



**HOSPITAL
BRITANICO**



HOSPITAL DE CLINICAS
Dr. Manuel Quintela

FACTORES PREDICTORES DE DESENLACES CLÍNICOS DURANTE LA VENTILACIÓN MECÁNICA INVASIVA EN PACIENTES GRAVES COVID 19

Estudiantes:

Belouta, Agustín

Esquiabo, Agustina

López, Jimena

Martello, Carlos

Nin, Ramiro

Ocelli, Fiorella

Tutor:

Baz, Manuel

Área de Cuidados Intermedios y Clínica Médica C. Departamento Clínico de Medicina.

Hospital de Clínicas. Facultad de Medicina. UdelaR.

Unidad de Cuidados Intensivos. Departamento de Medicina. Hospital Británico. Montevideo.

Uruguay

Ciclo de Metodología Científica II-2020.

Nº de grupo 13

ÍNDICE

Título	1
Resumen	3
Introducción	4
Objetivos generales y específicos	7
Metodología	8
Resultados	10
Discusión	13
Conclusiones y perspectivas	16
Referencias Bibliográficas	17
Agradecimientos	23
Anexos	24

RESUMEN

Introducción. El virus SARS-COV-2 es responsable de la enfermedad COVID-19. El estudio de sus mecanismos fisiopatológicos y la historia natural de la enfermedad resulta crucial para mejorar las conductas terapéuticas y el manejo clínico de estos pacientes. **Objetivos.** En este trabajo estudiamos los factores predictores de los desenlaces clínicos cotidianos en una muestra de seis pacientes ingresados por insuficiencia respiratoria severa por COVID-19 en la Unidad de Cuidados Intensivos del Hospital Británico de Montevideo, Uruguay, en el período Marzo-Abril de 2020. **Resultados.** Encontramos una correlación positiva entre la PEEP y el área radiológica ($R=0.40$, $p=0.015$), pero también con el aumento de la $PaCO_2$ y del cociente respiratorio ($R=0.5$, $p=0.002$ y $R=0.45$, $p=0.007$, respectivamente), y una correlación negativa entre la PEEP y PaO_2/FiO_2 ($R=-0.37$, $p=0.027$). No encontramos asociación con otras variables humorales (linfopenia, PCR, LDH, ferritinemia, D- dímeros y lactato). La peoría en la mecánica respiratoria y el intercambio gaseoso durante el curso evolutivo de cada paciente, se debió a sobrehidratación, sobreinfecciones, barotrauma. **Conclusiones.** Encontramos evidencias de un aumento del espacio muerto fisiológico y peoría del intercambio gaseoso con el aumento de la PEEP, que apoya un manejo de estos pacientes con niveles bajos de PEEP. Es necesario un encare clínico sistematizado del cambio de la mecánica respiratoria y la gasometría en los pacientes en asistencia respiratoria mecánica por COVID-19.

ABSTRACT

Introduction. The SARS-COV-2 virus is the agent causing COVID-19 disease. A better understanding of the pathophysiological and clinical events during the course of the disease could help in improving the standards of care and outcomes of critical care COVID-19 patients. **Aims.** We analysed the association between clinical and humoral predictors and daily outcomes from six critically ill mechanically ventilated respiratory failure COVID-19 patients admitted to the British Hospital ICU, at Montevideo, Uruguay, between March and April 2020. **Results.** We found a positive association between PEEP and chest X ray area ($R=0.40$, $p=0.015$), and $PaCO_2$ ($R=0.5$, $p=0.002$) and the respiratory ratio ($R=0.45$, $p=0.007$). We also found a negative association between PEEP and PaO_2/FiO_2 ratio ($R=-0.37$, $p=0.027$). We could not find an association between serum laboratory predictors (lymphocytes, CRP, LDH, ferritin, D- dimers y lactate). The worsening episodes of gas exchange and respiratory mechanics were due to fluid overload, infections and barotrauma. **Conclusions.** The mechanisms of gas exchange abnormalities appear to be related to an increase in physiological dead space deteriorating with the increase of PEEP, and leading to a potential recommendation to use lower PEEP levels. A systematic clinical approach to the changes

in gas exchange and respiratory mechanics can detect those major clinical events occurring in critically ill stages of COVID-19 disease.

INTRODUCCIÓN

El virus SARS-CoV-2, miembro de la familia coronaviridae, es el agente etiológico de la infección respiratoria COVID-19 (Coronavirus disease 2019), cuyos primeros casos fueron reportados en la ciudad de Wuhan, China, en diciembre de 2019^(1,3,4,12). El 11 de marzo de 2020, COVID-19 fue declarada pandemia por la Organización Mundial de la Salud (OMS).

La enfermedad se caracteriza por dar afectación inicialmente respiratoria alta (rinorrea, odinofagia, disgeusia) asociado a fiebre alta e intensas artromialgias que son parte de un daño muscular por la enfermedad. Ello es seguido entre el día 5 a 10 de inicio de los síntomas por la posibilidad de desarrollo de daño pulmonar de diferente grado según la susceptibilidad de los pacientes^(2,3,4,11). Se ha encontrado una asociación con resultados clínicos negativos, gravedad y mortalidad son la edad y las comorbilidades (obesidad, diabetes, enfermedades cardio-respiratorias pre-existentes)^(5,6,7,11).

La alta tasa de transmisión del virus, junto con la necesidad de internación en áreas de medicina intensiva, ha implicado un desafío asistencial por parte de los sistemas sanitarios de muchos países^(2,3,4).

Varios autores han descrito las características epidemiológicas y clínicas de COVID-19 en los pacientes internados, tanto en áreas de terapia intensiva como cuidados intermedios^(4,9,11). El espectro clínico del nuevo coronavirus suele ser amplio. Si bien la enfermedad es autolimitada en la mayoría de los casos, algunos pueden presentar neumonía que puede cursar desde formas leves hasta insuficiencia respiratoria grave con requerimiento de asistencia ventilatoria mecánica, desarrollar otros tipos de complicaciones e incluso derivar en la muerte^(2,9).

Han pasado 9 meses desde los primeros casos en nuestro país y aún continúa vigente la emergencia sanitaria. Actualmente, a la fecha 14/11/2020 se han registrado un total de 3883 casos positivos, 64 muertes en total y 684 casos activos⁽¹³⁾. En referencia al manejo clínico de los pacientes COVID graves, el rol de los biomarcadores en predecir la evolución, así como el rol de la ventilación mecánica no están claros y son necesarios para el manejo clínico cotidiano de estos pacientes.

Insuficiencia respiratoria grave en el paciente con SDRA y con COVID - 19.

La respuesta normal a la hipoxemia es un aumento en la ventilación minuto, a expensas de incrementar el volumen corriente y la frecuencia respiratoria. La taquipnea y el aumento del volumen corriente (hiperpnea) son los signos clínicos más importantes de insuficiencia respiratoria hipoxémica^(14,15).

La patogénesis del síndrome de distrés respiratorio agudo (SDRA) típico, involucra procesos como edema y daño alveolar difuso, (producto de la lesión a la barrera alveolo-capilar), que son de capital importancia en la génesis de la hipoxemia y la alteración de la mecánica pulmonar. Es común que los pacientes se presenten en este contexto con disnea severa y polipnea. De forma característica, la hipoxemia es refractaria al tratamiento con oxigenoterapia no invasiva y en aquellos casos donde la evolución de la enfermedad tiende a empeorar, no solo persiste, sino que determina un aumento en el espacio muerto alveolar y una disminución de la complacencia pulmonar^(14,15).

En marcado contraste, el comportamiento de la neumonía causada por SARS-COV 2 presenta un desafío a la hora del manejo de los pacientes. Varios autores han señalado que, si bien los pacientes graves cumplen con los criterios diagnósticos del ARDS, este no tiene una presentación típica, debido a que parece haber una gran disociación entre la severidad de la hipoxemia y la falta de disnea, con una mecánica pulmonar relativamente bien preservada por la alta complacencia^(5,16,19).

En etapas iniciales de la insuficiencia respiratoria hipoxémica ocasionada por el SARS-CoV 2, no existe un aumento significativo de la resistencia de la vía aérea ni de la elasticidad pulmonar, por lo tanto el centro respiratorio recibe menos estímulos, se genera una menor sensación de disnea para el grado de hipoxemia. Esta hipoxemia marcada sin signos de insuficiencia respiratoria, sobre todo sin la percepción de disnea por parte de los pacientes, constituye la llamada “hipoxemia feliz” (“happy hypoxemia”). Para explicar dicho fenómeno se propone la ocurrencia de shunt intrapulmonar, vasodilatación pulmonar, pérdida en la regulación de la perfusión pulmonar, micro trombosis intravascular y alteración de la difusión⁽¹⁶⁾.

González-Duarte y Norcliffe-Kaufmann⁽²⁰⁾ proponen una inhibición de mecanismos neurológicos como fenómeno involucrado a la hora de explicar la ausencia de la percepción disneica. A pesar de presentar signos como taquicardia, polipnea y trastornos del medio interno, -grandes estimuladores de vías nerviosas aferentes- los pacientes COVID-19 no lograrían poner en marcha mecanismos respiratorios reflejos compensatorios suficientes para descender los niveles de PaCO₂.

En el SDRA típico la unidad alveolar de intercambio gaseoso se ve afectada en su sector alveolar y vascular, en tanto que en la insuficiencia respiratoria causada por SARS-CoV-2, habría una mayor afectación del sector vascular de la unidad pulmonar. Es decir que uno de los principales mecanismos de hipoxemia sería entonces la alteración o pérdida de la vasoconstricción pulmonar hipóxica, con un estado de vasodilatación pulmonar. Por ello, el uso de PEEP en estos pacientes, podría tener un impacto negativo en las unidades alveolares y en la distribución de la perfusión pulmonar. Asimismo, la estrategia ventilatoria de los pacientes COVID-19 gravemente enfermos, y en particular durante la evolución de los pacientes en la Unidad de Cuidados Intensivos, es materia de debate a nivel mundial. Finalmente, los hechos o desenlaces clínicos a lo largo de la evolución

en la Unidad y su aproximación clínica son poco entendidos así como la existencia de posibles predictores de los mismos^(8,21,22).

Entonces nos propusimos un estudio clínico fisiológico en referencia a los factores que pueden predecir los desenlaces clínicos cotidianos en los pacientes críticos COVID-19 y que puedan tener un impacto potencial a nivel asistencial. Entonces formulamos las siguientes preguntas:

- ¿Pueden los biomarcadores de laboratorio predecir los desenlaces clínicos cotidianos?
- ¿Pueden los biomarcadores fisiológicos de la medida de la mecánica respiratoria predecir los desenlaces clínicos, radiológicos o gasométricos cotidianos?

OBJETIVO GENERAL

Estudiar la asociación entre los biomarcadores de laboratorio y de la mecánica ventilatoria con respecto a los desenlaces clínicos de los pacientes críticos COVID-19 ventilados mecánicamente, durante su asistencia en la Unidad de Cuidados Intensivos.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Estudiar la asociación entre los biomarcadores de laboratorio y los desenlaces clínicos de los pacientes críticos COVID-19.
- Estudiar la asociación entre los biomarcadores de la mecánica ventilatoria y los desenlaces clínicos de los pacientes críticos COVID-19.
- Intentar identificar un patrón de comportamiento clínico fisiológico de los pacientes que permita aportar a la caracterización fenotípica de los pacientes con COVID-19 en su estado crítico.

MÉTODOS

Diseño del estudio y participantes:

Estudio observacional unicéntrico, retrospectivo, clínico y fisiológico, sobre una muestra de los eventos radiológicos y gasométricos de los pacientes mayores de 18 años con diagnóstico positivo de COVID-19 confirmado por RT-PCR, ingresados en la Unidad de Cuidados Intensivos del Hospital Británico, Montevideo, Uruguay y ventilados mecánicamente, en el periodo de Marzo-Julio del 2020.

Recolección de datos:

Para caracterizar a los pacientes del estudio evaluamos la edad, sexo, talla, IMC, comorbilidades (hipertensión arterial, diabetes mellitus, enfermedad renal crónica, cardiopatías, insuficiencia cardíaca, dislipemia, obesidad, existencia de síndrome de apnea obstructiva del sueño, tabaquismo, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, bronquitis crónica, asma, cáncer, patología psiquiátrica), y los scores APACHE (gravedad) y Charlson (comorbilidades).

Definimos dos variables de desenlace clínico cotidiano, que son utilizadas en la práctica clínica en la asistencia a los pacientes críticos en ventilación mecánica.

- Por un lado analizamos las radiografías de tórax, en las que se analizó el área total, la densidad promedio máxima y mínima de ambos campos pulmonares mediante el software libre ImageJ® (NIH, Bethesda, USA)⁽²³⁾.
- Por otro lado analizamos el intercambio pulmonar de gases obtenido mediante la gasometría arterial, presión arterial de oxígeno (PaO₂) , presión arterial de dióxido de carbono (PaCO₂), pH, Bicarbonato (HCO₃), lactato. Calculamos los índices SaO₂/FiO₂, Rox [(SatO₂/ FiO₂) / FR], Ventilatory Ratio (Volumen minuto x PaCo₂ / PBW x 100 x 37,5) y el índice PaO₂/FiO₂.

Se consideraron variables predictoras de desenlaces clínicos las siguientes:

- Variables de laboratorio: leucocitosis, linfopenia, proteína C reactiva, velocidad de eritrosedimentación, procalcitonina, D dímeros, ferritina, LDH, lactatemia.
- Variables del intercambio gaseoso anteriormente descritas en las 24 y 48 horas previas.
- Variables de la mecánica ventilatoria, presión positiva al final de la espiración (PEEP), Fracción inspirada de oxígeno (FiO₂), Volumen corriente (Vt), Presión máxima de inspiración (Pmax), Frecuencia respiratoria (FR), modo ventilatorio (VCV o PCV o PS/PEEP en los pacientes en VM invasiva).

- Balance hídrico diario y acumulativo⁽²⁴⁾.

De cada una de esas variables se obtuvieron tres medidas, la que coincide con la gasometría arterial y la radiografía de tórax (que por razones del Servicio eran obtenidas simultáneamente), y las de las 24 y las 48 horas previas.

Se midió la estadía en la Unidad de Cuidados Intensivos, la mortalidad intrahospitalaria, días en ventilación mecánica, y desarrollo de otras complicaciones (sobre-hidratación, sobre-infecciones, barotrauma, obstrucción de la vía aérea superior por secreciones).

Análisis estadístico:

Las variables analizadas fueron cuantitativas continuas o no paramétricas expresadas y las medidas de tendencia central/dispersión fueron promedio $\pm$ desvío estándar o mediana (rango intercuartílico) según correspondiera. La distribución normal fue analizada según el test de Kolmogorov - Smirnov. Las variables discretas fueron expresadas como porcentajes. Se realizó un análisis de las diferencias entre grupos de datos continuos mediante test de Fischer o prueba de t (no paramétricos o de distribución normal respectivamente) o chi cuadrado (discretas). Se estudió la asociación entre variables mediante correlación de Spearman (continuas no paramétricas) o Pearson (continuas normales).

RESULTADOS

Caracterización de los pacientes

Seis pacientes adultos con COVID-19 fueron hospitalizados y recibieron ventilación mecánica invasiva en la Unidad de Cuidados Intensivos del Hospital Británico en el periodo marzo-julio del 2020. Durante el tiempo de hospitalización, 2 pacientes fallecieron mientras que los restantes fueron dados de alta. La edad media de los pacientes fue de $66,83 \pm 5,11$ con un rango entre 65 años a 70 años. La mayoría de los pacientes fueron hombres (5:1). Las comorbilidades están presentes en la totalidad de los pacientes, siendo la HTA y DM2 las más frecuentes. El tiempo medio desde el ingreso a CTI hasta el alta fue de $36,5 \pm 24,8$ días, los 6 pacientes requirieron ventilación mecánica invasiva (VMI). (Tabla 1.)

CARACTERÍSTICAS		Pacientes (n=6)
Patronímicas		
EDAD		$66,83 \pm 5,11$
SEXO		
Femenino		1 (16,67%)
Masculino		5 (83,33%)
Comorbilidades		
HTA		4 (66,67%)
DM		2 (33,33%)
Enfermedad pulmonar crónica		1 (16,67%)
Enfermedad renal crónica		1 (16,67%)
Neoplasias		2 (33,33%)
ESTADÍA EN CTI (días)		$36,5 \pm 24,80$
MORTALIDAD		2 (33,33%)
SCORE DE CHARLSON		$4 \pm 1,41$
SCORE de APACHE II		$27,4 \pm 11,2$
Tabla 1. Características de los pacientes. <i>HTA (Hipertensión arterial). DM (Diabetes Mellitus)</i>		

Radiología

De 76 radiografías de tórax con enfoque anteroposterior en decúbito disponibles fueron seleccionadas 46 (se excluyeron aquellas que no permitieron una correcta medida total de ambos campos pulmonares). El área total fue de 361380 ± 70951 y la densidad media total fue 273 ± 59 .

Intercambio pulmonar de gases

En el día de la realización de la radiografía, el pH fue de $7,24 \pm 0,14$, la PaO₂ (mmHg) fue 113 ± 38 , la PaCO₂ (mmHg) tuvo un valor de 58 ± 18 , el Lactato $1,45 \pm 0,73$ y HCO₃ (mEq/L) de $23,3 \pm 3,9$. En las 24hs previas pH $7,25 \pm 0,18$, PaO₂ 120 ± 39 , PaCO₂ 56 ± 21 , lactato $1,42 \pm 0,91$ y HCO₃ de $23,2 \pm 4,53$. En las 48 horas previas pH de $7,26 \pm 0,14$, PaO₂ 122 ± 41 , PaCO₂ 57 ± 18 , Lactato $1,5 \pm 0,69$ y un HCO₃ de $24 \pm 3,9$.

Mecánica ventilatoria

El día de realizada la radiografía encontramos un valor de PEEP (cmH₂O) de $13,6 \pm 3,96$, FiO₂ $0,62 \pm 0,2$, FR (rpm) de $20,3 \pm 5,7$, Vt (mL) de $480,7 \pm 115$, Ppico (mmHg) $28,4 \pm 13,5$. Los valores 24 horas previas fueron: PEEP $13,26 \pm 2,98$, FiO₂ $0,62 \pm 0,18$, FR $19 \pm 4,3$, Vt de 511 ± 120 , Ppico $27,66 \pm 6,62$. En las 48 horas previas PEEP $13,15 \pm 2,80$, FiO₂ $0,63 \pm 0,20$, FR de $18,58 \pm 3,74$, Vt 479 ± 117 , Ppico $29,3 \pm 13,6$.

Factores predictores de desenlaces radiológicos.

La PEEP se asoció positivamente con el área total pulmonar de la radiología ($R=0.40$, $p=0.015$). No encontramos asociaciones con las demás variables de interés.

Factores predictores de desenlaces de intercambio gaseoso. Encontramos una correlación positiva entre PEEP y PaCO₂ ($R=0.5$, $p=0,002$). Asimismo encontramos una asociación negativa entre PEEP e índice PaO₂/FiO₂ ($R=-0,37$, $p= 0,027$). De las demás variables analizadas, no encontramos asociación con los desenlaces de intercambio gaseoso.

Interesantemente, encontramos una asociación positiva entre el valor de PEEP aplicado y el cociente respiratorio, marcador subrogante de espacio muerto fisiológico ($R= 0,45$, $p= 0,007$). (Figura 1.)

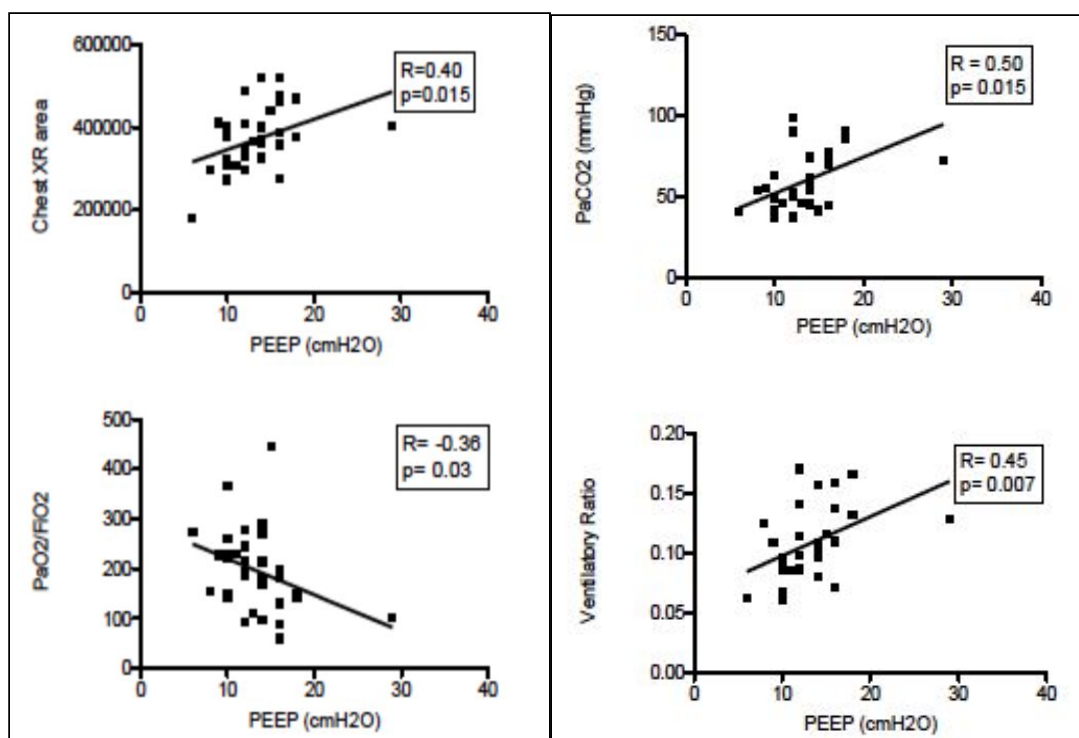


Figura 1. Efectos fisiológicos de la PEEP en los desenlaces clínicos cotidianos.

DISCUSIÓN

Resultados principales. En el presente estudio encontramos que no existen claros factores predictores de los desenlaces clínicos cotidianos en los pacientes críticos COVID-19 ventilados mecánicamente, analizando los biomarcadores en los dos días previos a la ocurrencia de los mismos. Estos resultados apuntan a la necesidad de buscar nuevos biomarcadores predictores de desenlaces clínicos cotidianos, tanto de laboratorio (biología molecular), como de un análisis más profundo de la fisiología respiratoria^(31,33,34,35,36,37,38,39,40,41,42,43,44,45,46).

El aumento de PEEP se asocia a mayor área radiológica y peoría del intercambio gaseoso en términos de PaO₂/FiO₂ y en términos de una peoría de la hipercapnia y el cociente respiratorio, este último un marcador subrogante de espacio muerto fisiológico. Se trataría entonces de un modelo de enfermedad pulmonar aguda e infecciosa donde parece primar un efecto espacio muerto y no requiere en general de uso de PEEP elevada.

El encare clínico del deterioro del paciente, analizando el rol de las sobreinfecciones, el barotrauma y el balance hídrico positivo como causas de esa peoría, durante el curso evolutivo de la enfermedad crítica, parecería ser un aspecto clínico relevante y un aspecto a profundizar en futuros estudios.

Finalmente, la medida cuantitativa de las radiografías de tórax con el software para la medida de imágenes biológicas Image J®⁽²³⁾, constituye un aspecto original del estudio y posible de ser incorporado a la práctica clínica⁽²³⁾.

Limitaciones. En este estudio encontramos las siguientes limitantes.

Primeramente, y con respecto a la validez interna de los resultados obtenidos, destacamos varios aspectos. La naturaleza retrospectiva del mismo llevó a que las medidas de las variables eran realizadas con una frecuencia ajustada a la perspectiva clínica y no de una manera sistematizada como se puede prever en un estudio de cohorte prospectivo. La falta de datos adicionales de la mecánica ventilatoria impide un análisis más profundo de los resultados obtenidos, en términos de fisiología respiratoria. El hecho de que los 46 grupos de datos analizados provienen de 6 pacientes determina un sesgo. El análisis radiológico depende de radiografías realizadas con la misma técnica y en inspiración lo cual puede no ocurrir siempre.

En segundo lugar, y referente a la validez externa de los resultados obtenidos. El tamaño muestral. Se trata de una pequeña muestra de sujetos de investigación, una muestra mayor podría generar datos aún más significativos. Asimismo, el carácter unicéntrico del estudio de investigación, genera un sesgo en el sentido de estar afectado por las conductas asistenciales del lugar de estudio en

particular, y potencialmente debilitando la representatividad de los resultados con respecto a la población.

Discusión de los resultados principales.

Nuestros resultados se encuentran en el sentido de que existe un espacio muerto fisiológico aumentado en pacientes críticos COVID-19 ventilados mecánicamente, que aumenta al incrementar la PEEP como ocurre en otros modelos de aumento del espacio muerto, como es el caso de la hipovolemia, entre otros.

En el SDRA clásico, el concepto de la fisiología respiratoria de la década de los 70 de que un aumento del espacio muerto fisiológico impacta negativamente en la morbilidad de los pacientes, ha cobrado relevancia en investigaciones recientes⁽²⁵⁾.

Estudios como el de Xia J. et al. y Ferluga M. et al., hacen énfasis en lo anterior vinculando los procesos fisiopatológicos involucrados en la génesis del SDRA (lesión capilar pulmonar por procesos trombóticos y/o inflamatorios, obstrucción del flujo sanguíneo en la circulación pulmonar) como los principales determinantes del aumento en el espacio muerto; constituyendo este último, un fuerte predictor independiente de mortalidad. Asimismo, atribuyen un rol preponderante a los altos niveles de PEEP administrados durante la ventilación mecánica, como responsables de la sobredistensión alveolar y la reducción del gasto cardíaco, también implicados en el aumento de este parámetro.^(26, 27)

Estamos presenciando la reciente aparición de reportes sobre la evidencia de una vasodilatación pulmonar, una pérdida de la vasoconstricción pulmonar hipóxica y el consiguiente aumento del espacio muerto fisiológico en los pacientes con COVID-19 y en mayor grado que lo que ocurre en insuficiencia respiratoria severa de otras etiologías. Agregado a esto, el hipermetabolismo marcado y mecanismos fisiopatológicos aún no esclarecidos completamente favorecen a la retención de CO₂ y la subsiguiente hipercapnia con acidosis respiratoria en estos pacientes⁽²⁶⁾.

Los resultados apoyan lo descrito por otros autores sobre el probable mecanismo de shunt intrapulmonar que se encuentra asociado a un gran espacio muerto fisiológico con unidades alveolares no reclutables mediante ventilación mecánica. Es así que un aumento de la PEEP no mejora la PaO₂ como sucedería en un ARDS típico. Sin embargo, la explicación fisiopatológica de este fenómeno pareciera subyacer en la desregulación del mecanismo de vasoconstricción hipóxica (pérdida de regulación de perfusión pulmonar), formación de microtrombos, formación de shunt derecha-izquierda y/o la atenuación del estímulo positivo para la mecánica respiratoria en situaciones de hipercapnia^(16,28). A su vez, el aumento del espacio muerto en presencia de imágenes estables y un incremento concomitante de los niveles de D-dímeros, apoya el mecanismo de trombosis microvascular difusa cuyo reconocimiento temprano podría mejorar la terapéutica y

poner en marcha mecanismos para sostener la función cardiopulmonar. Recientemente se ha demostrado en diferentes series una dilatación del ventrículo derecho (VD) y de la vena cava inferior (VD) que podrían atribuirse a un aumento de la postcarga por trombosis pulmonar. Todos estos hallazgos apoyan las recomendaciones recientes de usar menos PEEP durante la ventilación mecánica de estos pacientes. En este estudio no evidenciamos hallazgos significativos respecto a la variación de D-dímeros, a pesar de ello, sí reconocimos valores que estaban muy por encima de lo normal en la paraclínica de nuestros pacientes y consideramos que se debe profundizar la investigación al respecto^(29,30).

En las etapas del manejo clínico de estos pacientes, previo a la intubación orotraqueal y a la asistencia respiratoria mecánica, se puede objetivar un modelo de insuficiencia respiratoria muy particular. La presencia de pacientes COVID-19 con hipoxemias severas, sin sensación de disnea ni discomfort respiratorio y con pulmones livianos, de elasticidades bajas y complacencias cercanas al normal, como contrapartida de los pulmones pesados, con elasticidades elevadas y complacencias bajas del SDRA clásico, ha llevado al concepto de ‘hipoxemia feliz’ (‘Happy Hypoxemia’)^(16,18).

La radiografía de tórax es una herramienta de uso corriente en el manejo de pacientes críticos con insuficiencia respiratoria. Sin embargo, la lectura cotidiana de las imágenes es un hecho subjetivo y no sistematizado ni cuantificado. Es así que para la medida de las radiografías de tórax nos propusimos utilizar el software Image J® (NIH, Bethesda, USA) realizado para unificar el análisis de imágenes biológicas a nivel global y para el que existen escasos reportes sobre su utilidad en el análisis de estudio tomográficos en medicina locomotora y odontológica. En nuestro estudio, la utilización del software Image J® para el análisis de las radiografías de tórax en la actividad clínica cotidiana podría constituir un aspecto novedoso y de utilidad clínica a ser abordado por estudios más específicos dirigidos a tal fin⁽²³⁾.

CONCLUSIONES Y PERSPECTIVAS

No encontramos asociación entre los desenlaces propuestos y los biomarcadores de uso corriente en la práctica clínica en el paciente crítico, lo que puede apoyar la necesidad de la búsqueda de biomarcadores específicos de la enfermedad que puedan ser útiles a la hora del manejo clínico de los pacientes. La aplicación de PEEP en pacientes críticos COVID-19, se asocia a mayor área, menor oxigenación en términos de índice $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ e índice ROX, y peor hipercapnia y cociente respiratorio, este último, marcador subrogante de espacio muerto fisiológico. Los pacientes entonces deberían ser manejados con bajos niveles de PEEP. El análisis cuantitativo de las imágenes radiológicas podría ser de interés en la práctica clínica cotidiana.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Adhikari SP, Meng S, Wu YJ, Mao YP, Ye RX, Wang QZ, et al. Epidemiology, causes, clinical manifestation and diagnosis, prevention and control of coronavirus disease (COVID-19) during the early outbreak period: A scoping review [Internet]. Vol. 9, Infectious Diseases of Poverty. BioMed Central Ltd.; 2020 [cited 2020 Nov 7]. Available from: [/pmc/articles/PMC7079521/?report=abstract](https://pmc/articles/PMC7079521/?report=abstract)
2. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. 2020 Feb 15;395(10223):497–506.
3. Zhu N, Zhang D, Wang W, Li X, Yang B, Song J, et al. A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med*. 2020 Feb 20;382(8):727–33.
4. Chen N, Zhou M, Dong X, Qu J, Gong F, Han Y, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet*. 2020 Feb 15;395(10223):507–13.
5. Roncon L, Zuin M, Rigatelli G, Zuliani G. Diabetic patients with COVID-19 infection are at higher risk of ICU admission and poor short-term outcome. *J Clin Virol* [Internet]. 2020 Jun 1 [cited 2020 Nov 7];127. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32305882/>
6. Bansal M. Cardiovascular disease and COVID-19. *Diabetes Metab Syndr Clin Res Rev* [Internet]. 2020 May 1 [cited 2020 Nov 7];14(3):247–50. Available from: [/pmc/articles/PMC7102662/?report=abstract](https://pmc/articles/PMC7102662/?report=abstract)
7. Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet* [Internet]. 2020 Mar 28 [cited 2020 Nov 7];395(10229):1054–62. Available from: <https://doi.org/10.1016/>
8. Chiumello D, Busana M, Coppola S, Romitti F, Formenti P, Bonifazi M, et al. Physiological and quantitative CT-scan characterization of COVID-19 and typical ARDS: a matched cohort study. *Intensive Care Med* [Internet]. 2020 Oct 21 [cited 2020 Nov 9];1–10. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s00134-020-06281-2>
9. Bhatraju PK, Ghassemieh BJ, Nichols M, Kim R, Jerome KR, Nalla AK, et al. Covid-19 in Critically Ill Patients in the Seattle Region — Case Series. *N Engl J Med*. 2020 May 21;382(21):2012–22.
10. Hu Y, Sun J, Dai Z, Deng H, Li X, Huang Q, et al. Prevalence and severity of coronavirus disease 2019 (COVID-19): A systematic review and meta-analysis

- [Internet]. Vol. 127, Journal of Clinical Virology. Elsevier B.V.; 2020 [cited 2020 Nov 7]. p. 104371. Available from: [/pmc/articles/PMC7195434/?report=abstract](#)
11. Goyal P, Choi JJ, Pinheiro LC, Schenck EJ, Chen R, Jabri A, et al. Clinical Characteristics of Covid-19 in New York City. N Engl J Med [Internet]. 2020 Jun 11 [cited 2020 Nov 7];382(24):2372–4. Available from: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMc2010419>
 12. Li Q, Guan X, Wu P, Wang X, Zhou L, Tong Y, et al. Early Transmission Dynamics in Wuhan, China, of Novel Coronavirus–Infected Pneumonia. N Engl J Med [Internet]. 2020 Mar 26 [cited 2020 Nov 7];382(13):1199–207. Available from: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/nejmoa2001316>
 13. Visualizador de casos coronavirus COVID-19 en Uruguay | Sistema Nacional de Emergencias. Departamento de vigilancia en salud. División epidemiología del M.S.P. [Internet]. [cited 2020 Nov 14]. Available from: <https://www.gub.uy/sistema-nacional-emergencias/pagina-embebida/visualizador-casos-coronavirus-covid-19-uruguay>
 14. Bone RC, Balk R, Slotman G, Maunder R, Silverman H, Hyers TM, et al. Adult respiratory distress syndrome; Sequence and importance of development of multiple organ failure. Chest [Internet]. 1992 Feb 1 [cited 2020 Nov 7];101(2):320–6. Available from: <http://journal.chestnet.org/article/S0012369216337497/fulltext>
 15. Chen CY, Lee CH, Liu CY, Wang JH, Wang LM, Perng RP. Clinical features and outcomes of severe acute respiratory syndrome and predictive factors for acute respiratory distress syndrome. J Chinese Med Assoc [Internet]. 2005 [cited 2020 Nov 7];68(1):4–10. Available from: [/pmc/articles/PMC7129615/?report=abstract](#)
 16. Dhont S, Derom E, Van Braeckel E, Depuydt P, Lambrecht BN. The pathophysiology of “happy” hypoxemia in COVID-19 [Internet]. Vol. 21, Respiratory Research. BioMed Central Ltd; 2020 [cited 2020 Nov 7]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32723327/>
 17. Mortaz E, Malkmohammad M, Jamaati H, Naghan PA, Hashemian SM, Tabarsi P, Varahram M, Zaheri H, Chousein EGU, Folkerts G, Adcock IM. Silent hypoxia: higher NO in red blood cells of COVID-19 patients. BMC Pulm Med. 2020 Oct 16;20(1):269. doi: 10.1186/s12890-020-01310-8. PMID: 33066765; PMCID: PMC7563910.
 18. Tobin MJ, Jubran A, Laghi F. Misconceptions of pathophysiology of happy hypoxemia and implications for management of COVID-19 [Internet]. Vol. 21, Respiratory research. NLM (Medline); 2020 [cited 2020 Nov 7]. p. 249. Available from: <https://respiratory-research.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12931-020-01520-y>

19. Gattinoni L, Coppola S, Cressoni M, Busana M, Rossi S, Chiumello D. COVID-19 Does Not Lead to a “Typical” Acute Respiratory Distress Syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* [Internet]. 2020 May 15;201(10):1299–300. Available from: <https://www.atsjournals.org/doi/10.1164/rccm.202003-0817LE>
20. González-Duarte A, Norcliffe-Kaufmann L. Is “happy hypoxia” in COVID-19 a disorder of autonomic interoception? A hypothesis [Internet]. Vol. 30, *Clinical Autonomic Research*. Springer; 2020 [cited 2020 Nov 9]. p. 331–3. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7362604/>
21. Amato MBP, Meade MO, Slutsky AS, Brochard L, Costa ELV, Schoenfeld DA, et al. Driving Pressure and Survival in the Acute Respiratory Distress Syndrome. *N Engl J Med* [Internet]. 2015 Feb 19 [cited 2020 Nov 7];372(8):747–55. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25693014/>
22. Jounieaux V, Rodenstein DO, Mahjoub Y. On Happy Hypoxia and on Sadly Ignored “Acute Vascular Distress Syndrome” in COVID-19 Patients. *Am J Respir Crit Care Med*. 2020 Aug 19;
23. Brookes SJ. Using ImageJ (Fiji) to analyze and present X-Ray CT images of enamel. In: *Methods in Molecular Biology* [Internet]. Humana Press Inc.; 2019 [cited 2020 Nov 11]. p. 267–91. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30838584/>
24. Liu X, Liu X, Xu Y, Xu Z, Huang Y, Chen S, et al. Ventilatory ratio in hypercapnic mechanically ventilated patients with COVID-19–associated acute respiratory distress syndrome [Internet]. Vol. 201, *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. American Thoracic Society; 2020 [cited 2020 Nov 9]. p. 1297–9. Available from: <https://www.atsjournals.org/doi/10.1164/rccm.202002-0373LE>
25. Ospina-Tascón GA, Bautista DF, Madriñán HJ, Valencia JD, Bermúdez WF, Quiñones E, et al. Microcirculatory dysfunction and dead-space ventilation in early ARDS: a hypothesis-generating observational study. *Ann Intensive Care* [Internet]. 2020 Dec 1 [cited 2020 Nov 10];10(1):35. Available from: <https://annalsofintensivecare.springeropen.com/articles/10.1186/s13613-020-00651-1>
26. Xia J, Feng Y, Li M, Yu X, Zhang Y, Duan J, et al. Increased physiological dead space in mechanically ventilated COVID-19 patients recovering from severe acute respiratory distress syndrome: A case report. *BMC Infect Dis* [Internet]. 2020 Aug 27 [cited 2020 Nov 10];20(1). Available from: [/pmc/articles/PMC7450943/?report=abstract](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7450943/?report=abstract)
27. Ferluga M, Lucangelo U, Blanch L. Dead space in acute respiratory distress syndrome. *Ann Transl Med* [Internet]. 2018 Oct [cited 2020 Nov 10];6(19):388–388. Available from: [/pmc/articles/PMC6212367/?report=abstract](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6212367/?report=abstract).

28. Ulhaq ZS, Soraya GV. Interleukin-6 as a potential biomarker of COVID-19 progression [Internet]. Vol. 50, *Medecine et Maladies Infectieuses*. Elsevier Masson SAS; 2020 [cited 2020 Nov 9]. p. 382–3. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7129451/>
29. Roesthuis L, Van Den Berg M, Van Der Hoeven H. Advanced respiratory monitoring in COVID-19 patients: Use less PEEP! [Internet]. Vol. 24, *Critical Care*. BioMed Central Ltd.; 2020 [cited 2020 Nov 10]. p. 230. Available from: <https://ccforum.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13054-020-02953-z>
30. Oppenheimer BW, Bakker J, Goldring RM, Teter K, Green DL, Berger KI. Increased Dead Space Ventilation and Refractory Hypercapnia in Patients With Coronavirus Disease 2019: A Potential Marker of Thrombosis in the Pulmonary Vasculature. *Crit Care Explor* [Internet]. 2020 Sep [cited 2020 Nov 10];2(9):e0208. Available from: https://journals.lww.com/ccjournal/Fulltext/2020/09000/Increased_Dead_Space_Ventilation_and_Refractory.17.aspx
31. Rodriguez-Morales AJ, Cardona-Ospina JA, Gutiérrez-Ocampo E, Villamizar-Peña R, Holguin-Rivera Y, Escalera-Antezana JP, et al. Clinical, laboratory and imaging features of COVID-19: A systematic review and meta-analysis [Internet]. Vol. 34, *Travel Medicine and Infectious Disease*. Elsevier USA; 2020 [cited 2020 Nov 7]. p. 101623. Available from: [/pmc/articles/PMC7102608/?report=abstract](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7102608/?report=abstract)
32. Velavan TP, Meyer CG. Mild versus severe COVID-19: Laboratory markers [Internet]. Vol. 95, *International Journal of Infectious Diseases*. Elsevier B.V.; 2020 [cited 2020 Nov 7]. p. 304–7. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.04.061>
33. Liu W, Tao ZW, Wang L, Yuan ML, Liu K, Zhou L, et al. Analysis of factors associated with disease outcomes in hospitalized patients with 2019 novel coronavirus disease. *Chin Med J (Engl)* [Internet]. 2020 May 5 [cited 2020 Nov 7];133(9):1032–8. Available from: [/pmc/articles/PMC7147279/?report=abstract](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7147279/?report=abstract)
34. Terpos E, Ntanasis-Stathopoulos I, Elalamy I, Kastritis E, Sergentanis TN, Politou M, et al. Hematological findings and complications of COVID-19 [Internet]. Vol. 95, *American Journal of Hematology*. Wiley-Liss Inc.; 2020 [cited 2020 Nov 7]. p. 834–47. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32282949/>
35. Fu S, Fu X, Song Y, Li M, Pan P, Tang T, et al. Virologic and clinical characteristics for prognosis of severe COVID-19: a retrospective observational study in Wuhan, China. *medRxiv* [Internet]. 2020 Apr 6 [cited 2020 Nov 7];2020.04.03.20051763. Available from: <https://doi.org/10.1101/2020.04.03.20051763>

36. Tan L, Wang Q, Zhang D, Ding J, Huang Q, Tang YQ, et al. Lymphopenia predicts disease severity of COVID-19: a descriptive and predictive study [Internet]. Vol. 5, Signal Transduction and Targeted Therapy. Springer Nature; 2020 [cited 2020 Nov 7]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32296069/>
37. Lippi G, Plebani M. Laboratory abnormalities in patients with COVID-2019 infection [Internet]. Vol. 58, Clinical Chemistry and Laboratory Medicine. De Gruyter; 2020 [cited 2020 Nov 7]. p. 1131–4. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32119647/>
38. Lippi G, Favaloro EJ. D-dimer is Associated with Severity of Coronavirus Disease 2019: A Pooled Analysis. Vol. 120, Thrombosis and Haemostasis. Georg Thieme Verlag; 2020. p. 876–7.
39. Tan C, Huang Y, Shi F, Tan K, Ma Q, Chen Y, et al. C-reactive protein correlates with computed tomographic findings and predicts severe COVID-19 early. J Med Virol [Internet]. 2020 Jul 1 [cited 2020 Nov 7];92(7):856–62. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32281668/>
40. Cai Q, Huang D, Yu H, Zhu Z, Xia Z, Su Y, et al. COVID-19: Abnormal liver function tests. J Hepatol [Internet]. 2020 Sep 1 [cited 2020 Nov 7];73(3):566–74. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32281668/>
41. Lippi G, Plebani M, Henry BM. Thrombocytopenia is associated with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19) infections: A meta-analysis. Clin Chim Acta [Internet]. 2020 Jul 1 [cited 2020 Nov 7];506:145–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32178975/>
42. Henry BM, De Oliveira MHS, Benoit S, Plebani M, Lippi G. Hematologic, biochemical and immune biomarker abnormalities associated with severe illness and mortality in coronavirus disease 2019 (COVID-19): A meta-analysis [Internet]. Vol. 58, Clinical Chemistry and Laboratory Medicine. De Gruyter; 2020 [cited 2020 Nov 7]. p. 1021–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32286245/>
43. Liu R, Ma Q, Han H, Su H, Liu F, Wu K, et al. The value of urine biochemical parameters in the prediction of the severity of coronavirus disease 2019. Clin Chem Lab Med [Internet]. 2020 Jul 1 [cited 2020 Nov 7];58(7):1121–4. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32286242/>
44. Zhao W, Zhong Z, Xie X, Yu Q, Liu J. Relation Between Chest CT Findings and Clinical Conditions of Coronavirus Disease (COVID-19) Pneumonia: A Multicenter Study. Am J Roentgenol [Internet]. 2020 May 1 [cited 2020 Nov 9];214(5):1072–7. Available from: <https://www.ajronline.org/doi/10.2214/AJR.20.22976>

45. Yang Q, Liu Q, Xu H, Lu H, Liu S, Li H. Imaging of coronavirus disease 2019: A Chinese expert consensus statement [Internet]. Vol. 127, European Journal of Radiology. Elsevier Ireland Ltd; 2020 [cited 2020 Nov 9]. p. 109008. Available from: [/pmc/articles/PMC7165105/?report=abstract](#)
46. Yoon SH, Lee KH, Kim JY, Lee YK, Ko H, Kim KH, et al. Chest radiographic and ct findings of the 2019 novel coronavirus disease (Covid-19): Analysis of nine patients treated in korea. Korean J Radiol [Internet]. 2020 Apr 1 [cited 2020 Nov 9];21(4):498–504. Available from: [/pmc/articles/PMC7082662/?report=abstract](#)

AGRADECIMIENTOS

A los pacientes y sus allegados por la colaboración en compartir sus datos clínicos.

Al Hospital Británico y la UCI del Hospital Británico por el interés en analizar los datos asistenciales para mejorar los estándares de asistencia.

A los Dres. Jorge Facal y Javier Pietropinto por sus aportes. A los Dres Nelson Di Trapani, Pablo De Los Santos y Martín Rodríguez Parodi del Departamento de Imágenes por el trabajo en el procesamiento de las imágenes y que constituye la etapa a seguir.

ANEXOS

Bitácora

Fecha	Temática
22/4	Primera reunión (zoom)
23/4	Reunión (zoom)
27/4	Reunión (zoom)
28/4	Reunión (zoom)
4/5	Reunión (zoom)
5/5	Reunión (zoom)
23/5	Primer reunión Presencial
26/5	Reunión, primer contacto Rx Tx (presencial)
6/7	Reunión imagenología Hospital Britanico
28/7	Reunión imagenología Hospital Britanico
30/7	Recolección datos Archivo HB
24/9	Recolección de datos Historias Clínicas
28/9	Recolección de datos Historias Clínicas
30/9	Recolección de datos Historias Clínicas
2/10	Recolección de datos Historias Clínicas (Fin)
15/10	Análisis estadístico
16/10	Análisis estadístico
19/10	Redacción
7/11	Redacción

HOJA DE INFORMACIÓN AL PACIENTE Y CONSENTIMIENTO INFORMADO

Análisis retrospectivo de la asociación entre biomarcadores y resultados clínicos en pacientes ventilados mecánicamente por COVID-19 ingresados a la UCI del Hospital Británico

Investigador responsable

Dr. Manuel Baz. UCI. HB.

Departamentos participantes

UCI HB. Departamento de Medicina HB. Departamento de Imagenología HB. Departamento de Laboratorio HB.

Resumen de la investigación

Mediante la siguiente propuesta de investigación, y preservando el anonimato de la información de los registros médicos, se pretende mediante un análisis retrospectivo, estudiar la utilidad de los biomarcadores de laboratorio y clínicos de uso corriente, como predictores de agravación de los pacientes ingresados a UCI por COVID-19, con el objetivo de mejorar el análisis clínico de pacientes que puedan ingresar a la Unidad de Cuidados Intensivos por COVID-19.

Consentimiento informado

Por el presente, y con el objetivo de mejorar la asistencia de los pacientes críticos con COVID-19, solicitamos a Usted la autorización para utilizar la información de los registros médicos, preservando el anonimato de la información, y utilizándose para divulgación interna y en caso de obtener resultados de relevancia, su divulgación en revistas de interés científico.

Por la presente, y habiendo recibido la información del presente estudio y habiendo podido evacuar todas mis dudas, autorizo la utilización de los datos de la Historia Clínica a los efectos del desarrollo del presente trabajo de investigación, sabiendo que la negativa a la participación no afectará en absoluto los aspectos asistenciales de ningún modo, y que puedo expresar la negativa a la participación en el mismo en cualquier momento del curso del presente estudio.

Fecha _____

Firma del paciente o su familiar _____

Firma del medico solicitante _____