



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

**HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO DR. EDUARDO LICEAGA**

**EVALUACIÓN DE LA TOMOGRAFÍA DE TÓRAX DE ALTA  
RESOLUCIÓN Y LA ANGIOTOMOGRAFÍA COMPUTADA EN EL  
DIAGNÓSTICO DE TROMBOEMBOLISMO PULMONAR EN  
PACIENTES CON COVID 19**

**TESIS**

QUE PARA OBTENER EL:  
TÍTULO DE ESPECIALISTA

EN:  
IMAGENOLÓGÍA DIAGNOSTICA Y TERAPÉUTICA

PRESENTA:  
**FABIAN LEONARDO MARTINEZ MANRIQUE**



DR. EDUARDO LICEAGA

DR. RAÚL ROMERO CABELLO  
DR. VÍCTOR HUGO RAMOS PACHECO  
DR. ALEJANDRO EDUARDO VEGA GUTIÉRREZ

CIUDAD UNIVERSITARIA. CDMX 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.

## ÍNDICE

1. RESUMEN ESTRUCTURADO .....	4
2. ANTECEDENTES .....	5
Tromboembolismo pulmonar agudo.....	6
Dímero D .....	7
Tomografía de alta resolución .....	7
Angiografía por tomografía computada del tórax .....	7
Tromboembolismo pulmonar y COVID-19 .....	8
3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	8
4. JUSTIFICACIÓN.....	9
5. HIPÓTESIS .....	9
6. OBJETIVOS .....	9
Objetivo general .....	9
Objetivos específicos:.....	9
7. METODOLOGÍA.....	9
Tipo y Diseño del estudio .....	10
Población.....	10
Tamaño de la muestra.....	10
Criterios de inclusión, exclusión y eliminación .....	11
Criterios de inclusión .....	11
Criterios de exclusión .....	11
Definición de las variables .....	11
Variables dependientes:.....	11
Variables independientes: .....	11
Tabla de operacionalización de las variables.....	12
8. Procedimiento .....	14
9. Análisis estadístico .....	14
10. CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES.....	15
11. ASPECTOS ÉTICOS Y DE BIOSEGURIDAD .....	16
12. RELEVANCIA Y EXPECTATIVAS .....	16
13. RECURSOS DISPONIBLES (HUMANOS, MATERIALES Y FINANCIEROS) .....	16

14.	RECURSOS NECESARIOS.....	16
15.	Resultados .....	16
16.	Discusión .....	17
17.	Conclusión.....	18
18.	REFERENCIAS.....	18
19.	ANEXOS .....	22

## EVALUACIÓN DE LA TOMOGRAFÍA DE TÓRAX DE ALTA RESOLUCIÓN Y LA ANGIOTOMOGRAFÍA COMPUTADA EN EL DIAGNÓSTICO DE TROMBOEMBOLISMO PULMONAR EN PACIENTES CON COVID 19

### 1. RESUMEN ESTRUCTURADO

#### Antecedentes

La COVID-19 condiciona un síndrome respiratorio agudo severo asociado a una respuesta inflamatoria sistémica exagerada que provoca complicaciones graves derivando en una alta morbilidad y mortalidad de los pacientes infectados. Una de estas complicaciones es la coagulopatía que se asocia a procesos trombóticos sistémicos tanto arteriales como venosos dentro de los que se encuentra el tromboembolismo pulmonar (TEP) el cual se ha observado ocurre en pacientes con infecciones severas por SARS-CoV2 y aumenta su mortalidad.

Evaluar la utilidad de la angiotomografía de tórax en el diagnóstico del tromboembolismo pulmonar en pacientes con infección por SARS-CoV2.

#### Justificación

Es necesaria la búsqueda y desarrollo de técnicas diagnósticas por imagen, efectivas y aplicables al paciente en riesgo de presentar TEP ya que las pruebas existentes como la determinación del dímero D no son una herramienta que nos permitan anticipar y diagnosticarlo oportunamente esta condición.

#### Materiales y métodos

Se analizarán las tomografías de alta resolución (TACAR) y angiotomografías de tórax (Angiotac) realizadas en el Hospital General De México "Dr. Eduardo Liceaga" entre el 27 de marzo y el 30 de junio de 2020 a pacientes internados con diagnóstico de COVID-19 y alta probabilidad clínica de tromboembolismo pulmonar. Los hallazgos por imagen que se observen se confrontaran con marcadores serológicos de inflamación y de severidad tanto en COVID-19 como en tromboembolismo pulmonar y se realizará el respectivo análisis estadístico de las asociaciones.

#### Resultados esperados

Confirmar que la angiotomografía de tórax debe ser el estudio de primera elección ante la sospecha clínica de tromboembolismo pulmonar en el enfermo con COVID-19 e independiente los valores de otros marcadores inflamatorios de coagulopatía.

Palabras clave: COVID 19, SARS-CoV2, Tromboembolismo pulmonar, Angiotomografía de tórax, dímero D

## EVALUACIÓN DE LA TOMOGRAFÍA DE TÓRAX DE ALTA RESOLUCIÓN Y LA ANGIOTOMOGRAFÍA COMPUTADA EN EL DIAGNÓSTICO DE TROMBOEMBOLISMO PULMONAR EN PACIENTES CON COVID 19

### 2. ANTECEDENTES

COVID-19 es el nombre que la Organización Mundial de la Salud (OMS) ha designado a la enfermedad por la infección por el virus respiratorio SARS Cov 2 cuyo brote desencadenado en China ha generado la muerte cerca de 3.8 millones de personas a nivel mundial. La infección por este nuevo betacoronavirus condiciona un síndrome respiratorio agudo severo asociado a una respuesta inflamatoria sistémica exagerada que provoca complicaciones graves derivando en una alta morbilidad y mortalidad de los pacientes infectados. Una de estas complicaciones es la coagulopatía que se asocia a procesos trombóticos sistémicos tanto arteriales como venosos dentro de los que se encuentra el tromboembolismo pulmonar (TEP) el cual se ha observado ocurre en pacientes con infecciones severas por SARS Cov 2. Los factores de riesgo, la fisiopatología, y el diagnóstico de esta complicación son aún materia de investigación en el contexto de esta nueva enfermedad y es por esta razón que identificar herramientas útiles en el diagnóstico de temprano pueden ser de beneficio para mejorar la sobrevivencia de los pacientes afectados. En el presente trabajo pretendemos evaluar el rendimiento diagnóstico de tomografía de tórax de alta resolución (TACAR) y la angiotomografía de tórax (Angiotac) en los pacientes que tienen infección documentada por SARS-Cov2 y alta sospecha de tromboembolismo pulmonar e identificar patrones de severidad imagenológicos asociados al desarrollo de complicaciones trombóticas pulmonares.

El COVID-19 es una enfermedad de reciente aparición secundaria la infección por el betacoronavirus SARS Cov 2 cuyo brote inicial se produjo a finales del año 2019 en la provincia de Wuhan en China. Es una infección que a la fecha ha dejado cerca de 3.8 millones de muertos a nivel mundial y en las Américas cuenta con un acumulado aproximado de 69 millones de personas infectadas y 1.8 millones de muertes atribuibles a esta causa, cifras que aumentan en conformidad con el incremento exponencial de los nuevos infectados (1). El agente etiológico es el SARS Cov 2 un betacoronavirus de la familia de los coronavirus relacionados con los síndromes respiratorios agudos severos de donde deriva su nombre (2,3). La principal ruta de transmisión es de persona a persona a través del contacto estrecho, gotas respiratorias y contacto con secreciones del tracto respiratorio de personas infectadas, así como el contacto de manos y mucosas con superficies contaminadas con el virus en donde éste puede permanecer por algún tiempo. El mecanismo de entrada es el mismo del SARS Cov el receptor de la enzima convertidora de angiotensina como la puerta de acceso a la célula en el que la proteína TMPRSS2 juega un papel importante (4,5). El periodo de infectividad se relaciona con los niveles de RNA viral el cual es más alto en los primeros días del cuadro clínico, sin embargo, se ha documentado transmisibilidad de personas asintomáticas (6) y durante el periodo de incubación (7–9).

El curso clínico es variable, las infecciones asintomáticas se estiman hasta en un 40% de los pacientes y los sintomáticos presentan un espectro variable de severidad que puede ir desde leve en el 80% de los casos caracterizados por síntomas catarrales hasta síndromes de dificultad respiratorios agudos severos y cuadros críticos en donde la mortalidad alcanza el 2.3% (10–13). Estos cuadros severos son aún más frecuentes en los pacientes hospitalizados y con factores de riesgo como las enfermedades cardiovasculares, diabetes mellitus,

enfermedades respiratorias crónicas y cáncer en quienes se ha documentado una mayor mortalidad derivada de complicaciones asociadas a una respuesta inflamatoria sistémica exacerbada (10,14–16).

El diagnóstico se realiza conjugando el cuadro clínico, la presencia de RNA viral en el paciente y los hallazgos imagenológicos observados en la tomografía de tórax de alta resolución (TACAR) y el espectro de severidad se establece de acuerdo con criterios clínicos, de laboratorio y radiológicos. Los factores de severidad asociados a la infección por SARS Cov2 están las complicaciones trombóticas que pueden ser arteriales o venosas que se presentan en un 31% de los pacientes internados en unidades de cuidados intensivos y de los cuales 81% corresponden con tromboembolismo pulmonar (17). Esta “coagulopatía” asociada a la infección por SARS Cov 2 se ve favorecida por a una reacción inflamatoria severa por lesión endotelial directa, hipoxia, inmovilización prolongada y coagulación intravascular diseminada que desencadenan la liberación de factores “inmuntromboticos” como la interleucina - 6, el dimero D, la deshidrogenasa láctica y la ferritina los cuales están asociados a un aumento de la mortalidad (18). El tratamiento aún es materia de estudio aplicándose terapias que están enfocadas en el manejo de las complicaciones y el soporte ventilatorio.

### **Tromboembolismo pulmonar agudo.**

El embolismo pulmonar agudo es una forma de trombosis venosa debida a la oclusión de una o varias ramas de la arteria pulmonar por aire, grasa, tumores o trombos hemáticos que se originan en las estructuras venosas con mayor frecuencia de los miembros inferiores los cuales ocluyen total o parcialmente las arterias pulmonares y sus ramas. Se clasifica según la presentación o no de síntomas y la aparición de estos según su temporalidad en agudo, subagudo y crónico y de acuerdo con su severidad en *estable*, también llamado masivo y de alto riesgo, o *inestable* también llamado submasivo. Tiene una incidencia variable según la región de presentación siendo de hasta en 62 casos por 100,000 habitantes, es más frecuente en hombres que en mujeres y en Estados Unidos genera cerca de 100,000 muertes al año (19,20). Los factores de riesgo atribuidos a esta patología se comparten con la trombosis venosa profunda (TVP) y están en relación con alteraciones en la tríada de Virchow (Estasis venosa, hipercoagulabilidad y lesión endotelial) que puede ser hereditarias o adquiridas las cuales condicionan la formación de trombos en el sistema venoso que tienen la capacidad de migrar hacia las arterias pulmonares (21,22). La respuesta fisiopatológica depende del grado, número y nivel de oclusión arterial que puede ser mecánica y/o funcional lo que condiciona liberación de marcadores inflamatorios producto de la isquemia, alteraciones en el intercambio gaseoso con modificaciones en el índice ventilación / perfusión (V/Q) produciendo hipoxia e hipocapnia (23). Así mismo, la oclusión mecánica del vaso produce un aumento de la resistencia arterial pulmonar que aumenta la presión intraventricular derecha y desplaza el septo interventricular disminuyendo la precarga del ventrículo izquierdo disminuyendo el gasto cardiaco.

La presentación clínica varía de acuerdo con la severidad, localización y grado de oclusión arterial. Los pacientes que presentan obstrucciones subsegmentarias tienen cuadros de dificultad respiratoria leve asociado a dolor pleurítico mientras que los pacientes con oclusiones en vasos múltiples o de mayor calibre presentan hemoptisis, choque, arritmias y síncope en donde la severidad puede llegar a tener un desenlace fatal (24,25).

El diagnóstico se realiza en base a un algoritmo diagnóstico en donde una alta probabilidad clínica establecida con la escala de Wells se coteja con los niveles de Dímero D cuya alta sensibilidad permite descartar el diagnóstico, sin embargo, la elevación de este condicionara la necesidad de realizar un estudio de imagen del sistema arterial del pulmón de tórax para confirmar o descartar la presencia de trombosis(26).

El tratamiento de la trombosis estará condicionado por la severidad del cuadro y las complicaciones cardiovasculares asociadas que va desde la suplementación con oxígeno hasta maniobras avanzadas de reanimación en el caso de los tromboembolismos masivos sin embargo el pilar del tratamiento se basa en la anticoagulación a largo plazo y el tratamiento de las condiciones subyacentes que favorecen la formación de trombos(27).

### **Dímero D**

Es un producto de degradación de la fibrina que consta de dos unidades D de su monómero que se produce tras la escisión de la molécula por acción de la plasmina. Los niveles normales en sangre establecidos mediante una prueba de ELISA deben ser menores a 500ng/dl y su elevación indican coagulación intravascular y fibrinólisis reciente. Las causas de dímero D elevado son múltiples siendo las más frecuentes las trombosis arteriales, venosas, la coagulación intravascular diseminada, infecciones, cirugías o trauma, enfermedad renal, cáncer e incluso en el embarazo normal(28).

### **Tomografía de alta resolución**

La tomografía de tórax de alta resolución (TACAR) es el estándar de oro para evaluar en vivo el parénquima pulmonar y la vía aérea. Consiste en un protocolo de adquisición rápida de imágenes volumétricas y de forma helicoidal del tórax con cortes axiales entre 0.5 y 1.5 mm con 120kV y 40 a 100mAs con el paciente en posición supina o en prono durante la inspiración y espiración las cuales se reconstruyen con algoritmos (filtros) de alta frecuencia espacial para obtener una mejor resolución y mayor contraste. La evaluación de las imágenes debe realizarse en una estación de trabajo en el que se puedan emplear niveles y anchos de ventana entre -500 y -600 unidades Hounsfield (UH) y 1500 – 2000 UH respectivamente y se permita la reconstrucción en planos ortogonales (Coronal y sagital) y proyecciones de máxima y mínima intensidad, MIP por sus siglas en inglés(29).

Esta adquisición permite identificar y caracterizar unidad funcional del pulmón: el lobulillo pulmonar secundario. Esta estructura poligonal menor de 2 cm de diámetro, consta de 3 a 24 acinos con su respectivo bronquiolo, arteria y linfáticos y están delimitados por los septos interlobulares que contienen linfáticos y la vena pulmonar que lleva la sangre oxigenada tras el intercambio gaseoso, la identificación y el entendimiento a través de la TACAR del lobulillo secundario es la base para la categorización de las enfermedades pulmonares tanto difusas como intersticiales (30,31)

### **Angiografía por tomografía computada del tórax**

La también llamada angiotomografía de tórax (AngioTAC) es el método de imagen de elección para el diagnóstico del tromboembolismo pulmonar al tratarse de un estudio mínimamente invasivo, económico y rápido. El protocolo de adquisición de la imagen dependerá de cada departamento de radiología sin embargo una adecuada opacificación, un tiempo corto en la adquisición de la imagen y baja exposición a la radiación son las claves para adquirir un estudio diagnóstico, sin embargo, existen dos protocolos de adquisición de la imagen: “bolo de prueba” (Test bolus) y “seguimiento de bolo” (Bolus tracking) en el primero se administra un pequeña cantidad de contraste y se realizan imágenes secuenciales de la arteria pulmonar para calcular el tiempo de retraso y momento óptimo para realizar el estudio, en la segunda se administra el medio de contraste de forma continua y en la región de interés (ROI por sus siglas en inglés) se realizan adquisiciones axiales hasta que se detecten 250 UH para que se realice el escaneo, esto con el objetivo de permitir un adecuado contraste entre el

trombo y el vaso opacificado, definir su localización y su grado de obstrucción así como su cronicidad. Se deben utilizar entre 60 y 100 ml de medio de contraste con una concentración de 300 a 370 mgI/ml inyectados a una velocidad entre 3 y 4 mL/s y las imágenes se deben obtener durante un periodo de apnea y la reconstrucción se debe realizar utilizando un algoritmo de resolución espacial intermedia. Las imágenes se deben interpretar en la estación de trabajo con un ancho de ventana entre 450 y 600 UH y un nivel de ventana de 35 – 100UH. (32,33)

### **Tromboembolismo pulmonar y COVID-19**

El tromboembolismo pulmonar se conoce como una causa de empeoramiento del curso clínico en los pacientes con infecciones virales (34). En relación con la COVID-19 se ha documentado una incidencia de hasta 27% de complicaciones trombóticas venosas en pacientes graves con COVID-19 (17) sin que se haya establecido el mecanismo fisiopatológico de esta asociación. Hasta la fecha se han propuesto como causas la activación de factores inmutrombóticos y la angiopatía pulmonar desencadenados por la infección viral, sin embargo, lo único fáctico es que los pacientes se presentan como se ha observado en diferentes reportes de caso (35–37) y su mortalidad aumenta con la concomitancia de estas dos entidades(38).

### **3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

Los pacientes infectados con SARS-CoV2 que desarrollan síndrome de distrés respiratorio agudo severo tienen riesgo de trombosis, debido a la éstasis sanguínea producto de la inmovilización, estancia prolongada en unidades de cuidados intensivos y la liberación de factores denominados inmutrombóticos. Reportes de casos y algunas series pequeñas han relacionado el tromboembolismo pulmonar (TEP) y la infección con SARS-CoV2 basados en la hipótesis de la hipercoagulabilidad asociada a la COVID-19; sin embargo no existen suficientes datos en la literatura de esta condición en pacientes ingresados en salas de hospitalización general con cuadros no severos de la enfermedad y existe aún vacío de conocimiento, ya que la incidencia es poco conocida, el proceso fisiopatológico por el que se produce aún se estudia y la única certeza son los casos reportados.

Ante la presencia pandémica de la enfermedad se necesita caracterizar los hallazgos por imagen de los pacientes con alta probabilidad de tromboembolismo pulmonar con el fin de identificar un recurso eficiente para diagnosticar o descartar el tromboembolismo pulmonar en los pacientes que tienen infección no severa por SARS–Cov2. Además de evaluar estos hallazgos de frecuencia y distribución en un hospital de referencia de latinoamérica, la relación con marcadores de inflamación y alteraciones de la coagulación, el valor del dímero D suele ser una herramienta importante para el diagnóstico, evolución y severidad del proceso fisiopatológico de tromboembolismo pulmonar. A pesar de lo anterior, es probable que la relación entre este parámetro y este desenlace no sea lineal, tendiendo a ser menos específica en pacientes con COVID-19, lo que hace necesario el uso de herramientas diagnósticas adicionales para predecir y tratar prematuramente los episodios de TEP.

#### 4. JUSTIFICACIÓN

Desde el inicio de la pandemia los contagios han aumentado de manera exponencial, junto con los pacientes que desarrollan una condición moderada o grave del síndrome de dificultad respiratoria agudo y las complicaciones como la angiopatía pulmonar el tromboembolismo pulmonar. Ante esta realidad es necesaria la búsqueda y desarrollo de técnicas diagnósticas por imagen, efectivas y aplicables al paciente en riesgo, las pruebas existentes como la determinación del dímero D y otros marcadores de coagulopatía no son un instrumento que nos permita fehacientemente anticipar el desarrollo del tromboembolismo, ni diagnosticarlo oportunamente, lo que implica un aumento en el número de casos falsos negativos, en los que no detectamos oportunamente el tromboembolismo pulmonar asociado a la infección por SARS-Cov2.

#### 5. HIPÓTESIS

La predicción del desenlace de tromboembolismo pulmonar en pacientes hospitalizado por COVID 19 podría ser mejorada y tener mayor precisión cuando se tienen en cuenta patrones radiológicos específicos en la tomografía axial computarizada.

#### 6. OBJETIVOS

##### Objetivo general

Posicionar a la angiotomografía de tórax en el diagnóstico del tromboembolismo pulmonar en pacientes con COVID- 19.

##### Objetivos específicos:

- 1.1.1. Establecer la incidencia del tromboembolismo pulmonar en pacientes con infección por SARS-Cov2 no severa en el Hospital General De México “Dr. Eduardo Liceaga”.
- 1.1.2. Identificar variables asociadas al desarrollo de tromboembolismo pulmonar en pacientes con infección por SARS-Cov2.
- 1.1.3. Describir los hallazgos tomográficos de alta resolución más notables en los pacientes con alta probabilidad pre test de tromboembolismo pulmonar e infección por SARS-Cov2.
- 1.1.4. Describir los hallazgos imagenológicos en angiotomografía de los pacientes con infección por SARS-Cov2 y alta sospecha clínica de tromboembolismo pulmonar.
- 1.1.5. Comparar la frecuencia y la severidad de las anomalías radiológicas en pacientes de alto y bajo riesgo de tromboembolismo pulmonar con COVID-19 PCR+

#### 7. METODOLOGÍA

Estudio observacional, descriptivo, transversal y retrospectivo en el que se analizarán las tomografías de alta resolución (TACAR) y angiotomografías de tórax (Angiotac) realizadas en el Hospital General De México “Dr.

Eduardo Liceaga” entre el 27 de marzo y el 30 de junio del 2020 a pacientes internados con diagnóstico de COVID-19 y alta probabilidad clínica de tromboembolismo pulmonar. Los resultados de las pruebas de transcriptasa reversa de reacción en cadena de polimerasa (RT-PCR) serán obtenidas de la base de datos del departamento de *Epidemiología* y las imágenes de los estudios tomográficos se obtendrán del sistema PACS (sistema de archivo y comunicación de imágenes) del departamento de *Imagenología Diagnóstica y Terapéutica* del Hospital. Se obtendrán los datos demográficos de los pacientes correspondientes a edad y género. Las imágenes serán analizadas e interpretadas por un residente de tercer año de radiología y dos radiólogos con cuatro y seis años de experiencia en imagen seccional de cuerpo entero y se tabularán los hallazgos observados en las tomografías de alta resolución de tórax de acuerdo con la afectación del parénquima pulmonar, la distribución y disposición de las lesiones observadas, el compromiso porcentual de cada lóbulo pulmonar y su afección segmentaria, asignándose la puntuación de severidad propuesta por el Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias (INER). Todos los signos radiológicos observados se consignarán en la base de datos y se clasificarán según el consenso de la Radiological Society of North America (RSNA) como típicos o atípicos en infección por SARS-Cov2. Así mismo, se consignará en una base de datos la presencia de ganglios linfáticos de aspecto inflamatorio y su nivel de afección respectivo. Los hallazgos de tromboembolismo pulmonar observados en las angiotomografías de tórax se consignarán según el tipo, número y segmentos de estructuras vasculares comprometidas, las características del trombo (agudo, subagudo o crónico) así como los hallazgos imagenológicos de complicaciones derivadas del tromboembolismo pulmonar. Los hallazgos por imagen que se observen se confrontarán con marcadores serológicos de inflamación y de severidad tanto en COVID como en tromboembolismo pulmonar y se realizará el respectivo análisis estadístico de las asociaciones.

### **Tipo y Diseño del estudio**

Se realizará un estudio de corte transversal con pacientes asistentes al servicio de urgencias y hospitalización de un hospital nacional en la ciudad de México.

### **Población**

La población del estudio será integrada por pacientes adultos, con ingreso al servicio de hospitalización del Hospital General Eduardo Liceaga de Ciudad de México. Los pacientes tendrán sospecha clínica o epidemiológica de COVID-19, con síntomas de compromiso pulmonar que requieran tomografía axial computarizada y que tengan sospecha de tromboembolismo pulmonar de acuerdo a su puntaje en la escala de Wells<sup>1</sup> que requiera un examen de angiografía.

### **Tamaño de la muestra**

De acuerdo a la literatura previa, la incidencia de tromboembolismo pulmonar en pacientes del servicio de salud de México es de 15%.<sup>2</sup> De acuerdo a lo anterior, se espera

Dada esta información, se obtuvo el número de muestra necesario para el cálculo, de acuerdo a la fórmula para el cálculo de prevalencias:

$$n = \frac{Z^2 P(1 - P)}{d^2}$$

Donde:

- n= Tamaño de muestra
- Z = Estadístico Z para el nivel de confianza
- P = Prevalencia esperada
- d = Precisión

Para estimar la prevalencia con una precisión del 0.05, y un nivel de confianza de 95% y una prevalencia conocida de 15% de acuerdo a los estudios previos, la muestra estimada es de 230 paciente del servicio de hospitalización, con un total de 35 pacientes con COVID-19 y tromboembolismo pulmonar.

## **Criterios de inclusión, exclusión y eliminación**

### **Criterios de inclusión**

- Pacientes en servicio de hospitalización de adultos.
- Pacientes con diagnóstico confirmado de infección por SARS-Cov2 por prueba de reacción en cadena de la polimerasa (PCR) positiva.
- Pacientes con tomografía axial computarizada de tórax post diagnóstico de COVID-19.
- Pacientes con medición de niveles de dímero D en el servicio de urgencias u hospitalización.
- Pacientes con angiografía de tórax post diagnóstico de COVID-19.

### **Criterios de exclusión**

- Pacientes con Tomografía Axial Computarizada de mala calidad.

## **Definición de las variables**

### **Variables dependientes:**

Presentación de episodio de tromboembolismo pulmonar durante la estancia hospitalaria

### **Variables independientes:**

- Variables sociodemográficas (edad, género)
- Variables hematológicas (elementos figurados de la sangre y elementos protéicos de la sangre)
- Variables radiológicas (patrones de consolidación, porcentaje de afectación, medidas radiológicas).

Tabla de operacionalización de las variables

Variable	Definición operacional	Tipo de variable	Escala de medición	Valores
<b>Edad</b>	Edad en años	Cuantitativa continua		>18
<b>Género</b>	Género masculino o femenino	Categórica		1. Masculino 2. Femenino
<b>Tromboembolismo</b>	Diagnostico angiotomográfico de tromboembolismo pulmonar	Ordinal		1. Negativo 2. Positivo
<b>Tipo de tromboembolismo</b>	Tiempo de ocurrencia del tromboembolismo	Ordinal		1. Agudo 0. Crónico
<b>Compromiso pulmonar</b>	Tipo de afectación pulmonar	Categórica		0. No tiene 1. Bilateral 2. Unilateral
<b>Tipo de distribución de afectación</b>		Ordinal		1. No tiene 2. Periférico 3. Central mixto
<b>Disposición</b>		Ordinal		0 No tiene 1. Basal 2. apical 3. Mixto
<b>Afectación lóbulo derecho</b>		Continua		0-100
		Categórica		1 <5% 2 >=5<25% 3 >=25<50% 4 >=50<75% 5 >=75%
<b>Afectación lóbulo medio</b>		Continua		0-100%
<b>Categoría de afectación lóbulo medio</b>		Categórica		1 <5% 2 >=5<25% 3 >=25<50% 4 >=50<75% 5 >=75%

<b>Afectación lóbulo inferior derecho</b>		Continúa		0-100
<b>Categoría de afectación lóbulo inferior derecho</b>		Ordinal		1 <5% 2 >=5<25% 3 >=25<50% 4 >=50<75% 5 >=75%
<b>Seg 1-10 Pulmón Derecho</b>		Categórica		0. Sí 1. No
<b>Seg 1-10 Pulmón Izquierdo</b>		Categórica		0. Sí 1. No
<b>Opacidades reticulares</b>		Categórica		0. Sí 1. No
<b>Halo reverso</b>				0 No 1 Si
<b>Crazy paving</b>		Categórica		0 No 1 Si
<b>Panal de abeja</b>		Categórica		0 No 1 Si
<b>Engrosamiento vascular</b>		Categórica		0 No 1 Si
<b>Engrosamiento pleural</b>		Categórica		0 No 1 Si
<b>Derrame pleural</b>		Categórica		0 No 1 Si
<b>Cavitación</b>				0 No 1 Si
<b>Enfisema</b>				0 No 1 Si
<b>Diámetro arteria pulmonar</b>		Continúa		
<b>Patrón predictivo</b>		Categórica		1 Vidrio deslustrado 2 Empedrado 3 Consolidación 4 Mixto
<b>Suma afectación</b>		Continúa		0-100
<b>Categoría de intensidad</b>		Ordinal		0. 1 a 5 1. Moderado 2. Severo
<b>Hemoglobina</b>		Continúa		13.2-16.6 (Muj) 11.6-15.0 (Hom)
<b>Leucocitos</b>		Continúa		4.5 - 11.0 × 10 <sup>9</sup> /L
<b>Neutrófilos</b>		Continúa		2.000 – 7.500/mL
<b>Linfocitosis</b>		Continúa		1.000-4.500 /mL

<b>Plaquetas</b>		Continúa		150.000-450.000-mL
<b>Proteína C Reactiva</b>		Continúa		>4mg/L
<b>Dímero D</b>		Continúa		>0.50 ng/dl
<b>Procalcitonina</b>		Continúa		>2 ng/dl
<b>Creatinina</b>		Continúa		0.84-1.1 mg/dL
<b>Troponina</b>		Continúa		0-0.4 ng/mL
<b>Deshidrogenasa láctica</b>		Continúa		140-280 U/L
<b>pH</b>		Continúa		7.4-7.5
<b>FiO<sup>2</sup></b>		Continúa		
<b>pO<sup>2</sup></b>		Continúa		
<b>pCO<sup>2</sup></b>		Continúa		
<b>SatO<sup>2</sup></b>		Continúa		
<b>HCO<sup>3</sup></b>		Continúa		
<b>Lactato</b>		Continúa		
<b>BNP</b>		Continúa		
<b>Fibrinogeno</b>		Continúa		
<b>Ferritina</b>		Continúa		

## 8. Procedimiento

Se registrará el protocolo de tesis ante el Comité de Evaluación de Protocolos de Investigación de Médicos Residentes, una vez aceptado se procederá a revisar el sistema PACS del servicio de imagenología Diagnóstica y terapéutica del Hospital General de México “Dr. Eduardo Liceaga” para el periodo estipulado y se clasificarán a los pacientes que cumplan con los criterios de selección para su registro, recolección y organización de datos en una hoja de cálculo de Excel para su posterior análisis estadístico y análisis respectivo para la elaboración de la tesis para la graduación de la especialidad de imagenología diagnóstica y terapéutica.

## 9. Análisis estadístico

Se calcularán proporciones para las variables categóricas y las variables cualitativas ordinales. Se calcularon medias con las respectivas desviaciones estándar para las variables cuantitativas continuas. Se observaron las distribuciones de las variables continuas y en caso de no presentar distribución normal se realizaron las transformaciones necesarias de acuerdo a los análisis estadísticos posteriores.

Se agruparon las observaciones de pacientes entre aquellos con diagnóstico de TEP y no TEP. Se procedieron a realizar pruebas de hipótesis de chi<sup>2</sup> con prueba exacta de Fisher, dado que uno de los conteos era menor a 10. Se realizarán pruebas de poder estadístico para determinar la cantidad de pacientes necesaria en cada grupo de interés.

Posteriormente se realizarán pruebas de hipótesis para comparación de medias en variables cualitativas continuas entre los pacientes con y sin TEP.

El análisis final de TEP se realizará mediante el análisis de regresión logística, siendo la variable dependiente la ocurrencia del diagnóstico de TEP o no. Se realizará un modelo de regresión básico usando variables sociodemográficas como género y edad. Un modelo adicional tendrá variables hemodinámicas como elementos celulares de la sangre y proteínas séricas como dímero d, lactato deshidrogenasa, fibrinógeno y ferritina. Variables radiológicas como el porcentaje de parénquima pulmonar afectado, localización de lesiones y lateralidad de las mismas se analizará en la regresión logística.

Una vez realizados los análisis de regresión logística, se evaluará el valor predictivo para el desenlace de TEP, contrastando los parámetros metabólicos rutinarios, como dímero D, y la adición de patrones radiológicos adicionales. Esta evaluación se hará comparando análisis de curvas ROC en modelos usando diferentes parámetros radiológicos.

Finalmente

Todos los análisis serán realizados en Stata 16, StataCorp College Station, TX.

## 10. CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

Actividad	Tiempo previsto
1. Elaboración del planteamiento del problema, justificación, hipótesis y objetivos.	2 semanas
2. Establecer y redactar la metodología del estudio y plantear un cronograma.	2 semanas
3. Entrega de primer documento para revisión.	
4. Seleccionar los estudios de TACAR y Angiotac realizados en la fecha propuesta.	1 semana
5. Obtener los resultados de RT-PCR de los pacientes seleccionados.	1 semana
6. Realizar el análisis de las imágenes por parte de los radiólogos, crear la base de datos y registrar los hallazgos.	4 semanas
7. Consignar los datos de laboratorio en la base de datos	3 semanas
8. Realizar el análisis estadístico de los hallazgos.	2 semanas
9. Análisis y discusión de resultados.	2 semanas
10. Entrega final	

## **11. ASPECTOS ÉTICOS Y DE BIOSEGURIDAD**

Se trata de un estudio observacional, transversal y retrospectivo en el que los dilemas y dificultades éticas son menores, ya que no se realizarán exposiciones intencionales a factores de riesgo y los datos recolectados se manejarán de forma confidencial. Corresponde a un estudio tipo I (Sin riesgo) según la clasificación del REGLAMENTO DE LA LEY GENERAL DE SALUD EN MATERIA DE INVESTIGACION PARA LA SALUD.

## **12. RELEVANCIA Y EXPECTATIVAS**

Respecto a la relación entre COVID-19 y tromboembolismo pulmonar, se ha notado que los grupos de pacientes con esta enfermedad muestran una frecuencia más alta de eventos relacionados a hipercoagulabilidad incluido el tromboembolismo pulmonar, comparados con pacientes que presentan otro tipo de enfermedades. A pesar de la observación de esta tendencia, algunos predictores clínicos y metabólicos de hipercoagulabilidad o eventos trombóticos, suelen tener elevación en la mayoría de los pacientes con Covid 19, perdiendo poder predictivo en este contexto clínico. Las herramientas imagenológicas, como la Tomografía Axial Computarizada de alta resolución y algunos patrones radiológicos identificados en esta podrían proveer información adicional en la predicción de estos eventos.

## **13. RECURSOS DISPONIBLES (HUMANOS, MATERIALES Y FINANCIEROS)**

Humanos: médicos adscritos de los departamentos de infectología e imagenología diagnóstica y terapéutica. Médico residente de tercer año de imagenología diagnóstica y terapéutica.

Materiales: Registro de pacientes en el sistema PACS de los pacientes con SARS-Cov2 y resultados de laboratorios en el sistema Infolab

Financieros: Propios de la institución.

## **14. RECURSOS NECESARIOS**

No se requieren recursos financieros ni materiales adicionales.

## **15. Resultados**

### **Características de la muestra y evaluación imagenológica**

La muestra final fue integrada por 209 pacientes con PCR positiva para infección por SARS-Cov-2. La media de edad fue 51.8 años (D.E. = 14.7) y predominantemente masculina (63.2%). El 98% de los pacientes tuvo afectación bilateral. El 79.9% presentó un patrón de vidrio deslustrado, el 56% tuvo engrosamiento septal,

el 20% tuvo derrame pleural y en el 15% se observó el patrón de crazy paving. En el 3% se observó distribución central y 27% con distribución mixta. El diámetro de la arteria pulmonar tuvo una media de 27.4 mm (95%CI 26.8, 27.9). El 56% de los pacientes tuvo un patrón mixto. La totalidad de las variables sociodemográficas, patrones de limitación y variables hematológicas pueden verse en la tabla 1.

El 11.9% de los pacientes se categorizó con riesgo elevado de TEP de acuerdo con los criterios de Wells y el 1.9% tuvo desenlace de TEP. La media de edad fue 54 años, aunque la diferencia no fue estadísticamente significativa. Las arterias más comprometidas fueron las arterias segmentarias de mediano y pequeño calibre del lóbulo inferior derecho, seguidas por arterias segmentarias de lóbulos superiores, el patrón radiológico que predominó en los paciente con tromboembolia pulmonar fue la consolidación 28%, seguida del vidrio deslustrado en el 27%. En promedio el porcentaje de compromiso pulmonar en los pacientes con TEP fue del 23.7% versus el 22.6% en pacientes sin tromboembolia y la puntuación con la escala propuesta por el INER fue de 13.3 en los pacientes con TEP versus 12.3 en los pacientes sin TEP.

En relación con los marcadores inflamatorios y bioquímicos el promedio de los niveles del dímero D fue 3 veces mayor en los pacientes con riesgo de TEP comparado con los pacientes de riesgo bajo. Por el contrario, los niveles de fibrinógeno fueron menores en los pacientes con bajo riesgo de TEP. Los niveles de proteína C reactiva fueron discretamente más elevados en los pacientes con riesgo elevado de TEP, aunque la diferencia no fue estadísticamente significativa.

## 16. Discusión

Existen algunos datos en la literatura que sugieren una relación directa entre angiopatía pulmonar e infección por SARS-Cov2 en pacientes con cuadros severos del síndrome de distrés respiratorio agudo ingresados en salas de cuidados intensivo(17). Aunque la última revisión sistemática mostró que hay una incidencia mayor en pacientes en salas de cuidado intensivo comparados contra los que están en hospitalización general, los hallazgos radiológicos no han sido descritos extensamente y nuestra cohorte provee potenciales hallazgos que deberían ser mejor estudiados posteriormente. Nuestras observaciones concuerdan con la literatura en que la incidencia de complicaciones trombóticas es significativamente menor en comparación con los pacientes que se ingresan en sala de cuidado intensivo (17,37). Las características imagenológicas por angiotomografía señalan un compromiso de vasos de pequeño calibre sin que se haya documentado datos de repercusión hemodinámica por imagen. Es de notar que tanto los pacientes que presentaron complicaciones trombóticas tenían patrones similares de neumonía atípica que los pacientes que no presentaron complicaciones vasculares. En cuanto al compromiso pulmonar global los pacientes con tromboembolismo tuvieron una puntuación de severidad más alta y un porcentaje de compromiso pulmonar discretamente más elevado. Aunque el dímero D es un marcador de compromiso vascular ampliamente utilizado(28,39), nuestros hallazgos muestran que su utilidad como predictor de TEP en pacientes COVID-19 (+) podría ser complementada por hallazgos tomográficos como el patrón de crazy paving, que hasta ahora sólo ha sido descrito en reportes de caso.

## 17. Conclusión

Es probable que la angiopatía pulmonar no esté relacionada con la infección del virus per sé, sino con los factores que favorecen el desarrollo de un cuadro severo del síndrome de distrés respiratorio agudo y que la elevación de marcadores serológicos de coagulopatía estén relacionados el desarrollo de trombosis y no necesariamente con complicaciones como el tromboembolismo pulmonar, sin embargo, estos son hallazgos que aun requieren ser corroborados con estudios histopatológicos y cotejados con el desenlace final de estos pacientes.

## 18. REFERENCIAS

1. PAHO COVID-19 RESPONSE [Internet]. [cited 2020 Jul 27]. Available from: <https://paho-covid19-response-who.hub.arcgis.com/>
2. Gorbalenya AE, Baker SC, Baric RS, Groot RJ De, Gulyaeva AA, Haagmans BL, et al. The species and its viruses – a statement of the Coronavirus Study Group. Biorxiv (Cold Spring Harb Lab [Internet]. 2020;1–15. Available from: <https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2020.02.07.937862v1.full>
3. Zhou P, Yang X Lou, Wang XG, Hu B, Zhang L, Zhang W, et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature* [Internet]. 2020;579(7798):270–3. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/s41586-020-2012-7>
4. Meyerowitz EA, Richterman A, Gandhi RT, Sax PE. Transmission of SARS-CoV-2: A Review of Viral, Host, and Environmental Factors. *Ann Intern Med*. 2020;(1):1–12.
5. Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, Krüger N, Herrler T, Erichsen S, et al. SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor. *Cell*. 2020;181(2):271-280.e8.
6. Rothe C, Schunk M, Sothmann P, Bretzel G, Froeschl G, Wallrauch C, et al. Transmission of 2019-NCOV infection from an asymptomatic contact in Germany. *N Engl J Med*. 2020;382(10):970–1.
7. He X, Lau EHY, Wu P, Deng X, Wang J, Hao X, et al. Temporal dynamics in viral shedding and transmissibility of COVID-19. *Nat Med*. 2020;26(5):672–5.
8. Arons MM, Hatfield KM, Reddy SC, Kimball A, James A, Jacobs JR, et al. Presymptomatic SARS-CoV-2 infections and transmission in a skilled nursing facility. *N Engl J Med*. 2020;382(22):2081–90.
9. Li Q, Guan X, Wu P, Wang X, Zhou L, Tong Y, et al. Early transmission dynamics in Wuhan, China, of novel coronavirus-infected pneumonia. *N Engl J Med*. 2020;382(13):1199–207.
10. Yang X, Yu Y, Xu J, Shu H, Xia J, Liu H, et al. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study. *Lancet Respir Med* [Internet]. 2020;8(5):475–81. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30079-5](http://dx.doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30079-5)
11. Oran DP, Topol EJ. Prevalence of Asymptomatic SARS-CoV-2 Infection. *Ann Intern Med*. 2020;(6).

12. Wang Y, Liu Y, Liu L, Wang X, Luo N, Li L. Clinical outcomes in 55 patients with severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 who were asymptomatic at hospital admission in Shenzhen, China. *J Infect Dis.* 2020;221(11):1770–4.
13. Hu Z, Song C, Xu C, Jin G, Chen Y, Xu X, et al. Clinical characteristics of 24 asymptomatic infections with COVID-19 screened among close contacts in Nanjing, China. *Sci China Life Sci.* 2020;63(5):706–11.
14. Cummings MJ, Baldwin MR, Abrams D, Jacobson SD, Meyer BJ, Balough EM, et al. Epidemiology, clinical course, and outcomes of critically ill adults with COVID-19 in New York City: a prospective cohort study. *Lancet [Internet].* 2020;395(10239):1763–70. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31189-2](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31189-2)
15. Suleyman G, Fadel RA, Malette KM, Hammond C, Abdulla H, Entz A, et al. Clinical Characteristics and Morbidity Associated With Coronavirus Disease 2019 in a Series of Patients in Metropolitan Detroit. *JAMA Netw open.* 2020;3(6):e2012270.
16. Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and Important Lessons from the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary of a Report of 72314 Cases from the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA - J Am Med Assoc.* 2020;323(13):1239–42.
17. Klok FA, Kruip MJHA, van der Meer NJM, Arbous MS, Gommers DAMPJ, Kant KM, et al. Incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19. *Thromb Res [Internet].* 2020;191(April):145–7. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2020.04.013>
18. Lowenstein CJ, Solomon SD. Severe COVID-19 Is a microvascular disease. *Circulation.* 2020;1609–11.
19. Ryu JH, Pellikka PA, Froehling DA, Peters SG, Aughenbaugh GL. Saddle pulmonary embolism diagnosed by CT angiography: Frequency, clinical features and outcome. *Respir Med.* 2007;101(7):1537–42.
20. Wiener RS, Schwartz LM, Woloshin S. Time trends in pulmonary embolism in the United States: Evidence of overdiagnosis. *Arch Intern Med.* 2011;171(9):831–6.
21. Heit JA, Michael O’Fallon W, Petterson TM, Lohse CM, Silverstein MD, Mohr DN, et al. Relative impact of risk factors for deep vein thrombosis and pulmonary embolism: A population-based study. *Arch Intern Med.* 2002;162(11):1245–8.
22. van Langevelde K, Šrámek A, Vincken PWJ, van Rooden JK, Rosendaal FR, Cannegieter SC. Finding the origin of pulmonary emboli with a total-body magnetic resonance direct thrombus imaging technique. *Haematologica.* 2013;98(2):309–15.
23. Nakos G, Kitsioui EI, Lekka ME. Bronchoalveolar lavage alterations in pulmonary embolism. *Pneumologie.* 1999;53(5).
24. Cohen AT, Katholing A, Rietbrock S, Bamber L, Martinez C. Epidemiology of first and recurrent venous thromboembolism in patients with active cancer: A population-based cohort study. *Thromb Haemost.* 2017;117(1):57–65.
25. Analysis A, Mortality UM. Horlander2003.Pdf. 2016;163:1711–7.
26. Investigators\* WG for the CS. Effectiveness of Managing Suspected Pulmonary Embolism Using an Algorithm Combining Clinical Probability, D-Dimer Testing, and Computed Tomography. *JAMA [Internet].* 2006 Jan 11;295(2):172–9. Available from: <https://doi.org/10.1001/jama.295.2.172>

27. Konstantinides S V, Meyer G, Becattini C, Bueno H, Geersing G-J, Harjola V-P, et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS): The Task Force for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism of the European Society of. *Eur Heart J* [Internet]. 2020 Jan 21;41(4):543–603. Available from: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz405>
28. Weitz JI, Fredenburgh JC, Eikelboom JW. A Test in Context: D-Dimer. *J Am Coll Cardiol*. 2017 Nov;70(19):2411–20.
29. Sundaram B, Chughtai AR, Kazerooni EA. Multidetector high-resolution computed tomography of the lungs: Protocols and applications. *J Thorac Imaging*. 2010;25(2):125–41.
30. Webb WR. Thin-section CT of the secondary pulmonary lobule: anatomy and the image. *Radiology* [Internet]. 2006;239(2):322–38. Available from: <http://eutils.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/eutils/elink.fcgi?dbfrom=pubmed&id=16543587&retmode=ref&cmd=prlinks%0Apapers3://publication/doi/10.1148/radiol.2392041968>
31. Raju S, Ghosh S, Fccp ACM. Chest CT Signs in Pulmonary Disease. *Chest* [Internet]. 2017;151(6):1356–74. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.chest.2016.12.033>
32. Mayo J, Thakur Y. Pulmonary CT angiography as first-line imaging for PE: Image quality and radiation dose considerations. *Am J Roentgenol*. 2013;200(3):522–8.
33. Murphy A, Cheng J, Pratap J, Redman R, Coucher J. Dual-Energy Computed Tomography Pulmonary Angiography: Comparison of Vessel Enhancement between Linear Blended and Virtual Monoenergetic Reconstruction Techniques. *J Med Imaging Radiat Sci* [Internet]. 2019;50(1):62–7. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jmir.2018.10.009>
34. Ishiguro T, Kagiya N, Uozumi R, Odashima K, Takaku Y, Kurashima K, et al. Clinical characteristics of influenza-associated pneumonia of adults: Clinical features and factors contributing to severity and mortality. *Yale J Biol Med*. 2017;90(2):165–81.
35. Beraldo GL, Fonseca EKUN, Yokoo P, Matos MJR de, Rosa MEE, Silva MMA, et al. Novel coronavirus pneumonia and acute pulmonary thromboembolism: casualty or causality? *Einstein (Sao Paulo)*. 2020;18:eAI5750.
36. Danzi GB, Loffi M, Galeazzi G, Gherbesi E. Acute pulmonary embolism and COVID-19 pneumonia: a random association? *Eur Heart J*. 2020;41(19):1858.
37. Yan Zhang, M.D. Meng Xiao, M.Sc. Shulan Zhang, M.D. Peng Xia MD, Wei Cao MD, Wei Jiang MD, Huan Chen MD, Xin Ding MD, Hua Zhao, M.D. Hongmin Zhang MD. C o r r e s p o n d e n c e Coagulopathy and Antiphospholipid Antibodies in Patients with Covid-19. *Nejm*. 2020;38(1):1–3.
38. Patel B V., Arachchillage DJ, Ridge CA, Bianchi P, Doyle JF, Garfield B, et al. Pulmonary angiopathy in severe COVID-19: Physiologic, imaging, and hematologic observations. *Am J Respir Crit Care Med*. 2020;202(5):690–9.
39. Cao, Yinghao, Xiaoling Liu, Lijuan Xiong, and Kailin Cai. 2020. “Imaging and Clinical Features of Patients with 2019 Novel Coronavirus SARS-CoV-2: A Systematic Review and Meta-Analysis.” *Journal of Medical Virology* 92(9): 1449–59.
40. Eddy, Rachel L., and Don D. Sin. 2020. “Computed Tomography Vascular Tree-in-Bud: A Novel Prognostic

Imaging Biomarker in COVID-19?" American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine 202(5): 642–44.

41. Xie, Yuanliang, Xiang Wang, Pei Yang, and Shutong Zhang. 2020. "COVID-19 Complicated by Acute Pulmonary Embolism." *Radiology: Cardiothoracic Imaging* 2(2): e200067.
42. Konstantinides, Stavros V et al. 2020. "2019 ESC Guidelines for the Diagnosis and Management of Acute Pulmonary Embolism Developed in Collaboration with the European Respiratory Society (ERS): The Task Force for the Diagnosis and Management of Acute Pulmonary Embolism of the European Society Of." *European Heart Journal* 41(4): 543–603. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz405>
43. Shah S, Shah K, Patel SB, Patel FS, Osman M, Velagapudi P, et al. Elevated d -dimer levels are associated with increased risk of mortality in coronavirus disease 2019: A systematic review and meta-analysis. *Cardiol Rev.* 2020;28(6):295–302.
44. Goldhaber, Samuel Z., and Gregory Piazza. 2012. "Pulmonary Embolism and Deep Vein Thrombosis." *Cardiovascular Therapeutics: A Companion to Braunwald's Heart Disease: Fourth Edition* 19(5): 580–95.
45. Lin, Jing et al. 2021. "COVID-19 and Coagulation Dysfunction in Adults: A Systematic Review and Meta-Analysis." *Journal of Medical Virology* 93(2): 934–44.

## 19. ANEXOS

### Pruebas de hipótesis

**Tabla. Criterios hematológicos de acuerdo a criterios de Wells**

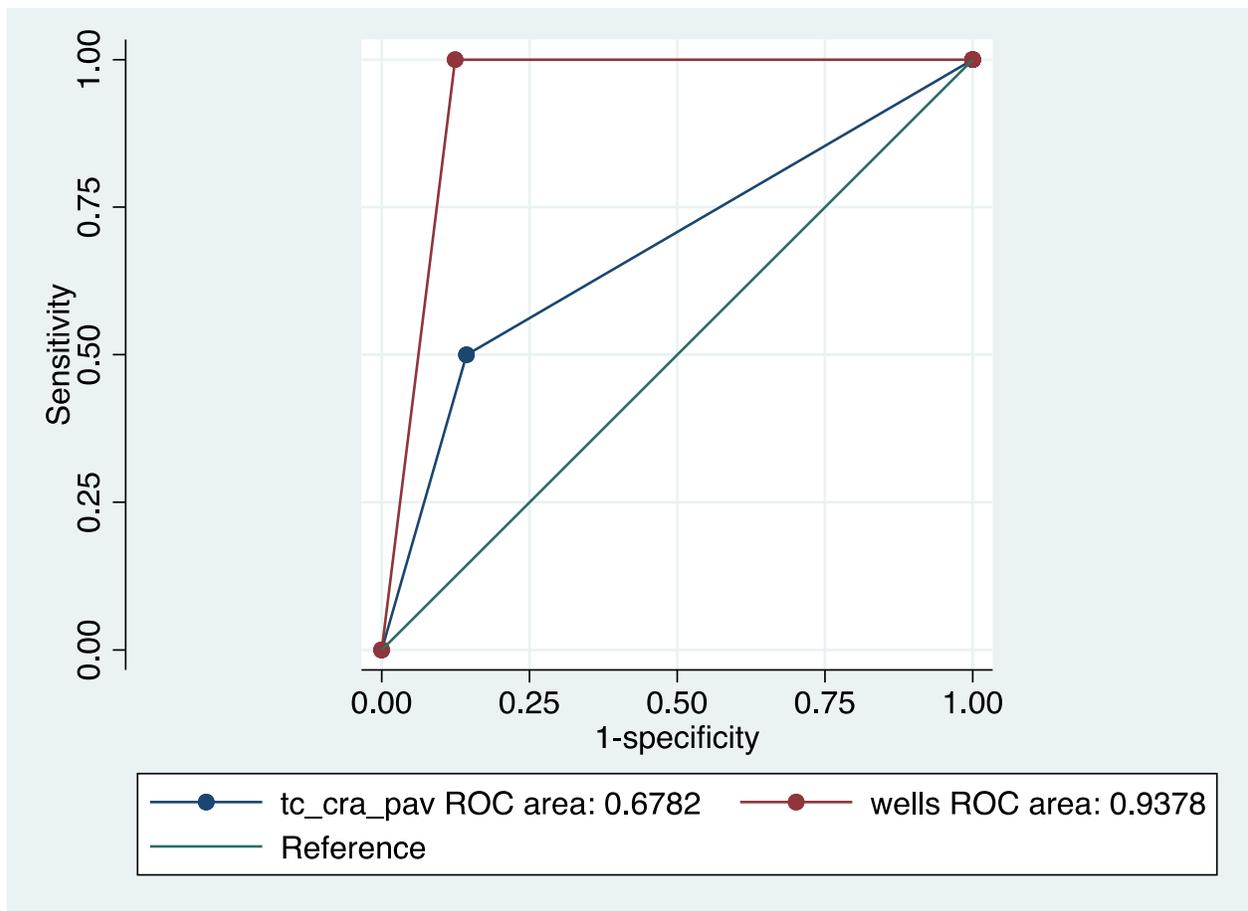
Parámetro	Bajo riesgo TEP (Wells <4)		Bajo riesgo TEP (Wells <4)		p
	N	Media (DE)	N	Media (DE)	
Leucocitos	184	9308 (6658.0)	30	9704 (1298)	0.766
Neutrófilos		7719 (5119.9)		9055.3 (6478.4)	0.204
Linfocitos		1002 (630.6)		1312.3 (2152.4)	0.113
Neutrófilos/linfocitos		10.8 (9.7)		12.3 (22.1)	0.532
Fibrinógeno		600.1 (213.8)		485.6 (276.8)	<b>&lt;0.001</b>
Ferritina		909.2 (944)		1227.5 (1394)	0.114
Deshidrogenasa láctica		443.8 (319.1)		587.9 (376.6)	<b>&lt;0.05</b>
Procalcitonina		5.52 (54.9)		4.94 (16.6)	0.960

\*DE: desviación estándar. TEP: Tromboembolismo pulmonar.

**Regresión logística entre probabilidad de tromboembolismo (Criterios de Wells +) y parámetros hematológicos**

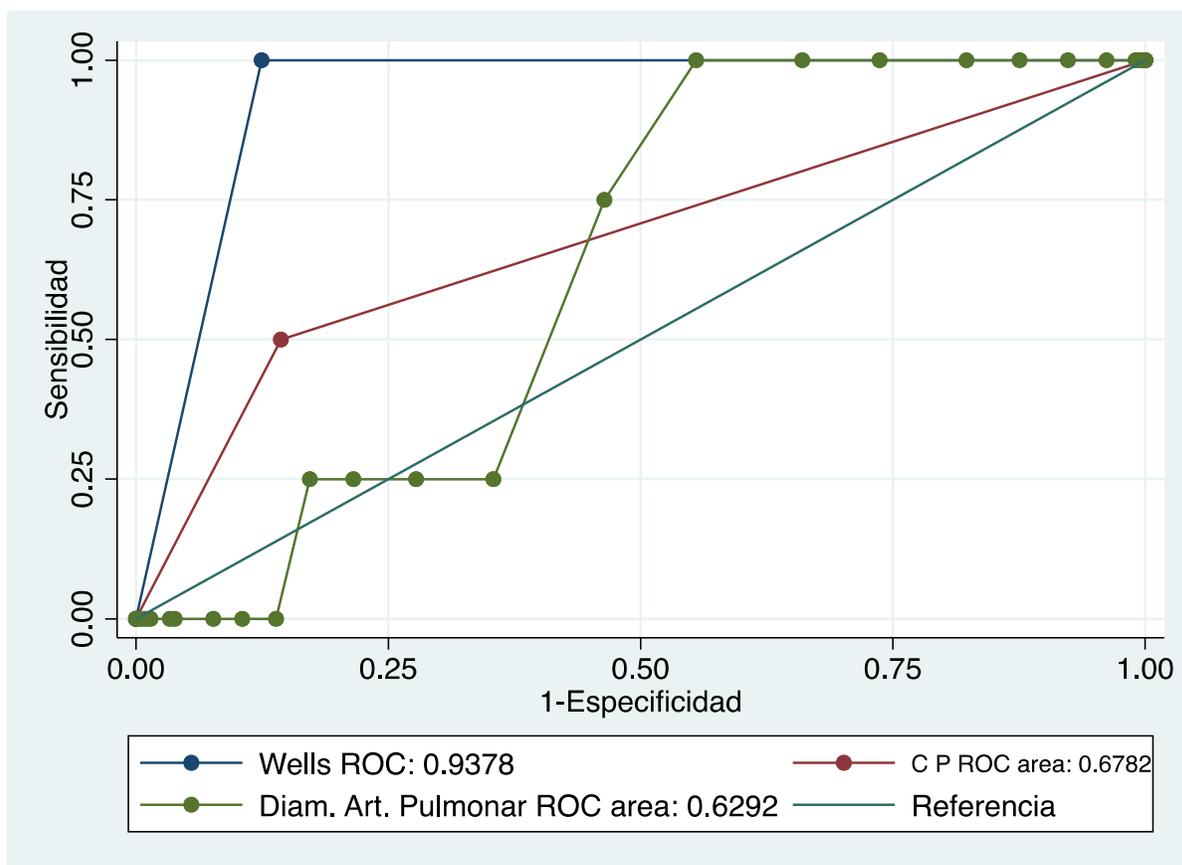
	Odds Ratio	Error Estándar	Intervalo de Confianza 95%	
Leucocitos	0.99	0.000	0.99	1.00
Neutrófilos	1.00	0.000	0.99	1.00
Linfocitos	1.00	0.000	0.99	1.00
Deshidrogenasa láctica	1.00	0.001	0.99	1.00
Procalcitonina	0.99	0.006	0.98	1.01
Proteína C Reactiva	1.00	0.002	0.99	1.00
Neutrófilos/linfocitos	1.01	0.015	0.98	1.05
Fibrinógeno	0.99	0.001	0.99	1.00
Ferritina	1.00	0.000	0.99	1.00

gura. Comparación de curva ROC entre patrón de crazy paving y criterios de Wells como estándar de oro para riesgo de tromboembolismo pulmonar en pacientes COVID-19 +



H0:  $\text{area(wells)} = \text{area(tc\_cra\_pav)}$   
 $\text{chi2(1)} = 3.20 \quad \text{Prob>chi2} = 0.0738$

Figura. Curva ROC. Comparación de criterios de Wells como estándar de oro para riesgo de TRP contra diámetro de arteria pulmonar y patrón de crazy paving.



H0:  $\text{area}(\text{wells}) = \text{area}(\text{tc\_cra\_pav}) = \text{area}(\text{dim\_d})$   
 $\text{chi}^2(2) = 57.85 \quad \text{Prob} > \text{chi}^2 = 0.0000$

**Comparación de curvas ROC entre modelos con dímero D y crazy paving (N=203)**

	Odds Ratio	Error Estándar	p	IC 95%	Area ROC
<b>Modelo 1</b>					0.4095
Dímero D	0.99	0.0002	0.597	0.99	1.0002
<b>Modelo 2</b>					0.6854
Dímero D	0.99	0.0002	0.557	1.00	1.0002
Crazy Paving	6.72	6.90	0.063	0.9011	50.1997
				p diferencia	0.1635

**Tabla 1. Características sociodemográficas y patrones de limitación en la población de estudio.**

Parámetro	N	Media (DE) / %
<b>Edad</b>	209	51.8 (14.7)
<b>Masculino</b>	132	63.2
<b>Afectación</b>		
<b>Bilateral</b>	198	94.7
<b>Unilateral</b>	4	1.9
<b>Distribución</b>		
<b>No</b>	7	3.3
<b>Periférica</b>	133	63.6
<b>Central</b>	4	1.9
<b>Mixto</b>	65	31.1
<b>Disposición</b>		
<b>Basal</b>	94	44.9
<b>Apical</b>	50	23.9
<b>Mixta</b>	57	27.3
<b>Afectación Lóbulo Superior Derecho</b>	209	24.4 (22.2)
<b>Afectación Lóbulo Medio</b>	209	14.9 (18.6)
<b>Afectación Lóbulo Inferior derecho</b>	209	30.0 (22.9)
<b>Afectación Lóbulo Superior Izquierdo</b>	209	24.9 (22.6)
<b>Afectación Lóbulo Inferior Izquierdo</b>	209	30.9 (23.4)
<b>Consolidación</b>	139	66.5
<b>Vidrio Deslustrado</b>	167	79.9
<b>Engrosamiento septal</b>	116	55.5
<b>Opacidades reticulares</b>	4	1.9
<b>Halo reverso</b>	4	1.9
<b>Crazy paving</b>	31	14.9
<b>Panal de abeja</b>	3	1.4
<b>Engrosamiento vascular</b>	13	6.2
<b>Engrosamiento pleural</b>	8	3.8
<b>Derrame pleural</b>	42	20.1
<b>Cavitación</b>	4	1.9
<b>Emfisema</b>	7	3.4
<b>Diámetro Arteria Pulmonar</b>	209	27.4 (4.4)
<b>Patrón radiológico anormal</b>	194	92.8
<b>Patrón predominante</b>		
<b>Vidrio Deslustrado</b>	16	7.7
<b>Empedrado</b>	48	22.9
<b>Consolidación</b>	27	12.9
<b>Mixto</b>	118	56.5
<b>Porcentaje global afectación</b>	209	19.0 (15.1)
<b>Proteína C Reactiva</b>	209	141.5 (115.9)
<b>Dímero D</b>	209	4598 (8736.9)
<b>Fibrinógeno</b>	209	587.6 (225.2)

**Tabla 2. Comparación de hallazgos de parámetros radiológicos de acuerdo al riesgo de TEP**

Parámetro	Bajo riesgo de TEP		Alto riesgo de TEP		p
	N	Media (DE) / (%)	N	Media (DE) / (%)	
Edad	184	51.5 (14.8)	25	54.2 (13.8)	0.39
Masculino	118	64.1	14	56.0	0.43

Afectación					
Bilateral	175	95.1	23	92.0	0.1
Unilateral	2	1.1	2	8.0	
Distribución					
No	7	3.8	0	0	1.0
Periférica	117	63.6	16	64.0	
Central	0	0	4	16.0	
Mixto	60	32.6	5	20.0	
Disposición					
Basal	82	44.6	12	48.0	0.6
Apical	45	24.5	5	20.0	
Mixta	50	27.2	7	28.0	
Afectación Lóbulo Superior Derecho	184	24.2 (22.5)	25	25.4 (19.9)	0.8
Afectación Lóbulo Medio	184	14.6 (18.4)	25	16.7 (19.9)	0.6
Afectación Lóbulo Inferior derecho	184	29.6 (22.8)	25	32.8 (23.8)	0.5
Afectación Lóbulo Superior Izquierdo	184	24.7 (22.6)	25	26.8 (22.5)	0.7
Afectación Lóbulo Inferior Izquierdo	184	30.1 (23.1)	25	37.4 (25.1)	0.1
Consolidación	122	66.3	17	68.0	0.9
Vidrio Deslustrado	146	79.4	21	84.0	0.8
Engrosamiento septal	100	54.4	16	64.0	0.4
Opacidades reticulares	4	2.2	0	0	1.0
Halo reverso	4	2.2	0	0	1.0
Crazy paving	23	12.6	8	32.0	<0.05
Panal de abeja	3	1.6	0	0	1.0
Engrosamiento vascular	11	5.9	2	8.0	0.7
Engrosamiento pleural	6	3.3	2	8.0	0.3
Derrame pleural	36	19.6	6	24.0	0.6
Cavitación	4	2.17	0	0	1.0
Enfisema	6	3.3	1	4.0	0.6
Diámetro Arteria Pulmonar	184	27.2 (4.4)	25	29.2 (3.6)	<0.05
Patrón radiológico anormal	171	92.9	23	92.0	0.7
Patrón predominante					
Vidrio Deslustrado	16	8.7			0.4
Empedrado	42	22.8	6	24.0	
Consolidación	25	13.6	2	8.0	
Mixto	101	54.9	17	68.0	
Porcentaje global afectación	184	18.8 (15.1)	25	20.5 (15.3)	0.6
Proteína C Reactiva	184	138.2 (114.5)	25	165.8 (126.5)	0.3
Dímero D	184	3729.4 (7721.5)	25	10996.4 (12590)	<0.001
Fibrinógeno	184	600 (213.8)	25	495.7 (284.7)	<0.05

**Tabla 3. Análisis de regresión de desenlace de TEP y predicción de riesgo de TEP**

**Desenlace TEP (N=208)**

	Razón de Odds	E.E.	p	IC 95%	
Edad	1.01	0.04	0.88	0.93	1.09
Dímero D	1.00	0.00	0.53	1.00	1.00
Género	1.08	1.25	0.95	0.11	10.45
Ferritina	1.00	0.00	0.31	1.00	1.00
Diámetro Pulmonar	1.12	0.16	0.44	0.85	1.47
Fibrinógeno	0.99	0.00	0.09	0.99	1.00
Crazy Paving	7.26	8.48	0.09	0.74	71.59

**Probabilidad de TEP (N=208)**

	Razón de Odds	E.E.	p	IC 95%	
Edad	1.00	0.02	0.82	0.96	1.03
Dímero D	1.00	0.00	0.00	1.00	1.00
Género femenino	2.80	1.44	0.05	1.02	7.65
Ferritina	1.00	0.00	0.08	1.00	1.00
Procalcitonina	1.00	0.01	0.91	0.99	1.01
Proteína C Reactiva	1.00	0.00	0.97	1.00	1.00
Porcentaje total	1.11	0.17	0.50	0.82	1.49
Engrosamiento septal	1.46	0.76	0.47	0.52	4.04
Crazy paving	2.68	1.53	0.08	0.88	8.21
Diámetro art. pulmonar	1.13	0.07	<b>0.04</b>	1.00	1.27