

11227



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE
MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO

HOSPITAL CENTRAL NORTE
PETROLEOS MEXICANOS



**CORRELACION DE NIVELES SERICOS DE DIMERO D EN
RELACION A LA GRAVEDAD DE LA
NEUMONIA COMUNITARIA**

TESIS DE POSGRADO

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE ESPECIALISTA EN:

MEDICINA INTERNA

PRESENTA:

DR. VICTOR HUGO RODRIGUEZ ROMAN

ASESORES DE TESIS:

DR. ROBERTO LONDAIZ GOMEZ
DR. FERNANDO ROGELIO ESPINOSA LOPEZ
DR. LUÍS JAVIER CASTRO D'FRANCHIS

MEXICO, DF

2005

m347981



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

ASESORES DE TESIS:

DR JAIME ELOY ESTEBAN VAZ
DIRECTOR
HOSPITAL CENTRAL NORTE

[Handwritten signature]
[Handwritten signature]
[Handwritten signature]
SUBDIVISION DE PENALIZACION
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO
FACULTAD DE MEDICINA
U.N.A.M.

TUTOR:
ROBERTO LONDAIZ GÓMEZ
JEFE DE ENSEÑANZA
HOSPITAL CENTRAL NORTE

DR. ROGELIO FERNANDO ESPINOSA LÓPEZ
JEFE DEL SERVICIO DE MEDICINA INTERNA
HOSPITAL CENTRAL NORTE

[Handwritten signature]
[Handwritten signature]

DR. LUÍS JAVIER CASTRO D'FRANCHIS
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE MEDICINA INTERNA
HOSPITAL CENTRAL NORTE

ASESORES:

DR. FRANCISCO JAVIER RANGEL ROJO
MEDICO DE BASE DE CARDIOLOGÍA
HOSPITAL CENTRAL NORTE

[Handwritten signature]

DRA. LAURA CRUZ ISLAS
PROFESOR ADJUNTO DE MEDICINA INTERNA
HOSPITAL CENTRAL NORTE

[Handwritten signature]

DR MIGUEL LABASTIDA BAUTISTA
MEDICO DE BASE. MEDICINA INTERNA
HOSPITAL CENTRAL NORTE

[Handwritten signature]



DEDICATORIA

A mis papas Juan Rodríguez Benítez y Albina Román Reyes por su dedicación y esmero. Por haberme dado las herramientas necesarias para continuar por el difícil camino de la vida. Gracias por darme la oportunidad, gracias por TODO.

A mis hermanos: Janet, Edith, Ricardo por su aceptación y tolerancia.

A SABHER por su apoyo emocional y profesional. GRACIAS POR TODO

AGRADECIMIENTOS

A mi maestro el Dr. Rogelio Espinosa, quien además de darme la oportunidad de pertenecer en su equipo de aprendizaje y trabajo, creyó en mí. Al Dr. Luís Castro quien me brindo su comprensión y ayuda al instruirme en el área de la medicina interna. Al Dr Miguel Labastida, por brindarme su amistad y la visión de la medicina interna. Al Dr Miguel Mendiola por ser un ejemplo de humildad y sagacidad en el área medica. Ala Dra Laura Cruz por compartir sus conocimientos de manera incondicionada. A TODOS Gracias.

A todos mis compañeros que nos toco en este sendero.

ÍNDICE

LISTA DE ABREVIATURA:	7
1. INTRODUCCIÓN Y JUSTIFICACIÓN:	8
2. OBJETIVOS DEL ESTUDIO:	11
2. 1 OBJETIVO PRIMARIO:	
2. 2 OBJETIVOS SECUNDARIOS:	
3. HIPÓTESIS:	12
3. 1 HIPÓTESIS DE ESTUDIO:	
3. 2 HIPÓTESIS NULA:	
3. 3 HIPÓTESIS ALTERNA:	
4. DISEÑO Y DURACIÓN DEL ESTUDIO:	13
4. 1 DISEÑO DEL ESTUDIO:	
4. 2 DURACIÓN DEL ESTUDIO:	
5. POBLACIÓN DE PACIENTES:	14
5. 1 NÚMERO DE PACIENTES:	
5. 2 CRITERIOS DE INCLUSIÓN:	
5. 3 CRITERIOS DE NO INCLUSIÓN:	
5. 4 CRITERIOS DE ELIMINACIÓN:	
6. PROCEDIMIENTOS DEL ESTUDIO:	15
6.1 PLAN DETALLADO:	
6.1.1 SELECCIÓN:	
7. PROCEDIMIENTOS ESTADÍSTICOS:	16
7.1 VARIABLES DE ANÁLISIS:	
7.2 PACIENTES CONSIDERADOS PARA ANÁLISIS:	
7.3 MÉTODOS ESTADÍSTICOS:	

8. ASPECTOS ÉTICOS Y LEGALES:	17
8.1 BUENA PRÁCTICA CLÍNICA:	
8.2 INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE Y CONSENTIMIENTO INFORMADO:	
8.3 CONFIDENCIALIDAD:	
9. RECURSOS:	17
9.1 HUMANOS	
9.2 MATERIALES	
10. RESULTADOS:	18
11. DISCUSIÓN DE RESULTADOS:	25
12. CONCLUSIONES:	27
13. REFERENCIAS:	28

LISTA DE ABREVIATURAS:

D-D	DÍMERO D
IL	INTERLEUCINA
ELISA	ENZYME-LIKED INMUNOSORBENT ASSAY
PEMEX	PETROLEOS MEXICANOS
TNF α	FACTOR DE NECROSIS TUMORAL ALFA
PDF	PRODUCTOS DE DEGRADACION DE LA FIBRINA
CURB-65	CONFUSIÓN, UREA, RESPIRATORIA, BLOOD, 65 AÑOS
PORT	PATIENT OUTCOMES RESEARCH TEAM
APACHE	ACUTE PHYSIOLOGY AND CRONIC HEALT EVALUATION
PAI-I	INHIBIDOR DE ACTIVADOR DE PLASMINOGENO TIPO 1

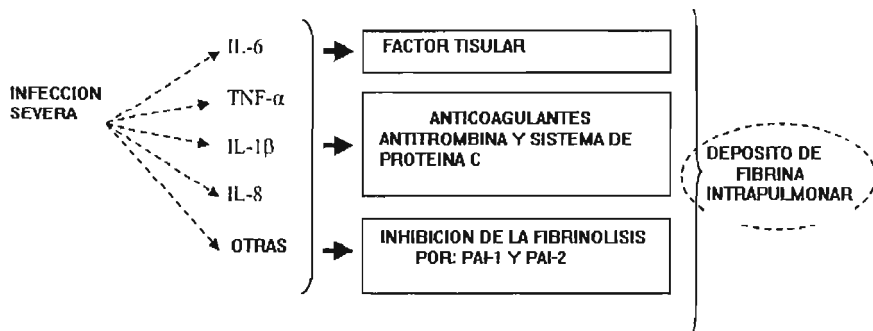
1.-INTRODUCCIÓN Y JUSTIFICACIÓN

La neumonía es la infección aguda del parénquima pulmonar. Una de las principales causas de muerte a nivel mundial.³ Corresponde la onceava causa de muerte en nuestro país, con una mortalidad 13,662 en el 2002, y una tasa de 13.26 por cada 100, 000 habitantes.² En el servicio de medicina interna del hospital central norte PEMEX, tiene una mortalidad de 18% en el 2004 y una tasa de 5.4 por cada 1000 pacientes hospitalizados.²⁵

En Estados Unidos, corresponde la sexta causa infecciosa de muerte, se estima 4-5 millones de casos anualmente, de los cuales 500,000 requieren manejo hospitalario, y 45,000 de estos mueren³. La mortalidad es de 10% de los pacientes hospitalizados; 10% requieren admisión a unidades de cuidados intensivos en donde mueren del 30-60% de ellos⁴. Representa un costo anual de 23 billones de dólares por año.

Los agentes causantes de la neumonía comunitaria no son identificados en un 30-60% de los casos, a pesar de vigorosa investigación clínica.³ Los agentes etiológicos son: *Streptococcus pneumoniae* en 20-60%, *Haemophilus influenzae* 3-10%, *Mycoplasma pneumoniae* 1-6% *Chlamydia pneumoniae* 2-8%, *legionella* sp 2-8%, *Staphylococcus aureus* 3%. Los virus corresponde 2% como son: influenza, sincicial respiratorio, adenovirus, parainfluenza.³

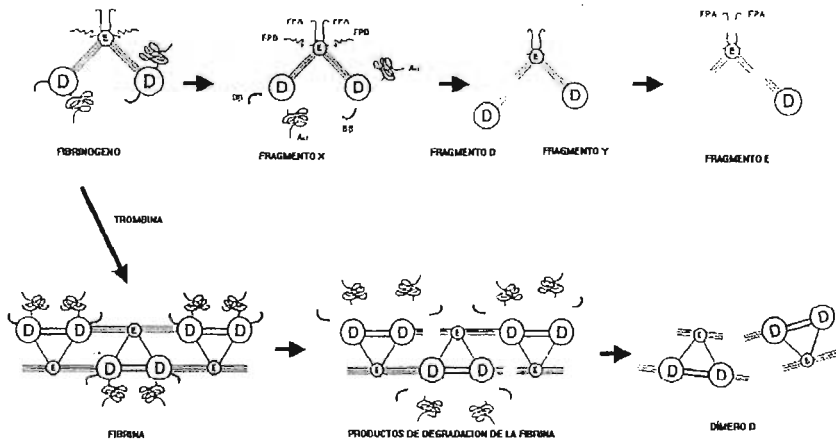
Durante el proceso neumónico existe activación de la inflamación y las citocinas son cruciales como mediadores, entre coagulación y fibrinólisis bronqueoalveolar. La interleucina 6 (IL6) tiene un papel fundamental en la activación de la coagulación; el factor de necrosis tumoral (TNF α) contribuye a la activación y subsiguiente depresión de la actividad fibrinolítica. La administración de anticuerpos monoclonales anti-IL-6, inhibe la activación y generación de trombina a nivel bronqueoalveolar inducida por las endotoxinas, lo que indica que la activación de la coagulación a nivel bronqueoalveolar es dependiente de IL-6, que favorece depósitos de fibrina intrapulmonar.



El estado procoagulante, es debido al incremento del factor tisular por lesión parenquimatosa pulmonar, activando la vía de coagulación que genera excesiva trombina, la cual sobrepasa la capacidad de los mecanismos antitrombóticos (antitrombina III y el inhibidor de la vía del factor tisular). La trombina genera fibrina a partir del fibrinógeno, con liberación de los fibrinopéptidos A y B y de monómeros de fibrina, éstos últimos son polimerizados en el coágulo de fibrina, llevando a depósitos alveolares.

La degradación de los depósitos de fibrina es por la plasmina, que cliva el grupo carboxiterminal del fibrinógeno generando los productos de degradación del fibrinógeno o PDF (X, Y, D y E), los cuales interfieren con la polimerización de la fibrina, solubilizándola. La plasmina circulante también actúa sobre otros factores biodegradándolos (factor V, VIII, XI y XII, hormona del crecimiento, ACTH, insulina, etc.).

La plasmina actúa sobre la degradación de los polímeros de fibrina, liberando el dímero D (D-D); cuyo peso molecular es de 200Kd y puede activar el complemento, especialmente la fracción C1 y C3 y eventualmente las fracciones C8 y C9, con lisis de glóbulos rojos y lisis plaquetaria.



El diagnóstico de la neumonía comunitaria es por medio de las manifestaciones típicas: fiebre, tos, dolor pleurítico, escalofríos y disnea. Los signos clínicos son taquipnea, matidez a la percusión, intensificación del frémito táctil y vocal, egofonía, pectoriloquia, estertores crepitantes y roce pleural²⁵. A nivel radiológico se encuentran imágenes de consolidación a nivel del parénquima pulmonar.

El signo que nos permite valorar la gravedad de la neumonía es la frecuencia respiratoria mayor de 30 respiraciones por minuto, en una persona sin ninguna neumopatía primaria⁴.

Existen índices que valoran la gravedad de la neumonía comunitaria, y les determina un porcentaje de mortalidad, de los que se encuentran⁵:

a) **British Thoracic Society** aplica el **CURB-65** que se basa en: Confusión, nivel de Urea $>7\text{mmol/L}$, frecuencia Respiratoria: $>30/\text{min}$, tensión arterial diastólica $<60\text{mmHg}$ o sistólica $<90\text{mmHg}$ y edad >65 años.⁷

b) **American Thoracic Society** aplica el **PORT (Patient Outcomes Research Team)**, de manera cuantitativa permite clasificar los casos de neumonía en 5 grupos de riesgo, asignado 20 puntos vinculados con la mortalidad¹²

c) **Acute Physiology and Chronic Health Evaluation (APACHE)**. Se basa en categorías médicas, y quirúrgicas, anormalidades fisiológicas agudas, edad, limitaciones funcionales preexistentes, enfermedades concomitantes, utilizado como puntaje y porcentaje de mortalidad en el juicio clínico de la terapia intensiva.⁵

La medición de dímero D, es utilizada como auxiliar en el diagnóstico de trombosis venosa y embolismo pulmonar. Tiene papel en otras enfermedades trombóticas primarias como: evento cerebro vascular, endocarditis, e infarto al miocardio. En otras enfermedades trombóticas aun no se define su participación del dímero D, como son: coagulación intravascular diseminada, SIRPA, eclampsia.

La medición del dímero D en plasma ha sido mediante enzimas de inmunoensayo, tiene una sensibilidad $>90\%$, y especificidad $<70\%$, en los estados trombóticos.

2. OBJETIVOS DEL ESTUDIO

2.1 OBJETIVO PRIMARIO

- Determinar la correlación del dímero D sérico en relación con la severidad de la neumonía comunitaria.

2.2 OBJETIVOS SECUNDARIOS

- Identificar el agente etiológico del proceso neumónico, mediante cultivo bacteriológico.
- Determinar la escala de gravedad que tenga mayor correlación estadística con los niveles séricos de dímero D y neumonía comunitaria.
- Identificar la escala de gravedad en la neumonía comunitaria que tenga mayor porcentaje de mortalidad en los pacientes que tenga un desenlace mortal.

3. HIPÓTESIS

3.1 HIPÓTESIS DE ESTUDIO

- Los niveles séricos de dímero D se elevan en correlación ala severidad de la neumonía comunitaria.

3.2 HIPÓTESIS ESTADÍSTICAS

- NULA.- No existe correlación estadística entre la elevación de los niveles séricos de dímero D y la severidad de la neumonía comunitaria
- ALTERNA.- Existe correlación estadística entre la elevación de los niveles séricos de dímero D y la severidad de la neumonía comunitaria

4. DISEÑO Y DURACIÓN DEL ESTUDIO

4.1 DISEÑO DEL ESTUDIO

Es un estudio observacional, transversal, abierto.

4.2. DURACIÓN DEL ESTUDIO

Seis meses; entre el periodo de: Diciembre del 2004 a Junio del 2005.

5. POBLACIÓN DE PACIENTES

5.1 NÚMERO DE PACIENTES

Con un valor alfa de 0.05, con un poder deseado de 0.9; teniendo en cuenta que los valores promedios en individuos sanos de dímero D es de 0.2 µg/mL, se establece el cálculo de muestra de 25 pacientes.

5.2 CRITERIOS DE INCLUSIÓN

Hombres o mujeres mayores de 18 años

Con el diagnóstico de neumonía comunitaria (clínico y radiológico)

Hospitalizados en el área de medicina interna

5.3 CRITERIOS DE NO INCLUSION

Neutropenia o que reciban quimioterapia

Neoplasia hematológica

Neumonía hospitalaria

Alta probabilidad de tromboembolia pulmonar

Trombosis venosa

Inmunodeficiencia identificada previamente

Síndrome antifosfolípido

Insuficiencia renal crónica

5.4 CRITERIOS DE EXCLUSION:

Diagnóstico de tromboembolia pulmonar, durante la hospitalización.

Tromboflebitis aguda durante la hospitalización.

6 PROCEDIMIENTOS DEL ESTUDIO

6.1. PLAN DETALLADO

Se identifica al paciente con neumonía y previo a la administración de antibiótico se realiza:

- Gasometría arterial, Química sanguínea completa, electrolitos séricos, biometría hemática.
- Medición de signos vitales al ingreso hospitalario: frecuencia cardiaca, frecuencia respiratoria, tensión arterial sistémica, presión arterial media, temperatura corporal.
- Determinación de dímero D con CARDIAC reader de Roche Diagnostics en las primeras 24 h de hospitalización.
- Tele radiografía de tórax y electrocardiograma.
- Historia clínica completa con atención en enfermedades concomitantes: enfermedades neoplásicas, enfermedades hepáticas, enfermedad cerebro vascular, insuficiencia cardiaca congestiva, enfermedad renal.
- Valoración del estado mental.
- Determinar porcentaje de mortalidad por medio de las escalas PORT, APACHE y CURB-65, al ingreso hospitalario llenando la hoja especial de recolección de datos.

7. PROCEDIMIENTOS ESTADÍSTICOS

7.1 VARIABLES DE ANÁLISIS:

Variable independiente: porcentaje pronóstico de las neumonías determinado por las escalas: PORT, APACHE, CURB-65.

Variable dependiente: nivel sérico de dímero D al ingreso hospitalario.

7.2 MÉTODOS ESTADÍSTICOS

- **Estadística analítica:** se utilizó el programa SPSS para Windows versión 12.0-2003, con el método Rho de Pearson: asociación de variables cuantitativas continuas.
- **Estadística descriptiva:** se utilizó Microsoft Excel 2003: media, varianza y desviación estándar, en variables cuantitativas continuas

8. ASPECTOS ÉTICOS Y LEGALES

8.1 BUENA PRÁCTICA CLÍNICA

Este estudio se conduce conforme a estándares de la Buena Práctica Clínica mundialmente aceptados (según se define en ICH E6-Lineamientos de la Buena Práctica Clínica, 1 mayo 1996), de acuerdo con la última revisión de la Declaración de Helsinki y en observancia de la reglamentación local.

9.- RECURSOS

9.1 RECURSOS HUMANOS

Médicos residentes del servicio de medicina interna del hospital central norte.

9.2 RECURSOS MATERIALES

Instrumento de diagnóstico CARDIAC reader de Roche Diagnostics

Anticuerpos monoclonales anti-Dímero-D marcados con biotina y con oro

10.- RESULTADOS

Se ingresaron al servicio de medicina interna 38 pacientes con neumonía comunitaria, durante los 6 meses de estudio: 25 pacientes (65.7%) cumplieron con criterios de inclusión; de éstos, nueve son masculinos (36%), dieciséis son femeninos (64%). Con una edad promedio de 73.8 años.

La alteración mental (escala minimental menor de 20 puntos) fue la manifestación principal (64%), seguidos por saturación de oxígeno menor de 60%. La frecuencia respiratoria mayor de 29 por minuto, considerado como signo temprano de gravedad, se encontró en un (37.5%). El 12% incapacidad para su propia alimentación y presión sistólica menor de 90 mmHg. Y el 4% de los pacientes tuvieron fiebre a su ingreso hospitalario. Ningún paciente tuvo frecuencia cardíaca mayor a 125 por minuto.

Tabla 1.- Signos vitales a su ingreso hospitalario de pacientes con neumonía comunitaria

SIGNOS VITALES	PORCENTAJES
Temperatura >39C	4%
Frecuencia respiratoria >29	37.5%
Frecuencia cardíaca >125/min	0%
Presión sistólica <90 mmHg	12%
Saturación de oxígeno <60%	48%
Alteración de el estado mental	64%
Incapacidad para su propia alimentación	12%

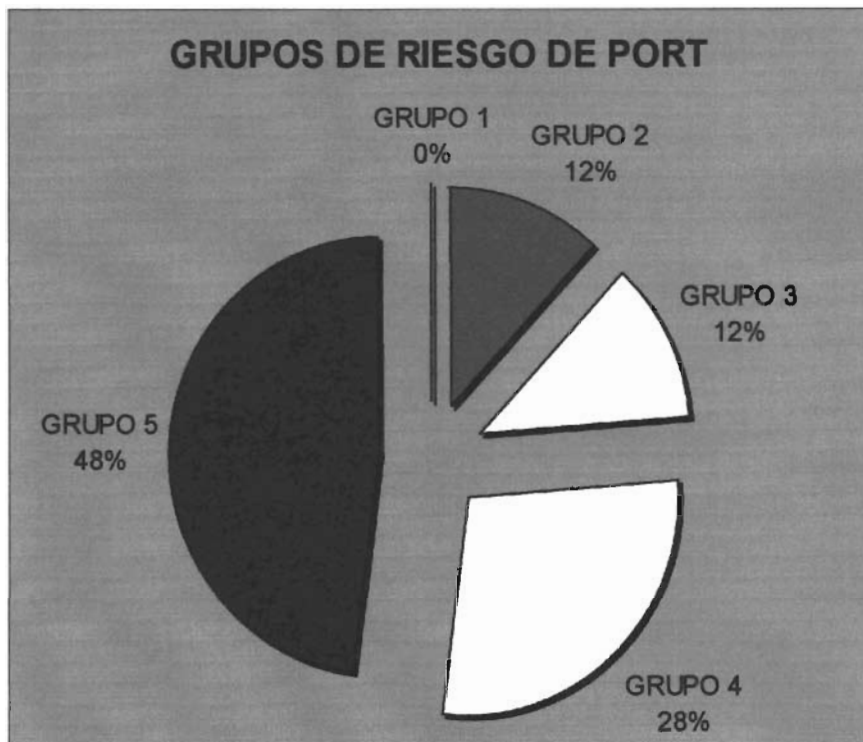
De los 25 pacientes incluidos en el estudio, el 66% tienen diabetes mellitus, el 30% enfermedad pulmonar obstructiva crónica, el 20% antecedente de enfermedad cerebro vascular, el 16% insuficiencia hepática crónica.

Tabla 2.- Antecedentes de patológicos en los pacientes con neumonía comunitaria

COMORBILIDAD	PORCENTAJE
Enfermedad pulmonar obstructiva crónica	30%
Enfermedad coronaria	2.4%
Diabetes mellitas	66%
Falla cardíaca congestiva	2.4%
Asma	0%
Enfermedad cerebro vascular	20%
Insuficiencia renal	0%
Cáncer activo	0%
Hepatopatía	16%

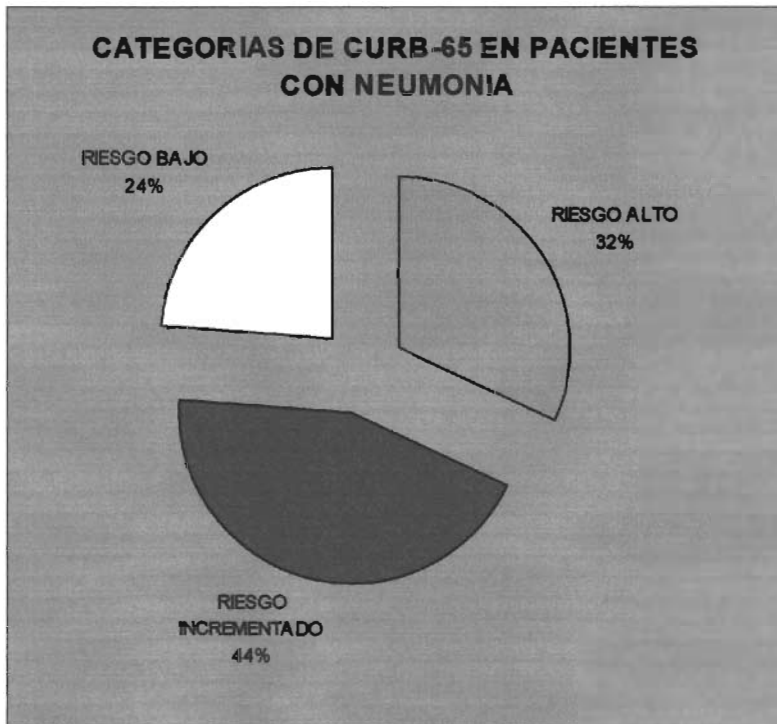
El estadio PORT clase V fue el mas frecuente (48%), seguido por el clase IV (28%); clase III (12%) y clase II (12%); no existió ningún paciente PORT clase I. El promedio de muerte por neumonía comunitaria según PORT fue 15.8%, con una desviación estándar de 12.31.

Grafica 1.- Distribución de clase de PORT en pacientes
Con neumonía comunitaria



En el puntaje de severidad de neumonía CURB-65, el más frecuente fue la categoría de Alto Riesgo a Muerte (32%); Riesgo Incrementado a Muerte (44%) y la categoría de Bajo Riesgo a Muerte (24%). La probabilidad media de muerte por neumonía comunitaria según CURB-65 fue de 28.2%, con una desviación estándar de 22.7.

Grafica 2.- Categorías de CURB-65 en pacientes con Neumonía comunitaria



El rango de puntaje APACHE fue de (4-25) puntos y con un media a muerte por neumonía comunitaria de 21.1%, con una desviación estándar de 16.1%.

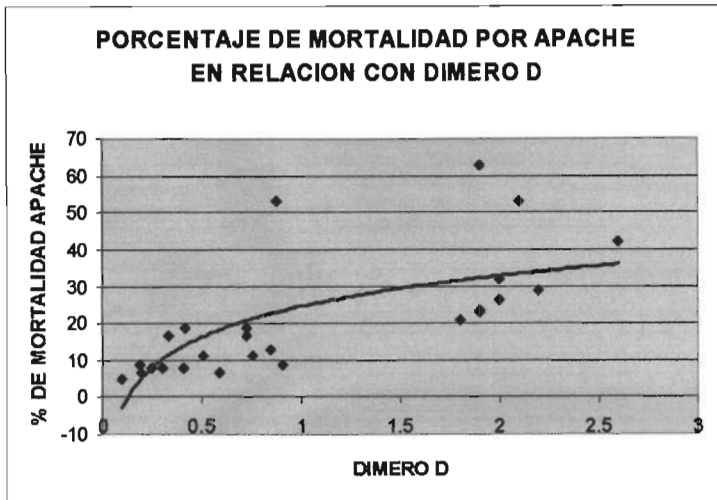
El rango de valores de dímero D fue de (0.1-2.6 $\mu\text{g/mL}$) con un promedio de 1.06 $\mu\text{g/mL}$. Su desviación estándar fue de 1.06, con una varianza de 0.60.

Tabla 4.- Dímero D y escalas de gravedad de neumonía comunitaria

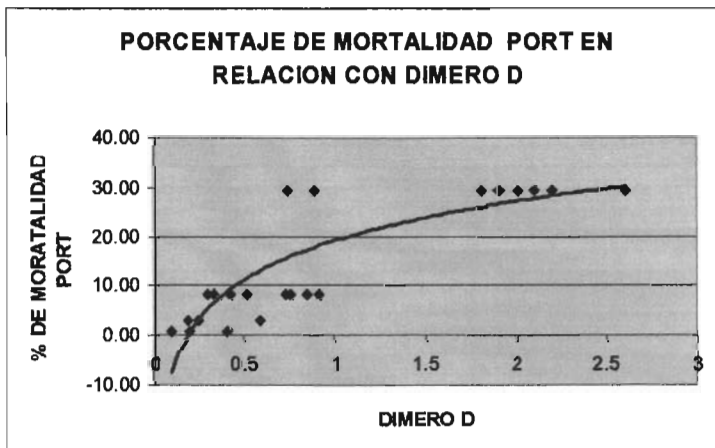
PACIENTE	EDAD	DÍMERO D	APACHE	PORT	CURB-66
1	99	0.76	11.3	8.20	23
2	44	0.2	6.6	0.6	8
3	50	0.25	7.6	2.8	8
4	91	0.33	16.5	8.2	23
5	76	0.51	11.3	8.2	23
6	76	0.59	6.6	2.8	23
7	98	2.6	42	29.2	23
8	76	0.91	8.7	8.2	23
9	82	1.9	23	29.2	83
10	64	1.8	20.9	29.2	23
11	74	0.19	8.7	2.8	2.4
12	74	1.9	23.4	29.2	33
13	83	2.1	53	29.2	83
14	66	0.3	7.6	8.2	23
15	91	2	32	29.2	33
16	53	2	26.2	29.2	23
17	69	2.2	29.1	29.2	33
18	78	0.88	53	29.2	33
19	76	0.42	18.6	8.2	23
20	91	0.73	16.5	8.2	23
21	71	0.41	7.6	0.60	8
22	75	1.9	63	29.2	83
23	78	0.73	18.6	29.2	33
24	82	0.85	12.8	8.2	8
25	28	0.1	5	0.6	2.4
PROMEDIO	73.8	1.0624	21.184	15.88	28.152

Se establece correlación estadística entre niveles séricos de dímero D y las escalas de gravedad de neumonía: correlación de 0.72 entre dímero D y CURB-65; correlación de 0.86 entre el dímero D y escala de PORT; Y correlación 0.83 entre dímero D y APACHE. Estas correlaciones con un nivel de significancia de 0.01.

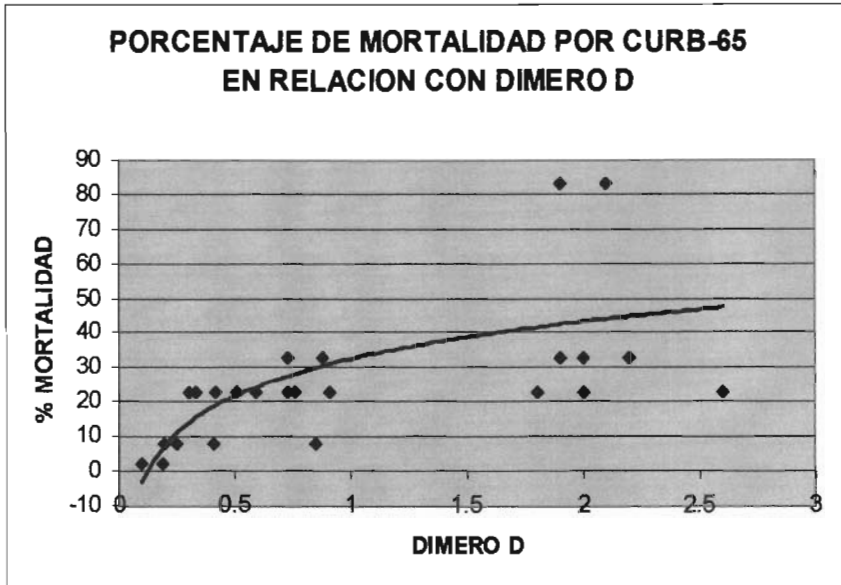
Grafica 4. Relación de porcentaje de mortalidad de apache y dímero D sérico



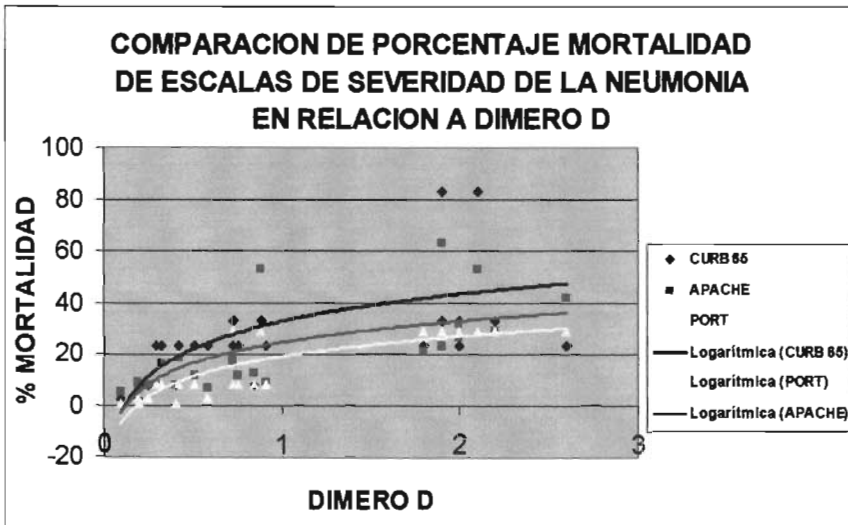
Grafica 5.-porcentaje de mortalidad de PORT y concentración de dímero D sérico



Grafica 6.- Porcentaje de mortalidad de CURB-65 t concentraciones séricas de dímero D



Grafica 7.- comparación entre porcentajes de mortalidad entre CURB-65, APACHE, PORT en relación a niveles séricos de dímero D en paciente con neumonía comunitaria.



Existe correlación entre escalas de gravedad: correlación de 0.9 entre PORT y APACHE; correlación 0.84 entre PORT y CURB-65; Y correlación 0.78 entre CURB-65 y APACHE; estas correlación con una significancia de 0.01.

Existe correlación entre la gravedad de la neumonía y los niveles de dímero D. Entre mayores concentraciones de dímero D incrementa la probabilidad de mortalidad.

La escala de gravedad que tuvo mayor correlación con la elevación del dímero D fue en primer lugar la escala PORT, en segundo lugar APACHE y en tercer lugar CURB-65.

TABLA 4.- PACIENTES CON MUERTE POR NEUMONÍA COMUNITARIA, EN RELACIÓN A ESCALAS DE GRAVEDAD Y DÍMERO D

PACIENTE	DÍMERO D	CURB-65	APACHE	PORT
1	1,9	83%	63%	29,2%
2	1,9	33%	23,4%	29,2%
3	2,1	83%	53%	29,2%
PROMEDIO	2,0µg/mL	66,3%	46,5%	29,2%

Durante el estudio existieron tres muertes por neumonía comunitaria, el promedio de dímero D fue de 2µg/mL. La probabilidad promedio de muerte según escalas de gravedad fue: CURB-65 (66.3%), APACHE (46.4%). Y PORT de (29.2%). Siendo CURB-65 el cual se aproximó a la probabilidad de muerte, seguido de APACHE y por último PORT.

11.-DISCUSIÓN

El dímero D considerado como producto de degradación de la fibrina, es un marcador de gravedad en la neumonía comunitaria, demostrando correlación estadística entre su valor sérico y las diferentes escalas para medir la gravedad de la neumonía (CURB-65, APACHE, PORT).

Existen parámetros relacionados a la gravedad de la neumonía comunitaria de los que hasta el momento no se tiene suficiente evidencia estadística para su unificación como marcadores; éstos son: Interleucina-6, proteína C reactiva, Tiempo de protrombina, relación PaO₂/FiO₂, número de fallas orgánicas (respiratoria, cardiovascular, renal, acidosis metabólica, hematológica), etc.¹⁸

Hasta el momento no existen estudios clase I-II, donde se determine al dímero D como marcador de gravedad de la neumonía comunitaria.

En pacientes graves, con valores superiores de 2.8 µg/mL de dímero-D sérico, tienen una mortalidad del mas 80% durante su hospitalización, en las unidades de cuidados intensivos.¹⁷ En nuestro estudio existieron 3 muertes con una valor promedio de 2 µg/mL de dímero D, con intervalo de (1.9-2.1) µg/mL.

La frecuencia respiratoria más de 25 por minuto, la frecuencia cardiaca de mas de 100 latidos por minuto o menos, temperatura de 37.8 C o menos, son considerados como signos de gravedad en el neumonía comunitaria²⁵. En nuestro estudio se encontró que la manifestación mas frecuente fue alteración en el estado de alerta. Y ningún paciente tuvo frecuencias respiratorias mayores de 30 ni frecuencias cardiacas mayores de 100 por minuto.

La identificación del agente etiológico en el esputo es del 18% y en cultivos hematológicos 2%. Y del 80% mediante pruebas inmunológicas específicas. En nuestro estudio el aislamiento se llevo acabo mediante cultivo y no se realizaron pruebas inmunológicas. Se aisló el agente etiológico en esputo en el 2.5% por (S. pneumonie)

De los pacientes que fallecieron en el estudio, la escala de gravedad que estableció mayor porcentaje de mortalidad, fue el CURB-65 (66.3%), seguido por PORT (46.5%) y APACHE (29.2). sin embargo el que tuvo mayor correlación estadística entre dímero D y las escalas de severidad de la neumonía fue: PORT, seguida de CURB-65 y por ultimo el APACHE.

En el presente estudio se realizo, una sola determinación de dímero D, al su ingreso hospitalario, sin embargo se puede buscar correlación con múltiples determinaciones de dímero D y la evolución del paciente durante su estancia hospitalaria. Podría ser una nueva línea de investigación, la determinación seriada del dímero D y la evolución de la neumonía, mediante intervalos de tiempo unificados.

En la neumonía se ha demostrado que existe un estado procoagulante y proinflamatorio. Sin embargo no se ha estudiado el manejo de antiinflamatorios y anticoagulantes, en el efecto de la neumonía. No existen investigaciones en las determinaciones de dímero D e interleucinas, que podrían ser útiles como marcadores terapéuticos.

12.-CONCLUSIONES.-

La severidad de la neumonía comunitaria se establece mediante aspectos clínicos como la frecuencia respiratoria y cardiaca por minuto y el estado mental; radiológicos como el número y extensión de los infiltrados o zonas de consolidación, incluso por tomografía axial computada, y de laboratorio como el nitrógeno ureico en sangre, el nivel arterial de oxígeno, la cuenta leucocitaria, entre otros; marcadores que son considerados como directos, al provenir de manera franca de los eventos fisiopatológicos locales y/o sistémicos producidos por la neumonía. Sin embargo, existen marcadores indirectos, que participan en la secuencia de eventos patogénicos de la neumonía, pero que son inespecíficos, tales como la proteína C reactiva, velocidad de sedimentación globular, la cuenta plaquetaria, algunas interleucinas e interferones y el dímero D, por mencionar algunos, que intervienen directamente en las cascadas inflamatorias y de coagulación, pero que se relacionan indirectamente a otros estados patológicos. Considerando que el proceso neumónico, en algún momento de su fisiopatología, desencadena la cascada de la coagulación, el dímero D, es un fiel marcador de dicha actividad, por lo que, el encontrar niveles elevados en sangre, presupone mayor actividad fibrinolítica e indirectamente mayor severidad del proceso neumónico.

El dímero D, correlaciona muy bien con la escala PORT, cuando se determina dentro de las primeras 24 horas de ingreso hospitalario. Existiendo otras posibilidades para su determinación en futuros estudios. Primero, la determinación seriada del marcador correlacionándola con la evolución clínica y radiológica y, segundo, la determinación temprana del dímero, ya que en muchas ocasiones, el ingreso hospitalario sucede 48 a 72 horas después de haber iniciado con la sintomatología o posterior a un tratamiento ambulatorio que no representó mejoría clínica, con el objetivo de establecer cuanto tiempo antes puede anticiparse el médico a los eventos clínicos directos que indican gravedad.

Clínicamente, la alteración de estado de alerta fue el signo clínico extrapulmonar mas frecuentemente encontrado en los pacientes con neumonía adquirida en la comunidad, sin embargo, no correlaciona con la gravedad del evento, ya que dichos trastornos se observan incluso en casos leves o moderados. Por esta razón, es necesario continuar buscando marcadores más objetivos y tempranos que permitan detectar los casos más severos con prontitud, lo que evidentemente, ayude a disminuir la morbilidad, mortalidad y estancia hospitalaria, así como los costos por el tratamiento de estos pacientes.

Las diferentes escalas elaboradas y debidamente validadas para estadificar a los pacientes con neumonía adquirida en la comunidad tampoco han logrado ser totalmente objetivas y predictivas. La escala PORT funciona mejor en pacientes con neumonía leve a moderada, mientras que la escala CURB-65 lo hizo con la presentación grave, incluso, la escala APACHE II prácticamente no discriminó los pacientes leves de los más graves. Es por esto, que el encontrar marcadores indirectos, en diferentes momentos del proceso patológico, como el dímero D, y sumarlos a las diferentes escalas de gravedad nos permite complementar la severidad de la neumonía, proporcionar el tratamiento más específico y oportuno.

REFERENCIAS:

- 1.-Kollef MH, Eisenberg PR, Shannon W. A rapid assay for the detection of circulating d-dimer is associated with clinical outcomes among critically ill patients. *Crit Care Med* 1998; 26:1054–1060
- 2.- Idell S. Coagulation, fibrinolysis and fibrin deposition in acute lung injury. *Crit Care Med* 2003; 31(suppl):S213–S220
- 3.- Barlett JG, Dowell SF, Mandell LA, et al. Practice guidelines for the management of community-acquired pneumonia in adults. *Clin Infect Dis* 2000; 31:347–382
- 4.- Shorr AF, Hnatiuk OW. Circulating D dimer in patients with sarcoidosis. *Chest* 2000; 117:1012–1016
- 5.- Shorr AF, Thomas SJ, Alkins SA, et al. D-dimer correlates with proinflammatory cytokine levels and outcomes in critically ill patients. *Chest* 2002; 121:1262–1268
- 6.- Bone RC, Grodzin CG, Balk RA. Sepsis: a new hypothesis for pathogenesis on the disease process. *Chest* 1997; 112:235–243
- 7.- Levi M, Schultz MJ, Rijneveld AW, et al. Bronchoalveolar coagulation and fibrinolysis in endotoxemia and pneumonia. *Crit Care Med* 2003; 31(suppl):S238–S242
- 8.- MICHAEL J. FINE, M.D., THOMAS E. AUBLE, PH.D., DONALDM. YEALY A prediction rule to identify low-risk patients with communityacquired Pneumonia. *The New England Journal of Medicine* 1997;336;4. 739 – 747
- 9.- Jason S. Vourlekis, MD. Acute interstitial pneumonia. *Chest Med* 25 (2004) 739 – 747
- 10.- Marcos I. Restrepo, MD, MScA, Antonio Anzueto, MD. Antimicrobial Treatment of Community-Acquired Pneumonia. *Clin Chest Med* 26 (2005) 65 – 73
- 11.- BTS GUIDELINES FOR THE MANAGEMENT OF COMMUNITY ACQUIRED PNEUMONIA IN ADULTS - 2004 UPDATE
- 12.-Rickles FR - Tissue factor, thrombin, and cancer *Chest* - 01-SEP-2003; 124(3 Suppl): 58S-68S
- 13.-Ginsberg JS, Wells PS, Kearon C, Anderson D, Crowther M, Weitz JI, Bormanis J, Sensitivity and specificity of a rapid whole-blood assay for D-dimer in the diagnosis of pulmonary embolism. *Ann Intern Med.* 1998 Dec 15;129(12):1006-11.

- 14.-Taguchi O, Gabazza EC, Yasui H, Kobayashi T, Yoshida M, Kobayashi H. Prognostic significance of plasma D-dimer levels in patients with lung cancer. *Thorax*. 1997 Jun;52(6):563-5.
- 15.-Ageno W, Finazzi S, Steidl L, Biotti MG, Mera V, Melzi D'Eril G, Venco A. Plasma measurement of D-dimer levels for the early diagnosis of ischemic stroke subtypes. *Arch Intern Med*. 2002 Dec 9-23;162(22):2589-93.
- 16.-Blackwell K, Haroon Z, Broadwater G, Berry D, Harris L, Iglehart JD, Dewhurst M, Plasma D-dimer levels in operable breast cancer patients correlate with clinical stage and axillary lymph node status.
- 17.-Querol-Ribelles JM, Tenias JM, Grau E, Querol-Borras JM, Climent JL, Gomez E, Plasma d-dimer levels correlate with outcomes in patients with community-acquired pneumonia. *Chest*. 2004 Oct;126(4):1087-92.
- 18.-Cesarman-Maus G, Hajjar KA. Molecular mechanisms of fibrinolysis. *Br J Haematol*. 2005 May;129(3):307-21. Review.
- 19.-Robinson VJ, Pineda GE, Salah AK, Pipkin WL, Corley JH, Jonah MH, Gossage Latex D-dimer signal in in situ femoral vein thrombus in swine and effect of minidose exogenous tissue plasminogen activator bolus. *Chest*. 2005 Feb;127(2):622-9.
- 20.-Lowe GD, Rumley A, McMahon AD, Ford I, O'Reilly DS, Packard CJ; West of Scotland Coronary Prevention Study Group. Interleukin-6, fibrin D-dimer, and coagulation factors VII and XIIa in prediction of coronary heart disease.
- 21.-Lee KW, Lip GY. Effects of lifestyle on hemostasis, fibrinolysis, and platelet reactivity: a systematic review. *Arch Intern Med*. 2003 Oct 27;163(19):2368-92. Review.
- 22.-Levi M. Current understanding of disseminated intravascular coagulation. *Br J Haematol*. 2004 Mar;124(5):567-76. Review.
- 23.-Idell S. Coagulation, fibrinolysis, and fibrin deposition in acute lung injury. *Crit Care Med*. 2003 Apr;31(4 Suppl):S213-20. Review.
- 24.-Gupta D, Gupta S, Balamugesh T, Aggarwal AN, Das R. Circulating D-dimers as a marker of disease activity in pulmonary sarcoidosis. *Indian J Chest Dis Allied Sci*. 2005 Jul-Sep;47(3):175-9.
- 25.-Levi M, Schultz MJ, Rijneveld AW, van der Poll T. Bronchoalveolar coagulation and fibrinolysis in endotoxemia and pneumonia. *Crit Care Med*. 2003 Apr;31(4 Suppl):S238-42. Review.

26.-Kollef MH, Eisenberg PR, Shannon W. A rapid assay for the detection of circulating D-dimer is associated with clinical outcomes among critically ill patients. Crit Care Med. 1998 Jun;26(6):1054-60.