
UNIVERSIDAD PRIVADA ANTENOR ORREGO
ESCUELA DE POST GRADO



**TESIS PARA OPTAR EL GRADO DE DOCTOR EN INVESTIGACIÓN
CLÍNICA Y TRASLACIONAL**

**B2 agonistas inhalados asociado a mortalidad a los 28 días en pacientes
con SARS-CoV-2 en ventilación mecánica**

Área de Investigación:

Enfermedades Infecciosas y Tropicales

Autor:

Coaguila Cusicanqui, Luis Angel

Jurado Evaluador:

Presidente: José Antonio Caballero Alvarado

Secretaria: María Victoria Espinoza Salcedo

Vocal: Gustavo Adolfo Vásquez Tirado

Asesor:

Dr. Bardales Zuta, Victor Hugo

<https://orcid.org/0000-0001-6240-4439>

TRUJILLO – PERÚ

2023

Fecha de sustentación: 26/07/2023

B2 agonistas inhalados asociado a mortalidad a los 28 días en pacientes con SARS-CoV-2 en ventilación mecánica

INFORME DE ORIGINALIDAD



FUENTES PRIMARIAS

1	repositorio.unprg.edu.pe Fuente de Internet	5%
2	prisa.ins.gob.pe Fuente de Internet	2%
3	www.sctimes.com Fuente de Internet	2%
4	www.elsevier.es Fuente de Internet	1%
5	hdl.handle.net Fuente de Internet	1%
6	docs.bvsalud.org Fuente de Internet	1%
7	ctsi.ucsf.edu Fuente de Internet	1%
8	doku.pub Fuente de Internet	1%
9	molmed.biomedcentral.com Fuente de Internet	

Declaración de originalidad

Yo, VICTOR HUGO BARDALES ZUTA, docente del Programa de Estudio Postgrado, de la Universidad Privada Antenor Orrego, asesor de la tesis de investigación titulada “B2 agonistas inhalados asociado a mortalidad a los 28 días en pacientes con SARS-CoV-2 en ventilación mecánica”, autor LUIS ANGEL COAGUILA CUSICANQUI, dejo constancia de lo siguiente:

- *El mencionado documento tiene un índice de puntuación de similitud de 17%. Así lo consigna el reporte de similitud emitido por el software Turnitin el (30 de julio 2023).*
- *He revisado con detalle dicho reporte y la tesis, y no se advierte indicios de plagio.*
- *Las citas a otros autores y sus respectivas referencias cumplen con las normas establecidas por la Universidad.*

Lugar y fecha: Trujillo, 30 de julio del 2023

Apellidos y nombres del asesor

Victor Hugo Bardales Zuta

DNI: 07924254

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6240-4439>

FIRMA:



Apellidos y nombres del autor

Luis Angel Coaguila Cusicanqui

DNI: 00682980

FIRMA:



DEDICATORIA

La presente tesis es dedicada a mis amados padres Gaspar y Amelia por sus enseñanzas, por su comprensión, consejos, por impulsar mi especialización continua y el amor a mi profesión. A mi esposa Yuriko, mi hija Isabella y mi hijo Luis Enrique por ser motor y tranquilidad en momentos difíciles para el cumplimiento de mis metas y objetivos.

AGRADECIMIENTO

Agradezco a Dios por haberme permitido desarrollar y culminar el doctorado en momentos tan difíciles de mi vida. A mi familia por ser el sosten, apoyo e impulso constante. A mis profesores de los diferentes cursos en el doctorado y mi asesor de tesis Dr. Victor Bardales Zuta por las enseñanzas dadas, que permitieron formarme como investigador clínico y poderlo aplicar en mi especialidad.

CONTENIDO

I. INTRODUCCIÓN.....	5
1. Justificación de la investigación	8
2. Planteamiento del Problema	9
3. Hipotesis	9
4. Objetivos.....	10
4.1.Objetivos General.....	10
4.2 Objetivos específicos.....	10
II. METODOLOGÍA	10
2.1 Diseño del estudio.....	10
2.2 Población	11
2.3 Muestra, muestreo.....	11
2.3.1 Muestra	11
2.3.2 Muestreo	11
2.4 Criterios de elegibilidad.....	13
3.4.1 Criterios de inclusión.....	13
3.4.2 Criterios de exclusión	14
2.5 Variables y su operacionalización	14
2.6 Procedimientos y técnicas.....	17
2.7 Plan de análisis de datos	19

2.8 Consideraciones éticas.....	20
III. RESULTADOS	21
IV. DISCUSIÓN.....	32
V. CONCLUSIONES.....	35
VI. RECOMENDACIONES	35
VII. LIMITACIONES DEL ESTUDIO	36
VIII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	37
IX. ANEXOS.....	42

B2 AGONISTAS INHALADOS ASOCIADO A MORTALIDAD A LOS 28 DÍAS EN PACIENTES CON SARS-CoV-2 EN VENTILACION MECANICA

Resumen:

Objetivos: *Determinar si los B2 agonistas se asocian a mortalidad a los 28 días en pacientes con SARS-CoV-2 en ventilación mecánica*

Métodos: estudio de cohorte prospectivo.

Resultados: Se pudo observar que el uso de B2 agonistas tuvo un efecto protector (HR=0,11 IC 95% 0,03-0,37), llegando a reducir la mortalidad en un 89% en los pacientes con SARS-CoV-2 en ventilación mecánica. Las variables predictoras de mortalidad fueron el no uso de B2 de agonistas representó un factor de riesgo de mortalidad y el PaO₂/FiO₂ un factor protector. En el análisis de supervivencia de Kaplan Meier el tiempo estimado de sobrevida de los pacientes que recibieron B2 agonistas fue mayor en comparación de los pacientes que no recibieron B2 agonistas. Se encontró una diferencia marcada en la mejoría clínica a favor del uso de B2 agonistas.

Conclusiones: Existió una reducción de la mortalidad en pacientes con SARS-CoV-2 en Ventilación Mecánica con el uso de B2 agonistas.

Palabras Clave: B2 agonistas, SARS-CoV-2, mortalidad.

Abstract:

Objectives: To determine if B2 agonists are associated with 28-day mortality in patients with SARS-CoV-2 on mechanical ventilation

Methods: prospective cohort study.

Results: It was observed that the use of B2 agonists had a protective effect (HR=0.11 95% CI 0.03-0.37), reducing mortality by 89% in patients with SARS-CoV-2 in mechanical ventilation. The predictive variables for mortality were the non-use of B2 agonists, which represented a risk factor for mortality, and PaO₂/FiO₂, a protective factor. In the Kaplan Meier survival analysis, the estimated survival time of patients who received B2 agonists was longer compared to patients who did not receive B2 agonists. A marked difference in clinical improvement was found in favor of the use of B2 agonists.

Conclusions: There was a reduction in mortality in patients with SARS-CoV-2 on Mechanical Ventilation with the use of B2 agonists

Keywords: B2 agonists, SARS-CoV-2, mortality

I. INTRODUCCIÓN

El virus causante del síndrome de distress respiratorio agudo también denominado como SARS-CoV-2, ocasiona daño en el sistema respiratorio por la síntesis de citoquinas proinflamatorias comprometiendo estructuras bronquiolo alveolares, desencadenando un cuadro de neumonía, llegando a insuficiencia respiratoria aguda, requiriendo dispositivos de oxigenación hasta ventilación mecánica (1)

La acción de fármacos como B2 agonistas inhalados son usados en esta patología para prevenir y tratar causas obstructivas al flujo de aire que ingresa a sistema respiratorio, producido tras la reacción inflamatoria intensa en el parénquima pulmonar, encontrándose reportes de su eficacia y respuesta a la mejoría clínica de los pacientes con SARS-CoV-2 que fueron intubados y estuvieron con asistencia en ventilación mecánica (2)

El mecanismo farmacológico de los B2 agonistas como el salbutamol, salmeterol y formoterol que gracias a su unión con los receptores beta 2 adrenérgicos en el musculo liso bronquial producen su acción broncodilatadora que llegan hasta 12 horas de su administración. La acción relajante del musculo liso que se produce por la activación del receptor B2 adrenérgico que a su vez activa la proteína G y la adenilciclase que transforma ATP en AMPc, que conduce a una disminución de la entrada de calcio intracelular y menor fosforilación de las cadenas ligeras de miosina (2,3)

Además hay observaciones in vitro que demuestran un efecto inhibitorio colinérgico y un efecto inmunológico respiratorio al disminuir la liberación de los mediadores inflamatorios por mastocitos, eosinófilos, macrófagos, linfocitos T y neutrófilos, asimismo reduce la permeabilidad de los capilares pulmonares lo que disminuye el edema en estructuras bronquiolo alveolares (4,5)

La eficacia de los B2 agonistas no solo se fundamenta en solucionar los episodios de broncoespasmo, sino también en su efecto en el edema alveolar y por su acción antiinflamatoria a nivel bronquiolos alveolar. Manocha et al, en un estudio retrospectivo demostró que el salbutamol en dosis inhaladas en pacientes con daño pulmonar ventilados mecánicamente hubo mejoría clínica y un efecto en la sobrevida (6)

Moulidi et al, demuestra, en pacientes ventilados mecánicamente con exacerbación aguda de enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), que el salbutamol administrado a través de un inhalador de dosis medida y un dispositivo espaciador induce una broncodilatación significativa que dura 60 min. La respuesta fue evidente incluso después de 200 mg de salbutamol. La manipulación de la broncodilatación no se vio afectada por el perfil de flujo / tiempo durante la administración del fármaco o variables fisiológicas programadas en el ventilador, mostrando la efectividad de los b2 agonistas inhalados en ventilación mecánica (7,8). Malliotakis et al, también demuestra el beneficio clínico de agonistas adrenérgicos B2 inhalados en pacientes con EPOC ventilados mecánicamente (9)

En la investigación realizada por Dhand R y Tobin M, estudiaron el suministro de moléculas farmacológicas inhaladas en pacientes intubados en ventilación mecánica, encontrando depósitos de partículas del aerosol en el circuito del ventilador y el tubo endotraqueal. Por esta razón se usan en la actualidad dispositivos inhaladores de dosis medida (MDI), se programa la modalidad del ventilador mecánico como la humidificación del circuito, el volumen tidal. Cumpliendo estas recomendaciones se demuestra que existe una significativa broncodilatación con un espaciador y 4 inhalaciones con un MDI en pacientes con patologías obstructivas de las vías respiratorias, ofreciendo más ventajas que la terapia con nebulización (10)

Los esfuerzos por demostrar la eficacia de los B2 agonistas inhalados (salbutamol) también se centran en la reducción del agua pulmonar extravascular, mejorando el rendimiento cardiaco en paralelo a su oxigenación (11,12)

Moriña et al, contribuye demostrando que los pacientes con síndrome de distress respiratorio intubados conectados a ventilación mecánica presentan un incremento en las resistencias de la vía aérea que pueden revertirse con B2 agonistas como salbutamol en dosis inhalatorias, generando en las vías respiratorias una disminución de la presión alveolar, durante la finalización de la inspiración y espiración; este hecho puede contribuir a disminuir el riesgo de barotrauma y lesión alveolar (13). El estudio de Zandstra et al, acerca del uso de los B2 agonistas inhalados, también encuentra una mejoría clínica, en la humificación de las vías respiratorias y la resistencia de las mismas con el uso de los B2 agonistas inhalados (14)

Sin embargo, estudios de ensayo clínico prepandemia demuestran que la eficacia de los B2 agonistas no es tan buena en pacientes con daño pulmonar (15,16), debido a estos hallazgos su uso se limita a procesos en que se evidencie que las vías aéreas presenten un incremento de su resistencia en pacientes ventilados mecánicamente (17)

En estos momentos se usan los fármacos B2 agonistas inhalados en paciente con evidencia de obstrucción de las vías aéreas, intubados y en ventilación mecánica como en la enfermedad Obstructiva crónica (EPOC) y Asma grave (18,19)

Durante la pandemia se están empleando los agonistas beta 2 por vía inhalatoria en pacientes intubados reportando casos con buenos resultados en la mejora clínica (35). En los pacientes con SARS-CoV-2 que fueron intubados y conectados a ventilación mecánica se indicaron beta 2 agonistas por dispositivos de inhalador dosis medida (MDI) lo cual se desconoce sus efectos en la mortalidad.

El presente estudio investigó la asociación de los beta 2 agonistas indicados por dispositivos MDI y la mortalidad en pacientes con SARS-CoV-2 en ventilación mecánica, tratando de encontrar evidencia y sustento científico que nos dirija a sugerirlo en los protocolos de atención hospitalaria.

La presente investigación es importante y singular porque nos permitirá conocer el impacto del uso de los beta 2 agonistas inhalados en pacientes con SARS-CoV-2 en ventilación mecánica hospitalizados en la unidad de cuidados intensivos del Hospital Regional de Lambayeque.

El estudio intenta demostrar si con el uso de beta 2 agonistas podría existir una reducción de la mortalidad, disminución en los días de conexión a ventilador mecánico y evaluar si existe mejoría clínica en los pacientes.

1. Justificación de la Investigación

El presente estudio nace de la observación en el tiempo de pandemia de los pacientes que ingresaron en las unidades de cuidados intensivos con diagnóstico de SARS-CoV-2 en ventilación mecánica e indicación terapéutica de beta 2 agonistas inhalados por dispositivos de inhalación dosis medida (MDI). La observación clínica en los pacientes fue que se observó fue la mejoría clínica de los pacientes, lamentablemente no existe suficiente evidencia científica en este tipo de patología que genere su recomendación. Por este motivo se presenta el presente proyecto de investigación que tiene el objetivo de encontrar asociación del uso de B2 agonistas inhalados y su impacto en la mortalidad a los 28 días de seguimiento de pacientes con SARS-CoV-2 en ventilación mecánica.

2. Planteamiento del Problema

¿Cuál es la asociación entre el uso de B2 agonistas inhalados y la mortalidad a los 28 días en pacientes con SARS-CoV-2 intubados en ventilación mecánica?

3. Hipótesis

La hipótesis del estudio es que hay una asociación entre el uso de beta 2 agonistas inhalados y la mortalidad a los 28 días en pacientes con SARS-CoV-2 intubados en ventilación mecánica.

4. Objetivos

4.1 Objetivo General

- Determinar si los B2 agonistas se asocian a mortalidad a los 28 días en pacientes con SARS-CoV-2 en ventilación mecánica.

4.2 Objetivos específicos

- Determinar si el uso de B2 agonistas inhalados reduce la mortalidad en pacientes con SARS-CoV-2 intubados en ventilación mecánica.
- Evaluar si el uso de B2 agonistas inhalados reduce los días con ventilador mecánico en pacientes con SARS-CoV-2 intubados en Ventilación Mecánica.
- Identificar la mejoría clínica con el uso de B2 agonistas inhalados en pacientes con SARS-CoV-2 intubados en ventilación mecánica.

II. METODOLOGÍA

2.1 Diseño del estudio

El presente estudio tiene un enfoque cuantitativo, de carácter observacional, analítico de tipo cohorte prospectiva, fue realizado en el Servicio de Emergencias y Unidades de Cuidados Intensivos del Hospital Regional Lambayeque. Elaborado en base al Strobe Statement for Cohort Studies (20) y The International Committee of Medical Journals Editors (21).

2.2 Población

La población estuvo compuesta por los pacientes con diagnóstico de SARS-CoV-2 intubados en ventilación mecánica que ingresaron al Departamento de Emergencias y Áreas Críticas del Hospital Regional Lambayeque.

2.3 Muestra, muestreo

2.3.1 Muestra

La muestra estuvo compuesta por 60 sujetos de estudio hospitalizados en la unidad de cuidados intensivos del Hospital Regional Lambayeque, los cuales tuvieron el diagnóstico de SARS-CoV-2 y fueron conectados a ventilación mecánica. Reclutados en dos grupos, los expuestos que son los pacientes medicados con beta 2 agonistas por dispositivos MDI y otro grupo no expuesto sin medicación de B2 agonistas. Los 60 sujetos de estudio tuvieron un seguimiento de 28 días y el estudio tuvo una duración de 6 meses tiempo que fue necesario para llegar al tamaño de muestra calculado.

2.3.2 Muestreo

Para la realización del cálculo muestral se realizó un estudio piloto por no encontrarse antecedentes similares al estudio planteado. El estudio piloto se realizó con 20 pacientes, 10 pacientes usaron B2 agonistas inhalados y 10 pacientes no recibieron B2 agonistas inhalados. Se pudo observar que en el grupo que recibieron B2 agonistas la supervivencia fue del 70% y del grupo que no recibió B2 agonista fue del 30%, aplicando el cálculo muestral con el

programa Epidat 4.2 para un estudio de supervivencia, con una potencia del 90%, y un intervalo de confianza del 95% se obtuvo un tamaño muestral de 60.

Grupo expuesto: 30 pacientes quienes tuvieron en su indicación terapéutica beta 2 agonistas inhalados más el tratamiento habitual.

Grupo no expuesto: 30 pacientes quienes no tuvieron la indicación terapéutica de beta 2 agonistas inhalados y que solo tuvieron el tratamiento habitual indicado.

Obtenido el tamaño muestral, se decidió un muestreo aleatorio simple por grupos con el programa Epidat 4.2. Conforme los pacientes iban ingresando a la unidad de cuidados intensivos se aleatorizó de la siguiente forma:

Grupo expuesto:

1	4	5	6	7	8	9
12	13	14	15	22	23	25
26	27	29	30	31	33	35
37	41	42	43	47	53	54
58	59					

Grupo no expuesto:

3	5	10	12	14	16	17
19	20	21	22	23	24	27
28	29	30	38	40	42	43
44	48	49	53	54	56	57
58	59					

Los pacientes que ingresaban a la unidad de cuidados intensivos iban reclutándose para ambos grupos según el orden de aleatoriedad.

El uso de B2 agonistas inhalados con dispositivos MDI (inhalador de dosis medida) en pacientes intubados en ventilación mecánica, se indica a criterio clínico en cada paciente. Dentro de los criterios clínicos a tomar en cuenta son: broncoespasmos, sibilantes e incremento de la resistencia de la vía aérea (22).

El tratamiento habitual consistió en el manejo del síndrome de distres respiratorio grave y disfunción multiorgánica por la infección producida por Covid 19. Todos los pacientes ingresaban intubados y conectados equipos de asistencia respiratoria mecánica (ventilador mecánico), se indicaban medicamentos para mantener a los pacientes sedados y analgesiados, además se utilizaban bloqueantes neuromusculares, así como estrategias de pronación, también se llegó a protocolizar el uso de medicamentos de heparinas de bajo peso molecular (enoxaparina), terapia corticoide (hidrocortisona, metilprednisolona o dexametasona), y otras indicaciones médicas del especialista en medicina intensiva de acuerdo a su evaluación clínica, gravedad y grado de disfunción orgánica que presente el paciente.

2.4 Criterios de elegibilidad

2.4.1 Criterios de inclusión

- La población de estudio estuvo conformada por pacientes con diagnóstico de SARS-CoV-2 en ventilación mecánica, estuvo conformada por sujetos de estudio de sexo masculino y femenino con edades superiores a 18 años, con un PaO₂/FiO₂ menor de 300, hospitalizados en el Servicio de Emergencia y Unidades de Cuidados Intensivos del Hospital Regional Lambayeque.
- En el grupo de exposición se incluyeron a los pacientes que tuvieron la indicación terapéutica de B2 agonistas inhalados por dispositivo MDI a dosis de 400 µg cada 8 h.

2.4.2 Criterios de exclusión

- Pacientes con enfermedades cardíacas: Enfermedad coronaria, insuficiencia cardíaca, valvulopatías, arritmias, enfermedades pericárdicas y congénitas.
- Pacientes con enfermedades pulmonares: Asma, tuberculosis, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, cáncer o malformaciones congénitas.
- Pacientes con enfermedades hepáticas: Insuficiencia hepática.
- Pacientes con enfermedades renales: enfermedades tubulares y glomerulares, insuficiencia renal.

- Pacientes con enfermedades neurológicas: enfermedades neoplásicas, enfermedad cerebro vasculares, enfermedades infecciosas y neuromusculares.
- Pacientes ginecoobstétricas y del servicio de pediatría.
- Pacientes que en sus días de seguimiento solicitaron su alta voluntaria.

2.5 Variables y su operacionalización

Variable	Definición Conceptual	Definición Operacional	Tipo	Escala de medición	Indicador	Índice
Edad	Mayores de 18 años	Edad cronológica escrita en la historia clínica	Cuantitativa	Discreta	Años	Mayores de 18 años
Sexo	Masculino o Femenino	Datos en la historia clínica	Cualitativa	Nominal	Masculino / Femenino	1. Masculino 2. Femenino
SOFA	Sequential Organ Failure Assesment. Es escala de puntuación de gravedad en procesos infecciosos y que estima la mortalidad de la enfermedad.	Independiente	Cualitativa	Ordinal	Puntuación del score SOFA al ingreso y su mortalidad.	Puntaje 1. 0-9 2. >11
Uso de B2 agonistas	Molécula farmacológica de uso en	Independiente	Cualitativa	Nominal	Uso de molécula farmacológica	1. Si 0.No

	forma de inhalador					
Días con VM	Días con ventilador mecánico	Independiente	Cuantitativa	Discreta	Días	Días con VM
Tiempo de estancia hospitalaria en UCI	Tiempo de hospitalización	Independiente	Cuantitativa	Discreta	En días	En días de hospitalización
Tiempo de sobrevida en UCI	Tiempo hasta el desarrollo del evento	Independiente	Cuantitativa	Discreta	En días	Días de sobrevida
Escala Ordinal de Mejoría clínica (21)	Escala de mejoría clínica de Beigel et al	Independiente	Cualitativa	Ordinal	Puntuación en la escala ordinal de severidad	8: muerte 7: Hospitalizado, recibiendo ventilación mecánica invasiva u oxigenación por membrana extracorpórea (ECMO); 6. Hospitalizado, recibiendo ventilación no invasiva o uso de dispositivos de oxígeno de alto flujo; 5. Hospitalizado, que requiere oxígeno suplementario de bajo flujo 4. Hospitalizado, que no requiere oxígeno suplementario pero requiere atención

						<p>médica continua (COVID-19 u otras afecciones médicas)</p> <p>3.Hospitalizado, que no requiere oxígeno suplementario y ya no requiere atención médica continua (se usa si la hospitalización se extendió por razones de control de infecciones)</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>
PEEP	Variable fisiológica PEEP que es la presión positiva al final de la espiración administrada por el ventilador mecánico	Independiente	Cuantitativa	Discreta	PEEP en centímetros de agua	cmH ₂ O

Raw	Variable fisiológica observada en el ventilador mecánico que indica la resistencia en la vía aérea	Independiente	Cuantitativa	Discreta	Medida en cmH2O	cmH2O
Mortalidad A los 28 días	Fallecimiento del paciente durante los 28 días de seguimiento en el estudio.	Dependiente	Cualitativa	Nominal	Reporte de fallecido	1: si .0 No

2.6 Procedimientos y técnicas

En la realización del estudio se tomaron los datos de las historias clínicas de los pacientes que ingresaban a la unidad de cuidados intensivos respetándose el orden de aleatoriedad.

Las variables edad, sexo, SOFA, uso de B2 agonistas, parámetros en ventilación mecánica: PEEP y resistencias de la vía aérea fueron registradas al momento del reclutamiento del sujeto de estudio, las variables de seguimiento hasta los 28 días de hospitalización fueron los días con ventilador mecánico, tiempo de estancia hospitalaria, tiempo de sobrevivida. La variable Escala ordinal de mejoría clínica se registró cada 7 días, hasta completar los 28 días de seguimiento de cada paciente del estudio. La variable tiempo de mejoría clínica fue calculada en función del cambio del puntaje de la escala ordinal de mejoría clínica. La

variable mortalidad fue colocada hasta esperar el desenlace de mortalidad hasta los 28 días.

Los pacientes con Síndrome de Distres Respiratorio Agudo que son conectados a ventilador mecánico fueron captados desde el ingreso al Departamento de emergencias y Áreas Críticas previa autorización con el llenado del consentimiento informado del estudio a los familiares. Luego de observar las historias clínicas, se verificó en la terapéutica, el uso de B2 agonistas inhalados mediante los dispositivos MDI. Entonces el reclutamiento se dividió en dos grupos, grupo expuesto los pacientes con uso de B2 agonistas y el grupo no expuesto los que en la terapia no consigne el uso de B2 agonistas. Posteriormente se recolectaron las variables al inicio del reclutamiento como son las variables de la historia: La edad, sexo, SOFA, también se registraron las variables del monitor del ventilador mecánico: PEEP, resistencias de la vía aérea. A partir de ese momento se hizo el seguimiento por 28 días a los pacientes reclutados para el estudio, observando el desenlace mortalidad. Dentro de este tiempo se consignó en la recolección de datos la escala de mejoría clínica la cual fue medida en intervalos de 7 días (23), por último al termino del seguimiento se consignaron los días de ventilación mecánica, los días de estancia hospitalaria, y el tiempo hasta que ocurrió el desenlace de mortalidad.

2.6.1 Instrumentos de recolección de Datos

Los datos de los registros fueron recolectados por el investigador principal en la hoja de recolección de datos para posteriormente ser

vaciada en un hoja de cálculo Excel. Al completar la muestra los datos fueron exportados al programa SPSS versión 28 para el procesamiento de los datos.

2.7 Plan de análisis de datos

El análisis estadístico de este estudio se realizó de acuerdo a las Guidelines for statistical reporting in articles for medical journals, este proceso fue supervisado por un estadista (26).

La estimación del tamaño muestral se realizó con el programa Epidat versión 4. Utilizando el programa Excel versión 2013 se efectuó la recopilación de datos para su procesamiento en el software IBM SPSS versión 28.

Se analizó la normalidad de la muestra probabilística, con la determinación de las medias o medianas y su desviación típica, con pruebas de contraste de hipótesis de normalidad (prueba de Shapiro Wilk).

Además, se realizó el análisis estadístico bivariado y multivariado de las variables cualitativas y cuantitativas con pruebas de nivel de significancia chi-cuadrado con un $p < 0,05$ y la estimación de riesgos con intervalos de confianza (CI) del 95% con regresión de cox.

Asimismo, se realizó el análisis bivariado con regresión de cox de las variables de sexo, edad, SOFA, uso de b2 agonistas, días con ventilador mecánico, tiempo de estancia hospitalaria, PEEP, resistencia en la vía aérea, PaO₂/fiO₂, analizadas independientemente con mortalidad a los 28 días (modelo simple) y luego fueron ajustadas con variables intervinientes como días con ventilación mecánica y PaO₂/FiO₂ (modelo ajustado).

En el análisis de supervivencia fueron evaluados en forma gráfica usando las curvas de Kaplan-Meier y para la comparación de las curvas de supervivencia se usarán las estimaciones del Test de Log Rank (Mantel-Cox). Y para el análisis multivariado se aplicó Regresión de Cox.

Se analizó gráficamente la escala de mejoría clínica de los dos grupos del estudio y utilizando el estadístico de chi cuadrado, prueba de D de Somers y medidas de correlación.

Finalmente se hizo un análisis con la curva ROC para establecer sensibilidad y especificidad de la función de riesgo estimada en los pacientes que usaron B2 agonistas inhalados.

2.8 Consideraciones éticas

El presente proyecto de investigación sigue las pautas internacionales de la investigación (CIOMS). (24)

El proyecto se presentó al comité de ética de la Universidad Privada Antenor Orrego, así como del Hospital Regional Lambayeque para su aprobación. Además se solicitó los permisos a las jefaturas del servicio y del departamento para su ejecución.

En el proyecto se consignó la aplicación de un consentimiento informado, la cual fue firmada por el familiar a cargo de la hospitalización del paciente, donde se le explicó el desarrollo del estudio y sus objetivos, guardando la confidencialidad de los datos obtenidos del paciente.

Los resultados del presente estudio una vez publicado serán mostrados para las tomas de decisión clínica y modificación de la guía de tratamiento en los pacientes con SARS-CoV-2 intubados con ventilación mecánica.

Al finalizar el estudio los datos fueron guardados en la base de datos de los programas estadísticos, los cuales se utilizarán para revisiones posteriores, con previa autorización y consentimiento familiar.

III. RESULTADOS

El estudio se realizó en 60 pacientes con SARS-CoV-2 conectados a ventilación mecánica hospitalizados en la unidad de cuidados intensivos del Hospital Regional Lambayeque, de los cuales 30 no recibieron B2 agonistas inhalados (grupo no expuesto) y 30 si recibieron B2 agonistas inhalados (grupo expuesto) como parte de su tratamiento establecido. (Figura 1)

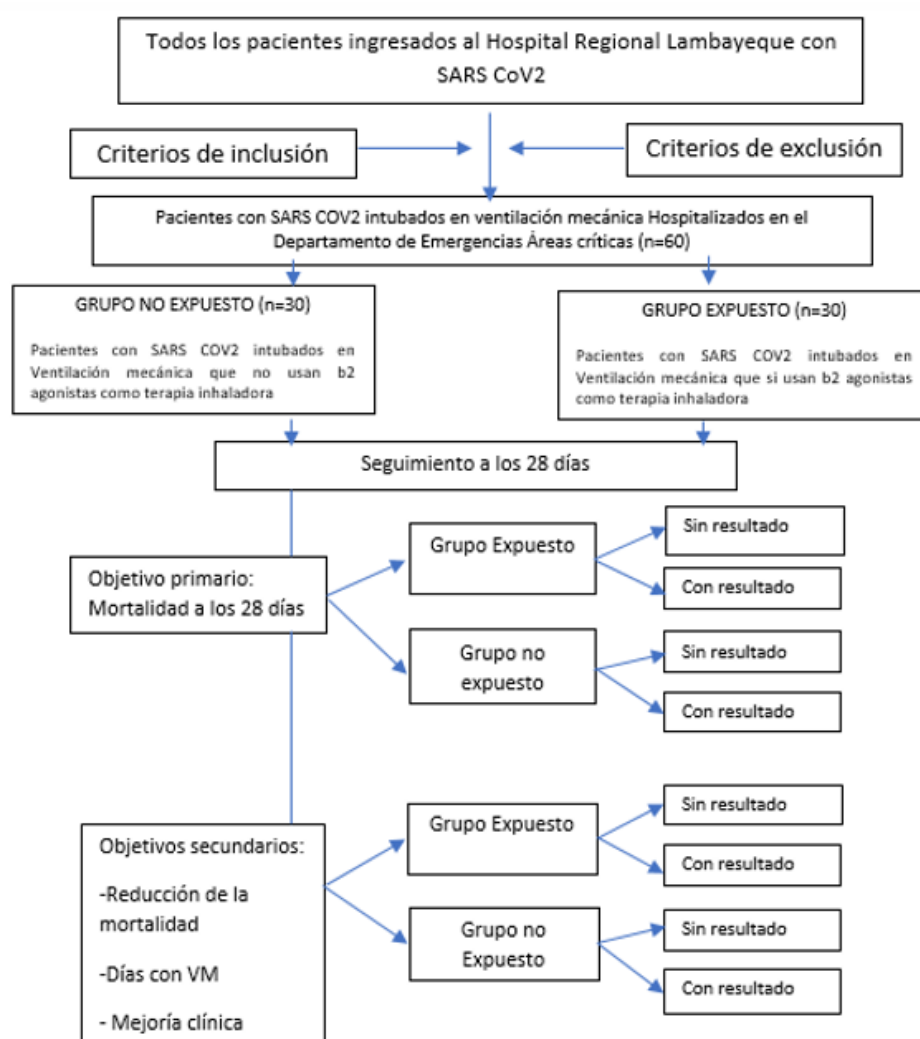


Figura 1. Diagrama de Flujo del Diseño de Estudio Cohortes Prospectivo

En la Tabla 1 se muestra las características clínicas analizadas en el estudio de los pacientes que recibieron y los pacientes que no recibieron B2 agonistas. Se puede observar que la mediana de la edad de los pacientes del estudio fue mayor en el grupo de los pacientes que no recibieron B2 agonistas. ($p=0,00$). No se encontró diferencias en cuanto al sexo. ($p=0,69$).

Cuando se evaluó la escala de mejoría clínica si se encontró diferencias, en el día 7 de seguimiento ya se pudo encontrar mayores muertes en el grupo que no recibió B2 agonistas ($p=0,04$), en el día 14 se pudo encontrar

mayor mortalidad y más pacientes conectados a ventilador mecánico en el grupo que no recibió B2 agonistas ($p=0,00$), en el día 21 de seguimiento se pudo observar mayor mortalidad en el grupo que no recibieron B2 agonistas y un cambio en la escala de mejoría clínica al encontrar más pacientes que se encontraban con bajo requerimiento de oxígeno suplementario y pacientes que fueron dados de alta de las unidades de cuidados intensivos ($p=0,00$), en el día 28 de seguimiento se presentó mayor mortalidad en el grupo que no recibió B2 agonistas y hubieron más pacientes dados de alta y con bajo requerimiento de oxígeno ($p=0,00$).

En cuanto a los parámetros del ventilador mecánico como la PEEP, los pacientes que no recibieron B2 agonistas tuvieron una PEEP más elevada (mediana 10 IQ 9-10), encontrándose una diferencia con el grupo que recibió B2 agonistas ($p=0,00$). En cuanto a la resistencia de la vía aérea observadas en el monitor del ventilador mecánico, se pudo observar que más pacientes que tuvieron un aumento de las resistencias de la vía aérea (mediana 19 IQ 18-21) se les administró B2 agonistas ($p=0,00$).

En los pacientes no hubo diferencias entre los grupos en la escala de SOFA ($p=0,53$) y PaO_2/FiO_2 ($p=0,63$).

El tiempo de estancia hospitalaria (media=27,63 días) y los días de conexión a ventilador mecánico (media= 23,73 días) fueron mayores en el grupo que recibieron B2 agonistas ($p=0,00$).

En cuanto a la mortalidad podemos decir que la mortalidad fue menor en el grupo que recibió B2 agonistas del 10% ($p=0,00$).

Tabla 1. Características de los pacientes con SARS-CoV-2, en Ventilación Mecánica que usaron b2 agonistas

Variable	Uso de inhaladores B2 agonistas		P valor
	No (n=30)	Si (n=30)	
Edad, mediana (IQ ^a), años	63 (56-69)	44 (41-72)	0,05
Sexo, n (%)	26	27	0,69
Masculino	4	3	
Femenino			
Escala de categoría al día 7:			0,04
8: Muerte	4	0	
7: Hospitalización, VM	26	30	
Escala de categoría al día 14:			0,00
8: muerte	8	1	
7: Hospitalización, VM	22	21	
5: O2 bajo	0	8	
Escala de categoría al día 21:			0,00
8: muerte	24	3	
7: Hospitalización, VM	0	11	
5: O2 bajo	6	8	
3: Hosp, No UCI	0	8	
Escala de categoría al día 28:			0,00
8: muerte	24	3	
7: Hospitalización, MV	0	9	
5: O2 bajo	0	2	
3: Hosp, No UCI	6	8	
1: No hospitalizado, no limitación de actividades	0	8	
PEEP, mediana (IQ), cmHO2	10 (9-10)	8 (6-8,25)	0,00

Resistencia a la vía aérea, mediana (IQ), cmHO2	16,5(15-19)	19 (18-21)	0,00
SOFA, media (DE)	3,47 (0,18)	3,30 (0,19)	0,53
PaO2/FiO2, mediana (IQ)	126 (100-190)	166 (151-190)	0,08
Tiempo de estancia hospitalaria en la ICU, media (DE)	16,10 (5,86)	27,63(11,74)	0,00
Días con ventilación mecánica, media (DE)	15,03 (5,97)	23,73 (10,31)	0,00
Mortalidad, n (%)	24 (80%)	3 (10%)	0,00

FUENTE: Protocolo de recolección de los datos

En la tabla 2 se observa los Hazard ratio crudos del modelo inicial del análisis con regresión de cox bivariado donde se evaluó el efecto independiente de cada variable para poder estimar la mortalidad en los pacientes con SARS-CoV-2 en ventilación mecánica

Se pudo observar que el uso de B2 agonistas tuvo un efecto protector (B -2,17 HR=0,11 IC 95% 0,03-0,37), llegando a reducir la mortalidad en un 89% en los pacientes con SARS-CoV-2 en ventilación mecánica.

La variable PEEP representó un factor de riesgo de mortalidad (B 0,5 HR= 1,48 IC 95% 1,08-2,03). Los días de ventilación mecánica y la variable PaO2/FiO2 tuvieron un factor protector (B -0.39 HR=0.67 IC95% 0.55 0,82 y B -0,02 HR=0.98 IC95% 0.97-0,99, respectivamente).

Al realizar el modelo ajustado a las variables días con ventilación mecánica y PaO2/FiO2 por ser variables que podrían influir en los resultados de mortalidad se pudo observar que todas las variables

estuvieron fuera del intervalo de confianza salvo el uso de B2 agonistas el cual se mantuvo como factor protector (HR 0,01 IC 95% 0,00 – 0,10).

Tabla 2. Análisis Regresión de Cox bivariado de la asociación del uso de B2 agonistas y la mortalidad en pacientes con SARS-CoV-2 en ventilación mecánica

Variables	Modelo simple HR ^a (IC 95%)	Modelo ajustado HR ^a (IC 95%)
Uso de B2 agonistas	0,11(0,03-0,37)	0,01(0,00-0,10)
Edad	1,03 (1,04-1,07)	1,03 (0,98-1,07)
Sexo (femenino)	1,16 (0,35-3,85)	0,15 (0,01-120,68)
PEEP	1,48 (1,08-2,03)	1,12 (0,68-1,83)
Resistencia VA	0,98 (0,88-1,09)	0,91 (0,80-1,04)
SOFA	1.22(0.84-1,77)	1.37(0.86-2,19)
Días con VM	0.67(0.55-0,82)	-----
PaO ₂ /FiO ₂	0.98(0.97-0,99)	-----

^aHazard Ratio

FUENTE: Protocolo de recolección de los datos

En la tabla 3 se muestra el análisis multivariado con regresión de cox metodo wald hacia atrás, en dónde se observa el mejor modelo que explica la mortalidad en pacientes con SARS-CoV2 en ventilación mecánica. Las variables predictoras de mortalidad fueron el no uso de B2 agonistas, la edad, PEEP, resistencia de la vía aerea, score SOFA y el PaO₂/FiO₂. De todas las variables solo el no uso de B2 de agonistas representó un factor de riesgo de mortalidad (p=0,03) y el PaO₂/FiO₂ un factor protector(p=0,01), el resto de variables tuvieron factores de riesgo fuera del intervalo de confianza.

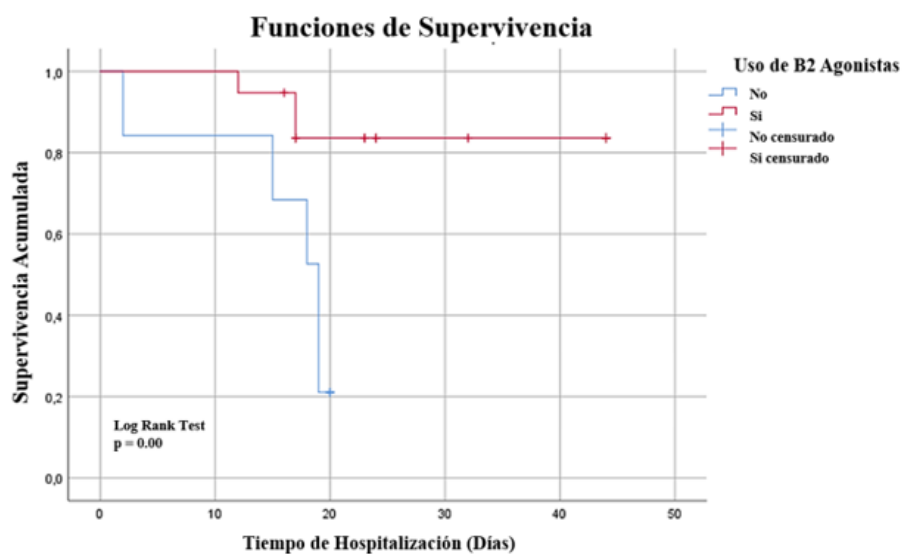
Tabla 3. Análisis Regresión de Cox Multivariado de la asociación del uso de B2 agonistas y la mortalidad en pacientes con SARS-CoV-2 en ventilación mecánica

Variable	B	HR^a (IC 95%)
No uso de B2 agonistas	2,4	9,39 (1,12-78,29)
Edad	0,01	1,01 (0,95-1,06)
PEEP	-1,80	-0,13 (0,59-1,54)
Resistencia vía aerea	-0,01	0,98 (0,84-1,15)
SOFA	-0,09	0,9 (0,57-1,44)
PaO2/FiO2	-0,01	0,98 (0,97-0,99)

^aHazard Ratio

FUENTE: Protocolo de recolección de los datos

En el análisis de supervivencia de Kaplan Meier (Figura 2), se pudo observar una diferencia en la sobrevida a favor de los pacientes que recibieron B2 agonistas inhalados (Log Rank test $p=0,00$), con lo que se calcula un tiempo de supervivencia global estimado de 29,72 días. El tiempo estimado de sobrevida de los pacientes que recibieron B2 agonistas fue mayor (Estimación=41 días, Standar Error=1.05, IC95% 37.78-44.22) en comparación de los pacientes que no recibieron B2 agonistas (Estimación=16.10 días, Standar Error=1.05, IC95% 14.03-18.16), demostrándose una mayor sobrevida en los pacientes con SARS-CoV-2 en ventilación mecánica que recibieron B2 agonistas ($p=0.00$).

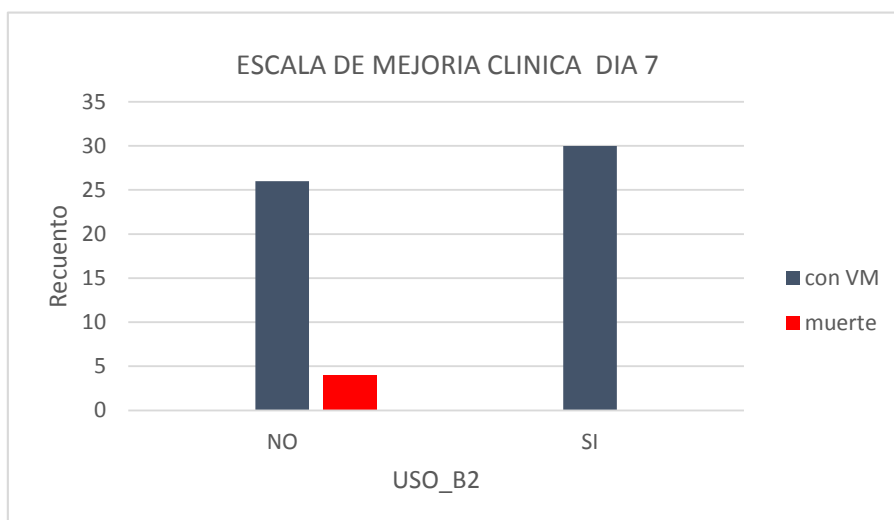


N° de riesgo					
No uso de B2 agonistas	30	26	6	-	-
Uso de B2 agonistas	30	30	19	11	9

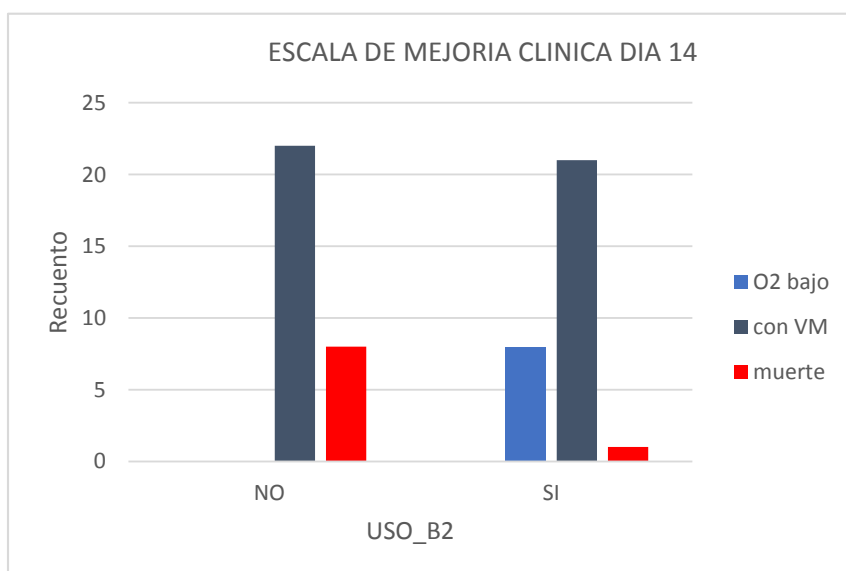
Figura 2. Curva de supervivencia de Kaplan Meier de paciente que usaron y no usaron b2 agonistas inhalados

En la Figura 3 se muestra la evolución clínica de los dos grupos de estudio. En la figura 3A, se observó que en los primeros 7 días, ya existieron casos de mortalidad en los pacientes que no usaron B2 agonistas ($p < 0,05$). En la figura 3B, se observó una mayor mortalidad en el grupo que no recibió B2 agonistas inhalados en los 14 días de seguimiento, con una disminución de pacientes conectados a ventilación mecánica, los cuales fueron extubados y se les administró oxígeno suplementario en el grupo que recibió B2 agonistas inhalados ($p < 0,05$). En la figura 3C, hubo una mayor mortalidad a los 21 días de evolución en el grupo que no recibió B2 agonistas y en el grupo que recibió B2 agonistas hubo más pacientes desconectados de ventilación mecánica, con dispositivos de oxígeno suplementario y que fueron dados de alta de la unidad de cuidados intensivos ($p < 0,05$). En la figura 3D, se observó la evolución clínica a los 28 días, la mortalidad fue mayor en el grupo que no recibió B2 agonistas inhalados, mientras que en el grupo que si recibieron B2 agonistas aumentaron los pacientes desconectados de ventilación mecánica, hubieron más pacientes que fueron dados de alta de la unidad de cuidados intensivos y alta hospitalaria sin limitaciones orgánicas ($p < 0,05$)

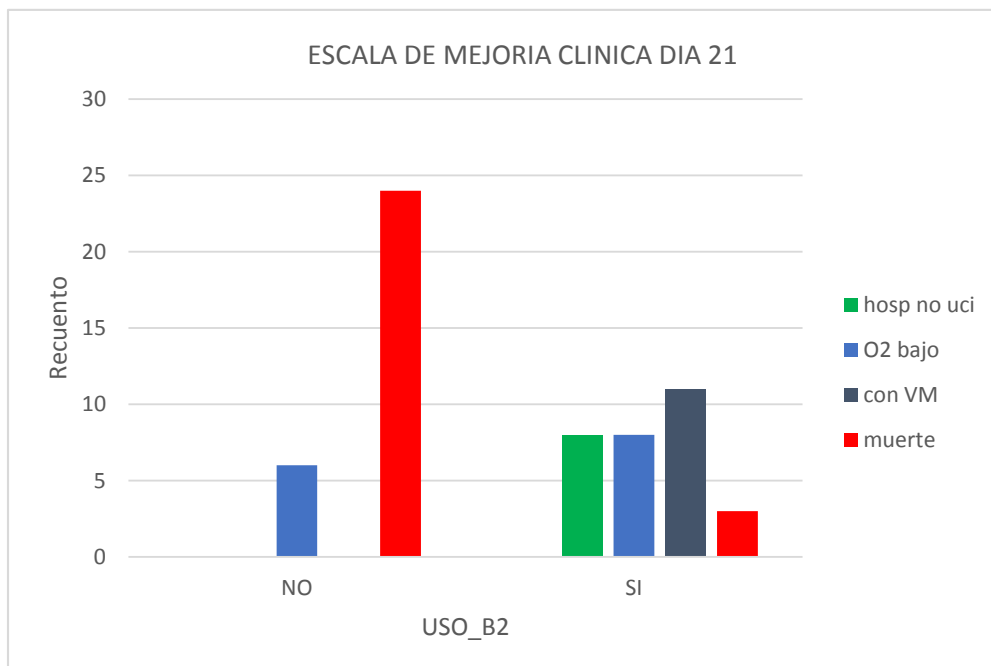
A



B



C



D

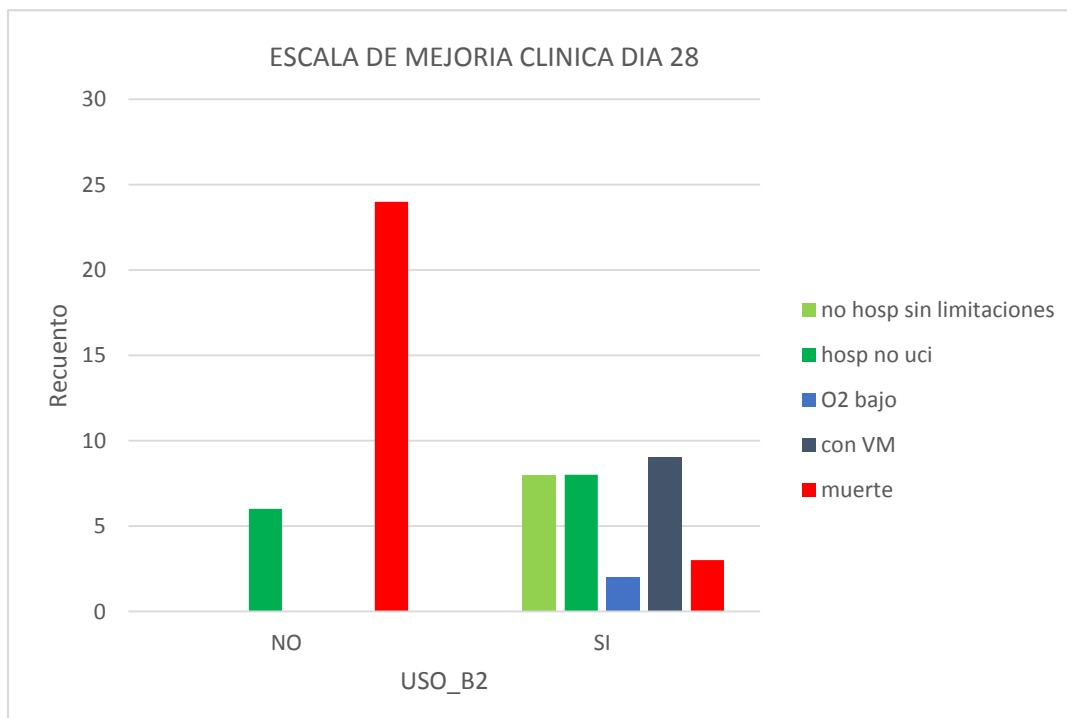


Figura 3. Escala de mejoría clínica en los días 7,14,21 y 28 con el uso de B2 Agonistas inhalados

Finalmente en la Figura 4 se muestra la curva ROC, dónde se evalúa la sensibilidad y especificidad de la función de riesgo estimada con el uso de B2 agonistas inhalados, en el cual se muestra un area bajo la curva de 0,73 ($p=0,00$), con un factor de protección (HR 0,28) que tiene una sensibilidad del 78% y una especificidad del 65% (Razón de verosimilitud=2,2).

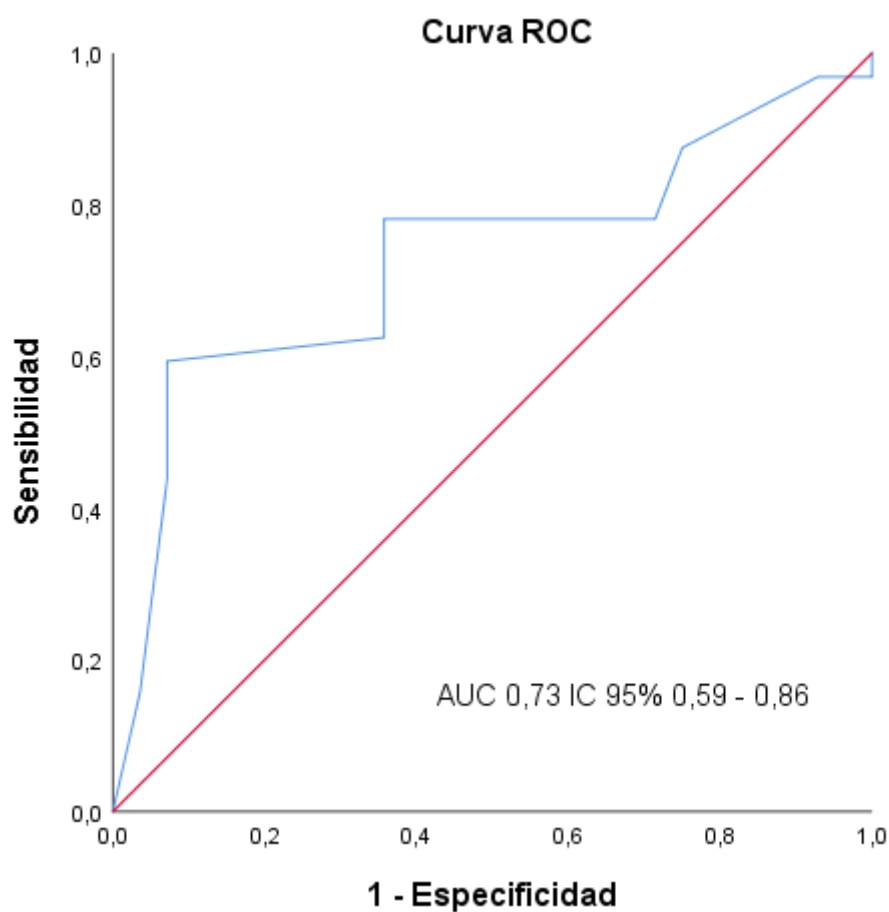


Figura 4. Curva ROC, analisis de sensibilidad y especificidad de la sobrevida con el uso de B2 agonistas inhalados

IV. DISCUSIÓN

En el presente estudio se analizó el efecto de los B2 agonistas en pacientes con SARS-CoV-2 conectados a ventilación mecánica, donde se pudo encontrar una fuerte asociación con la mortalidad, teniendo un efecto protector el uso de B2 agonistas. Este hallazgo contrasta con estudios previos de años anteriores a la pandemia por Covid 19, donde se estudió el uso de B2 agonistas y su impacto en la mortalidad de pacientes con lesión pulmonar aguda o Síndrome de Distres Respiratorio (SDRA), donde el uso de B2 agonistas aumentaba la mortalidad en estos pacientes. Es probable que los hallazgos encontrados en el presente estudio sean porque el daño producido por el SARS-CoV-2 a nivel pulmonar halla sido en estructuras bronquiales y bronquiolos alveolares, y no sólo alveolares como las producidas por el SDRA producido por otras causas (16).

La escala de mejoría clínica mostró diferencias significativas a favor de los pacientes que usaron B2 agonistas; observándose en todos los días de seguimiento una mayor mortalidad en los pacientes que no recibieron B2 agonistas, asimismo en el día 14 hubieron más pacientes en ventilación mecánica en el grupo que no recibió b2 agonistas. Con respecto a los parámetros del ventilador, se observó que los pacientes que no recibieron b2 agonistas tuvieron una PEEP más elevada; por el contrario quienes recibieron b2 agonistas mostraron un aumento de las resistencias de la vía aérea. Otros estudios como el de Malliotakis, et al. demostraron que el salbutamol causó una disminución significativa en las presiones dinámicas y estáticas de las vías respiratorias, como PEEP (9).

Por otro lado, es preciso destacar el estudio realizado por Koppurapu, et al. quienes identificaron que el SDRA por SARS-CoV-2 se asocia regularmente

a obstrucción al flujo aéreo, a pesar que el sitio anatómico de la obstrucción es incierto, existieron algunos pacientes con aumento del tono broncomotor. Otros presentaron obstrucción del flujo de aire debido a trampas extracelulares de neutrófilos (NET), redes de cromatina extracelular, proteínas microbicidas y enzimas oxidantes en las vías respiratorias pequeñas, como se ha visto en el Virus Sincitial respiratorio y otras neumonías (30, 31). Así mismo Zuo Y, et al. demostraron la evidencia de la presencia de NET en pacientes con SARS-CoV-2, especialmente en aquellos con SDRA (32).

Es por ello que el reconocimiento de la obstrucción del flujo de aire en la neumonía por SARS-CoV-2 tiene implicaciones potenciales para la terapia, si las trampas extracelulares de neutrófilos (NET) cumplen una función causal en la patogenia de la insuficiencia respiratoria por SARS-CoV-2, se podría considerar el uso de broncodilatadores, preferiblemente a través de inhaladores de dosis medida en línea, especialmente cuando una obstrucción significativa del flujo de aire interfiere con la ventilación (por ejemplo, cuando hay evidencia de desarrollo de auto-PEEP) (33).

Este hallazgo se asemeja al estudio de Marino, et al. quienes dieron a conocer que los β 2 agonistas puede inhibir la formación de NET por acción directa sobre los neutrófilos (32).

En el análisis bivariado, se pudo observar que en los hazard ratio crudos como ajustados, el uso de B2 agonistas redujo la mortalidad en pacientes con SARS-CoV-2. Y las variables predictoras de mortalidad fueron el no uso de B2 agonistas, que incrementó la mortalidad en un 90% y además se observó que por cada descenso de 1mmhg de PaO₂/FiO₂ incrementa la mortalidad en un 2%. De forma similar, Licker, et al. en su estudio obtuvo como resultado

que el tratamiento con salbutamol estuvo asociado con los niveles de PaO₂/FiO₂ (10).

En la actualidad no se cuenta con información actualizada sobre el efecto de los agonistas B₂ en pacientes con SARS-CoV-2. Sin embargo, una serie de casos realizada por Weber, et al. demostraron que la dornasa alfa nebulizada (2,5 mg) coadministrada dos veces al día con el agonista β₂ de acción corta albuterol (2,5 mg) puede ser una opción de tratamiento segura para pacientes con síndrome de distres respiratorio agudo en ventilación mecánica secundario a COVID-19, ya que los niveles de FiO₂ disminuyeron para los cinco pacientes siete días después de que se inició el tratamiento con ambos fármacos (27).

En el gráfico de análisis de supervivencia de Kaplan Meier, se encontró una clara diferencia en la supervivencia a favor de los pacientes que usaron B₂ agonistas. Uno de los estudios previos que justifican el uso de B₂ agonistas en pacientes con lesión pulmonar, como el de McAuley et al. quien concluye que el uso de agonistas beta 2 adrenérgicos estimulan la eliminación máxima de líquido del espacio aéreo dependiente de AMPc en pulmones normales y reducen el edema pulmonar al aumentar la eliminación de líquido alveolar y disminuir la permeabilidad endotelial, es decir los B₂ agonistas disminuyen el edema agudo de pulmón, disminuyendo la injuria pulmonar, siendo la probable causa de la reducción de la mortalidad, esto podría ser la causa de los hallazgos encontrados (25).

Por otro lado, existen estudios como el de Singh, et al. que concluyen que en sujetos con SDRA, los B₂ agonistas no resultan beneficiosos para mejorar la supervivencia; sin embargo, estos estudios analizan el uso de b₂

agonistas intravenosos e inhaladores como albuterol, a diferencia de nuestro estudio donde se reclutaron a pacientes que recibieron salbutamol en presentación como inhalador y se administró con un dispositivo MDI en pacientes intubados en ventilación mecánica; otro de los factores a considerar es el nuevo contexto y fisiopatología de SARS-CoV-2, para el cual se exploraron diversas herramientas terapéuticas posibles con el fin mejorar la sobrevida de estos pacientes (28).

V. CONCLUSIONES

El presente estudio llegó a las siguientes conclusiones:

- ▶ Es probable que exista una reducción de la mortalidad en pacientes con SARS-CoV-2 en Ventilación Mecánica con el uso de B2 agonistas inhalados.
- ▶ El uso de B2 agonistas aumenta los días con ventilación mecánica en pacientes SARS-CoV-2.
- ▶ Existe una mejoría clínica con el uso de B2 agonistas en pacientes con SARS-CoV-2 en ventilación mecánica.

VI. RECOMENDACIONES

Se recomienda realizar estudios a gran escala y multicéntricos para abordar una mayor población, tales como ensayos clínicos que empleen inhaladores B2 agonistas como salbutamol y salbuterol por MDI en pacientes con síndrome de distres respiratorio agudo en ventilación mecánica.

VII.LIMITACIONES DEL ESTUDIO

En el presente estudio se encontraron las siguientes limitaciones, en primer lugar, los datos se obtuvieron de un solo centro de referencia, lo que proporcionó una muestra reducida. En segundo lugar se obtuvo dificultad al acceso de la recolección de la información al ser un área restringida durante la pandemia, así mismo, esta circunstancia no permitió recolectar suficiente muestra. En tercer lugar no se pudo completar el seguimiento de las variables fisiológicas del ventilador mecánico debido a la poca ayuda en el personal de salud externo para el monitoreo y seguimiento de los parámetros del ventilador mecánico en los pacientes del estudio. Finalmente, al ser un estudio prospectivo y de seguimiento a pacientes con SARS-CoV-2 hospitalizados en áreas críticas se tuvo dificultad en el llenado del instrumento de recolección de datos durante la ejecución del estudio.

VIII. 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 Sabatini F, Silvestri M, Sale R, Serpero L, di Blasi P, Rossi GA. Cytokine release and adhesion molecule expression by stimulated human bronchial epithelial cells are downregulated by salmeterol. *Respir Med* 2003;97:1052-60
- 3 Barnes PJ. Scientific rationale for inhaled combination therapy with long-acting beta-agonists and corticosteroids. *Eur Respir J* 2002;19:182-91
- 4 Li X, Ward C, Thien F, Bish R, Bamford T, Bao X, et al. An antiinflammatory effect of salmeterol, a long-acting beta2 agonist, assessed in airway biopsies and bronchoalveolar lavage in athma. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160:1493-9
- 5 Jeffery PK, Venge P, Gizycki MJ, Egerod I, Dahl R, Faurschou P. Effects of salmeterol on mucosal inflammation in asthma: a placebo-controlled sudy. *Eur Respir J* 2002;20: 1378-85
- 6 Manocha S, Gordon AC, Salehifar E, Groshaus H, Walley KR, Russell JA. Inhaled beta-2 agonist salbutamol and acute lung injury: an association with improvement in acute lung injury. *Crit Care*. 2006 Feb;10(1):R12. doi: 10.1186/cc3971. PMID: 16420663; PMCID: PMC1550825
- 7 Mouloudi E, Prinianakis G, Kondili E, Georgopoulos D. Bronchodilator delivery by metered-dose inhaler in mechanically ventilated COPD patients: influence of flow pattern. *Eur Respir J*. 2000 Aug;16(2):263-8. doi: 10.1034/j.1399-3003.2000.16b13.x. PMID: 10968501
- 8 Mouloudi E, Prinianakis G, Kondili E, Georgopoulos D. Effect of inspiratory flow rate on b2 agonist induced bronchodilation in

-
- mechanical ventilated COPD. *Intensive Care Med.* 2000. doi: 10.1007/s00134000714
- 9 Malliotakis P, Mouloudi E, Prinianakis G, Kondili E, Georgopoulos D. Influence of respiratory efforts on β_2 -agonist induced bronchodilation in mechanically ventilated COPD patients: a prospective clinical study. *Respir Med.* 2007 Feb;101(2):300-7. doi: 10.1016/j.rmed.2006.05.002. Epub 2006 Jun 13. PMID: 16774821
 - 10 Licker M, Tschopp JM, Robert J, Frey JG, Diaper J, Ellenberger C. Aerosolized salbutamol accelerates the resolution of pulmonary edema after lung resection. *Chest.* 2008 Apr;133(4):845-52. doi: 10.1378/chest.07-1710. Epub 2007 Nov 7. PMID: 17989152
 - 11 Ware LB, Matthay MA. Alveolar fluid clearance is impaired in the majority of patients with acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001 May;163(6):1376-83. doi: 10.1164/ajrccm.163.6.2004035. PMID: 11371404
 - 12 Moriña P, Herrera M, Venegas J, Mora D, Rodríguez M, Pino E. Effects of nebulized salbutamol on respiratory mechanics in adult respiratory distress syndrome. *Intensive Care Med.* 1997 Jan;23(1):58-64. doi: 10.1007/s001340050291. PMID: 9037641
 - 13 Bassford CR, Thickett DR, Perkins GD. The rise and fall of β -agonists in the treatment of ARDS. *Crit Care.* 2012 Dec 12;16(2):208. doi: 10.1186/cc11221. PMID: 22429604; PMCID: PMC3681353
 - 14 National Heart, Lung, and Blood Institute Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS) Clinical Trials Network, Matthay MA, Brower RG, Carson S, Douglas IS, Eisner M, Hite D, Holets S, Kallet RH, Liu KD, MacIntyre N, Moss M, Schoenfeld D, Steingrub J, Thompson BT. Randomized, placebo-controlled clinical trial of an aerosolized β_2 -agonist for treatment of acute lung injury. *Am J Respir Crit Care Med.* 2011 Sep 1;184(5):561-8. doi: 10.1164/rccm.201012-2090OC. PMID: 21562125; PMCID: PMC3175548

-
- 15 Dhand R. Bronchodilator therapy in mechanically ventilated patients: patient selection and clinical outcomes. *Respir Care*. 2007 Feb;52(2):152-3. PMID: 17261201
 - 16 Ribas CD. Mortalidad por betaagonistas o el riesgo de la inferencia [Mortality and beta-agonists, or the risk of statistical inference]. *Arch Bronconeumol*. 2007 Jul;43(7):355-7. Spanish. doi: 10.1016/s1579-2129(07)60085-8. PMID: 17663886
 - 17 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
 - 18 Checklists - STROBE n.d. <https://www.strobe-statement.org/checklists/> (accessed March 23, 2022)
 - 19 ICMJE | Recommendations | Preparing a Manuscript for Submission to a Medical Journal. <http://www.icmje.org/recommendations/browse/manuscript-preparation/preparing-for-submission.html> (accessed March 23, 2022)
 - 20 MK Fouad, MH Mohamed, MAM Ammar, AAAS Ahmad, El papel de los corticosteroides inhalados y el agonista B2 en la prevención del SDRA en pacientes de alto riesgo ingresados en la UCI, *QJM: An International Journal of Medicine* , Volumen 113, Suplemento de edición_1, marzo de 2020, hcaa039 .072
 - 21 Cao B, Wang Y, Wen D, Liu W, et al. A Trial of Lopinavir–Ritonavir in Adults Hospitalized with Severe Covid-19. *N Engl J Med* 2020; 382:1787-1799 DOI: 10.1056/NEJMoa2001282
 - 22 International Ethical Guidelines for Health-related Research Involving Humans, Fourth Edition. Geneva. Council for International Organizations of Medical Sciences (CIOMS); 2016. <https://cioms.ch/wp-content/uploads/2017/01/WEB-CIOMS-EthicalGuidelines.pdf>

-
- 23 Sharma, Sandeep, et al. "Asthma Medications." StatPearls, StatPearls Publishing, 14 August 2021
 - 24 Bailar JC, Mosteller F. Guidelines for statistical reporting in articles for medical journals. Amplifications and explanations. *Annals of Internal Medicine* 1988;108:266–73. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-108-2-266>
 - 25 McAuley DF, Frank JA, Fang X, Matthay MA. Clinically relevant concentrations of beta2-adrenergic agonists stimulate maximal cyclic adenosine monophosphate-dependent airspace fluid clearance and decrease pulmonary edema in experimental acid-induced lung injury. *Crit Care Med.* 2004 Jul;32(7):1470-6. doi: 10.1097/01.ccm.0000129489.34416.0e. PMID: 15241090
 - 26 Singh B, Tiwari AK, Singh K, Singh SK, Ahmed A, Erwin PJ, Franco PM. β 2 agonist for the treatment of acute lung injury: a systematic review and meta-analysis. *Respir Care.* 2014 Feb;59(2):288-96. doi: 10.4187/respcare.02571. Epub 2013 Jun 18. PMID: 23777655
 - 27 Weber A, Chau A, Egeblad M, et al. Nebulized in-line endotracheal dornase alfa and albuterol administered to mechanically ventilated COVID-19 patients: a case series. *Mol Med.* 2020;26(1):91
 - 28 Cortjens B, de Boer O, de Jong R, et al. Neutrophil extracellular traps cause airway obstruction during respiratory syncytial virus disease. *J Pathol.* 2016;238(3):401-411
 - 29 Cortjens B, de Jong R, Bonsing J, van Woensel J, Antonis A, Bem R. Local dornase alfa treatment reduces NET induced airway obstruction during severe RSV infection. *Thorax.* 2018;73(6):578-580
 - 30 Zuo Y, Yalavarthi S, Shi H, et al. Neutrophil extracellular traps in COVID-19. *JCI Insight.* 2020;5(11):e138999
 - 31 Koppurapu V, Puliaiev M, Doerschug K, Schmidt G. Ventilated Patients With COVID-19 Show Airflow Obstruction. *Journal of Intensive Care Medicine.* 2021;36(6):696-703. DOI:10.1177/08850666211000601

-
- 32 Marino F, Scanzano A, Pulze L, Pinoli M, Rasini E, Luini A, et al. beta2-Adrenoceptors inhibit neutrophil extracellular traps in human polymorphonuclear leukocytes. *J Leukoc Biol.* 2018;104(3):603–14
 - 33 Sanabria F, Castro S, Antolinez J, Gómez R, Bonilla J, Arias A. Use of aerosol therapy in patients under mechanical ventilation in the ICU. *World Journal of Advanced Research and Reviews*, 2022, 13(03), 507–512

IX. ANEXOS

Anexo 1: Ficha de Recolección de Datos.

Número de historia clínica: _____

Edad: _____

Sexo: _____

SOFA: puntaje _____

Parámetros en Ventilación Mecánica:

PEEP:..... Res VA:.....

Días con VM: _____

B2 agonista administrado por MDI : Sí _____ No _____

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

Puntaje a los 7 días:

Puntaje a los 14 días:

Puntaje a los 21 días:

Puntaje a los 28 días:

Tiempo de estancia hospitalaria: _____

Mortalidad a los 28 días: _____

Anexo 2: Resolución de Aprobación de Proyecto de Tesis



RESOLUCIÓN DE DECANATO N° 0007-2022-D-EPG-UPAO

Trujillo, 07 de enero del 2022

VISTO, la documentación presentada por el **Ms. LUIS MIGUEL COAGUILA CUSICANQUI**, del DOCTORADO EN INVESTIGACIÓN CLÍNICA Y TRASLACIONAL, sobre REGISTRO DE PROYECTO DE TESIS, demás documentos anexos, y;

CONSIDERANDO:

- 1°) Que, el **Ms. LUIS MIGUEL COAGUILA CUSICANQUI**, del DOCTORADO EN INVESTIGACIÓN CLÍNICA Y TRASLACIONAL, ha solicitado el registro del proyecto de tesis "B2 AGONISTAS INHALADOS ASOCIADO A MORTALIDAD A LOS 28 DIAS EN PACIENTES CON SARS COV2 EN VENTILACION MECANICA", adjuntando informe inicial del docente asesor **Dr. Víctor Hugo Bardales Zuta**;
- 2°) Que, el Comité de Tesis de Doctorado del Área de Ciencias de la Escuela de Posgrado, ha remitido informe de revisión múltiple de proyectos de tesis N° 001-2022-CTD-CIENCIAS-EPG-UPAO, de fecha 07 de enero del 2022, en el cual los integrantes: **Dr. José Antonio Caballero Alvarado** (presidente), **Dra. Cecilia Betzaket Bardales Vásquez** (secretaria), **Dr. Marcos Jimmy Carrutero Lecca** (vocal), han recomendado la aprobación y registro del Proyecto de Tesis Doctorado, así como la inscripción del asesor previa autorización del Decanato de la Escuela de Posgrado;

Estando el Estatuto de la Universidad, al Reglamento de la Escuela de Posgrado y demás atribuciones conferidas a este despacho;

SE RESUELVE:

ARTÍCULO 1°: APROBAR, el registro del nuevo proyecto de tesis titulado: "B2 AGONISTAS INHALADOS ASOCIADO A MORTALIDAD A LOS 28 DIAS EN PACIENTES CON SARS COV2 EN VENTILACION MECANICA", presentado por el **Ms. LUIS MIGUEL COAGUILA CUSICANQUI**, del Doctorado en Investigación Clínica y Traslacional.

ARTÍCULO 2°: INSCRIBIR, como asesor de tesis al **Dr. Víctor Hugo Bardales Zuta**.

ARTÍCULO 3°: COMUNICAR la presente resolución a las autoridades académicas y administrativas pertinentes para su conocimiento.

REGÍSTRESE, COMUNÍQUESE Y ARCHÍVESE.



Dr. Roberto Heli Saldaña Milla
 Decano (e) de la Escuela de Posgrado



Ms. Eduardo Elmer Cerna Sánchez
 Secretario Académico Escuela de Posgrado

Anexo 3: Consentimiento Informado del Estudio

Consentimiento Informado

El proyecto de investigación está a cargo de: Luis Angel Coaguila Cusicanqui, médico intensivista del Hospital Regional de Lambayeque.

El presente estudio observa si los beta 2 agonistas administrados por inhalador dosis medida disminuye la mortalidad en pacientes con SARS-CoV-2 en ventilación mecánica, hospitalizados en la unidad de cuidados intensivos.

La intervención del familiar hospitalizado en el estudio es voluntaria y al firmar el presente consentimiento informado se tomarán los datos de la historia clínica los cuales serán recolectados en una base de datos. Estos datos obtenidos serán estrictamente confidenciales y anónimos, de la misma manera se declara que el participante no recibirá ningún estipendio o beneficio por su participación remarcando que dichos datos son obtenidos solo con fines académicos para ser analizados posteriormente.

Así mismo, si usted tiene alguna duda puede consultarla durante la realización del estudio de investigación y puede revocar la autorización firmada en el consentimiento informado, en cualquier momento.

Si no llegara a firmar el presente documento su familiar no entrará en el estudio y continuara con su tratamiento establecido por los médicos de la unidad de cuidados intensivos.

Al firmar el presente consentimiento informado, su familiar es incluido en el estudio y se cuidará la confidencialidad del mismo.

Se agradece 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: “B2 AGONISTAS INHALADOS ASOCIADO A MORTALIDAD A LOS 28 DIAS EN PACIENTES CON SARS-CoV-2 EN VENTILACION MECANICA” a cargo del médico intensivista del Hospital Regional de Lambayeque, Luis Angel Coaguila Cusicanqui.

Tengo conocimiento de los objetivos del presente estudio y acepto el uso de la información médica redactada en la historia clínica de mi familiar durante su hospitalización, siguiendo los acuerdos de confidencialidad del caso y entendiéndolo que en cualquier momento puedo revocar la firma del presente consentimiento informado, retirando la participación de mi familiar en el estudio.

Firma del familiar del participante

Dr. Luis A. Coaguila C.

Médico Intensivista

CMP 38042 RNE 21619

Investigador Principal