



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

**CORRELACIÓN DE DIMERO-D Y EL PORCENTAJE DE LESIÓN PULMONAR EN
PACIENTES CON NEUMONIA POR SARS-COV-2 DEL HOSPITAL GENERAL DE
TLAHUAC**

MODALIDAD POR TESIS
QUE PARA OPTAR POR EL GRADO DE:
ESPECIALISTA EN MEDICINA INTERNA

PRESENTA:
UZZIEL AGUILERA ONTIVEROS

DR. JUAN ANTONIO SUAREZ CUENCA
DR. ALBERTO MELCHOR LÓPEZ
HOSPITAL GENERAL DE XOCO

CIUDAD UNIVERSITARIA, CD MX, SEPTIEMBRE DE 2023



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.



GOBIERNO DE LA
CIUDAD DE MÉXICO



**UNIVERSIDAD AUTONOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO**

**SECRETARIA DE SALUD DE LA CIUDAD DE MÉXICO
DIRECCIÓN DE FORMACIÓN, ACTUALIZACIÓN MEDICA E INVESTIGACIÓN**

**CURSO UNIVERSITARIO DE ESPECIALIZACIÓN EN
MEDICINA INTERNA**

TITULO DEL TRABAJO

Correlación de Dimero-D y el porcentaje de lesión pulmonar en pacientes con
neumonía por SARS-COV-2 del Hospital General de Tlahuac

Trabajo de investigación clínico

PRESENTADO POR

Uzziel Aguilera Ontiveros

PARA OBTENER EL GRADO DE ESPECIALISTA EN

Medicina Interna

Hospital General de Xoco

Enero 2020-Febrero2024

DIRECTOR(ES) DE TESIS

Dr. Juan Antonio Suarez Cuenca

Dr. Alberto Melchor López

2020 – 2024



GOBIERNO DE LA
CIUDAD DE MÉXICO



FORMATO DE VISTO BUENO

Correlación de nivel serico de Dimero-D y el porcentaje de lesión pulmonar en
pacientes con neumonia por SARS-COV-2 del Hospital General Tlahuac

Autor: Uzziel Aguilera Ontiveros

Vo. Bo

Dr. Alberto Melchor Lòpez

Profesor Titular del curso de Medicina Interna

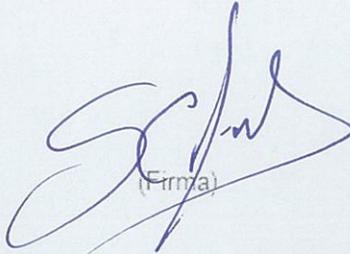
Vo. Bo

Dra. Lilia Elena Monroy Ramirez de Arellano

Directora de Formación, Actualización Médica e Investigación,
Secretaría de Salud de la Ciudad de México



GOBIERNO DE LA
CIUDAD DE MÉXICO



(Firma)

Dr. Juan Antonio Suarez Cuenca

Médico adscrito al servicio de Medicina Interna Hospital General Xoco

Índice

RESUMEN	8
I. Introducción	9
II. Marco teórico y antecedentes	10
2.1 Antecedentes	10
III. Planteamiento del problema y pregunta de investigación	12
IV. Justificación	12
V. Hipótesis	12
VI. Objetivo general	13
VII Objetivos específicos	13
VIII. Metodología	13
8.1 Tipo de estudio.....	13
8.2 Población de estudio	13
8.3 Muestra	13
8.4 Tipo de muestreo y estrategia de reclutamiento	13
8.5 Variables.....	14
8.6 Menciones e instrumentos de medición.....	15
8.7 Analisis estadistico de los datos	15
IX. Implicaciones éticas	15
X. Resultados	15
XI. Analisis de los resultados	16
XII. Discusión	16
XIII. Conclusiones	17
XIV. Bibliografía	18
Indice de tablas	20
Tabla 1. Población de estudio (n=104)	20
Tabla 2. Dímero-D y lesión pulmonar (análisis multivariado)	21
Indice de figuras	21
Figura 1. Nivel serico de Dímero-D y su relación con la extensión y patrón de lesión pulmonar por tomografía (TC).....	21

Figura 2. Análisis multivariado, modelo basado en Dímero-D, extensión y patrón de lesión pulmonar.....	22
<i>Anexos</i>	<i>Error! Bookmark not defined.</i>
Anexo 1. MANIFIESTO DE CONFIDENCIALIDAD DE DATOS	Error! Bookmark not defined.
Anexo 2. Abreviaturas	24

RESUMEN

Introducción: La pandemia por Covid-19 ha causado más de 3 millones de muertes en todo el mundo. La progresión rápida de los síntomas puede desarrollar el síndrome de dificultad respiratoria aguda y la muerte. La tomografía computarizada de tórax ha sido útil para evaluar la gravedad del daño pulmonar, con patrones clásicos como la opacidad temprana del vidrio molido y/o la consolidación tardía. La fisiopatología de la lesión pulmonar se ha relacionado con la producción de microtrombos en el pulmón, activación de la cascada de coagulación y mediadores proinflamatorios; donde marcadores como Dímero-D han sido de relevancia pronóstica.

Objetivo general: Evaluar si el dímero D sérico está relacionado con la extensión y el patrón de la lesión pulmonar, según lo determinado por la TC de tórax en pacientes con SARS-CoV2.

Hipotesis: Existe una relación significativa entre el nivel sérico de Dímero-D y el daño en parénquima pulmonar en pacientes con SARS-COV 2.

Metodología: Diseño de estudio transversal. Los pacientes presentaron PCR (+) para SARS-CoV-2 y fueron atendidos en Hospital General de Tláhuac, en la Ciudad de México, durante el período de marzo a junio de 2020. Los pacientes no tenían antecedentes de daño pulmonar, trastorno de la coagulación o uso de anticoagulantes. La extensión de la lesión pulmonar se analizó mediante el software 'Image J', mientras que los patrones tomográficos fueron evaluados por dos radiólogos experimentados.

Resultados: Se inscribieron un total de 104 pacientes, con una media de 55 años de edad, el 66% varones, siendo la obesidad, la hipertensión y la diabetes las comorbilidades más prevalentes. El dímero D, total o percentil, se relacionó con la extensión y el patrón de lesión pulmonar. Además, una lesión pulmonar más grande estuvo acompañada de una mayor edad, sexo masculino y mediadores pro-inflamatorios más altos como leucocitos y ferritina; mientras que el patrón de consolidación se relacionó con un IMC más alto que la opacidad del vidrio molido.

Conclusiones: El dímero D se relacionó tanto con la extensión de la lesión pulmonar como con la progresión al patrón de consolidación; mientras que la participación de mediadores pro-inflamatorios y el IMC pueden ser específicos para cada tipo de lesión.

I. Introducción

Las pandemias, son bien conocidas como epidemias sobre la base de la propagación en todo el mundo y causan un número excesivo de enfermedades, muertes y trastornos para la situación socioeconómica de los países afectados. Como resultado de la globalización, el cambio de estilos de vida, la mejora social y económica; causó la infección emergente y la aparición y circulación aceleradas de nuevos agentes microbianos junto a esta globalización también ha facilitado el intercambio de información y experiencias¹. Muchas pandemias han ocurrido a lo largo de la historia de la humanidad. Principalmente la peste, la viruela, el cólera y la gripe española son los más duraderos, repetitivos y causan un gran número de muertes humanas. A principios del siglo XX, al menos 20 millones de personas murieron debido a la gripe española de 1918¹.

En estos últimos años el mundo ha observado el nacimiento en cámara lenta y el rápido crecimiento de una nueva enfermedad pandémica, los ritmos familiares de nuestras vidas reales han sido sacudidos por una amenaza existencial desconocida². Sin embargo, la nuestra no es la única era que ha enfrentado tales tribulaciones. Las pandemias mortales y las epidemias a gran escala han desafiado la existencia humana a lo largo de la historia. Si bien estas crisis estuvieron separadas por siglos, o por lo menos por muchas décadas, ahora se están volviendo mucho más comunes. Desde 2003, hemos experimentado síndrome respiratorio agudo severo (SARS) (una pandemia cercana), una pandemia de influenza (H1N1pdm en 2009), una pandemia de chikungunya (2014), una pandemia de Zika (2015), una extensión pandémica generalizada del Ébola en cinco países africanos, con casos exportados a nivel mundial (2014 a 2015) y más recientemente una pandemia por coronavirus².

El coronavirus (CoV) fue descubierto durante la década de 1960. El Grupo de Estudio de Coronavirus del Comité Internacional de Taxonomía de Virus utilizó el principio de la genómica comparativa para evaluar y dividir aún más las proteínas replicantes en marcos de lectura abiertos para identificar los factores que diferencian el CoV en diferentes rangos de conglomerados. El CoV se asocia con enfermedades de intensidad variada. El tipo más grave de pandemia a gran escala en el pasado son el SRAS (en 2002-2003) y el síndrome respiratorio del Oriente Medio (MERS) (en 2012)³.

El 29 de diciembre de 2019, se informaron los primeros cuatro casos de un síndrome respiratorio agudo de etiología desconocida en la ciudad de Wuhan, provincia de Hubei, China^{3,5}. El reciente informe sobre un cúmulo de casos con enfermedades respiratorias fue seguido por una propagación mundial de la enfermedad en un período de tiempo muy corto. Pronto, se descubrió una fuente secundaria para esta infección, la transmisión de persona a persona a través del contacto cercano, siendo las gotas expulsadas durante la exposición cara a cara al hablar, toser o estornudar, el contacto con las membranas mucosas orales, nasales y oculares los modos comunes de propagación por lo que hubo un aumento de personas infectadas sin antecedentes de exposición a la vida silvestre o visitando Wuhan; además de la diseminación viral a través de las vías respiratorias, se encontraron otras fuentes de propagación del virus tales como la saliva, las heces y la orina^{3,5}. Las muestras (hisopos orales y anales, lavado de sangre y líquido bronco-alveolar) de los pacientes ingresados en la unidad de cuidados intensivos del Hospital Wuhan Jinyintan fueron enviadas al Instituto Uhan de Virología. Se utilizaron cebadores de PCR Pan-CoV y estas muestras fueron positivas para CoV. Esto fue seguido por análisis de metagenómica y estudio de secuenciación genómica. Los resultados revelaron que este virus era idéntico (79,6%) a la secuencia genética de SARSCoVBJ01, lo que llevó a la OMS a llamarlo nuevo CoV-2019^{3,11}. En vista de la clasificación taxonómica, el SARS-CoV-2 (CoV-2019) es uno de los muchos otros virus de la especie, de CoV relacionado con el SARS. Sin embargo, el SARS-CoV y el SARS-CoV-2 varían en términos de espectro de enfermedades, modos de transmisión y también métodos de diagnóstico^{3,4}.

II. Marco teórico y antecedentes

El coronavirus del síndrome respiratorio agudo severo 2 (SARS-CoV-2) es un virus RNA genómico monocatenario de sentido positivo envuelto, con envoltura y de una sola hebra, que tiene un diámetro de 60 nm a 140 nm y espículas distintivas, que van desde 9 nm a 12 nm, dando a los viriones la apariencia de una corona solar. Al comienzo de la infección, el virus se dirige a las células epiteliales nasales, bronquiales y a los neumocitos, a través de la estructura proteica espicular (S) que se une al receptor de la enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE2)^{4,5}. La serina proteasa transmembrana de tipo 2 (TMPRSS2), presente en la célula huésped, promueve la captación viral escindiendo ACE2 y activando la proteína S del SARS-CoV-2, que media la entrada del coronavirus en las células huésped⁴. La respuesta inflamatoria viral, que consiste en la respuesta inmune innata y adaptativa, altera la linfopoyesis y aumenta la apoptosis de los linfocitos. En etapas posteriores de la infección, cuando la replicación viral se acelera, la integridad de la barrera epitelial-endotelial se ve comprometida^{4,5}. Además de las células epiteliales, el SARS-CoV-2 infecta las células endoteliales capilares pulmonares, acentuando la respuesta inflamatoria y desencadenando un influjo de monocitos y neutrófilos, esto produce un engrosamiento difuso de la pared alveolar. Estos infiltrados inflamatorios mononucleares intersticiales y edema aparecen como opacidades en vidrio esmerilado en la imagen por tomografía computarizada. Se continúa con un edema pulmonar que llena los espacios alveolares con formación de membrana hialina, compatible con el síndrome de dificultad respiratoria aguda de fase temprana. Los tejidos pulmonares inflamados y las células endoteliales pulmonares pueden provocar la formación de microtrombos y contribuir a la alta incidencia de complicaciones tromboticas, como trombosis venosa profunda, embolia pulmonar y complicaciones arteriales tromboticas en pacientes críticos. En el SARS-CoV-2 grave, se produce una activación fulminante de la coagulación y el consumo de factores de coagulación. El desarrollo de la sepsis viral puede contribuir aún más al fallo multiorgánico^{4,5}.

El período de incubación medio (desde la exposición hasta el inicio de los síntomas) para SARS-CoV-2 es de aproximadamente 5 (2-7) días. El intervalo medio desde el inicio de los síntomas hasta el ingreso hospitalario es de 7 (3-9) días^{3,5}. La exposición prolongada a una persona infectada (estar a menos de 1.8 metros durante al menos 15 minutos) y exposiciones más breves a personas sintomáticas se asocian con un mayor riesgo de transmisión, mientras que las exposiciones breves a contactos asintomáticos tienen menos probabilidades de resultar en transmisión⁵. La diseminación faríngea es alta durante la primera semana de infección, momento en el que los síntomas aún son leves, lo que podría explicar la transmisión eficiente del SARS-CoV-2, porque las personas infectadas pueden ser infecciosas antes de darse cuenta de que están enfermas. Quedando claro que la infección por SARS-CoV-2 ocurre a través de la exposición al virus, y tanto la población inmunosuprimida como la normal parecen susceptibles^{3,4}. La edad de los pacientes hospitalizados varía entre 47 y 73 años, y la mayoría de las cohortes tienen una preponderancia masculina de aproximadamente el 60%. Los 3 síntomas más comunes son fiebre, tos y disnea. Algunos síntomas adicionales incluyen debilidad, fatiga, náuseas, vómitos, diarrea, alteraciones en el sentido del gusto y el olfato. Las complicaciones de SARS-CoV-2 incluyen la función deteriorada del corazón, cerebro, pulmón, hígado, riñón y sistema de coagulación. Los eventos tromboembólicos arteriales y venosos ocurren en 10 a 25% en pacientes hospitalizados y en la unidad de cuidados intensivos (UCI) pueden ocurrir hasta en el 31% al 59% de los pacientes^{6,16,17}.

2.1 Antecedentes

La infección por SARS-CoV-2 tiene un impacto significativo en el sistema hematopoyético y la hemostasia. La linfopenia puede considerarse un hallazgo de laboratorio cardinal, con potencial pronóstico. Durante el curso de

la enfermedad, la evaluación longitudinal de la dinámica del recuento de linfocitos y los índices inflamatorios, incluyendo lipoproteína de baja densidad (LDH), proteína C reactiva (PCR) e interleucina-6 (IL-6) puede ayudar a identificar casos con pronóstico deprimente e iniciar una intervención temprana para mejorar los resultados. Los biomarcadores, tales como procalcitonina sérica y ferritina también han surgido como factores de mal pronóstico^{18,19}. Los niveles elevados de Dímero-D se reportan constantemente, mientras que su aumento gradual durante el curso de la enfermedad está particularmente asociado con el empeoramiento de la patología¹⁹. La elevación del Dímero-D indicó un estado hipercoagulable en el paciente con SARS-CoV-2, que podría atribuirse a varias razones de la siguiente manera. En primer lugar, las infecciones por virus suelen ir acompañadas de una respuesta proinflamatoria agresiva y un control insuficiente de una respuesta antiinflamatoria. Podría inducir la disfunción de las células endoteliales, dando lugar a un exceso de generación de trombina. En segundo lugar, la hipoxia que se encuentra en SARS-CoV-2 severa puede estimular la trombosis no solo a través del aumento de la viscosidad de la sangre, sino también una vía de señalización dependiente del factor de transcripción inducible hipoxia. En tercer lugar, los pacientes hospitalizados, especialmente los pacientes graves con SARS-CoV-2, tenían más intención de tener edades mayores, condiciones subyacentes, reposo en cama a largo plazo y tratamiento invasivo y otros, que eran todos los factores de riesgo de hipercoagulación o trombosis. En cuarto lugar, algunos pacientes podrían desarrollar coagulopatía inducida por sepsis o incluso coagulación intravascular diseminada. En cualquier caso, el Dímero-D elevado siempre se asoció con eventos desfavorables. Anteriormente, la falta de especificidad se consideraba una desventaja del Dímero-D. Sin embargo, la baja especificidad se ha transformado actualmente en una de sus ventajas en la evaluación del pronóstico¹⁸. Otras anomalías de la coagulación tales como prolongación del tiempo de tromboplastina (TP) y del tiempo parcial de tromboplastina activado (TTPa), el aumento de productos de la degradación de la fibrina, junto con la trombocitopenia severa conducen a la coagulación intravascular diseminada (DIC), que representa un peligro para la vida, por lo que requiere vigilancia continua y la intervención rápida. Los pacientes infectados por SARS-CoV-2, independientemente de que sean hospitalizados o ambulatorios, tienen un alto riesgo de enfermedad tromboembólica venosa (ETV) y se recomienda una tromboprofilaxis farmacológica temprana y prolongada con heparina de bajo peso molecular¹⁹.

Aunque el diagnóstico de SARS-CoV-2 se sospecha sobre la base de los síntomas de neumonía o la exposición a un paciente conocido. Las imágenes de tórax desempeñan un papel importante tanto en la evaluación de la extensión de la enfermedad como en el seguimiento. La radiografía de tórax típicamente muestra opacidades asimétricas difusas o irregulares del espacio aéreo, similares a otras causas de neumonías por coronavirus; las características de imagen reportadas en SARS-CoV-2 son variables y no específicas¹¹.

En el primer informe de pacientes se describió la afectación pulmonar bilateral en la TC de tórax inicial en 40 de 41 pacientes, con un patrón consolidado visto en pacientes en la unidad de cuidados intensivos UCI y un patrón predominantemente de vidrio esmerilado en pacientes que no estaban en la UCI. La evidencia preliminar sugiere que la imagen inicial de tórax mostrará anomalía en al menos el 85% de los pacientes, incluso en pacientes asintomáticos, con rápida evolución de opacidades focales unilaterales a opacidades difusas bilaterales en áreas subpleurales y periféricas de vidrio esmerilado que progresaron o coexistieron con consolidaciones en 1-3 semanas^{11,17}. El patrón predominante fue la opacidad de vidrio esmerilado, con márgenes mal definidos, broncogramas de aire, engrosamiento interlobular o septal liso irregular y engrosamiento de la pleura adyacente. En algunos estudios se ha observado que la proteína C reactiva, la velocidad de sedimentación globular y el lactato deshidrogenasa muestran una correlación significativamente positiva con la gravedad de la neumonía evaluada en la tomografía axial computarizada (TC) inicial¹⁰. A medida que la enfermedad progresa en la tercera semana después del inicio de los síntomas, la consolidación y los patrones mixtos se vuelven más comunes, mientras que las opacidades de vidrio esmerilado disminuyen aún

más. Bronquiolectasias, engrosamiento de la pleura adyacente y derrame pleural aparecen principalmente en esta etapa¹⁷.

Además de la fase aguda, la TC se recomienda para el seguimiento en individuos que se están recuperando para evaluar el daño pulmonar a largo plazo o permanente, después de que un paciente se ha recuperado, la TC muestra engrosamiento septal interlobular transitorio y reticulación en un curso de varias semanas a meses. La reticulación aparece después de la segunda semana y alcanza su punto máximo alrededor de la cuarta semana. Un tercio de los pacientes con síntomas respiratorios persistentes tendrán hallazgos de fibrosis por imágenes, incluyendo reticulación interlobular e intralobular, bronquiectasias de tracción y, rara vez, panal de abeja ¹¹.

III. Planteamiento del problema y pregunta de investigación

Se ha correlacionado el nivel de gravedad del cuadro clínico de COVID-19 con el aumento en marcadores inflamatorios, uno de estos ha sido el Dímero-D. Otro de los estudios que se ha utilizado para la valoración inicial de estos pacientes es la tomografía axial computarizada simple de tórax, con el fin de buscar imágenes sugestivas y valorar la extensión del daño en el parénquima pulmonar.

Lo que nos lleva a la siguiente pregunta de investigación: ¿hay una correlación entre el nivel sérico de Dímero D y el porcentaje de daño en el parénquima pulmonar?

IV. Justificación

Este trabajo está motivado por la situación de pandemia que ha azotado al mundo y a nuestro país, siendo responsable de un aumento considerable en la morbilidad y mortalidad de la población, así como la saturación en los sistemas de salud y la sobrecarga en sus trabajadores, lo que ha implicado un gran reto a superar.

Se busca encontrar un marcador que sea accesible, fácil de analizar y que sea capaz de predecir la extensión de daño en parénquima pulmonar en centros que no cuenten con estudio de imagen, ya que la extensión del daño pulmonar se ha asociado con un mayor riesgo de requerir manejo avanzado de la vía aérea y a una mayor mortalidad.

V. Hipótesis

Hipótesis alternativa: Existe una relación entre el nivel sérico de Dímero-D y el daño en parénquima pulmonar en pacientes con neumonía por SARS-COV 2.

Hipótesis nula: Existe una relación no significativa entre el nivel sérico de Dímero-D y el daño en parénquima pulmonar en pacientes con neumonía por SARS-COV 2.

VI. Objetivo general

Evaluar el grado de significancia de relación entre los niveles de Dímero-D y el daño del parénquima pulmonar en pacientes con neumonía por SARS-COV2.

VII Objetivos específicos

Evaluar si existe una relación significativa entre la extensión del daño pulmonar y/o patrón de lesión con el grado de obesidad.

Evaluar si existe una relación significativa entre la extensión del daño pulmonar y/o patrón de lesión con la tasa de mortalidad.

Evaluar si existe una relación significativa entre la extensión del daño pulmonar y/o patrón de lesión con la necesidad de llegar a requerir manejo avanzado de la vía aérea.

Evaluar si existe un punto de corte del nivel sérico de Dímero-D asociado a >50% de una lesión pulmonar

VIII. Metodología

8.1 Tipo de estudio

- Transversal
- Analítico
- Observacional
- Retrospectivo

8.2 Población de estudio

El universo de estudio fueron pacientes con SARS-COV-2, que habitan en la ciudad de México. La población de estudio fueron pacientes con diagnóstico de SARS-COV-2 atendidos en el Hospital General de Tláhuac.

8.3 Muestra

- $Z = 1.96$
- $e = 0.05$
- $p = 0.053$
- Resultado = 77.12

$$n = \frac{z^2 * p * q}{e^2}$$

8.4 Tipo de muestreo y estrategia de reclutamiento

Se trató de un muestreo consecutivo no probabilístico.

Criterios de Inclusión

- Pacientes mayores de 18 años

- Pacientes con hisopado positivo por prueba rápida y/o PCR para COVID-19
- Pacientes con datos tomográficos sugerentes de neumonía por SARS-COV-2.
- Paciente con cuantificación de Dímero-D sérico durante el ingreso.

Criterios de Exclusión

- Patología pulmonar previa
- Cirugía pulmonar previa
- Uso previo de medicamentos que modifiquen la coagulación, inflamación o fibrogénesis a cualquier nivel.

Criterios de Eliminación

- Solicitud del paciente para no seguir participando
- Falta de datos para un adecuado análisis

8.5 Variables

Variable	Tipo de variable	Definición operativa	Unidad medida	Instrumento de medición
Dímero-D	Cuantitativa Independiente	Producto de la degradación de la fibrina, que refleja el grado de coagulación-remodelación del trombo, y se puede medir en plasma.	mg/dL	Alere Triage
Daño pulmonar	Cuantitativa Dependiente	Grado de afectación del parénquima pulmonar, determinado como porcentaje de lesión evaluada en cortes tomográficos (determinación separada de las lesiones tipo “vidrio despulido” y “consolidación”).	Porcentaje (%) de daño pulmonar	ImageJ
Ferritina	Cuantitativa Independiente	Proteína de almacenamiento tisular de hierro, para que esté disponible para varias funciones celulares, pero que también es importante en otras funciones de las que destacan la inflamación, y las enfermedades neurodegenerativas y malignas.	mcg/l	Alere Triage
Proteína C reactiva	Cuantitativa Independiente	Proteína que se produce en el hígado y se secreta hacia la circulación sanguínea pocas horas después del inicio de una infección o de un proceso inflamatorio.	mg/dl	Alere Triage
Peso	Cuantitativa Independiente	Medida de esta propiedad de los cuerpos	Kg	Bascula
Tallas	Cuantitativa Independiente	Estatura o altura de las personas.	Cm	Cinta métrica
Edad	Cuantitativa	Tiempo transcurrido entre el nacimiento y la inclusión en el estudio.	Años	NA

	Independiente			
Sexo	Cualitativa Independiente	Condición orgánica, masculina o femenina, de los animales y las plantas.	Masculino o femenino	NA
Antecedentes personales patológicos	Cualitativa Independiente	Recopilación de la información sobre la salud de una persona lo cual permite manejar y darle seguimiento a su propia información de salud	Condición de portador de comorbilidad(es) (Hipertensión arterial sistémica, Diabetes mellitus, Enfermedad renal crónica, Enfermedad cerebral vascular, otros).	NA

8.6 Menciones e instrumentos de medición

Se recolectarán datos de variables relacionadas con la coagulación y se compararán con la magnitud de lesiones estructurales tomográficas a nivel pulmonar, evaluadas objetivamente mediante análisis de imagen, utilizando el software ImageJ, mediante el cual se realizará medición del parénquima pulmonar total y del porcentaje de lesión pulmonar para realizar el cálculo de la extensión del daño.

8.7 Analisis estadístico de los datos

El análisis descriptivo se realizó con medidas de resumen, para variables cualitativas se expresaron como n (%), mientras que las cuantitativas se presentaron como media de Desviación Estándar. El análisis inferencial incluyó la comparación de medias y el análisis de asociación de riesgos. Los análisis estadísticos se realizaron en los softwares estadísticos GraphPad Prism y SPSS. La significación estadística se consideró cuando la $p < 0,05$.

IX. Implicaciones éticas

Este estudio se apegará a lo señalado por la Declaración de Helsinki de la AMM y lo dispuesto en la Ley General de Salud en materia de investigación. Se someterá ante el Comité de Ética de Investigación del Hospital General de Tlahuac. Se protegerá la confidencialidad de la información.

X. Resultados

La población de estudio fue de 104 pacientes de 55 años, 66% varones y una media de 27 kg/m² de índice de masa corporal (IMC). Dos tercios de ellos presentaron al menos una comorbilidad, como obesidad (12,5%),

hipertensión arterial (14,4%) y/o diabetes mellitus (9,6%), acompañada de valores elevados de Dímero-D y mediadores proinflamatorios (Tabla 1). Otras comorbilidades incluyen dislipidemia, hipotiroidismo, enfermedad cardíaca, asma, etc.

Luego, los participantes fueron agrupados de acuerdo con los hallazgos tomográficos pulmonares en dos grupos; el primero por la extensión y el segundo por el patrón de lesión pulmonar.

XI. Analisis de los resultados

La subpoblación con mayor extensión de lesión pulmonar se caracterizó por sujetos varones, mayores de edad (54.9 ± 14.9), con elevados valores de leucocitos (9.85 ± 4.30) y ferritina (1141 ± 1070); mientras que sujetos con lesión pulmonar de tipo consolidación mostraron mayor IMC (28.5 ± 4.4) en comparación con el patrón tomográfico de la opacidad del vidrio esmerilado. El aumento del dímero-D fue similar tanto para los sujetos con mayor extensión de lesión pulmonar (>50%) y patrón de consolidación.

Tras el análisis inicial, se observó que el Dímero-D aumentó significativamente según los cuartiles más altos de extensión de lesión pulmonar (figura 1A), así como en el patrón de consolidación pulmonar (figura 1B). A pesar de no encontrar niveles séricos similares de Dímero-D en el tipo de patrón de lesión, el vidrio esmerilado mantiene una relación significativa con este marcador de la coagulación, con una p significativa de <0.05 . Posteriormente, la regresión logística evidenció la asociación independiente entre Dímero-D y la extensión de la lesión pulmonar en el modulo 1-4, con una $p < 0.002$, $p < 0.001$, $p < 0.002$ y $p < 0.005$ respectivamente, pero no con el patrón de lesión pulmonar (figura 2). Estos valores se sometieron a un análisis estadístico adicional, mostrando la mayor relevancia en todos los modelos, los asociados con la extensión de Dímero-D y lesión pulmonar, mientras que el tipo de lesión y Dímero-D no fueron tan relevantes (tabla 2).

XII. Discusión

El principal hallazgo del presente estudio es que el Dímero-D sérico se relacionó tanto con la extensión de la lesión pulmonar como con la progresión hacia la consolidación parenquimatosa.

Además del aumento del Dímero-D, se observó una mayor extensión de la lesión pulmonar en hombres mayores con un aumento de los mediadores proinflamatorios, particularmente en el patrón de opacidad del vidrio esmerilado. Del mismo modo, otros estudios han descrito el papel del género para un mayor riesgo de complicaciones durante la hospitalización en pacientes con COVID-19¹⁵.

Otros estudios han descrito la relación entre la extensión de la lesión pulmonar y los biomarcadores proinflamatorios, como la proteína C reactiva, la tasa de sedimentación de eritrocitos, la relación neutrófilo/linfocito (NLR) y los leucocitos, pero no con los biomarcadores protrombóticos¹⁶. Tal discrepancia con nuestros hallazgos puede explicarse por diferencias en la selección de pacientes, el tamaño de la muestra y el método utilizado para evaluar la extensión de la lesión pulmonar.

Nuestros resultados sugieren una posible interacción entre los mecanismos proinflamatorios y protrombóticos. Consistentemente, un estudio observó que la ferritina y el Dímero-D estaban significativamente relacionados con la extensión de la lesión pulmonar en el SARS-COV-2¹⁷. Aunque tal relación no se ha explicado claramente, los procesos potencialmente implicados son: 1) la "tormenta de citoquinas" secundaria a la infección por COVID-19, que lleva a una estimulación de la disfunción de las células endoteliales, lo que conduce a daños en el sistema microvascular y la activación anormal del sistema de coagulación, resultando en vasculitis de pequeños vasos y microtrombosis; 2) la hipoxia y la demanda de oxígeno durante la hemodinámica anormal pueden desencadenar vías moleculares y celulares que conducen a la trombosis; 3) la sepsis, puede activar anomalías en la inflamación y los procesos de coagulación sanguínea¹².

Por otro lado, la progresión al patrón de consolidación se relacionó principalmente con un mayor IMC acompañado de un superior nivel de Dímero-D, lo que sugiere un mecanismo subyacente diferente al que lleva la extensión de la lesión pulmonar¹⁸. Tal mecanismo puede estar relacionado con la expresión de SARS-CoV co-receptor ACE2 en el tejido adiposo y/o pulmones, afectando a la disponibilidad de su sustrato angiotensina II, luego promoviendo la acumulación de neutrófilos, aumento de la permeabilidad vascular y edema pulmonar exacerbado¹⁹ observado en la lesión de consolidación.

En conjunto, nuestros datos sugieren una fase temprana caracterizada por la activación de la coagulación y las cascadas proinflamatorias que impulsan el edema pulmonar y la formación de la membrana hialina; lo que explicaría su relación con la extensión de la lesión tomográfica, particularmente con el patrón de opacidad del vidrio esmerilado que ocurre en etapas antes del desarrollo de la lesión pulmonar consolidada, que implica procesos adicionales como un mayor daño parenquimatoso y exudado⁶.

Hasta donde sabemos, este es el primer estudio que explora los mecanismos fisiopatológicos subyacentes a los patrones de lesión pulmonar, evaluados mediante imágenes tomográficas. Sin embargo, se recomienda una interpretación cuidadosa de los resultados, debido a limitaciones como el diseño retrospectivo del estudio, el bajo tamaño de la muestra y/o el limitado número de marcadores probados. Todo lo cual garantiza una mayor investigación en el campo.

XIII. Conclusiones

En conclusión, el Dímero-D se relacionó tanto con la lesión pulmonar de extensión como con la progresión al patrón de consolidación en la evaluación tomográfica; mientras que la participación de mediadores proinflamatorios y el IMC pueden ser específicos para cada tipo de lesión. Además, de tener una relación en la tasa de mortalidad y del requerimiento de ventilación mecánica, principalmente en aquellos pacientes portadores de una extensión considerable de la lesión.

XIV. Bibliografía

1. Akin, L., & Gözel, M. G. Understanding dynamics of pandemics. *Turkish Journal of Medical Sciences* 2020, 50 (SI-1), 515–519.
2. A. Kollias, et al. Thromboembolic risk and anticoagulant therapy in COVID-19 patients: emerging evidence and call for action. *British Journal of Haematology* (2020); 189: 846-847.
3. E. Terpos, et al. Hematological findings and complications of COVID-19. *American Journal of Hematology* (2020); 95: 834-847.
4. Guang Chen et al. Clinical and immunological features of severe and moderate coronavirus disease 2019. *Journal of Clinical Investigation* (2020); 130: 2620-2629.
5. H. Shi, et al. Radiological findings from 81 patients with COVID-19 pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *The Lancet Infectious Diseases* (2020); 20: 425-434.
6. J. Wei, et al. 2019 novel coronavirus (Covid-19) pneumonia: Serial computed tomography findings. *Korean Journal of Radiology* 2020; 21: 494-497.
7. K. Wang, et al. Imaging manifestations and diagnostic value of chest CT of coronavirus disease 2019 (COVID-19) in the Xiaogan area. *Clinical Radiology* (2020); 75: 341-347
8. Léonard-Lorant I, et al. Acute Pulmonary Embolism in Patients with COVID-19 at CT Angiography and Relationship to d-Dimer Levels. *Radiology*. (2020);296:E189-E191.
9. L. Zhang, et al. D-dimer levels on admission to predict in-hospital mortality in patients with Covid-19. *Journal of Thrombosis and Haemostasis* (2020); 18: 1324-1329.
10. M. Hosseiny, et al. Radiology Perspective of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): Lessons From Severe Acute Respiratory Syndrome and Middle East Respiratory Syndrome. *AJR* 2020; 215: 1–5
11. Morens, D. M., Daszak, P., Markel, H., & Taubenberger, J. K. Pandemic covid-19 joins history's pandemic legion. *MBio* 2020, 11(3), 1–9.
12. N. Tang et al. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. *Journal of Thrombosis and Haemostasis* (2020); 18: 844-847.
13. R. Chen, et al. Chest computed tomography images of early coronavirus disease (COVID-19). *Canadian Journal of Anesthesia* 2020; 67: 754-755.
14. T. Chen, et al. Clinical characteristics of 113 deceased patients with coronavirus disease 2019: Retrospective study. *The BMJ* 2020; 368: 1-14.
15. T. Velavan, et al. Mild versus severe COVID-19: Laboratory markers. *International Journal of Infectious Diseases* 2020; 95: 304-307.
16. Umakanthan, S., Sahu, P., Ranade, A. V., Bukelo, M. M., Rao, J. S., Abrahao-Machado, L. F., Kv, D. Origin, transmission, diagnosis and management of coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Postgraduate Medical Journal* 2020, 96(1142), 753–758.
17. W. Dai, et al. CT Imaging and Differential Diagnosis of COVID-19. *Canadian Association of Radiologists Journal* 2020; 71: 195-200
18. WJ. Wiersinga, et al. Pathophysiology, Transmission, Diagnosis, and Treatment of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): *Journal of the American Medical Association* 2020; 2019: 1-13.
19. X. Xu, et al. Imaging and clinical features of patients with 2019 novel coronavirus SARS-CoV-2. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging* 2020; 613: 146-157.
20. Ying Xiong, et al. Clinical and High-Resolution CT Features of the COVID-19 Infection: Comparison of the Initial and Follow-up Changes. *Investigative radiology* 2020; 55: 332-339.
21. Yüce, M., Filiztekin, E., & Özkaya, K. G. COVID-19 diagnosis —A review of current methods. *Biosensors and Bioelectronics* 2021, 172(January).

22. Z. Chen, et al. High-resolution computed tomography manifestations of COVID-19 infections in patients of different ages (2020); 126.

Indice de tablas

Tabla 1. Población de estudio (n=104)

	Total	Por área de LP (TC scan)		Por patron de LP (TC scan)	
		<50% (n=74)	≥50% (n=30)	Opacidad vidrio esmerilado (n=69)	Consolidacion (n=35)
Edad	54.9 ± 14.9	51.9 ± 15.5	62.2 ± 10.7*	55.0 ± 16.3	54.6 ± 12.1
Masculino	69 (66.3)	45 (60.8)	24 (80.0)*	44 (63.8)	25 (71.4)
Comorbilidades					
DM2	10 (9.6)	6 (8.1)	4 (13.3)	5 (7.2)	5 (14.3)
HAS	15 (14.4)	8 (10.8)	7 (23.3)	10 (14.5)	5 (14.3)
Ob	13 (12.5)	11 (14.9)	2 (6.7)	8 (11.6)	5 (14.3)
DM2, HAS, Ob	17 (16.3)	10 (13.5)	7 (23.3)	9 (13.0)	8 (22.8)
Otros	13 (12.5)	10 (13.5)	3 (10.0)	11 (16.0)	2 (5.7)
Ninguna	36 (34.6)	29 (39.2)	7 (23.3)	26 (37.7)	10 (28.6)
Altura	1.65 ± 0.08	1.65 ± 0.08	1.67 ± 0.08	1.65 ± 0.08	1.67 ± 0.08
Peso	75.6 ± 15.7	75.4 ± 16.2	75.9 ± 14.4	73.6 ± 14.5	79.6 ± 17.4
IMC	27.5 ± 4.5	27.5 ± 4.7	27.4 ± 4.0	27.0 ± 4.4	28.5 ± 4.4*
Leucocitos	8.62 ± 4.10	8.14 ± 3.95	9.85 ± 4.30*	8.13 ± 4.16	9.57 ± 3.86
Neutrofilos	7.50 ± 4.57	7.54 ± 4.75	7.41 ± 4.18	7.61 ± 5.11	7.30 ± 3.34
Linfocitos	0.98 ± 0.64	1.00 ± 0.57	0.93 ± 0.82	1.00 ± 0.73	0.93 ± 0.43
NLR	10.35 ± 8.97	9.82 ± 8.76	11.65 ± 9.65	10.43 ± 9.51	10.22 ± 8.09
Mediadores					
PCR		71.6 ± 92.1		72.8 ± 98.2	68.0 ± 88.3
Ferritina	72.4 ± 94.3 765 ± 742	631 ± 535	72.3 ± 102.1 1141 ± 1070*	689 ± 573	882 ± 944
Dimero D	1631 ± 1602	1278 ± 1218	2080 ± 2067*	1256 ± 1254	2056 ± 2055*

Los datos cualitativos se expresan como n (%) y los cuantitativos como media DE. (&) Se refiere a dislipidemia, hipotiroidismo, enfermedad cardíaca, asma, hiperplasia de próstata, cáncer de mama, enfermedad hepática crónica y accidente cerebrovascular. (*)

Estadísticamente significativo, no transmitido, T-test. Abreviaturas: DM2(diabetes tipo 2), HAS (hipertensión arteial sistematica, Ob (obesidad), NLR (relación neutrofilo/linfocito).

Tabla 2. Dímero-D y lesión pulmonar (análisis multivariado)

	OR	CI95%	Valor de p
MODELO 1			
• DD y extensión de lesión pulmonar	4.77	1.81 - 12.60	0.002
• DD y tipo de lesión	2.22	0.96 - 5.13	0.063
MODELO 2 (ajustado por sexo y edad)			
• DD y extensión de lesión pulmonar	5.12	1.89 - 13.82	0.001
• DD y tipo de perjuicio	2.21	0.96 - 5.13	0.062
MODELO 3 (ajustado por comorbilidades)			
• DD y extensión de lesión pulmonar	5.17	1.86 - 14.40	0.002
• DD y tipo de perjuicio	2.16	0.92 - 5.06	0.078
MODELO 4 (ajustado por mediadores inflamatorios PCR y ferritina)			
• DD y extensión de lesión pulmonar	23.72	2.57 - 218.43	0.005
• DD y tipo de perjuicio	3.64	0.97 - 13.70	0.056

Tabla 2. Muestra un modelo basado en 4 con hallazgos estadísticamente significativos y ajustados considerando el Dímero-D sérico, extensión pulmonar, el tipo de lesión, sexo, edad, comorbilidades y mediadores proinflamatorios.

Indice de figuras

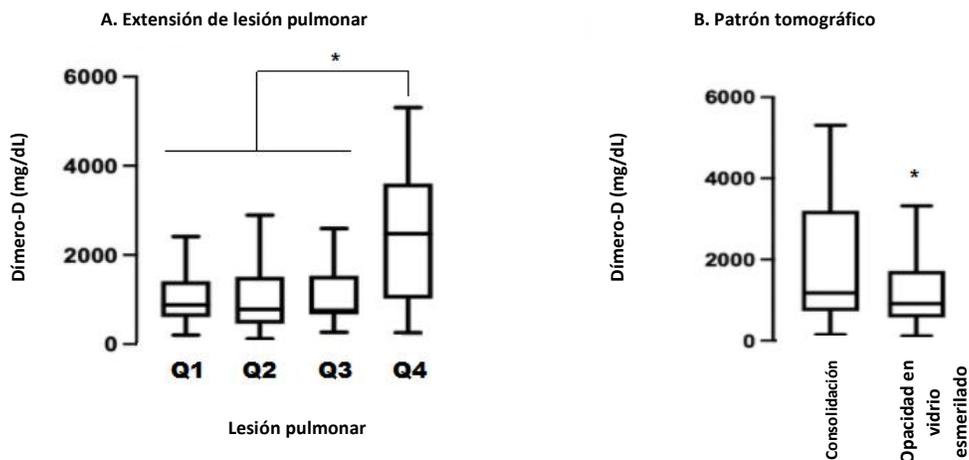


Figura 1. Nivel serico de Dímero-D y su relación con la extensión y patrón de lesión pulmonar por tomografía (TC). Izquierda. Valores del Dímero-D según la distribución cuartil de la extensión de la lesión pulmonar. Derecha. Valores del Dímero-D correspondientes a patrones de consolidación u opacidad de vidrio esmerilado. Cortes Q1 vs Q2= 24.5, Q2 vs Q3= 38.6, Q3 vs Q4= 54.0 (*) = p<0.05, prueba unidireccional en T de valores de Dímero-D distribuidos a p25 vs p75 de extensión de lesión pulmonar.

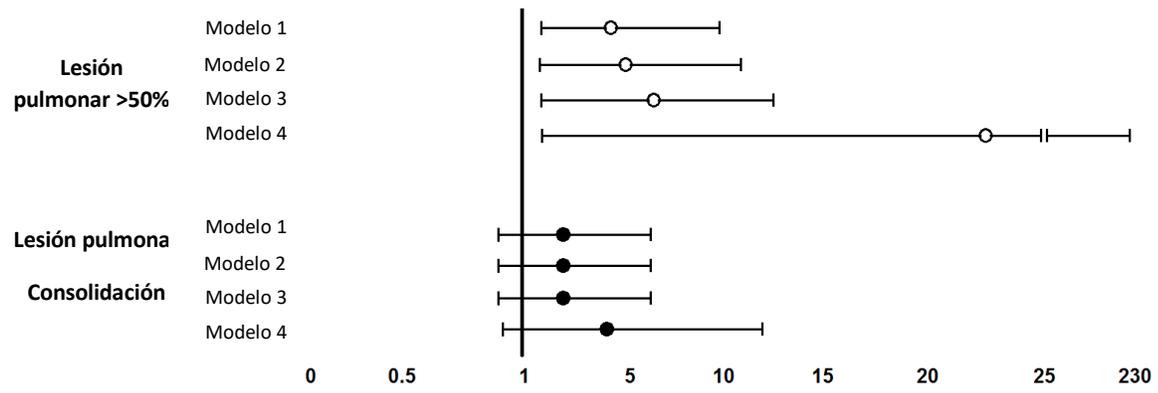


Figura 2. Análisis multivariado, modelo basado en Dímero-D, extensión y patrón de lesión pulmonar.

Anexos

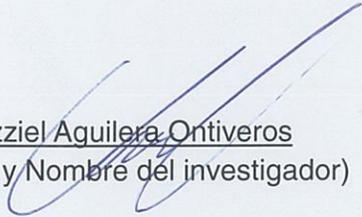
Anexo 1. MANIFIESTO DE CONFIDENCIALIDAD DE DATOS

MANIFIESTO DE CONFIDENCIALIDAD DE DATOS

Yo Uzziel Aguilera Ontiveros en calidad de investigador principal de este estudio titulado: **Correlación de Dímero-D y el porcentaje de lesión pulmonar en pacientes con neumonía por SARS-COV-2 del Hospital General de Tlahuac**. Que me comprometo a resguardar, mantener la confidencialidad y no hacer mal uso de los documentos, expediente, reportes, estudios tanto físicos como electrónicos de información recabada o bien de cualquier otro registro o información relacionada con el estudio antes mencionado a mi cargo, así como no difundir, distribuir o comercializar con los datos personales contenidos en los sistemas de información, desarrollados en la ejecución de este. Resguardando en todo momento la identidad de los pacientes que se considere para este estudio respetando las disposiciones en la Ley General de Salud y la Norma oficial mexicana 004 del expediente clínico.

Estando en conocimiento de que en caso de no dar cumplimiento se procederá a imponer sanciones civiles, penales o administrativas que procedan de conformidad con lo dispuesto en la Ley Federal de Transparencia y Acceso de la Información Pública Gubernamental, la Ley Federal de Protección de Datos Personales en Posesión de los Particulares y el Código Penal de la Ciudad de México

Atentamente


Uzziel Aguilera Ontiveros
(Firma y Nombre del investigador)

Anexo 2. Abreviaturas

- CoV: coronavirus
- DD: Dimero-D
- DIC: coagulación intravascular diseminada
- DE: desviación estandar
- DM2: diabetes tipo 2
- ETV: enfermedad tromboembólica venosa
- H1N1pdm: pandemia de influenza
- HAS: Hipertensión arterila sistémica
- IL-6: interleucina-6
- IMC: índice de masa corporal
- Kg: kilogramo
- LDH: lipoproteína de baja densidad
- LP: lesión pulmonar
- MERS: síndrome respiratorio del Oriente Medio
- m2: metro cuadrado
- mg: miligramo
- mcg: microgramo
- NA: no aplica
- NLR: relación neutrofilo/linfocito
- dL: decilitro
- S: proteica espicular
- SARS: síndrome respiratorio agudo severo
- SARS-CoV-2: coronavirus del síndrome respiratorio agudo severo 2
- Ob: Obesidad
- PCR: proteína C reactiva
- TC: tomografía axial computarizada
- TP: tiempo de tromboplastina
- TTPa: tiempo parcial de tromboplastina activada
- TMPRSS2: serina proteasa transmembrana de tipo 2
- UCI: unidad de cuidados intensivos