



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO  
FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL  
CENTRO MÉDICO NACIONAL LA RAZA  
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES  
“DR. ANTONIO FRAGA MOURET”

TÍTULO

**“Asociación entre la distensibilidad dinámica y la mortalidad en  
pacientes con infección por SARS CoV 2 en la unidad de cuidados  
intensivos del Hospital de Especialidades CMN La Raza”**

T E S I S

PARA OBTENER EL GRADO DE ESPECIALISTA EN  
MEDICINA CRÍTICA

PRESENTA

Dr. Oscar Abdel Quintero Sanchez

ASESORES

Dr. Alejandro Esquivel Chávez.  
Dra. Nancy Allin Canedo Castillo.



CIUDAD DE MEXICO

31 de Enero de 2022



Universidad Nacional  
Autónoma de México

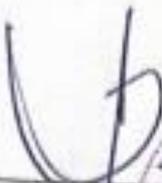


**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**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.



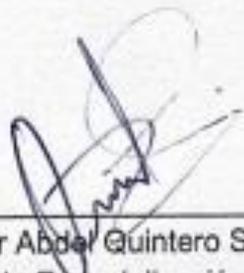
Dr. Alejandro Esquivel Chávez  
Asesor de tesis

UMAЕ Hospital de Especialidades "Dr. Antonio Fraga Mouret"  
Centro Médico Nacional La Raza  
Instituto Mexicano del Seguro Social



Dr. Alejandro Esquivel Chávez

Profesor Titular del Curso de Especialización en Medicina Crítica  
Unidad de Cuidados Intensivos  
UMAЕ Hospital de Especialidades "Dr. Antonio Fraga Mouret"  
Centro Médico Nacional La Raza  
Instituto Mexicano del Seguro Social



Dr. Oscar Abdel Quintero Sánchez

Residente del Curso de Especialización en Medicina Crítica  
Unidad de Cuidados Intensivos  
UMAЕ Hospital de Especialidades "Dr. Antonio Fraga Mouret"  
Centro Médico Nacional La Raza  
Instituto Mexicano del Seguro Social

Número de registro:  
R-2021-3501-124

## Índice

Resumen .....	4
Antecedentes Científicos.....	6
Material Y Métodos .....	14
Resultados. ....	16
Discusión.....	23
Conclusiones.....	27
Referencias Bibliográficas .....	28

## RESUMEN

**Título:** Asociación entre la distensibilidad dinámica y la mortalidad en pacientes con infección por SARS CoV 2 en el Hospital de especialidades CMN La Raza.

**Introducción:** La aparición del SARSCov-2 causante de SIRA primario en 5% de la población infectada, mostró clínicamente dos fenotipos de acuerdo con la distensibilidad pulmonar y la capacidad de reclutabilidad: L (mejor distensibilidad, baja capacidad de reclutamiento por PEEP) y H (baja distensibilidad, respuesta usual a PEEP y a pronó) evidenciando mayor mortalidad del fenotipo H, postulando la hipótesis de progresión en el tiempo de los cortocircuitos pulmonares pasando de un fenotipo L a H, dejando de lado la mecánica pulmonar. **Objetivo :** Determinar la asociación que existe entre la distensibilidad dinámica y mortalidad en pacientes con infección por SARSCoV- 2. **Métodos:** estudio retrospectivo, observacional, transversal, descriptivo y analítico. **Resultados:** punto de corte entre la población estudiada de 18.4 cmH<sub>2</sub>O para predecir mortalidad, AUC 0.64 (IC95%), **Conclusiones :** De acuerdo a las características demográficas el 65% de la población es hombre, con un SOFA promedio 4, y una edad de 54.9 años , la principal comorbilidad es la obesidad en un 71 % de la población, los parámetros ventilatorios se encontró una P.inspiratoria 19.1, PEEP 10 +/- 2.3, FiO<sub>2</sub> 72 %, Vt 482 +/-101, presiones a monitoreo con una pico 29.2, plateau 26.7 y de conducción 16.8 , la mecánica ventilatoria distensibilidad dinámica 24.7 y estática 28.1 , con un poder mecánica de 16.8 J en se observó que una distensibilidad dinámica menor de 18.4 se asoció a un aumento de mortalidad con un área bajo la curva de 0.64 para un intervalo de confianza de 95 % para una mortalidad del 92 % en el grupo con distensibilidad menor de 18.4 y del 52% para el grupo con mayor de 18.4 cmH<sub>2</sub>O .

**Palabras clave:** distensibilidad pulmonar, mortalidad, COVID-19 , SIRA , Fenotipos.

## ABSTRACT

**Title:** Association between dynamic compliance and mortality in patients with SARS CoV 2 infection at the CMN La Raza Specialty Hospital.

**Introduction:** The appearance of SARSCov-2, which causes primary ARDS in 5% of the infected population, clinically showed two phenotypes according to lung compliance and recruitability: L (better compliance, low recruitment capacity by PEEP) and H (low compliance, usual response to PEEP and prone) showing higher mortality of the H phenotype, postulating the hypothesis of progression over time of pulmonary shunts from an L to H phenotype, leaving aside pulmonary mechanics. **Objective:** To determine the association between dynamic compliance and mortality in patients with SARSCoV-2 infection. **Methods:** retrospective, observational, cross-sectional, descriptive and analytical study. **Results:** cut-off point between the studied population of 18.4 cmH<sub>2</sub>O to predict mortality, AUC 0.64 (95% CI). **Conclusions:** According to the demographic characteristics, 65% of the population is male, with an average SOFA 4, and an age of 54.9 years old, the main comorbidity is obesity in 71% of the population, the ventilatory parameters were found to be P.inspiratory 19.1, PEEP 10 +/- 2.3, FiO<sub>2</sub> 72%, V<sub>t</sub> 482 +/- 101, pressures monitored with a peak 29.2, plateau 26.7 and conduction 16.8, the ventilatory mechanics dynamic compliance 24.7 and static 28.1, with a mechanical power of 16.8 J in it was observed that a dynamic compliance less than 18.4 was associated with an increase in mortality with an area under the curve of 0.64 for a confidence interval of 95% for a mortality of 92% in the group with compliance less than 18.4 and 52% for the group with greater than 18.4 cmH<sub>2</sub>O.

**Keywords:** lung compliance, mortality, COVID-19, ARDS, Phenotypes.

## ANTECEDENTES CIENTÍFICOS

La infección por coronavirus de 2019 es la tercera infección en dos décadas que se produce por esta familia de virus, descrito inicialmente en Asia cuando se presentó el síndrome respiratorio agudo severo (SARS) y el síndrome respiratorio agudo del Oriente Medio (MERS).<sup>(1)</sup>

La infección por el coronavirus del 2019 (COVID-19) responsable de la infección del tracto respiratorio, reconocida el 31 de diciembre del 2019 por la autoridades sanitarias de Wuhan en la provincia de Hubei<sup>(2)</sup>, con una población de 19 y 58 millones de habitantes respectivamente; este SARS de origen desconocido que se presentaba con disnea y cambios infiltrativos bilaterales en el pulmón, fue primeramente identificado en población relacionada con el mercado de mayoreo de productos marítimos más grande de Wuhan.<sup>(3)</sup> El 7 de enero de 2020, la autoridades chinas informaron que un nuevo coronavirus (nCoV) fue identificado como posible etiología siendo descartadas las etiologías por SARS-Cov-1 y MERS-Cov al obtener la secuencia genética de este nCoV del tipo betacoronavirus con morfología muy similar al SARS virus.<sup>(4)</sup>

Al tiempo de la publicación de la primera guía de diagnóstico y tratamiento de la Sociedad europea de medicina crítica, el 4 de marzo de 2020, la población afectada a nivel mundial era de más de 120,000 individuos en más de 80 ciudades y 5,000 muertes acumuladas.<sup>(5)</sup> Si bien, la mayoría de los individuos con COVID-19 presentan enfermedad leve o sin complicaciones, aproximadamente un 14% desarrolla una enfermedad grave que requiere atención hospitalaria y soporte con oxígeno, de estos el 5% amerita ingreso a la unidad de cuidados intensivos (UCI).<sup>(6)</sup> En las presentaciones de la enfermedad grave por SARS-Cov2 están: el síndrome de dificultad respiratoria aguda (SIRA), la sepsis y el choque séptico, la falla multiorganica que incluye la lesión renal y cardiaca.<sup>(7)</sup> Muy tempranamente los pacientes mayores de 65 años con comorbilidades fueron identificados como población en riesgo de muerte, posteriormente en los análisis de las primeras cohortes se evidenció asociación con la mortalidad e ingreso hospitalario entre los

adultos mayores con puntaje alto en la evaluación de fallas orgánicas (SOFA) y dímero D mayor a 1 ug/L. <sup>(8)</sup>

Para el 2 de abril del 2020, la tasa de letalidad en 204 ciudades era del 5.2 % teniendo como principal causa de muerte la falla respiratoria hipoxémica, siendo esta la principal causa de ingreso a UCI. <sup>(9)</sup>

De los pacientes críticamente enfermos, aproximadamente el 30 a 60 % requirieron ventilación no invasiva (VMNI) y entre el 40 a 70% ventilación mecánica invasiva (VMI). <sup>(10)</sup> El diagnóstico de ingreso más común, fue la presencia de neumonía grave por COVID-19 definida por la OMS: como la presencia de fiebre más alguno de los siguientes síntomas frecuencia respiratoria mayor de 30 por minuto o una saturación de oxígeno (SO<sub>2</sub>) al aire ambiente menor de 93% y cuya complicación más grave es el desarrollo de SIRA definido por los criterios de Berlín que se enumeran a continuación: <sup>(11)</sup>

1. **Inicio:** inicio menor de 7 días de un insulto pulmonar o empeoramiento de los síntomas respiratorios.
2. **Imágenes de tórax:**(radiografía, TAC tórax, o ultrasonido pulmonar): opacidades bilaterales no explicadas por sobrecarga de volumen o falla cardiaca.
3. **Deterioro en la oxigenación:**
  - SIRA leve: PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> 300-200 mm Hg (PEEP o CPAP mayor de 5 o pacientes no ventilados)
  - SIRA moderado: PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> 200-100 mm Hg (PEEP o CPAP mayor de 5 o pacientes no ventilados)
  - SIRA severo: PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> menor 100 mm Hg (PEEP o CPAP mayor de 5 o pacientes no ventilados) <sup>(12)</sup>
  - Cuando PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> no disponible SO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> menor de 315 sugiere presencia de SIRA incluso en pacientes no ventilados. <sup>(13)</sup>

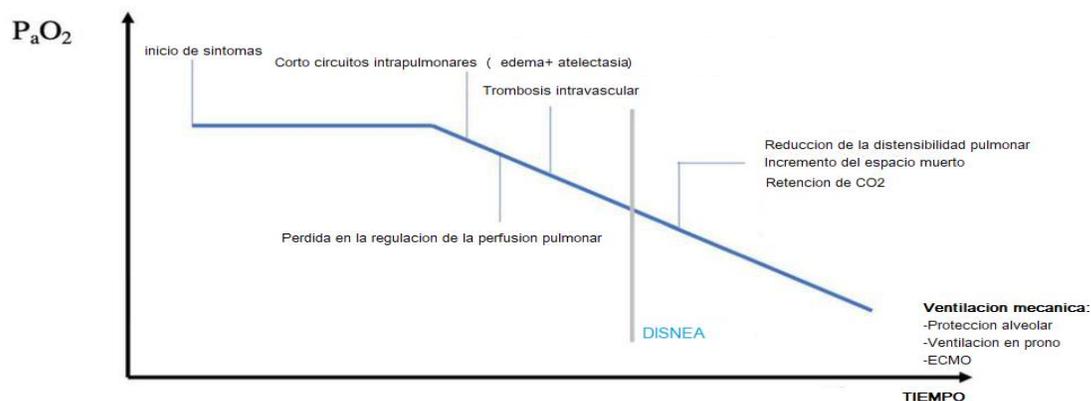
Para el momento, se tenía un amplio conocimiento sobre la epidemiología y características clínicas del paciente con COVID-19 pero poco se conocía sobre el impacto en la fisiopatología y mecánica pulmonar dado que en la presentación clínica predominaba la hipoxemia pronunciada sin síntomas de fallo respiratorio, situación clínica descrita por Tobin y colaboradores<sup>(14)</sup> como hipoxemia feliz, quienes reportaron pacientes con  $pO_2$  entre 36-45 mm Hg en ausencia de aumento de la ventilación alveolar y  $pCO_2$  entre 36-45 mm Hg. La identificación oportuna de la hipoxemia severa como predictor de gravedad e ingreso a UCI se tornó como el mayor reto tanto para pronóstico como para toma de decisiones respecto al inicio de ventilación mecánica en sus dos modalidades.<sup>(14)</sup>

La hipoxemia arterial temprana en COVID-19 es primeramente causada por la alteración en el cociente ventilación/perfusión (V/Q) caracterizado por el flujo continuo de sangre por la arteria pulmonar en alveolos no ventilados, reflejado como aumento en el gradiente Alveolo-arterial de oxígeno (A-aO<sub>2</sub>) secundario al marcado edema intersticial localizado principalmente en las estructuras pulmonares con diferentes capacidades elásticas, a la pérdida progresiva del factor surfactante y al aumento de la tensión superficial lo que condiciona colapso alveolar que conlleva a la concentración de estrés (stress) y deformación (strain) en zonas dependientes del parénquima pulmonar. El colapso alveolar progresivo y el aumento de edema intersticial resultantes, producen el incremento en el peso del órgano, las atelectasias en zonas dependientes, el aumento de los cortocircuitos intrapulmonares cuyo resultado final es la hipoxemia que no mejora con el aumento de la fracción inspirada de oxígeno (FiO<sub>2</sub>)<sup>(15)</sup> .

La pérdida de la capacidad del pulmón de hacer vasoconstricción hipóxica secundaria a infección por SARSCov-2 está condicionada por la desregulación del sistema renina - angiotensina, debido a que el receptor de la enzima convertidora de angiotensina II (ACE2) es el principal receptor usado por el virus como entrada al espacio intracelular provocando una internalización del ACE2 que resulta en la

alteración en la regulación del tono vascular a nivel de la arteria pulmonar aumentado la perfusión y disminuyendo la ventilación ( $V/Q < 1$ ).<sup>(16)</sup> Figura 1.

La alteración de la  $V/Q$  asociada a la lesión endotelial es distintivo de la patogénesis de COVID-19 - un virus citopático capaz de infectar cualquier célula endotelial pulmonar que exprese el receptor ACE2. La respuesta inflamatoria desencadenada y la lesión endotelial resultante, experimentan un desequilibrio entre la actividad fibrinolítica y la procoagulante provocando microtrombosis intravascular (inmunotrombosis). Estos estados hipercoagulantes conducen a



mayor det Fig 1. Modificado de Dhont et al. Respiratory Res (2020)21:198. Relación temporal entre la  $pO_2$ , fisiopatología y síntomas.

Debido a lo anterior, los casos críticos presentan fisiopatología similar al SIRA primario con cumplimiento de los criterios de Berlín, por lo que la estrategia de VMI se instaló en primer instancia basada en los parámetros de protección pulmonar, la ventilación en prono y el uso de la presión positiva al final de la espiración (PEEP) como puntos clave en el manejo ventilatorio de estos pacientes. Con las recomendación siguientes:<sup>(18)</sup>

1. Ventilación con volúmenes tidal bajos de 4-8 ml / Kg peso corporal predicho.
2. Hipercapnia permisiva
3. Presión meseta menor de 30 cmH2O.

4. Titulación de PEEP.
5. Maniobras de reclutamiento alveolar con presión positiva continúa.
6. Considerar bloqueo neuromuscular por 24 horas.
7. Ventilación en decúbito prono en SIRA moderado-severo PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> menor de 150.
8. Ventilación en decúbito prono por 12 a 16 horas.
9. ECMO .<sup>(18)</sup>

Aunque la neumonía por COVID-19 cumple con la definición de Berlín para SIRA, la fisiopatología de la infección ya descrita tipifica una entidad específica, donde el determinante común es la hipoxemia severa asociada a cambios en la distensibilidad del sistema respiratorio - cambio de volumen por unidad de presión aplicada al parénquima pulmonar medida en cmH<sub>2</sub>O. La identificación de la alteración en la distensibilidad pulmonar estableció la hipótesis de la presencia de diferentes patrones o fenotipos que dependían a su vez de tres condiciones :1) la severidad de la infección y la respuesta del huésped , 2) la respuesta ventilatoria del huésped ante la hipoxemia, 3) el tiempo del inicio de los síntomas y el arribo al hospital. La interacción de estos factores con la afectación de la distensibilidad pulmonar, llevó a la diferenciación de dos fenotipos: el tipo L (*low*) y tipo H (*high*).<sup>(15)</sup>Figura 2

A pesar de los avances fisiopatológicos para el momento y siendo la COVID-19 una lesión atípica pulmonar con consecuencias potencialmente devastadoras. La presentación clínica se desarrolla a diferentes ritmos y expresión errática dependiendo de las características geográficas, por lo que existe la necesidad de describir las características patológicas tropicalizadas de esta enfermedad y establecer adecuadas estrategias ventilatorias para tratarla<sup>(19)</sup>.

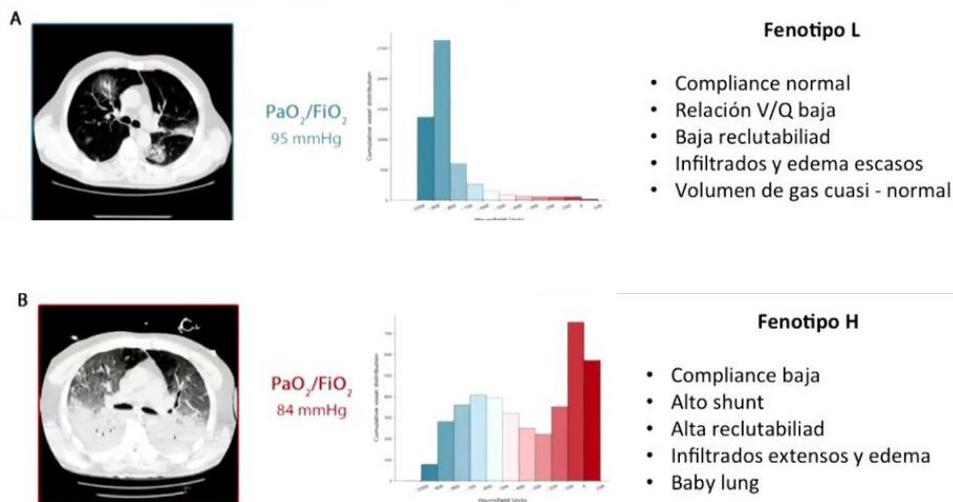


Fig 2. Modificado de Gattinoni et al. Intensive Care Med (2020) 46:1099-1102.  
Características de los fenotipos L y H.

La descripción de los fenotipos H y L de SIRA por COVID-19 figuraba prometedora describiendo una alteración progresiva en la distensibilidad pulmonar que condiciona alteración en las unidades alveolares y subsecuente deficiencia de surfactante. Sin embargo, la consideración más recientes sobre la distensibilidad pulmonar y la patología a nivel pulmonar por SARSCoV- 2 ha dado lugar a una definición más amplia del SIRA, por lo que se propone el término de COVID-19 ARDS (CARDS) donde se expone que la distensibilidad del tejido pulmonar está conservada en etapas tempranas principalmente debido a la preservación del espacio alveolar funcional en donde no existe daño micro vascular ni alteraciones en la V/Q en la mayoría de la unidades pulmonares con progresión al desbalance entre el aumento de la V/Q, edema intersticial, incremento del espacio muerto y disminución de las distensibilidades en la etapa tardía del CARDS<sup>(20)</sup>.Figura 3.

“Y en cierto modo los médicos ante el COVID-19, somos como los ciegos de una antigua parábola india, que se topa con un animal desconocido, un elefante, en el que cada individuo forma una imagen diferente de la bestia invisible de cada una de las partes que tocan sus manos, las sensaciones táctiles de cada individuo son

innegables y cada interpretación y exploración para caracterizar el elefante es comprensible, pero en última instancia, incompleta”. Así es el COVID-19.

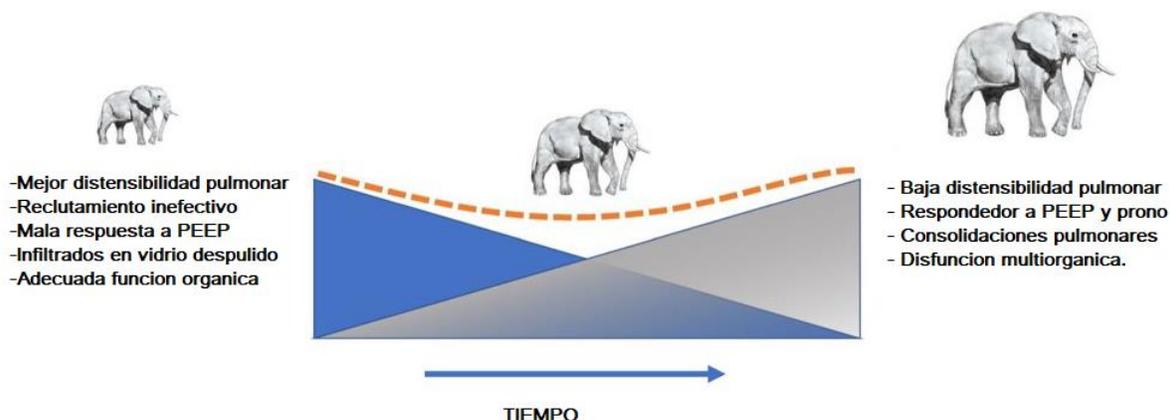


Fig 3. Modificado de Marini et al. Intensive Care Med (2020) 46:1904-1907. Evolución y características del CARDS

Conociendo lo anterior, ¿el CARDS o SIRA por COVID-19 es realmente un SIRA de acuerdo a la definición de Berlín?, ¿y qué hay acerca de la distensibilidad pulmonar? estos cuestionamientos nos plantean un nuevo paradigma en cuanto al SIRA y entender que la alteración en la distensibilidad es igual a la presencia de SIRA sería una conclusión errónea. Retomando los criterios de la definición de Berlín en 2012, la distensibilidad pulmonar no es parte del diagnóstico, si bien como se describió anteriormente, la distensibilidad del sistema respiratorio es definida como la ganancia de volumen que ocurre por cambios por unidad de presión que se aplica al mismo sistema; que en términos simples: es la facilidad con la que una estructura elástica se estira al aplicarle presión; la distensibilidad, es uno de los principios más importantes para el manejo ventilatorio invasivo en la UCI, la ganancia de volumen al aumento de unidades en la presión transpulmonar, se categoriza en dos tipos: estática y dinámica, siendo la primera la representación de la distensibilidad del alvéolo con un volumen uniforme en ausencia de flujo y la dinámica una medición continua y esquemática de la mecánica del sistema respiratorio a los cambios de presión y ganancias de volumen dependiente de características elásticas y de resistencia de la pared torácica. La diferenciación y control de las distensibilidades es la base para

entender los beneficios de la ventilación protectora en donde el control de la presión resultante del volumen pulmonar generado por el ventilador mecánico, así como la asociación que existe entre el aumento de presiones de la vía aérea, la disminución de volúmenes pulmonares, la disminución de la distensibilidad del sistema respiratorio y el aumento de la mortalidad.

En COVID-19, como se comentó anteriormente una de las principales características es la disminución de la distensibilidad y la alteración de la mecánica pulmonar ya sea por tiempo de evolución, progresión de la enfermedad o fenotipo por lo que la ventilación mecánica debe de ser individualizada a cada paciente. Hasta el momento no se cuenta con evidencia para verificar la asociación entre los fenotipos, la progresión entre los mismos y la mortalidad de los pacientes afectados, las asociaciones hasta el momento son únicamente fisiopatológicas.

## MATERIAL Y MÉTODOS

El estudio se llevo a cabo en la Unidad de Cuidados Intensivos. UMAE Hospital de Especialidades “Dr. Antonio Fraga Mouret”, Centro Médico Nacional La Raza, Instituto Mexicano del Seguro Social. Seris y Zaachila S/N, Col. La Raza, Del. Azcapotzalco, C. P. 02990, México, D. F. Teléfono: 5724 5900, extensión 23137, la cual cuenta con Unidad de Cuidados intensivos con recepción de pacientes las 24 horas del día durante los 365 días del año con atención en sus tres turnos por médicos especialista en cuidados intensivos y personal becario realizando la especialidad de Medicina del enfermero en estado critico . se efectuó un estudio clínico, transversal, retrospectivo, observacional, descriptivo y analítico. Se incluyeron al estudio los pacientes con diagnostico de enfermedad grave por SARS CoV 2 que ingresaron a la unidad de cuidados intensivos de la UMAE del 15 de Mayo de 2020 al 31 de Diciembre del 2020. Previa autorización del comité de ética en investigación y el comité local de investigación en salud de la UMAE Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional La Raza, se revisaron los expedientes clínicos del periodo entre el 15 de Mayo de 2020 al 31 de Diciembre de 2020, una vez verificados los criterios de inclusión al estudio, se corroboró el diagnostico por PCR de infección por SARSCOV-2, se registraron los siguientes datos demográficos y clínicos: género, edad, comorbilidades, las variables de programación del ventilador mecánico (presión inspiratoria, tiempo inspiratorio, volumen corriente, frecuencia respiratoria, nivel de PEEP) durante las primeras 24 horas de estancia del paciente con el que se realizaron los cálculos para determinar la distensibilidad dinámica, poder mecánico y presión de conducción o *driving pressure*, posteriormente se identificó la prevalencia de los fenotipos de acuerdo con la distensibilidad dinámica. Los datos obtenidos se registraron en la hoja de recolección de datos. (Anexo I)

## ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Las variables numéricas según su distribución se expresaron como promedio  $\pm$  desviación estándar o mediana y rango intercuartílico; las variables nominales en frecuencia y porcentaje. Para la comparación de las variables numéricas se utilizó según la distribución de los datos T de Student o U de Mann Whitney y para las nominales la prueba de Chi cuadrada ó exacta de Fisher. Para determinar la capacidad de la distensibilidad para discriminar entre vivos y muertos se realizó curva ROC y AUC con la cual se identificó punto de corte distensibilidad para discriminar mortalidad con lo que se dividió en dos la muestra y se realizaron comparaciones. Se realizó análisis de regresión logística uni y multivariado para identificar factores de riesgo independientes de muerte en la población estudiada. Las variables incluidas en el modelo fueron el sexo, la edad, la calificación SOFA y el valor de la distensibilidad. Las variables numéricas fueron introducidas en el modelo como variables continuas. Aquellas con valor de  $p < 0.20$  en el análisis bivariado, fueron incluidas en el multivariado. Los valores se reportaron como riesgo relativo (OR) con su correspondiente intervalo de confianza del 95% (IC95%). En todos los casos, un valor de  $p < 0.05$  fue considerado estadísticamente significativo.

Para el análisis estadístico se utilizó el paquete Statistical Package for Social Science, SPSS 15.0 para Windows, Chicago III).

## RESULTADOS.

Durante el periodo de estudio, 69 pacientes cumplieron con los criterios de selección, las características demográficas, comorbilidades y parámetros ventilatorios de ingreso a la UCI así como parámetros calculados se muestran en la Tabla 1. En las características demográficas cuarenta y cuatro pacientes fueron hombres (65.2%), la edad promedio fue de 54.9 +/- 11.1 años, el puntaje promedio en la escala de SOFA al ingreso a la UCI fue de 4 puntos en un 44.7 % de la población. Las comorbilidades más frecuentes LRA (lesión renal aguda) , HAS (hipertensión arterial sistémica) , DM tipo 2 (Diabetes Mellitus tipo 2), la obesidad y el uso de noradrenalina , destacando la obesidad en 49 pacientes (71%), uso de noradrenalina 26 pacientes (37.7%), lesión renal aguda 18 pacientes (26.1%) DM tipo 2 en 12 pacientes (17.3%) e hipertensión arterial sistémica en 6 pacientes (8.7%). Los parámetros ventilatorios programados a las 24 horas de ingreso a la UCI fue presión inspiratoria 19 cmH<sub>2</sub>O +/- 4.6 , PEEP 10 cmH<sub>2</sub>O +/- 2.3 , FiO<sub>2</sub> 72.1 % +/- 21.3, volumen tidal inspiratorio de 482 ml +/- 101.2, FR 18 respiraciones por minuto (16-20), presión plateau de 26.7 cmH<sub>2</sub>O +/- 4.4 , Presión pico 29.2 cmH<sub>2</sub>O +/- 4.5, con los cuales se calculó la distensibilidad estática con 28.1 ml/cmH<sub>2</sub>O (RIC 22.7-38.3), distensibilidad dinámica 24.7 ml/cmH<sub>2</sub>O (RIC 20.6-31.3), presión de distensión (DP) 16.63 cmH<sub>2</sub>O +/- 4.3, poder mecánico (PM) 16.8 Joules +/-6.4 y una relación paO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> de 96 (RIC 76-135) , la mortalidad se calculó en 60.9 %. (Ver tabla 1)

Para determinar la capacidad discriminadora de la distensibilidad para predecir mortalidad se realizó análisis de la curva ROC donde se reportó una AUC 0.64 (IC95% 0.52 – 0.78) obteniendo el punto de corte entre la población estudiada de 18.4 cmH<sub>2</sub>O para predecir mortalidad, con ello la muestra se dividió en dos grupos. (Fig. 1 y 2)

En el análisis bivariado de acuerdo con el punto de corte de distensibilidad dinámica, los grupos se conformaron en 13 y 56 sujetos. Respecto a las características demográficas la edad promedio fue de 53.4 +/- 14.7 años vs 55.2 +/- 10.2 años ( $p= 0.31$ ), el género más frecuente continuo siendo el masculino, sin mostrar diferencia entre los grupos, respecto a la gravedad de la enfermedad valorada por SOFA el promedio fue de 4 vs 6 puntos,  $p=0.08$ ; la comorbilidad más frecuente entre los grupos fue la obesidad en el 76% vs 68% de los casos, seguido de la lesión renal aguda 30 vs 24% y la DM tipo 2 en 23 vs 15% sin mostrar diferencia entre los grupos. Los parámetros ventilatorios en las 24 horas de ingreso mostraron un P.inspiratoria de 19.1 cmH<sub>2</sub>O vs 18.6 +/- 4.6, PEEP de 8.8 vs 10.3, FiO<sub>2</sub> de 80.7 y 70 %, Volumen tidal 378 +/- 44 vs 506 +/- 95, P. plateau 29.9 +/- 2.6 vs 25.9 +/- 4.5 cmH<sub>2</sub>O, P.pico 32.8 +/- 2.8 vs 28.4 +/- 4.5 cmH<sub>2</sub>O todas con significancia estadística. Respecto a los parámetros calculados de la mecánica ventilatoria el DP 21.1 vs 15.6 +/- 3 , $p= 0.14$ , PM 12.4 +/- 5.3 vs 17.8 +/- 6.2 J y PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> 83 vs 99 con RIC 73-141  $p=0.14$ , no mostraron diferencias entre los grupos . (Ver Tabla 2)

En el análisis uni y multivariado para identificar factores de riesgo independientes de mortalidad, para el primero se identificó a la presión inspiratoria por arriba de 19 cmH<sub>2</sub>O OR 1.23 (IC95% 1.06 – 1.44,  $p=0.01$ ), la presión pleateau por arriba de 26 cmH<sub>2</sub>O OR 1.35 (IC95% 1.09 – 1.67, $p= 0.01$ ), la presión pico por arriba de 28 cmH<sub>2</sub>O OR 1.37 (IC95% 1.11 – 1.70,  $p= 0.00$ ); DP por arriba de 16 OR 1.51 (IC95% 1.20 – 1.90,  $p= 0.00$ ), PM por arriba de 12 J OR 0.83 (IC95% 0.73 – 0.95) y la PEEP por debajo de 10 OR 0.76 (IC95% 0.58 – 0.99,  $p= 0.05$ ); en el análisis multivariado únicamente el PM <12 cmH<sub>2</sub>O se mantuvo con OR 0.07 (IC95% 0.01 – 0.47,  $p= 0.01$ ). (Ver tabla 3 y 4)

## Tablas y figuras

**Tabla 1. Características basales de la población al ingresar a UCI.**

	<b>n=69</b>	
Edad, DE	54.9	± 11.1
Sexo, Hombre, n , %	45	65.2
SOFA,m , RIC	4	2- 7
<b>Comorbilidades, n, %</b>		
LRA	18	26.1
HAS	6	8.7
DM tipo 2	12	17.3
Obesidad	49	71
Uso noradrenalina, n, %	26	37.7
<b>Parámetros ventilatorios al ingreso UCI</b>		
Presión inspiratoria, cmH20, DE	19.1	± 4.6
PEEP, cmH20, DE	10	± 2.3
FiO2, %, DE	72.1	± 21.3
VT, ml, DE	482.7	± 101.2
FR, m, RIC	18	16 - 20
P.Plateau, DE	26.7	± 4.4
P.Pico, DE	29.2	± 4.5
<b>Parámetros calculados</b>		
D. estática, m, RIC	28.1	22.7 - 38.3
D. dinámica, m, RIC	24.7	20.6 - 31.3
PAFI, m, RIC	96	76 - 135
DP, DE	16.63	± 4.3
PM, DE	16.8	± 6.4
Muertos, n, %	42	60.9

DE: Desviación estandar, RIC: Rango intercuartilico, LRA: lesión renal aguda, HAS: Hipertensión arterial sistémica, DM: Diabetes mellitus tipo 2, PEEP: presión positiva al final espiración, FiO2 : fracción inspirada de oxígeno, VT: volumen tidal, FR: frecuencia respiratoria, P.plateau: presión plateau, Ppico: presión pico , Destática: distensibilidad estática, D. Dinámica: distensibilidad dinámica, PAFI: relación PaO2/FiO2 , DP: presión de conducción , PM: poder mecánico

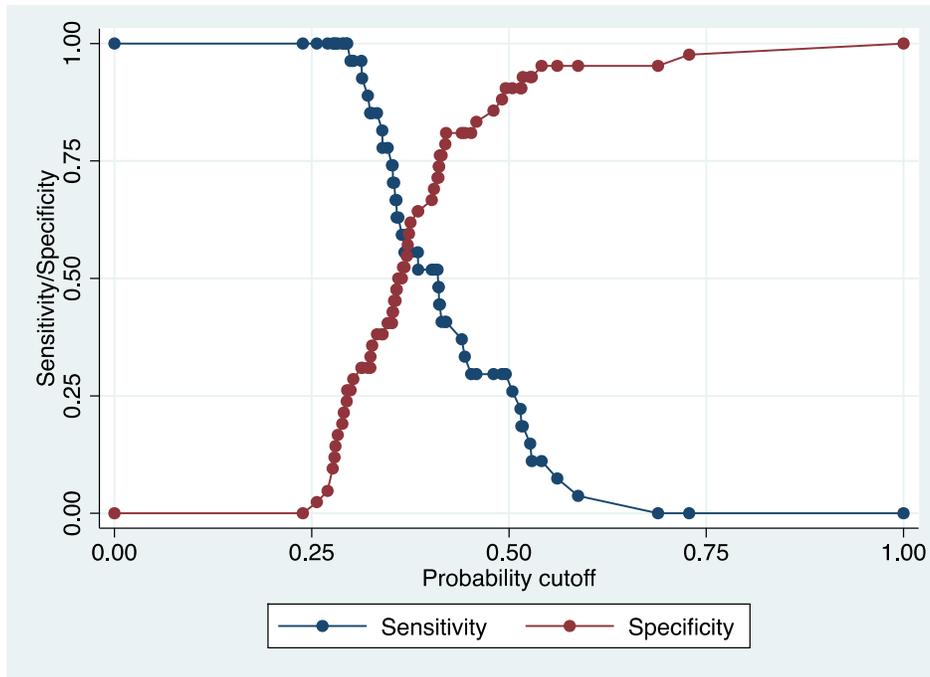


Fig.1 Curva ROC para discriminación de vivos y muertos de acuerdo con la distensibilidad dinámica

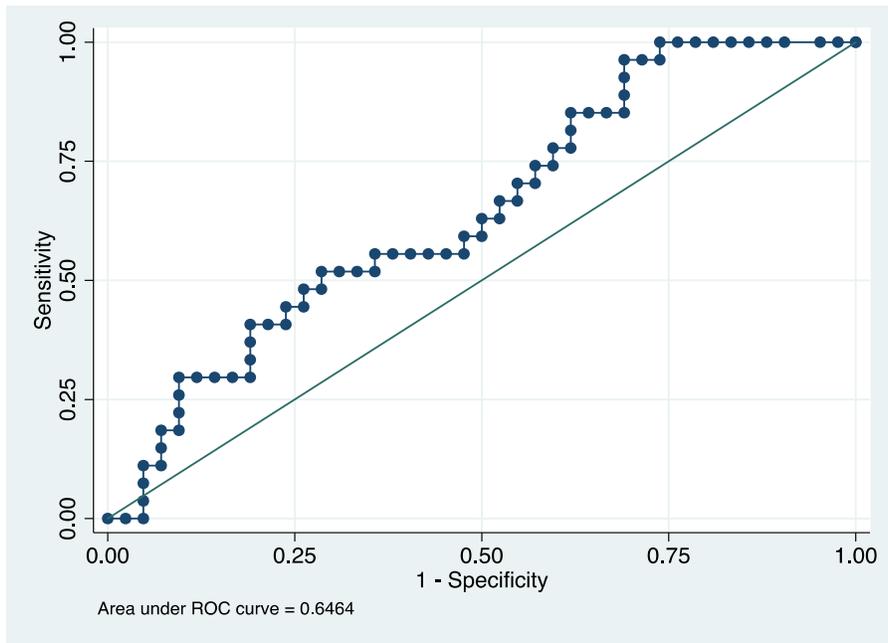


Fig.2 Determinación del punto de corte de distensibilidad dinámica.

**Tabla 2. Análisis bivariado de acuerdo con el punto de corte de distensibilidad dinámica para mortalidad.**

	<b>Ddin &lt; 18.4</b>		<b>Ddin &gt; 18.4</b>		<b>p</b>
	<b>n= 13</b>		<b>n= 57</b>		
Edad, DE	53.5	± 14.7	55.2	±10.2	0.31
Sexo, Hombre, n , %	6		39		0.11
SOFA, RIC	4	2- 7	6	4 - 7	0.80
<b>Comorbilidades, n, %</b>					
LRA	4	30.8	14	24.6	0.50
DM tipo 2	3	23.1	9	15.8	0.40
HAS	2	15.4	4	7.0	0.32
Obesidad	10	76.9	39	68.4	0.44
Uso noradrenalina, n, %	5	38.5	21	36.8	0.60
<b>Parámetros ventilatorios al ingreso UCI</b>					
Presión inspiratoria, cmH20, DE	19.1	± 4.6	18.6	± 4.6	0.00
PEEP, cmH20, DE	8.8	± 2.4	10.3	± 2.2	0.03
FiO2, %, DE	80.7	± 21.3	70	± 21.3	0.10
VT, ml, DE	378.5	± 44.7	506.8	± 95.2	0.00
FR, m, RIC	18	16 -20	18	15 - 20	0.43
P.Plateau, DE	29.9	± 2.6	25.9	± 4.5	0.00
P.Pico, DE	32.8	± 2.8	28.4	± 4.5	0.00
<b>Parámetros calculados</b>					
PAFI, m, RIC	83	73 - 97	99	76.5 - 141	0.14
DP, DE	21.1	±3	15.6	± 3.9	0.00
PM, DE	12.4	±5.3	17.8	± 6.2	0.00
Muertos, n, %	12		30		0.01

DE: Desviación estandar, RIC: Rango intercuartilico, LRA: lesión renal aguda, HAS: Hipertensión arterial sistémica, DM: Diabetes mellitus tipo 2, PEEP: presión positiva al final espiración, FiO2 : fracción inspirada de oxígeno, VT: volumen tidal, FR: frecuencia respiratoria, P.plateau: presión plateau, Ppico: presión pico , Destatica: distensibilidad estática, D. Dinámica: distensibilidad dinámica, PAFI: relación PaO2/FiO2 , DP: presión de conducción , PM: poder mecánico

**Tabla 3. Análisis multivariado para identificar factores de riesgo para mortalidad.**

	<b>OR</b>	<b>IC</b>	<b>p</b>
Presión inspiratoria > 19 cmH2O	2.16	0.18 - 26.07	0.53
PEEP > 10 cmH2O	0.61	0.11 - 0.47	0.58
VT > 332 ml	1.1	0.03 - 48.50	0.96
P. Plateau > 26 cmH2O			
P.Pico > 28 cmH2O			
DP > 16			
PM > 12	0.07	0.01 - 0.47	0.01

PEEP: presión positiva al final espiración, VT: volumen tidal, P.plateau: presión plateau, Ppico: presión pico, DP: presión de conducción, PM: poder mecánico

**Tabla 3. Análisis uni para identificar factores de riesgo para mortalidad.**

	<b>OR</b>	<b>IC</b>	<b>p</b>
Sexo	0.37	0.11 - 1.27	0.12
Presión inspiratoria	1.23	1.06 - 1.44	0.01
PEEP	0.76	0.58 - 0.99	0.05
FiO2	1.03	0.99 - 1.06	0.11
VT	0.98	0.96 - 99	0.00
P.plateau	1.35	1.09 -1.67	0.01
P.Pico	1.37	1.11 - 1.70	0.00
PAFI	0.99	0.97 - 1.01	0.24
DP	1.51	1.20 -1.90	0.00
PM	0.83	0.73 - 0.95	0.01
Muertos	0.1	0.01 - 0.79	0.03

PEEP: presión positiva al final espiración, VT: volumen tidal, P.plateau: presión plateau, Ppico: presión pico, DP: presión de conducción, PM: poder mecánico

## DISCUSIÓN

Los resultados más sobresalientes de este estudio fueron:

1. Existe asociación fuerte entre la disminución de la distensibilidad dinámica y la mortalidad en pacientes críticos con neumonía por SARSCov-2.
2. La prevalencia del fenotipo L fue de 25 % y del H 75%.
3. La PAFI no tuvo un relación directa entre los grupos.
4. El nivel promedio de PEEP fue de  $10 \pm 2.3$  cmH<sub>2</sub>O.
5. El promedio de presión pico o máxima fue de  $29.2 \pm 4.5$  cmH<sub>2</sub>O.
6. El poder mecánico fue de  $16.6 \pm 6.4$  J.
7. La frecuencia respiratoria fue de 18 (16 – 20) rpm.

Al tiempo de la publicación de la primera guía de diagnóstico y tratamiento de la Sociedad Europea de Medicina Crítica se sabía que la mayoría de los individuos con COVID-19 presentaban enfermedad leve o sin complicaciones y aproximadamente un 14%, desarrollaba enfermedad grave que requiere atención hospitalaria y soporte con oxígeno, de estos, el 5% amerita ingreso a UCI. En las presentaciones de la enfermedad grave por SARS-Cov2 están el SIRA, la sepsis y el choque séptico, la falla multiorganica. De los pacientes críticamente enfermos, aproximadamente el 30 a 60 % requirieron VMNI y entre el 40 a 70% VMI para este momento, se tenía un amplio conocimiento sobre la epidemiología y características clínicas del paciente con COVID-19 pero poco se conocía sobre el impacto en la fisiopatología y la mecánica pulmonar de los pacientes con enfermedad grave dado que en la presentación clínica predominaba la hipoxemia pronunciada sin síntomas de fallo respiratorio, situación clínica que se describió como hipoxemia feliz.

Las múltiples afecciones a nivel pulmonar como la alteración en el cociente ventilación/perfusión, pérdida de la capacidad de vaso reactividad de la circulación pulmonar a los cambios en la concentración de oxígeno y un aumento en el gradiente Alveolo-arterial de oxígeno ( $A-aO_2$ ) secundario al marcado edema intersticial localizado principalmente en las estructuras pulmonares con diferentes capacidades elásticas lleva a la pérdida progresiva de factor surfactante y al aumento de la tensión superficial lo que condiciona colapso alveolar que conlleva a la concentración de estrés (stress) y deformación (strain) en zonas dependientes del parénquima pulmonar teniendo como resultado alteraciones en la mecánica pulmonar , principalmente en la distensibilidad pulmonar .

Debido a lo anterior, los casos críticos presentan fisiopatología similar al SIRA primario con cumplimiento de los criterios de Berlín, por lo que la estrategia de VMI se instaló en primer instancia basada en los parámetros de protección pulmonar, la ventilación en prono y el uso de la presión positiva al final de la espiración (PEEP) como puntos clave en el manejo ventilatorio de estos pacientes.

Aunque la neumonía por COVID-19 cumple con la definición de Berlín para SIRA, la fisiopatología tipifica una entidad específica, donde el determinante común es la hipoxemia severa asociada a cambios en la distensibilidad del sistema respiratorio - cambio de volumen por unidad de presión aplicada al parénquima pulmonar medida en  $cmH_2O$ . La identificación de la alteración en la distensibilidad pulmonar estableció la hipótesis de la presencia de diferentes patrones o fenotipos que dependían a su vez de tres condiciones:1) la severidad de la infección y la respuesta del huésped, 2) la respuesta ventilatoria del huésped ante la hipoxemia, 3) el tiempo del inicio de los síntomas y el arribo al hospital. La interacción de estos factores con la afectación de la distensibilidad pulmonar, llevó a la diferenciación de dos fenotipos sin embargo, la consideración más reciente sobre la patología a nivel pulmonar por SARSCoV- 2 ha dado lugar a una definición más

amplia del SIRA, por lo que se propone el término de COVID-19 ARDS (CARDS) llevando a ciertas interrogantes.

¿y qué hay acerca de la distensibilidad pulmonar? estos cuestionamientos nos plantean un nuevo paradigma en cuanto al SIRA y entender que la alteración en la distensibilidad es igual a la presencia de SIRA sería una conclusión errónea. Retomando los criterios de la definición de Berlín en 2012, la distensibilidad pulmonar no es parte del diagnóstico, si bien como se describió anteriormente, la distensibilidad del sistema respiratorio es definida como la ganancia de volumen que ocurre por cambios por unidad de presión que se aplica al mismo sistema; que en términos simples: es la facilidad con la que una estructura elástica se estira al aplicarle presión; la distensibilidad, es uno de los principios más importantes para el manejo ventilatorio invasivo en la UCI, la ganancia de volumen al aumento de unidades en la presión transpulmonar, se categoriza en dos tipos: estática y dinámica, siendo la primera la representación de la distensibilidad del alvéolo con un volumen uniforme en ausencia de flujo y la dinámica una medición continua y esquemática de la mecánica del sistema respiratorio a los cambios de presión y ganancias de volumen dependiente de características elásticas y de resistencia de la pared torácica. La diferenciación y control de las distensibilidades es la base para entender los beneficios de la ventilación protectora en donde el control de la presión resultante del volumen pulmonar generado por el ventilador mecánico, así como la asociación que existe entre el aumento de presiones de la vía aérea, la disminución de volúmenes pulmonares, la disminución de la distensibilidad del sistema respiratorio y el aumento de la mortalidad. Teniendo ya antecedentes para el punto de corte en la distensibilidad estática para predecir mortalidad, se identificó el valor de distensibilidad dinámica asociado a mortalidad sabiendo que esta es una medición continua y esquemática de la mecánica del sistema respiratorio calculada con los parámetros ventilatorios en las primeras 24 horas de estancia en la UCI teniendo una muestra de 69 pacientes donde se observó que la principal comorbilidad es la obesidad en un 71 % y el género masculino el mas

afectado en un 65 % , en los parámetros ventilatorios , el SOFA promedio en estos pacientes fue de 4 puntos secundario a falla respiratoria , los parámetros ventilatorios al ingreso a la UCI se observó parámetros heterogéneos esto debido al tiempo de inicio de la afección pulmonar , al retraso en iniciar la ventilación mecánica y el tiempo en VMI , sabiendo que a mayor días y progresión de la enfermedad mayor los cambios en la dinámica pulmonar , teniendo principalmente a pacientes con distensibilidades bajas, siendo mayor la presentación de fenotipo H , los cuales los pacientes son respondedores PEEP y ventilación en posición en prono observado en el grupo de estudio un PEEP promedio de 10 +/- 2.3 cmH<sub>2</sub>O y un volumen tidal de 482 +/-101 ml , en la mecánica pulmonar se observó una presión plateau de 26 +/- 4 cmH<sub>2</sub>O , una presión pico de 29 +/- 4 cmH<sub>2</sub>O un poder mecánico de 16.8 +/- 6.4 Joules observado una mortalidad del 60 % de la población y una afección importante en la distensibilidad dinámica de 24.7 con RIC de 20.6 a 31.3 , mediante el análisis de la población en estudio y la asociación de mortalidad y la DD se obtuvo un punto de corte de 18.4 cmH<sub>2</sub>O para la DD dividiendo en dos grupos con distensibilidad mayor de 18 y menor de 18 , teniendo que los pacientes con baja DD se presentó una mortalidad del 92 % y en los paciente con DD mayor de 18 una mortalidad del 52 % donde el estudio nos permite tener un punto de corte asociado a un alta mortalidad esto debito a la gran afección a nivel de la mecánica pulmonar .

## CONCLUSIONES

La mortalidad en pacientes con SIRA secundario a infección por SARS CoV 2 es de un 60-80 %. La afección de la distensibilidad pulmonar en estos pacientes condiciona cambios importantes en la mecánica pulmonar tanto en los elementos resistivos y distensibles de la vía aérea, por lo que los parámetros ventilatorios a las 24 horas de ventilación en la unidad de cuidados intensivos es muy heterogénea debido a la severidad de la infección y la respuesta del huésped, la respuesta ventilatoria del huésped ante la hipoxemia, el tiempo del inicio de los síntomas así como el retraso en el inicio de la ventilación mecánica , teniendo como principales determinantes de mortalidad la presión pico mayor de 28 , presión plateau mayor a 26 , presión de conducción mayor de 16 cmH<sub>2</sub>O y una poder mecánico mayor de 12 J .De acuerdo con lo recolectado en nuestra base de datos se observó que una distensibilidad dinámica menor de 18.4 se asoció a un aumento de mortalidad con un área bajo la curva de 0.64 para un intervalo de confianza de 95 % .

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Morens DM, Daszk P, Taubenberger JK. Escaping Pandoras box another novel coronavirus. *N Engl J Med* . 2020
- 2.-WHO. Surveillance case definitions for human infection with novel coronavirus (nCoV). 10 January 2020.
- 3.-WHO International travel and health. WHO advice for international travel and travel and trade in relation to the outbreak of pneumonia cause by new coronavirus in China. 10 January 2020 .
- 4.-WHO. Disease Outbreak News. Novel Coronavirus- China. 12 January 2020.
- 5.-European Centre for Disease Prevention and Control, Situation update Worldwide, 4 March 2020.
- 6.-Team NCPERE. Vital surveillances: the epidemiological characteristics of an outbreak of 2019 novel coronavirus diseases (COVID-19)-China. *China CDC Weekly*. 2020.;2(8):113-22..
- 7.- Yang X, Yu Y, Xu J et al. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wugan, China: a single centered, retrospective, observational study, *Lancet Respir Med*. 2020.
- 8.-Zhou F, Yu T, Du R et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan China: a retrospective study. *Lancet* 2020.
- 9.-Worldometer. COVID-19 Coronavirus pandemic. April 2 2020 .
- 10.-Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N Engl J Med* 202.
- 11.-WHO. Clinical management of severe acute respiratory infection (SARI) when COVID-19 disease is suspected. 13 March 2020.
- 12.-Force ADT, Ranieri VM, Rubenfeld GD, Thompson BT et al . Acute respiratory distress syndrome: the Berlin definition. *JAMA*. 2012;307(23):2526-33.
- 13.-Reviello ED, Kiviri W, Mueller A et al . Hospital incidence and outcomes of the respiratory distress syndrome using the Kigali modification of the Berlin definition. *Am J Respir Crit Care Med*. 2016;193(1):52-9.

- 14.- Tobin MJ,Laghi F,Jubran A.Why COVID-19 silent hypoxemia is baffling to physicians. Am J Respi Crit Care Med. 2020.
- 15.-Gattinoni L,Chiumello D,Caironi P, Busana M,Romitti F Brazzi L et al. COVID-19 pneumonia: different respiratory treatment for different phenotypes ?. Intensive care Med.2020:1-6 Springer.
- 16.-Vaduganathan M,Vardeny O,Michel T,McMurray JJV,Pfeffer MA, Solomon SD. Renin Angiotensin aldosterone system inhibitors in patients with COVID-19. N Engl J Med,2020.
- 17.-Zhang L,Yan X ,Fan Q Liu H et al. D-dimer levels on admission to predict in hospital mortality in patients with Covid-19. J Thromb Haemost.2020.
- 18.- Waleed A,Morten HM,Yaseen M , Mark L et al . Surviving Sepsis Campaing: guidelines on the management of critically ill adults with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19).2020.
- 19.-Gattinoni L,Coppola S,Cressoni M,Busana M,Chiumello D. Covid-19 does not a “typical” acute respiratory distress syndrome. Am J Respir Crit Care Med. 2020.
- 20.-Marini JJ, Dellinger RP, Brodie D. Integrating the evidence: confronting the COVID-19 elephant. Intensive Care Med. 2020.

# Anexo



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL CENTRO MÉDICO NACIONAL LA RAZA  
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES "DR. ANTONIO FRAGA MOURET" UNIDAD DE CUIDADOS INTENSIVOS  
HOJA DE RECOLECCION DE DATOS UNIDAD DE CUIDADOS INTENSIVOS .



## ASOCIACION ENTRE DISTENSIBILIDAD DINAMICA Y MORTALIDAD EN PACIENTES CON INFECCION POR SARS-CoV 2

Fecha : \_\_\_\_\_

Numero de folio: \_\_\_\_\_

Edad: \_\_\_\_\_ Sexo: \_\_\_\_\_ Peso (Kg): \_\_\_\_\_ Talla(mts): \_\_\_\_\_

Hipertension arterial: \_\_\_\_\_ Diabetes: \_\_\_\_\_ Obesidad \_\_\_\_\_ IMC: \_\_\_\_\_

1.- ¿Paciente con diagnostico de COVID-19 por RT.PCR? \_\_\_\_\_

2.- ¿Criterios para diagnostico de SIRA de acuerdo a PaO2/FiO2? Leve: \_\_\_\_\_ Moderado: \_\_\_\_\_ Severo: \_\_\_\_\_

3.- ¿Antecedente de Enfermedad pulmonar previa ? \_\_\_\_\_

4.- ¿Cursa con sospecha clinica de sobreinfeccion pulmonar ? \_\_\_\_\_

5.- Escalas de valoracion a su ingreso : SOFA \_\_\_\_\_ APACHE II : \_\_\_\_\_

### Parametros de ventilacion a programar

Modo ventilatorio: \_\_\_\_\_

Presion Inspiratorio: \_\_\_\_\_

PEEP programado: \_\_\_\_\_

FR programada: \_\_\_\_\_

Tiempo inspiratorio: \_\_\_\_\_

FiO2: \_\_\_\_\_

Estatus :

Defuncion

Egreso

### Monitoreo de mecanica pulmonar

Presion maxima : \_\_\_\_\_

Presion media : \_\_\_\_\_

Volumen Tidal: \_\_\_\_\_

Formula :  $\text{Volumen} / (\text{Presion maxima} - \text{PEEP})$  \_\_\_\_\_ ml/cmH2O

Formula :  $0.0098 \times \text{Fr} \times \text{Vt} / (\text{PEEP} + \text{Delta de P.insp})$  \_\_\_\_\_ Joules