



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO  
FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN**

THE AMERICAN BRITISH COWDRAY MEDICAL CENTER I.A.P.  
DEPARTAMENTO DE MEDICINA CRÍTICA "DR. MARIO SHAPIRO"

**"Eventos trombóticos y marcadores inflamatorios en pacientes con  
neumonía grave por Síndrome Respiratorio Agudo Severo Coronavirus-2  
(SARS CoV-2)"**

**TESIS**

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN:  
**MEDICINA CRÍTICA**

PRESENTA:

**DR. PAULO SERGIO LÓPEZ REYMUNDO**

TUTOR DE TESIS:

**DR. ALFREDO AISA ÁLVAREZ**

PROFESORES DEL CURSO:

**DRA. JANET SILVIA AGUIRRE SÁNCHEZ  
DR. RODRIGO CHAIRES GUTIÉRREZ**

**CIUDAD DE MÉXICO, OCTUBRE 2021**



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.

## HOJA DE AUTORIZACIÓN DE TESIS



---

**DR. JUAN OSVALDO TALAVERA PIÑA**  
**TITULAR DE LA UNIDAD DE ENSEÑANZA**



---

**DRA. JANET SILVIA AGUIRRE SÁNCHEZ**  
**PROFESOR TITULAR DEL CURSO UNIVERSITARIO**  
**DE ESPECIALIZACIÓN EN MEDICINA CRÍTICA**



---

**DR. RODRIGO CHAIRES GUTIÉRREZ**  
**PROFESOR ADJUNTO DEL CURSO UNIVERSITARIO**  
**DE ESPECIALIZACIÓN EN MEDICINA CRÍTICA**



---

**DR. ALFREDO AISA ÁLVAREZ**  
**ASESOR DE TESIS**

**REGISTRO DE TESIS: ABC-21-38**

## ÍNDICE

<b>1. PORTADA</b>	<b>1</b>
<b>2. HOJA DE AUTORIZACIÓN DE TESIS</b>	<b>2</b>
<b>3. ÍNDICE</b>	<b>3</b>
<b>4. RESUMEN</b>	<b>4</b>
<b>5. INTRODUCCIÓN</b>	<b>5</b>
<b>6. JUSTIFICACIÓN</b>	<b>9</b>
<b>7. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN</b>	<b>10</b>
<b>8. HIPÓTESIS</b>	<b>11</b>
<b>9. OBJETIVOS</b>	<b>12</b>
<b>10. DISEÑO Y METODOLOGÍA DEL ENSAYO</b>	<b>13</b>
<b>11. CRITERIOS</b>	<b>14</b>
<b>12. DEFINICIÓN OPERACIONAL</b>	<b>15</b>
<b>13. ANÁLISIS ESTADÍSTICO</b>	<b>18</b>
<b>14. CONSIDERACIONES ÉTICAS</b>	<b>19</b>
<b>15. CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES</b>	<b>20</b>
<b>16. RESULTADOS</b>	<b>21</b>
<b>17. DISCUSIÓN</b>	<b>24</b>
<b>18. CONCLUSIÓN</b>	<b>25</b>
<b>19. BIBLIOGRAFÍA</b>	<b>26</b>

## **RESUMEN**

La neumonía por SARS CoV-2 se asocia a secreción importante de citoquinas y aglomeramiento de células inmunológicas, que activan las células endoteliales condicionando coagulopatía, afectando al pulmón en una fase temprana, con un fenotipo clínico del Síndrome de Dificultad Respiratoria Aguda (SDRA), que posteriormente progresa a respuesta inflamatoria sistémica desregulada por marcadores inflamatorios que causan mayor lesión endotelial generando trombosis.

Muchos pacientes presentan niveles elevados de Dímero D (DD), así como de Proteína-C-Reactiva (PCR), Interleucina-6 (IL-6) y ferritina, supeditando la formación de coágulos, con la interrupción de la circulación (arterial o venosa) a cualquier nivel del sistema circulatorio.

La relevancia fisiopatológica de los eventos trombóticos en la enfermedad por COVID-19 constituye un área importante de preocupación, por afección a distintas líneas celulares, y aunado a los factores de riesgo del huésped, repercute en el sistema de coagulación, provocando la elevación de biomarcadores inflamatorios que son de utilidad clínica y pronóstica, con asociación significativa a morbilidad y mortalidad.

## INTRODUCCIÓN

En diciembre de 2019, en la ciudad de Wuhan, capital de la provincia Hubei, China, se reportó un brote por betacoronavirus, responsable de la Enfermedad por Coronavirus-19 (COVID-19). Entre las múltiples afecciones que presenta y tal vez la más grave es la neumonía por SARS CoV-2, siendo uno de los principales motivos de ingreso a la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) requiriendo en su mayoría ventilación mecánica (VM) y soporte multiorgánico.(1)

Más del 80% de los casos confirmados reportan una enfermedad leve, que se presenta en su mayoría como infección asintomática, se puede autolimitar presentando síntomas similares al resfriado común. Sin embargo, entre el 14 y el 17% de los casos desarrollan neumonía grave por SARS CoV-2 que condiciona hipoxemia y SDRA, requiriendo VMI con alto aporte de oxígeno. De los primeros reportes de casos en Wuhan, China; Chen y colaboradores documentaron que el 82% de los pacientes presentaron tos, el 31% disnea, el 5% faringodinia, de este registro el 75% presentó neumonía bilateral y el 1% SDRA.(2)

El SDRA independientemente de su etiología es una enfermedad heterogénea, tanto por su fisiopatología como por el amplio espectro de gravedad con el que cuenta, así como el diferente comportamiento imagenológico.(3) Los principales datos clínicos de los pacientes con daño pulmonar secundario a la enfermedad por COVID-19 son: hipoxemia grave, isocapnia, distensibilidad pulmonar normal, extensión prolongada de la enfermedad y en menor frecuencia infección bacteriana secundaria.(4)

Li y colaboradores plantearon las diferencias del SDRA por COVID-19 respecto a la definición establecida por los criterios de Berlín. Hicieron énfasis en una media de 12 días como el tiempo de presentación clínica, con distensibilidades pulmonares normales en la fase inicial y las implicaciones terapéuticas que conlleva una relación de presión arterial de oxígeno/fracción inspirada de oxígeno  $PaO_2/FiO_2 < 150$  mmHg.(5)(6)

Gattinoni y colaboradores propusieron dos fenotipos de neumonía por COVID-19: el tipo 1 caracterizado por hipoxemia grave por desequilibrio en la ventilación/perfusión (V/Q) y distensibilidad pulmonar normal; y el tipo 2 caracterizado por hipoxemia grave ocasionada por cortocircuitos y distensibilidad pulmonar baja. Es importante tomar en cuenta la evolución cronológica de la enfermedad, ya que se pueden presentar ambos patrones fenotípicos en el mismo paciente.(7)

Ferrando y colaboradores evaluaron una cohorte española significativa de 742 pacientes, identificaron las características clínicas de los pacientes con COVID-19 grave y concluyeron que presentan particularidades fisiológicas parecidas a las causadas por SDRA secundario a otras etiologías, a su vez la probabilidad de morir incrementa con el grado de SDRA que presenta cada paciente, también encontraron una significativa redistribución de la gravedad del SDRA a las 24 horas del

diagnóstico, la cual disminuye con la administración de presión positiva con la VM y tratamiento adyuvante.(8)

La infección grave por COVID-19 se asocia a secreción importante de citoquinas y aglomeramiento de células inmunológicas que activan a las células endoteliales generando coagulopatía, afectando al pulmón en una fase temprana con desequilibrio de las relaciones en la V/Q, causando el fenotipo clínico del SDRA, mismo que progresa a una respuesta inflamatoria sistémica desregulada por marcadores inflamatorios que causan mayor lesión endotelial generando trombosis.(9)

La inflamación sistémica generada por COVID-19 presenta hipercitocinemia con hiperferritinemia extrema ( $\geq 10,000$ - $100,000$  ng/mL), característica similar a la que ocurre en el síndrome de activación macrófagica, el cual pertenece al grupo de patologías conocidas como linfocitosis hemofagocítica.(10)(11)

El endotelio tiene múltiples funciones, entre ellas el control de la reología sanguínea, la regulación del tono vasomotor, el equilibrio osmótico y la función de barrera vascular. Tiene un papel clave en la respuesta inmunológica, cuenta con mayor susceptibilidad a infecciones virales las cuales provocan lesión endotelial y fuga microvascular, manteniendo un estado procoagulante e isquemia de órganos por la presencia de microtrombos intravasculares, generando de esta manera el mecanismo de hipoxemia principal en COVID-19, debido a la formación de moléculas procoagulantes en presencia de IL-6.(1)

Se ha diagnosticado coagulación intravascular diseminada (CID) en pacientes con enfermedad grave, mediado por la liberación endotelial de factor tisular y la activación de factores de coagulación VII y XI. Como lo reportaron Zhang L y colaboradores en su estudio muchos pacientes presentaron niveles elevados de DD, así como de PCR, IL-6 y ferritina, lo que puede condicionar a la formación de coágulos, con la interrupción de la circulación (arterial o venosa) a cualquier nivel del sistema circulatorio. Por lo tanto, los niveles de DD al ingreso a la UCI son de utilidad para predecir eventos trombóticos y mortalidad intrahospitalaria por COVID-19.(12)

En múltiples estudios se han propuesto modelos fisiopatológicos de la coagulopatía intravascular pulmonar, con descripción de la extensa infección por COVID-19 y los cambios en la inmunidad relacionados con la edad, combinados con la inmunotrombosis pulmonar difusa, lo cual explica la mortalidad cardiovascular que desencadena. La gravedad de la neumonía por SARS CoV-2 se asocia con un alto riesgo de muerte relacionada con enfermedades cardiovasculares, especialmente en las semanas posteriores a la infección por COVID-19, y en particular en pacientes de edad avanzada y aquellos con enfermedades cardiovasculares preexistentes.(10)

En un estudio de 20 pacientes con Síndrome Respiratorio Agudo Severo (SARS) en Toronto se evaluaron muestras de histopatología donde se encontró la presencia

de trombos de fibrina, daño alveolar difuso, oclusión de vasos pequeños e infarto pulmonar en más del 80% de los casos.(13) En la revisión de Jiang Gu y Christine Korteweg se recabaron informes patológicos por SARS que muestran evidencia de edema de la pared de los vasos, infiltración de células inflamatorias en las paredes de la microvasculatura pulmonar, necrosis hemorrágica marcada y microtrombos de vasos confinados principalmente al pulmón y al infarto del tejido pulmonar, en el contexto de inflamación septal y daño alveolar difuso.(14)

Otro estudio realizado en el norte de Italia, evaluaron a 38 pacientes que fallecieron por COVID-19, por medio de microscopía electrónica encontraron que las partículas virales se alojan en los neumocitos, a su vez, todos los pacientes presentaron fase exudativa y proliferativa de daño alveolar, incluyendo 100% de congestión capilar e hiperplasia de los neumocitos tipo II, 37% de edema intersticial e intraalveolar, 33% de trombosis y 31% con metaplasia escamosa con atipia. Los pacientes con COVID-19 presentan lesión endotelial asociada a la presencia intracelular del virus que provoca la ruptura de la membrana celular. Por otra parte, existe trombosis de los capilares alveolares y microangiopatía, con infiltrado inflamatorio compuesto de macrófagos en la membrana alveolar y linfocitos en el intersticio.(15)

La evidencia histopatológica de la infección por SARS CoV-2 revela inflamación endotelial con el reclutamiento de linfocitos, neutrófilos y células mononucleares, afectando a varios órganos (corazón, pulmón, hígado y riñón).(16) Existen tres características angiocéntricas reportadas en estudios histopatológicos que son distintivas en la enfermedad por COVID-19. La primera característica es la lesión de la membrana de las células endoteliales asociada a SARS CoV-2. En segundo lugar, existe oclusión de los capilares alveolares por células inflamatorias que forman coágulos y trombosis vascular generalizada con microangiopatía. En tercer lugar, los pulmones aumentan de tamaño significativamente por la generación de vasos nuevos por mecanismo de angiogénesis intususceptiva.(10)

Ackerman y colaboradores realizaron un estudio histológico en pulmones de pacientes con COVID-19 y muestras históricas de pacientes con Influenza H1N1 en el año 2009. Esclarecieron algunos mecanismos biológicos que resultan en SDRA por COVID-19, dividieron su cohorte en dos grupos y ambos presentaron daño alveolar difuso con signos de trombosis. Estos hallazgos reportados a nivel alveolar son patognomónicos para SDRA, con micro y macrotrombosis, sin embargo, encontraron niveles aumentados de angiogénesis.(17)

Dentro de los patrones de patología vascular pulmonar en SARS y COVID-19, los miembros de la familia de los coronavirus muestran atracción por la enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE2) en los neumocitos tipo II. Dicha atracción se conoce como tropismo, y mantiene estrecha relación anatómica de neumocitos tipo II y la red vascular pulmonar con una reacción inflamatoria multifacética grave, impulsando el estado hipercoagulable pulmonar generalizado observado en pacientes con COVID-19.(18) Desde el contexto clínico, los cambios alveolares difusos en pacientes con COVID-19 se pueden evidenciar en estudios de imagen como tomografía axial computarizada (TAC), siendo distintos a los cambios por

bronconeumonía. Esto alude a que el SARS CoV-2 afecta de forma extensa la microvasculatura pulmonar.(19)

La enfermedad por COVID-19 puede predisponer a la enfermedad tromboembólica arterial y venosa debido a una inflamación excesiva, hipoxia, inmovilización y CID. Sorprendentemente, son escasos los reporte sobre complicaciones trombóticas. El conocimiento preciso de la incidencia de complicaciones trombóticas en pacientes con COVID-19 es importante para la toma de decisiones respecto a la intensidad de la trombopprofilaxis, especialmente en pacientes ingresados a la UCI.(20)(21)

Klok y colaboradores reportaron una incidencia del 31% de complicaciones trombóticas en pacientes ingresados a la UCI por COVID-19. Sus hallazgos refuerzan la recomendación de aplicar estrictamente la trombopprofilaxis farmacológica y sugieren fuertemente incrementar la dosis para anticoagulación plena, incluso en ausencia de evidencia aleatorizada.(22)

Con la disponibilidad de tratamiento profiláctico, es necesaria con premura la identificación de predictores clínicos y de laboratorio en pacientes con enfermedad grave para estratificar de manera fiable el riesgo de los pacientes y optimizar la asignación de medicamentos para mejorar resultados clínicos en pacientes con COVID-19. En metaanálisis anteriores han evaluado dichos predictores; sin embargo, los datos disponibles en el momento eran exclusivamente de China, donde inicialmente se propagó la infección por COVID-19. Estos análisis combinaron datos de múltiples estudios con poblaciones superpuestas y no pudieron explicar ninguna diferencia racial o étnica.(23)

En el estudio de Rahul y colaboradores, el objetivo principal fue comparar las diferencias en las comorbilidades y los biomarcadores tromboinflamatorios en pacientes con infección leve y grave por COVID-19 en la población China así como de otros países, ellos concluyeron que los siguientes biomarcadores tromboinflamatorios: DD, fibrinógeno, PCR, ferritina, IL-6 y troponina, se asocian con una mayor gravedad y mortalidad por COVID-19.(24)

## JUSTIFICACIÓN

La pandemia por COVID-19 fue declarada en el año 2020, con principal afección a nivel pulmonar condicionando el SARS CoV-2. Esto ha repercutido de forma importante a nivel socioeconómico, con sobresaturación del sistema de salud, con mortalidad elevada hasta del 60% en centros hospitalarios. Hasta el momento, cerca del 15% de los pacientes afectados por SARS CoV-2 requieren de ingreso a la UCI, y de ese mismo porcentaje, de un 30 a 75% necesitan soporte respiratorio con ventilación mecánica invasiva, lo cual, esto eleva la mortalidad hasta un 80%.

La COVID-19 grave se denomina cuando los pacientes presentan uno de los siguientes criterios: dificultad respiratoria con respiraciones de 30 o más por minuto, saturación periférica de oxígeno por oximetría de pulso ( $SpO_2$ )  $\leq 93\%$  en reposo y relación  $PaO_2/FiO_2 < 300$  mmHg, con administración de  $FiO_2$  al 100% por medio de presión positiva.

Los cambios clínicos ante la presencia de hipoxemia son poco evidentes o incluso ausentes en la mayoría de los pacientes. Por tal motivo, es necesario el monitoreo continuo de la del  $SpO_2$ , para detectar a tiempo la progresión de la afección pulmonar, tomando en cuenta que, en ocasiones, la  $SpO_2$  podría infraestimar el requerimiento de aporte de oxígeno a los tejidos por cambios en la curva de disociación en la hemoglobina.

La afección pulmonar por SARS CoV-2 comparte características clínicas similares a las que se presentan en el SDRA por cualquier otra causa pulmonar, condicionando hipoxemia por la desregulación inmunológica secundaria a citocinas inflamatorias. Como respuesta, existe vasoconstricción pulmonar hipóxica afectando los cortocircuitos pulmonares y trastornos V/Q.

En los casos graves de infección por COVID-19 se desencadena una severa respuesta inflamatoria sistémica secundaria a la liberación de factores proinflamatorios, inflamatorios y protrombóticos, que condiciona desregulación inmunológica, que inicialmente lesiona a nivel pulmonar, convergiendo en mayor afección orgánica secundaria a la lesión endotelial. Esto genera inquietud por la evolución imprevisible que puede llegar a tener la enfermedad. El estado hipercoagulable reportado en COVID-19 combinadas con la inmovilización prolongada del paciente, la VMI, la administración de sedación endovenosa continua y de bloqueo neuromuscular, exponen a los pacientes críticamente enfermos a mayor riesgo de formar coágulos y desarrollar trombosis arterial y/o venosa.

Por lo anterior, realizamos este estudio para evaluar la asociación de niveles elevados de marcadores inflamatorios con eventos trombóticos en pacientes con neumonía por SARS CoV-2 con VMI.

## **PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN**

¿Existe asociación entre los niveles elevados de marcadores inflamatorios y eventos trombóticos en pacientes con neumonía grave por SARS CoV-2 con VMI?

## **HIPÓTESIS**

**Nula:** los niveles elevados de marcadores inflamatorios NO son predictores para eventos trombóticos en pacientes con neumonía grave por SARS CoV-2 con VMI.

**Alternativa:** los niveles elevados de marcadores inflamatorios son predictores para eventos trombóticos en pacientes con neumonía grave por SARS CoV-2 con VMI.

## **OBJETIVOS**

### **Primario:**

Determinar si existe relación entre los niveles elevados de marcadores inflamatorios y eventos trombóticos en pacientes con neumonía grave por SARS CoV-2 con VMI.

### **Secundario:**

Analizar las complicaciones derivadas de los niveles de marcadores inflamatorios.

Analizar la duración de los días de estancia en la UCI con los marcadores inflamatorios.

Evaluar la mortalidad relacionada con marcadores inflamatorios.

## **DISEÑO Y METODOLOGÍA DEL ENSAYO**

Realizamos estudio de cohorte, observacional, retrospectivo y longitudinal, de un centro hospitalario, en pacientes que ingresaron a la Unidad de Terapia Respiratoria del Centro Médico ABC con diagnóstico de neumonía grave por SARS CoV-2 con VMI.

El estudio fue aprobado por el comité de ética del Centro Médico ABC, Ciudad de México (Folio: ABC-21-38).

Incluimos a todos los pacientes con diagnóstico de neumonía grave por SAR CoV-2 con VMI, con niveles elevados de marcadores inflamatorios, con estudios de imagen para diagnosticar trombosis y con expediente electrónico completo que ingresaron a la Unidad de Terapia Respiratoria del Centro Médico ABC en el periodo comprendido entre el 1 de abril al 31 de julio de 2020.

Definimos trombosis como la presencia de coágulo en un vaso sanguíneo (arteria o vena), con interrupción del flujo sanguíneo a cualquier nivel del sistema circulatorio.

Revisamos expedientes electrónicos desde sistema TIMSA para obtener información del tipo de características clínicas, demográficas y marcadores inflamatorios. Utilizamos sistema vue PACS para realizar el diagnóstico de trombosis por medio de estudios de imagen (ultrasonografía y angioTAC).

**CRITERIOS DE INCLUSIÓN:**

- Pacientes mayores de 18 años con prueba positiva para COVID-19
- Expediente electrónico completo
- Neumonía grave por SARS CoV-2
- Marcadores inflamatorios elevados
- Requerimiento de VMI
- Anticoagulación

**CRITERIOS DE NO INCLUSIÓN:**

- Infección leve por COVID-19
- Antecedente de trombosis
- Ausencia de estudios de imagen
- Pacientes embarazadas
- Expediente electrónico incompleto
- Pacientes trasladados de otro hospital

**CRITERIOS DE ELIMINACIÓN**

- Estancia en UCI <7 días
- Pacientes que fueron trasladados a otro hospital

## DEFINICIÓN OPERACIONAL DE LAS VARIABLES

VARIABLE	DEFINICIÓN CONCEPTUAL	MEDICIÓN	FUENTE	DEFINICIÓN OPERACIONAL
<b>Edad</b>	Tiempo que ha vivido una persona desde su nacimiento.	18-90 años	Expediente electrónico	Cuantitativa independiente, discreta
<b>Género</b>	Características biológicas y fisiológicas que definen a hombres y mujeres.	Masculino y femenino	Expediente electrónico	Cualitativa independiente, nominal, dicotómica
<b>Peso</b>	Medida de referencia corporal de un individuo que se usa como referencia del desarrollo.	50-120kg	Expediente electrónico	Cuantitativa independiente, discreta
<b>IMC</b>	Relación entre peso y talla elevado al cuadrado el cual nos aporta una referencia del estado nutricional del paciente.	Kilogramo sobre metro al cuadrado (kg/m <sup>2</sup> ). Bajo peso, normal, sobrepeso y obesidad.	Expediente electrónico	Cualitativa independiente, nominal, politómica
<b>Tabaquismo</b>	Consumo habitual de tabaco.	Si o No	Expediente electrónico	Cualitativa nominal
<b>Obesidad</b>	Enfermedad compleja que consiste en tener una cantidad excesiva de grasa corporal.	Si o No	Expediente electrónico	Cualitativa independiente, nominal, dicotómica
<b>HAS</b>	Condición médica, caracterizada por un incremento permanente de los valores de presión arterial sistólica (PAS) $\geq$ 140 mmHg o presión arterial diastólica (PAD) $\geq$ 90 mmHg.	Si o No	Expediente electrónico	Cualitativa independiente, nominal, dicotómica
<b>DM</b>	Enfermedad que ocurre cuando la glucosa en la sangre es demasiado alta.	Si o No	Expediente electrónico	Cualitativa independiente, nominal, dicotómica

	Depende de criterios diagnósticos.			
<b>DD</b>	Principal producto de degradación de la fibrina por la plasmina, generado en el paso final de la formación del trombo.	Nanogramos por mililitro (ng/mL)	Expediente electrónico	Cuantitativa independiente
<b>Plaquetas</b>	Célula sanguínea anucleada que interviene en la coagulación.	Plaquetas por microlitro ( $10^9/L$ )	Expediente electrónico	Cuantitativa continua
<b>Leucocitos</b>	Célula blanca del sistema inmunológico que se encarga de defender el organismo de enfermedades e infecciones.	Leucocitos por microlitro ( $10^9/L$ )	Expediente electrónico	Cuantitativa continua
<b>PCR</b>	Proteína plasmática considerado reactante de fase aguda en respuesta de estado inflamatorio.	Miligramos por decilitro (mg/dL)	Expediente electrónico	Cuantitativa continua
<b>PCT</b>	Reactante de fase aguda precursor de la hormona calcitonina.	Nanogramos por mililitro (ng/mL)	Expediente electrónico	Cuantitativa continua
<b>Ferritina</b>	Proteína fijadora y almacenadora de hierro.	Nanogramos por mililitro (ng/mL)	Expediente electrónico	Cuantitativa continua
<b>IL-6</b>	Citocina glucoproteica con actividad proinflamatoria y antiinflamatoria.	Picogramos por mililitro (pg/mL)	Expediente electrónico	Cuantitativa continua
<b>SOFA (Sequential Organ Failure Assessment)</b>	Escala pronóstica que identifica disfunción orgánica múltiple.	Puntuación de gravedad expresada en % de mortalidad	Expediente electrónico	Cuantitativa independiente
<b>APACHE II (Acute Physiology)</b>	Surge en 1981 como un sistema que permite cuantificar la	Puntuación de gravedad expresada	Expediente electrónico	Cuantitativa independiente

<b>and Chronic Health Evaluation)</b>	gravedad de la enfermedad a través de 34 variables fisiológicas que expresan la intensidad de la enfermedad.	en % de mortalidad		
<b>SAPS II (Simplified Acute Physiologic Score)</b>	Desarrollada en 1993 por Le Gall proporciona estimación de riesgo de muerte sin especificación de diagnóstico primario.	Puntuación de gravedad expresada en % de mortalidad	Expediente electrónico	Cuantitativa independiente
<b>Trombosis</b>	Presencia de coágulo en un vaso sanguíneo (arteria o vena), con interrupción del flujo sanguíneo a cualquier nivel del sistema circulatorio.	Si o No	Expediente electrónico	Cualitativa, dicotómica, nominal
<b>Días de VMI</b>	Días de uso de Ventilación mecánica invasiva.	Días desde el inicio hasta el retiro de la ventilación mecánica invasiva	Expediente electrónico	Cuantitativa independiente
<b>Días de estancia en UCI</b>	Días de estancia hospitalaria en unidad de cuidados intensivos desde el día de su ingreso a hasta egreso ya sea a otra unidad hospitalaria, otro piso, a domicilio o defunción.	Días de estancia en UCI desde el ingreso hasta su egreso	Expediente electrónico	Cuantitativa independiente
<b>Muerte</b>	Es el término de la vida a causa de la imposibilidad orgánica de sostener el proceso homeostático.	Si o No	Expediente electrónico	Cualitativa, dicotómica, nominal

## ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Para el cálculo de la muestra tomamos en cuenta las variables confusoras y el desenlace dicotómico, nos basamos en la fórmula de Freedman:  $N = 10 * (k + 1)$ , donde incluimos 10 pacientes por cada variable, considerando un 10% de pérdidas y un valor de  $p < 0.05$  como estadísticamente significativo.

VARIABLES CONFUSORAS: edad, género, IMC.

VARIABLES INDEPENDIENTES: DD, ferritina, IL-6, leucocitos, PCR y plaquetas.

Sustituimos la fórmula de Freedman:  $N = 10 * (9 + 1)$ . A su vez, la cohorte fue dividida en dos grupos, grupo control (sin trombosis) y con trombosis.

Utilizamos el programa STATA para el análisis estadístico. Las variables categóricas las reportamos como frecuencias y porcentajes. Las variables continuas las expresamos como media  $\pm$  desviación estándar (DE) o mediana con mínimo y máximo, dependiendo la distribución de estas. La normalidad de las variables las evaluamos mediante la prueba de Shapiro-Wilk. Después realizamos el análisis gráfico de la distribución de las variables con histogramas y gráficos. Las variables con distribución normal fueron analizadas con prueba T de Student.

Efectuamos un análisis lineal de medidas repetitivas por regresión logística binaria para evaluar el comportamiento cronológico de los marcadores inflamatorios al ingreso, al tercero, séptimo y décimo día. Posteriormente ajustamos los marcadores inflamatorios con variables demográficas, para la obtención de certeza diagnóstica y predicción de riesgo de eventos tromboticos.

## **CONSIDERACIONES ÉTICAS**

Se realizó una selección justa de participantes. Los pacientes, así como su información plasmada en el expediente fue tratada con respeto, dignidad y confidencialidad. Este estudio está clasificado según el artículo 17 de la Ley General de Salud como una investigación sin riesgo ya que es una investigación retrospectiva sin modificaciones fisiológicas psicológicas o sociales.

Por ser un estudio de carácter retrospectivo no se cuenta con consentimiento informado, los datos obtenidos para fines de estudio estuvieron regidos por las normas internas del manejo del expediente clínico intrahospitalario.

Fue sujeto a revisión por el comité de ética del Centro Médico ABC con folio de aprobación: ABC-21-38.

## CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

	Julio 2021	Agosto 2021	Septiembre 2021	Octubre 2021
<b>Entrega de protocolo</b>	X			
<b>Revisión por comité de ética</b>	X	X		
<b>Dictamen de aprobación</b>		X		
<b>Estructura de la base de datos</b>	X	X		
<b>Recolección de datos</b>		X		
<b>Depuración de la base de datos</b>		X		
<b>Análisis estadístico</b>		X	X	
<b>Revisión por parte del tutor</b>	X	X	X	
<b>Entrega de resultados</b>				X

## RESULTADOS

Analizamos un total de 100 pacientes en quienes el rango de edad fue de los 44 a los 70 años, predominando el sexo masculino con 78%, con una mediana en el sobrepeso 28.22kg/m<sup>2</sup> medido por IMC. Se evidenció hipertensión arterial sistémica (HAS) en un 50%, seguida de Diabetes Mellitus (DM) en un 48% y tabaquismo en un 37%. Bioquímicamente predominó un perfil inflamatorio a expensas de leucocitos 10.82 ± 5.80 10<sup>9</sup>/L, con una mediana de DD en 1227 ng/mL (721-1661.50), así como valores elevados de ferritina 1941.17 ng/mL (764.25-2429.75) e IL-6 194.30 pg/mL (75.45-434.40). (Tabla 1)

Dentro de las escalas pronósticas, nuestros pacientes presentaron una mediana de SAPS II de 27 puntos que equivale a mortalidad del 8%, puntaje APACHE II con una media de 13.58 ± 6.35 puntos (mortalidad de 15%) y una media de 6.81 ± 3.60 puntos por SOFA score, lo cual traduce mortalidad >30%. La duración de soporte ventilatorio fue de 11.50 días, con una estancia global en la UCI de 17 días. El 18% de la población del estudio presentó eventos tromboticos y mortalidad del 15%. (Tabla 1)

**Tabla 1. Características clínicas y demográficas de los pacientes con neumonía grave por SARS CoV-2**

<b>Variables</b>	<b>Valor</b>
<b>Género</b>	
Femenino N (%)	22 (22)
Masculino N (%)	78 (78)
IMC kg/m <sup>2</sup> **	28.22 (25.70-33.15)
Edad N *	57.50 ± 13.22
<b>Comorbilidades</b>	
DM N (%)	48 (48)
HAS N (%)	50 (50)
Tabaquismo N (%)	37 (37)
<b>Análisis de Laboratorio</b>	
Leucocitos 10 <sup>9</sup> /L *	10.82 ± 5.80
Plaquetas 10 <sup>9</sup> /L **	230.50 (149-291.50)
Dímero D ng/mL **	1227 (721-1661.50)
PCR mg/dL *	19.39 ± 11.92
PCT ng/mL **	0.40 (0.14-1.09)
Ferritina ng/mL **	1941.17 (764.25-2429.75)
IL-6 pg/mL **	194.30 (75.45-434.40)
<b>Escalas pronósticas</b>	
SAPS II **	27 (23-34)
APACHE II *	13.58 ± 6.35
SOFA score *	6.81 ± 3.60
Días de VMI **	11.50 (9-17)
Días de estancia UCI **	17 (12-27)
Trombosis N (%)	18 (18)
Mortalidad N (%)	15 (15)

\* Media ± DE = Desviación estándar

\*\* Mediana y Cuartiles 25-75

Los eventos tromboticos fueron más frecuentes en el género masculino en un 83.33% con valor de  $p$  0.75, de igual forma, la edad, el IMC y las comorbilidades no fueron variables estadísticamente significativas. Por otra parte, existió un considerable número de pacientes con comorbilidades y un perfil bioquímico inflamatorio importante, sin ser estadísticamente significativo, a excepción de los días de estancia en UCI, en cuyo caso, se obtuvo una mediana de duración de 26 días con un rango de 14 a 34 días ( $p$  0.02). (Tabla 2)

**Tabla 2.**

Variables	Control	Trombosis	$p$
<b>Género</b>			
Femenino N (%)	19 (23.17%)	3 (16.67%)	
Masculino N (%)	63 (76.83%)	15 (83.33%)	0.75
IMC kg/m <sup>2</sup> **	27.95 (25.7-32.7)	31.3 (27-35)	0.23
Edad N *	57.5 ± 19	58 ± 18	0.51
<b>Comorbilidades</b>			
DM N (%)	40 (48.78)	8 (44.44)	0.73
HAS N (%)	39 (47.56)	11 (61.11)	0.29
Tabaquismo N (%)	33 (40.24)	4 (22.22)	0.18
<b>Análisis de Laboratorio</b>			
Leucocitos 10 <sup>9</sup> /L **	9.55 (6.2-15.3)	12.25 (4.7-14.6)	0.75
Plaquetas 10 <sup>9</sup> /L **	236.5 (159-317)	210.5 (136-244)	0.08
Dímero D ng/mL **	1187 (656-1593)	1375.5 (967-2651)	0.32
PCR mg/dL **	17.75 (10.5-29.46)	25.22 (5.67-28.67)	0.96
PCT ng/mL **	0.57 (0.24-1.3)	0.40 (0.12-0.85)	0.80
Ferritina ng/mL **	1448 (761-2551)	1391.5 (622-1779)	0.32
IL-6 pg/mL **	213.2 (79.8-614)	148.7 (57.3-317)	0.34
Días de VMI **	11 (9-16)	14 (11-21)	0.10
Días de estancia UCI **	16 (12-24)	26 (14-34)	0.02
Mortalidad N (%) **	11 (13.41)	4 (22.22)	0.46

\* Media ± DE = Desviación estándar

\*\* Mediana y Cuartiles 25-75

Inicialmente en la evaluación del comportamiento cronológico de los marcadores inflamatorios asociados a eventos tromboticos fueron DD ( $p$  0.010) con mediana de 1375.5 ng/mL (967-2651) con un incremento en el día 7 (Figura 1), seguido por un descenso en el día 10, a su vez, ferritina presentó mediana 1391.5 ng/mL (622-1779), evidenciando un notable descenso en los días 7 y 10 ( $p$  0.030). (Figura 2)

Figura 1. Comportamiento cronológico de DD

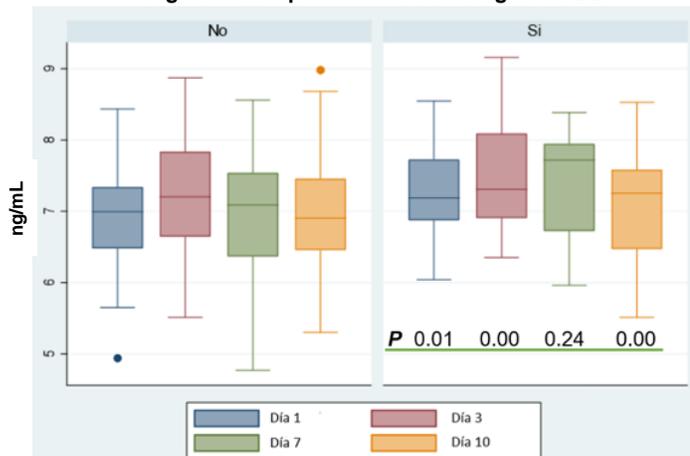
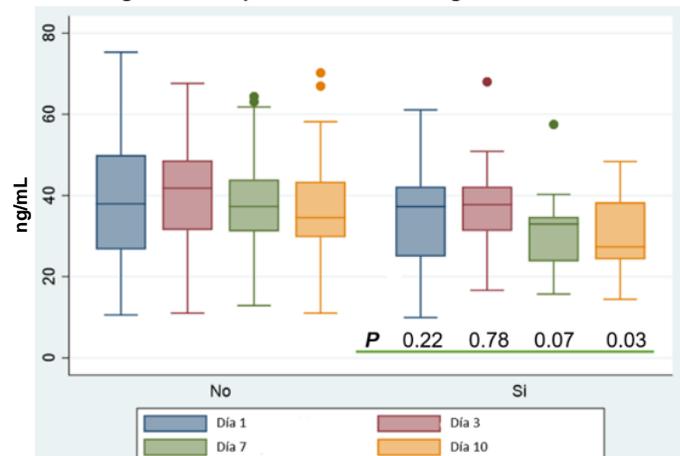


Figura 2. Comportamiento cronológico de Ferritina

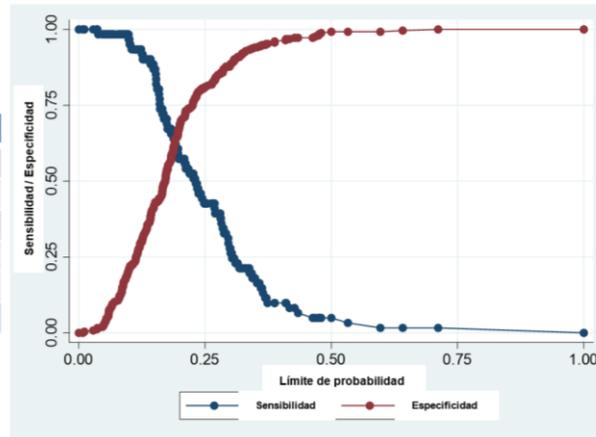


Con el ajuste de marcadores inflamatorios por edad, género, IMC y escalas de gravedad, obtuvimos certeza diagnóstica del 80.57% para predecir el riesgo de eventos tromboticos con DD (OR 1.003; IC 95% 1.0001-1.0004;  $p$  0.001) y ferritina OR 0.99; IC 95% 0.998-0.999;  $p$  0.004). (Figura 2)

**Figura 2. Regresión logística con ajuste de variables**

Variables	OR + IC 95%	$p$
Edad	0.99 (0.97-1.01)	0.69
Género	1.77 (0.80-3.91)	0.15
IMC	1.04 (0.99-1.09)	0.10
SAPS II	0.98 (0.95-1.00)	0.13
DD	1.003 (1.0001-1.0004)	0.001
Ferritina	0.99 (0.998-0.999)	0.004

Predicción de riesgo= 80.57%



## DISCUSIÓN

Es importante destacar la relevancia fisiopatológica de los eventos tromboticos en la COVID-19 secundarios a la inflamación sistémica que se presenta, afectando distintas líneas celulares, aunado a los factores de riesgo del huésped, repercute en el sistema de coagulación, provocando la elevación de biomarcadores inflamatorios específicos que son de utilidad clínica y pronóstica, lo cual, se asocia a morbilidad y mortalidad significativas.

En el estudio de observacional “Embolismo pulmonar o trombosis en pacientes con SDRA por COVID-19” publicado en enero 2020 y realizado en una cohorte francesa, plantearon como objetivo la evaluación de la tasa y la descripción de las características clínicas con sus resultados, a su vez analizaron variables inflamatorias similares a las medidas en nuestro estudio, aunque también incluyeron la medición de fibrinógeno. Analizaron un total de 92 pacientes, muestra razonable similar a la de nuestro estudio, reportaron niveles elevados de biomarcadores tales como plaquetas, DD y fibrinógeno asociándose a eventos tromboticos en 16 pacientes (17.3%), se apoyaron mediante la realización de estudios de imagen como ultrasonido doppler de miembros pélvicos y angioTAC de tórax para diagnosticar trombosis, posterior a la presencia de deterioro en la oxigenación y/o inestabilidad hemodinámica.(25)

Ante la ausencia de deterioro en la oxigenación por cuadro clínico sugestivo de trombosis de la circulación pulmonar, no se debe descartar la posibilidad de realizar estudios de imagen diagnósticos como la ultrasonografía y angioTAC para detectar enfermedad tromboembólica, ya que permite la detección oportuna y disminuir la incidencia de complicaciones. Por lo tanto, es importante evaluar el riesgo trombotico en todos los pacientes con neumonía grave por SARS CoV-2 con VMI.

Mientras tanto, por la evidencia encontrada en este estudio, los autores esperamos aportar un contexto preventivo que lleve a cabo un control estricto de los valores de marcadores inflamatorios encaminado a un alto índice de sospecha para formular un enfoque terapéutico personalizado, y de esta manera poder clasificar a los pacientes con alto riesgo de presentar eventos tromboticos.

## CONCLUSIONES

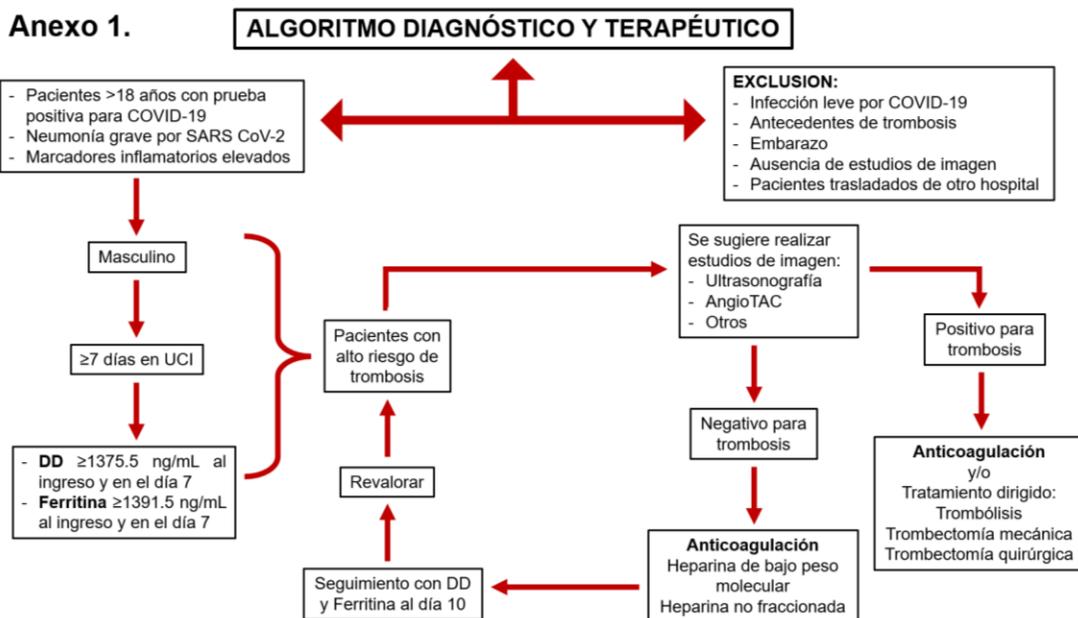
El deterioro en la oxigenación secundaria a trombosis es otro mecanismo de hipoxemia demostrado en estudios histopatológicos de pacientes con neumonía grave por SARS CoV-2 que están con VMI. Este estudio plantea sembrar las pautas para la valoración inicial del riesgo de trombosis previo a la clínica sugestiva del paciente, y así poder brindar de manera adecuada tromboprofilaxis significativa.

En estudios científicos tanto internacionales como nacionales existe evidencia clínica que respalda la relevancia pronóstica del DD y el impacto que tiene en la coagulación en los pacientes infectados con SARS CoV-2.

Nuestro trabajo de investigación al ser analizado por los diferentes métodos estadísticos nos enfatiza que el tener valores elevados de marcadores inflamatorios, lo cual condiciona un estado protrombótico, tiene mayor asociación y riesgo de presentar eventos trombóticos, por lo tanto, nuestro modelo asegura que hay que tener precaución con los niveles elevados de DD y ferritina.

Es importante reportar que los pacientes de nuestra cohorte recibieron tromboprofilaxis mecánica con medias de compresión gradual, así como, con sistema de compresión neumática intermitente y anticoagulación farmacológica a dosis terapéutica con heparina de bajo peso molecular.

Recomendamos que a los pacientes con neumonía grave por SARS CoV-2 con VMI se les debe administrar anticoagulación a dosis terapéutica, independientemente del agente farmacológico y vía de administración disponibles, así como la realización de ultrasonografía y angioTAC durante su estancia en UCI. Proponemos el siguiente algoritmo diagnóstico y terapéutico. (Anexo 1)



## **BIBLIOGRAFÍA**

1. Pons S, Fodil S, Azoulay E, Zafrani L. The vascular endothelium: The cornerstone of organ dysfunction in severe SARS-CoV-2 infection. *Crit Care*. 2020;24(1):4–11.
2. Chen N, Zhou M, Dong X, Qu J, Gong F, Han Y, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet*. 2020;395(10223):507–13.
3. Hariri L, Hardin CC. Covid-19, Angiogenesis, and ARDS Endotypes. *N Engl J Med*. 2020;383(2):182–3.
4. Langford BJ, So M, Raybardhan S, Leung V, Westwood D, MacFadden DR, et al. Bacterial co-infection and secondary infection in patients with COVID-19: a living rapid review and meta-analysis. *Clin Microbiol Infect*. 2020;26(12):1622–9.
5. Li X, Ma X. Acute respiratory failure in COVID-19: Is it “typical” ARDS? *Crit Care*. 2020;24(1):1–5.
6. Ranieri VM, Rubenfeld GD, Thompson BT, Ferguson ND, Caldwell E, Fan E, et al. Acute respiratory distress syndrome: The Berlin definition. *JAMA - J Am Med Assoc*. 2012;307(23):2526–33.
7. Gattinoni L, Chiumello D, Rossi S. COVID-19 pneumonia: ARDS or not? *Crit Care*. 2020;24(1):1–3.
8. Ferrando C, Suarez-Sipmann F, Mellado-Artigas R, Hernández M, Gea A, Arruti E, et al. Correction to: Clinical features, ventilatory management, and outcome of ARDS caused by COVID-19 are similar to other causes of ARDS. *Intensive Care Med*. 2021;47(1):144–6.
9. Sapro L, Bhardwaj A, Azam Z, Madhry D, Verma B, Rathore S, et al. Phytotherapy for treatment of cytokine storm in COVID-19. *Front Biosci - Landmark*. 2021;26(5):51–75.
10. Ramanathan K, Antognini D, Combes A, Paden M, Zakhary B, Ogino M, et al. Since January 2020 Elsevier has created a COVID-19 resource centre with free information in English and Mandarin on the novel coronavirus COVID- research that is available on the COVID-19 resource centre - including this for unrestricted research re-use a. 2020;(January):19–21.
11. Mehta P, McAuley DF, Brown M, Sanchez E, Tattersall RS, Manson JJ. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet*. 2020;395(10229):1033–4.
12. Zhang L, Yan X, Fan Q, Liu H, Liu X, Liu Z, et al. D-dimer levels on admission to predict in-hospital mortality in patients with Covid-19. *J Thromb Haemost*. 2020;18(6):1324–9.
13. Hwang DM, Chamberlain DW, Poutanen SM, Low DE, Asa SL, Butany J. Pulmonary pathology of severe acute respiratory syndrome in Toronto. *Mod Pathol*. 2005;18(1):1–10.
14. Gu J, Korteweg C. Pathology and pathogenesis of severe acute respiratory syndrome. *Am J Pathol*. 2007;170(4):1136–47.
15. Carsana L, Sonzogni A, Nasr A, Rossi RS, Pellegrinelli A, Zerbi P, et al. Pulmonary post-mortem findings in a series of COVID-19 cases from northern Italy: a two-centre descriptive study. *Lancet Infect Dis*. 2020;20(10):1135–40.
16. Zhu J. Clinical characteristics of 3,062 COVID-19 patients: a meta-analysis

- Clinical characteristics of COVID-19: a meta-analysis. :0–1.
17. Ackermann M, Verleden SE, Kuehnel M, Haverich A, Welte T, Laenger F, et al. Pulmonary Vascular Endothelialitis, Thrombosis, and Angiogenesis in Covid-19. *N Engl J Med*. 2020;383(2):120–8.
  18. McGonagle D, Sharif K, O'Regan A, Bridgewood C. The Role of Cytokines including Interleukin-6 in COVID-19 induced Pneumonia and Macrophage Activation Syndrome-Like Disease. *Autoimmun Rev*. 2020;19(6).
  19. Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet*. 2020;395(10229):1054–62.
  20. Chen T, Wu D, Chen H, Yan W, Yang D, Chen G, et al. Clinical characteristics of 113 deceased patients with coronavirus disease 2019: Retrospective study. *BMJ*. 2020;368.
  21. Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X, Zhang J, et al. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients with 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA - J Am Med Assoc*. 2020;323(11):1061–9.
  22. Klok FA, Kruip MJHA, van der Meer NJM, Arbous MS, Gommers D, Kant KM, et al. Confirmation of the high cumulative incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19: An updated analysis. *Thromb Res*. 2020;191(April):148–50.
  23. Zhu J, Zhong Z, Ji P, Li H, Li B, Pang J, et al. Clinicopathological characteristics of 8697 patients with COVID-19 in China: A meta-analysis. *Fam Med Community Heal*. 2020;8(2):1–11.
  24. Chaudhary R, Garg J, Houghton DE, Murad MH, Kondur A, Chaudhary R, et al. Thromboinflammatory Biomarkers in COVID-19: Systematic Review and Meta-analysis of 17,052 Patients. *Mayo Clin Proc Innov Qual Outcomes* [Internet]. 2021;5(2):388–402. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.mayocpiqo.2021.01.009>
  25. Contou D, Pajot O, Cally R, Logre E, Fraissé M, Mentec H, et al. Pulmonary embolism or thrombosis in ARDS COVID-19 patients: A French monocenter retrospective study. *PLoS One*. 2020;15(8 August):1–8.