



Eventos trombóticos y marcadores inflamatorios en pacientes con neumonía grave por síndrome respiratorio agudo severo coronavirus-2 (SARS-CoV-2)

Thrombotic events and inflammatory markers in patients with severe pneumonia due to severe acute respiratory syndrome coronavirus-2 (SARS-CoV-2)

Eventos trombóticos e marcadores inflamatórios em pacientes com pneumonia grave devido à síndrome respiratória aguda grave coronavirus-2 (SARS-CoV-2)

Paulo Sergio López Reymundo,* Ahtziri Yunuén Rodríguez Santos,† Adrián Palacios Chavarría,* Alfredo Aisa Álvarez,† Janet Silvia Aguirre Sánchez,* Rodrigo Chaires Gutiérrez†

RESUMEN

Introducción: 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 trombos. 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.

Objetivos: Determinar si existe relación entre los niveles elevados de marcadores inflamatorios y eventos trombóticos en pacientes con neumonía por SARS-CoV-2 con ventilación mecánica invasiva (VMI).

Material y métodos: Realizamos estudio de una cohorte, observacional, retrospectivo y longitudinal, en pacientes que ingresaron a la Unidad de Terapia Respiratoria del Centro Médico ABC, de abril a julio de 2020, con diagnóstico de neumonía por SARS-CoV-2 con VMI. Utilizamos el programa STATA para el análisis estadístico. Efectuamos un análisis lineal de medidas repetitivas por regresión logística para evaluar el comportamiento cronológico de las variables inflamatorias. Posteriormente, ajustamos los marcadores inflamatorios con variables demográficas, para la obtención de certeza diagnóstica y predicción de riesgo de eventos trombóticos.

Resultados: Analizamos un total de 100 pacientes, predominando el sexo masculino en 78%. El 18% presentó trombos. Inicialmente, los marcadores inflamatorios estadísticamente significativos fueron DD ($p = 0.010$) con niveles de 1375.5 ng/mL (967-2651) y ferritina ($p = 0.030$) con niveles 1391.5 ng/mL (622-1779). Con el ajuste de variables inflamatorias por edad, género, índice de masa corporal (IMC) y escalas de gravedad, las variables estadísticamente significativas fueron DD ($p = 0.001$) y ferritina ($p = 0.004$), obteniendo certeza diagnóstica de 80.57% para predecir el riesgo de eventos trombóticos.

Conclusión: El control estricto de los parámetros de laboratorio y un alto índice de sospecha son vitales para formular un enfoque de tratamiento personalizado para los pacientes, y también pueden ayudar a clasificar a los pacientes con alto riesgo de presentar eventos trombóticos. Nuestro modelo enfatiza que hay que tener precaución con niveles elevados de DD y ferritina.

Palabras clave: SARS-CoV-2, dímero D, ferritina, IL-6, proteína C-reactiva, plaquetas.

ABSTRACT

Introduction: SARS-CoV-2 pneumonia is associated with an important secretion of cytokines and agglomeration of immune cells, which activate endothelial cells conditioning coagulopathy, affecting the lung at an early stage, with a clinical phenotype of Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS), which later progresses to a systemic inflammatory response deregulated by inflammatory markers that cause greater endothelial injury generating thrombosis. Many patients present high levels of D-dimer (DD), as well as C-reactive protein (CRP),

interleukin-6 (IL-6) and ferritin, subordinating the formation of clots, with the interruption of circulation (arterial or venous) at any level of the circulatory system.

Objectives: To determine if there is a relationship between elevated levels of inflammatory markers and thrombotic events in patients with SARS-CoV-2 pneumonia with invasive mechanical ventilation (IMV).

Material and methods: We conducted an observational, retrospective and longitudinal cohort study in patients admitted to the Respiratory Therapy Unit of the ABC Medical Center, from April to July 2020, with a diagnosis of SARS-CoV-2 pneumonia with IMV. We use the STATA program for statistical analysis. We performed a linear analysis of repetitive measures by logistic regression to evaluate the chronological behavior of the inflammatory variables. Subsequently, we adjusted the inflammatory markers with demographic variables, to obtain diagnostic certainty and prediction of risk of thrombotic events.

Results: We analyzed a total of 100 patients, the male sex prevailing in 78%. 18% had thrombosis. Initially the statistically significant inflammatory markers were DD ($p = 0.010$) with levels of 1375.5 ng/mL (967-2651) and ferritin ($p = 0.030$) with levels 1391.5 ng/mL (622-1779). With the adjustment of inflammatory variables by age, gender, Body Mass Index (BMI) and severity scales, the statistically significant variables were DD ($p = 0.001$) and ferritin ($p = 0.004$), obtaining a diagnostic certainty of 80.57% to predict risk of thrombotic events.

Conclusion: Tight control of laboratory parameters and a high index of suspicion are vital to formulating a personalized treatment approach for patients, and can also help classify patients at high risk for thrombotic events. Our model emphasizes that caution must be exercised with elevated levels of DD and ferritin.

Keywords: SARS-CoV-2, D-dimer, ferritin, IL-6, C-reactive protein, platelets.

RESUMO

Introdução: A pneumonia por SARS-CoV-2 está associada à secreção significativa de citocinas e aglomeração de células imunes, que ativam as células endoteliais, causando coagulopatía, afetando o pulmão em estágio inicial, com um fenótipo clínico de Síndrome do Desconforto Respiratório Agudo (SDRA), que posteriormente progride para uma resposta inflamatória sistémica desregulada por marcadores inflamatórios que causam maior lesão endotelial gerando trombose. Muitos pacientes apresentam níveis elevados de D-dímero (DD), bem como de proteína C-reactiva (PCR), Interleucina-6 (IL-6) e ferritina, causando formação de coágulos, com interrupção da circulação (arterial ou venosa) em qualquer nível do sistema circulatório.

Objetivos: Determinar se existe uma relação entre níveis elevados de marcadores inflamatórios e eventos trombóticos em pacientes com pneumonia por SARS-CoV-2 com ventilação mecânica invasiva (VMI).

Material e métodos: Foi realizado um estudo de coorte observacional, retrospectivo e longitudinal em pacientes internados na Unidade de Terapia Respiratória do Centro Médico ABC, de abril a julho de 2020, com diagnóstico de pneumonia por SARS-CoV-2 com VMI. Usamos o programa STATA para análise estatística. Realizamos uma análise linear de medidas repetitivas por regressão logística para avaliar o comportamento cronológico das variáveis inflamatórias. Posteriormente, ajustamos os marcadores inflamatórios com variáveis demográficas, para obter certeza diagnóstica e prever o risco de eventos trombóticos.

Resultados: Analisamos um total de 100 pacientes, com predominância do sexo masculino em 78%. 18% apresentaram trombose. Inicialmente, os marcadores inflamatórios estatisticamente significativos foram DD ($p = 0.010$) com níveis de 1375.5 ng/mL (967-2651) e ferritina ($p = 0.030$) com níveis de 1391.5 ng/mL (622-1779). Com o ajuste das variáveis inflamatórias por idade, sexo, índice de massa corporal (IMC) e escalas de gravidade, as variáveis estatisticamente significativas foram DD ($p = 0.001$) e ferritina ($p = 0.004$), obtendo-se certeza diagnóstica de 80.57% para prever o risco de eventos trombóticos.

Conclusão: O controle estricto dos parâmetros laboratoriais e um alto índice de suspeita são vitais na formulação de uma abordagem de tratamento

* Centro Médico ABC. Campus Observatorio.

† Centro Médico ABC Campus Santa Fe.

Recibido: 14/10/2021. Aceptado: 15/10/2021.

Citar como: López RPS, Rodríguez SAY, Palacios CA, Aisa ÁA, Aguirre SJS, Chaires GR. Eventos trombóticos y marcadores inflamatorios en pacientes con neumonía grave por síndrome respiratorio agudo severo coronavirus-2 (SARS-CoV-2). Med Crit. 2022;36(2):75-81. <https://dx.doi.org/10.35366/104868>

personalizado para os pacientes, e também podem ajudar a classificar os pacientes com alto risco de apresentar eventos trombóticos. Nosso modelo enfatiza que deve-se ter cautela com níveis elevados de DD e ferritina.

Palavras-chave: SARS-CoV-2, D-dímero, ferritina, IL-6, proteína C-reativa, plaquetas.

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 de 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 14 y 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 82% de los pacientes presentaron tos, 31% disnea, 5% faringodinia; de este registro, 75% presentó neumonía bilateral y 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, lo cual conlleva una relación de presión arterial de oxígeno/fracción inspirada de oxígeno $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 150$ 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 linfohistiocitosis 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 disseminada (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 Unidad de Cuidados Intensivos (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 de 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, evaluó 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 reportes 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 tromboprofilaxis, especialmente en pacientes ingresados a la UCI.^{20,21}

Klok y su grupo reportaron una incidencia de 31% de complicaciones trombóticas en pacientes ingresados a la UCI por COVID-19. Sus hallazgos refuerzan la recomendación de aplicar estrictamente la tromboprofilaxis 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; no obstante, 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 biomarcadores tromboinflamatorios DD, fibrinógeno, PCR, ferritina, IL-6 y troponina, se asocian con una mayor gravedad y mortalidad por COVID-19.²⁴

MATERIAL Y MÉTODOS

Tipo de estudio: 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).

Universo/población de estudio: todos los pacientes con diagnóstico de neumonía grave por SARS-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 01 de abril al 31 de julio de 2020.

Criterios de inclusión:

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

Criterios de no inclusión:

1. Infección leve por COVID-19
2. Antecedente de trombosis
3. Ausencia de estudios de imagen
4. Pacientes embarazadas
5. Expediente electrónico incompleto
6. Pacientes trasladados de otro hospital
7. Pacientes que fueron trasladados a otro hospital

Procedimiento: 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).

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 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 éstas. 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 trombóticos.

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

Variables	Valor
Sexo, n (%)	
Femenino	22 (22)
Masculino	78 (78)
IMC kg/m ² *	28.22 (25.70-33.15)
Edad	57.50 \pm 13.22
Comorbilidades, n (%)	
DM	48 (48)
HAS	50 (50)
Tabaquismo	37 (37)
Análisis de laboratorio	
Leucocitos 10 ⁹ /L	10.82 \pm 5.80
Plaquetas 10 ⁹ /L*	230.50 (149-291.50)
Dímero D ng/mL*	1,227 (721-1,661.50)
PCR mg/mL	19.39 \pm 11.92
PCT ng/mL*	0.40 (0.14-1.09)
Ferritina ng/mL*	1,941.17 (764.25-2,429.75)
IL-6 pg/mL*	194.30 (75.45-434.40)
Escalas pronósticas	
SAPS II*	27 (23.34)
APACHE II	13.58 \pm 6.35
SOFA score	6.81 \pm 3.60
Días de VMI*	11.50 (9-17)
Días de estancia UCI*	17 (12-27)
Trombosis, n (%)	18 (18)
Mortalidad, n (%)	15 (15)

* Mediana y cuartiles 25-75.

IMC = índice de masa corporal, DM = diabetes mellitus, HAS = hipertensión arterial sistémica, PCR = proteína C reactiva, PCT = procalcitonina, SAPS II = *Simplified Acute Physiology Score*, APACHE II = (*Acute Physiology and Chronic Health Evaluation*), SOFA = SOFA (Sequential Organ Dysfunction Assessment), VMI = ventilación mecánica invasiva, UCI = Unidad de Cuidados Intensivos.

Tabla 2: Características clínicas y demográficas de los pacientes con neumonia por SARS-CoV-2.

Variables	Control	Trombosis	p
Sexo, n (%)			
Femenino	19 (23.17)	3 (16.67)	
Masculino	63 (76.83)	15 (83.33)	0.75
IMC kg/m ² *	27.95 (25.7-32.7)	31.3 (27.35)	0.23
Edad	57.5 ± 19	58 ± 18	0.51
Comorbilidades, n (%)			
DM	40 (48.78)	8 (44.44)	0.73
HAS	39 (47.56)	11 (61.11)	0.29
Tabaquismo	33 (40.24)	4 (22.22)	0.18
Análisis de laboratorio			
Leucocitos 10 ⁹ /L*	9.55 (6.2-15.3)	12.25 (4.7-14.6)	0.75
Plaquetas 10 ⁹ /L*	236.5 (159-317)	210.5 (136-244)	0.08
Dímero D ng/mL*	1,187 (656-1,593)	1,375.5 (967-2,651)	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*	1,148 (761-2,551)	1,391.5 (622-1,779)	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

* Mediana y cuartiles 25-75.

IMC = índice de masa corporal, DM = diabetes mellitus, HAS = hipertensión arterial sistémica, PCR = proteína C reactiva, PCT = procalcitonina, VMI = ventilación mecánica invasiva, UCI = Unidad de Cuidados Intensivos.

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/m² medido por IMC. Se evidenció hipertensión arterial sistémica (HAS) en 50%, seguida de diabetes mellitus (DM) en 48% y tabaquismo en 37%. Bioquímicamente predominó un perfil inflamatorio a expensas de leucocitos 10.82 ± 5.80 10⁹/L, con una mediana de DD en 1,227 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) (Tablas 1 y 2).

Dentro de las escalas pronósticas, nuestros pacientes presentaron una mediana de SAPS II de 27 puntos que equivale a mortalidad de 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 de 15%. (Tablas 1 y 2).

Los eventos tromboticos fueron más frecuentes en el género masculino en 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) (Tablas 1 y 2).

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 siete (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).

Con el ajuste de marcadores inflamatorios por edad, género, IMC y escalas de gravedad, obtuvimos certeza diagnóstica de 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 3).

DISCUSIÓN

Es importante destacar la relevancia fisiopatológica de los eventos tromboticos en la COVID-19 secundarios a la inflamación sistémica que se presenta, afectando dis-

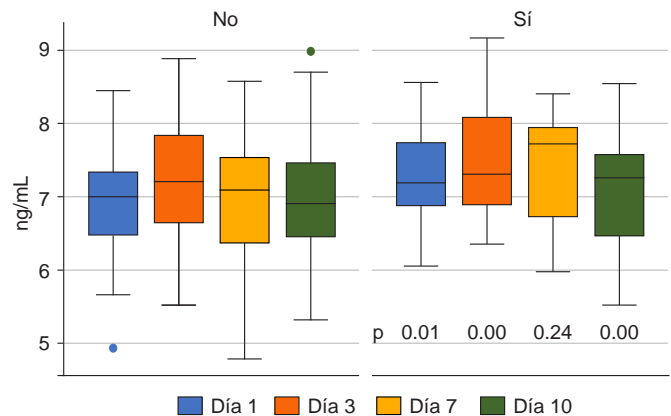


Figura 1: Comportamiento cronológico de dímero D.

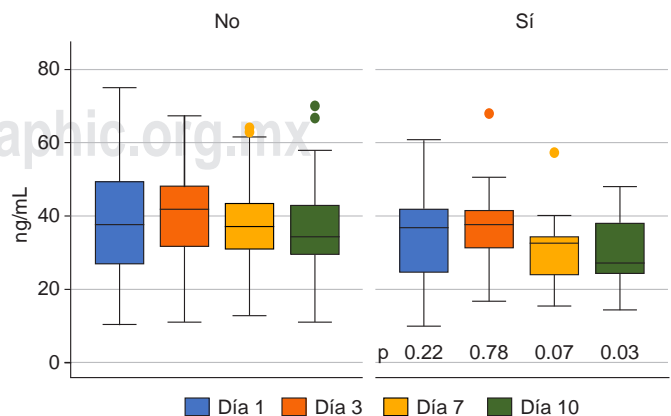


Figura 2: Comportamiento cronológico de ferritina.

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

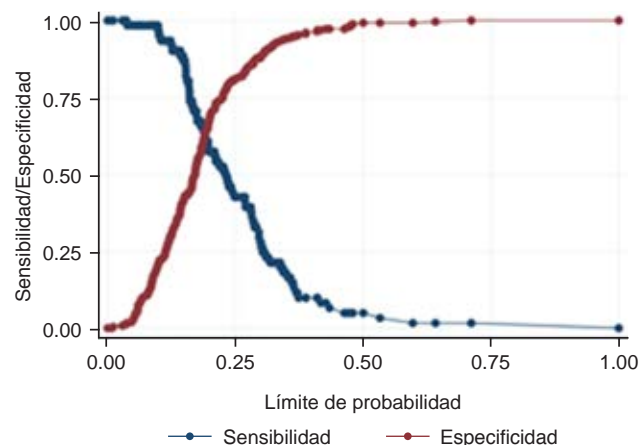


Figura 3: Regresión logística con ajuste de variables.

IMC = índice de masa corporal, SAPS II = *Simplified Acute Physiology Score*, DD = dímero D.

tintas 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 observacional *Embolismo pulmonar o trombosis en pacientes con SDRA por COVID-19*, publicado en enero de 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 trombóticos 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 importan-

te evaluar el riesgo trombótico en todos los pacientes con neumonía grave por SARS-CoV-2 con VMI.

Mientras tanto, por la evidencia encontrada en este estudio, 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 trombóticos.

CONCLUSIÓN

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 trombotrófilaxis 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 se debe tener precaución con los niveles elevados de DD y ferritina.

Es importante reportar que los pacientes de nuestra cohorte recibieron trombotrófilaxis 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 disponible, así como la realización de ultrasonografía y angioTAC durante su estancia en UCI. Proponemos el siguiente algoritmo diagnóstico y terapéutico (*Anexo 1*).

REFERENCIAS

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):507-513.
3. Hariri L, Hardin CC. Covid-19, angiogenesis, and ARDS endotypes. *N Engl J Med*. 2020;383(2):182-183.
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):1622-1629.

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*. 2012;307(23):2526-2533.
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):144-146.
9. Sapra 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. Clinical characteristics and diagnostic challenges of pediatric COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *J Formos Med Assoc*. 2020; 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):1033-1034.
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):1324-1329.
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):1136-1147.
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):1135-1140.
16. Zhu J, Ji P, Pang J, Zhong Z, Li H, He C, Zhang J, Zhao C. Clinical characteristics of 3062 COVID-19 patients: a meta-analysis. *J Med Virol*. 2020;92(10):1902-1914.
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):120-128.
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):102537.
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):1054-1062.
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:m1091.
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*. 2020;323(11):1061-1069.
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;191:148-150.
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*. 2021;5(2):388-402. Available in: <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;15:1-8.

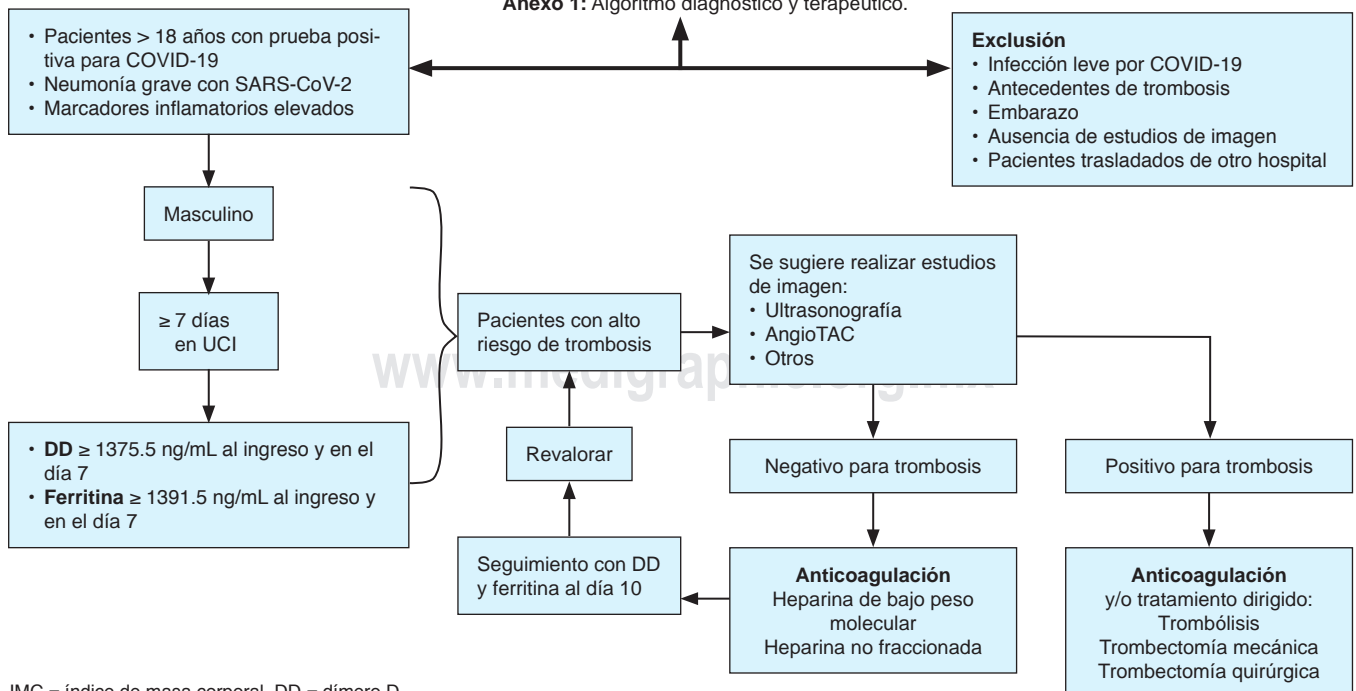
Conflicto de intereses: No se cuenta con patrocinio público o privado para la elaboración de este estudio.

Correspondencia:

Paulo Sergio López Reymundo

E-mail: sergio_90_240@hotmail.com

Anexo 1: Algoritmo diagnóstico y terapéutico.



IMC = índice de masa corporal, DD = dímero D.