínima efectiva, con adecuada oxigenación arterial.
6. Retiro de oxido nítrico con descenso de 5-10 ppm, verificar:
 - Disminución menor 20 % de la PaO₂, mantener dosis por dos horas y disminuir nueva cuenta.
 - Disminución mayor 20 % de la PaO₂, incrementar la dosis de oxido nítrico e intentarlo de nueva cuenta posterior a recuperación.
7. Reducir la dosis de oxido nítrico si la metahemoglobinemia es mayor de 5 %.

Vigilancia

- Sistema de monitoreo continuo
- Signos vitales con pulsioximetría de pulso, tensión arterial invasiva, frecuencia cardíaca.
- Gasometría arterial seriada cada 30 minutos iniciada la terapia y ajuste de acuerdo a PaO₂.
- Mantener metahemoglobinemia menor de 5 %, oxido nítrico < 1 ppm.
- Paraclínicos con química sanguínea, tiempos de coagulación, biometría hemática.

Retiro

- Iniciar retiro con mejoría de oxigenación y hemo dinámicamente estable.
- Retiro definitiva con PaO₂/FiO₂ > 150 mmHg, FiO₂ < 0.8.
- De 20 ppm – 5 ppm, descendiendo 5-10 ppm, disminución cada 8-12 horas.
- De 5 – 1 ppm, descendiendo 2 ppm, disminución cada 6 horas.



- Mantener por 30 minutos mínimo a 1 ppm, con vigilancia de saturación, tensión arterial, frecuencia cardiaca, y posterior retiro.

Mortalidad por COVID-19

COVID-19 representa un problema de salud mundial, especialmente debido a la alta morbilidad y mortalidad. Hay una serie de factores que aumentan la mortalidad de estos pacientes, entre ellos el sexo, la edad y las comorbilidades. El género más común es el masculino. El grupo de edad con mayor riesgo de muerte son los pacientes mayores de 50 años. ⁷¹

Los pacientes COVID-19 que han demostrado tener un mayor riesgo de complicaciones y muerte son los pacientes con DM2, HSA, obesidad, cardiopatía, enfermedades respiratorias previas (como enfermedad pulmonar obstructiva crónica). ⁷²

La HAS ha sido una de las enfermedades más estrechamente relacionados a la mortalidad, de acuerdo con estudios retrospectivos y observacionales realizados en Wuhan, China, con una prevalencia del 15% al 30%.⁷³ Uno de los estudios más grandes de 1.099 pacientes mostró que el 23,7% de los pacientes con HAS padecen la forma grave de la enfermedad. ⁷⁴

Además de los factores antes mencionados, se han determinado una serie de cambios en los exámenes de laboratorio entre los que destacan incremento en los niveles de; proteína C reactiva, ferritina, lactato deshidrogenasa, dímero D, plaquetas, troponina cardiaca, urea, creatinina, leucocitos a predominio de neutrófilos, y una disminución de linfocitos. ⁷⁵

En cuanto a los hallazgos tomográficos, se ha descrito como lesión principal asociada a mayor mortalidad a la consolidación, así mismo la extensión del compromiso funcional respiratorio. ⁷⁶

En este escenario, y debido a que los principales factores relacionados con la mortalidad de pacientes COVID-19 son enfermedades con alta prevalencia en nuestro país, México se posiciona como dentro de los 10 países con mayor mortalidad por COVID-19. En México,



HOSPITAL REGIONAL
ALTA ESPECIALIDAD
IXTAPALUCA



el Departamento de Salud Pública ha detallado que la letalidad es mayor en hombres que en mujeres, con 70 % mayor riesgo de mortalidad. Este riesgo se incrementa con la edad. A partir de los 50 años en hombres > 16 %, a partir de los 70 años > 40 % y conforme mayor edad mayor mortalidad. ⁷⁷

La tasa de letalidad de los pacientes COVID-19 en el Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS) es del 18.6%, mientras que en el Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado (ISSSTE) 16.6%. En contraste, en instituciones privadas ese indicador es de 4.4%. En México 85% de las personas que fallecieron por COVID-19 en hospitales, murieron en instituciones públicas, destacadamente en dos grupos de instituciones: el Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS) y en los hospitales de las secretarías de Salud, sean estatales o federales. ⁷⁸



PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Desde el 27 de febrero del 2020 que se confirmó el primer caso de COVID-19 en México, hasta el 30 de enero del 2022, un estimado de positivos de 5,188,828, defunciones estimadas 319,826.

Durante la emergencia sanitaria, la secretaria de Salud ha implementado una serie de medidas con la finalidad de mejorar la atención de los pacientes infectados e intentar disminuir el impacto de la pandemia. Dentro de las acciones tomadas destaca la designación de hospitales exclusivamente para pacientes COVID-19, la tele consulta la población en general, así como la implementación de diferentes estrategias para la contención de la transmisión del virus. Sin embargo, a pesar de estas medidas, México se encuentra con una alta letalidad a nivel mundial por COVID-19.

Con el fin de tener un tratamiento coadyuvante, así como vacunación, ventilación mecánica, glucocorticoide, entra el uso de óxido nítrico como una terapia para mejorar la oxigenación del paciente crítico, y así también valorar y describir mejoría en supervivencia, días de estancia con ventilación mecánica o pacientes con sistema de alto flujo.

En el Hospital Regional de Alta Especialidad de Ixtapaluca se aplicará el uso de óxido nítrico en pacientes seleccionados y describir las características demográficas, clínicas, de laboratorio, radiológicas, de tratamiento y los desenlaces de pacientes adultos hospitalizados por diagnóstico de SDRA por COVID-19 y uso de NO.



JUSTIFICACIÓN

La rápida expansión de la pandemia de COVID-19 ha planteado grandes desafíos para el sector salud a nivel mundial, miles de personas enfrentan el riesgo de contraer infección y presentar complicaciones de misma, siendo de especial interés los pacientes con factores de riesgo. En este sentido, los recursos necesarios para satisfacer la demanda de atención y tratamiento son altos.

Frente a esto, existe un índice elevado de mortalidad. Actualmente la tasa de letalidad global por COVID-19 es de 5.4%, de acuerdo con la Organización Mundial de la Salud (OMS). Sin embargo, México se encuentra dentro de los primeros lugares de letalidad siendo mayor del 10 %.

El presente estudio busca describir el efecto de uso de óxido nítrico inhalado en pacientes con SDRA severo, describiendo las características demográficas, clínicas, de laboratorio, radiológicas, de tratamiento en los pacientes que adultos hospitalizados, valorar también así mejoría en la oxigenación, PaO₂, relación PO₂/Fio₂, supervivencia y días de ventilación mecánica.



HOSPITAL REGIONAL
ALTA ESPECIALIDAD
IXTAPALUCA



PREGUNTA DE INVESTIGACION

- **¿El óxido nítrico inhalado como tratamiento en SDRA moderado-severo, mejora la mortalidad en pacientes con COVID 19?**



OBJETIVOS (GENERAL Y ESPECÍFICOS)

Objetivo general

- Evaluar si el Óxido nítrico mejora la mortalidad como terapia en SDRA moderado-severo en pacientes con COVID-19.

Objetivos específicos

- a. Evaluar si el tratamiento con óxido nítrico mejora PO₂/FIO₂
- b. Evaluar si el tratamiento con oxido nítrico mejora la mortalidad
- c. Evaluar mejoría de PO₂ con índice de severidad de tomografía
- d. Valorar elevación de niveles de creatinina con aplicación de óxido nítrico
- e. Evaluar mortalidad por sexo
- f. Evaluar promedio de días de estancia intrahospitalaria
- g. Evaluar saturación entre uso de 20 ppm y 40 ppm de oxido nitrico

METODOLOGÍA

MATERIAL Y METODOS

Tipo de Estudio

Se realizará un estudio observacional retrospectivo en el servicio Unidad de Terapia Intensiva del Hospital Regional de Alta Especialidad de Ixtapaluca de febrero 2021- junio 2022.

Ubicación Temporal y Espacial

La investigación será llevada a cabo en el Hospital Regional de Alta Especialidad de Ixtapaluca, en el Servicio de Unidad de Terapia Intensiva Adultos, hospitalizados de febrero 2021 a junio 2022.

Criterios de Selección de la Muestra

Criterios de Inclusión

Todo paciente que cumpla con la definición operacional para caso confirmado de COVID-19 con prueba positiva PCR positiva, y definición de Síndrome de Dificultad Respiratoria Aguda moderada - severa, en el Hospital Regional de Alta Especialidad de Ixtapaluca, en el Servicio de Unidad de Terapia Intensiva Adultos, hospitalizados de febrero 2021 a junio 2022.

Criterios de no Inclusión

- a. Paciente menor de 18 años.
- b. Paciente quien no cumpla con prueba positiva PCR por COVID-19
- c. Paciente quien no cumpla la definición de SDRA moderado-severo.



Criterios de eliminación

- Paciente con prueba PCR molecular negativa.
- Pacientes sin criterios de SDRA moderado – severo.

Cálculo del tamaño de la muestra

Para la realización de tamaño de muestra se realizó la siguiente formula:

$$\text{Tamaño de Muestra (n)} = Z^2 * (p) * (1-p) / c^2$$

Donde:

Z = Nivel de confianza (95% o 99%)

p = 0.5

c = Margen de error (0.04 = ±4)

Nivel confianza del 95 %.

Margen de error < 5 %.

Población: 30

Tamaño muestra: 29 pacientes.

Margen de error - 3.38%.

El margen de error se calculo a partir de:

El tamaño de la muestra (número de pacientes)

El nivel de confianza de los resultados se establecio en un 95%.



Bioética

El presente estudio se apega a los principios éticos fundamentales del Informe Belmont, ya que no se realizarán intervenciones en los pacientes, tratándose de un estudio observacional retrospectivo, en cuanto a los principios éticos básicos se cumple con los 3 siendo estos el respeto por las personas, beneficio y justicia pues se respeta la autonomía de los pacientes para incluir o no en el proyecto sus características, se busca con el mismo documentar la oxigenación, PaO₂, PaO₂/Fio₂ en SDRA por COVID 19, además de los factores pronósticos de la misma, una vez obtenido dicho conocimiento será de dominio público y de quien desee accezar a él, cumpliendo así con la justicia.

El presente protocolo se guía también en la Declaración de Helsinki de la AMM principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos, de la 64^a Asamblea Fortaleza, Brasil, octubre 2013, recomendaciones para guiar a los médicos en la investigación biomédica en personas, respetando los 12 principios básicos de la declaración pues al tratarse de un protocolo observacional retrospectivo solamente documentaremos la presencia de COVID-19, adquiriendo los datos necesarios del expediente clínico electrónico y salvaguardando de manera confidencial los datos obtenidos, por lo que no se somete a riesgo alguno a aquellos pacientes que pues en el proyecto de investigación se trabajara solo con expedientes clínicos; se tratará de manera abierta información y resultados de la investigación.



De acuerdo con el Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud vigente en México

En el título segundo artículo de los aspectos éticos de la investigación en seres humanos, capítulo 1, artículo 17, este trabajo se determina en la **categoría I sin riesgo**.

La presente investigación se rige bajo los siguientes principios: Respeto a la autonomía: Con base al tratado de Nüremberg, se rige esta investigación, cuyo objetivo primario es conocer las principales complicaciones cardiovasculares asociadas a infección por virus sars-cov-2 en pacientes de terapia intensiva.

Justicia: Esta investigación no se realizará con sujetos humanos, ya que solo se utilizarán expedientes clínicos de sujetos de investigación ingresados y no se tendrá contacto con ellos ya que este estudio observacional, retrospectivo, analítico y transversal.

Riesgos para el paciente: Al ser un estudio Observacional retrospectivo transversal y analítico, no hay riesgo alguno en la integridad de algún sujeto de investigación; ya que solo se utilizarán datos de expedientes clínicos.

Beneficios para el paciente: Esta investigación tiene como beneficio conocer las principales complicaciones cardiovasculares asociadas a infección por virus sars-cov-2 en sujetos de investigación de nuestra población, esto implica obtener por medio de la revisión de expedientes clínicos los reportes de laboratorio, gabinete, signos vitales al ingreso, antecedentes patológicos, para poderle dar un riesgo a todas esas variables y así contribuir en el impacto que tienen las complicaciones cardiovasculares asociadas a infección por virus SARS-CoV-2 en pacientes de terapia intensiva, así mismo, predecir mediante algún modelo las variables significativas y tratar de manera oportuna aquellas que sean modificables y hacer prevención de las cuales no sean modificables.

Alcance: El presente estudio representa una oportunidad para el médico el conocer los factpres de riesgo asociados a mortalidad por infección por virus sars-cov-2 en pacientes de



terapia intensiva. Contribuciones: El propósito de este protocolo es evidenciar los principales factores de riesgo asociados a mortalidad por infección por virus sars-cov-2 en pacientes de terapia intensiva, para establecer medidas de prevención o bien un tratamiento de inicio temprano, y así evitar mayor morbilidad y mortalidad en este grupo de pacientes.

Código de Núremberg

1. La investigación será útil para el bien de la sociedad, ya que se obtendrá información valiosa que servirá para conocer las principales complicaciones cardiovasculares asociadas a infección por virus sars-cov-2 en pacientes de terapia intensiva
2. La investigación está diseñada de tal manera que al adquirir resultados se logrará obtener información valiosa en cuanto a conocer las principales complicaciones cardiovasculares asociadas a infección por virus sars-cov-2 en pacientes de terapia intensiva, para realizar una identificación temprana de esta entidad que puede condicionar incremento en la morbi-mortalidad.
3. La investigación está diseñada únicamente para recabar resultados de laboratorios, estudios de gabinete reportados en el expediente clínico, lo que evita contacto físico con los pacientes, de tal manera que no corre riesgo de infringir daño o lesión física, mental y/o daño innecesario.
4. El investigador principal es responsable de este protocolo y el apoyo obtenido es de personal capacitado y de orden científica.
5. Durante el curso de la investigación, al no encontrarnos en contacto con pacientes, y únicamente realizar la obtención de información a través de los expedientes clínicos, es considerado como un estudio sin riesgo de complicaciones, ni daño físico, o mental.



Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial

La declaración de Helsinki menciona que la investigación clínica tiene como propósito mejorar los procedimientos diagnósticos, lo cual se pretende conocer las principales complicaciones cardiovasculares asociadas a infección por virus sars-cov-2 en pacientes de terapia intensiva, lo que dará pauta para una identificación oportuna, vigilancia y el tratamiento de forma eficaz. Por lo tanto, una de sus características principales es que tiene como sujetos de investigación al mismo ser humano en este caso de forma indirecta, ya que se realizará un estudio observacional retrospectivo, únicamente con el apoyo de los expedientes clínicos de pacientes hospitalizados con diagnóstico confirmado para Infección grave por SARS-CoV-2

- a) La investigación que se realizará no tiene contacto con pacientes de forma directa e interacción con los mismos, por lo que se considera sin riesgo al realizarse únicamente la revisión de expedientes clínicos.
- b) El diseño de la investigación se establece como un estudio de tipo observacional, analítico, transversal y retrospectivo, sin tener interacción con pacientes.
- c) La investigación no se realizará en pacientes, únicamente se obtendrán datos reportados en el expediente clínico y la exploración física mencionada en hoja inicial de valoración al ingreso del área crítica.
- d) La investigación biomédica no implica relación, contacto o aplicación de métodos en pacientes, lo que anula el riesgo de complicación.
- e) Esta investigación no implica riesgo por contacto o aplicación en paciente, pero sí el beneficio de obtener datos relevantes y con gran impacto en el diagnóstico y el tratamiento de pacientes.
- f) La investigación se basa en la obtención de datos a través del expediente clínico, sin poner en riesgo al paciente y cuidando de forma confidencial los datos de cada uno de los expedientes revisados, únicamente obteniendo datos y realizando una base de datos.



- g) En la publicación de los resultados, nos comprometemos a presentar con exactitud los resultados obtenidos, y apegarnos a los reglamentos y normas para poder así poder ser publicados.
- h) En esta investigación al no estar en contacto con los pacientes y no generar problemas mentales y/o físicos, ni riesgos, no se realiza consentimiento informado ni se emite ninguna explicación a los pacientes, al únicamente encontrarnos laborando con expedientes clínicos.
- i) No se realiza consentimiento informado, al no contar con riesgo ni implicación legal o necesidad de tutoría de la misma índole. Ya que se considera una investigación de bajo riesgo.
- j) En protocolo de tipo investigación observacional, cumple con lo declarado en las consideraciones implicadas de ética.

Principios de Belmont

Esta investigación guarda los principios éticos básicos:

- a) **Respeto por las personas:** La investigación no se encuentra aplicada en personas (pacientes); sin embargo, al estar utilizando información obtenida en los expedientes clínicos se resguarda dicha información de forma confidencial.
- b) **Beneficencia:** este principio implica que debe buscarse siempre incrementar al máximo los potenciales beneficios para la investigación y reducir el riesgo. Dicha investigación busca obtener información para orientar al personal médico sobre los principales factores de riesgo asociados a mortalidad por infección por virus SARS-CoV-2 en pacientes de terapia intensiva, para poder identificar de manera temprana el desenlace y evitar mayores complicaciones y mortalidad.

En este sentido las expresiones complementarias de beneficencia: no hacer daño; y acrecentar al máximo los beneficios y disminuir los daños posibles; en este proyecto no hay beneficio directo a sujetos, pues se está utilizando solo expedientes, pero si se compromete hacer una investigación que puedan resultar del desarrollo del conocimiento y del desarrollo de nuevos procedimientos médicos, psicoterapéuticos y sociales.



c) **Justicia:** Los riesgos y beneficios de un estudio de investigación deben ser repartidos, sin embargo, nuestra investigación no cuenta con riesgos ya que no se encuentra aplicada en pacientes, sino únicamente se obtiene información de los expedientes clínicos.

Dentro de las aplicaciones no se cuenta con el consentimiento informado, ya que es un estudio retrospectivo, que solo utilizará expedientes y se colocará la carta de no inconveniente por parte del director de la unidad para búsqueda de expedientes y realizar la investigación.

d) **La evaluación de riesgos beneficios:** en esta investigación no existe riesgo para individuos, por lo tanto, no hay beneficio alguno; sin embargo, el beneficio al término de esta investigación es alto, ya que podrá intervenir en aquellos estado comórbidos para evitar muerte o mayor días de estancia en UCI



Norma Oficial Mexicana NOM-012-SSA3-2012

Apartado 6.- Este protocolo será registrado con previo un dictamen favorable del Comité Local de Investigación en salud y Comité de Ética en Investigación, por lo tanto, al ser aprobada se iniciará a partir de ese momento la recolección de datos de los expedientes.

De acuerdo a la norma oficial mexicana NOM-012-SSA3-2012, se realizará la investigación en establecimientos, que cuentan con la infraestructura y capacidad resolutive suficiente, se informará a Comité de Ética en Investigación de todo lo relacionado a la investigación científica.

De acuerdo con el apartado 10 se realiza el protocolo de investigación y se debe dirigir al mismo apego a los aspectos metodológicos, éticos y de seguridad, en el cual este estudio solo se verá por la información recolectada de los expedientes clínicos de pacientes que tuvieron infección grave por SARS-CoV-2.

Ley Federal De Protección De Datos Personales En Posesión De Los Particulares

La ley federal de protección de datos personales en posesión de los participantes, es nuestro principal fundamento ético en este estudio ya que se trabajará con datos personales extraídos de los expedientes clínicos de pacientes con SARS-COV-2 que ameritaron ingreso unidades de cuidados intensivos. Para lo cual se toma en cuenta con la intención de resguardar datos y mantener los mismos con adecuada confidencialidad. Por lo que se toma en cuenta el siguiente artículo en el cual nos marca que para recabar los datos deben ser lícita, de acuerdo a lo establecido por la Ley y normativa, de tal manera que exclusivamente los involucrados en la realización de la recolección tiene acceso a la base de datos.

Artículo 6.- Los responsables en el tratamiento de datos personales, deberán observar los principios de licitud, consentimiento, información, calidad finalidad, proporcionalidad y responsabilidad, previstos en la Ley.



Artículo 7.- Se realizará la recolección de datos personales de manera lícita conforme a las disposiciones establecidas por esta Ley y demás normatividad aplicable. La obtención de datos personales no debe hacerse a través de medios engañosos o fraudulentos, sin embargo, no se utilizarán datos de características personales o confidenciales, como lo es el nombre del paciente reportado en el expediente clínico, se toman en cuenta solo las características clínicas, bioquímicas y de imagen, así como sus antecedentes de comorbilidades; con lo que se usará para estudio, manteniendo en anonimato y resguardo los datos de los pacientes, no se utiliza consentimiento ya que no se encuentra en contacto directo con paciente, como lo marca dicho artículo.

Artículo 9.- Se realiza este estudio con el objetivo de obtener información valiosa en cuanto determinar los factores de riesgo asociados a falla renal, por lo tanto, no se podrán crear bases de datos que contengan datos personales sensibles, sin que se justifique la creación de estas para finalidades legítimas, concretas y acordes con las actividades o fines explícitos que persigue el sujeto regulado, por lo que nosotros no tomamos datos como el nombre, y se mantiene en anonimato la identidad de nuestros pacientes.

Artículo 11.- El investigador principal procurará resguardar la información recaba en la base de datos, así como se ocupará de que los datos obtenidos sean pertinentes, correctos y actualizados para los fines que serán recabados. El responsable de la base de datos estará obligado a eliminar la información relativa al incumplimiento de obligaciones contractuales, una vez trascurra un plazo de setenta y dos meses, contando a partir de la fecha calendario en que se presente el mencionado incumplimiento, sin embargo, se reitera nuevamente nuestra base de datos únicamente cuenta con información numérica, y reporte dicotómico, ya que resguardamos al máximo la información personal de nuestros expedientes, así cumplir con la finalidad de obtener la información acerca de las principales complicaciones cardiovasculares asociadas a infección por virus sars-cov-2 en pacientes de terapia intensiva documentada en el expediente.



HOSPITAL REGIONAL
ALTA ESPECIALIDAD
IXTAPALUCA



Artículo 12.- El tratamiento de datos personales deberá limitarse al cumplimiento de las finalidades previstas en el aviso de privacidad.

Artículo 13.- El uso de los datos personales será realizado acorde a lo necesario y relevante para la investigación, utilizando de forma indispensable la revisión de los expedientes, sin que ningún dato sea publicable con alguna identificación del paciente.

Artículo 14.- El responsable velará por el cumplimiento de los principios de protección de datos personales establecidos por esta Ley, debiendo adoptar las medidas necesarias para su aplicación y evitar alguna difusión sobre datos personales de pacientes con infección por SARS-CoV-2, los datos serán exclusivamente de conocimiento por parte del investigador y para fines de investigación de este proyecto retrospectivo.



Descripción de las Variables.

Sexo	Es el conjunto de peculiaridades que caracterizan los individuos de una especie dividiéndolos en masculinos y femeninos	Cualitativa nominal	1. Masculino 2. Femenino
Edad	Tiempo que ha vivido una persona u otro ser vivo contando desde su nacimiento. Al momento de alta por defunción, se tomará la edad anotada en el certificado de defunción.	Cuantitativo intervalo	En años cumplidos
Enfermedades previas	Enfermedades crónico-degenerativas previas a su ingreso.	Cualitativa nominal	1. Si 2. No
Comorbilidades	Otras patologías crónicas que tenga el paciente antes de su ingreso a urgencias.	Cualitativa nominal	1. Diabetes mellitus tipo 2 2. Hipertensión arterial sistémica 3. Enfermedad renal crónica 4. Otras enfermedades
Días de resolución	Tiempo en días transcurrido desde el ingreso al desenlace por alta o defunción.	Cuantitativa	1. 0-5 días. 2. 6-10 días. 3. > 11 días.
Desenlace	Resolución del padecimiento del paciente por alta o defunción.	Cuantitativa	1. Defunción 2. Alta por mejoría
Resultado de RT-PCR	Reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa reversa (PCR-RT)	Cuantitativa	1. Positiva 2. Negativa
Leucocitos	Número total de glóbulos blancos	Cuantitativa nominal	1. <10 ³ /uL 2. >10 ³ /uL- <15 ³ /uL 3. >15 ³ /uL
Linfocitos	Recuento total de un tipo de linfocito proveniente de diferenciación linfoide	Cuantitativa nominal	1. 1-5 totales 2. < 1 totales
Neutrófilos	Tipo de leucocitos de tipo granulocitos.	Cuantitativa nominal	1. 2-8 totales 2. > 10 totales
Deshidrogenasa láctica	Enzima a nivel de tejidos, función de interconvertir piruvato y lactato	Cuantitativa nominal	1. < 270 U/L 2. > 270 U/L



Bilirrubinas totales	Producto de degradación de la hemoglobina de los glóbulos rojos reciclados	Cuantitativa nominal	<ol style="list-style-type: none">1. 1 – 2 mg/dl2. > 2- < 5 mg/dl3. > 5 mg/dl
Creatinina	Producto de desecho del metabolismo normal de los músculos	Cuantitativa nominal	<ol style="list-style-type: none">1. 1 – 1.5 mg/dl.2. > 1.5 - < 3 mg/dl.3. > 3 mg/dl.
Obesidad	De acuerdo con la OMS el sobrepeso se define como un exceso de grasa en el organismo y un índice de masa corporal (IMC) mayor a 25 kg/m ² , y la obesidad se caracteriza igual, solo que el índice de masa corporal en el adulto es mayor de 30 kg/m ² .	Cualitativa nominal dicotómica	<ol style="list-style-type: none">1. Presente2. Ausente



Características Clínicas al ingreso de Hospitalización				
% de Saturación de O ₂	Es la medida de la cantidad de oxígeno disponible en el torrente sanguíneo.	Valor que se encuentra reportado en nota de ingreso	Cuantitativa discreta	%SATO ₂
Presión arterial media	Se considera como la presión de perfusión de los órganos corporales.	Valor que se encuentra reportado en nota de ingreso	Cuantitativa continua	mmHg
Frecuencia cardíaca	Numero de latidos del corazón en un minuto.	Valor que se encuentra reportado en nota de ingreso	Cuantitativa discreta	Latidos por minuto
Frecuencia respiratoria	Número de respiraciones por minuto	Valor que se encuentra reportado en nota de ingreso	Cuantitativa discreta	Respiraciones por minuto
Temperatura	Magnitud física que expresa el grado o nivel de calor de los cuerpos o del ambiente	Valor que se encuentra reportado en nota de ingreso	Cuantitativa continua	Grados centígrados
Peso	Atracción ejercida sobre un cuerpo por la fuerza de gravedad de la tierra, se mide a veces en unidades de fuerza, como newtons o pondios, pero por lo general se expresa en kilogramos.	Valor que se encuentra en expediente clínico	Cuantitativa continua	Kilogramos
Talla	Medida de la estatura del cuerpo humano desde los pies hasta el techo de la bóveda del cráneo	Valor que se encuentra en expediente clínico	Cuantitativa continua	Metros



Características clínicas y bioquímicas				
Fiebre	Aumento temporal en la temperatura del cuerpo en respuesta a alguna enfermedad o padecimiento	Antecedente que se encuentra en el expediente clínico	Cualitativa nominal dicotómica	Presente Ausente
Creatinina	Producto final del metabolismo de la creatina que se encuentra en el tejido muscular y en la sangre de los vertebrados y que se excreta por la orina	Valor que se encuentra en el expediente clínico	Cuantitativa continua	mg/dl
PH	Es una medida de acidez o alcalinidad de una disolución. El pH indica la concentración de iones de hidrógeno presentes en determinadas disoluciones.	Valor que se encuentra en el expediente clínico en una gasometría arterial	Cuantitativa continua	Alcalino o ácido.
HCO3	Son sales ácidas derivadas del ácido carbónico que contienen el anión bicarbonato.	Valor que se encuentra en el expediente clínico en una gasometría arterial	Cuantitativa continua	Mmol/L
PCO2	Presión parcial de dióxido de carbono en la sangre arterial. También se representa como PaCO ₂ . Expresa la eficacia de la ventilación alveolar, dada la gran capacidad de difusión de este gas	Valor que se encuentra en el expediente clínico en una gasometría arterial	Cuantitativa continua	mmHg
PaO2/FIO2	Es un indicador que mide el intercambio gaseoso	Valor que se encuentra en el expediente clínico en una gasometría arterial	Cuantitativa continua	índice
Ventilación mecánica invasiva	Procedimiento de respiración artificial que emplea un aparato mecánico para suplir total o parcialmente la función ventilatoria	Se encuentra descrito en expediente clínico	Cualitativa nominal dicotómica	Presente Ausente
Días de ventilación Mecánica	Días en los que el paciente mantiene una ventilación mecánica asistida	Se encuentra descrito en expediente clínico	Cuantitativa discreta	Días



Canulas de alto flujo	es un soporte respiratorio no invasivo diseñado para suministrar flujos entre 30 y 60 l/min.	Se encuentra descrito en expediente clínico	Cualitativa nominal	Presente Ausente
Desenlaces Clínicos				
Días de estancia en UCI	Días de hospitalización en unidad de cuidados intensivos.	Se encuentra descrito en expediente clínico	Cuantitativa continua	Días
Egreso por mejoría	Alta del paciente de una institución de salud, cuando su recuperación es satisfactoria.	Se encuentra descrito en expediente clínico	Cualitativa nominal dicotómica	Presente Ausente
Egreso por defunción	Egreso del paciente fallecido con ausencia de signos vitales	Se encuentra descrito en expediente clínico	Cualitativa nominal dicotómica	Presente Ausente
Días ingreso-egreso hospital	Días que se encuentra el paciente desde que ingresa a hospital hasta que se tenga un alta de la unidad	Se encuentra descrito en expediente clínico	Cuantitativa continua	Días



Resultados

Un total de 28 expedientes elegibles, se realiza discriminación de aquellos con criterios de exclusión (0 expedientes). Se determinaron las frecuencias de las variables estudiadas (mediante número relativos y porcentajes) y se realizó su análisis.

Como se observan en la figura 1, la distribución de una muestra n:28 pacientes, de los cuales la distribución de casos entre sexo femenino y masculino no fue similar, 20 pacientes sexo masculino (71.4 %), 8 pacientes femenino (28.6%).

Dentro del grupo etario se muestra en la figura 2, se muestra el grupo 36-40 años registro el mayor número de población (17.86%), los dos grupos posteriores con un mismo porcentaje 14.29 % son 41-45 y 61-65 años.

Se realiza también la media sobre los días de hospitalización en unidad de terapia intensiva, con una media 19 días (13-25), mostrándose en la figura 3; a todos ellos se dio seguimiento hasta su egreso del servicio en dos variables: egreso por defunción y egreso por mejoría con un porcentaje menor de defunción con un número de pacientes 12 (42.9%) y mejoría en un número de pacientes 16 (57.1%). Figura 4.

A todos estos pacientes se realiza estudio tomográfico para valorar severidad con un promedio de 21 puntos de severidad de 25 (16-22). Dentro los 28 pacientes también se encontró pacientes que ameritaron y aceptaron manejo avanzado de la vía aérea en número de 21 si aceptaron un porcentaje del 70 %, un número de 7 no aceptaron con un promedio 23.3 %.

Se realizó análisis de las variables dentro de las edades con una media 55 años (36-68.5), temperatura 36 (36-36.3), tensión arterial media 80 mmHg (77.6-99.3), frecuencia cardíaca media 66 (58-75) latidos por minuto, frecuencia respiratoria media 20 (16-23) respiraciones por minuto, saturación promedio 91 % (91-95), glucosa media 86 mg/dl (86-118), peso medio



80 kilogramos (69.5-92), altura media 1.66 metros (1.60-1.71), dosis de oxido nítrico media 20 partes por millón (20-37.5). Figura 5

Se estudiaron y analizaron variables iniciales y posterior a uso de oxido nítrico las cuales reportaron pH inicial 7.45 (7.40-7.48), CO₂ inicial 28 mmHg (29-30.5), PO₂ inicial 60 mmHg (36-73), saturación inicial 80 % (77-85), Fio₂ inicial 100 % (70-100), PO₂/Fio₂ inicial 60 mmHg (36-115), creatinina inicial 0.7 mg/dl (0.5-0.8), contra los valores posterior a uso de inicio de terapia de oxido nítrico los cuales reporta pH final 7.43 (7.31 -7.50), CO₂ final 30 mmHg (26-36.5), PO₂ final 54 mmHg (48-88), saturación final 85 % (77-92), Fio₂ 80 % (57-100), PO₂/Fio₂ 66 mmHg (49-186), Creatinina 0.7 mg/dl (0.5-0.8). Figura 6

Realizándose análisis de diferencia clínicas con el uso de oxido nítrico las cuales reportan en el pH resultado de $P < 0.89$, CO₂ resultado de $P < 0.003$, PO₂ $P < 0.001$, saturación con $P < 0.5$, PO₂/Fio₂ con $P < 0.003$, creatinina $P < 0.05$. y al realiza diferencia con uso de oxido nítrico inicial de 20 partes por millón contra 40 partes por millón se observan los siguientes resultados: pH con $P < 0.1$, CO₂ con una $P < 0.68$, PO₂ con una $P < 0.35$, saturación con $P < 0.035$, Fio₂ con $P < 0.01$, PO₂/Fio₂ con $P < 0.064$. Figura 7



Conclusiones

En nuestro estudio se observó un mayor número de casos en paciente del sexo masculino, muy similar a la literatura mundial. Dentro de las variables podemos observar la edad que predominó como media de 55 años, en pacientes con IMC mayor de 30, no se observó hipotensión a su ingreso a UCI, con frecuencia cardíaca y respiratoria dentro de valores promedio, con glucosa en metas.

A nivel de días de estancia la media de 20 días, elevándose tal promedio por una estancia de 65 días. Valoramos también severidad por estudio tomografía con un promedio de 21 puntos de severidad, esta variable no modificó tratamiento o días de estancia intrahospitalaria. Se realizó análisis de mortalidad con un 42.9 % del total de pacientes con uso de óxido nítrico, siendo mayor la sobrevivencia con el uso del mismo. A nivel de comparación de variables a su ingreso y posterior a uso del gas, se observó mejoría en PO_2 con una $P < 0.003$, saturación < 0.001 , $PO_2/FiO_2 < 0.003$ siendo significativas, con mejoría de las mismas. No se encontró diferencia entre el uso de 20 y 40 partes por millón de óxido nítrico en pacientes, con P no significativas en variables estudiadas.

Se puede concluir que el uso de óxido nítrico en pacientes con síndrome de distres respiratoria agudo moderado – severo, se encontró mejoría en PO_2 , saturación y relación PO_2/FiO_2 con uso de 20 partes por millón de tal gas. También no se encontró con efecto adverso lesión renal aguda como se describe en la literatura internacional. Con un mayor número de egreso por mejoría que por defunción.

Al ser una muestra pequeña, se necesitaría realizar mayor número de estudio, con un mayor número de muestra, así también una medición exacta de valores gasométricos a su ingreso a área de urgencias, para determinar la adecuada mejoría con uso de óxido nítrico durante su manejo en servicio de UCIA.



Bibliografía

1. Paules CI, Marston HD, Fauci AS. Coronavirus infections — more than just the common cold. *JAMA* 2020; 323: 707-8.
2. Zhu N, Zhang D, Wang W, et al. A novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med* 2020; 382: 727-33.
3. Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, et al. SARS-CoV-2 cell entry depends on ACE2 and TMPRSS2 and is blocked by a clinically proven protease inhibitor. *Cell* 2020; 181(2): 271-280.e8.
4. Wei WE, Li Z, Chiew CJ, Yong SE, Toh MP, Lee VJ. Presymptomatic transmission of SARS-CoV-2 — Singapore, January 23– March 16, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2020; 69: 411-5.
5. COVID-19 Dashboard by the Center for Systems Science and Engineering (CSSE) at Johns Hopkins University (JHU)». Coronavirus Resource Center.
6. Suárez, V., Suarez Quezada, M., Oros Ruiz, S., & Ronquillo De Jesús, E. (2020). Epidemiology of COVID-19 in Mexico: from the 27th of February to the 30th of April 2020. *Epidemiología de COVID-19 en México: del 27 de febrero al 30 de abril de 2020. Revista clínica española*, S0014-2565(20)30144-2. Advance online publication. <https://doi.org/10.1016/j.rce.2020.05.007>
7. Palmer RM, Ferrige AG, Moncada S. Nitric oxide release accounts for the biological activity of endothelium-derived relaxing factor. *Nature*. 1987;327(6122):524-6.
8. Ignarro LJ, Byrns RE, Buga GM, Wood KS. Endothelium-derived relaxing factor from pulmonary artery and vein possesses pharmacologic and chemical properties identical to those of nitric oxide radical. *Circ Res*. 1987;61(6):866-79.
8. Pepke-Zaba J, Higenbottam TW, Dinh-Xuan AT, Stone D, Wallwork J. Inhaled nitric oxide as a cause of selective pulmonary vasodilatation in pulmonary hypertension. *Lancet*. 1991;338(8776):1173-4.
9. Rossaint R, Falke KJ, López F, Slama K, Pison U, Zapol WM. Inhaled nitric oxide for the adult respiratory distress syndrome. *N Engl J Med*. 1993;328(6):399-405.
10. Gerlach H, Pappert D, Lewandowski K, Rossaint R, Falke KJ. Longterm inhalation with evaluated low doses of nitric oxide for selective improvement of oxygenation in patients with adult respiratory distress syndrome. *Intensive Care Med*. 1993;19(8):443-9.
11. Bigatello LM, Hurford WE, Kacmarek RM, Roberts JD Jr, Zapol WM. Prolonged inhalation of low concentrations of nitric oxide in patients with severe adult respiratory distress syndrome. Effects on pulmonary hemodynamics and oxygenation. *Anesthesiology*. 1994;80(4):761-70.
12. Young JD, Brampton WJ, Knighton JD, Finfer SR. Inhaled nitric oxide in acute respiratory failure in adults. *Br J Anaesth*. 1994;73(4):499-502.
13. Masters P.S. The molecular biology of coronaviruses. *Adv Virus Res*. 2006;66:193–292.
14. Chen Y., Liu Q., Guo D. Emerging coronaviruses: Genome structure, replication, and pathogenesis. *J Med Virol*. 2020;92:418–423.
15. Zhou P., Yang X.-L., Wang X.-G., Hu B., Zhang L., Zhang W. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature*. 2020

16. He X, Lau EHY, Wu P, et al. Temporal dynamics in viral shedding and transmissibility of COVID-19. *Nat Med* 2020 April 15.
17. Liu Y, Yan LM, Wan L, et al. Viral dynamics in mild and severe cases of COVID-19. *Lancet Infect Dis* 2020 March 19.
18. OMS. Myth busters [consultado 7 Feb 2022]. Disponible en: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/advice-for-public/myth-busters>
19. Hen Z.M., Fu J.F., Shu Q. New coronavirus: new challenges for pediatricians. *World J Pediatr.* 2020
20. Lauer SA, Grantz KH, Bi Q, et al. The incubation period of coronavirus disease 2019 (COVID-19) from publicly reported confirmed cases: estimation and application. *Ann Intern Med* 2020 March 10.
21. Delgado Martín M, Fernández Fernández R. Estrategias frente a la hipoxemia refractaria en el síndrome de dificultad respiratoria del adulto. *Med Intensiva.* 2013;37(6):423-30.
22. Griffiths MJ, Evans TW. Inhaled nitric oxide therapy in adults. *N Engl J Med* 2005;353(25):2683-95.
23. Creagh-Brown BC, Griffiths MJ, Evans TW. Bench-to-bedside review: Inhaled nitric oxide therapy in adults. *Crit Care.* 2009;13(3):221.
24. Hogman M, Frostell CG, Hedenstrom H, Hedenstierna G. Inhalation of nitric oxide modulates adult human bronchial tone. *Am Rev Respir Dis* 1993;148(6 Pt 1):1474-8
25. Germann P, Braschi A, Della Rocca G, Dinh-Xuan AT, Falke K, Frostell C, et al. Inhaled nitric oxide therapy in adults: European expert recommendations. *Intensive Care Med.* 2005;31(8):1029-41.
26. Roch A, Hraiech S, Dizier S, Papazian L. Pharmacological interventions in acute respiratory distress syndrome. *Ann Intensive Care.* 2013;3(1):20.
27. Creagh-Brown BC, Griffiths MJ, Evans TW. Bench-to-bedside review: Inhaled nitric oxide therapy in adults. *Crit Care.* 2009;13(3):221.
28. Rossaint R, Lewandowski K, Zapol WM. Our paper 20 years later: Inhaled nitric oxide for the acute respiratory distress syndrome-discovery, current understanding, and focussed targets of future applications. *Intensive Care Med.* 2014;40(11):1649-58.
29. Stapleton RD, Wang BM, Hudson LD, Rubenfeld GD, Caldwell ES, Steinberg KP. Causes and timing of death in patients with ARDS. *Chest.* 2005;128(2):525-32.
30. https://www.gob.mx/cms/uploads/attachment/file/573732/Comunicado_Oficial_DOC_sospechoso_ERV_240820.pdf
31. https://www.gob.mx/cms/uploads/attachment/file/537581/AvisoEpidemiol_gico_COVID19_27022020_FINAL.pdf
32. <https://www.insp.mx/nuevo-coronavirus-2019/signos-sintomas-prevencion.html>
33. Zhou P., Yang X.L., Wang X.-G., Hu B., Zhang L., Zhang W. Discovery of a novel coronavirus associated with the recent pneumonia outbreak in humans and its potential bat origin. *bioRxiv.* 2020
34. Hui D.S., Azhar E.I., Kim Y.J., Memish Z.A., Oh M.D., Zumla A. Middle East respiratory syndrome coronavirus: risk factors and determinants of primary, household, and nosocomial transmission. *Lancet Infect Dis.* 2018;18:e217–e227.



35. Biscayart C., Angeleri P., Lloveras S., Chaves T., Schlagenhaut P., Rodríguez-Morales A.J. The next big threat to global health? 2019 novel coronavirus (2019-nCoV): What advice can we give to travellers? Interim recommendations January 2020, from the Latin-American society for Travel Medicine (SLAMVI) *Travel Med Infect Dis.* 2020;33:101567.
36. Wang D, Hu B, Hu C, et al. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China. *JAMA* 2020 February 7.
37. Lippi G, Plebani M. Laboratory abnormalities in patients with COVID-2019 infection. *Clin Chem Lab Med* 2020 March 3.
38. Lippi G, Plebani M. Procalcitonin in patients with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19): a meta-analysis. *Clin Chim Acta* 2020;505:190-1.
39. Herold T, Jurinovic V, Arnreich C, et al. Level of IL-6 predicts respiratory failure in hospitalized symptomatic COVID-19 patients. *medRxiv* April 2020 (<https://www.medrxiv.org/CO>)
40. Corman V.M., Landt O., Kaiser M., Molenkamp R., Meijer A., Chu D.K. Detection of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) by real-time RT-PCR. *Euro Surveill.* 2020;25:2000045.
41. Reusken C.B.E.M., Broberg E.K., Haagmans B., Meijer A., Corman V.M., Papa A. Laboratory readiness and response for novel coronavirus (2019-nCoV) in expert laboratories in 30 EU/EEA countries, January 2020. *Euro Surveill.* 2020;25.
42. https://www.elsevier.com/_data/assets/pdf_file/0004/1016653/COVID-19-Modulo-diagnostico-espanol-COLOMBIA-2020-05-06.pdf
43. *Rev Clin Esp.* 2020 Mar 20 Spanish. doi: 10.1016/j.rce.2020.03.001
44. <https://www.sccm.org/SurvivingSepsisCampaign/Guidelines/COVID-19> (Consultado el 27 de marzo de 2022).
45. <https://dgsurgent.sante.gouv.fr/dgsurgent/inter/detailsMessageBuilder.do?id=30500&cmd=visualiserMessage> (Acceso el 19 de marzo de 2020)
46. RECOVERY Collaborative Group, Horby P, Lim WS, et al. Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid-19 - Preliminary Report. *N Engl J Med* 2020.
47. Beigel JH, Tomashek KM, Dodd LE, et al. Remdesivir for the Treatment of Covid-19 - Preliminary Report [published online ahead of print, 2020 May 22]. *N Engl J Med.* 2020;NEJMoa2007764. doi:10.1056/NEJMoa2007764.
48. Wang M, Cao R, Zhang L, et al. Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro. *Cell Res.* 2020;30(3):269-271. doi:10.1038/s41422-020-0282-0
49. Mehta P, McAuley DF, Brown M, et al. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet.* 2020;395(10229):1033-1034. doi:10.1016/S0140-6736(20)30628-0.
50. Campochiaro C, Della-Torre E, Cavalli G, et al. Efficacy and safety of tocilizumab in severe COVID-19 patients: a single-centre retrospective cohort study. *Eur J Intern Med.* 2020;76:43-49. doi:10.1016/j.ejim.2020.05.021
51. WHO discontinues hydroxychloroquine and lopinavir/ritonavir treatment arms for COVID-19 <https://www.who.int/news-room/detail/04-07-2020-who-discontinues-hydroxychloroquine-and-lopinavir-ritonavir-treatment-arms-for-covid-19>.



52. Ficha técnica de óxido nítrico INOmax 400 ppm mol/mol, gas para inhalación. Centro de Información online de Medicamentos de la Agencia española de medicamentos y productos sanitarios (AEMPS-CIMA); Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_Product_Information/human/000337/WC500032784.pdf
53. Rodríguez A, Socías L, Guerrero JE, Figueira JC, González N, Maraví-Poma E, et al; Grupo Español de Trabajo de Gripe A Grave/Sociedad Española de Medicina Intensiva, Crítica y Unidades Coronarias. Gripe A pandémica en una unidad de cuidados intensivos: experiencia en España y Latinoamérica (Grupo Español de Trabajo de Gripe A Grave/Sociedad Española de Medicina Intensiva, Crítica y Unidades Coronarias). *Med Intensiva*. 2010;34(2):87-94.
54. 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):219-26.
55. Papazian L, Bregeon F, Gaillat F, Kaphan E, Thirion X, Saux P, et al. Does norepinephrine modify the effects of inhaled nitric oxide in septic patients with acute respiratory distress syndrome? *Anesthesiology*. 1998;89(5):1089-98.
56. Bigatello LM, Hurford WE, Kacmarek RM, Roberts JD Jr, Zapol WM. Prolonged inhalation of low concentrations of nitric oxide in patients with severe adult respiratory distress syndrome. Effects on pulmonary hemodynamics and oxygenation. *Anesthesiology*. 1994;80(4):761-70.
57. 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):1008-15.
58. 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(8):499-502.
59. Puybasset L, Rouby JJ, Mourgeon E, Stewart TE, Cluzel P, Arthaud M, et al. Inhaled nitric oxide in acute respiratory failure: dose-response curves. *Intensive Care Med*. 1994;20(5):319-27.
60. Hsu CW, Lee DL, Lin SL, Sun SF, Chang HW. The initial response to inhaled nitric oxide treatment for intensive care unit patients with acute respiratory distress syndrome. *Respiration*. 2008;75(3):288-95.
61. Lu Q, Mourgeon E, Law-Koune JD, Roche S, Vézinet C, Abdennour L, et al. Dose-response curves of inhaled nitric oxide with and without intravenous almitrine in nitric oxide-responding patients with acute respiratory distress syndrome. *Anesthesiology*. 1995;83(5):929-43.
62. 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):1372-80.
63. Roch A, Hraiech S, Dizier S, Papazian L. Pharmacological interventions in acute respiratory distress syndrome. *Ann Intensive Care*. 2013;3(1):20.



64. Adhikari NK, Burns KE, Friedrich JO, Granton JT, Cook DJ, Meade MO. Effect of nitric oxide on oxygenation and mortality in acute lung injury: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2007;334(7597):779.
65. Afshari A, Brok J, Møller AM, Wetterslev J. Inhaled nitric oxide for acute respiratory distress syndrome and acute lung injury in adults and children: a systematic review with meta-analysis and trial sequential analysis. *Anesth Analg*. 2011;112(6):1411-21.
66. Afshari A, Brok J, Møller AM, Wetterslev J. Inhaled nitric oxide for acute respiratory distress syndrome (ARDS) and acute lung injury in children and adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010;(7):CD002787.
67. Stapleton RD, Wang BM, Hudson LD, Rubenfeld GD, Caldwell ES, Steinberg KP. Causes and timing of death in patients with ARDS. *Chest*. 2005;128(2):525-32.
68. Adhikari NK, Dellinger RP, Lundin S, Payen D, Vallet B, Gerlach H, et al. Inhaled nitric oxide does not reduce mortality in patients with acute respiratory distress syndrome regardless of severity: systematic review and meta-analysis. *Crit Care Med*. 2014;42(2):404-12.
69. Germann P, Braschi A, Della Rocca G, Dinh-Xuan AT, Falke K, Frostell C, et al. Inhaled nitric oxide therapy in adults: European expert recommendations. *Intensive Care Med*. 2005;31(8):1029-41.
70. Rossaint R, Lewandowski K, Zapol WM. Our paper 20 years later: Inhaled nitric oxide for the acute respiratory distress syndrome-discovery, current understanding, and focussed targets of future applications. *Intensive Care Med*. 2014;40(11):1649-58.
71. McIntyre RC Jr, Moore FA, Moore EE, Piedalue F, Haenel JS, Fullerton DA. Inhaled nitric oxide variably improves oxygenation and pulmonary hypertension in patients with acute respiratory distress syndrome. *J Trauma*. 1995;39(3):418-25.
72. Lundin S, Westfelt UN, Stenqvist O, Blomqvist H, Lindh A, Berggren L, et al. Response to nitric oxide inhalation in early acute lung injury. *Intensive Care Med*. 1996;22(8):728-34.
73. Hsu CW, Lee DL, Lin SL, Sun SF, Chang HW. The initial response to inhaled nitric oxide treatment for intensive care unit patients with acute respiratory distress syndrome. *Respiration*. 2008;75(3):288-95.
74. Cuthbertson BH, Dellinger P, Dyar OJ, Evans TE, Higenbottam T, Latimer R, 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(12):1212-8.
75. Young JD, Dyar O, Xiong L, Howell S. Methaemoglobin production in normal adults inhaling low concentrations of nitric oxide. *Intensive Care Med*. 1994;20(8):581-4.
76. Francoe M, Troncy E, Blaise G. Inhaled nitric oxide: technical aspects of administration and monitoring. *Crit Care Med*. 1998;26(4):782-96.
77. Högman M, Frostell C, Arnberg H, Hedenstierna G. Bleeding time prolongation and NO inhalation. *Lancet*. 1993;341(8861):1664-5.
78. Samama CM, Diaby M, Fellahi JL, Mdhafar A, Eyraud D, Arock M, et al. Inhibition of platelet aggregation by inhaled nitric oxide in patients with acute respiratory distress syndrome. *Anesthesiology*. 1995;83(1):56-65.



Anexos

Resultados (Figura)

Figura 1. Sexo de Pacientes

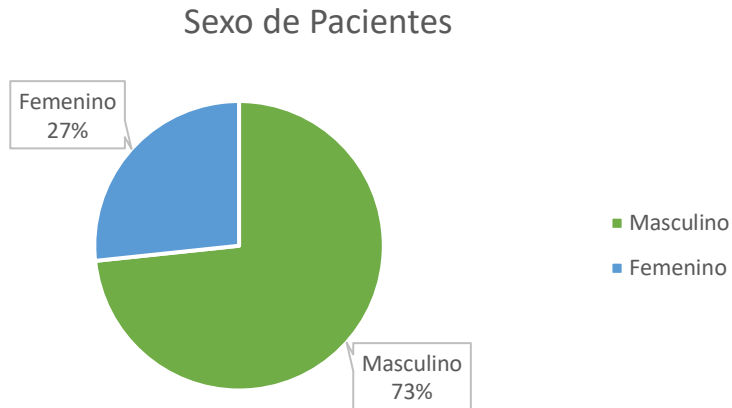


Figura 2. Grafica de porcentaje de pacientes por grupo etario

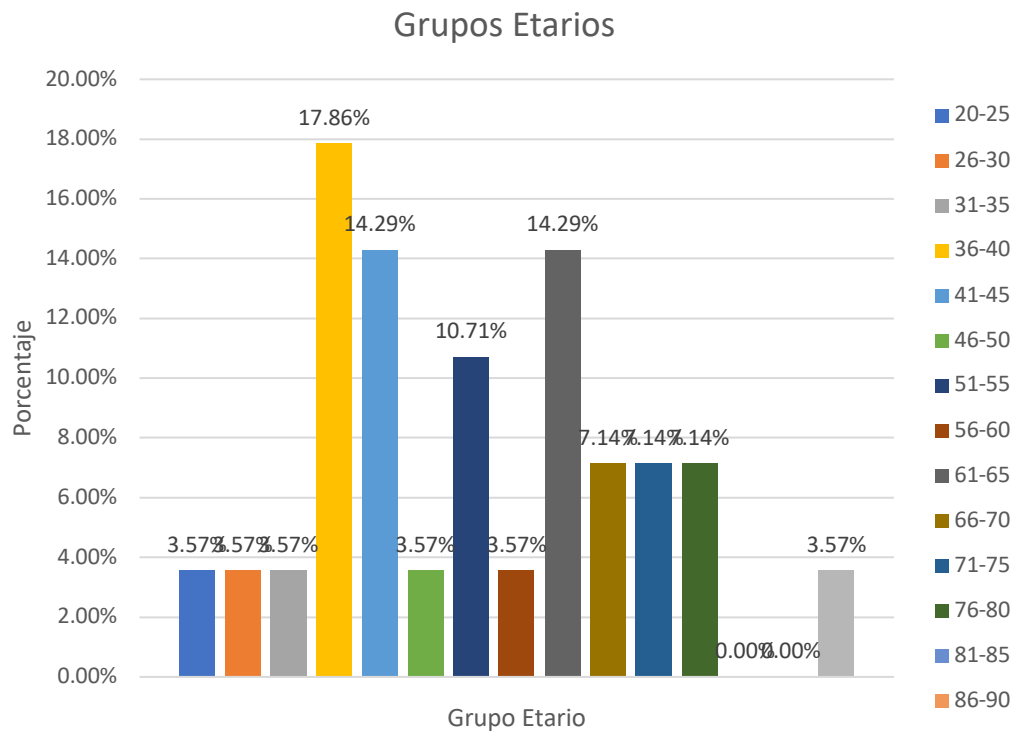
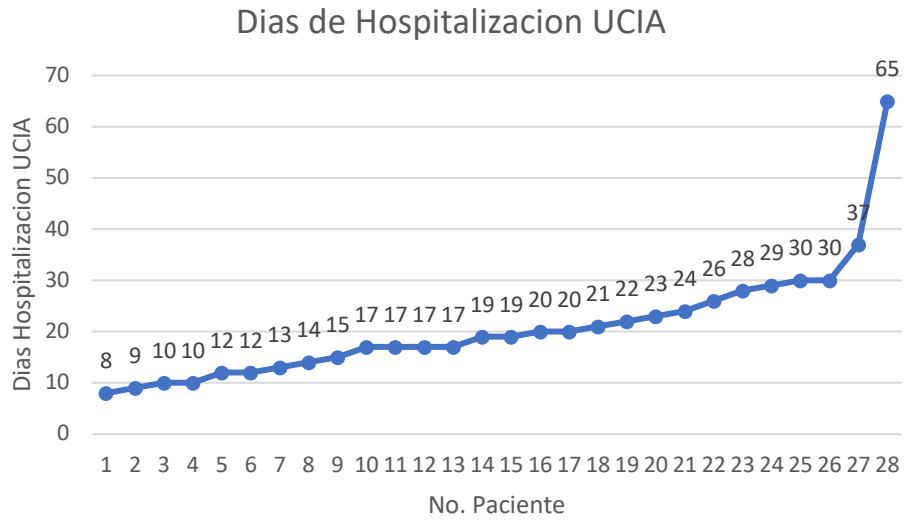




Figura 3. Días de Hospitalización



Promedio Días	20.85
---------------	-------

Figura 4. Destino de egreso del paciente.





Figura 5. Promedio de Variables Analizadas

Promedio de Variables Analizadas	
Variable	Promedios
Edad	55(36-68.5)
Temperatura	36 (36.36.3)
PAM	80 (77.6-99.3)
FC	66 (58-75)
FR	20 (16-23)
Saturacion	91 (91-95)
Glucosa	86 (86-118)
Peso	80(69.5-92.0)
Altura	1.66 (1.60-1.71)

Figura 6. Tabla de promedios de variables a su ingreso a UCI y a inicio de Oxido Nítrico

	Variable	Promedio		Variable	Promedio
Inicial	pH	7.45 (7.40-7.48)	Final	pH	7.43 (7.31-7.50)
Inicial	CO2	28 (29-30.5)	Final	CO2	30 (26-36.5)
Inicial	PO2	60 (36-73)	Final	PO2	54 (48-88)
Inicial	Saturación	80 (77-85)	Final	Saturación	85 (77-92)
Inicial	Fio2	100 (70-100)	Final	Fio2	80 (57-100)
Inicial	PAFI	60(36-115)	Final	PAFI	66 (49-186)
Inicial	Creatinina	0.7 (0.5-0.8)	Final	Creatinina	0.7 (0.5-0.8)



Figura 7. Diferencias clínicas posteriores a uso de óxido nítrico

Variable	Oxido Nítrico		(P)
	Antes	Posterior	
pH	7.45 (7.40-7.48)	7.43 (7.31-7.50)	
CO2	28 (29-30.5)	30 (26-36.5)	0.89
PO2	60 (36-73)	54 (48-88)	0.003
Saturación	80 (77-85)	85 (77-92)	-0.001
Fio2	100 (70-100)	80 (57-100)	0.5
PAFI	60 (36-115)	66 (49-186)	0.003
Creatinina	0.7 (0.5-0.8)	0.7 (0.5-0.8)	0.05

Figura 8. Diferencias entre uso de 20 ppm y 40 ppm de óxido nítrico

Variable	Oxido Nítrico		P
	20 ppm	40 ppm	
Edad	49.5 (36-64)	53 (40.5-68.7)	
pH	7.41 (7.21-7.49)	7.43 (7.43-7.48)	0.1
CO2	30 (29-49)	31 (37-31)	0.68
PO2	73 (53-104)	54 (51-82)	0.35
Sat	80 (75-97)	88 (85-90)	0.035
Fio2	80 (35-80)	100 (100-100)	0.01
PAFI	82.5 (71.4-110)	54 (51.5-104.2)	0.064