



**UNIVERSIDAD NACIONAL
PEDRO RUIZ GALLO
FACULTAD DE MEDICINA HUMANA
UNIDAD DE POST GRADO**



**ANTICOLINERGICOS INHALADOS ASOCIADO A MORTALIDAD A LOS
28 DIAS EN PACIENTES CON SARS COV2 EN VENTILACION MECANICA**

PROYECTO DE INVESTIGACIÓN

**PARA OPTAR EL TÍTULO DE SEGUNDA ESPECIALIDAD
PROFESIONAL EN
MEDICINA INTENSIVA**

LÍNEA DE INVESTIGACIÓN

SÍNDROME DE DIFICULTAD RESPIRATORIA DEL ADULTO

Autor:

Med. Cirujano Víctor Adrián Zapata Díaz

Asesor (a):

Dr. Jorge Luis Sosa Flores

LAMBAYEQUE, JUNIO 2021

AGRADECIMIENTO

A DIOS, por la salud y fuerza espiritual que me brinda y el valor necesario para poder seguir adelante.

A todos los maestros por el apoyo constante y desinteresado que me brindaron para la realización de la presente investigación.

El Autor

DEDICATORIA

A MI FAMILIA, por el apoyo, la paciencia y comprensión que nos brindan para poder seguir adelante y cumplir con nuestras metas propuestas en este nuevo reto que tenemos en nuestras vidas.

A LA UNPRG, por permitirnos desarrollar y mejorar nuestras capacidades en el ámbito personal, laboral y profesional, brindándonos la oportunidad de ser personas competitivas y así afrontar los retos del nuevo milenio.

El Autor

PROYECTO DE INVESTIGACIÓN

I. INFORME GENERAL

1.1 Título:

**ANTICOLINERGICOS INHALADOS ASOCIADO A MORTALIDAD A LOS 28
DIAS EN PACIENTES CON SARS COV2 EN VENTILACION MECANICA**

1.2 Autor(a):

Med. Cirujano Víctor Adrián Zapata Díaz

Email: viadzadi@gmail.com

1.3 Asesor Metodológico

Jorge Luis Sosa Flores

1.3 Área o Línea de Investigación: Cuidados Críticos

De acuerdo a la orientación o Finalidad: Estudio Observacional
analítico

De acuerdo a la técnica de contrastación: Estudio de tipo cohortes

1.4 Lugar de ejecución:

Institución y Localidad donde se desarrollará el Proyecto:

Hospital Regional Lambayeque

1.5 Duración total del Proyecto: 6 meses.

Fecha de Inicio: 01 julio de 2021

Fecha de Término: 31 de diciembre de 2021

ANTICOLINERGICOS INHALADOS ASOCIADO A MORTALIDAD A LOS 28 DIAS EN PACIENTES CON SARS COV2 EN VENTILACION MECANICA

ÍNDICE

I. INFORME GENERAL

1.1 Título	
1.2 Autor	
1.4 Asesor Metodológico	
1.5 Línea de Investigación	
1.6 Lugar de ejecución	
1.7 Duración aproximada del Proyecto	
Fecha de Inicio	
Fecha de Término	

II. PLANTEAMIENTO DE LA INVESTIGACIÓN

2.1 Síntesis de la Situación Problemática	
2.2 Planteamiento del problema de investigación.....	
2.3 Hipótesis	
2. 4 Objetivos	

III. SINTESIS DEL DISEÑO TEÓRICO

3.1 Antecedentes de la investigación	
3.2 Bases teórico científicas	
3.3 Definición y Operalización de las Variables	

IV. Diseño Metodológico

4.1 Diseño de contrastación de hipótesis	
4.2 Población, muestra y muestreo	
4.3 Criterios de inclusión y exclusión	
4.4 Técnicas: Procedimientos	
4.5 Instrumentos de recolección de datos.....	
4.6 Análisis estadístico	
4.7 Aspectos éticos	

V. ACTIVIDADES Y RECURSOS

5.1 Cronograma de actividades

5.2 Presupuesto

5.3 Financiamiento

VI. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

VII ANEXOS

Anexo 1: Matriz de consistencia lógica de un proyecto de investigación

Científica

Resumen

El distrés respiratorio o síndrome respiratorio agudo (SDRA) es la presentación más grave o severa de afectación pulmonar en pacientes que se ven afectados por diferentes neopopatías, dentro de las cuales se encuentra la neumonía causada por la enfermedad por coronavirus tipo 2 (covid-19). Si bien es cierto que la progresión de esta enfermedad y sus características fisiopatológicas, coinciden con otros SDRA habituales o típicos, tiene particularidades que marcan diferencias respecto a otros síndromes respiratorios.

Para Cervera (2020) la infección viral por SARS CoV2 causa un daño del parénquima pulmonar que afecta a las estructuras bronquilo alveolares producido por una liberación de citoquinas proinflamatorias, manifestándose clínicamente con una insuficiencia respiratoria severa requiriendo altos aportes oxigenatorios hasta llegar a la ventilación mecánica .

Los anti colinérgicos inhalados ejercen su acción farmacológica bloqueando receptores celulares de tipo muscarínicos parasimpáticos pulmonares, impidiendo la constricción bronquial, se encuentran como tratamiento farmacológico en procesos obstructivos al flujo de aire que entra a las vías respiratorias, por lo que se ha venido usando en el tratamiento del SARS CoV2 intubados en ventilación mecánica, por su eficacia clínica en los pacientes

El presente estudio investiga el efecto de anticolinérgicos inhalados (bromuro de ipatropio) y si su uso evita el incremento de mortalidad en pacientes con SARS CoV2, que se encuentran con la forma más severa de la enfermedad necesitando intubación y soporte ventilatorio mecánico, con el objetivo de buscar la evidencia científica que nos lleve a incluirlo en las guías de práctica clínica hospitalaria.

II. PLANTEAMIENTO DE LA INVESTIGACIÓN

2.1 Síntesis de la Situación problemática

Para Cervera (2020) la infección viral por SARS CoV2 causa un daño del parénquima pulmonar que afecta a las estructuras bronquiolo alveolares producido por una liberación de citoquinas proinflamatorias, manifestándose clínicamente con una insuficiencia respiratoria severa requiriendo altos aportes oxigenatorios hasta llegar a la ventilación mecánica (1).

Los anti colinérgicos (inhales/endo venosos) bloquean a los receptores parasimpáticos muscarínicos del pulmón, inhibiendo la constricción bronquial, estos fármacos se encuentran como tratamiento farmacológico en procesos obstructivos al flujo de aire que entra a las vías respiratorias, por lo que se ha venido usando en el tratamiento del SARS CoV2 intubados en ventilación mecánica, por su eficacia clínica en los pacientes.

Según Gosens et. al (2005) los anti colinérgicos inhales como el bromuro de ipatropio, ejercen su mecanismo de acción bloqueando los receptores de tipo muscarínico parasimpático a nivel pulmón, logrando la inhibición del proceso de broncoconstricción y la sucesiva secreción de moco en las vías aéreas (2).

Para Yamatake et.al (1977) indica que fármacos como el bromuro de ipatropio, que tienen un efecto antagonista muscarínico de tipo no selectivo por lo cual no difunde a la sangre, lo cual evita la aparición de efectos colaterales a nivel sistémico. Este fármaco: Ipratropio deriva de manera sintética de la atropina, pero no pertenece a las aminas cuaternarias, y no pasa a través de la barrera hematoencefálica, limitando las reacciones adversas en el sistema nervioso central (síndrome anticolinérgico)(3).

Mak (1992), indica que dentro del sistema nervioso, el sistema parasimpático es el que ejerce influencia directa sobre el tono bronquial, la innervación bronquial del sistema respiratorio es innervación parasimpática.

Cuando el nervio vago es estimulado, este libera acetilcolina de las terminaciones nerviosas, lo cual activara los receptores de tipo muscarínico del músculo liso bronquial y de las glándulas lo que generara constricción bronquial y secreción de moco(4).

En un escenario habitual la musculatura lisa bronquial tiene poca tonicidad basal ya que depende del estímulo colinérgico. El tono muscular parasimpático se incrementa debido a los reflejos nerviosos vagales broncoconstrictores, que inician al haber estimulación de las células epiteliales en sus terminaciones sensoriales próximas.

Según Abad et.al (2003) el proceso de broncoconstricción se desencadena como un proceso fisiológico en respuesta a la estimulación vagal, ya que de esta manera se evita que ciertos segmentos de la vía aérea que no tienen cartílago y además los segmentos que si cuentan con capa de cartílago mejoren su tono, aunque como proceso la broncoconstricción produzca obstrucción aérea, lo que hace necesario cuidar el tono muscular bronquial para mantener la permeabilidad de la vía aérea y evitar el colapso durante la espiración. Sin embargo, una variación del tono vagal no controlada puede ser causa frecuente de obstrucción de la vía aérea que se observa en pacientes susceptibles (5).

Van der Hoeven et al (2015) concluye que pacientes que requirieron soporte ventilatorio e ingreso a cuidados intensivos y que recibieron Nebulización preventiva de agentes mucolíticos y fármacos broncodilatadores (ensayo controlado aleatorio) mejoraron en la cantidad de días sin ventilación y la supervivencia a los 28 días; lo cual optimizó la estancia hospitalaria en UCI logrando disminuir, así evitar la aparición de complicaciones pulmonares (6)

Dentro de los anticolinérgicos utilizados que tienen acción similar a la atropina y cumplen funciones broncodilatadoras encontramos al bromuro de ipratropio, el bromuro de oxitropio y el bromuro de tiotropio. pero la diferencia entre ellos y la atropina radica en tener muy poco efecto de absorción sistémico, a la vez la administración inhalada logra su efecto farmacológico deseado, de buena respuesta, en tiempo corto y limitando los efectos secundarios (7-10).

El estudio de Dhand R y Tobin M, (1997) concluye que la administración de fármacos inhalados a pacientes ventilados mecánicamente se ve obstaculizada por el circuito de conexiones o corrugados del ventilador y el tubo endotraqueal, limitando el ingreso del medicamento, o alterando su concentración.

Por tanto, el paso de los aerosoles a través del sistema de conexiones del ventilador de los pacientes intubados y bajo soporte ventilatorio es mucho menor que en pacientes ambulatorios, por lo que mencionan recomendaciones, como el uso de un MDI en un espaciador de cámara en línea, el momento de activación, el modo del ventilador, el volumen corriente, la humidificación del circuito. Con la técnica adecuada, demuestran que 4 inhalaciones con un MDI y un espaciador producen una broncodilatación significativa en la mayoría de los pacientes con EPOC. Y aseveran que, en pacientes con ventilación mecánica, los inhaladores de dosis medidas ofrecen varias ventajas sobre los nebulizadores para la terapia broncodilatadora de rutina.

Garcia et.al (2011) publica en este año un artículo donde menciona es difícil la administración de fármacos inhalatorios de pacientes que se encuentran en ventilación mecánica, ya que estos medicamentos se suelen acumular en los corrugados, tubuladuras y en mismo tubo endotraqueal, lo cual no permite que llegue el medicamento en sus dosis adecuadas, necesitando muchas veces una mayor dosis de los broncodilatadores, si bien dispositivos como el MDI mejora el procedimiento a un coste menor, es indispensable que la técnica sea correcta, asegurando un volumen de ventilación tidal adecuado para el paciente, tiempo inspiratorio superior al 30% del total del ciclo, correcta sincronización ventilador-paciente, activación del dispositivo al inicio de la inspiración, mantener una pausa teleinspiratoria de 3-5 s, permitir la expiración pasiva y repetir la técnica cada 20-30 s hasta alcanzar la dosis total(11).

Dhand et.al (1997) concluyó en su investigación que las dosis administradas de fármaco que va en la vía área era superior utilizando el MDI.

Es frecuente la asociación entre b2 agonistas y anticolinergicos como base del tratamiento de pacientes con obstrucciones crónicas de la vía

respiratoria, cabe señalar que Moriña et al, el beneficio del uso de broncodilatadores en pacientes con Síndrome de Distres Respiratorio ventilados mecánicamente, señalando que las altas resistencias del sistema respiratorio pueden revertirse parcialmente con salbutamol en dosis inhaladas, mejorando las presiones alveolares de las vías respiratorias, final de la inspiración y espiración; lo cual en el contexto de un paciente ventilado se traduce en la disminución del riesgo de barotrauma y lesión alveolar(12). Zandstra et al, menciona que la resistencia bronquial se puede mejorar con el uso de broncodilatadores inhalados, en este caso b2 agonistas(13).

Sin embargo, en el tiempo pre pandemia, los estudios demostraron su poca eficacia clínica en pacientes con daño pulmonar sugiriendo que tanto b-agonistas como anticolinérgicos inhalados sean solo utilizados en procesos obstrucción en la vía aérea en pacientes ventilados mecánicamente.

A pesar de que existe evidencia de que en pacientes con SDRA en la pre pandemia no fue útil, se continuó usando en pacientes con EPOC, Asma grave y en procesos obstructivos de las vías respiratorias en pacientes ventilados mecánicamente mostrando evidencia clínica de mejora en los pacientes, por este motivo es que existen publicaciones cuestionando el sesgo que probablemente existiera en los estudios clínicos con resultados en contra (14).

En el contexto de la pandemia se viene usando los b2 agonistas inhalados y anticolinérgicos en pacientes intubados en ventilación mecánica encontrando mejoría clínica, este hecho fundamentado principalmente por la experiencia médica y por la necesidad de encontrar estrategias de tratamiento en paciente con síndrome de dificultad respiratoria afectado por COVID 19. Sethi et al, hace mención al uso de los b2 agonistas inhalados en pacientes con SARS CoV2 e individualizar su uso como forma de tratamiento (15), Pero son pocas las publicaciones que hablen de anticolinérgicos.

El presente estudio investiga el efecto del bromuro de ipatropio (anticolinérgico) administrado vía inhalatoria y su relación con la disminución de la mortalidad en pacientes con SARS CoV2 que requirieron soporte de ventilación mecánica, con el objetivo de buscar la evidencia científica que nos lleve a incluirlo en las guías de práctica clínica hospitalaria.

2.2 Formulación del problema:

¿El uso de anticolinérgicos inhalados (bromuro de ipatropio) reducen la mortalidad a los 28 días en pacientes con SARS CoV2 intubados en ventilación mecánica?

2.3 Hipótesis

Si se aplica los anticolinérgicos inhalados (bromuro de ipatropio) entonces se reducen la mortalidad a los 28 días en pacientes con SARS CoV2 intubados en ventilación mecánica.

2.4 Objetivos:

2.4.1 Objetivo General

- ✚ Determinar la mortalidad a los 28 días con el uso de anticolinérgicos inhalados (bromuro de ipatropio) en pacientes con SARS CoV2 intubados en ventilación mecánica.

2.4.2 Objetivos Específicos

- ✓ Identificar si el uso de anticolinérgicos inhalados (bromuro de ipatropio) reduce la estancia hospitalaria en pacientes con SARS-CoV-2 intubados en ventilación mecánica.
- ✓ Determinar si el uso de anticolinérgicos inhalados (bromuro de ipatropio) aumenta los días libres sin ventilador mecánico en pacientes con SARS-CoV-2 intubados en Ventilación Mecánica.
- ✓ Verificar la mejoría clínica con el uso de anticolinérgicos inhalados (bromuro de ipatropio) en pacientes con SARS CoV2 intubados en ventilación mecánica.

2.5 Limitaciones:

- Las limitaciones del estudio es que no se puede medir el depósito de los fármacos inhalados en los pacientes intubados en ventilación mecánica como son el tamaño de las partículas de los anticolinérgicos inhalados, por lo que no se puede medir la geometría real de las vías aéreas en el paciente con SARS COV2, ni el grado de humidificación de la vía aérea, o los mecanismos de aclaramiento mucociliar.

- Otra limitación es que no se puede conocer en todos los pacientes los antecedentes de EPOC o en algunas veces de procesos obstructivos bronquiales, debido a que los pacientes no tienen un control médico antes de la infección viral por SARS COV2

III.- SÍNTESIS DEL DISEÑO TEÓRICO

3.1 Antecedentes

Ramírez-Campaña y col (2020) hace mención de las características evolutivas de la enfermedad ocasionada por el SARS COV 2, donde una paciente puede progresar rápidamente de leve-moderado-severo-crítico, ocasionando daño pulmonar progresivo que termina en falla respiratoria con necesidad de asistencia de ventilación mecánica, y el tratamiento crítico consistió en asegurar un aporte calórico, balance de líquidos y electrolitos y asegurar adecuada saturación de oxígeno (16).

Gomes y col. realizaron comparativas de paciente afectados con covid 19 entre paciente con EPOC vs pacientes no EPOC, este estudio mostro que los pacientes con EPOC eran mayores que los pacientes sin EPOC (77 años frente a 68 años) a parte ellos más comorbilidades, especialmente cardiovasculares y tenían mayor dependencia funcional. El FEV1 se registró en 364 pacientes con EPOC, con un FEV1 medio del 59 % (17).

MG Matera y col. Mencionan que el uso de broncodilatadores es pilar del tratamiento de los trastornos asociados a las vías respiratorias, (asma y la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC)). El uso de fármacos inhalados combinados como son los β 2 de acción prolongada e inhibidores muscarínicos de acetilcolina (LAMA) de acción prolongada son capaces de imitar el efecto simpático en el pulmón (18).

Cazzola y col mencionan que procesos obstructivos bronquiales como el asma están relacionados con enfermedades cardiovasculares, diabetes mellitus, dislipidemia, donde los broncodilatadores juegan un papel importante para el control y en el tratamiento(19).

Halpin y col hacen señalan que pacientes que desarrollaron COVID-19 asintomático o leve deben seguir los protocolos habituales de EPOC, y deben seguir las estrategias utilizadas para tratar casos SDRA, asegurando la adecuada administración de oxígeno, posición en decúbito prono, ventilación no invasiva y una estrategia pulmonar protectora en pacientes con EPOC y síndrome de dificultad respiratoria aguda grave (20).

3.2 Bases teóricas

El distrés respiratorio severo ocasionado por el SARS-CoV-2 nos presenta un reto tanto clínico como epidemiológico y social, aun hoy hay muchas preguntas sobre el tratamiento adecuado del paciente con insuficiencia respiratoria y sobre todo si padece enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) y si se requieren modificaciones de su terapia.

El Comité Científico de la Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) utilizó métodos establecidos para la revisión de la literatura para presentar una descripción general del manejo de pacientes con EPOC durante la pandemia de COVID-19.

Los pacientes deben mantenerse al día con las vacunas apropiadas, particularmente la vacunación anual contra la influenza. Aunque los datos son limitados, los corticosteroides inhalados, los broncodilatadores de acción prolongada.

Los pacientes que desarrollaron COVID-19 moderado o severo deben ser tratados con enfoques farmacoterapéuticos en evolución según corresponda, el manejo de la insuficiencia respiratoria aguda debe incluir la administración adecuada de oxígeno, posicionamiento en decúbito prono, ventilación mecánica y una estrategia pulmonar protectora (20).

Investigaciones recientes han demostrado que la optimización de la broncodilatación ocurre cuando ambos brazos del sistema nervioso autónomo se ven afectados a través del antagonismo de los receptores muscarínicos para reducir la influencia de la inervación parasimpática del pulmón y a través de la estimulación de β 2-adrenoceptores (β 2 -

AR) en el músculo liso de las vías respiratorias con agonistas selectivos de β_2 -AR para imitar la influencia simpática en el pulmón.

Actualmente, esto se logra mediante al combinar dosis establecidas de β_2 de acción prolongada e inhibidor muscarínico de acción prolongada
(18)

3.3 Definición y Operacionalización de variables

OPERACIONALIZACION DE VARIABLES

Variable	Definición Conceptual	Definición Operacional	Tipo	Escala de medición	Indicador	Índice
EDAD	Mayores de 18 años	Edad cronológica escrita en la historia clínica	Cuantitativa	De razón	Edad en años	De 18 años a mas
Sexo	Masculino o Femenino	Datos en la historia clínica	Cualitativa	Nominal	Masculino / Femenino	1.Masculino 2. Femenino
Perfil bacteriológico	Bacteria aislada en de secreción bronquial, hemocultivo y urocultivo.	Muestras tomadas de secreción bronquial, hemocultivos y urocultivos	Cualitativa	Nominal	Resultado de Cultivo	1.S Aureus 2.S Pneumoniae 3. K. Pneumoniae 4. Pseudomona A. 5.A. Baumanii 6.Enterobacter
APACHE II	Sistema de puntuación que permite determinar %mortalidad de la enfermedad.	Independiente	Cualitativa	Ordinal	Score APACHE	Puntaje 1. 0-4 2. 5-9 3. 10-14 4. 15-19 5. 20-24 6. 25-29

						7. 30-34 8. > 34
SOFA	Sequential Organ Failure Assesment. (SOFA): score usado para predecir mortalidad de origen infeccioso	Independiente	Cualitativa	Ordinal	Score SOFA al ingreso y su mortalidad.	Puntaje 1. 0-9 2. >11
Días sin VM	Número de días del destete exitoso del VM después de un periodo de respiración espontanea que duró al menos 48 horas	Independiente	cuantitativa	De razón	Días	Días sin VM
Días con VM	Número de días con VM	Independiente	Cuantitativa	De razón	Días	Días con VM
Dosis del anticolinérgico inhalado	Dosis de la molécula farmacológica de uso en forma de inhalador	Independiente	Cuantitativa	De razón	Microgramos al día	Dosis

Tiempo de uso del anticolinérgico inhalado	Número de días de uso del anticolinérgico	independiente	Cuantitativa	De razón	Número de días	Días con anticolinérgico inhalado
Tiempo de estancia hospitalaria en UCI	Tiempo de hospitalización	Independiente	Cuantitativa	De razón	En día	En días de hospitalización
Escala Ordinal de Mejoría clínica (21)	Escala de mejoría clínica de Beigel et al	Independiente			Puntuación en la escala ordinal de severidad	8: muerte 7: ventilación mecánica invasiva 6. ventilación no invasiva o Cánula de alto flujo; 5.Hospitalizado, con apoyo de oxígeno de bajo flujo 4.Hospitalizado, sin oxígeno suplementario pero que requiere atención médica continua 3.Hospitalizado, que no requiere atención

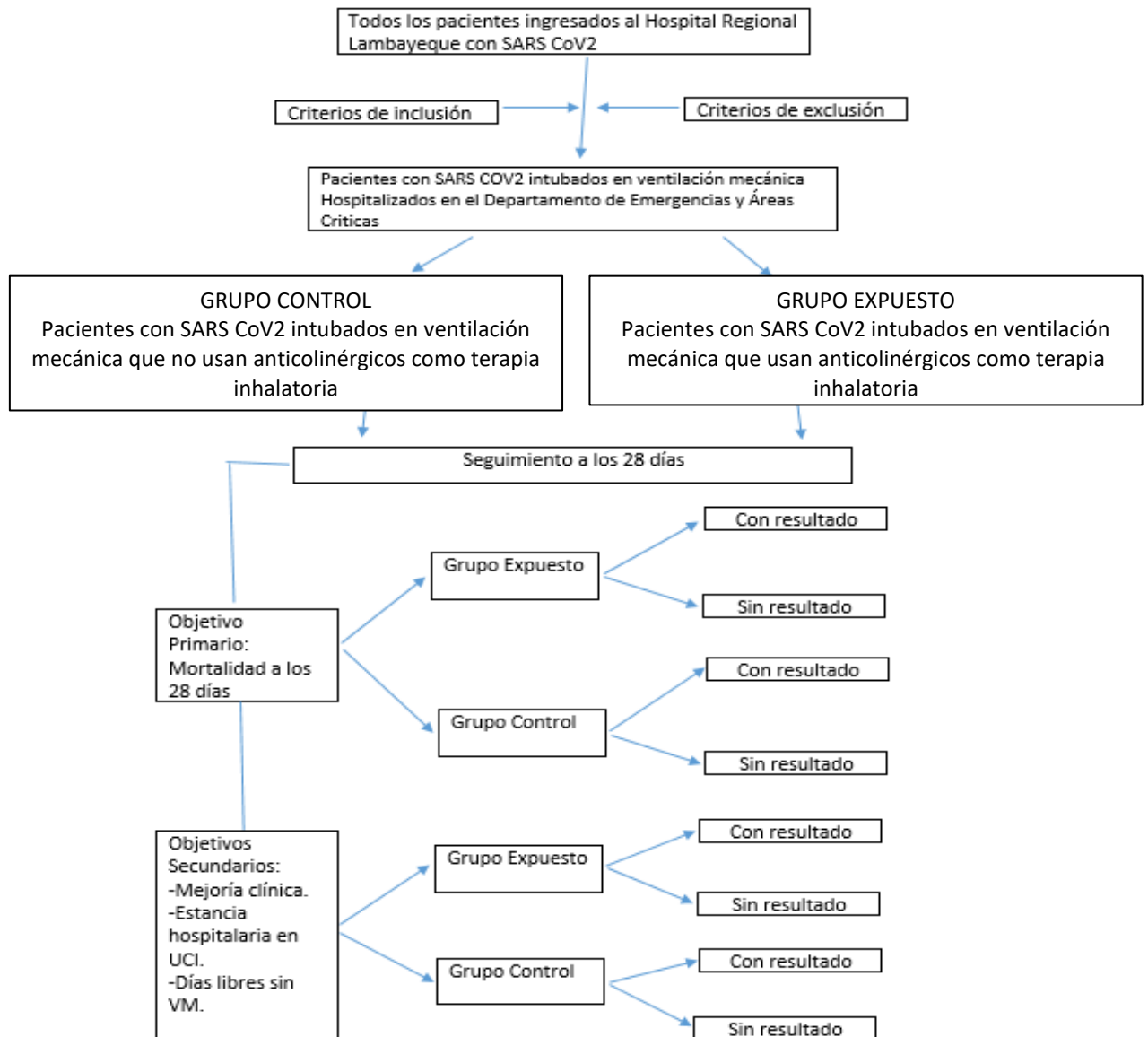
						<p>médica continua</p> <p>2.No hospitalizado, limitación de actividades, requerimiento de oxígeno en el hogar, o ambos.</p> <p>1.No hospitalizado, sin limitaciones de actividades</p>
Ventilación Mecánica (VM)	Equipo de soporte ventilatorio en pacientes intubados con Insuficiencia Respiratoria	Independiente	Cualitativa	Nominal	Si: Uso de VM No: No uso de VM	No: 0 Si: 1
Modo de Ventilación Mecánica	Modo de asistencia y control ventilatorio en VM	independiente	Cualitativa	Nominal	Modo de VM: Volumen Control (VC) Presión control (PC)	1: volumen control 2: presión control
Ventilación Mecánica con PEEP	PEEP es la presión positiva al final de espiración	Independiente	Cuantitativa	De intervalo	PEEP en centímetros de agua	1: < 5cmH ₂ O 2:5-8cmH ₂ O 3:8-10cmH ₂ O 4:10-12cmH ₂ O

	programado en el VM					5:12-15cmH2O 6:>15cmH2O
Ventilación Mecánica Presión Máxima en la vía aérea	Presión máxima en la vía aérea medida en el ventilador mecánico	independiente	cuantitativa	De razón	Medida en cmH2O	cmH2O
Ventilación Mecánica Resistencia en la vía aérea	Resistencia en la vía aérea medida en el ventilador mecánico	Independiente	cuantitativa	De razón	Medida en cmH2O	cmH2O
Tiempo de mejoría clínica	Número de días desde que ingresa al hospital hasta que es hospitalizado sin requerimiento de oxígeno.	Independiente	cuantitativa	De razón	Número de días	Número de días
Mortalidad A los 28 días	Si el paciente de estudio falleció durante la hospitalización	Dependiente	Cualitativa	Nominal	Fallecimiento durante la hospitalización	1: si .0 No

IV DISEÑO METODOLÓGICO

4.1 Diseño de Constratación de hipótesis

Diseño de investigación elegido:



4.2 Población, muestra y muestreo

Población universo: Pacientes con diagnóstico de SARS-CoV-2.

Población de estudio: Pacientes con diagnóstico de SARS COV2 que son intubados y conectados a Ventilación Mecánica en el Departamento de Emergencias y Áreas Críticas del Hospital Regional Lambayeque. Se estima que, en un periodo de 6 meses, ingresarán al Departamento 200 pacientes con diagnóstico de SARS COV2 intubados y conectados a ventilación mecánica.

Marco muestral: Listado de pacientes con diagnóstico de SARS-CoV-2 que son intubados y conectados a Ventilación Mecánica en el Departamento de Emergencia y Áreas Críticas del Hospital Regional de Lambayeque, los cuales serán divididos en dos grupos, los medicados con anticolinérgicos inhalados y otro grupo sin medicación de anticolinérgicos inhalados, con un periodo de tiempo del estudio de 6 meses.

Cálculo del tamaño muestral

El cálculo del tamaño de muestra se tomaron los datos reportados por el estudio de Matthay et al, en donde se observa que el riesgo en expuestos (uso de anticolinérgicos inhalados) fue del 22%, y el riesgo en no expuestos (no uso de anticolinérgicos inhalados) fue del 57%, con un riesgo relativo a detectar de 0,386; y asumiendo una potencia del 80%, y un intervalo de confianza (CI) del 95% se obtuvo un tamaño muestral de 60 pacientes (16,20).

El tamaño muestral nos permitirá establecer dos grupos de 30 pacientes cada uno, un grupo expuesto con uso de anticolinérgicos inhalados más el tratamiento habitual, y el otro grupo control con no uso de anticolinérgicos inhalados y que solo tiene el tratamiento habitual indicado, posteriormente se hace un seguimiento durante el periodo de hospitalización de 28 días, observando los objetivos planteados en el estudio.

El tratamiento habitual consiste en el tratamiento médico indicado a todos los pacientes graves hospitalizados en el Departamento de Emergencias y Áreas Críticas, como intubación y ventilación mecánica, sedoanalgesia y relajación muscular, anticoagulantes (enoxaparina), terapia corticoide (hidrocortisona, metilprednisolona o dexametazona), u otra terapia que indique el médico especialista de guardia de acuerdo a su evaluación clínica.

Muestreo o selección de muestra: La cohorte de estudio grupo de expuestos son 30 pacientes que presentan el diagnóstico de SARS-CoV-2 intubados en ventilación mecánica que ingresan al Departamento de Emergencias y Áreas Críticas, los cuales se encontrarán con tratamiento con anticolinérgicos inhalados más tratamiento habitual, y 30 pacientes que es el grupo control con diagnóstico de SARS-CoV-2 intubados en ventilación mecánica que ingresan al Departamento de Emergencias y Áreas Críticas, que no tienen dentro de su tratamiento anticolinérgicos inhalados ni b2 agonista y que se encuentran con su tratamiento habitual.

4.3 Criterios de elegibilidad:

- **Criterios de inclusión:**

- Pacientes hombres y mujeres mayores de 18 años, hospitalizados en el Departamento de Emergencias y Áreas Críticas.
- Pacientes con diagnóstico de SARS-CoV-2 que requirieron intubación y acople a ventilación Mecánica.
- Pacientes con un PaFio2 menor de 300.

- **Criterios de exclusión son:**

- Pacientes con patologías cardiovasculares: como son infarto agudo de miocardio, arritmias cardíacas, valvulopatías, insuficiencia cardíaca, enfermedades congénitas, enfermedades pericárdicas.
- Pacientes con patologías renales: como son insuficiencia renal, enfermedades glomerulares y/o tubulares.
- Pacientes con patologías hepáticas: como son insuficiencia hepática.
- Pacientes con patologías neurológicas: como son Accidentes Cerebro vasculares, Patologías neoplásicas, enfermedades neuromusculares o enfermedades infecciosas del sistema nervioso central.
- Pacientes gestantes y pediátricos.
- Alta voluntaria de los pacientes durante el seguimiento del estudio.

4.4 Técnicas: Procedimiento

El trabajo de investigación se realizará en el Departamento de Emergencia y Áreas Críticas del Hospital Regional Lambayeque, donde se estudiarán a pacientes que ingresen con diagnóstico de SARS-CoV-2 intubados en ventilación mecánica, se seleccionarán 30 pacientes hospitalizados (cohorte de estudio) los cuales se administran el anticolinérgico inhalado más tratamiento habitual y 30 pacientes que desde el momento del ingreso al departamento no se administraron anticolinérgicos inhalados, más tratamiento habitual (grupo control) haciendo el seguimiento de mortalidad a los 28 días.

Para el estudio se revisarán los datos de los pacientes obtenidos en las historias clínicas y se hará el seguimiento de los pacientes por 28 días. El estudio tendrá una duración de 6 meses.

El tamaño muestral estimado fue calculado con Epidat versión

4.5 Instrumentos de recolección de datos

La recolección de datos se realizará con el programa Excel versión 2013, el procesamiento y análisis de datos se harán en STATA versión 15.0 y SPSS versión 25.

4.6 Análisis estadístico

En el análisis estadístico, se aplicará regresión logística binaria y análisis de supervivencia.

Para el procedimiento estadístico univariado y multivariado, se evaluarán la distribución de frecuencias, medidas de tendencia central y dispersión, que de acuerdo a las variables nominales se utilizara la prueba chi – cuadrado y para variables cuantitativas la prueba t de student. Además, se calculará el nivel de significancia estadística para un $p < 0.05$ y la estimación de riesgos con intervalos de confianza (CI) de 95% para las variables.

Las curvas de supervivencia para ambas cohortes serán elaboradas usando estimaciones de Kaplan-Meier y comparadas con los test de Log Rank (Mantel-Cox), Breslow (Wilcoxon Generalizado), y Tarone-Ware.

Se determinarán las pruebas de normalidad para analizar cuánto difiere la distribución de los datos observados respecto a lo esperado si procediesen de una distribución normal con la misma media y desviación típica, para la cual se utilizarán representaciones gráficas, en los métodos analíticos y para el contraste de hipótesis de normalidad se utilizará la prueba de kolmogorov-smirnov.

Se realizará el análisis de los gráficos estadísticos, según sea las variables cualitativas con gráficos de barras o sectoriales, y si son variables cuantitativas con histogramas o diagramas de cajas.

4.7 Aspectos éticos del estudio

El presente proyecto de investigación pasará por la revisión de la unidad de investigación y comité de ética de la Universidad Privada Antenor Orrego, así como del Hospital Regional de Lambayeque para obtener la respectiva aprobación para su ejecución. Además, se pedirán los permisos correspondientes a la Jefatura de Departamento de Emergencia y Áreas Críticas.

Asimismo, se resalta que en este estudio se aplicará un consentimiento informado, firmado por el familiar a cargo del paciente, en el cual se especifica en qué consistirá el estudio y que además los datos proporcionados y obtenidos del estudio serán confidenciales y anónimos; a fin de proteger la integridad del participante.

V. ACTIVIDADES Y RECURSOS

5.1 Cronograma:

Tabla 1: Cronograma de Actividades

[illegible]

5.2 Presupuesto y financiamiento

Tabla2: Bienes y Servicios

N°	CLASIFICACION DE GASTO	DESCRIPCION DEL BIEN O SERVICIO	UNIDAD DE MEDIDA	CANTIDAD	COSTO UNITARIO S./	TOTAL S./
I	BIENES					
I.1		Lapiceros	UN	5	1.5	7.5
I.2		Corrector	UN	1	5	5
I.3		Laptop	UN	2	2000	4000
I.4		Papel bond	Millar	1	25	50
I.5		Software EPIDAT 4.2	Licencia	1	0	0
II	SERVICIOS					
II.1		Fotocopia del instrumento de recolección de datos	UN	100 hojas	0.5	50
II.2		Fotocopia del consentimiento informado	UN	100 hojas	0.5	50
II.3		Pasajes	Traslado del investigador	40 traslados por mes por 6 meses	10	2400
II.4		Uso de internet	Hora	6 horas por día por 6 meses	2	2160
II.5		Procesador de datos	1	50	1	50
	TOTAL					8,772.5

5.3 Financiamiento.

El financiamiento del proyecto de investigación será autofinanciado por el autor del mismo, el desembolso que se hará progresivamente de acuerdo al plan de actividades. Los imprevistos serán solucionados por el mismo.

VI.-Referencias Bibliográficas.

- 1) Cervera R, Espinosa G, Ramos-Casals M and col, Respuesta Inmunoinflamatoria en la COVID-19. Editorial Médica Panamericana. 29 de octubre 2020.
- 2) Gosens R, Bos IS.T, Zaagsma J, Meurs H.Protective effects of tiotropium bromide in the progression of airway smooth muscle remodeling..Am J Respir Crit Care Med, 171 (2005), pp. 1096-102.
- 3) Yamatake Y, Sasagawa S, Yanaura S, Okamiya Y. «[Antiallergic asthma effect of ipratropium bromide (Sch 1000) in dogs (author's transl)]». Nippon Yakurigaku Zasshi (en japonés) (1977) 73 (7): 785-91.
- 4) Mak JC, Baraniuk JN, Barnes PJ. Localization of muscarinic receptor subtype mRNAs in human lung. Am J Respir Cell Mol Biol. 1992;7:344-8.
- 5) ABAD SANTOS F., NOVALBOS J., GALLEGOS SANDÍN S., GÁLVEZ MÚGICA Mª A. Regulación del tono bronquial en la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC): papel de los receptores muscarínicos An. Med. Interna (Madrid) vol.20 no.4 abr. 2003
- 6) Van der Hoeven, Sophia M ; Binnekade, Jan M ; De Borgie, Corianne AJM; Bosch, Frank H ; Endeman, Henrik ; Cuerno, Janneke, et al. Nebulización preventiva de agentes mucolíticos y fármacos broncodilatadores en pacientes de la unidad de cuidados intensivos con ventilación invasiva. Nebulae [Internet]. 2015;16: 389.
- 7) Izquierdo Alonso JL, Malo de Molina R. Otras formas de broncodilatación. Arch Bronconeumol. 2004;40 Supl 1:23-9. 12.
- 8) Gosens R, Bos IST, Zaagsma J, Meurs H. Protective effects of tiotropium bromide in the progression of airway smooth muscle remodeling. Am J Respir Crit Care Med. 2005;171:1096-102. 13.
- 9) Hvizdos KM, Goa KL. Tiotropium bromide. Drugs. 2002;62: 1195-203
- 10) Dhand R, Tobin MJ. Inhaled bronchodilator therapy in mechanically ventilated patients. Am J Respir Crit Care Med. 1997 Jul;156(1):3-10. doi: 10.1164/ajrccm.156.1.9610025. PMID: 9230718.
- 11) García Vicente E., Sandoval Almengor J.C, Díaz Caballero L.A., Salgado Campo J.C. Ventilación mecánica invasiva en EPOC y asma; Medicina Intensiva.2011,35; 288-298

- 12) Dhand R, Tobin MJ. Inhaled bronchodilator therapy in mechanically ventilated patients. *Am J Respir Crit Care Med.*1997; 156:3.
- 13) Zandstra DF, Stoutenbeek CP, Miranda DR. Effect of mucolytic and bronchodilator aerosol therapy on airway resistance in mechanically ventilated patients. *Intensive Care Med.* 1985;11(6):316-8. doi: 10.1007/BF00273544. PMID: 3936867.
- 14) Sethi S, Barjaktarevic IZ, Tashkin DP. The use of nebulized pharmacotherapies during the COVID-19 pandemic. *Ther Adv Respir Dis.* 2020 Jan-Dec;14:1753466620954366. doi: 10.1177/1753466620954366. PMID: 33167796; PMCID: PMC7675890.
- 15) Zuniga J, Valladares M, Altamirano L, Barrantes M, Gonzales Z, Flores L, et al. Análisis epidemiológico de la situación actual de COVID-19 en Hospital Regional de Lambayeque, al 31 de agosto. Hospital Regional de Lambayeque.
- 16) Ramírez-Campaña, Morales-Barraza,Arrambí-Díaz, Valenzuela-Molina. 2020. Síndrome de distrés respiratorio agudo en paciente con COVID-19. *Med Crit*;34(4):249-253.
- 17) Gómez Antúnez M, Muiño Míguez A, Bendala Estrada AD, Maestro de la Calle G, Monge Monge D, Boixeda R, et al. Clinical Characteristics and Prognosis of COPD Patients Hospitalized with SARS-CoV-2. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2020;15:3433–3445
- 18) MG Matera, L Calzetta, P Rogliani, M Cazzola.2020 Revisión de la farmacología y la terapéutica de los broncodilatadores. *Farmacol Revenereo*; 72 (1): 218-252. doi: 10.1124/pr.119.018150).
- 19) Mario cazzola 1, Paola Rogliani 2, Luigino Calzetta 2, María Gabriela Matera 3 Bronchodilators in subjects with asthma-related comorbidities. *Respirar Med.* 2019 mayo; 151:43-48. (doi: 10.1016/j.rmed.2019.04.001)
- 20) David M G Halpin 1, Gerard J Criner 2, Alberto Papi 3, Dave Singh 4, Antonio Anzueto 5, Fernando J Martinez 6, Alvar A Agusti 7, Claus F Vogelmeier 8. Global Initiative for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Lung Disease. The 2020 GOLD Science Committee Report on COVID-19 and Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am J Respir Crit Care Med* . 2021 Jan 1;203(1):24-36. doi: 10.1164/rccm.202009-3533SO.)

VII.- Anexos:

A) Matriz de Consistencia

Título de la Investigación	Pregunta de Investigación	Objetivos de la Investigación	Hipótesis	Variables e indicadores	Tipo y diseño de estudio	Métodos y técnica de investigación	Población de estudio y procesamiento de datos
Anticolinérgicos inhalados asociado a mortalidad a los 28 días en pacientes con SARS COV2 en ventilación mecánica.	El uso de anticlinergicos inhalados reducen la mortalidad a los 28 días en pacientes con SARS CoV2 en ventilación mecánica?	<p>Objetivo general:</p> <p>Determinar la mortalidad a los 28 días con el uso de anticolinérgicos inhalados en pacientes con SARS CoV2 en ventilación mecánica.</p> <p>Objetivos específicos:</p> <p>Determinar si el uso de anticolinérgico inhalados reduce la estancia hospitalaria en pacientes con</p>	Los anticolinérgicos inhalados reducen la mortalidad a los 28 días en pacientes con SARS CoV2 en ventilación mecánica.	<p>V1</p> <p>Mortalidad si/no</p> <p>V2</p> <p>Días de Hospitalización</p> <p>N° de días</p> <p>V3</p> <p>Días con ventilador mecánico.</p> <p>N° de días</p> <p>V4</p> <p>Mejoría clínica</p>	<p>La presente investigación tiene enfoque cuantitativo</p> <p>Según la intervención del investigador: observacional.</p> <p>Según el alcance: analítico de tipo cohorte</p> <p>Según el número de mediciones de las variables: longitudinal</p> <p>Según el momento de</p>	<p>El trabajo de investigación se realizará en el Departamento de Emergencias y Áreas Críticas del Hospital Regional Lambayeque, donde se estudiarán a pacientes que ingresen con diagnóstico de SARS-CoV-2. en ventilación mecánica. Luego se seleccionarán a 30. pacientes (cohorte de estudio) los cuales se</p>	<p>Población de estudio: Pacientes con diagnóstico de SARS COV2 que son intubados y conectados a Ventilación Mecánica en el Departamento de Emergencias y Áreas Críticas del Hospital Regional Lambayeque</p> <p>Según el cálculo del tamaño de muestra se obtuvo un tamaño muestral de 60 pacientes</p> <p>El tamaño muestral nos</p>

		<p>SARS-CoV-2 en ventilación mecánica.</p> <p>Determinar si el uso de anticolinérgico inhalados aumenta los días libres sin ventilador mecánico en pacientes con SARS-CoV-2 en Ventilación Mecánica.</p> <p>Determinar la mejoría clínica con el uso de anticolinérgicos inhalados en pacientes con SARS CoV2 en ventilación mecánica.</p>		<p>Categorías de mejoría clínica</p>	<p>recolección de datos: prospectivo</p>	<p>inicia anticolinérgico inhalados más tratamiento habitual y 30 pacientes que no se administran anticolinérgico inhalados y tienen su tratamiento habitual (grupo control) haciendo el seguimiento de mortalidad a los 28 días.</p> <p>Para el estudio se revisarán los datos de los pacientes obtenidos en las historias clínicas durante el seguimiento de 28 días. El estudio tendrá una duración de 6 meses.</p>	<p>permitirá establecer dos grupos de 30 pacientes cada uno, un grupo expuesto con uso de anticolinérgicos inhalados más el tratamiento habitual, y el otro grupo control con no uso de anticolinérgicos inhalados y que solo tiene el tratamiento habitual indicado, posteriormente se hace un seguimiento durante el periodo de hospitalización de 28 días, observando los objetivos planteados en el estudio.</p> <p>Para el estudio se establecerá los criterios de exclusión e inclusión redactados en material y métodos.</p>
--	--	--	--	--------------------------------------	--	--	---

B) Consentimiento Informado.

La siguiente ficha de consentimiento tiene como propósito ofrecer toda la información al familiar responsable del paciente mediante una breve y clara explicación del rol que van a cumplir en el presente proyecto de investigación.

El siguiente proyecto de investigación va a estar dirigido por: Víctor Adrián Zapata Díaz, médico intensivista del Hospital Regional de Lambayeque.

Es trascendental mencionar que el objetivo de este proyecto de investigación es determinar si el uso de anticolinérgicos inhalados reduce la mortalidad a los 28 días en pacientes con SARS-CoV-2 en ventilación mecánica en pacientes hospitalizados en el Departamento de Emergencia y Áreas Críticas del Hospital Regional Lambayeque.

Asimismo, es importante aclarar que la participación de su familiar en el presente proyecto de investigación es absolutamente voluntaria; y que, al aceptar su participación, se iniciara la aplicación de la herramienta para la toma de datos. También resaltamos que los datos proporcionados y obtenidos del estudio serán confidenciales y anónimos siguiendo los acuerdos de confidencialidad donde en ningún momento el nombre del participante se verá expuesto, de la misma manera que el participante no recibirá ninguna compensación económica o material por su colaboración; a fin de proteger su integridad resaltando que los datos obtenidos solo serán empleados con fines académicos para el tratamiento futuro y como base de datos para futuras investigaciones.

Además, manifestamos que si usted tiene alguna duda acerca de la participación de su familiar sobre la investigación puede sentirse libre de expresarla en cualquier momento durante la participación de su familiar en el proyecto, y que puede retirar a su familiar si lo considera necesario sin que eso lo perjudique.

En caso de no aceptar que su familiar sea parte del estudio, no habrá ninguna interrupción del tratamiento asignado por los médicos tratantes. Al aceptar la participación del estudio de su familiar se guardará rigurosamente la confidencialidad del caso.

Agradecemos de antemano su valiosa colaboración. Gracias.

Yo, _____ identificado con el número de DNI: _____ acepto la participación de mi familiar, _____

_____ identificado con el número de DNI: _____

_____ en el proyecto de investigación: "ANTICOLINERGICOS INHALADOS ASOCIADO A MORTALIDAD A LOS 28 DIAS EN PACIENTES CON SARS COV2 EN VENTILACION MECANICA" a cargo del médico intensivista del Hospital Regional de Lambayeque, Víctor Adrián Zapata Díaz

Tengo conocimiento del objetivo de este estudio, y de igual manera he sido informado(a) que el objetivo general de este proyecto de investigación es determinar si el uso de anticolinérgico inhalados reduce la mortalidad a los 28 días en pacientes con SARS-CoV-2 en ventilación mecánica hospitalizados en el Departamento de Emergencias y Áreas Críticas del Hospital Regional Lambayeque.

Acepto el uso de la información proporcionada de mi familiar, siguiendo los acuerdos de confidencialidad y con los propósitos establecidos por mi consentimiento. Incluso entiendo que puedo decidir retirar la participación de mi familiar si así lo deseo.

Firma del familiar del participante

Médico

CMP RNE

Investigador Principal

Investigador Principal:

Celular de Contacto.

Dr.

C) Instrumentos para la toma de datos.

Código de Asignación de Paciente: _____

Edad: _____ Sexo: _____

Perfil Bacteriológico: _____

PaFio2: _____

APACHE II: puntaje _____ mortalidad % _____

SOFA: puntaje _____ mortalidad % _____

Modo de Ventilación Mecánica (VM):

VC/PC:..... VC:..... PIP:..... PEEP:..... Res VA:.....

Días sin VM: _____

Días con VM: _____

Anticolinérgico inhalado: Sí _____ No _____

Anticolinérgico inhalado:

Dosis: _____ Días: _____

Mejoría Clínica Según escala ordinal (evaluado cada 7 días):

Tiempo de estancia hospitalaria: _____

Mortalidad a los 28 días: _____

ANTICOLINERGICOS INHALADOS ASOCIADO A MORTALIDAD A LOS 28 DIAS EN PACIENTES CON SARS COV2 EN VENTILACION MECANICA

INFORME DE ORIGINALIDAD

17%

INDICE DE SIMILITUD

11%

FUENTES DE INTERNET

2%

PUBLICACIONES

12%

TRABAJOS DEL
ESTUDIANTE

FUENTES PRIMARIAS

1	Submitted to Universidad de San Martín de Porres	7%
	Trabajo del estudiante	
2	Submitted to usmp	2%
	Trabajo del estudiante	
3	hdl.handle.net	1%
	Fuente de Internet	
4	medintensiva.elsevier.es	1%
	Fuente de Internet	
5	1library.co	1%
	Fuente de Internet	
6	docs.bvsalud.org	1%
	Fuente de Internet	
7	idoc.pub	1%
	Fuente de Internet	
8	docplayer.es	1%
	Fuente de Internet	

9	doku.pub Fuente de Internet	1 %
10	Submitted to Universidad Nacional Pedro Ruiz Gallo Trabajo del estudiante	1 %
11	repositorio.unprg.edu.pe:8080 Fuente de Internet	1 %
12	es.wikipedia.org Fuente de Internet	<1 %
13	repositorio.uigv.edu.pe Fuente de Internet	<1 %
14	bestpractice.bmj.com Fuente de Internet	<1 %
15	tesis.unap.edu.pe Fuente de Internet	<1 %
16	Submitted to BENEMERITA UNIVERSIDAD AUTONOMA DE PUEBLA BIBLIOTECA Trabajo del estudiante	<1 %
17	www.es.cheapflights.com Fuente de Internet	<1 %
18	repositorio.usmp.edu.pe Fuente de Internet	<1 %

Excluir citas Activo

Excluir bibliografía Activo

Excluir coincidencias < 15 words





Recibo digital

Este recibo confirma que su trabajo ha sido recibido por **Turnitin**. A continuación podrá ver la información del recibo con respecto a su entrega.

La primera página de tus entregas se muestra abajo.

Autor de la entrega: Víctor Adrián Zapata Díaz
Título del ejercicio: ANTICOLINERGICOS INHALADOS ASOCIADO A MORTALIDAD ...
Título de la entrega: ANTICOLINERGICOS INHALADOS ASOCIADO A MORTALIDAD ...
Nombre del archivo: PROYECTO_DE_TESIS_VAZD_AGOSTO.docx
Tamaño del archivo: 318.47K
Total páginas: 33
Total de palabras: 6,417
Total de caracteres: 37,432
Fecha de entrega: 12-ago.-2022 10:06p. m. (UTC-0500)
Identificador de la entrega... 1881951948



UNIVERSIDAD NACIONAL
PEDRO RUIZ GALLO
FACULTAD DE MEDICINA HUMANA
UNIDAD DE POST GRADO

ANTICOLINERGICOS INHALADOS ASOCIADO A MORTALIDAD A LOS
28 DIAS EN PACIENTES CON SARS COV2 EN VENTILACION MECANICA

PROYECTO DE INVESTIGACIÓN

PARA OPTAR EL TÍTULO DE SEGUNDA ESPECIALIDAD
PROFESIONAL EN
MEDICINA INTENSIVA

LÍNEA DE INVESTIGACIÓN
SÍNDROME DE DIFICULTAD RESPIRATORIA DEL ADULTO

Autor:
Med. Cirujano Victor Adrián Zapata Díaz

Asesor (a):
Dr. Jorge Luis Sosa Flores

LAMBAYEQUE, JUNIO 2021