



Universidad Autónoma de Querétaro

“HIPERCAPNIA Y MORTALIDAD EN PACIENTES BAJO VENTILACIÓN MECÁNICA INVASIVA CON COVID-19 SEVERO”

Tesis

Que como parte de los requisitos
para obtener el Diploma de la

ESPECIALIDAD EN: MEDICINA CRÍTICA

Presenta:

CARLOS MENDIOLA VILLALOBOS

Dirigido por:

Med. Esp. Ernesto Tomas Deloya

La presente obra está bajo la licencia:
<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/deed.es>



CC BY-NC-ND 4.0 DEED

Atribución-NoComercial-SinDerivadas 4.0 Internacional

Usted es libre de:

Compartir — copiar y redistribuir el material en cualquier medio o formato

La licenciante no puede revocar estas libertades en tanto usted siga los términos de la licencia

Bajo los siguientes términos:



Atribución — Usted debe dar [crédito de manera adecuada](#), brindar un enlace a la licencia, e [indicar si se han realizado cambios](#). Puede hacerlo en cualquier forma razonable, pero no de forma tal que sugiera que usted o su uso tienen el apoyo de la licenciante.



NoComercial — Usted no puede hacer uso del material con [propósitos comerciales](#).



SinDerivadas — Si [remezcla, transforma o crea a partir](#) del material, no podrá distribuir el material modificado.

No hay restricciones adicionales — No puede aplicar términos legales ni [medidas tecnológicas](#) que restrinjan legalmente a otras a hacer cualquier uso permitido por la licencia.

Avisos:

No tiene que cumplir con la licencia para elementos del material en el dominio público o cuando su uso esté permitido por una [excepción o limitación](#) aplicable.

No se dan garantías. La licencia podría no darle todos los permisos que necesita para el uso que tenga previsto. Por ejemplo, otros derechos como [publicidad, privacidad, o derechos morales](#) pueden limitar la forma en que utilice el material.



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE QUERÉTARO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO



**“HIPERCAPNIA Y MORTALIDAD EN PACIENTES BAJO VENTILACIÓN MECÁNICA
INVASIVA CON COVID-19 SEVERO”**
TESIS

Que como parte de los requisitos para obtener el diploma en la especialidad en:

MEDICINA CRÍTICA

Presenta:

MU. Carlos Mendiola Villalobos

Dirigido por:

MC. Ernesto Deloya Tomas

Med. Esp. Ernesto Deloya Tomas

Presidente

Med. Esp. Orlando Rubén Perez Nieto

Secretario

Dra. Ivette Mata Maqueda

Vocal

Med. Esp. Job Heriberto Rodríguez Guillen

Suplente

Med. Esp. Nicolás Camacho Calderon

Suplente

Centro Universitario, Querétaro, Qro.

Fecha de aprobación por el Consejo Universitario 04 de Marzo de 2024. México.

HIPERCAPNIA Y MORTALIDAD EN PACIENTES BAJO VENTILACIÓN MECÁNICA INVASIVA CON COVID-19 SEVERO

1. RESUMEN

Título: Hipercapnia y mortalidad en pacientes bajo ventilación mecánica invasiva con COVID-19 severo

Antecedentes: El síndrome de distrés respiratorio agudo (SDRA) descrito por primera vez en 1967 con una mortalidad del 58% y mejor supervivencia en pacientes que se utilizó ventilación mecánica. Se ha evidenciado que la ventilación mecánica "per se" es una estrategia deletrea, sin embargo una programación protectora mejora la mortalidad en SDRA, recientemente el virus SARS COV-2 es la causa número uno de SDRA severo que requiere ventilación mecánica invasiva, la ventilación protectora limita los volúmenes tidales lo cual puede resultar en hipercapnia, aunado a la disfunción alveolar causada por el virus SARS COV-2, puede resultar en mayor hipercapnia, lo cual induce cambios a nivel sistémico que pueden resultar en peor pronóstico y mortalidad, no está bien demostrado la relación directa de la severidad de la hipercapnia y mortalidad.

Objetivo: Determinar la asociación de la hipercapnia sobre la tasa de mortalidad en pacientes con síndrome de dificultad respiratoria aguda secundaria a COVID-19.

Materiales y Métodos: Es un estudio retrospectivo, observacional, longitudinal, analítico y de casos y controles, se trabajará con un universo de 103 expedientes de pacientes con diagnósticos de COVID-19 severo ingresados a la unidad de terapia intensiva en el periodo de septiembre del 2020 a mayo del 2021.

Preceptos éticos: Los procedimientos de este estudio se apegan a las normas y principios éticos, y al Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación y considera este protocolo como investigación sin riesgo para la población de estudio.

Análisis estadístico: Se realizaro análisis univariado, análisis bivariado, cruce de variables y odds ratio, utilizando el software SPSS. Los resultados se presentarán en gráficas y tablas.

Resultados: El estudio encontró que los pacientes fallecidos tenían una edad promedio significativamente mayor que los sobrevivientes (52.3 vs. 45.1 años, $p = 0.004$). Se evaluó la severidad de la hipercapnia en 96 casos, encontrando un rango de 21 a 103 mmHg, con una mediana de 47.50 mmHg. Se observó que una $pCO_2 > 81$ mmHg se asoció significativamente con el fallecimiento (OR 5.83, $p = 0.036$). Además, se encontró una correlación inversa entre la pCO_2 y el pH esperado ($r = -0.5$, $p < 0.0001$). La obesidad se asoció significativamente con la hipercapnia (37.5%, OR 2.27, $p = 0.049$). No se encontraron asociaciones significativas entre la mortalidad y la duración de la estancia en la unidad de cuidados intensivos (UCI) o en el hospital ($p = 0.135$ y $p = 0.397$ respectivamente), los niveles de FiO_2 ($p = 0.163$), la presencia de diabetes mellitus ($p = 0.311$), o una presión de oxígeno < 55 mmHg ($p = 0.523$). Aunque los pacientes con $pCO_2 > 45$ mmHg tuvieron una estancia más prolongada en la UCI y en el hospital, estos hallazgos no alcanzaron significancia estadística ($p = 0.098$ y $p = 0.09$ respectivamente). Esto sugiere que no hay una asociación estadísticamente significativa entre estos factores y la pCO_2 elevada.

Conclusiones: El análisis realizado presento una serie de resultados que indican que varios factores, como la duración de la estancia en la UCIA y en el hospital, los niveles de oxígeno y dióxido de carbono, y la presencia de diabetes, no están fuertemente asociados con la mortalidad en los pacientes hospitalizados en la unidad de terapia intensiva con SDRA severo y COVID-19, según los valores de p proporcionados. Sin embargo, se observa que algunos de estos factores pueden tener tendencias que merecen más investigación, a pesar de no alcanzar significancia estadística en este estudio particular.

Palabras clave: *Hipercapnia, mortalidad, SDRA, SARS-COV 2, COVID 19, Ventilación mecánica invasiva.*

2. ABSTRACT

Title: Hypercapnia and Mortality in Patients Under Invasive Mechanical Ventilation with Severe COVID-19

Background: Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS), first described in 1967 with a mortality rate of 58%, showed improved survival in patients undergoing mechanical ventilation. Mechanical ventilation per se has been shown to be a detrimental strategy; however, protective ventilation strategies have improved mortality in ARDS. Recently, SARS-CoV-2 virus has become the leading cause of severe ARDS requiring invasive mechanical ventilation. Protective ventilation strategies limit tidal volumes, which may lead to hypercapnia. Coupled with alveolar dysfunction caused by SARS-CoV-2 virus, this may result in increased hypercapnia, inducing systemic changes that can lead to worse prognosis and mortality. The direct relationship between hypercapnia severity and mortality is not well established.

Objective: To determine the association of hypercapnia on mortality rate in patients with COVID-19-induced Acute Respiratory Distress Syndrome.

Materials and Methods: This is a retrospective, observational, longitudinal, analytical, case-control study involving 103 medical records of severe COVID-19 patients admitted to the intensive care unit from September 2020 to May 2021.

Ethical considerations: The procedures of this study adhere to ethical standards and principles, as well as to the Regulations of the General Health Law regarding Research, considering this protocol as research without risk to the study population.

Statistical analysis: Univariate analysis, bivariate analysis, variable crossing, and odds ratio will be performed using SPSS software. Results will be presented in graphs and tables.

Results: The study found that deceased patients had a significantly higher average age than survivors (52.3 vs. 45.1 years, $p = 0.004$). The severity of hypercapnia was evaluated in 96 cases, with a range from 21 to 103 mmHg and a median of 47.50 mmHg. A $p\text{CO}_2 > 81\text{mmHg}$ was significantly associated with mortality (OR 5.83, p

= 0.036). Additionally, an inverse correlation between pCO₂ and expected pH was found ($r = -0.5$, $p < 0.0001$). Obesity was significantly associated with hypercapnia (37.5%, OR 2.27, $p = 0.049$). No significant associations were found between mortality and length of stay in the intensive care unit (ICU) or hospital ($p = 0.135$ and $p = 0.397$ respectively), FiO₂ levels ($p = 0.163$), presence of diabetes mellitus ($p = 0.311$), or oxygen pressure < 55mmHg ($p = 0.523$). Although patients with pCO₂ > 45mmHg had longer stays in the ICU and hospital, these findings did not reach statistical significance ($p = 0.098$ and $p = 0.09$ respectively). This suggests that there is no statistically significant association between these factors and elevated pCO₂.

Conclusions: The analysis presented a series of results indicating that various factors such as length of stay in the ICU and hospital, oxygen and carbon dioxide levels, and presence of diabetes, are not strongly associated with mortality in patients hospitalized in the intensive care unit with severe ARDS and COVID-19, according to the provided p-values. However, some of these factors may exhibit trends that warrant further investigation, despite not reaching statistical significance in this particular study.

Keywords: Hypercapnia, mortality, ARDS, SARS-CoV-2, COVID-19, Invasive mechanical ventilation.

3. DEDICATORIA

"A mis queridos padres, quienes han sido mi guía, mi apoyo inquebrantable y mi inspiración a lo largo de la vida. Su amor y sacrificio han sido fundamentales para mi crecimiento y éxito. A mi querida novia, cuyo amor y compañía han llenado mi vida de alegría y felicidad. Su apoyo incondicional me da fuerzas para enfrentar cualquier desafío. A mi familia, por estar siempre presentes, por su amor incondicional y por ser mi refugio en los momentos difíciles. Sin ustedes, nada de esto sería posible. Con todo mi cariño y gratitud, les dedico este logro que también es suyo."

4. AGRADECIMIENTOS

"Agradezco sinceramente a todos aquellos que contribuyeron de manera significativa a la realización de esta tesis. En primer lugar, quiero expresar mi profunda gratitud a mis distinguidos profesores y asesores, cuya orientación experta, paciencia y apoyo fueron fundamentales en cada etapa de este proceso. Sus conocimientos y consejos han sido una inspiración para mí y han enriquecido enormemente mi aprendizaje.

También deseo extender mi sincero agradecimiento a todo el personal del Hospital General San Juan del Río, cuya colaboración y disposición fueron esenciales para concluir este proceso.

A mis estimados compañeros, quiero expresar mi reconocimiento por su constante apoyo, motivación y camaradería. Nuestra colaboración e intercambio de ideas han enriquecido mi experiencia académica y personal de manera inigualable.

Por último, pero no menos importante, quiero agradecer a mi familia y seres queridos por su amor incondicional, comprensión y aliento durante todo este tiempo. Su apoyo inquebrantable ha sido mi mayor fortaleza y motivación.

A todos ustedes, mi más profundo agradecimiento por ser parte de este viaje y por ayudarme a alcanzar este logro. Su contribución no ha pasado desapercibida y siempre será apreciada."

5. ÍNDICE

1	Resumen	3
2	Abstract	5
3	Dedicatoria	7
4	Agradecimientos	8
5	Índice	9
6	Marco teórico	
6.1	Antecedentes generales	10
7	Protocolo de investigación	17
7.1	Pregunta de investigación	17
7.2	Justificación	17
7.3	Magnitud del problema	18
7.4	Gravedad de la enfermedad	19
8	Objetivos	19
8.1	Objetivo general	19
8.2	Objetivo específico	19
9	Hipótesis	20
10	Material y métodos	20
10.1	Diseño del estudio	20
10.2	Universo	21
10.3	Muestra	21
11	Criterios de selección	21
11.1	Criterios de inclusión	21
11.2	Criterios de exclusión	21
11.3	Criterios de eliminación	21
12	Operacionalización de las variables	22
13	Selección de las fuentes, métodos, técnicas y procedimientos de recolección de la información	28
14	Definición del plan de procesamiento y procesamiento de la información	29
15	Preceptos éticos	29
16	Instrumento de recolección de datos	31
17	Análisis de los resultados	
	Resultados	32
18	Discusión	37
19	Conclusiones	38
20	Bibliografía	39
21	Anexos	45
	Hoja de recolección de datos	45
	Carta de confidencialidad para investigadores	46
	Dictamen de no inconveniente	47
	Registro de protocolo	48

6. MARCO TEÓRICO

6.1 ANTECEDENTES GENERALES

Definición

La hipercapnia se define en función al nivel de presión arterial de dióxido de carbono (PaCO_2), definiendo como hipercapnia un valor mayor a 45 mmHg en una muestra de sangre arterial, es también utilizado para la clasificación de insuficiencia respiratoria aguda, clasificada tradicionalmente como “tipo 2” o hipercapnia cuando es mayor a 45 mmHg (1,2).

Antecedentes del Síndrome de Distrés Respiratorio Agudo

El síndrome de distrés respiratorio aguda (SDRA) fue descrito por primera vez por Ashbaugh en 1967 en The Lancet, el comportamiento de 12 pacientes con insuficiencia respiratoria aguda de etiología desconocida caracterizada de no responder a métodos ordinarios de oxigenoterapia, le hicieron distinción del parecido al síndrome de membrana hialina en neonatos, en donde se sugirió un tipo de edema pulmonar, acuñaron el término de Síndrome de Distrés Respiratorio del Adulto haciendo la clara diferenciación entre el edema pulmonar cardiogénico, la mortalidad observada en estos casos fue de 58%, y una mejor supervivencia en pacientes con ventilación mecánica y presión positiva al final de la espiración (PEEP), en 1988 Murray et al. (3), expandieron la definición de SDRA y establecieron una escala para su clasificación en donde incluyeron niveles de oxigenación, PEEP, distensibilidad pulmonar y extensión de infiltrados pulmonares, en 1994 Bernard et al (4) crearon, una definición basada en tres criterios; radiografía de tórax, relación $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ y la exclusión de insuficiencia cardíaca, y fue llamado Síndrome de Distrés Respiratorio Agudo, en 2012 aparece la definición de Berlín, actualmente utilizada para la definición incluyendo siete criterios; 1) Inicio agudo en la primera semana de presentarse el disparador, 2) Infiltrados pulmonares bilaterales en radiografía de tórax o tomografía computarizada, no explicados por derrame pleural, atelectasia o nódulos pulmonares, 3) Infiltrados no explicados por insuficiencia cardíaca o sobrecarga hídrica, 4) deterioro en la oxigenación definido

por la relación PaO_2/FiO_2 . La severidad determinada por el grado de hipoxemia, secundario a la lesión endotelial a nivel alveolar por una intensa inflamación alveolar y sistémica desencadenada por otras diversas causas, como embolia de líquido amniótico, quemaduras, pancreatitis aguda, trauma mayor y cirugía. (5,6).

Síndrome de Dificultad Respiratoria Agudo y COVID-19

Los virus han sido los causantes de las mayores pandemias en la historia de la humanidad, recientemente el virus SARS COV-2 (Síndrome Respiratorio Agudo Severo COV2) causante de la COVID-19 (por sus siglas en inglés “Coronavirus disease”), causando una Neumonía atípica altamente transmisible y letal, secundario a SDRA severo.

Apareció por primera vez en Wuhan, China, en diciembre de 2019 y se propagó rápidamente por todo el mundo, causando millones de muertes hasta la actualidad, actualmente es la causa número uno de SDRA severo que requiere ventilación mecánica invasiva. (7).

Fisiología pulmonar e Hipercapnia

Una de las funciones principales del pulmón es el transporte de gases desde la atmósfera hasta el alvéolo, por medio de las vías respiratorias de conducción hasta llegar a los bronquiolos “funcionales” en donde aparecen los primeros alvéolos, en los que se realiza el intercambio gaseoso a través de la difusión de gases en la membrana alveolocapilar, para que suceda la difusión tiene que existir una adecuada ventilación y perfusión alveolar, la velocidad en la cual el aire atmosférico nuevo llega a los alvéolos se refiere a la velocidad de ventilación alveolar, en donde está influenciado por la frecuencia respiratoria y el espacio muerto. Cuando la membrana alveolo capilar no está funcional y se ve afectada la perfusión o la ventilación, hay un desequilibrio sistémico de CO_2 y oxígeno, los niveles sistémicos se alteran en respuesta a los cambios en la ventilación alveolar, en un individuo sano existen mecanismos para regular los niveles de CO_2 en sangre, mediante mecanismos de retroalimentación negativa regulados por quimiorreceptores centrales y periféricos, la hipercapnia o la hipocapnia inducida de forma

intencionada o no, al activarse estos mecanismos se modifica principalmente la velocidad de la ventilación alveolar, para barrer el CO₂ alveolar y así mantener un nivel sérico adecuado, cuando no es posible los niveles anormales de CO₂ tienen efectos sistémicos perjudiciales y además se asocia con aumento de la mortalidad en pacientes con SDRA, sin embargo no están claro en qué rangos y en qué magnitud asociados a la mortalidad en pacientes bajo ventilación mecánica protectora con SDRA y COVID 19. (8,9).

Antecedentes de la ventilación mecánica

A través de la historia de la ventilación mecánica se ha evidenciado que es una estrategia deletrea, Dreyfuss y col, inician las demostraciones de la ventilación mecánica no es inocua, muestra que la ventilación mecánica con cambios de volumen altos en animales desarrolla lesión pulmonar severa, (10). En 1980 nace el concepto de Lesión Pulmonar Inducida por Ventilación (VILI) asociado a volúmenes y presiones por encima de lo normal, especialmente en pacientes con SDRA en quienes el volumen del parénquima pulmonar por tomografía era similar al de un niño de 5 a 6 años de edad, y el resto del parénquima colapsado, lo que se denominó como “baby lung” (11), surge especial interés en el potencial de un PEEP significativo, con la finalidad de mantener un “pulmón abierto”, sin embargo, una PEEP intrínseca alta, eleva el resto de las presiones pulmonares, lo que reduce el volumen tidal y secundariamente causa hipercapnia, lo que dio a un concepto “permisivo” de hipercapnia permisiva, y aceptar la hipercapnia para reducir la distensión pulmonar, en 1990 las prácticas con volúmenes de 10 a 15mL / kg de peso de masa corporal eran comunes, hasta que Amato et al, en 1998 publicaron un ensayo en 98 pacientes, demuestran un beneficio de supervivencia significativo para la ventilación con VT de 6 ml versus 12-mL / kg de peso de masa corporal en pacientes con SDRA (12). En el estudio ARMA compararon volúmenes tidales de 6 ml contra 12 ml/kg y la limitación de la presión meseta limitada en 30cmH₂O contra 50cmH₂O, aleatorizaron 1000 pacientes y el estudio fue detenido por demostrar tempranamente el descenso significativo de la mortalidad, asociada a estrategia de volúmenes y presiones bajas (13).

Posteriormente el uso de bloqueadores neuromusculares en pacientes bajo ventilación mecánica y SDRA severo parecía reducir el consumo de oxígeno, las asincronías, y riesgo de "VILI", el argumento fue reforzado a principios del siglo XXI por la apreciación de que los fuertes esfuerzos de los pacientes podrían magnificar el riesgo de VILI al general volúmenes tidales espontáneas o asistidas y presiones transpulmonares mayores de lo que se cree y llevar a "lesión pulmonar autoinducida (SILI), en el estudio ACURASYS en el 2010 se usó cisatracurio y demuestran la asociación a la administración temprana de un agente bloqueante neuromuscular a mejoría de la supervivencia (14), luego en el estudio PROSEVA en el 2013 se utilizó BNM en paciente con PaO_2/FiO_2 menor a 150 y en posición prono, esta estrategia con mejoría en la mortalidad, reduciendo asincronías, presiones del sistema respiratorio y principalmente mejoría de la oxigenación y reducción de la lesión pulmonar inducida por el ventilador (15).

Los mecanismos de VILI cada vez están más esclarecidos, todos relacionados con el aumento de las fuerzas de estrés y strain, fenómenos de colapso y apertura repetitivos, las fuerzas de aceleración (el perfil del flujo, frecuencia respiratoria), fenómenos vasculares, otros factores integrados, por ejemplo, como lo descrito como potencia mecánica, poder intraciclo, todos estos asociados a incremento de la mortalidad en el SDRA, y de los cuales derivan las metas de protección alveolar. Los fundamentos de la ventilación mecánica protectora son prevenir, volutrauma (trauma por exceso de volumen tidal), atelectrauma (trauma por colapso y apertura alveolar repetitivo), barotrauma (por exceso de presiones alveolares), estas son formas de lesión pulmonar inducida por la ventilación (VILI), además de dañar físicamente los pulmones al inducir liberación de mediadores inflamatorios y reclutamiento de leucocitos (Biotrauma).

La estrategia de ventilación mecánica protectora limita los volúmenes tidales y las presiones de las vías respiratorias y pulmonares, ventilación mecánica protectora sinónimo de volúmenes tidales menores a 6 ml/kg/peso predicho (16, 17).

Hickling et al. informaron que durante la VM del SDRA, la limitación de la presión de las vías respiratorias a <30 cmH₂O se asoció con una menor mortalidad en pacientes con lesión pulmonar aguda (18).

Según el estudio LUNG SAFE en el 2016, el 20% de los pacientes con SDRA en el primer día tenían niveles de PaCO₂ iguales o mayores de 50 mmHg, que correlacionan con la gravedad del SDRA, y en un análisis secundario la presencia de hipercapnia en las primeras etapas de SDRA se correlacionó con una mayor tasa de mortalidad, sin embargo el análisis no fue ajustado a los niveles de pH, otro estudio más reciente Muthu y col. 2017 describen poco o ningún efecto de la hipercapnia en el SDRA, (19).

Sin embargo, la estrategia de protección pulmonar puede resultar en una presión parcial alta de CO₂ en los niveles de sangre arterial (PaCO₂), por trastorno de difusión, así como hipoventilación alveolar. Especialmente en pacientes quienes existen alteraciones en la difusión de los gases, como en el SDRA severo por COVID 19 (20).

Fisiopatología de la hipercapnia y COVID 19

La insuficiencia respiratoria hipercapnia puede ocurrir de forma aguda, insidiosa o una agudización de una hipercapnia crónica, en todas estas condiciones el común denominador es la reducción de la ventilación alveolar, para una producción constante de CO₂, generalmente un incremento en la producción se ve en los pacientes con incremento en el trabajo respiratorio, obstrucción de las vías de conducción aérea, disminución de la distensibilidad del sistema respiratorio, disminución del poder muscular especialmente en pacientes con enfermedad neuromuscular o debilidad del enfermo crítico, y fallo en el centro respiratorio en el sistema nervioso central. La hipercapnia puede resultar también por un incremento en la producción y disminución en la eliminación, así es importante señalar que la eliminación de CO₂ es directamente proporcional a la ventilación alveolar, entonces: $VA = (VT - EM) f$, donde VA: Ventilación alveolar, VT: Volumen tidal, EM: espacio

muerto y f: frecuencia respiratoria. El incremento en la producción de CO₂ también puede suceder cuando hay incremento en el trabajo respiratorio por ejemplo la fiebre, y/o debido a una mala distensibilidad pulmonar o alta resistencia en las vías respiratorias, o exceso de ingesta de carbohidratos, el CO₂ producido metabólicamente es de 150 a 200 ml/minuto en un paciente sano, y se requiere el paso de 400 a 500 ml de sangre para una buena relación ventilación perfusión y eliminación adecuada del CO₂, cuando hay una alteración en esta relación más una mayor producción metabólica de CO₂.

Cuando el Coronavirus ingresa al cuerpo humano interactúa con los receptores ACE2 y libera su ARN dentro de las células epiteliales donde se replica e infecta células adyacentes así propagándose desde los conductos nasales hasta los alvéolos, en los alveolos el virus ocasiona un defecto en la integridad vascular (aumento de la permeabilidad y fuga), lo que provoca edema intersticial y alveolar, endotelitis generalizada, secundariamente hay activación de la coagulación intravascular, isquemia tisular, lisis y muerte tisular, por otro lado reduce la actividad de ACE2 que indirectamente activa la vía de calicreína-bradicinina aumentando la permeabilidad vascular a neutrófilos activados que producen mediadores citotóxicos (IL-1 β y el FNT), incluidas especies reactivas del oxígeno, así también las células inmunitarias, citocinas inflamatorias y las moléculas vasoactivas conducen al aumento de la contractibilidad de las células endoteliales y separación de las uniones entre estas, las citocinas IL-1 β y el FNT activan glucuronidasas que degradan el glucocálix, pero también regulan a la alza la ácido hialurónico sintasa 2, que conduce a una mayor disposición de ácido hialurónico en la matriz extracelular y promueve la retención de líquidos.

En conjunto, altos niveles de citocinas intensifican la disfunción alveolar, lo que conduce a la disminución de la difusión alveolo capilar, hipoventilación alveolar, edema alveolar, disminución de la distensibilidad pulmonar y aumento de la complacencia, que condiciona insuficiencia respiratoria hipóxica e hipercapnia, generando cambios a nivel celular, inmunitario y a nivel sistémico causando daño orgánico múltiple.

Vohwinkel et al. 2011 mencionan que la hipercapnia además afecta la proliferación de células epiteliales alveolares, debido a la disfunción mitocondrial mediada por hipercapnia, como resultado de gen miR-183 inducido por hipercapnia, que regula a la baja la enzima del ciclo del ácido tricarboxílico (TCA) isocitrato deshidrogenasa-2 (IDH2) (21).

Doerr et al. 2005 demuestra que la acidosis hipercápnica afecta el resellado del epitelio alveolar de pulmones lesionados por el ventilador, a través de una activación reducida de NF- κ B. (22). La hipercapnia también parece estar asociada a una respuesta inmunitaria desregulada, inhibiendo selectivamente las expresiones de IL-6 y FNT, disminuyendo la fagocitosis en macrófagos alveolares modulando la inmunidad innata y la defensa del huésped a través de mecanismos independientes o dependientes del pH (23,24).

Cambios sistémicos secundarios a hipercapnia

Otros cambios descritos en procedimientos quirúrgicos Kuzkov y col. 2016, mencionan como la hipercapnia permisiva y la acidosis asociada redujeron los niveles de lactato, pero no tuvieron ningún efecto adicional ni mencionan otros daños (25).

El ensayo PHARLAP (Permissive Hypercapnia Alveolar Recruitment and Low Airway Pressure) implementó una estrategia de ventilación mecánica de volumen tidal bajo (volumen tidal: 4–6 ml kg y pH > 7,15) en comparación con una estrategia de ventilación mecánica de control (volumen tidal: 6 ml kg) para el tratamiento del SDRA, la estrategia del ventilador PHARLAP se asoció con un aumento de los efectos adversos en el sistema cardiovascular especialmente secundarios a acidosis hipercápnica (26,27).

Clasificación:

La hipercapnia se puede clasificar por su magnitud de acuerdo a los niveles de PaCo₂, en los siguientes grados;

Grado 1: 51 mmHg a 60 mmHg,
Grado 2: 61 mmHg a 70 mmHg,
Grado 3: 71 mmHg a 80 mmHg,
Grado 4: 81 mmHg a 90 mmHg
Grado 5: 91 mmHg a 100 mmHg
Grado 6: 101 mmHg o más

7. PROTOCOLO DE INVESTIGACIÓN

7.1 Pregunta de investigación

¿Existe una asociación entre la hipercapnia en pacientes con COVID 19 severo bajo ventilación mecánica y la mortalidad?

7.2 Justificación

La falla respiratoria aguda por su fisiopatología convencionalmente se clasifica como hipoxémica o hipercapnia, ya que en el sistema respiratorio es en donde se realiza el intercambio de gases sanguíneos, oxígeno por dióxido de carbono, y de acuerdo al trastorno predominante tradicionalmente ha sido la clasificación, en el SDRA por COVID se ha clasificado su severidad por el índice de PaO_2/FiO_2 tomando en cuenta principalmente la hipoxemia, en el SDRA uno de los pilares para el manejo es la ventilación mecánica “protectora” y el objetivo principal es mantener la oxigenación, caracterizado por volúmenes tidales bajos y limitación de las presiones excesivas en el sistema respiratorio y los daños secundarios, colateralmente puede ocurrir una disminución de la ventilación alveolar e hipercapnia, a principios de la década de 1990 se propuso el concepto de hipercapnia permisiva para pacientes con lesión pulmonar aguda, incluso se sugirió la hipercapnia terapéutica, sin embargo en estudios más recientes se ha informado los efectos nocivos (28-30).

Nin y colaboradores examinaron si la hipercapnia tiene un impacto en la mortalidad en pacientes con SDRA moderado o grave, sugieren que la hipercapnia no puede

considerarse como un factor de apoyo o terapéutico en el SDRA, sino más bien como una consecuencia perjudicial de la estrategia respiratoria que debe limitarse, el impacto de la hipercapnia no se ha dilucidado claramente, y en pacientes con SDRA y COVID-19 existe poca evidencia reciente en donde se informa su impacto y asociación con la mortalidad, lo cual contribuye para generar antecedentes en la investigación de este tópico.

Esté presente estudio se justifica por tratarse de información nueva y útil en la toma de decisiones y realización de estudios posteriores, tiene impacto en el pronóstico de pacientes bajo ventilación mecánica y SDRA severo por COVID 19 (31).

7.3 Magnitud del problema

La evidencia reciente sugiere que la hipercapnia aguda podría tener efectos fisiológicos y clínicos dañinos en pacientes con ARDS, especialmente no está bien establecida la asociación sobre la mortalidad en pacientes que presentan hipercapnia independientemente de la ventilación mecánica protectora.

El hecho que la hipercapnia sea impulsada específicamente por la reducción del volumen tidal en la ventilación mecánica o que sea más bien el resultado de la gravedad del SDRA, el objetivo principal es determinar la asociación entre la hipercapnia aguda y la mortalidad en pacientes adultos ventilados mecánicamente por SDRA severo por COVID 19.

Un estudio que utilizó múltiples fuentes de datos, incluidas bases de datos sobre recuentos de casos, muertes relacionadas con COVID-19 y seroprevalencia, estimó que, para noviembre de 2021, más de 3 mil millones de personas, o el 44 % de la población mundial, se habían infectado con el SARS-CoV -2 al menos una vez (32).

En el continente americano las cifras reportadas hasta agosto del 2022, 175 701 207 nuevos casos notificados, 2 819 798 muertes, en México hasta la semana epidemiológica número 52 del 2022 se han registrado 287,441,128 casos acumulados de COVID-19, lo que representa 3,702.18 casos por cada 100,000 habitantes a nivel mundial. La tasa de letalidad (T.L.) global calculada es de 1.89%;

por región, América y África son las regiones con la más alta T.L. de 2.31% y 2.15%, respectivamente.

7.4 Gravedad de la enfermedad

La epidemiología reportada en la infección por SARS-COV 2 y sus variantes, tasas de mortalidad se mantienen entre el 34,9% y el 40%, según la gravedad, la incidencia de SDRA oscila entre el 51,3 % y el 78,5 %, la mortalidad de SDRA severo oscila entre 50% a 60%, las tasas de muerte hospitalaria 1 % a 4,5 %, las tasas de ingreso en la unidad de cuidados intensivos 4 % a 21 % y la duración de la estancia 4 a 8,8 días, la edad promedio 39 años.

7.5 Factibilidad

Se cuento con los recursos necesarios y la capacidad para gestionarlos para llevar a cabo el protocolo de estudio, ya que solo se necesitaron los expedientes clínicos de los pacientes hospitalizados en la unidad de cuidados intensivos del Hospital General San Juan del Río en el periodo de septiembre del 2020 a mayo del 2021 (33-35).

8. Objetivos

8.1 Objetivo General

- Determinar la asociación de la hipercapnia sobre la tasa de mortalidad en pacientes con síndrome de dificultad respiratoria aguda secundaria a COVID-19.

8.2 Objetivos específicos

- Describir a los pacientes en estudio con diagnóstico de SDRA severo en la unidad de cuidados intensivos adultos.
- Determinar las comorbilidades en pacientes que desarrollaron hipercapnia.
- Describir el perfil gasométrico en los pacientes con SDRA severo en la Unidad de cuidados intensivos adultos.
- Describir el grado de severidad de la hipercapnia.

- Describir los efectos de la PaCO₂ sobre la duración de la estancia en la UCI, la duración de la estancia en el hospital y las complicaciones durante el transcurso de la ventilación mecánica.
- Describir las complicaciones de los pacientes estudiados

9. Hipótesis

Los pacientes que presentan mayor hipercapnia y ventilación mecánica invasiva en SDRA por COVID-19 severo tienen mayor mortalidad.

10. MATERIAL Y MÉTODOS

10.1 Diseño del estudio

Retrospectivo: Porque se retrocede en el tiempo para la recolección de datos, en el momento del inicio del estudio ya se encuentra presente la variable a analizar y es comparada en grupos con características similares en un periodo determinado de tiempo.

Observacional. Porque el investigador presencié los fenómenos sin intervenir intencionalmente en las variables.

Longitudinal. Porque la medición de las variables se realizó más de una vez dando seguimiento a los cambios que se presentaron tras la ocurrencia del fenómeno.

Analítico: Porque se redactaron de manera ordenada los fenómenos derivados de las observaciones recogidas durante la investigación describiendo las inferencias de las relaciones de una causa sobre un efecto determinado.

Estudio de casos y controles: ya que seleccionarán dos grupos y se compararon en función a quienes tienen hipercapnia al ingreso a la UCI y quienes no.

10.2 Universo

Expedientes de pacientes con diagnóstico de síndrome de dificultad respiratoria aguda severa secundaria a COVID-19 y que requirieron ventilación mecánica, hospitalizados en la Unidad de Cuidados Intensivos respiratorios del Hospital General de San Juan del Río, del periodo de septiembre del 2020 a mayo del 2021

10.3 Muestra

Se trabajaron con el universo de expedientes que corresponde a 103.

11. CRITERIOS DE SELECCIÓN

11.1 Criterios de inclusión

- Expedientes de pacientes hospitalizados con diagnóstico de síndrome de dificultad respiratoria aguda severa secundaria a COVID-19 en la unidad de cuidados intensivos adultos del Hospital General San Juan del RÍO en el periodo de septiembre del 2020 a mayo del 2021.
- Registro completo de gasometrías en el expediente clínico.
- Registro de programación del ventilador mecánico completo.

11.2 Criterios de exclusión

Expedientes de pacientes no localizados en el periodo de recolección de información

11.3 Criterios de eliminación.

Expedientes de pacientes con insuficiencia respiratoria aguda secundaria a un diagnóstico diferente a SDRA severo por COVID 19.

Expedientes de los pacientes con información incompleta para el correcto llenado de la hoja de recolección de datos.

12. OPERACIONALIZACIÓN DE LAS VARIABLES

Variable	Definición conceptual	Definición operacional	Tipo de variable	Escala de medición	Fuente
Edad	Tiempo transcurrido desde el nacimiento en años	Edad en años registrada en el expediente clínico al momento del ingreso	Cuantitativa discreta	16-25 26-35 36-45 46-55 56-65 66-75 76 o más.	Nota de ingreso a la UCI
Sexo	Conjunto de caracteres que diferencian al hombre de la mujer, que hacen referencia al género	Se tomará el sexo como Masculino o Femenino, registrado en el expediente clínico	Cualitativa Nominal	1-Femenino 2-Masculino	Nota de ingreso a la UCI
COVID 19	Es una enfermedad causada por el coronavirus conocido como SARS-CoV-2.	Positivo o negativo	Cualitativa Nominal	1. Positivo 2. Negativo	Nota de ingreso a la UCI
Síndrome de distrés respiratorio agudo	Es una insuficiencia respiratoria aguda grave potencialmente mortal, caracterizada por un edema pulmonar no	Se tomará de la nota de ingreso a UCI quienes cumplan con los criterios de la definición de Berlín, respecto a la PaO ₂ /FiO ₂ en la primera	Cualitativa Nominal	1. Positivo 2. Negativo	Nota de ingreso a UCI.

	cardiogénico y daño alveolar difuso, los cuales condicionan una pobre oxigenación en el paciente con un índice de paO_2/FiO_2 $paCO_2$ menor a 300.	gasometría al ingreso a la UCI clasificándose como positivo o negativo.			
Complicación	Agravamiento de una enfermedad o de un procedimiento médico con una patología intercurrente, que aparece espontáneamente con una relación causal más o menos directa con el diagnóstico o el tratamiento aplicado.	Nueva presentación de cualquiera de los siguientes diagnósticos posterior al ingreso: Lesión Renal Aguda Choque séptico Sobre infección bacteriana Desequilibrio electrolítico Desequilibrio acido base Neumonía asociada a ventilador Diarrea por Clostridioides Miopatía Úlceras por presión	Cualitativa Nominal	Categorico: Lesión Renal Aguda Choque séptico Sobre infección bacteriana Desequilibrio electrolítico Desequilibrio acido base Neumonía asociada a ventilador Diarrea por Clostridiosis Miopatía Úlceras por presión	Notas de evolución del expediente.

paO ₂	Nivel de presión parcial de las partículas de oxígeno disueltas en la sangre arterial y expresadas en mmHg	Valor de presión arterial de oxígeno medido en primera gasometría arterial registrada en expediente clínico.	Cuantitativa Numérica	De razón (30 mmHg o más)	Notas de evolución del expediente y reporte impreso de gasometría.
FiO ₂	Es la concentración o proporción de oxígeno en el volumen de aire que se mide.	Es el valor de concentración de oxígeno programado en el ventilador mecánico y registrado en el expediente clínico.	Cuantitativa Numérica	De razón: (21 mmHg a 30 mmHg, 31 mmHg a 40 mmHg, 41 mmHg a 50 mmHg, 51 mmHg a 60 mmHg, 61mmHg a 70 mmHg, 71 mmHg a 80 mmHg, 81 mmHg a 90 mmHg o 91 mmHg a 100 mmHg, o 101mmHg o más)	Notas de evolución del expediente clínico.
paO ₂ /FiO ₂	Es el valor obtenido al dividir el nivel de presión arterial de oxígeno entre la concentración	Es el valor obtenido al dividir el nivel de paO ₂ entre FiO ₂ de la primera gasometría	Cuantitativa Numérica	- 300mmHg a 201 mmHg - 200 mmHg a 101 mmHg - 100 mmHg o menos)	

	de oxígeno que se ofrece al paciente.	arterial registrada e impresa en el expediente clínico.			
PaCO ₂	Nivel de presión parcial de las partículas de dióxido de carbono disueltas en la sangre arterial y expresadas en mmHg	Valor de presión arterial de dióxido de carbono medido en gasometría arterial y registrado en el expediente clínico.	Cuantitativa Numérica	De 20 mmHg o más.	Notas de evolución del expediente y reporte impreso de gasometría.
Hipercapnia	Nivel de presión parcial de las partículas de dióxido de carbono disueltas en la sangre arterial mayor a 65 mmHg	Nivel de presión de dióxido de carbono mayor a 65 mmHg obtenido en la gasometría arterial	Cuantitativa Nominal	1. Positivo 2. Negativo	Notas de evolución del expediente y reporte impreso de gasometría.
Comorbilidades	La presencia de uno o más trastornos o enfermedades asociadas a enfermedad primaria o trastorno primario.	El antecedente personal patológico del paciente de uno de los siguientes; tabaquismo, alcoholismo, diabetes mellitus,	Cualitativa categórica	Tabaquismo Alcoholismo Diabetes mellitus Hipertensión arterial sistémica Asma Cardiopatía	Historia clínica o nota de ingreso del expediente clínico.

		hipertensión arterial sistémica, asma, cardiopatía isquémica, hipotiroidismo, sobrepeso y obesidad.		isquémica Hipotiroidismo Sobrepeso Obesidad	
Días de hospitalización	Periodo de tiempo que transcurre desde el ingreso al hospital hasta su egreso.	Periodo de tiempo registrado en el expediente clínico desde el ingreso al hospital hasta su alta por cualquier desenlace	Cuantitativa Nominal	De 1 a 100 días	Nota de ingreso y nota de egreso en el expediente clínico
Días de UCI	Periodo de tiempo que transcurre desde el ingreso a la unidad de terapia intensiva adultos hasta su egreso.	Periodo de tiempo registrado en el expediente clínico desde el ingreso a la unidad de cuidados intensivos hasta su alta de esta.	Cuantitativa Nominal	De 1 a 100 días	
Días de ventilación mecánica	Periodo de tiempo que transcurre desde la colocación de tubo endotraqueal	Periodo de tiempo registrado en el expediente clínico desde la fecha de intubación	Cuantitativa Nominal	De 1 a 100 días.	

	hasta su retiro.	orotraqueal hasta el retiro del ventilador mecánico)			
Volumen tidal	Es el volumen de aire programado en el ventilador mecánico en una modalidad controlada por volumen calculado entre 4 a 8 ml por kilogramo de peso predicho del paciente.	Volumen tidal registrado en la nota de ingreso.	Cualitativa Nominal	1-Positivo 2-Negativo	Nota de ingreso en el expediente clínico.
Presión pico	Es la presión máxima alcanzada en la curva de presión del ventilador mecánico programada en una modalidad controlada, expresada en cmH ₂ O.	Es la presión inspiratoria máxima que reporta el ventilador mecánico y registrada en la nota de ingreso del expediente clínico.	Cuantitativa Nominal	- 30 a 35 cmH ₂ O -36 a 40 cmH ₂ O -40 a 49 cmH ₂ O -50 cmH ₂ O o más	
Presión meseta	Es la presión alcanzada tras una pausa al final de la inspiración en la curva de presión del tiempo en el	Es la presión máxima registrada en la nota de ingreso del expediente clínico.	Cuantitativa Nominal	10 o más.	Nota de ingreso en el expediente clínico.

	ventilador mecánico programado en una modalidad controlada, expresado en cmH ₂ O.				
Desenlace	Un evento clínico, médico, quirúrgico o de cualquier índole, que busca medir la efectividad del tratamiento médico o el efecto de la enfermedad	Motivo de egreso registrado en la nota de egreso; defunción, alta a piso, alta a domicilio	Cualitativa Nominal	1- Defunción, 2- Alta piso, 3- Alta a domicilio	Nota de egreso en el expediente clínico.

13. SELECCIÓN DE LAS FUENTES, MÉTODOS, TÉCNICAS Y

PROCEDIMIENTOS DE RECOLECCIÓN DE LA INFORMACIÓN

Para iniciar el procedimiento se procedió a la recolección de los expedientes de pacientes hospitalizados en la Unidad de Cuidados Intensivos adultos con diagnóstico de Síndrome de distrés respiratorio severo secundario a COVID-19. Se realizó una base de datos que contenía los datos de las características generales de los pacientes como, sexo, edad, comorbilidades, peso, talla, días de estancia en el hospital y en UCIA, valores de gases en sangre arterial, características de la programación en la ventilación mecánica, y así como las complicaciones y el desenlace.

Posteriormente a su redacción y diseño, el presente proyecto de investigación se sometió a evaluación por parte del comité de investigación local, una vez aprobado

se identificaron todas las unidades de observación disponibles para el presente trabajo de investigación, se delimitó la búsqueda de estas a aquellos que cumplieron los criterios de inclusión y exclusión previamente definidos para brindar mayor categorización a los resultados obtenidos.

Se realizó la recolección final de los datos observados en el periodo de septiembre del 2020 a mayo del 2021 y fueron integrados a una base de datos estadística electrónica, realizando análisis de los datos y emitiendo las conclusiones de la presente investigación.

14. DEFINICIÓN DEL PLAN DE PROCESAMIENTO Y PROCESAMIENTO DE LA INFORMACIÓN

Fueron capturados los resultados recabados de las unidades de observación de una hoja de recolección electrónica (hoja de cálculo de Excel de Microsoft Office 2019 para Windows para desarrollar una base de datos suficiente y precisa para efectuar una vez concluido el análisis estadístico utilizando la paquetería de IBM SPSS Statistics 24 en español.

15. PRECEPTOS ÉTICOS

Los procedimientos de este estudio se apegan a las normas éticas, al Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación y considera este protocolo como investigación con riesgo mínimo para la población de estudio y se llevó a cabo en plena conformidad con los siguientes principios de la “Declaración de Helsinki” (y sus enmiendas en Fortaleza, Brasil de 2013) donde el investigador garantiza que:

Se respetan cabalmente los principios contenidos en el Código de Nuremberg, y el Informe Belmont. El estudio se llevará a cabo después de obtener autorización del comité de ética e investigación hospitalaria. El presente estudio se llevará a cabo a partir de su aprobación tras la revisión y autorización por parte del Comité Local de Investigación y el Comité de Ética en Investigación en Salud. En cuanto

a los principios éticos básicos se compromete a cumplir con los 4 siendo estos el respeto por las personas, beneficencia, no maleficencia y justicia.

Según el Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación como base de la fundamentación de los aspectos éticos del presente estudio, consideramos los siguientes artículos: Título segundo. Capítulo I:

Artículo 13.- En toda investigación en la que el ser humano sea sujeto de estudio, deberá prevalecer el criterio del respeto a su dignidad y la protección de sus derechos y bienestar.

Artículo 17, Fracción 1, para efectos de esta investigación se considera;

I. Investigación sin riesgo: Son estudios que emplean técnicas y métodos de investigación documental retrospectivos y aquéllos en los que no se realiza ninguna intervención o modificación intencionada en las variables fisiológicas, psicológicas y sociales de los individuos que participan en el estudio, entre los que se consideran: cuestionarios, entrevistas, revisión de expedientes clínicos y otros, en los que no se le identifique ni se traten aspectos sensitivos de su conducta, por lo que no se requiere carta de consentimiento informado ya que la información para la investigación se extraerá de expedientes clínicos.

Finalmente para describir lo de población en situación de vulnerabilidad: La muestra pertenece a población en situación de vulnerabilidad por incluir adultos mayores de 60 a menores de 90 años y de acuerdo con la Guía nacional para la integración y el funcionamiento de los Comités de Ética en Investigación de la Comisión Nacional de Bioética con su última actualización en el 2018 se establece que “La vulnerabilidad puede definirse como la presencia de ciertas situaciones en las que individuos y/o grupos se encuentran disminuidos en su autonomía debido a la imposición de estructuras sociales, políticas y/o económicas que los excluyen del acceso a mecanismos e instancias decisivas para su calidad de vida.

Tradicionalmente se ha reconocido vulnerabilidad en la condición de ser menor de edad, mujer, persona con discapacidad, adulto mayor, padecer alguna enfermedad mental, ser inmigrante, analfabeta, pertenecer a minorías étnicas o raciales, desempleado, no tener hogar o estar recluso. Sin embargo, un individuo o grupo nunca será vulnerable per se, por lo que es preferible hablar de situación de vulnerabilidad debido a que una de las características de ésta es su condición dinámica y relacional, depende de un espacio y tiempo definidos.

En el caso de población vulnerable (por ejemplo, adultos mayores o pacientes críticos enfermos) consideramos que no se viola la situación de vulnerabilidad ya que es un estudio retrospectivo en donde la información se extraerá de expedientes clínicos.

Se explicó que si bien los beneficios directos para el paciente de forma inmediata pudieran no existir, los resultados de este estudio brindaron información relevante y se incrementó el conocimiento científico sobre el tema de investigación.

Este protocolo guardará la confidencialidad de las personas. Todos los autores firmaron una carta de confidencialidad sobre el protocolo y sus resultados de manera que garantice reducir al mínimo el impacto del estudio sobre su integridad física y mental y su personalidad de las personas que participaron en el estudio

La publicación de los resultados de esta investigación preservará la exactitud de los resultados obtenidos.

16. INSTRUMENTO DE RECOLECCIÓN DE DATOS

Anexo 1.

	A	B	C	D	E	F	G	H	I	J	K	L	M	N	O	P	Q	R	S	T	U	V	W	X	Y
1	Identificación	Sexo	Edad	HSS	DM2	Sobrepeso	Obesidad	Alcoholismo	Tabaquismo	Asma	Cardiopatía isquémica	Hipertensión	Complicaciones	Días de hospitalización	Días ICU	P _a	PCO ₂	PO ₂	HCO ₃ ⁻	FiO ₂	VT	OP	PP	PP	Desfibrilación
2																									
3																									
4																									
5																									
6																									
7																									
8																									
9																									
10																									
11																									
12																									
13																									
14																									
15																									
16																									
17																									
18																									
19																									
20																									
21																									
22																									
23																									
24																									
25																									
26																									
27																									
28																									
29																									
30																									
31																									
32																									

17. ANÁLISIS DE RESULTADOS

Se realizó análisis univariado de 96 expedientes de pacientes que ingresaron a la Unidad de Cuidados Intensivos en el Hospital General San Juan del Río, con diagnóstico de Síndrome de Distrés Respiratorio Agudo secundario a COVID-19 grave, que requirieron intubación orotraqueal y ventilación mecánica.

Se describieron las características generales de los pacientes incluidos, las cuales se encuentran en la **Tabla 1** a continuación.

Tabla 1. Características generales de los pacientes con síndrome de dificultad respiratoria aguda severa secundaria a COVID-19.

	Media (n=96)	Porcentaje	Desviación estándar
Sexo			
Femenino	49	51.05%	
Masculino	47	48.96%	
Edad (años)	49.23		13.39
IMC (kg/m ²)	28.16		5.13
Hipertensión	37	38.54%	
Diabetes	28	29.16%	

Sobrepeso	19	19.79%	
Obesidad	36	37.5%	
Cardiopatía isquémica	1	1.04%	

Se observó una distribución por sexo mayor para el femenino con 51.05% vs 48.9%, para el masculino. La edad promedio de presentación de pacientes con SDRA por COVID-19 fue 49.2 ± 13.3 años, con un IMC promedio de 28.16 ± 5.13 , de los cuales el 19.79% de la población con sobrepeso, y el 37.5% con obesidad. De todos los factores de riesgo considerados inicialmente, fueron eliminados del análisis estadístico los factores tabaquismo, alcoholismo, asma, ya que no se encontraron en la población o en los registros de los expedientes, la cardiopatía isquémica se encontró solo en el 1% como factor de riesgo que fue documentado.

Los días de hospitalización general fueron $18 \text{ días} \pm 13.3 \text{ días}$. Los días de estancia en UCI en general fueron $14.54 \pm 12.3 \text{ días}$.

El perfil gasométrico de los pacientes que presentaron hipercapnia al ingreso de UCIA (39 pacientes), con hipercapnia grado 1: (valores entre 51 a 60 mmHg de paCO_2) fueron 23 pacientes, con un promedio de 54.43mmHg, correspondiendo a un 58% siendo el grupo más prevalente del total de pacientes, en el grado 2: (61 a 70 mmHg de paCO_2), 3 pacientes, siendo el 7,6%, en el grado 3: (valores entre el 71 a 80 mmHg de paCO_2), fueron 5 pacientes que corresponde al 12.8%, grado 4: (valores entre el 81 a 90 mmHg de paCO_2), un total de 6 pacientes, correspondiendo al 15.3%, y en el grado 5: (valor mayor a 100 mmHg de paCO_2) con 2 pacientes, correspondiendo a 5.1%. La mediana de paCO_2 de toda la muestra de pacientes fue de $49.77 \text{ mmHg} \pm 18.18$. La presión arterial de oxígeno promedio fue de $63.38 \text{ mmHg} \pm 11.48$. El requerimiento de fracción inspirada de oxígeno al ingreso de los pacientes con una mediana de $69.77 \% \pm 16.4\%$.

Mediante el análisis de los datos se encontraron como resultados significativos el desenlace del paciente (fallecimiento) versus edad, los paciente fallecidos tenían mayor edad (52.3 vs 45.1 años), p value 0.004.

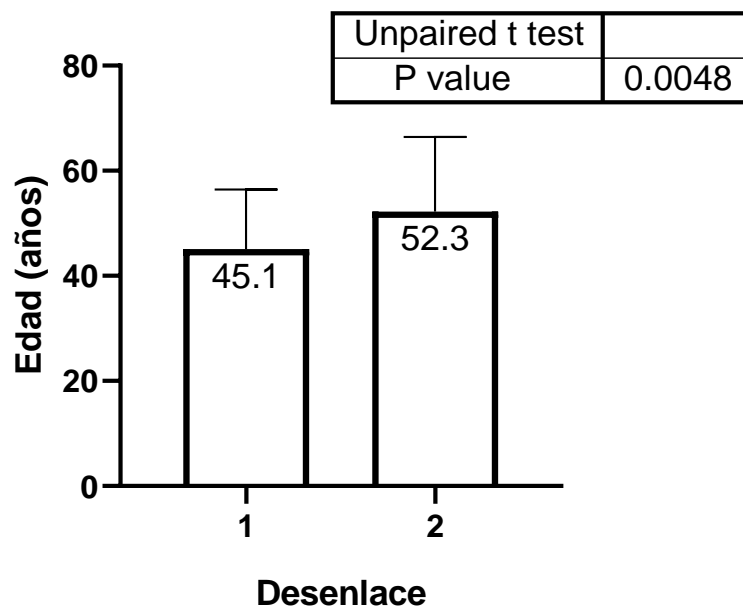


Figura 1. Asociación de edad y fallecimiento

La severidad de la hipercapnia evaluada en 96 casos, se encontró un rango mínimo de 21 mmHg, máximo 103 mmHg, mediana 47.50, percentil 25% fue de 35.25, percentil 75% fue de 55.75, con una media de 49.7, y una $pCO_2 > 81$ mmHg se asoció con el fallecimiento (OR 5.83, $p=0.036$) con un análisis de prueba de Chi cuadrada, con un análisis de prueba exacta de Fisher no encontramos significancia. Se encontró también que existe una correlación inversa entre la pCO_2 y el pH esperado ($r=0.5$, $p < 0.0001$) (figura 2).

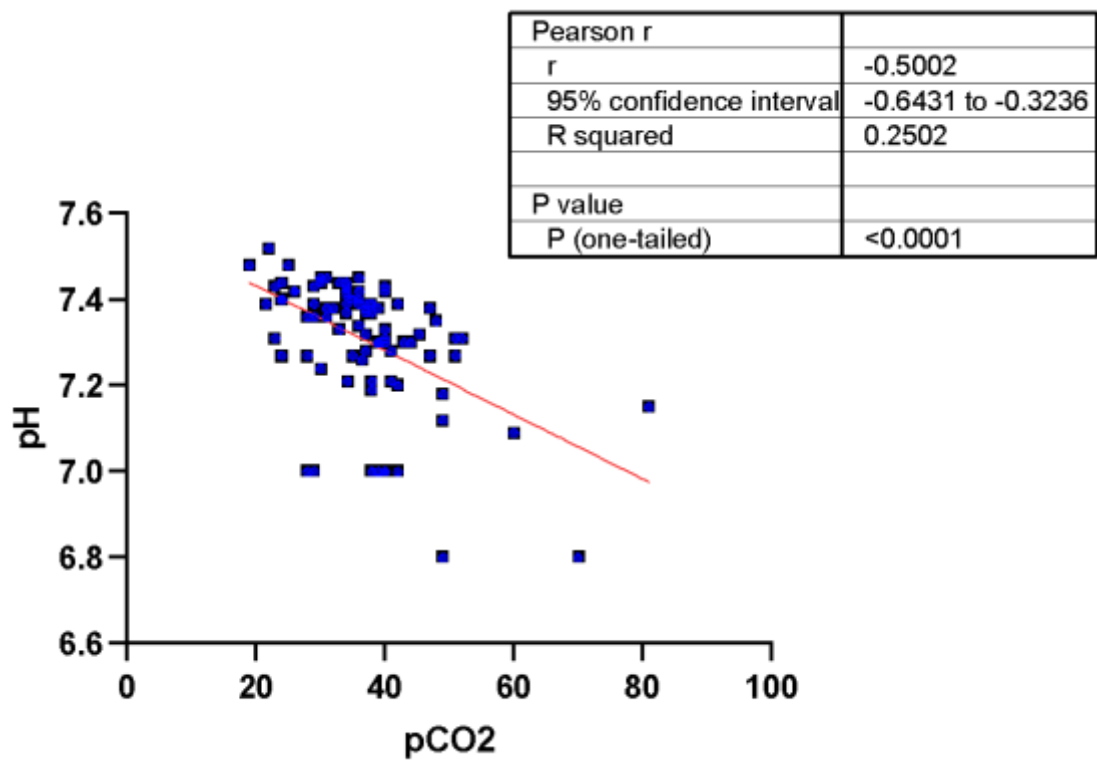


Figura 2. Correlación entre Ph y pCO2.

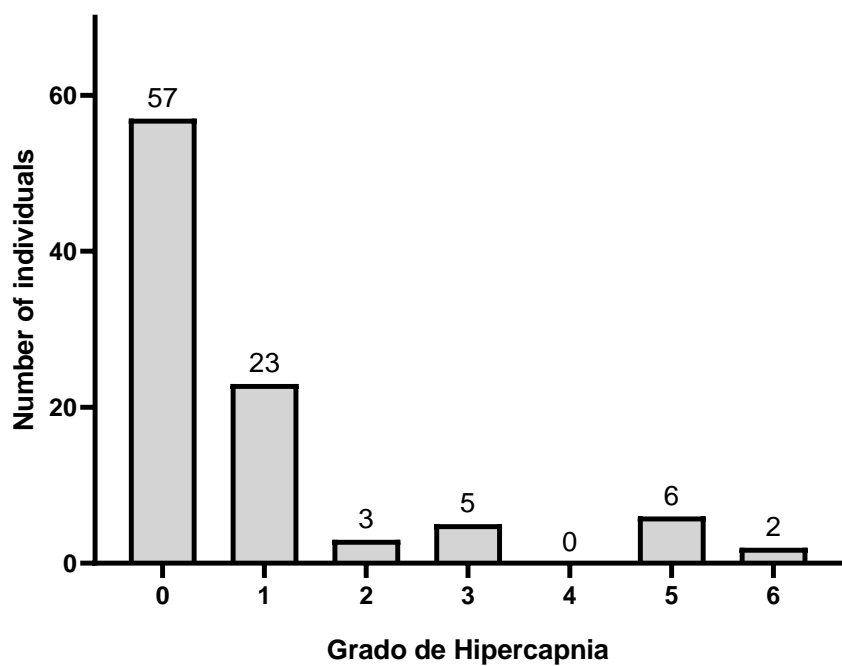


Figura 3. Severidad de la hipercapnia.

Las comorbilidades que se encontró con asociación a hipercapnia fue obesidad en un 37.5 %, con un OR 2.27, $p=0.049$ (Figura 4), determinado con un análisis de prueba exacta de Fisher.

Test	Fisher's exact test		
P value	.049		
P value summary	*		
One- or two-sided	One-sided		
Statistically significant ($P < 0.05$)?	Yes		
Effect size	Value	95% CI	
Odds ratio	2.273	0.9784 to 5.381	

Figura 4. Desenlace versus obesidad.

En el resto de los análisis, no se encontró asociación significativa, en el número de días en terapia intensiva u hospitalización asociado a mortalidad, días UCIA (p value 0.135), días de hospitalización (figura 4), (p value 0.397), niveles de FiO_2 y mortalidad p value (0.163), diabetes mellitus p value 0.311, presión de oxígeno < 55 mmHg p value 0.523. Se encontró pacientes con $pCO_2 > 45$ con mayor tiempo de estancia en UCIA y Hospitalización sin embargo sin significancia estadística, días de hospitalización y $pCO_2 > 45$ mmHg p value 0.098, días de estancia en UCIA y $pCO_2 > 45$ mmHg p value 0.09 (figura 5).

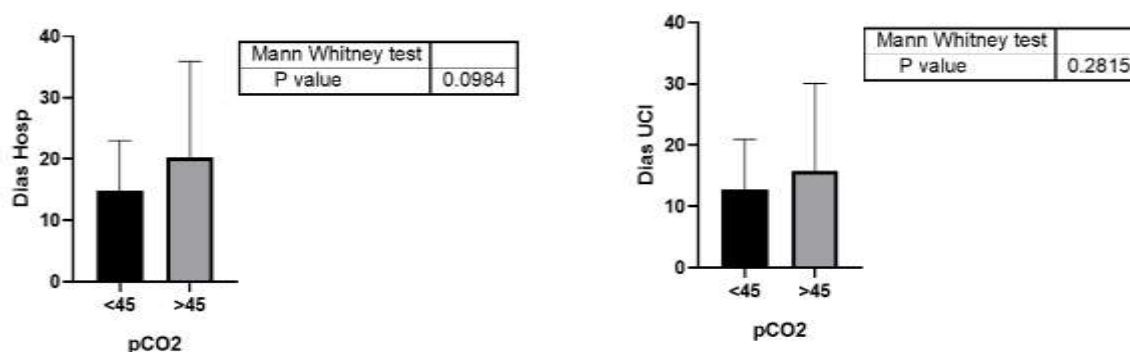


Figura 5. Asociación entre niveles de pCO_2 y días de hospitalización y UCIA.

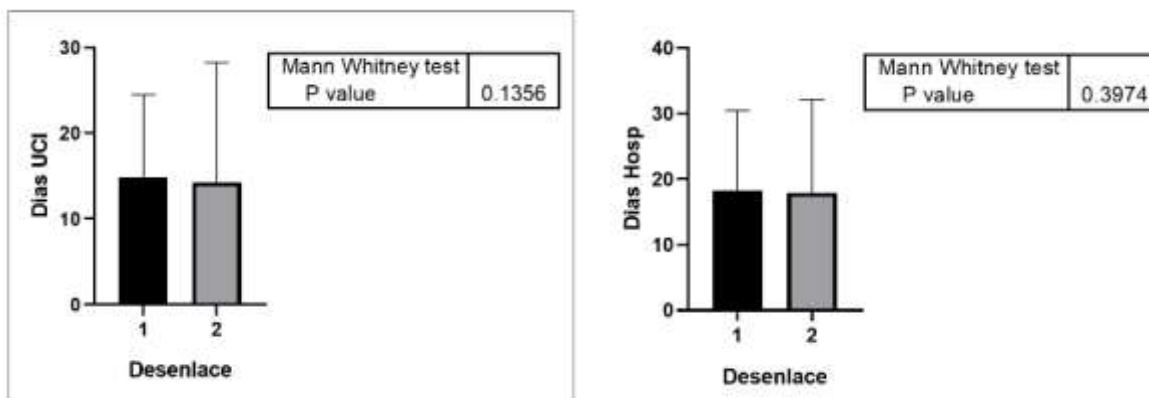


Figura 5. Asociación entre días de estancia en UCIA y hospitalización con mortalidad.

Los limitantes en el estudio es el número reducido de pacientes, solamente 8 pacientes presentaron un grado de hipercapnia mayor o igual a grado 4 (Figura 1), lo que limita el llevar a cabo un sólido análisis estadístico.

18. DISCUSIÓN

Se observa una distribución de género desigual entre los pacientes con síndrome de distrés respiratorio agudo (SDRA) secundario a COVID-19, con un ligero predominio de mujeres. Además, se identifican factores de riesgo comunes como obesidad, que se encontró en un porcentaje significativo de pacientes. Estos hallazgos respaldan la literatura previa que ha señalado la obesidad como un factor de riesgo importante para el desarrollo de formas graves de COVID-19.

El impacto de la hipercapnia al ingreso en la unidad de cuidados intensivos (UCI) se asocia significativamente con un mayor riesgo de mortalidad. Este hallazgo subraya la importancia de monitorear de cerca los parámetros gasométricos en pacientes con COVID-19 grave, especialmente la $p\text{CO}_2$, como indicador de pronóstico. La correlación inversa entre la $p\text{CO}_2$ y el pH esperado refuerza esta asociación y destaca la importancia de mantener un equilibrio ácido-base adecuado en estos pacientes.

Se reconoce el tamaño limitado de la muestra, lo que puede afectar la robustez de los análisis estadísticos y la generalización de los hallazgos. Además, la falta de asociación significativa entre ciertos factores y la mortalidad puede indicar la necesidad de investigaciones adicionales con muestras más grandes o en contextos clínicos específicos.

19. CONCLUSIONES

El análisis llevado a cabo reveló una serie de resultados que sugieren que varios factores, como la duración de la estancia en la UCIA y en el hospital, los niveles de oxígeno y dióxido de carbono, y la presencia de diabetes, no muestran una asociación significativa con la mortalidad en pacientes hospitalizados en la unidad de terapia intensiva con SDRA severo y COVID-19, según los valores de p obtenidos. No obstante, se observa que algunos de estos factores pueden presentar tendencias que ameritan una mayor investigación, a pesar de no alcanzar significancia estadística en este estudio en particular.

Es importante destacar la limitación del tamaño de la muestra, lo que podría comprometer la robustez de los análisis estadísticos y la aplicabilidad de los hallazgos. Se resalta la necesidad de realizar investigaciones adicionales con muestras más amplias o en contextos clínicos específicos para validar estos resultados.

20. BIBLIOGRAFÍA

1. Kreppein U, Litterst P, Westhoff M. Hyperkapnisches Atemversagen. Pathophysiologie, Beatmungsindikationen und -durchführung [Hypercapnic respiratory failure. Pathophysiology, indications for mechanical ventilation and management]. *Med Klin Intensivmed Notfmed*. 2016;111(3):196-201. doi:10.1007/s00063-016-0143-2
2. Lamba TS, Sharara RS, Singh AC, Balaan M. Pathophysiology and Classification of Respiratory Failure. *Crit Care Nurs Q*. 2016;39(2):85-93. doi:10.1097/CNQ.0000000000000102
3. Murray JF, Matthay MA, Luce JM, Flick MR. An expanded definition of the adult respiratory distress syndrome. *Am Rev Respir Dis*. 1988 138(3):720-723
4. Bernard GR, Artigas A, Brigham KL, Carlet J, Falke K, Hudson L, et al. The American-European Consensus Conference on ARDS. Definition, mechanisms, relevant outcomes, and clinical trials coordination. *Am J Respir Crit Care Med*. 1994;149(3 Pt 1):818-824
5. Bernard GR, Artigas A, Brigham KL, Carlet J, Falke K, Hudson L, et al. The American-European Consensus Conference on ARDS. Definition, mechanisms, relevant outcomes, and clinical trials coordination. *Am J Respir Crit Care Med*. 1994;149(3 Pt 1):818-824
6. Cutts S, Talboys R, Paspula C, Ail D, Prempeh EM, Fanous R. History of acute respiratory distress syndrome. *Lancet Respir Med*. 2016;4(7):547-548. doi:10.1016/S2213-2600(16)30087-X
7. Khan M, Adil SF, Alkhathlan HZ, et al. COVID-19: A Global Challenge with Old History, Epidemiology and Progress So Far. *Molecules*. 2020;26(1):39. Published 2020 Dec 23. doi:10.3390/molecules26010039
8. Nin N., Muriel A., Penuelas O., Brochard L., Lorente J.A., Ferguson N.D., et al. Severe hypercapnia and outcome of mechanically ventilated patients with moderate or severe acute respiratory distress syndrome. *Intensive Care Med*. 2017;43(2):200–208. doi: 10.1007/s00134-016-4611-1

9. Tiruvoipati R., Pilcher D., Buscher H., Botha J., Bailey M. Effects of hypercapnia and hypercapnic acidosis on hospital mortality in mechanically ventilated patients. Crit Care Med. 2017;45(7) doi:10.1097/CCM.0000000000002332
10. Dreyfuss D, Soler P, Basset G, et al: High inflation pressure pulmonary edema. Respective effects of high airway pressure, high tidal volume, and positive end-expiratory pressure. Am Rev Respir Dis 1988; 137:1159–1164
11. Gattinoni L, Pesenti A: The concept of “baby lung.” Intensive Care Med 2005; 31:776–784
12. Amato MB, Barbas CS, Medeiros DM, et al: Effect of a protective-ventilation strategy on mortality in the acute respiratory distress syndrome. N Engl J Med 1998; 338:347–354
13. Brower RG, Matthay MA, Morris A, et al; Acute Respiratory Distress Syndrome Network: Ventilation with lower tidal volumes as compared with traditional tidal volumes for acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome. N Engl J Med 2000; 342:1301–1308
14. Papazian L, Forel JM, Gacouin A, et al. Neuromuscular blockers in early acute respiratory distress syndrome. N Engl J Med. 2010;363(12):1107-1116. doi:10.1056/NEJMoa1005372
15. Guérin C, Reignier J, Richard JC, et al. Prone positioning in severe acute respiratory distress syndrome. N Engl J Med. 2013;368(23):2159-2168. doi:10.1056/NEJMoa1214103
16. Acute Respiratory Distress Syndrome Network, Brower RG, Matthay MA, et al. Ventilation with lower tidal volumes as compared with traditional tidal volumes for acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome. N Engl J Med. 2000;342(18):1301-1308. doi:10.1056/NEJM200005043421801
17. Brower RG, Lanken PN, MacIntyre N, et al. Higher versus lower positive end-expiratory pressures in patients with the acute respiratory distress syndrome. N Engl J Med. 2004;351(4):327-336. doi:10.1056/NEJMoa032193
18. Hickling KG, Henderson SJ, Jackson R. Low mortality associated with low volume pressure limited ventilation with permissive hypercapnia in severe adult

respiratory distress syndrome. *Intensive Care Med.* 1990; 16:372–377. [PubMed: 2246418]

19. Muthu V, Agarwal R, Sehgal IS, et al. 'Permissive' hypercapnia in ARDS: is it passé?. *Intensive Care Med.* 2017;43(6):952-953. doi:10.1007/s00134-017-4794-0

20. MacIntyre N, Rackley C, Khusid F. Fifty Years of Mechanical Ventilation-1970s to 2020. *Crit Care Med.* 2021;49(4):558-574. doi:10.1097/CCM.0000000000004894

21. Vohwinkel CU, Lecuona E, Sun H, Sommer N, Vadasz I, Chandel NS y Sznajder JI (2011). Los niveles elevados de CO₂ causan disfunción mitocondrial y deterioran la proliferación celular. *J Biol Chem* 286, 37067–37076

22. Doerr CH, Gajic O, Berrios JC, et al. Hypercapnic acidosis impairs plasma membrane wound resealing in ventilator-injured lungs. *Am J Respir Crit Care Med.* 2005;171(12):1371-1377. doi:10.1164/rccm.200309-1223OC

23. Shigemura M, Lecuona E, Sznajder JI. Effects of hypercapnia on the lung. *J Physiol.* 2017;595(8):2431-2437. doi:10.1113/JP273781

24. Tiruvoipati R, Botha JA, Pilcher D, Bailey M. Carbon dioxide clearance in critical care. *Anaesth Intensive Care.* 2013;41(2):157-162. doi:10.1177/0310057X1304100129

25. Kuzkov VV, Rodionova LN, Ilyina YY, et al. Protective Ventilation Improves Gas Exchange, Reduces Incidence of Atelectases, and Affects Metabolic Response in Major Pancreatoduodenal Surgery. *Front Med (Lausanne).* 2016;3:66

26. Masterson C, Horie S, McCarthy SD, et al. Hypercapnia in the critically ill: insights from the bench to the bedside. *Interface Focus.* 2021;11(2):20200032. doi:10.1098/rsfs.2020.0032

27. Bellani G, Laffey JG, Pham T, Fan E; LUNG SAFE Investigators and the ESICM Trials Group. The LUNG SAFE study: a presentation of the prevalence of

ARDS according to the Berlin Definition!. Crit Care. 2016;20(1):268. Published 2016 Sep 9. doi:10.1186/s13054-016-1443-x

28.Dada LA, Trejo Bittar HE, Welch LC, et al. High CO₂ Leads to Na,K-ATPase Endocytosis via c-Jun Amino-Terminal Kinase-Induced LMO7b Phosphorylation. Mol Cell Biol. 2015;35(23):3962-3973. doi:10.1128/MCB.00813-15
Nin y colaboradores

29. Jaitovich A, Angulo M, Lecuona E, et al. High CO₂ levels cause skeletal muscle atrophy via AMP-activated kinase (AMPK), FoxO3a protein, and muscle-specific Ring finger protein 1 (MuRF1). J Biol Chem. 2015;290(14):9183-9194. doi:10.1074/jbc.M114.625715

30. Curley GF, Laffey JG, Kavanagh BP. CrossTalk proposal: there is added benefit to providing permissive hypercapnia in the treatment of ARDS. J Physiol. 2013;591(11):2763-2765. doi:10.1113/jphysiol.2013.252601

31. Nin N, Muriel A, Peñuelas O, et al. Severe hypercapnia and outcome of mechanically ventilated patients with moderate or severe acute respiratory distress syndrome. Intensive Care Med. 2017;43(2):200-208. doi:10.1007/s00134-016-4611-1

32. COVID-19 Cumulative Infection Collaborators. Estimating global, regional, and national daily and cumulative infections with SARS-CoV-2 through Nov 14, 2021: a statistical analysis. Lancet 2022; 399:2351.

33. Welker C, Huang J, Gil IJN, Ramakrishna H. 2021 Actualización del síndrome de dificultad respiratoria aguda, con enfoque en la enfermedad por coronavirus 2019. J Cardiothorac Vasc Anesth . 2022;36(4):1188-1195. doi:10.1053/j.jvca.2021.02.053

34. Nyberg T, Ferguson NM, Nash SG, et al. Comparative analysis of the risks of hospitalisation and death associated with SARS-CoV-2 omicron (B.1.1.529) and

delta (B.1.617.2) variants in England: a cohort study. *Lancet*. 2022;399(10332):1303-1312. doi:10.1016/S0140-6736(22)00462-7

35. Ward IL, Bermingham C, Ayoubkhani D, et al. Risk of covid-19 related deaths for SARS-CoV-2 omicron (B.1.1.529) compared with delta (B.1.617.2): retrospective cohort study. *BMJ*. 2022;378:e070695. Published 2022 Aug 2. doi:10.1136/bmj-2022-070695

36. Tsonas AM, Botta M, Horn J, et al. Clinical characteristics, physiological features, and outcomes associated with hypercapnia in patients with acute hypoxemic respiratory failure due to COVID-19---insights from the PRoVENT-COVID study. *J Crit Care*. 2022;69:154022. doi:10.1016/j.jcrc.2022.154022

37. Davidson AC, Banham S, Elliott M, et al. BTS/ICS guideline for the ventilatory management of acute hypercapnic respiratory failure in adults [published correction appears in *Thorax*. 2017 Jun;72 (6):588]. *Thorax*. 2016;71 Suppl 2:ii1-ii35. doi:10.1136/thoraxjnl-2015-208209

38. Bodrova TN, Tetenev FF. Patofiziologicheskaya klassifikatsiya nedostatochnosti vneshnego dykhaniya [Pathophysiological classification of external respiratory failure]. *Probl Tuberk*. 1990;(4):23-26.

39. Dreyfuss D, Soler P, Basset G, et al: High inflation pressure pulmonary edema. Respective effects of high airway pressure, high tidal volume, and positive end-expiratory pressure. *Am Rev Respir Dis* 1988; 137:1159–1164

40. Chiumello D, Carlesso E, Cadringer P, et al: Lung stress and strain during mechanical ventilation for acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 2008; 178:346–355

41. Carlos Manterola, Guissella Quiroz, Paulina Salazar y Nayeli García. Metodología de los tipos y diseños de estudio más frecuentemente utilizados en investigación clínica, Revista Médica Clínica Las Condes, Volume 30, Issue 1, 2019, Pages 36-49, ISSN 0716-8640,
42. Gendreau S, Geri G, Pham T, Vieillard-Baron A, Mekontso Dessap A. The role of acute hypercapnia on mortality and short-term physiology in patients mechanically ventilated for ARDS: a systematic review and meta-analysis. Intensive Care Med. 2022;48(5):517-534. doi:10.1007/s00134-022-06640-1
43. Repessé X, Vieillard-Baron A. Hypercapnia during acute respiratory distress syndrome: the tree that hides the forest! J Thorac Dis. 2017;9(6):1420-1425. doi:10.21037/jtd.2017.05.69
44. Repessé X, Charron C, Vieillard-Baron A. Acute respiratory distress syndrome: the heart side of the moon. Curr Opin Crit Care. 2016;22(1):38-44. doi:10.1097/MCC.0000000000000267

21. ANEXOS

Anexo 1. Hoja de recolección de datos

	A	B	C	D	E	F	G	H	I	J	K	L	M	N	O	P	Q	R	S	T	U	V	V	X	Y
	Identificación	Sexo	Edad	HAS	DM2	Sobrepeso	Obesidad	Alcoholismo	Tabaquismo	Árnia	Cardiopatía isquémica	Hipertensión	Complicaciones	Días de hospitalización	Días UCI	Fh	PCO2	PO2	HCO3ST	PO2	VT	DP	PIP	PP	Desviación
1																									
2																									
3																									
4																									
5																									
6																									
7																									
8																									
9																									
10																									
11																									
12																									
13																									
14																									
15																									
16																									
17																									
18																									
19																									
20																									
21																									
22																									
23																									
24																									
25																									
26																									
27																									
28																									
29																									
30																									
31																									
32																									

Junio del 2022

Yo

____investigador/a **de la unidad de cuidados intensivos del hospital general de San Juan del Río**, hago constar, en relación al protocolo titulado “Hipercapnia y mortalidad en pacientes bajo ventilación mecánica invasiva con COVID-19 severo” que me comprometo a resguardar, mantener la confidencialidad y no hacer mal uso de los documentos, expedientes, reportes, estudios, actas, resoluciones, oficios, correspondencia, acuerdos, contratos, convenios, archivos físicos y/o electrónicos de información recabada, estadísticas o bien, cualquier otro registro o información relacionada con el estudio mencionado a mi cargo, o en el cual participo como co-investigador/a, así como a no difundir, distribuir o comercializar con los datos personales contenidos en los sistemas de información, desarrollados en la ejecución del mismo. Estando en conocimiento de que en caso de no dar cumplimiento se procederá acorde a las sanciones civiles, penales o administrativas que procedan de conformidad con lo dispuesto en la Ley Federal de Transparencia y Acceso a la Información Pública Gubernamental, la Ley Federal de Protección de Datos Personales en Posesión de los Particulares y el Código Penal del Distrito Federal, y sus correlativas en las entidades federativas, a la Ley Federal de Protección de Datos Personales en Posesión de los Particulares, y demás disposiciones aplicables en la materia.

A t e n t a m e n t e
Carlos Mendiola Villalobos

Servicios de Salud del Estado de Querétaro
Subdirección de Enseñanza, Capacitación e Investigación

COMITÉ ESTATAL DE INVESTIGACIÓN

DICTAMEN

El H. Comité Estatal de Investigación, después de haber evaluado su Protocolo titulado:

**"HIPERCAPNIA Y MORTALIDAD EN PACIENTES BAJO VENTILACIÓN MECÁNICA
INVASIVA CON COVID-19 SEVERO"**

INVESTIGADOR: Med. Esp. Carlos Mendiola Villalobos

No. DE REGISTRO ESTATAL:

1497/MEDICINA CRÍTICA/HGSJR/UAQ/9-12-2022/
MED. ESP. CARLOS MENDIOLA VILLALOBOS

Ha sido-----**APROBADO**-----

Así mismo, le comunicamos que al realizar este proyecto, adquiere el compromiso ineludible de informar a este Comité los avances de su Proyecto en los 6 meses posteriores a la recepción del presente, en la publicación de éste compartir créditos con los Servicios de Salud del Estado, en caso requerido el seguimiento de los pacientes y autorizar a los Servicios de Salud del Estado de Querétaro para la publicación de los autores y título de su trabajo en la página Web de la Institución, así como la presentación del Informe Técnico Final.


Dra. Nora Angélica Castro Montes
Subdirectora de Enseñanza, SESEQ


Dra. Ivette Mata Maqueda
Responsable Estatal de Investigación en Salud, SESEQ.

El presente Dictamen se firma en la Ciudad de Santiago de Querétaro, a 16 de febrero de 2022.

Anexo 4. Registro de protocolo de investigación



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE QUERÉTARO
DIRECCIÓN DE INVESTIGACIÓN Y POSGRADO

Registro del Protocolo de Investigación del Estudiante de Posgrado

Trámite a realizar:	Nuevo registro (x)	Cambio ()
Fecha de Registro*:	27/03/2023	
No. Registro de Proyecto*:	73858	
Fecha de inicio de proyecto:	01 Junio del 2022	
Fecha de término de proyecto:	01 junio de 2023	

Espacio (*) exclusivo para la Dirección de Investigación y Posgrado

1. Datos del solicitante:

No. de expediente: 311874

Nombre:

MENDIOLA

VILLALOBOS

CARLOS

Apellido Paterno

Apellido Materno

Nombre(s)

Dirección:

ROBLE 100

LAS ARBOLEDAS

MARAVATIO

CP-61252

Calle y número

MICHOACÁN

Colonia

44 31 29 79 73

C.P.

dr.carlosmendiola@gmail.com

Estado

Teléfono

Correo electrónico

2. Datos del proyecto:

Facultad:	UNIVERSIDAD AUTONOMA DE QUERETARO
Programa:	ESPECIALIDAD EN MEDICINA CRITICA
Tema específico del proyecto:	Hipercapnia y Mortalidad en Pacientes Bajo Ventilación Mecánica Invasiva con COVID-19 Severo

3. Nombres y firmas de:

 Dr. Ernesto Deloya Tomas Director o Directora de Tesis	 Co-director o Co-directora	 Dr. Nicolás Camacho Calderón Jefe o jefa de Investigación y Posgrado de la Facultad
 Carlos Mendiola Villalobos Alumno o Alumna	 Dra. Guadalupe Zaldívar Lelo de Larrea Director o Directora de la Facultad	 Dra. Ma. Guadalupe Flavia Loarca Piña Director o Directora de Investigación y Posgrado

SOMOSUAQ

DE LA CALIDAD EN LA EDUCACIÓN