



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

Hospital Médica Sur

Unidad de Cuidados Intensivos

TESIS DE POSGRADO

Mortalidad en el paciente crítico Covid-19 con hipoxia ante la utilización de Óxido Nítrico

PARA OBTENER EL TÍTULO DE:

ESPECIALISTA EN MEDICINA CRÍTICA

P R E S E N T A

Dr. Pedro Argüelles Sangri

ASESORES DE TESIS:

Dr. Juan Pablo Romero González

Dr. Javier Chaparro Zepeda

Dr. Eduardo Garrido Aguirre

Ciudad Universitaria, Ciudad de México

Agosto, 2022.



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.

Dedicatorias y Agradecimientos

A Tania, a quien le debo la dulzura de las palabras de aliento cuando más hicieron falta, la tenacidad para embestir las noches donde todo parecía perdido, y la solidaridad para cumplir este y todos los sueños juntos.

Hoja de firmas

Tipo de investigación:

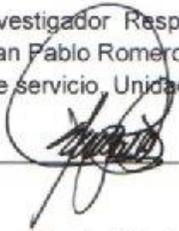
Básica

2. INVESTIGADORES:

2.1 Investigador Responsable:

Dr. Juan Pablo Romero González

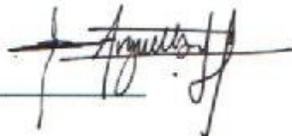
Jefe de servicio, Unidad de cuidados Intensivos, Fundación Clínica Médica Sur

Firma  _____

2.2. Investigador Principal.

Dr. Pedro Arguelles Sangri

Médico Residente 2° año Unidad de cuidados Intensivos, Fundación Clínica Médica Sur

Firma  _____

2.3. Investigador(es) asociado(s):

Dr. Javier Chaparro Zepeda

Médico Adscrito Unidad de cuidados Intensivos, Fundación Clínica Médica Sur

Firma  _____

2.4 Investigador(es) asociado(s):

Dr. Eduardo Garrido Aguirre

Médico Adscrito Unidad de cuidados Intensivos, Fundación Clínica Médica Sur

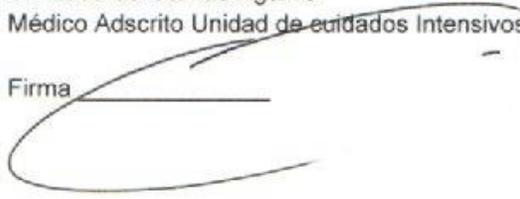
Firma  _____

Tabla de contenido.

Carátula presentación.....	1
Dedicatorias y agradecimientos.....	2
Hoja de Firmas.....	3
Tabla de abreviaturas.....	5
Índice de tablas y figuras.....	6
Antecedentes.....	7
Marco de referencia.....	9
Insuficiencia respiratoria.....	9
Síndrome de Insuficiencia Respiratoria Aguda por COVID-19.....	10
Patofisiología.....	11
Óxido Nítrico.....	12
Papel de óxido nítrico a nivel pulmonar.....	13
El uso de óxido nítrico en el paciente con Síndrome de insuficiencia respiratoria aguda.....	13
El uso de óxido nítrico en el paciente con Covid-19.....	15
Planteamiento del problema.....	15
Pregunta de Investigación.....	15
Justificación.....	15
Objetivos.....	16
Hipótesis.....	16
Diseño.....	16
Materiales y método.....	17
Validación de datos.....	24
Presentación de resultados	25
Conclusiones.....	27
Discusión.....	27
Consideraciones éticas y protección de datos.....	28
Referencias bibliográficas.....	29
Anexos.....	32

TABLA DE ABREVIATURAS

Síndrome Respiratorio Agudo Severo del
Coronavirus 2 (SARSCoV-2)

Síndrome de Insuficiencia Respiratoria Aguda
(SIRA)

Membrana de oxigenación extra corpórea
(ECMO)

Óxido Nítrico (ON)

Oxígeno (O₂)

Presión arterial de Dióxido de Carbono
(PaCO₂)

Presión Arterial de Oxígeno (PaO₂)

Fracción Inspirada de O₂ (FiO₂)

Coronavirus (CoV)

MERS-CoV (Middle East Respiratory
Syndrome-Coronavirus)

Enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE2)

Interferón (IFN)

Factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α)

Inducción de óxido nítrico sintasa (i NOS)

Radicales de oxígeno (ROS)

L-arginina (L-arg)

Ca (Calcio)

Guanilato cilclasa soluble (s-GC)

Guanosin monofosfato cíclico (c-GMP)

Partes por millón (ppm)

Saturación Periférica de Oxígeno (SpO₂)

Ventilación Mecánica Invasiva (VMI)

Ventilación Mecánica No Invasiva (VMNI)

Food and Drug Administration (FDA)

Enfermedad pulmonar obstructiva crónica
(EPOC)

Frecuencia Cardíaca (FC)

Frecuencia Respiratoria (FR)

Índice de masa corporal (IMC)

Insuficiencia respiratoria (IR)

Insuficiencia respiratoria aguda (IRA)

Insuficiencia respiratoria crónica (IRC)

Neumonía adquirida en la comunidad (NAC)

Presión bi-nivelada de la vía aérea (BiPAP)

Presión positiva al final de la espiración
(PEEP)

Presión positiva continua en la vía aérea
(CPAP)

Presión positiva espiratoria en la vía aérea
(EPAP)

Presión positiva inspiratoria en la vía aérea
(IPAP)

Saturación Venosa Central de O₂ (SvO₂)

Sensibilidad (S)

Especificidad (E)

Sistema Nervioso Central (SNC)

Temperatura (T°)

Tensión Arterial (TA)

Tromboembolia Pulmonar (TEP)

Tubo Oro-Traqueal (TOT)

Valor predictivo negativo (VPN)

Valor predictivo positivo (VPP)

Ventilación con soporte de presión (VSP)

Ventilación minuto (VE)

Ventilación Perfusión (VA/Q)

VPPNI (ventilación con presión positiva no
invasiva)

APACHE II (Acute Physiology and Chronic
Health Evaluation II)

SOFA (Sequential Organ Failure Assessment)

Meta hemoglobina (MhB)

Índice de tablas y Figuras

Tabla 1, Criterios de Berlín.....	7
Tabla 2. Definición de las variables de estudio.....	18
Tabla 3. Hoja de captura de datos.....	23
Tabla 4. Calendario.....	23
Tabla 5. Características descriptivas de la población de estudio estratificada por estatus de alta o defunción intrahospitalaria.....	25
Figura 1. Pulmonary pathology of ARDS in COVID-19.....	11
Figura 2. Regulación de ON y biodisponibilidad.....	12
Figura 3. Diagrama de flujo.....	22
Figura 4. Evaluación de los cambios de PaO ₂ (A), FiO ₂ (B) y PaO ₂ -FiO ₂ (C) al ingreso y a la última valoración intrahospitalaria.....	26
Figura 5. Modelo de regresión logística binaria multivariable para determinar la probabilidad de defunción asociada a COVID-19 utilizando la dosis de óxido nítrico, días de uso de óxido nítrico, numero de comorbilidades y el índice de oxigenación como variables predictores.....	26

MORTALIDAD EN EL PACIENTE CRÍTICO COVID-19 CON HIPOXIA ANTE LA UTILIZACIÓN DE ÓXIDO NÍTRICO.

ANTECEDENTES.

Previo al brote de neumonía secundaria a coronavirus, en Wuhan, China diciembre del 2019, grupos de investigadores se percataron de un grupo de casos de neumonía de causa no identificada el cual se reconocería como Síndrome Respiratorio Agudo Severo del Coronavirus 2 (SARSCoV-2).

El Síndrome de Insuficiencia Respiratoria Aguda (SIRA) se manifiesta como una inflamación pulmonar causada por daño alveolar; hasta presentar hipoxemia. La sintomatología se inicia en los primeros días de haberse producido la lesión inicial, la cual genera insuficiencia respiratoria, para después producir una neumonía que termina siendo la causante del desarrollo del SIRA. (1)

SIRA se define como el inicio súbito de hipoxemia con edema pulmonar bilateral secundario a la excesiva permeabilidad alveolo capilar, de forma tradicional los criterios de Berlín (tabla 1) han servido como guía para los hallazgos comúnmente encontrados en SIRA y la estrecha relación de estos en cuanto a su mortalidad, sin embargo no existe un estudio paraclínico efectivo para realizar o excluir el diagnóstico. (2)

Criterios de Berlín
<ul style="list-style-type: none">• Inicio agudo (al menos 7 días de nuevo o empeoramiento de síntomas respiratorios)
<ul style="list-style-type: none">• Opacidades radiográficas pulmonares bilaterales que no pueden ser del todo explicadas por derrame, atelectasias o masas.
<ul style="list-style-type: none">• Hipoxemia arterial definida por: Leve: PaO₂ / FiO₂ <300 a 200 mm Hg con CPAP ó PEEP >5 cm H₂O (mortalidad 27%) Moderada: PaO₂ / FiO₂ <200 a 100 mm Hg con PEEP >5 cm H₂O (mortalidad 32%) Severa: PaO₂ / FiO₂ < 100 mm Hg con PEEP >5 cm H₂O (mortalidad 45%)
<ul style="list-style-type: none">• Riesgo identificado para desarrollar SIRA (excluyendo falla cardiaca como causa)
<ul style="list-style-type: none">• Sin asociación exclusiva a causas de origen cardiaco

Tabla 1 Criterios de Berlín, adaptada de N. Meyer, L. Gattinoni, C. Calfee. Acute respiratory distress syndrome. *Lancet*. 2021;398 :622-37

Los reportes iniciales de casos de SIRA secundarios a COVID -19 con desenlaces fatales, reportaron una incidencia de cerca del 90% de prevalencia en los no sobrevivientes, (3) cifra de alerta que obliga a brindar terapéuticas más agresivas y con

protocolos menos validados para tratar de evitar la hipoxemia persistente o “refractaria” y tratar de disminuir la elevada tasa de mortalidad.

Cabe mencionar que la principal causa de mortalidad secundaria de SARS CoV -2 es la falla multiorgánico, un porcentaje no despreciable, entre el 10-15% es secundario a hipoxemia refractaria, de forma muy general; definiendo esta, como la hipoxemia que persiste a pesar de modalidades convencionales ventilatorias y dentro de parámetros de protección alveolar.

De las llamadas “medidas no convencionales” para manejo de la hipoxemia refractaria a tratamiento inicial se encuentran; posición prono, bloqueo neuromuscular, diversas maniobras de reclutamiento, modalidades ventilatorias no convencionales, vasodilatadores pulmonares inhalados, y la membrana de oxigenación extra corpórea (ECMO). De las mencionadas previamente la posición prono y el uso de agentes bloqueadores neuromusculares son los que han demostrado impacto en la mortalidad, siendo el resto en varios estudios, incapaces de demostrar franco beneficio. (4)

Retomando el concepto de hipoxemia refractaria pilar de interés en este protocolo de estudio, la definición ha sido motivo de múltiples estudios, desde el punto de vista fisiológico se ha definido como el incremento menor a 5 mm Hg en la PaO₂ con una FiO₂ 100%; para fines prácticos se considera con una PaO₂ <60 mm Hg ó PaO₂ / FiO₂ <100 con una FiO₂ de 80-100% con PEEP > 30 cm H₂O y presión meseta > 30 cm H₂O. (5)

Como se ha comentado previamente entre las estrategias que se encuentran disponibles para el paciente con hipoxemia refractaria y de las que se encuentran disponibles en nuestra sede, el uso de vasodilatadores inhalados pulmonares, es una herramienta que incrementó su uso durante la pandemia en nuestra institución, siendo esta, el último recurso disponible en casos de hipoxemia refractaria en el paciente crítico con neumonía de focos múltiples secundaria a Covid-19.

En diversos estudios se ha demostrado que la utilización de vasodilatadores pulmonares no impacta sobre la mortalidad de los pacientes, concluyendo que es una estrategia útil como terapia puente entre la membrana de oxigenación extracorpórea, (6) medida que hasta este momento no se ha implementado en nuestra sede.

Las causas por las que SARS CoV -2 causa hipoxia como neumonitis, endotelitis, trombosis microvascular y la disregulación de la perfusión pulmonar; inducidas por la liberación de citoquinas en respuesta a la infección viral, (7) son respuestas compatibles con diversas etiologías responsables de SIRA, recordando que además de estas respuestas la vasoconstricción pulmonar inducida por hipoxia empeora la discordancia ventilación perfusión impidiendo el flujo sanguíneo a segmentos pobremente ventilados y con el consiguiente incremento en el espacio muerto que a su vez empeora la hipoxemia. La vasoconstricción hipóxica y el uso de agentes vasopresores no selectivos puede incrementar más la resistencia vascular pulmonar con mayor hipertensión pulmonar con empeoramiento de la función ventricular derecha, la consideración clínica de terapias adyuvantes como los vasodilatadores inhalados se ha considerado que pueden revertir estos cambios. (8)

El vasodilatador pulmonar más utilizado para el tratamiento de hipoxemia refractaria es el óxido nítrico y prostaciclina inhaladas como epoprostenol y trepostinil. El óxido nítrico es

un vasodilatador pulmonar selectivo con propiedades antiinflamatorias, que se atribuyen a su efecto inhibitor sobre la activación de neutrófilos (9)

De forma general en diversos estudios se reporta 50% de respuesta con un modesto incremento en la relación PaO₂ / FiO₂ en aproximadamente un 10%, sin lograrse identificar factores específicos para predecir respuesta. En una revisión sistemática y meta análisis que incluyó siete estudios (n= 211; pacientes epoprostenol n=140, óxido nítrico n=71) se demostró un incremento mayor en niveles de oxigenación en el grupo de epoprostenol que no se pudo evidenciar en el grupo de óxido nítrico.(10)

En el estudio de Lubinsky y colaboradores comparando los efectos de ON (n=69) contra epoprostenol (n=15) no se reportaron cambios significativos en ninguno de sus objetivos primarios (PaO₂ / FiO₂) llevando el tratamiento a 5 días posterior a la intubación, con reporte de mínimos efectos adversos en los sobrevivientes.(8)

La información recabada de los estudios previamente mencionados es motivo de reflexión, destacando que puede ser una maniobra terapéutica de utilidad, siempre y cuando se tenga identificado factores específicos de pacientes que se puedan beneficiar de vasodilatadores inhalados específicamente de óxido nítrico.

MARCO DE REFERENCIA.

Insuficiencia Respiratoria

La función primordial del aparato respiratorio consiste en garantizar que el intercambio pulmonar de gases sea adecuado; es decir, procurar niveles óptimos de O₂, y permitir simultáneamente la correcta eliminación del anhídrido carbónico CO₂ producido por el metabolismo tisular. Para que dicho intercambio se lleve a cabo es necesaria la integridad de varios sistemas que participan de manera conjunta, sistema nervioso central, pulmonar y cardiovascular; que llevan a cabo funciones como el control de la ventilación, ventilación alveolar, difusión alveolocapilar y perfusión pulmonar. Cualquier alteración en una o en varias de estas funciones origina el fallo en el intercambio pulmonar de gases, lo que provoca insuficiencia respiratoria. (11)

Insuficiencia respiratoria se define como el estado o situación en el que los valores de oxígeno en sangre arterial PaO₂ se sitúan por debajo de 60 mm Hg (8 kPa), que se acompañe o no de valores de anhídrido carbónico en sangre arterial PaCO₂ iguales o superiores a 50 mm Hg (6,7 kPa), este concepto es biológico y depende exclusivamente del valor de los gases en sangre arterial. (12)

El término hipoxia se emplea cuando el aporte de O₂ a los tejidos es insuficiente y, por consiguiente, no es sinónimo de hipoxemia. Aunque es evidente que toda hipoxemia implica hipoxia (hipoxia hipoxémica), no toda hipoxia se debe a hipoxemia. El concepto aporte de O₂ se define como el producto del gasto cardíaco por el contenido arterial de O₂ (CaO₂). Ello explica que los principales mecanismos de hipoxia dependen del déficit local o generalizado del flujo sanguíneo (hipoxia circulatoria), del déficit cuantitativo o cualitativo del número de hematíes y/o hemoglobina (hipoxia anémica), de la utilización celular inadecuada de O₂ por las mitocondrias (hipoxia disóxica) o de una combinación de las anteriores. Las causas de hipoxia son variadas y, en razón de su importancia clínica, junto con las generadoras de hipoxemia, merecen destacarse el choque, las

obstrucciones vasculares arteriales, la anemia, la sepsis, el fallo multiorgánico múltiple, las intoxicaciones por CO o cianuro potásico, sin dejar de lado y como una entidad nosológica independiente la infección causada por coronavirus (13).

Síndrome de Insuficiencia Respiratoria Aguda por COVID-19

La pandemia actual inicialmente reportada el 31 de diciembre 2019 en Wuhan, China como una neumonía severa ha causado estragos científicos y humanitarios sin precedentes. En enero 2020 investigadores de Shanghái y Sídney lograr secuenciar el genoma del agente causal, descubriendo un nuevo coronavirus (CoV) homólogo al virus responsable del primer brote CoV en 2003 en la provincia de Guangdong (China) a la que nombraron SARS CoV. (14)

Covid-19 fue clasificado como el tercer brote mundial de esta familia vírica: siendo SARS CoV el nombre del primero y MERS-CoV (Middle East Respiratory Syndrome-Coronavirus) el segundo el cual ocurrió en 2012 en el oriente medio (20). SARS CoV-2 alcanzó rápidamente niveles de pandemia gracias a su rápida proliferación y su contagiosidad humano-humano.

Coronavirus subfamilia de Coronaviridae, son virus RNA envueltos de 30 kilobases, considerados uno de los más largos genomas de RNA en ser identificados; pueden ser divididos en 4; Alfacoronavirus, Betacoronavirus, Gamacoronavirus y Deltacoronavirus. De los mencionados previamente los Betacoronavirus (responsable de SARS CoV) es el subtipo más patogénico en humanos. (15)

Durante su replicación localizado en el citoplasma de las células del huésped, el genoma viral es transcrito en:

- 1) Proteínas estructurales de envoltura (E), membrana (M), nucleocápside (N) pico “spike” (S), que a su vez está compuesta de los dominios S1 y S2, responsable de la mediación del virus para entrar a la célula del huésped.
- 2) Proteínas no estructurales ORF1 y ORF1b
- 3) Proteínas accesorias ORF7b, ORF8a, ORF8b y ORF9b

Posterior a su replicación el genoma RNA viral es nuevamente envuelto y se fusiona en la membrana plasmática, liberando réplicas virales en el espacio extracelular (16)

Li W et al. Identificaron como el receptor celular principal del SARS-CoV la enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE2) la cual se une al virus a través de la proteína estructural “spike” S1. Debido a las similitudes genéticas entre cepas virales, se cree que el receptor es igual para SARS CoV-2; por lo tanto este nuevo coronavirus ataca células que expresen ACE2, como células del sistema gastrointestinal, nefro-urinario, y respiratorio siendo este el órgano más afectado (17).

Pacientes infectados con SARS CoV-2 experimentan síntomas gripales como fiebre, tos, congestión nasal y fatiga. Mientras la infección viral progresa, los pacientes a menudo experimentan disnea, descenso en saturación de oxígeno y linfopenia; que se acompañan de imágenes de vidrio despulido, exudados alveolares con involucro multilobar, desarrollando entonces una condición severa llamada Síndrome de Insuficiencia respiratoria aguda (SIRA) (18) .Descrito en 1967 por Ashbaugh D et al. SIRA está caracterizado por dificultad respiratoria con hipoxemia y la presencia de infiltrados bilaterales en la imagen de tórax,(19) como ya se ha comentado previamente no existe un

método diagnóstico certero por lo que se utilizan los criterios de la definición de Berlín (Tabla 1)

La patofisiología de SIRA está caracterizada por el daño agudo, difuso inflamatorio de la barrera alveolo capilar, asociada con un incremento en la permeabilidad capilar vascular, así como una reducción en la distensibilidad, con el consecuente compromiso del intercambio gaseoso y responsable de la hipoxemia (21).

Patofisiología

Mientras el genoma viral es replicado, el sistema inmune del huésped es activado con la subsecuente producción de citocinas pro inflamatorias y maduración de células dendríticas, debido a la rápida replicación viral el sistema inmune genera una respuesta exacerbada, no controlada deletérea para el huésped (22).

Los monocitos que se reclutan en el espacio alveolar secretan proteínas pro inflamatorias con lo que se induce la apoptosis de los neumocitos a través de la liberación de interferón (IFN) dependiente de factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α) con la activación de receptores de muerte celular (Figura 3-A).

Adicionalmente los macrófagos reclutados liberan quimiocinas y otras citocinas, responsables de incrementar la permeabilidad capilar con el aumento en el reclutamiento de neutrófilos (Figura 3-B).

Exceso en la degranulación de neutrófilos causa daño permanente en los neumocitos y las células endoteliales, lo que rompe la barrera alveolo- capilar. (Fig 3-C)

El resultado final es la trans migración de proteínas hemáticas, que resultaran en edema intersticial y alveolar (Figura 3-D)

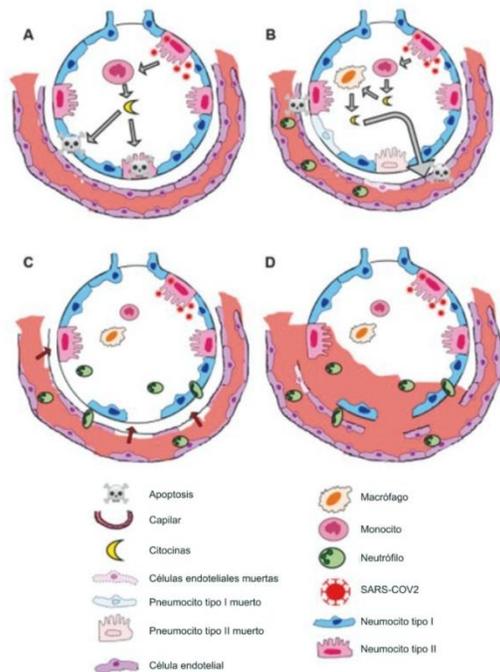


Figura 3. Adaptado de S. Setembre, A. Todorovic. Pulmonary pathology of ARDS in COVID-19: A pathological review for clinicians. *Respiratory Medicine*. 2021. 176, 106239 (23)

Óxido Nítrico

El óxido nítrico juega un papel fundamental en el sistema cardiopulmonar y el sistema inmune, su participación depende de su concentración y su sitio de producción; el propósito de este trabajo es describir la mortalidad asociada a su utilización en el paciente crítico con Covid-19.

La determinación de óxido nítrico y sus metabolitos (nitrato y nitrito) en el paciente con Covid-19 han demostrado concentraciones superiores en comparación con individuos saludables (24) Lo anterior puede ser compatible con activación de macrófagos, respuesta inmune normal ante un proceso inflamatorio, momento en el cual la inducción de óxido nítrico sintasa (i NOS) puede ser de dos a tres veces mayor en los macrófagos, con lo cual se libera una gran cantidad de ON, lo que provoca un aumento sistémico de nitritos y nitratos (25). Sin embargo la respuesta inflamatoria persistente en el paciente Covid-19 y se ha demostrado una alteración en la regulación, con una respuesta endotelial disminuida a pesar de concentraciones séricas elevadas; se han descrito cuatro vías posibles de alteración durante SARS CoV 2 como se puede apreciar en la figura 4.

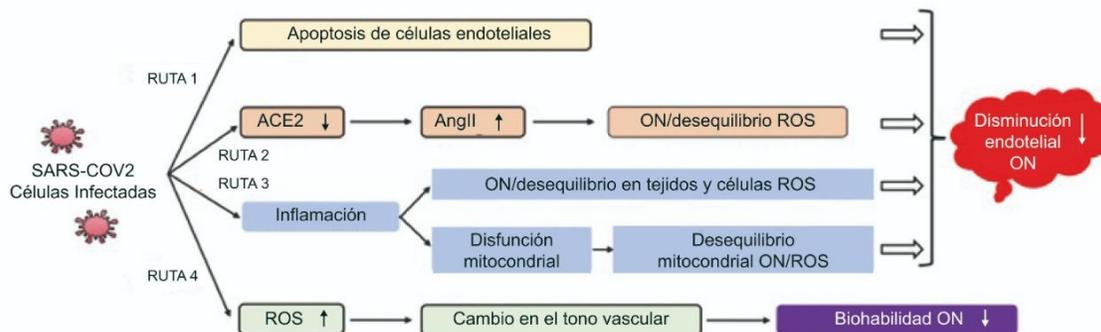


Figura 4. Regulación de ON y biodisponibilidad vía 4 potenciales rutas secundarias a Covid-19. Adaptado de; W. Fang, J. Jiang, L. Su, et al. The role of NO in Covid-19 and potential therapeutic strategies. *Free Radical Biology and Medicine*. 2021. 163, 153-162 (25)

Como se puede observar en la figura 4 de las cuatro propuestas rutas patofisiológicas, la ruta número 4, precede a la inflamación persistente y prolongada de los pacientes críticos con Covid-19, causando daño a múltiples tejidos y órganos, con el consecuente desbalance entre los radicales de oxígeno (ROS) y el ON en el cuerpo que conlleva a estrés oxidativo. Se podría concluir que la respuesta secundaria a la inflamación y al daño endotelial por la internalización del receptor de ECA, junto con el desbalance entre la producción de radicales libres de oxígeno, culminan en daño endotelial, lo que conlleva a la reducción de ON endotelial además de su biodisponibilidad.

El óxido nítrico es una molécula de gas diatómico con un solo electrón, es capaz de unirse de forma dirigida a moléculas de ADN, y radicales libres lipídicos, también reacciona con el oxígeno y sus radicales libres para formar compuestos nitrogenados que posteriormente atacaran moléculas diana.

Existen dos rutas para la síntesis de ON; la oxidación aeróbica de L-arginina (L-arg) la cual esta catalizada por óxido nítrico sintasa (i-NOS) y la vía anaerobia o reducción hipóxica de nitrito catalizado por nitrito reductasa (26)

En condiciones de normo oxemia, el ON puede ser generado por tres tipos de i-NOS, óxido nítrico sintasa endotelial (e-NOS) óxido nítrico sintasa neuronal (n-NOS) los cuales pueden ser encontrados en células nerviosas, células epiteliales y del endotelio, regulados por calcio (Ca) intracelular, i-NOS se encuentra principalmente en macrófagos, monocitos y no es dependiente de iones de Ca (27). Producción que toma importancia ya que el ON participa en varias rutas fisiológicas como: regulación sistema circulatorio, respuesta inmune, y señalización del sistema nervioso.

Papel de óxido nítrico a nivel pulmonar.

Como se ha comentado el ON sirve como vasodilatador y participa de forma activa en la respuesta inmune; Como vasodilatador ON, funciona como selectivo pulmonar, mejorando la oxigenación y reduciendo las resistencias vasculares pulmonares; lo que logra dilatando el árbol bronquial y a su vez aumentando la inhalación de oxígeno (paciente en ventilación espontánea) aumentando el flujo sanguíneo a los capilares con lo que mejora el intercambio gaseoso en el alveolo y acelerando la circulación de oxígeno.

Los efectos sobre el sistema inmune incluyen; propiedad anti inflamatorias con acción sobre la proliferación de células inmunes y posteriormente mitigando la inflamación vascular. Se han descrito propiedades antivirales inhibiendo el ciclo de replicación de SARS CoV 2 (28).

El ON como vasodilatador fue descrito hace más de tres décadas, esta vasodilatación mejor la oxigenación y reduce la resistencia vascular pulmonar (38). De forma general se acepta que ON se une a su receptor guanilato cilclasa soluble (s-GC) para formar ON-férrico, lo que lleva a la enorme producción intracelular de guanosin monofosfato cíclico (c-GMP) este último segundo mensajero que activa Ca-ATPeasa que reduce la concentración de Ca intracelular y genera relajación en el músculo liso(29).

El uso de óxido nítrico en el paciente con Síndrome de insuficiencia respiratoria aguda.

La mortalidad global del SIRA oscila alrededor del 10.5%, estadística que incluye un 20% de pacientes que desarrollaron consolidaciones extensas e infiltrados pulmonares severos. Como se ha comentado la terapia con ON inhalado no es reciente; un estudio comprendido entre mayo y julio en 2003 en una unidad de cuidados intensivos en el Hospital de Chao Yang en China, pionero en la administración de ON como terapia para paciente con SIRA severo; incluyo 14 pacientes, a los cuales dividieron en dos grupos, 6 en el grupo de tratamiento y 8 en el grupo de controles, mostró que los 6 pacientes que recibieron ON al menos por 3 días, con dosis en reducción de acuerdo al siguiente esquema 30 partes por millón (ppm) 20 ppm, 10 ppm y al cuarto día 0 ppm, con medición

de la saturación periférica de O₂ (SpO₂) de forma continua, incremento promedio de aumento de Spo₂ de 93% a 99% y el incremento en la relación PaO₂ / FiO₂ fue de 97 mm Hg a 260 mm Hg; importante mencionar que en este grupo de estudio los pacientes se encontraban bajo ventilación mecánica no invasiva, notando reducción en el soporte ventilatorio y en 4 pacientes suspensión de esta modalidad ventilatoria, demostrando así un impacto prometedor sobre los pacientes con SIRA.(30)

Durante el brote de MERS en 2012, la ventilación mecánica no invasiva (VMNI) fue pilar de la terapéutica para los pacientes que desarrollaron falla respiratoria hipoxémica aguda, basado en una cohorte retrospectiva multicéntrica de MERS severo; datos obtenidos de 14 unidades de cuidados intensivos respiratorios, de 5 ciudades diferentes de Arabia Saudita, los cuales fueron admitidos entre septiembre 2012 a octubre 2015, con un total de 302 pacientes de los cuales 105 (35%) inicialmente bajo VMNI contra 197 (65%) fueron inicialmente manejado con ventilación mecánica invasiva (VMI), y con análisis de regresión estadística U Mann-Whitney, las intervenciones realizadas en los pacientes fueron comparadas entre los grupos de VMI y VMNI, los resultados arrojaron mayor posibilidad de requerir ON inhalado en los pacientes bajo VMNI (20% vs 11.7%) y dio pauta al manejo conjunto de la ventilación mecánica oportuna en el tratamiento de MERS (31).

El uso de óxido nítrico en el paciente con Covid-19

En distintas series se han reportado que aproximadamente el 26% de los pacientes con diagnóstico de SARS Cov-2 necesitarán tratamiento en una unidad de cuidados intensivos, cifra de incidencia variable y tendiente a la baja posterior a la intensificación de las campañas de vacunación a nivel mundial (32).

Como se ha descrito previamente el soporte ventilatorio invasivo en el paciente con SARS Cov-2 es fundamental para restaurar el aporte de oxígeno una vez que la hipoxemia es persistente; en marzo 2020 un estudio multicéntrico organizado por la universidad de Harvard y la Universidad de la Fuerza Aérea de China investigo la aplicación de ON como terapia de rescate y su impacto para mejorar la oxigenación y sobrevivencia de los pacientes Covid-19, se reclutaron 200 pacientes y de forma aleatoria colocados en los grupos de ON inhalado y controles, el primer grupo de tratamiento con ON 80 ppm y posteriormente 40 ppm hasta que los síntomas de hipoxia remitían por completo, una vez que la relación PaO₂ / FiO₂ > 300 mm Hg al menos por 24 horas. Estudio cuyo resultados aún no han sido publicados pero que sugieren que la intervención de administración de ON no impacta en la mortalidad de los pacientes críticos con hipoxemia refractaria y dejando en tela de duda su uso, quedando como una terapia puente, previo a una membrana de oxigenación extracorpórea, maniobra terapéutica con beneficios tangibles sobre el desenlace clínico de los pacientes (33).

La terapia con ON inhalado no está libre de complicaciones el ON reacciona con O₂ formando NO₂ el cual puede causar inflamación y daño en el tejido pulmonar; ON oxida el hierro de la hemoglobina (Hb) para formar meta-Hb la cual es incapaz de transportar y de entregar O₂ a nivel tisular. La unión de Hb con ON es una reacción rápidamente reversible, con una vida media de 15-20 minutos posterior a la suspensión en la administración de ON, consideración de relevancia por la no despreciable incidencia de lesión renal aguda (44). Los riesgos de inhalación de ON según la agencia americana Food and Drug Administration (FDA) son mínimos a dosis de 80 ppm por 24 horas siempre y cuando se pueden solicitar determinaciones seriadas de meta-Hb hasta la cifra

máxima de 5% con disminución progresiva a decisión del clínico tratante para evitar así la toxicidad e impacto en la función renal (34).

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.

Desde el inicio de la pandemia por Covid-19, las estrategias clínicas para tratar la hipoxemia generada por SIRA, han tenido como pilar, el soporte ventilatorio desde las modalidades no invasivas, llegando al soporte ventilatorio invasivo, incluso en modalidades no convencionales (30). Durante la evaluación constante de los pacientes en las unidades de cuidados críticos, la instauración de hipoxemia refractaria a tratamiento convencional es motivo de preocupación una vez que se han descartado las posibles causas reversibles de la misma, y nos encontramos ante una entidad clínica que obliga a buscar terapéuticas alternativas a lo convencional, con parámetros ventilatorios fuera de metas de protección alveolar, llegado a este punto, con la imposibilidad de mejorar niveles de oxigenación, la angustia inminente de un desenlace fatal o estancia prolongada, con altas probabilidades de secuelas que impacten sobre la calidad de vida de los pacientes, es un escenario clínico que el médico intensivista debe poder sobre llevar.

La poca evidencia disponible de estudios clínicos, con los que se pueda asegurar, que la administración de vasodilatadores inhalados pulmonares como el óxido nítrico impacta en la mortalidad y desenlace de los pacientes con hipoxemia refractaria dentro de las unidades de cuidados intensivos, ha orillado a su utilización sin tener claro los factores independientes de cada pacientes para su óptimo beneficio, además de no tener claros los tiempos, dosis y objetivos terapéuticos con su utilización en el paciente con hipoxemia refractaria secundaria a Covid-19. (43)

Mediante este estudio retrospectivo y descriptivo se pretende describir las características del paciente ante el uso de este fármaco, tratando de establecer su impacto en la mortalidad de los pacientes críticos con SARS CoV 2, y con esto justificar su uso dentro de nuestra unidad, o en caso contrario valorar si su uso no brinda ninguna ventaja hablando específicamente de mortalidad, para plantear la posibilidad de contar con otras alternativas una de ellas; membrana de oxigenación extracorpórea, como solución al escenario clínico del paciente con hipoxemia refractaria secundario a SIRA de cualquier origen etiológico

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN.

¿Cuál es la mortalidad en el paciente con hipoxemia secundaria a SARS CoV 2 con el uso de óxido nítrico en la unidad de cuidados intensivos?

JUSTIFICACIÓN.

Estudios han demostrado en series de inicio de pandemia a finales de 2019, que aproximadamente 26% de los pacientes con Covid-19 ameritaran tratamiento en la unidad de cuidados intensivos de los cuales 61% desarrollan síndrome de insuficiencia

respiratoria aguda (SIRA); esto con la variante delta, esperando estadística que complementa con las variables emergentes, lo que es claro es que una vez se ha desarrollado SIRA el soporte ventilatorio es indispensable.

El empleo de óxido nítrico como vasodilatador inhalado pulmonar en el paciente crítico con SARS CoV -2, presenta un punto de interés clínico, para valorar su eficacia en el contexto de hipoxemia refractaria, entidad con presentación aproximada de 13% de los pacientes ingresados a la unidad con diagnóstico de SARS CoV 2; Interés por el importante impacto económico de los pacientes a quienes se les indica, ya que, en la mayoría de las ocasiones dicha intervención no es cubierta por las aseguradoras médicas, implicando un gasto considerable a los pacientes, quienes absorben el gasto del fármaco y del dispositivo de entrega, maniobra que basado en la recolección de datos del presente trabajo puede persistir hasta por 33 días , información obtenida de los expedientes médicos de los pacientes.

La aplicación práctica de este estudio pretende, que baso en la descripción de las características de los pacientes en quienes se utilizó óxido nítrico, sirva de referencia para considerar esta intervención como alternativa en el paciente con hipoxemia refractaria en la unidad de cuidados intensivos, y conocer cuál fue la mortalidad asociada de los pacientes en quienes se utilizó.

OBJETIVO.

Principal: Describir la mortalidad, días de estancia hospitalaria, y características del paciente con hipoxemia secundaria a SARS CoV-2, que utilizó óxido nítrico inhalado en la unidad de cuidados intensivos.

Secundario(s): Evaluar si el uso de óxido nítrico presenta beneficio, medido a través de mortalidad, dependiente de dosis, comorbilidades o índice de oxigenación en el paciente con hipoxemia secundaria a SARS CoV 2, que utilizó óxido nítrico inhalado en la unidad de cuidados intensivos.

HIPÓTESIS.

Hipótesis de trabajo: Los expedientes de los pacientes críticos en quienes se usaron vasodilatadores inhalados pulmonares como el óxido nítrico para hipoxemia secundario a SARS CoV 2, comparten características clínicas asociadas al desenlace hospitalario.

Hipótesis nula: Los expedientes de los pacientes críticos en quienes se usaron vasodilatadores inhalados pulmonares como el óxido nítrico para hipoxemia secundario a SARS CoV 2, no comparten características clínicas asociadas al desenlace hospitalario.

DISEÑO.

11.1. Manipulación por el investigador

Observacional

11.2. Grupo de comparación

Descriptivo

11.3. Seguimiento

Transversal

11.4. Asignación de la maniobra

No aleatorio

11.5. Evaluación

Abierto

11.6. Participación del investigador.

Observacional

11.7. Recolección de datos

Retrolectivo

11.8. Diseño:

Transversal

MATERIALES Y MÉTODO.

12.1. Universo de estudio.

Población de estudio.- Se recabarán los expedientes de los pacientes ingresados en la unidad de cuidados intensivos respiratorios con diagnóstico de SARS CoV -2 en quienes se haya utilizado óxido nítrico desde mayo 2020 hasta diciembre 2021

12.2. Tamaño de la muestra.

Tamaño de la muestra a conveniencia, se incluirán todos los expedientes de los pacientes mayores a 18 años ingresados a la unidad de cuidados intensivos respiratorios con diagnóstico por PCR de SARS CoV-2 y en quienes se haya prescrito óxido nítrico inhalado durante su estancia.

12.3. Muestreo.

No probabilística-Consecutivo

12.4. Criterios de Selección:

12.4.1. Criterios de Inclusión.

*Expedientes de pacientes ingresados a la unidad de cuidados intensivos con diagnóstico de Covid-19 mayo 2020 a diciembre 2021

*Expedientes de adultos mayores de 18 años

*Expedientes de pacientes intubados y bajo ventilación mecánica invasiva e hipoxemia refractaria a maniobras convencionales.

*Expedientes de pacientes con diagnóstico de SARS CoV 2 por positividad de prueba rt-Pcr

*Expedientes de pacientes con al menos 72 horas de manejo ventilatorio invasivo previo al uso del gas.

*Expedientes de pacientes en quienes se haya utilizado óxido nítrico al menos sin importar el tiempo máximo de uso.

12.4.2. Criterios de exclusión.

*Expedientes de pacientes en quienes se haya utilizado óxido nítrico por menos de 30 minutos.

*Expedientes de pacientes con antecedente de malignidad a nivel pulmonar previo a su ingreso a la unidad de cuidados intensivos.

*Expedientes de pacientes que experimentaron paro cardio respiratorio previo a la administración del gas

12.4.3 Criterios de eliminación.

*Expedientes de pacientes en quienes se haya utilizado óxido nítrico previamente por otra razón.

*Expedientes incompletos.

12.5. Definición de variables

Tabla 2. Definición de las variables de estudio		
Nombre de la variable	Tipo de variable	Forma de medición
Sexo	Dicotómica	Hombre o Mujer
Edad	Numérica discontinua	Años

Comorbilidades	cualitativa	Politómica
Desenlace	Dicotómica	Vivo o muerto
Óxido nítrico	Numérica discontinua	PPM
Días de estancia en la unidad de cuidados intensivos	Numérica continua	Días
Días bajo ventilación mecánica invasiva	Cuantitativa continua	Días
APACHE II (Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II)	Cuantitativa, discontinua, intervalo	Sumatoria numérica de variables con numerador relacionado a porcentaje de mortalidad
SOFA (Sequential Organ Failure Assessment)	Cuantitativa, discontinua, intervalo	Sumatoria numérica de variables con porcentaje de mortalidad relacionado al número de fallas orgánicas
Meta hemoglobinemia	Numérica discontinua	Porcentaje de saturación de hemoglobina; hemoglobina que porta fierro oxidado se denomina metahemoglobina (metaHb)
Presión arterial de oxígeno	Numérica discontinua	Mide la presión del oxígeno disuelto en la sangre, expresado en mm Hg

12.6. Definición operacional de variables

Sexo: Variable dependiente

Definición conceptual: Condición orgánica, masculina o femenina, de los animales y las plantas.

Definición operacional: Medida como hombre o mujer. Variable cualitativa, escala de medición nominal.

Edad: Variable dependiente

Definición conceptual: Tiempo que ha vivido una persona o ciertos animales o vegetales.

Definición operacional: Medida en Años vividos. Variable cuantitativa, escala de medición de intervalo.

Comorbilidades: Variable dependiente

Definición conceptual: Coexistencia de dos ó más enfermedades en un mismo individuo, generalmente relacionadas.

Definición operacional: Variable cualitativa, escala nominal medida como presente y ausente.

Desenlace: Variable dependiente

Definición conceptual: Final de una acción o de un suceso.

Definición operacional: Medida como vivo o muerto. Variable cualitativa, escala de medición nominal.

Óxido nítrico: Variable Independiente

Definición conceptual: vasodilatador selectivo pulmonar que actúa disminuyendo la presión arterial pulmonar y mejorando la relación ventilación-perfusión. Al ser inhalado, desde el alveolo se difunde al músculo liso vascular y en el torrente circulatorio se inactiva rápidamente, convirtiéndose en metahemoglobina y nitratos.

Definición operacional: Medida en partes por millón. Variable cuantitativa. Medición de intervalo.

Días de estancia en la unidad de cuidados intensivos: Variable dependiente

Definición conceptual: Reporte numérico de los días acumulados de estancia en la unidad de cuidados intensivos

Definición operacional: cuantitativa, discreta

Días bajo ventilación mecánica invasiva: Variable dependiente

Definición conceptual: Reporte numérico de los días de asistencia ventilatoria invasiva.

Definición operacional: cuantitativa, discreta.

APACHE (Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II): Variable dependiente

Definición conceptual: Sistema de clasificación de enfermedades, uno de varios sistemas para estimar riesgo de mortalidad al ingreso a la unidad de cuidados intensivos

Definición operacional: Escala de gravedad utilizada en pacientes críticamente enfermos para estimar mortalidad a las 24 horas de ingreso

SOFA (Sequential Organ Failure Assessment): Variable dependiente

Definición conceptual: Puntuación objetiva para describir la disfunción de órganos individuales en forma continua, que se puede utilizar a través del tiempo para medir la evolución de la insuficiencia orgánica.

Definición operacional: Escala de gravedad utilizada en pacientes críticamente enfermos para estimar mortalidad por el número de fallas orgánicas.

Meta hemoglobina: Variable dependiente

Definición conceptual: La hemoglobina que porta fierro oxidado se denomina metahemoglobina (metaHb). Normalmente, se produce de manera espontánea a velocidad de 3% de la Hb circulante al día

Definición operacional: Porcentaje de saturación de hemoglobina en rango de referencia de equipo de gasometría institucional; Radiometer ABL90 Series; 0.0 – 1.5%

Presión arterial de Oxígeno: Variable dependiente

Definición conceptual: La presión parcial de oxígeno es la medición de las partículas de oxígeno disueltas en la sangre expresada en mm Hg o kPA, se mantiene estable en todo el árbol arterial, ya que no hay consumo de oxígeno en éste. Se entiende por lo tanto que esta medición denota el grado de oxemia.

Definición operacional: Presión de saturación de O₂ a nivel arterial se expresa en mm Hg en rango de referencia de equipo de gasometría institucional; Radiometer ABL90 Series; 60-80 mm Hg

12.7. Descripción de procedimientos.

Este estudio se ha diseñado en un modelo retrospectivo, que pretende describir la mortalidad y las características, asociada al uso de óxido nítrico inhalado, se solicitará al servicio de inhalo terapia los números de historia o expediente electrónico de los pacientes que cuenten con cargo por uso de óxido nítrico con el dispositivo de entrega NoxBox®, utilizado en la terapia intensiva, en los pacientes con diagnóstico de SARS CoV -2, en el periodo de tiempo establecido. Al contar con la referencia numérica del expediente o historia clínica los cuales se utilizarán para proteger la privacidad de los datos del expediente, se recolectarán los datos en formato de hoja de cálculo de Excel. Se recabaran datos del expediente con énfasis en la revisión de la historia clínica para determinar comorbilidades, las notas de evolución; donde se registra la evolución ventilatoria y el inicio de la terapia con ON, las notas de inhalo terapia en donde se constatan las partes por millón de dosis administrada del gas, registro de laboratorios especialmente gasometrías arteriales y demás valores de interés para el estudio.

Una vez obtenidos todos los datos especificados, se ingresaran al sistema SPSS II para posterior análisis estadístico. Se anexarán, una vez obtenidos los resultados, recursos visuales para su fácil interpretación.

12.8. Diagrama de flujo

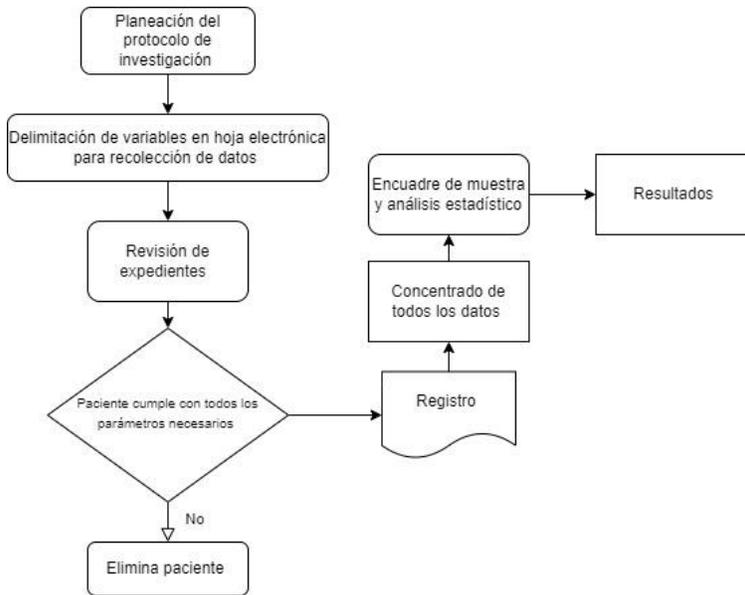


Figura 3. Diagrama de flujo

12.9. Hoja de captura de datos.

Hoja de cálculo de Excel modificada de un archivo original del censo propio de la UCI sobre el control de ingresos y egresos de pacientes.

Este archivo incluye:

- Datos Generales: expediente, edad, sexo.
- Comorbilidades: Diabetes, Hipertensión, insuficiencia o daño renal, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), asma, Cáncer.
- Desenlace: Muerte en UCI, alta por mejoría, alta voluntaria
- Óxido Nítrico: dosis en partes por millón, días de su utilización.
- Escalas pronósticas al ingreso: APACHE y SOFA.
- Manejo y estancia: Uso de ventilación mecánica invasiva, días de ventilación, días de estancia en UCI, días totales de hospitalización.
- Niveles de Meta hemoglobina
- PaO₂ inicial y final
- Relación PaO₂ /Fio₂ inicial y final

	A	B	C	D	E	F	G	H	I	J	K	L	M	N	O	P	Q	R
1	Cta Paciente	Edad	Sexo	Diabetes	HAS	ERC	Meta Hb	EPOC	ASMA	CANCER	Desenlace	ON en PPM	FaO2 Inicial	FaO2 final	Día de estancia	Días bajo VMI	APACHE	SOFA
2																		
3																		
4																		
5																		
6																		
7																		
8																		
9																		
10																		
11																		
12																		
13																		
14																		
15																		
16																		
17																		
18																		
19																		
20																		
21																		
22																		
23																		
24																		
25																		
26																		
27																		
28																		
29																		
30																		
	Total de pacientes																	

Tabla 3. Hoja de captura de datos

12.10. Calendario.

Actividades	Diciembre 2021	Enero 2022	Febrero 2022	Marzo 2022	Abril 2022	Mayo 2022	Junio 2022	Julio 2022	Agosto 2022	Septiembre 2022	Octubre 2022
Revisión bibliográfica											
Elaboración del protocolo											
Obtención de la información											
Procesamiento y análisis de los datos											
Elaboración del informe técnico final											
Divulgación de los resultados											

Tabla 4. Calendario
 Fecha de inicio: Diciembre 2021
 Fecha de terminación: Octubre 2022

12.11. Recursos.

12.11. 1. Recursos Humanos.

Investigador Responsable:

Dr. Juan Pablo Romero

Actividad asignada: Orientación, corrección y revisor de bibliografía, datos y procedimientos estadísticos. Número de horas por semana: 5 horas por semana.

Investigador Principal.

Dr. Pedro Arguelles Sangri

Actividad asignada: Revisión bibliográfica, revisor de expedientes, manejo y captura de base de datos, elaboración de protocolo. Número de horas por semana: 8 horas.

12.11.2. Recursos materiales.

- Se utilizara material de papelería básico.
- Equipo de cómputo propiedad de la institución con acceso a expediente electrónico y venoso de pacientes ingresados / egresados de unidad de cuidados intensivos.
- Computadora propiedad del investigador para integración y análisis estadístico.

Los recursos materiales se proveerán por el investigador principal y no generan un costo extra.

12.11.3. Recursos financieros.

No se utilizaran recursos financieros.

VALIDACIÓN DE DATOS

Análisis Descriptivo

Las estadísticas descriptivas de las variables continuas se presentan en promedio (desviación estándar) y mediana (rango intercuartilar) dependiendo de la distribución evaluada por la prueba de normalidad de Anderson Darling.

Para estimar la tasa de mortalidad en el paciente con hipoxemia secundaria a SARS CoV 2 con el uso de óxido nítrico, se realizó una estimación puntual y por intervalos al 95% mediante el método de Wilson, considerando un diseño de tipo transversal.

Para describir la mortalidad, días de estancia hospitalaria, y características clínicas del paciente con hipoxemia secundaria a SARS CoV-2 se evaluaron las características de la muestra total de estudio y se estratificará por pacientes que fallecieron o fueron dados de alta.

Todos los análisis se realizaron en el programa de R Studio. Se tomó un valor de $p < 0.05$ como el umbral de significancia estadística.

Análisis Inferencial

Para evaluar si el uso de óxido nítrico presenta beneficio, medido a través de mortalidad, dependiente de dosis, comorbilidades o índice de oxigenación, se realizaron modelos de regresión logística binaria.

Se realizó un modelo univariable utilizando la dosis de óxido nítrico, días de uso de óxido nítrico, número de comorbilidades y el índice de oxigenación para evaluar la probabilidad fallecer por COVID-19.

Después como segundo paso, se realizó un modelo multivariable para determinar la asociación conjunta de todas las variables para determinar la probabilidad fallecer por COVID-19.

La bondad de ajuste del modelo se evaluó con el estadístico de Hosmer y Lemeshow así como el Criterio de información de Akaike. La variabilidad explicada del modelo se evaluó con el R^2 .

PRESENTACIÓN DE RESULTADOS

Parametro	Poblacion Total (n=46)	Alta (n=18)	Defunciones (n=28)	Valor P
<i>Sociodemográficas</i>				
Edad (Años)	54.78 (+/- 14.3)	54.17 (+/- 13.22)	55.18 (+/- 15.18)	0.812
Mujeres (%)	6 (13)	3 (17)	3 (11)	0.891
Hombres (%)	40 (87)	15 (83)	25 (89)	
<i>Comorbilidades</i>				
Diabetes Mellitus (%)	10 (22)	2 (11)	8 (29)	0.300
Hipertensión Arterial (%)	13 (28)	3 (17)	10 (36)	0.287
Enf. Renal Crónica (%)	13 (28)	3 (17)	10 (36)	0.059
EPOC (%)	4 (9)	0 (0)	4 (14)	0.253
Asma (%)	1 (2)	0 (0)	1 (4)	0.332
Cancer (%)	4 (9)	2 (11)	2 (7)	0.981
<i>Evaluación Clínica</i>				
Meta-Hb Mínima (g/mmol)	0.2 (0.1-0.375)	0.1 (0.025-0.2)	0.2 (0.1-0.4)	0.048
Meta-Hb Máxima (g/mmol)	0.5 (0.225-1)	0.35 (0.1-0.575)	0.85 (0.3-1.1)	0.012*
SOFA (pts)	7 (5.25-9)	7 (4.5-8.75)	7.5 (5.75-9)	0.427
Oxido Nítrico (ppm)	20 (17-30)	20 (10-30)	20 (20-31.25)	0.406
Tiempo de ON (Días)	5 (3-7.75)	4.5 (3.25-5)	5 (3-10)	0.374
PaO2 Inicial (mmHg)	67.5 (57.25-74)	67.5 (58.475-74.725)	67.9 (57.75-74)	0.937
FiO2 Inicial (mmHg)	1 (0.9-1)	1 (0.813-1)	1 (1-1)	0.275
PaO2-FiO2 Inicial (mmHg)	71.3 (60.05-95.775)	73.55 (66.125-82.5)	70.7 (59.5-96.5)	0.865
PaO2 Final (mmHg)	63.5 (50.55-74.925)	64 (50.55-68.75)	60.5 (52.25-77.75)	0.761
FiO2 Final (mmHg)	0.95 (0.4-1)	0.35 (0.312-0.4)	1 (0.963-1)	<0.001
PaO2-FiO2 Final (mmHg)	82.75 (54.425-154.5)	168.5 (142.75-211.25)	64.5 (52.25-87.75)	<0.001
Estancia Hospitalaria (Días)	35.5 (25.5-53.5)	45.5 (32.25-71.5)	34 (21.5-43.25)	0.075*
Periodo de Ventilación Mecánica Invasiva (Días)	28 (19.25-35.75)	29 (20.25-35.75)	27 (19.25-34.25)	0.636

Tabla 5: Características descriptivas de la población de estudio estratificada por estatus de alta o defunción intrahospitalaria.

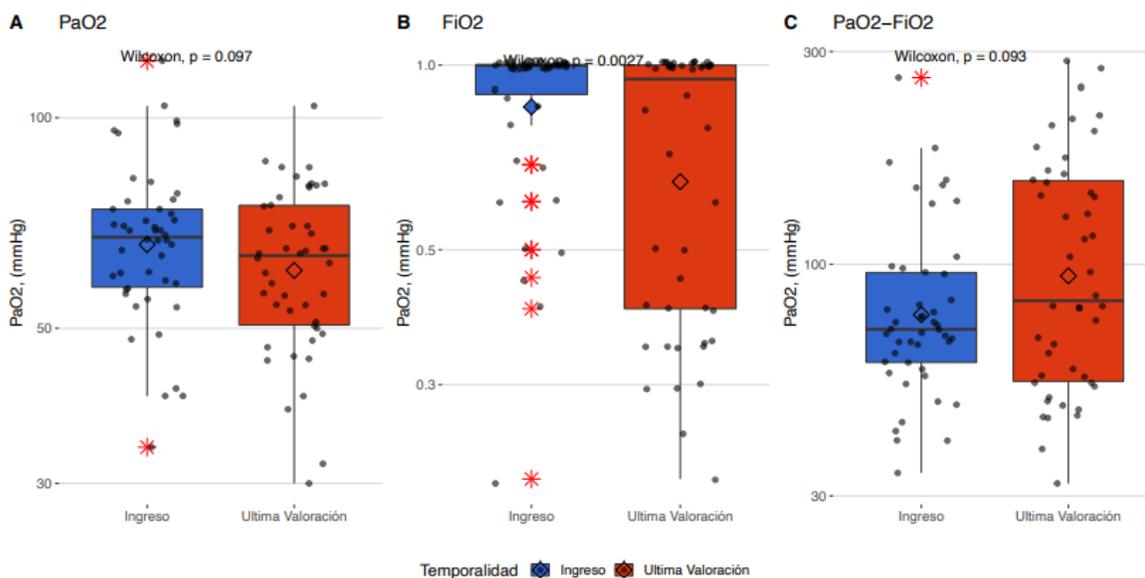


Figura 4: Evaluación de los cambios de PaO₂ (A), FiO₂ (B) y PaO₂-FiO₂ (C) al ingreso y a la última valoración intrahospitalaria. Prueba estadística: Prueba de rangos de Wilcoxon para muestras pareadas. Pie de Nota: *: Valor atípico; ♦: Promedio

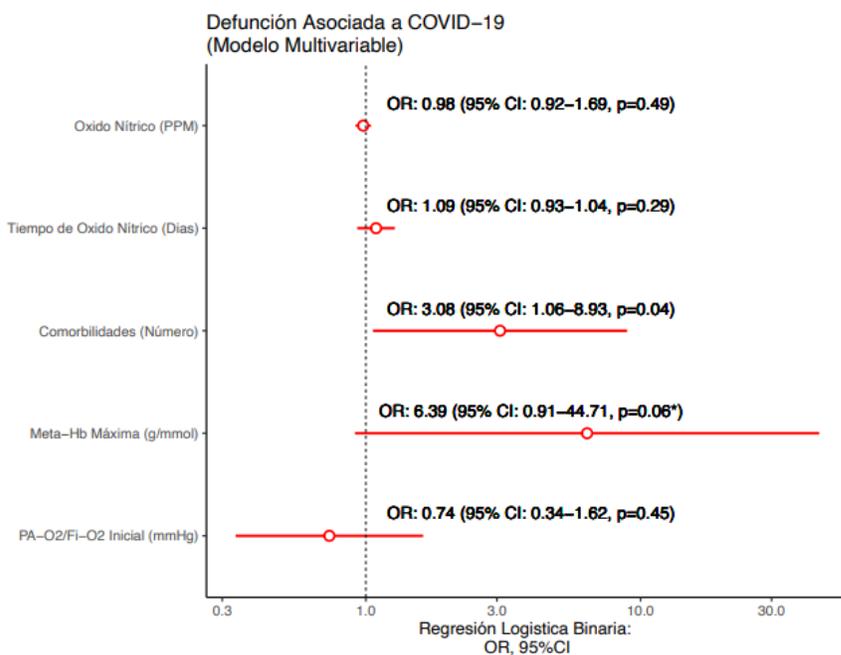


Figura 5: Modelo de regresión logística binaria multivariable para determinar la probabilidad de defunción asociada a COVID-19 utilizando la dosis de óxido nítrico, días de uso de óxido nítrico, número de comorbilidades y el índice de oxigenación como variables predictoras.

CONCLUSIONES

- La tasa de mortalidad en el paciente con hipoxemia secundaria a SARS-CoV-2 con el uso de óxido nítrico estimada fue de 60.9% (IC 95%: 46.5%-73.6%).
- No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre las concentraciones y el tiempo de duración del óxido nítrico entre los pacientes que fallecieron y fueron dados de alta.
- Sin embargo, los pacientes que fallecieron, tuvieron mayores concentraciones de meta-Hemoglobina, Fi-O₂ final y menores concentraciones de Pa-O₂/Fi-O₂ final comparados con los pacientes que fueron dados de alta.
- Las concentraciones de Fi-O₂ en el total de pacientes con COVID-19 disminuyó al seguimiento.
- En el modelo multivariable, se encontró que un mayor número de comorbilidades y mayores concentraciones de meta-hemoglobina máxima fueron predictores de una mayor probabilidad de fallecer por COVID-19.

DISCUSIÓN

Basados en la revisión bibliográfica que se llevó a cabo para la realización de este protocolo de investigación, la utilización de ON durante el brote de la pandemia por Sars CoV -2, demostró utilidad y beneficio en pacientes con hipoxemia refractaria, sin quedar estandarizado la dosis inicial, los criterios de selección de los pacientes así como las contraindicaciones relativas y absolutas para su empleo, por lo que las series de pacientes incluyendo las más grandes no lograron demostrar un impacto benéfico real en su utilización, pero si lograron demostrar que su empleo como terapia puente pudiera brindar ciertos beneficios en los pacientes en que posteriormente tuvieron oportunidad de contar con una membrana extra corpórea en una modalidad veno-venosa impactando directamente sobre la capacidad de oxigenación y ventilación alveolar.

Durante la elaboración del presente análisis recolectamos los datos de los pacientes en quienes se utilizó el ON como maniobra terapéutica dentro de la unidad de cuidados intensivos en el periodo de tiempo establecido con anterioridad, encontrando una mortalidad del 60.9%, cifra que en comparación a la serie de mortalidad global de la terapia intensiva, con o sin la utilización de esta maniobra terapéutica, cercana al 30% ; y aunque este no es un análisis que pretenda comparar la utilidad de esta intervención cabe mencionar que orienta sobre la alta tasa de mortalidad que sufrieron los pacientes en quienes se llevo a cabo.

Es evidente que ante un número mayor de comorbilidades como era esperado la mortalidad fue mayor ante el uso de ON, y esto tuvo un impacto significativo, ya que fue precisamente en los pacientes con escalas predictores de mortalidad así como puntajes de severidad y de falla orgánica más altos en quienes se vio una prevalencia por la utilización de ON como última estrategia ante la frustración de los equipos médicos incapaces de impactar sobre la función ventilatoria de los pacientes a pesar de medidas convencionales y no convencionales.

El seguimiento inequívoco de este trabajo de investigación sería comparar las maniobras terapéuticas alternas en el paciente con hipoxemia refractaria para evidenciar su real

utilidad en los pacientes, y si su uso tiene impacto sobre; mortalidad, menor número de días de estancia intrahospitalario, reducción en días de ventilación mecánica y las complicaciones asociadas a su utilización, y partiendo de este posterior análisis, poner bajo la evidencia científica nuevas herramientas terapéuticas como la ya mencionada antes membrana de oxigenación extra corpórea aun no disponible en nuestro centro, la cual va cobrando fuerza como intervención en diversos centros a nivel nacional e internacional.

CONSIDERACIONES ÉTICAS Y PROTECCIÓN DE DATOS

Todos los procedimientos estarán de acuerdo con lo estipulado en el Reglamento de la ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud.

La protección de los datos de los pacientes se llevó a acabo constatando únicamente en el protocolo los números de expedientes sin mencionar información sensible de los expedientes participantes.

Los expedientes de los pacientes que ingresan a la unidad de cuidados intensivos de Hospital Médica Sur, cuentan con aviso de privacidad, en el cual se da el consentimiento para el uso de la información clínica recabada durante su estancia para la investigación médica.

Al ser un estudio retrospectivo solo se obtuvo información de los expedientes de los pacientes en el período clínico mencionado con anterioridad.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS.

1. Ramírez P, Gordón M, Martín-Cerezuela M, Villarreal E, Sancho E, Padrós M, et al. Acute respiratory distress syndrome due to COVID-19. Clinical and prognostic features from a medical Critical Care Unit in Valencia, Spain. *Med Intensiva (Engl Ed)* [Internet]. 2021;45(1):27–34. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.medic.2020.06.009>
2. Meyer NJ, Gattinoni L, Calfee CS. Acute respiratory distress syndrome. *Lancet* [Internet]. 2021;398(10300):622–37. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)00439-6](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00439-6)
3. Tzotzos S, Fischer B, Fischer H. Incidence of ARDS and outcomes in hospitalized patients with COVID-19: a global literature survey. *Critical Care*. 2020;24.
4. Chaerian S, Kumar A, Akasapu K. Salvage therapies for refractory hypoxemia in ARDS. *Respir MED*. 2018;141:150–8.
5. Mehta Y. Management of refractory hypoxemia. *Ann Card Anaesth*. 2016;19:89–96.
6. Wright B. Inhaled pulmonary vasodilators in refractory hypoxemia. *Clin Exp Emerg Med*. 2015;2(3):184–7.
7. Gattinoni L, Chiumello D, Caironi P, Busana M, Romitti F, Brazzi L, et al. COVID-19 pneumonia: different respiratory treatments for different phenotypes? *Intensive Care Med* [Internet]. 2020;46(6):1099–102. Available from: <http://dx.doi.org/10.1007/s00134-020-06033-2>
8. Wilcox PM, Van Haren F. Inhaled pulmonary vasodilators in severe COVID-19 Don't hold your breath. *Journal of Critical Care*. 2022.
9. Adhikari NKJ, 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: Systematic review and meta-analysis. *Crit Care Med* [Internet]. 2014;42(2):404–12. Available from: <http://dx.doi.org/10.1097/CCM.0b013e3182a27909>
10. Beran Beran A, Mhanna M, Srour O, Ayesh H, Sajdeya O, Ghazaleh S, et al. Inhaled pulmonary vasodilator treatment for covid-19: A systematic review and meta-analysis. *Chest* [Internet]. 2021;160(4):A558. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.chest.2021.07.539>
11. Puente L, Arnedillo A. Insuficiencia respiratoria aguda, clasificación y mecanismos fisiopatológicos.
12. Rodríguez-Roisin R, Roca J. Mechanisms of hypoxaemia. *Intensive Care Med*. 2005;31:1017–9.

- 13 Shang Y, Pan C. Management of critically ill patients with COVID-19 in ICU: statement from front-line intensive care experts in Wuhan, China. *China Ann Intensive Care*. 2020;10.
- 14 Yi Y. COVID-19: what has been learned and to be learned about the novel coronavirus disease. *Int J Biol Sci*. 2020(10):1753–66.
- 15 Al-Hazmi A. Challenges presented by MERS corona virus, and SARS corona virus to global health. *Saudi J Biol Sci*. 2016;23(4):507–11.
- 16 Lu R. Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. *Lancet* 2020. 395:565–74.
- 17 De Wilde AH. Host factors in coronavirus replication, *Curr. Curr Top Microbiol Immunol*. 2018;419:1–42.
- 18 Li W. Angiotensin-converting enzyme 2 is a functional receptor for the SARS coronavirus. *Nature*. 2003;426(6965):450–4.
- 19 Arroliga A, Matthay MA, Wiedemann H. Acute respiratory distress syndrome: An issue of clinics in chest medicine. Philadelphia, PA: Saunders; 2007.
- 20 Ashbaugh DG. Acute respiratory distress in adults. *Lancet*. 2(7511):319–23.
- 21 Force ADT. Acute respiratory distress syndrome: the Berlin Definition. *J Am Med Assoc*. 2012;307(23):2526–33.
- 22 Bellani G. Epidemiology, patterns of Care, and mortality for patients with acute respiratory distress syndrome in intensive Care units in 50 countries. *J Am Med Assoc*. 2016;315(8):788–800.
- 23 Katzenstein AL, Bloor CM, Leibow AA. Diffuse alveolar damage-the role of oxygen, shock, and related factors. A review. *Am J Pathol*. 1976;85(1):209–28.
- 24 Pham T, Rubenfeld GD. Fifty years of research in ARDS. The epidemiology of acute respiratory distress syndrome. A 50th birthday review. *Am J Respir Crit Care Med* 2017. 195(7):860–70.
- 25 Channappanavar R, Perlman S. Pathogenic human coronavirus infections: causes and consequences of cytokine storm and immunopathology, *Semin. Semin Immunopathol* 2017. 39(5):529–39.
26. Setembre S, Todorovic A. Pulmonary pathology of ARDS in COVID-19: A pathological review for clinicians. *Respiratory Medicine*. 2021;176.

- 27 Amraei R, Rahimi N. COVID-19, renin-angiotensin system and endothelial dysfunction, *Cells* 9. 2020.
- 28 Kleinbongard P. Plasma nitrite reflects constitutive nitric oxide synthase activity in mammals, *Free Radic. Biol Med.* 2003;35:790–6.
- 29 Fang W, Jiang J, Su L. The role of NO in Covid-19 and potential therapeutic strategies. *Free Radical Biology and Medicine.* 2021;163:153–62.
- 30 Uehara EU, Bde S, De Brito S. Role of nitric oxide in immune responses against viruses: beyond microbicidal activity. *Inflamm Res.* 2015;845–52.
- 31 Guzik TJ, Korb R, Adamek-Guzik T. Nitric oxide and superoxide in inflammation and immune regulation. *J Physiol Pharmacol.* 2003;54:469–87.
- 32 Alvarez RA, Berra L, Gladwin MT. Home nitric oxide therapy for COVID-19. *Am J Respir Crit Care Med.* 2020;202:16–20.
- 33 Lee A, Butt W. Nitric oxide: a new role in intensive care. *Crit Care Resusc.* 2020;22:72–9.
- 34 Michel JB. Role of endothelial nitric oxide in the regulation of the vasomotor system, *Pathol. Pathol Biol.* 1998;46:181–9.
- Chen L, Liu P, Gao H, Sun B, Chao D, Wang F, et al. Inhalation of nitric oxide in the
35 treatment of severe acute respiratory syndrome: A rescue trial in Beijing. *Clin Infect Dis*
[Internet]. 2004;39(10):1531–5
- Arabi YM. Clinical course and outcomes of critically ill patients with Middle East
respiratory syndrome coronavirus infection, *Ann. Intern Med.* 2014;160:389–97.
- 36
Ciotti M, Ciccozzi M, Pieri M, Bernardini S. The COVID-19 pandemic: viral variants and vaccine efficacy. *Crit Rev Clin Lab Sci* [Internet]. 2022;59(1):66–75. Available from: <http://dx.doi.org/10.1080/10408363.2021.1979462>
- 37 Lei C, Su B, Dong H, Bellavia A, Di Fenza R, Safaee Fakhr B, et al. Protocol of a randomized controlled trial testing inhaled Nitric Oxide in mechanically ventilated patients with severe acute respiratory syndrome in COVID-19 (SARS-CoV-2). *medRxiv* [Internet]. 2020
- 38 Methemoglobinemia ., Wright RO, Lewander WJ, Woolf AD. Methemoglobinemia: etiology, pharmacology. *Ann Emerg Med.* 199;34 (5):646-56
- 39 Improved accuracy of methemoglobin detection by pulse CO-oximetry during hypoxia. *Feiner JR, Bickler PE Anesth Analg.* 2010 Nov; 111(5):1160-7



Ciudad de México a 18 agosto 2022

Folio: CEI-000002
Protocolo: 2022-EXT-665
Fecha de sesión: 12 agosto 2022
Sesión: Extraordinaria

Pedro Arguelles Sangri

Investigador principal

MEDICA SUR, S.A.B. DE C.V

PUENTE DE PIEDRA NO. 150, TORIELLO GUERRA, CIUDAD DE MEXICO, CIUDAD DE MEXICO, CP. 14050

P R E S E N T E

Asunto: **Revisión Inicial**

2022-EXT-665

Prevalencia de mortalidad en el paciente crítico Covid-19 con hipoxia ante la utilización de Óxido Nítrico

En relación al protocolo de investigación arriba mencionado. Estudio identificado con la clave **2022-EXT-665**, después de revisar la documentación presentada, le informo que el Comité de Ética en Investigación de Médica Sur, S.A.B. de C.V., ha decidido aprobar el proyecto antes mencionado.

Le recordamos que una vez concluido el proyecto, debe entregar a este Comité un reporte final con los resultados obtenidos.

Siendo el quórum requerido para la validez de este Dictamen, cabe mencionar que los miembros que participaron en la revisión fueron:

Nombre	Profesión Disciplina	Puesto
Norberto Carlos Chávez Tapia	Médico Especialista	Presidente
Karen Dennis García López	Abogada	Vocal Secretario
Álvaro Lomelí Rivas	Médico Especialista	Vocal
David Francisco Cantú De León	Médico Especialista	Vocal
Jorge Guillermo Chávez Abraján	Abogado	Vocal
Noemí Santos Caballero	Médico Especialista	Vocal
Alba Cícero Casarrubias	Médico Especialista	Vocal
María Teresa Salinas González	Trabajadora Social	Vocal

Oscar Daniel Mendoza Saavedra

QFB

Representante del Núcleo
Afectado

Registro de Comité: **CONBIOÉTICA-09-CEI-018-20160729**

Fecha de expedición: **30 JULIO 2019**

Vigencia: **29 JULIO 2022**

Así mismo, el **Comité de Ética en Investigación de Médica Sur** le recuerda el compromiso adquirido y la importancia de llevar la conducción del estudio clínico antes mencionado con total apego al mismo, las buenas prácticas clínicas y a las regulaciones vigentes.

Sin otro asunto en particular reciba un cordial saludo.

A t e n t a m e n t e



Norberto Carlos Chávez Tapia
Presidente del Comité de Ética en Investigación de
Médica Sur



ekomitenotice.authorization.2107.vVDFjJMF
2XGmkjQ180820220928khavez