



**BENEMÉRITA UNIVERSIDAD
AUTÓNOMA DE PUEBLA
FACULTAD DE MEDICINA**

**SECRETARÍA DE INVESTIGACIÓN Y ESTUDIOS DE POSGRADO
MAESTRÍA EN CIENCIAS MÉDICAS E INVESTIGACIÓN**

TESIS

***NIVELES DE ÁCIDO LISOFOSFÁTICO EN PACIENTES INGRESADOS
EN UNIDADES DE CUIDADOS INTENSIVOS CON SÍNDROME DE
INSUFICIENCIA RESPIRATORIA AGUDA***

**QUE PARA OBTENER EL GRADO DE
MAESTRO EN CIENCIAS MÉDICAS E INVESTIGACIÓN**

Presenta

LUIS FELIPE OYARZÁBAL GUERRA

DIRECTORES

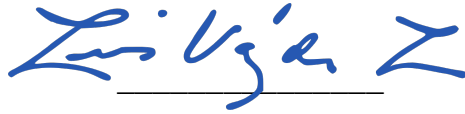
DC LUIS GUILLERMO VÁZQUEZ DE LARA

DC JAIME REBOLLO VÁZQUEZ

PUEBLA, PUEBLA, MÉXICO

SEPTIEMBRE 2023

DIRECTORES DE TESIS



DC LUIS GUILLERMO VÁZQUEZ DE LARA




DC JAIME REBOLLO VÁZQUEZ

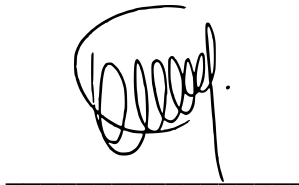


MAESTRÍA EN CIENCIAS MÉDICAS E INVESTIGACIÓN

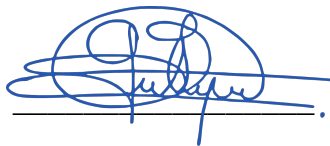
REVISORES DE TESIS



DC MARIA GUADALUPE HERNÁNDEZ LINARES



DC CRISELDA MENDOZA MILLA



DC BLANCA GUADALUPE BAEZ DUARTE



MAESTRÍA EN CIENCIAS MÉDICAS E INVESTIGACIÓN

AGRADECIMIENTOS

Quiero agradecer a la Coordinación de la Maestría en Ciencias Médicas e Investigación y a todos los profesores de la misma por el apoyo y dedicación brindada en mi superación. A los directores de tesis, en especial al DC Luis Guillermo Vázquez de Lara por darme la oportunidad de pertenecer a su equipo de investigación.

Agradecer a todo el equipo del Laboratorio de Medicina Experimental de la Benemérita Universidad Autónoma de Puebla, principalmente a la DC Beatriz Tlatelpa-Romero por el apoyo en la realización de las pruebas de laboratorio.

Al personal de la Unidad de Terapia Intensiva del Hospital General de la Zona 20 “La Margarita”, especialmente a la Dra. Rosa Elena Zamudio por darme la oportunidad de realizar el protocolo en su centro y apoyarme con la captura de pacientes.

A todos los que de una forma u otra colaboraron con la realización de este trabajo para obtener el grado académico.

DEDICATORIA

Quiero dedicar este trabajo a mi familia, especialmente a mis padres que siempre me apoyaron en mi formación y son los principales responsables de todos los logros en mi vida.

A mi esposa que me estimuló y acompañó incondicionalmente a que continuara en el proceso de superación personal y profesional, siempre ha estado a mi lado en noches de desvelo y ha sido mi principal apoyo en estos dos años de formación académica.

A mis hermanos que han estado siempre pendientes de mis avances y me brindaron todo su apoyo a pesar de la distancia.

RESUMEN

El Síndrome de Insuficiencia Respiratoria Aguda (SIRA) es un trastorno frecuente en las UCI que presenta alta mortalidad. Una secuela bien reconocida del SIRA es la fibrosis pulmonar, enfermedad que afecta la calidad de vida de los pacientes y de la cual, aún no está clara su fisiopatología. Existe evidencia de que el ácido lisofosfatídico (LPA) y sus vías pueden estar vinculadas al desarrollo de la lesión y fibrosis pulmonar. Este trabajo pretende determinar las diferencias entre los niveles plasmáticos de LPA en pacientes ingresados en UCI con y sin diagnóstico de SIRA. Se realizó un estudio observacional, comparativo, transversal y homodémico con los pacientes que ingresen en UCI del Hospital General de la Zona 20 La Margarita del IMSS en el tiempo comprendido de diciembre 2022 a mayo 2023 con diagnóstico de SIRA según criterios de Berlín. La muestra se dividió en dos grupos, uno de casos formado por pacientes con diagnóstico de SIRA y uno control con pacientes sin diagnóstico de SIRA. En cada grupo se medirán las concentraciones séricas de LPA mediante el Kit ELISA CSB-EQ028005HU para establecer comparaciones y determinar si existen diferencias estadísticamente significativas. Se incluyeron un total de 42 pacientes hospitalizados en UCI, la mediana de la edad fue 41 años, predominaron las mujeres con un 71.4% del total, 42.9 % de los pacientes presentaron diagnóstico de SIRA, la forma más frecuente fue el SIRA moderado con un 50% y la mortalidad de este grupo fue de un 44.4%. Los niveles plasmáticos de LPA de la muestra de estudio mostró una mediana de 44.68 ng/mL y no se evidenciaron diferencias estadísticamente significativas entre los pacientes con y sin diagnóstico de SIRA hospitalizados en UCI.

ÍNDICE

CAPÍTULO 1.....	1
1. ANTECEDENTES GENERALES	1
1.1 Síndrome de Insuficiencia Respiratoria Aguda	1
Recuento histórico	1
Definición de SIRA	1
Epidemiología de SIRA.....	3
Etiología del SIRA	3
Patogénesis del SIRA.....	3
SIRA y COVID-19.....	4
1.2 Ácido lisofosfatídico (LPA)	5
Inflamación y LPA.....	5
Funciones del LPA	6
Técnica de cuantificación de LPA	6
1.3 Unidad de Cuidados Intensivos (UCI).....	7
2. ANTECEDENTES ESPECÍFICOS	8
CAPÍTULO 2.....	10
3. Planteamiento del problema.....	10
4. Hipótesis científica	10
5. Justificación	10
6. Objetivos	11
6.1 Objetivo general	11
6.2 Objetivos específicos	11
7. Metodología	12
7.1 Diseño del estudio.....	12
7.2 Ubicación espacio-tiempo	12

7.3 Marco muestral	12
7.3.1 Definición de la población.....	12
7.3.2 Selección de la muestra	12
7.3.3 Tamaño de la muestra	12
7.4 Criterios de selección	13
7.4.1 Criterios de inclusión	13
7.4.2 Criterios de exclusión	13
7.4.3 Criterios de eliminación.	13
7.5 Definición de las variables y escalas de medición.....	13
7.6 Técnicas y procedimientos	14
7.6.1 Estrategia de trabajo	14
7.7 Análisis estadístico.....	15
8. Resultados	16
8.1 Características de los pacientes.....	16
8.2 Síndrome de Insuficiencia Respiratoria Aguda.....	18
8.3 Concentración plasmática de ácido lisofosfatídico	21
9. Discusión	25
10. Conclusiones.....	28
11. Limitaciones	29
12. Fortalezas	30
13. Perspectivas	31
14. Impacto	32
A) Científico	32
B) Social	32
C) Aportaciones a la solución de un problema prioritario	32

D) Estrategias para el acceso universal al conocimiento.....	32
15. Bibliografía	33
16. Anexos	37
Anexo 1: Registro del protocolo	37
Anexo 2: Aspectos éticos	38
Anexo 3: Logística.....	43
Anexo 4: Cuadro de variables	44
Anexo 5: ELISA para LPA humano	49
Anexo 4: Hoja de recolección de datos	51

LISTA DE ABREVIATURAS

ATX: autotaxina.

CPAP: Presión positiva continua de las vías respiratorias.

LPA: ácido lisofosfatídico.

NKT: Células asesinas naturales T.

SIRA: Síndrome de Insuficiencia Respiratoria Aguda.

PaO_2/FiO_2 : Relación entre la presión arterial de oxígeno y la fracción inspirada de oxígeno.

PEEP: Presión positiva al final de la espiración.

TAC: Tomografía Axial Computarizada.

UCI: Unidad de Cuidados Intensivos.

CAPÍTULO 1

1. ANTECEDENTES GENERALES

1.1 Síndrome de Insuficiencia Respiratoria Aguda

Recuento histórico

Los primeros antecedentes y bases del Síndrome de Insuficiencia Respiratoria Aguda (SIRA), como se le conoce hoy, datan de 1940 en los que se describen a pacientes, en estado de shock hemorrágico, con atelectasias y congestión pulmonar, lo que sería nombrado síndrome de atelectasias congestivas; más tarde, en 1959, estos hallazgos fueron igualmente descritos por Petersdorf (1), pero en pacientes que fallecieron producto de influenza, quien agrega en el estudio histológico del tejido pulmonar, congestión edematosa, necrosis alveolar y presencia de membranas hialinas. Durante la guerra en Vietnam se describe el llamado pulmón de Danang en heridos de guerra que presentaban lesiones pulmonares similares sin evidencia de lesión torácica (2).

En la revista The Lancet en 1967 se publica el trabajo “Distrés respiratorio agudo en adultos” (ACUTE RESPIRATORY DISTRESS IN ADULTS) del autor Ashbaugh y colaboradores (3), en el que se realiza la descripción de 12 pacientes con distrés respiratorio agudo caracterizado por taquipnea de comienzo agudo, hipoxia y pérdida de la compliance pulmonar con signos de edema pulmonar no cardiogénico que presentaba mala respuesta a la terapia respiratoria convencional (3). Este trabajo no solo marcó el inicio de la comprensión de este nuevo síndrome, sino que también sentó las bases de la terapia ventilatoria de estos pacientes (2).

Definición de SIRA

Debido a cuestiones de fiabilidad y validez sobre las definiciones diseñadas para SIRA hasta 2011, expertos se reunieron en la ciudad de Berlín, como iniciativa

de la Sociedad Europea de Medicina de Cuidados Intensivos respaldada por la Sociedad Torácica Americana y la Sociedad de Medicina de Cuidados Críticos (4) donde desarrollaron la actual definición del síndrome (definición de Berlín) en cuatros criterios que se deben cumplir:

- El tiempo de inicio debe ser agudo y estar dentro de la primera semana de conocida la lesión o de síntomas respiratorios nuevos o que empeoran.
- Presencia de opacidades bilaterales consistentes con edema pulmonar en una Radiografía de tórax o Tomografía Axial Computarizada (TAC). Estas opacidades no deben ser totalmente explicadas por derrame pleural, atelectasias, o nódulos pulmonares.
- La insuficiencia respiratoria no está completamente explicada por la insuficiencia cardiaca o sobrecarga de líquidos. Se requiere una evaluación objetiva (por ejemplo, ecocardiografía) para excluir un edema pulmonar hidrostático, si no hay factores de riesgo de SIRA.
- Deterioro de la oxigenación, definido por la relación entre la presión parcial de oxígeno y la fracción inspirada de oxígeno ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$).

Esta definición también agrupó a los enfermos en tres categorías de gravedad según los valores de la relación $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ con ajustes mínimos de ventilación (5) (Tabla 1).

Tabla 1. Clasificación de la severidad del SIRA

Gravedad	$\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$
Leve	300-200 mmHg con PEEP o CPAP ≥ 5 cm H ₂ O
Moderada	100-200 mmHg con PEEP ≥ 5 cm H ₂ O
Severa	≤ 100 mmHg con PEEP ≥ 5 cm H ₂ O

PEEP: Presión positiva al final de la espiración.

CPAP: Presión positiva continua de las vías respiratorias.

$\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$: Relación entre la presión arterial de oxígeno y fracción inspirada de oxígeno.

Tomado de: Recent advances in the understanding and management of ARDS (5).

Epidemiología de SIRA

Los datos epidemiológicos de incidencia de SIRA varían entre una región y otra, influenciado en gran medida por el desarrollo y calidad en los servicios de salud, pero de forma global, los estudios epidemiológicos (6) plantean que se puede observar en el 10% de los pacientes hospitalizados en la Unidad de Cuidado Intensivo (UCI) y en 23% de los pacientes con ventilación artificial mecánica. La mortalidad asociada a SIRA, aunque también variable entre los estudios, se presenta como alta, con cifras entre un 46-60% de los casos diagnosticados con SIRA grave (7).

En un estudio de cohorte internacional realizado en el año 2014 que incluyó 50 países divididos por regiones y en el que participaron 10 UCI de México, se persiguió como objetivo “evaluar la incidencia y el resultado del SIRA en la UCI” y se encontró que la región de América del Norte tuvo una incidencia de 0.46 casos de SIRA por cada cama en UCI durante un periodo de 4 semanas consecutivas que duró el estudio, ocupando el tercer lugar después de Oceanía y Europa con 0.57 y 0.48 respectivamente (8).

Etiología del SIRA

El SIRA es una entidad de etiología variable, siendo las neumonías de origen bacteriano la causa más frecuente, seguidas de las virales, pero infecciones extrapulmonares también pueden provocarlo; además, el síndrome puede presentarse debido a causas no infecciosas como los traumatismos con choque, aspiración de contenido gástrico y en menos frecuencia la pancreatitis aguda, transfusiones y reacciones severas a medicamentos (9).

Patogénesis del SIRA

Los principales mecanismos fisiopatológicos involucrados en la aparición del SIRA se pueden resumir en la inflamación desregulada y el aumento de la permeabilidad tanto del epitelio pulmonar como endotelial, responsables de la lesión pulmonar, tanto residuos microbianos como moléculas endógenas provenientes de lesiones celulares son capaces de activar el sistema inmune innato al unirse a receptores tipo Toll presentes en el epitelio pulmonar y a macrófagos alveolares,

este mecanismo de defensa, aunque puede ser beneficioso, también puede empeorar la lesión pulmonar, puesto que existe un margen muy estrecho entre la inflamación efectiva y la desregulada; esta respuesta inflamatoria excesiva provoca aumento de la permeabilidad endotelial y epitelial, por lo que se interrumpe la barrera alveolar y desencadena la acumulación de líquido en el espacio alveolar con edema; a su vez este edema inactiva la función del surfactante pulmonar empeorando el intercambio gaseoso y perpetuando la hipoxia (10).

Debido a la lesión epitelial continúa desarrollada en el SIRA, ocurre un desequilibrio entre los factores profibróticos y antifibróticos, por la acumulación de macrófagos, fibrocitos, fibroblastos y miofibroblastos en los alveolos, que favorecen la producción de fibronectina, colágena y otros componentes de la matriz extracelular, impulsando un mecanismo de fibroproliferación patológica que deja como secuela pulmones con cambios fibróticos de grado variable, incluso en etapas tempranas de la enfermedad (11).

Algunos estudios muestran que la fibroproliferación comienza desde las primeras 72 horas después del diagnóstico de SIRA, incluso en cuadros leves, y que el desarrollo de fibrosis pulmonar se asocia con mayor mortalidad en la evolución del SIRA (12). En un estudio en el que tomaron 22 muestras para biopsia pulmonar en pacientes con SIRA, el 64% presentó signos de fibrosis pulmonar y la tasa de mortalidad fue superior, con diferencia estadísticamente significativa, en los pacientes con fibrosis pulmonar que en los que no la presentaron (13).

SIRA y COVID-19

A finales del año 2019 en la ciudad de Wuhan provincia Hubei en China, comenzó una inexplicable secuencia de casos con neumonía de origen desconocido que tenían como fuente común un mercado de pescados y mariscos de la localidad (14), por lo que China, el 31 de diciembre de ese mismo año reportó a la Organización Mundial de la Salud sobre este evento y más tarde, el 11 de febrero de 2020, se confirmaría que se trataba de un nuevo tipo de coronavirus, el cual fue denominado por el Comité Internacional de Taxonomía de Virus como coronavirus de tipo 2 causante del síndrome respiratorio agudo severo (SARS-CoV-

2), catalogado como más contagioso que el coronavirus del síndrome respiratorio agudo grave (SARS-CoV) y que el coronavirus del síndrome respiratorio de Oriente Medio (MERS-CoV), tanto así, que solo tres días después, ya se habían reportado más de 60,000 casos en 25 países con más de 8000 fallecidos, lo que representaba una preocupación mundial, pues se trataba de un virus con alta morbimortalidad y una elevada capacidad de transmisión (15), por lo que el 11 de marzo de 2020, la OMS lo calificó como pandemia y emitió una serie de recomendaciones para su control (16).

La COVID-19 en su espectro clínico se puede presentar desde una forma asintomática, hasta un cuadro catarral con rinorrea, fiebre, tos seca y decaimiento, pero también puede presentarse como una enfermedad grave acompañada de marcada dificultad respiratoria con necesidad incluso de ventilación artificial mecánica y falla múltiple de órganos (17). En la evolución de la enfermedad, la neumonía es una de las manifestaciones más comunes, la cual puede presentar diversos grados de severidad, llegando incluso al SIRA que puede presentarse en alrededor del 30% de los pacientes que requieren hospitalización (18). Estudios muestran que la mortalidad en los enfermos de COVID-19 que presentan SIRA puede llegar hasta un 88.3%, cifras que pueden variar dependiendo del contexto de la pandemia, terapéutico e institucional (6). En México, en un estudio de cohorte que incluyó a 619 pacientes con neumonía por Covid-19 ingresados en un hospital de Tercer Nivel en Puebla, se reportó una mortalidad del 31% (19).

1.2 Ácido lisofosfatídico (LPA)

Inflamación y LPA

Cuando se produce una lesión el tejido pulmonar, debido al aumento de la permeabilidad, aumentan los niveles circulantes de una enzima lisofosfolipasa-D llamada autotaxina (ATX), producida por el epitelio bronquial y los macrófagos

alveolares activados por la inflamación, y es quien cataliza la hidrólisis de lisofosfatidilcolina produciendo ácido lisofosfatídico (LPA) (20).

El ácido lisofosfatídico (LPA) es un lisofosfolípido que pertenece al grupo de glucolípidos, formados por un esqueleto de glicerol con una cadena de ácido graso (cadena de acilo en la posición 1 o 2) y un grupo fosfato polar; en los seres humanos, las formas más abundantes de LPA son 16:0-LPA (que consta de una cadena de palmitato), seguida de 18:2-LPA y 18:1-LPA como el agente de laboratorio más común utilizado para estudios de señalización (21).

Funciones del LPA

Las funciones del LPA aún no están claras, pero existe evidencia que le atribuye un papel en múltiples procesos patológicos mediante la activación de un receptor acoplado a una proteína G específica (21). Las vías de señalización de LPA y sus receptores (LPA1-LPA6), actúan en diversas funciones biológicas, entre las cuales están la proliferación celular, migración celular, supervivencia celular y reorganización de citoesqueleto (21). Se ha planteado que este puede jugar un papel clave en la inducción de alteraciones patológicas de la estructura y función celular en los riñones de pacientes con diabetes (22). En células mononucleares de sangre periférica de pacientes con esclerosis múltiple se ha evidenciado una sobreexpresión del receptor LPA1 (23). Actualmente se está estudiando el posible efecto estimulante del LPA en la proliferación de diferentes tipos de cáncer mediante activación de receptores de LPA que se encuentran en la superficie de células tumorales (24).

A nivel del alveolo, se conoce que la vía de LPA-LPA1, induce la apoptosis celular, estimula la liberación de IL-8 favoreciendo el aumento de la inflamación y edema, además de que estimula la activación de TGF- β , conduciendo a activación y reclutamiento de fibroblastos y desarrollo de fibrosis pulmonar (25).

Técnica de cuantificación de LPA

Para la cuantificación de los niveles de LPA en los fluidos corporales existen varias técnicas, pero el ensayo por inmunoadsorción ligado a enzimas (ELISA) y el

ensayo colorimétrico se presentan como las más factibles por tratarse de técnicas sencillas y económicas (26). El estuche comercial de ELISA para ácido lisofosfatídico humano (CSB-EQ028005HU) desarrollado por el laboratorio Cusabio, ofrece una herramienta fácil y eficaz para la detección de LPA en el plasma y se presenta en un formato de placa de 96 pozos, se basa en la técnica de inmunoensayo enzimático de inhibición competitiva y tiene un rango de detección de 3,9-250 ng/mL, un tiempo de ensayo de 1-5 horas y un volumen de muestra de 50-100µL (27).

1.3 Unidad de Cuidados Intensivos (UCI)

La especialidad de medicina de cuidados intensivos nace en 1953 como respuesta a la necesidad de atender la insuficiencia respiratoria de los pacientes con poliomielitis durante la epidemia de los años 1952 y 1953 (28). Desde entonces, la evolución de la especialidad y su atención en salas exclusivas, actualmente Unidades de Cuidados de Intensivos (UCI), se centran en mejorar La capacidad de apoyar temporalmente y, en algunos casos, reemplazar la función de los sistemas de múltiples órganos frente a enfermedades y lesiones críticas de pacientes graves (29).

Inflamación en pacientes ingresados en UCI

Los enfermos críticos hospitalizados en UCI tienen como factor común, independientemente de la enfermedad de base, una activación global del sistema inmune que conlleva a niveles altos de marcadores inflamatorios (30). La inflamación resultante puede ser persistente, incluso tres meses después del alta hospitalaria en UCI, los pacientes muestran niveles séricos altos de marcadores inflamatorios, asociándose con una recuperación física deficiente durante este tiempo (31).

2. ANTECEDENTES ESPECÍFICOS

Hasta el momento no se encuentran reportados estudios que cuantifiquen los niveles de LPA en pacientes con SIRA, pero si hay evidencia del efecto profibrótico y mediador en la lesión pulmonar de este fosfolípido.

EL LPA ofrece una nueva alternativa a estudiar en la búsqueda de opciones terapéuticas y aunque aún no están claras todas sus funciones se sabe que existen varios receptores que activan señalizaciones mediadas por él, tales como LPA1, LPA2, LPA3, LPA4, LPA5, y LPA6, existe evidencia de que el eje LPA-LPA1 juega un papel fundamental en la diferenciación de fibroblastos a miofibroblastos (32). Un estudio realizado en el año 2013 realizado por Long Shuang, determinó que también los ratones modificados genéticamente sin receptores para LPA2, tenían cierta protección contra la progresión de la fibrosis pulmonar inducida por bleomicina, expresado en una menor tasa de mortalidad a los 14 días (50% contra un 80%) en los ratones en los que se suprimió la expresión del receptor LPA2 comparado con los silvestres, con una diferencia estadísticamente significativa ($p = 0.023$) (33).

En un estudio, en el que se empleó también un modelo murino de fibrosis pulmonar inducida por bleomicina, se demostró un aumento significativo de los niveles de LPA en el pulmón tan solo una semana después de la lesión; además se empleó un antagonista selectivo del receptor LPA1 (Antalpa1) y se demostró que inhibe la diferenciación de células madre mesenquimales derivadas de la médula ósea en miofibroblastos inducida por LPA, atenuando de esta forma la fibrosis pulmonar (34).

En un estudio realizado por Gao y colaboradores entre 2017 y 2018 en un Hospital de China, en 52 pacientes con SIRA en los que se midió autotaxina en suero y en lavado broncoalveolar. Los resultados mostraron niveles elevados en ambos tipos de muestras, en pacientes que no sobrevivieron que en los que sobrevivieron después de 28 días de diagnóstico de SIRA, mostrando una diferencia estadísticamente significativa. Además mediante una correlación de Pearson se

determinó que existe una correlación positiva con biomarcadores de inflamación y fibrosis (35).

En el año 2015, con el objetivo de demostrar que la inhibición del eje NKT (siglas en inglés: natural killer T cells) protege contra la lesión pulmonar aguda hiperóxica, Nowak-Machen y colaboradores (36) emplearon un modelo de ratón de lesión pulmonar hiperóxica e *in vitro* expusieron células NKT a hiperoxia por 72 horas. Evidenciaron que los animales expuestos a la hiperoxia mostraron un aumento significativo de los niveles séricos de LPA ($p < 0,05$) e *in vitro*, la autotaxina se elevó significativamente ($p < 0.01$) después de la hiperoxia. Un grupo de ratones fue tratado con BrP-LPA, un inhibidor de la autotaxina y antagonista del receptor LPA, observando que se redujo significativamente la lesión pulmonar y el número de células NKT.

CAPÍTULO 2

3. Planteamiento del problema

Uno de cada 10 pacientes hospitalizados en UCI, puede desarrollar el Síndrome de Insuficiencia Respiratoria Aguda, el cual presenta una mortalidad de hasta el 60% en los casos graves. La fibrosis pulmonar es una secuela del SIRA, reconocida en diversos estudios, que puede presentarse en más del 60% de los afectados y que se asocia a aumento de la mortalidad por SIRA.

Los pacientes hospitalizados en UCI presentan niveles altos de marcadores inflamatorios que persisten hasta tres meses después del alta de la sala. Los sobrevivientes al ingreso en UCI presentan deterioro en la condición física que conduce a disminución en la calidad de vida y aumento de la fragilidad de estos pacientes.

En la actualidad existen muchos trabajos que estudian las vías de señalización del LPA en el desarrollo de fibrosis pulmonar, pero existe poca evidencia que relacione las concentraciones de LPA en pacientes hospitalizados en UCI con diagnóstico del Síndrome de Insuficiencia Respiratoria Aguda, por lo que resulta de interés la siguiente pregunta:

¿Cuál es la diferencia entre las concentraciones plasmáticas de LPA en pacientes ingresados en UCI con y sin diagnóstico SIRA?

4. Hipótesis científica

Los pacientes en UCI con diagnóstico de SIRA tienen niveles plasmáticos de LPA mayores que los pacientes sin diagnóstico de SIRA.

5. Objetivos

5.1 Objetivo general

- Determinar las diferencias entre los niveles plasmáticos de LPA en pacientes ingresados en UCI con y sin diagnóstico de SIRA.

5.2 Objetivos específicos

- Describir variables demográficas y epidemiológicas de la muestra de estudio.
- Cuantificar los valores plasmáticos de LPA de pacientes ingresados en UCI con y sin diagnóstico de SIRA.
- Comparar las concentraciones plasmáticas de LPA de los grupos de estudio.

6. Metodología

6.1 Diseño del estudio

Se realizó un estudio observacional, transversal y homodémico.

6.2 Ubicación espacio-tiempo

El estudio se llevó a cabo en la Unidad de Cuidados Intensivos del Hospital General de Zona 20 “La Margarita” del Instituto Mexicano del Seguro Social en el tiempo comprendido de diciembre de 2022 a agosto de 2023, cumpliendo con los lineamientos bioéticos establecidos para la investigación en salud (Anexo 2).

Número de registro de la Facultad de Medicina de la Benemérita Universidad Autónoma de Puebla: 1025.

Número de registro del Instituto Mexicano del seguro Social: R-2022-2108-096.

6.3 Marco muestral

6.3.1 Definición de la población

La población está conformada por todos los pacientes con Síndrome de Insuficiencia Respiratoria Aguda.

6.3.2 Selección de la muestra

La selección de la muestra se realizó empleando un muestreo no aleatorio por conveniencia con los pacientes ingresados en la Unidad de Cuidados Intensivos del Hospital General de la Zona 20 “La Margarita” del Instituto Mexicano del Seguro Social con diagnóstico de SIRA y para la selección de los controles a aquellos pacientes en UCI sin diagnóstico de SIRA.

7.3.3 Tamaño de la muestra

La muestra quedó constituida por todos los pacientes con diagnóstico de SIRA según los criterios de Berlín que cumplan con los criterios de selección durante el tiempo que dure el estudio.

6.4 Criterios de selección

6.4.1 Criterios de inclusión:

Grupo A:

- Todos los pacientes que cumplan con los criterios de Berlín para SIRA ingresados en el Hospital General de la Zona 20 “La Margarita” del Instituto Mexicano del Seguro Social en el tiempo comprendido de diciembre 2022 a mayo 2023.
- Pacientes que firmen el consentimiento informado o que, debido a su estado de salud no puedan hacerlo y en sustitución lo haga su responsable legal.

Grupo B:

- Pacientes que firmen el consentimiento informado o que, debido a su estado de salud no puedan hacerlo y en sustitución lo haga su responsable legal.
- Pacientes ingresados en la UCI del Hospital General de la Zona 20 “La Margarita” del Instituto Mexicano del Seguro Social, en el tiempo comprendido para el estudio, pero sin diagnóstico de SIRA.

6.4.2 Criterios de exclusión

- Pacientes con diagnóstico previo de: fibrosis pulmonar idiopática, EPOC, fibrosis quística, esclerosis múltiple, insuficiencia cardíaca congestiva.

6.4.3 Criterios de eliminación.

- Muestras contaminadas o hemolizadas.

6.5 Definición de las variables y escalas de medición

Definición operacional de los grupos de estudio:

- Grupo A: Pacientes ingresados en UCI con diagnóstico de SIRA.
- Grupo B: Pacientes ingresados en UCI sin diagnóstico de SIRA.

Las variables que se midieron en este estudio fueron la Edad, Género, Ocupación, Grado máximo de estudios, Comorbilidades, Diagnóstico de SIRA, Concentración de ácido lisofosfatídico en plasma; sus definiciones y escalas se encuentran en el Anexo 4.

6.6 Técnicas y procedimientos

A los participantes en el estudio se les realizó, por punción de vena periférica cumpliendo las medidas de asepsia y antisepsia, la extracción de 4 mL de sangre en un tubo con EDTA, la muestra se centrifugó durante 15 minutos a 1000 xg a 2-8 °C dentro de los 30 minutos posteriores a la recolección. Se separó el plasma en una alícuota y se almacenó a -80 °C, hasta ser utilizada para la cuantificación de niveles de ácido lisofosfatídico, mediante el estuche comercial de ELISA para ácido lisofosfatídico humano (CSB-EQ028005HU) siguiendo las instrucciones del manual (Anexo 5).

6.6.1 Estrategia de trabajo

El protocolo se sometió a evaluación por parte del Comité Local de Investigación en Salud del Hospital General de la Zona 20 “La Margarita” para aprobación. Posterior a su autorización se siguió con la siguiente estrategia de trabajo:

- Los pacientes que formaron parte de la muestra se seleccionaron de aquellos ingresados en la Unidad de Cuidados Intensivos, cumpliendo los criterios de selección, en los 6 meses posteriores a la aprobación del protocolo por el Comité Local de Investigación en Salud del Hospital General de la Zona 20 “La Margarita”.
- Se invitó a participar en el estudio a los pacientes informando también a los responsables de su cuidado, explicando detalladamente las características de este.
- En los casos que aceptaron ingresar al protocolo de estudio, se les dio a leer y firmar la Carta de Consentimiento Informado (Anexo 2), en caso de que, debido a su estado de salud, el paciente fue incapaz de dar su consentimiento, se le pidió a su acompañante responsable que firmara el documento, siempre y cuando este comprendía las características del estudio y estaba de acuerdo con incluir a su familiar.
- Se solicitaron datos personales y de salud a los participantes, complementado la información con el expediente clínico de la UCI.
- A todos los pacientes se les realizó una toma de muestra de sangre periférica de 4 mL en las primeras 24 horas después de firmar la Carta de Consentimiento Informado (Anexo 2); el técnico de laboratorio responsable de extraer muestras para exámenes complementarios en UCI fue el encargado. La muestra se procesó como se indica en la sección 6.6.
- Los datos recolectados se vaciaron desde el instrumento de recolección de datos en el programa estadístico R y RStudio, para la realización de la estadística descriptiva e inferencial.
- Los resultados se plasmaron en tablas y gráficas para su presentación.

6.7 Análisis estadístico

Para la descripción de la muestra se emplearon estadísticos descriptivos como tablas de frecuencias, media, mediana, desviación estándar y rango intercuartílico.

Para establecer la comparación de los resultados en los grupos de estudio se empleó U de Mann-Whitney, que es una prueba no paramétrica que permite determinar si existe diferencia entre las muestras y si esta es estadísticamente significativa ($p < 0.05$).

Todos los datos se analizaron mediante el programa estadístico R y RStudio.

7. Resultados

7.1 Características de los pacientes

Se incluyeron un total de 42 pacientes ingresados en la Unidad de Cuidados Intensivos del Hospital General de La Zona 20 “La Margarita”. Las variables sociodemográficas se muestran en la Tabla 2 y Tabla 3. La mediana de la edad fue 41 años y el 50.0 % de los pacientes tenían entre 32 y 50 años, predominó el sexo femenino en un 71.4 %. En la muestra estudiada no se tuvo ningún paciente sin estudios y el nivel escolar más frecuente entre los pacientes fue la Secundaria con un 40.5 % del total y el 81.0 % de los pacientes eran residentes del municipio de Puebla. Se observó que la ocupación más representada fue el trabajo en casa con un 40.5 %, no hubo desempleados en la muestra y se presentaron 2 pacientes pensionados. La mortalidad global de la muestra fue del 19.0 % y los pacientes estuvieron hospitalizados en UCI una mediana de 6 días.

En la Figura 1 se muestra el número de comorbilidades que presentaron los pacientes estudiados en UCI, se observa que predominan aquellos que presentaron 4 comorbilidades y los menos representados fueron aquellos con 5 comorbilidades durante su hospitalización.

Tabla 2: Características epidemiológicas de los pacientes ingresados en UCI (Variables numéricas).

Variable	Mediana (IQR) [min-max]
Edad (años)	41 (32-50) [19-82]
Estadio en UCI (días)	6 (3-8) [2-18]

IQR: Rango Intercuartílico

min: Valor mínimo

max: Valor máximo

Tabla 3: Características epidemiológicas de los pacientes ingresados en UCI (Variables cualitativas).

Variable	Valor	n (%)
Sexo	Masculino	12 (28.6)
	Femenino	30 (71.4)

Variable	Valor	n (%)
Escolaridad	Primaria incompleta	1 (2.4)
	Primaria	5 (11.9)
	Licenciatura	8 (19.0)
	Bachillerato	11 (26.2)
	Secundaria	17 (40.5)
Mortalidad	Fallecido	8 (19.0)
	Vivo	34 (80.9)
Localidad	Huetjotzingo	1 (2.4)
	San Martín	1 (2.4)
	Tehucán	1 (2.4)
	Zacatlan	1 (2.4)
	Cuactlanzingo	2 (4.8)
	Teziutlán	2 (4.8)
	Puebla	34 (81.0)
Ocupación	Pensionado	2 (4.8)
	Trabajador de salud	3 (7.1)
	Trabajo de oficina	6 (14.3)
	Trabajo al aire libre	4 (9.5)
	Trabajo en área pública	10 (23.8)
	Trabajo en casa	17 (40.5)

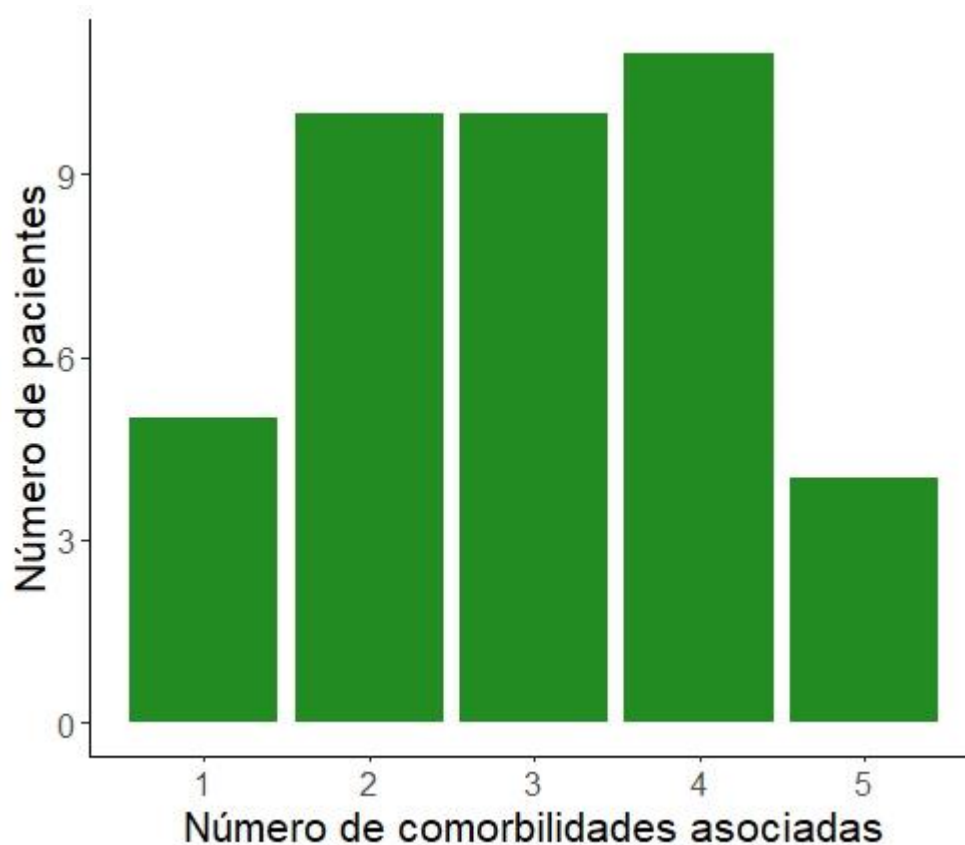


Figura 1: Número de comorbilidades asociadas a los pacientes hospitalizados en UCI.

7.2 Síndrome de Insuficiencia Respiratoria Aguda

Del total de la muestra de estudio, el 42.8 % (18 pacientes) cumplió con los criterios de Berlín para el diagnóstico de SIRA (Figura 2), con una mediana de edad de 45 años y el sexo que predominó fue el femenino con un 66.7 %.

En este grupo de pacientes, el 5.6 % presentó SIRA leve, 50.0 % sufrió de SIRA moderado y 44.4 % SIRA grave. En cuanto a la etiología hubo igual proporción de causas pulmonares y extrapulmonares. La mortalidad asociada a SIRA fue del 44.4 % (Tabla 5).

Tabla 4: Edad y distribución de acuerdo con el sexo del grupo de pacientes con diagnóstico de SIRA.

Variable	Valor ¹
Edad (años)	45 (36-63) [21-82]
Sexo masculino	6 (33.3)
Sexo femenino	12 (66.7)

¹ La edad se expresó en mediana (Rango intercuartílico) [mínimo - máximo]. El sexo se expresó en número de pacientes (%).

Tabla 5: Severidad, mortalidad y etiología de los pacientes con diagnóstico de SIRA.

Variable	Valor	n (%)
Severidad	Leve	1 (5.6)
	Moderado	9 (50.0)
	Grave	8 (44.4)
Mortalidad	Fallecido	8 (44.4)
	Vivo	10 (55.6)
Etiología	Extrapulmonar	9 (50.0)
	Pulmonar	9 (50.0)

¹ La edad se expresó en mediana (Rango intercuartílico) [mínimo - máximo]. El sexo se expresó en número de pacientes (%).

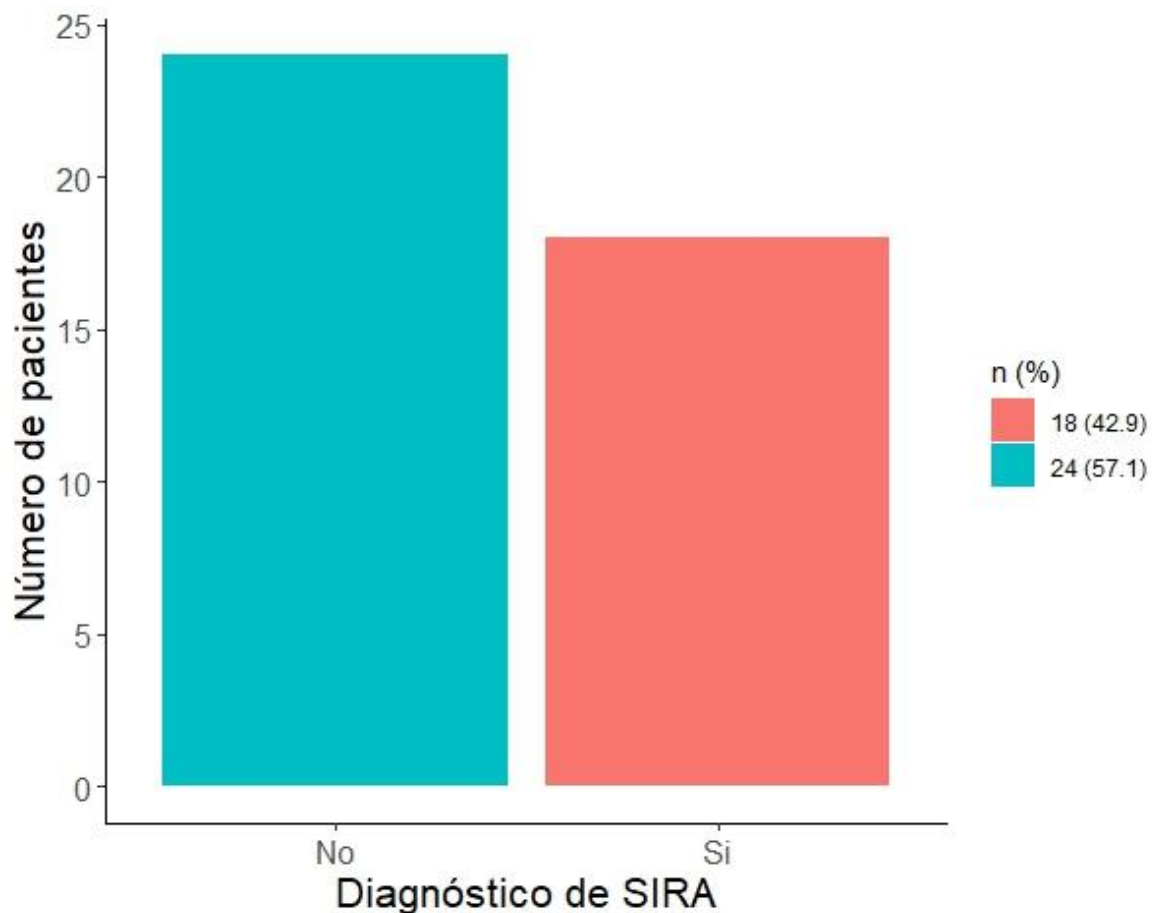


Figura 2: Pacientes diagnosticados con SIRA hospitalizados en UCI según los criterios de Berlín.

Los principales valores gasométricos empleados para el diagnóstico de SIRA se muestran en la Tabla 6, en la cual se observa una mediana de la presión arterial de oxígeno (pO₂) de mmHg y el 50.0 % de los pacientes presentaron una relación pO₂/FiO₂ entre 77 y 169.

Tabla 6: Valores de los gases arteriales empleados para el diagnóstico de SIRA.

Gases arteriales	Mediana	IQR	Rango
pO ₂ (mmHg)	73	(52-78)	[38-106]
FiO ₂	0.605	(0.425-0.9275)	[0.21-1]
pO ₂ /FiO ₂ (mmHg)	124	(77-169)	[44-219]

7.3 Concentración plasmática de LPA

A todos los pacientes incluidos en el estudio se les realizó una toma de muestra de sangre venosa en las primeras 24 horas después de la firma del consentimiento informado para medir la concentración plasmática de LPA, cuyos valores no mostraron una distribución normal (Figura 3) según la prueba de normalidad de Shapiro–Wilk ($p = 0.00007038$). Los niveles plasmáticos de LPA de la muestra de estudio mostró una mediana de 44.68 ng/mL y el 50.0 % tuvieron entre 38.26 ng/mL y 57.29 ng/mL.

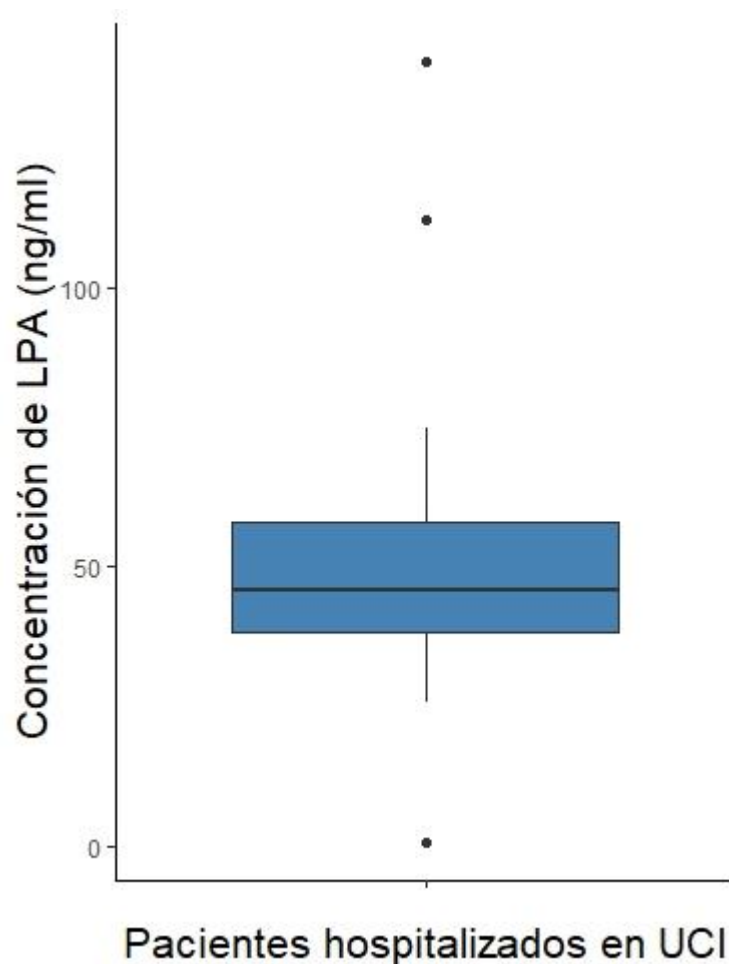


Figura 3: Niveles plasmáticos de LPA de pacientes hospitalizados en UCI.

Los valores de las concentraciones plasmáticas de LPA de los pacientes ingresados en UCI con y sin diagnóstico de SIRA muestran medianas de 42.19 ng/mL y 49.2 ng/mL. Al comparar las concentraciones plasmáticas de LPA entre estos dos grupos mediante la prueba U de Mann-Whitney, se observó que no existen diferencias estadísticamente significativas ($p = 0.473$) (Figura 4).

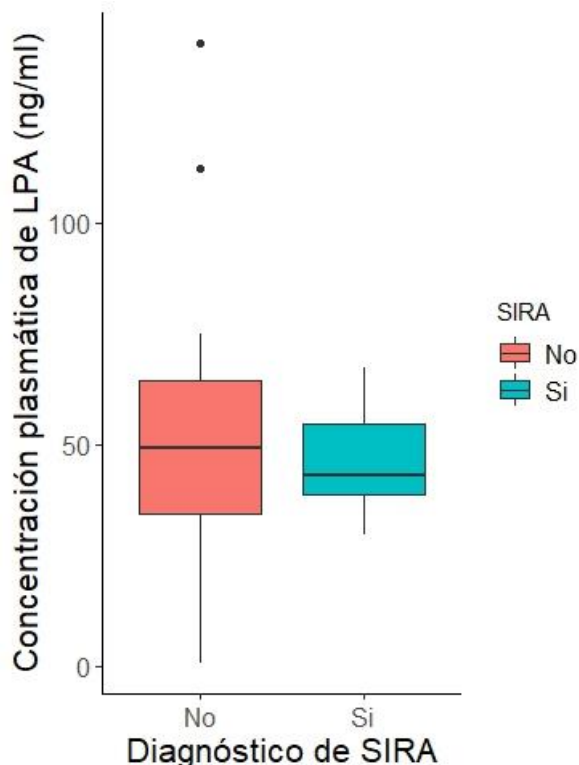


Figura 4: Comparación entre las concentraciones plasmáticas de LPA entre pacientes con y sin diagnóstico de SIRA.

En el Figura 5 se observan comparaciones entre las concentraciones plasmáticas de LPA según la mortalidad global del estudio y la mortalidad del SIRA. Se evidenció que no existen diferencias estadísticamente significativas entre los grupos estudiados ($p > 0.05$), determinado por la prueba U de Mann-Whitney. Para realizar las comparaciones respecto a la severidad del SIRA, se empleó la prueba no paramétrica de Kruskal-Wallis y se encontró que no existen diferencias estadísticamente significativas entre las concentraciones plasmáticas de LPA (Figura 6).

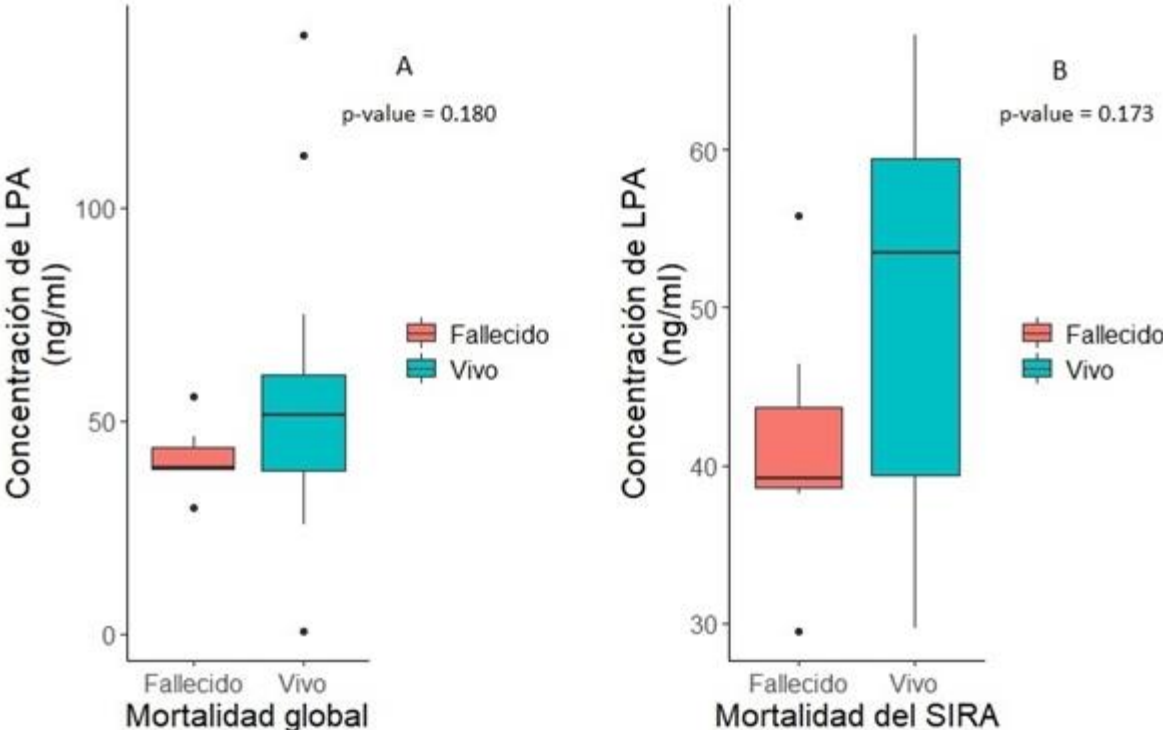


Figura 5: Comparaciones de las concentraciones de LPA entre la mortalidad global en el estudio (A) y la mortalidad del SIRA (B).

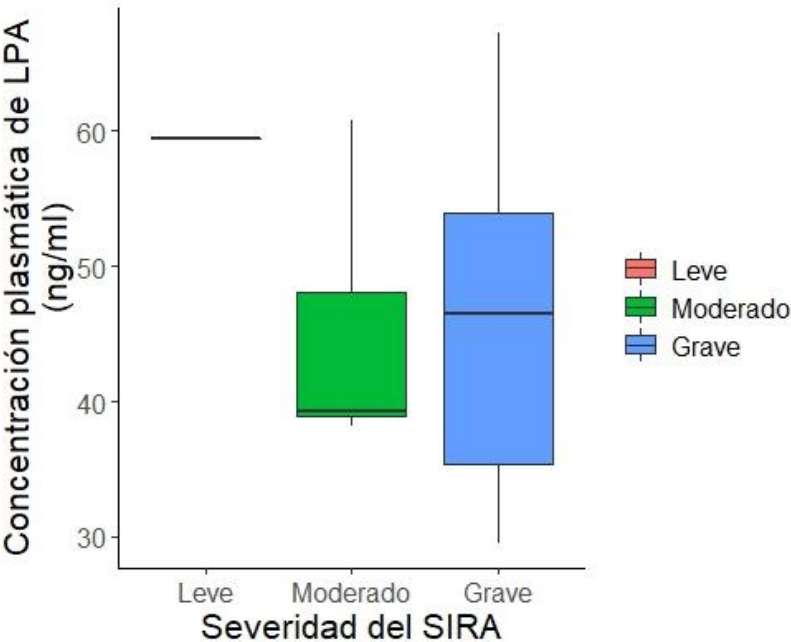


Figura 6: Comparaciones de las concentraciones de LPA con respecto a la severidad del SIRA.

8. Discusión

El SIRA es un trastorno grave frecuente en UCI (8) que se caracteriza por una lesión aguda pulmonar de etiología variada acompañada de edema pulmonar no cardiogénico e hipoxia de severidad variable (4). En su patogénesis se describe una etapa fibrótica que puede presentarse temprano en la evolución de la lesión, por lo que los afectados pueden presentar como secuela fibrosis pulmonar (11), enfermedad que deteriora la calidad de vida de los afectados (37). Existe evidencia de que el LPA tiene un papel clave en el desarrollo de la lesión pulmonar aguda (36) y la fibrosis pulmonar (32). El principal responsable del aumento de la concentración de LPA es una fosfolipasa del grupo D, la autotaxina (ATX), quien hidroliza a la lisofosfatidilcolina para producir LPA (20). En este trabajo se incluyeron a todos los pacientes que presentaron SIRA según los criterios de Berlín y firmaron el consentimiento informado, ingresados en la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) del Hospital General de la Zona 20 “La Margarita” del Instituto Mexicano del Seguro Social, con el fin de determinar las diferencias entre las concentraciones plasmáticas de LPA en pacientes con diagnóstico de SIRA y una muestra de pacientes hospitalizados en la misma sala sin este diagnóstico.

En un estudio realizado por Milosevic y colaboradores (38) se incluyeron 52 pacientes hospitalizados en UCI durante un periodo de 6 meses, los cuales tenían una media de edad de 50.18 años y predominada el sexo masculino. Estos datos difieren en la muestra presentada ya que en el Hospital General de la Zona 20 “La Margarita” de Puebla se atiende población obstétrica que se encuentra en edad fértil por lo que la mediana de la edad fue inferior (41 años) y predominó el sexo femenino en un 71.4 %. Nuestro estudio también difiere de un estudio observacional realizado en pacientes ingresados en UCI en centros de salud de 88 países, incluida la región de Norteamérica, en el que se tuvo una media de edad de 61.1 años y predominó el sexo masculino (60.4 %) (39).

Las principales causas del SIRA son de origen pulmonar, más frecuentemente las neumonías, pero puede presentarse debido a causas extrapulmonares como los traumatismos, las sepsis graves, entre otras (9). En la

muestra se presentó igual proporción entre las causas pulmonares y extrapulmonares, resultados que coinciden con los presentados por Gao y colaboradores (35) en una muestra de 52 pacientes con diagnóstico de SIRA; aunque se contradicen con los presentados por Taccone y colaboradores, 2008 (40) quienes encontraron en su muestra un predominio de pacientes con SIRA cuya etiología fue la Neumonía (59.1 %).

El SIRA es una entidad de difícil manejo hospitalario que presenta una alta mortalidad, la cual puede llegar hasta 60.0 % en el caso de formas graves (7). En un estudio realizado en Centro Médico de China, fallecieron 21 de 52 pacientes dentro de los 28 días posteriores al diagnóstico del SIRA, lo que representa aproximadamente un 40.4 % (35). Otro estudio de cohorte internacional que incluyó a 3022 pacientes con diagnóstico de SIRA de 50 países, incluido México, se evidenció que el 40.0 % de los pacientes con este diagnóstico fallecieron durante su estancia hospitalaria (8). Estos resultados son similares a los obtenidos en nuestro estudio, presentando una mortalidad similar de 44.4 %, lo cual confirma que el SIRA es una entidad potencialmente mortal que necesita mayor investigación para reunir elementos que mejoren su comprensión y permitan disminuir estas cifras.

En la bibliografía consultada no se encontró ningún estudio que evalué los niveles de LPA en pacientes con SIRA, aunque existe evidencia experimental de que este participa en la lesión pulmonar hiperóxica secundaria a una regulación a la alza de autotaxina (36). Sin embargo, en nuestra población no se evidenciaron diferencias estadísticamente significativas entre los pacientes ingresados en UCI con y sin diagnóstico de SIRA, ni entre los grados de severidad del SIRA. Según Griffith y colaboradores (30), los enfermos críticos hospitalizados en UCI presentan niveles altos de marcadores inflamatorios y existe evidencia de que el LPA participa en diversos mecanismos biológicos, entre los cuales se encuentra la inflamación (21), por lo que es probable que el LPA no sea un marcador exclusivo del SIRA.

En la muestra estudiada no se pudo evaluar el desarrollo de fibrosis pulmonar como consecuencia del SIRA, lo que limita los resultados presentados, ya que existe evidencia de que las vías de LPA pueden estar implicadas en el desarrollo de

fibrosis pulmonar (25). Es necesario realizar estudios que incluyan un mayor número de esta población para identificar si este lisofosfolípido presenta variaciones en su concentración. Gao y colaboradores (35) encontraron niveles séricos de ATX mayores ($p < 0.05$) en pacientes con SIRA que fallecieron frente a los que sobrevivieron a los 28 días de seguimiento y catalogaron a esta fosfolipasa, principal responsable de la producción de LPA, como un predictor temprano de la mortalidad en pacientes con SIRA; sin embargo, en nuestro estudio no se evidenciaron diferencias estadísticamente significativas entre los niveles de LPA en pacientes que fallecieron y sobrevivieron con diagnóstico de SIRA. Pese a estos resultados, es necesario realizar estudios que evalúen la concentración sérica de LPA y ATX en esta población para poder determinar si actúan de forma independiente en la evolución del síndrome.

9. Conclusiones

La muestra de estudio fue predominantemente del municipio Puebla, presentó una mediana de edad de 41 años y mayor proporción del sexo femenino en un 71.4 %. La mortalidad global de esta muestra fue del 19.0 % y la mediana del estadio hospitalario fue de 6 días. Durante el estudio se diagnosticaron 18 pacientes con SIRA.

El SIRA es una entidad de etiología variable que puede presentarse tanto por causas pulmonares como extrapulmonares y su evolución en Unidades de Cuidados Intensivos (UCI) muestra una alta mortalidad. Los niveles plasmáticos de LPA de la muestra de estudio mostró una mediana de 44.68 ng/mL.

En este estudio, no se evidenciaron diferencias estadísticamente significativas de los niveles plasmáticos de LPA entre pacientes hospitalizados en UCI con y sin diagnóstico de SIRA según los criterios de Berlín. Tampoco encontramos diferencias entre los pacientes que sobrevivieron y fallecieron con SIRA durante su estadio en UCI, ni entre los grados de severidad.

10. Limitaciones

Una limitación de este estudio es el tamaño de muestra, por restricciones de tiempo, el grupo de pacientes con diagnóstico de SIRA fue relativamente pequeño, lo cual limita la extrapolación de los resultados a la población.

El hospital involucrado en el estudio atiende a población obstétrica, hecho que provocó un predominio del sexo femenino en la muestra estudiada, lo cual no es un factor característico del SIRA en la bibliografía consultada.

No se contó con evaluación radiológica ni histológica de los pacientes con diagnóstico de SIRA para evidenciar si desarrollaban fibrosis pulmonar o no en su evolución, lo cual sería importante para interpretar los resultados, pues existe evidencia de que el LPA participa en la proliferación, activación y supervivencia de los fibroblastos.

11. Fortalezas

La principal fortaleza de este estudio es que no existe otro, en la bibliografía consultada, que evalúe los niveles de ácido lisofosfatídico en pacientes con SIRA que los compare con valores obtenidos en pacientes ingresados en la misma UCI y durante el mismo tiempo, pero sin SIRA.

La cuantificación de LPA se realizó empleando un kit comercial de ELISA estandarizado para LPA humano siguiendo rigurosamente las orientaciones del fabricante.

12. Perspectivas

Se pretende continuar con los estudios sobre este tema con el fin de obtener mayor tamaño de muestra para aumentar el poder estadístico de los resultados. Además, se buscará realizar pruebas diagnósticas como Tomografía Axial Computarizada de Alta Resolución o estudios histológicos *post mortem* para determinar fibrosis pulmonar como secuela del SIRA y realizar comparaciones entre las concentraciones séricas de ácido lisofosfatídico para esclarecer el papel de este lisofosfolípido en los mecanismos patogénicos del SIRA.

13. Impacto

A) Científico

Este estudio persigue determinar las diferencias entre las concentraciones plasmáticas de LPA en pacientes ingresados en UCI con y sin diagnóstico de síndrome de insuficiencia respiratoria aguda, algo que aún no se ha establecido y estimulará futuras investigaciones sobre el tema.

B) Social

El SIRA es una entidad que puede dejar secuelas como la fibrosis pulmonar que deteriora la calidad de vida, ya que provoca discapacidades respiratorias y esto puede afectar los índices de salud tanto en México como en Puebla. El descubrimiento de marcadores para esta enfermedad ayudará a mejorar las estrategias terapéuticas para reducir sus consecuencias.

C) Aportaciones a la solución de un problema prioritario

El SIRA es una entidad frecuente en las unidades de cuidados intensivos y como se observa en el presente trabajo, en las terapias de México y el estado de Puebla también tenemos pacientes con este trastorno, el cual deteriora la calidad de vida de los afectados al presentar secuelas como la fibrosis pulmonar. Este trabajo busca realizar un acercamiento al papel del ácido lisofosfatídico en pacientes con SIRA.

D) Estrategias para el acceso universal al conocimiento

Los resultados obtenidos en este trabajo se pretenden publicar en forma de tesis para que la comunidad científica tenga acceso a estos conocimientos y de esta forma propiciar el desarrollo en la investigación sobre un tema tan sensible para la población.

14. Bibliografía

1. Petersdorf RG. Pulmonary Infections Complicating Asian Influenza. Arch Intern Med. 1 de febrero de 1959;103(2):262.
2. Carrillo-Esper R, Carrillo-Córdova DM. Breve reseña histórica de la primera publicación del síndrome de insuficiencia respiratoria aguda. Cir Cir. 21 de noviembre de 2018;87(1):1468.
3. Ashbaugh DavidG, Boyd Bigelow D, Petty ThomasL, Levine BernardE. ACUTE RESPIRATORY DISTRESS IN ADULTS. The Lancet. agosto de 1967;290(7511):319-23.
4. Acute Respiratory Distress Syndrome: The Berlin Definition. JAMA [Internet]. 20 de junio de 2012 [citado 25 de febrero de 2022];307(23). Disponible en: <http://jama.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/jama.2012.5669>
5. Peck TJ, Hibbert KA. Recent advances in the understanding and management of ARDS. F1000Research. 22 de noviembre de 2019;8:F1000 Faculty Rev-1959.
6. Hendrickson KW, Peltan ID, Brown SM. The Epidemiology of Acute Respiratory Distress Syndrome Before and After Coronavirus Disease 2019. Crit Care Clin. octubre de 2021;37(4):703-16.
7. Saguil A, Fargo MV. Acute Respiratory Distress Syndrome: Diagnosis and Management. Am Fam Physician. 15 de junio de 2020;101(12):730-8.
8. Bellani G, Laffey JG, Pham T, Fan E, Brochard L, Esteban A, et al. Epidemiology, Patterns of Care, and Mortality for Patients With Acute Respiratory Distress Syndrome in Intensive Care Units in 50 Countries. JAMA. 23 de febrero de 2016;315(8):788-800.
9. Matthay MA, Ware LB, Zimmerman GA. The acute respiratory distress syndrome. J Clin Invest. 1 de agosto de 2012;122(8):2731-40.
10. Huppert LA, Matthay MA, Ware LB. Pathogenesis of Acute Respiratory Distress Syndrome. Semin Respir Crit Care Med. febrero de 2019;40(1):31-9.
11. Burnham EL, Janssen WJ, Riches DWH, Moss M, Downey GP. The fibroproliferative response in acute respiratory distress syndrome: mechanisms and clinical significance. Eur Respir J. enero de 2014;43(1):276-85.
12. Burnham EL, Hyzy RC, Paine R, Coley C, Kelly AM, Quint LE, et al. Chest Computed Tomography Features are Associated with Poorer Quality of Life in Acute Lung Injury Survivors. Crit Care Med. febrero de 2013;41(2):445-56.

13. Martin C, Papazian L, Payan MJ, Saux P, Gouin F. Pulmonary Fibrosis Correlates With Outcome in Adult Respiratory Distress Syndrome: A Study in Mechanically Ventilated Patients. *CHEST*. 1 de enero de 1995;107(1):196-200.
14. Du Y, Tu L, Zhu P, Mu M, Wang R, Yang P, et al. Clinical features of 85 fatal cases of COVID-19 from Wuhan. A retrospective observational study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2020;201(11):1372-9.
15. Zhao D, Yao F, Wang L, Zheng L, Gao Y, Ye J, et al. A Comparative Study on the Clinical Features of Coronavirus 2019 (COVID-19) Pneumonia With Other Pneumonias. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. julio de 2020;71(15):756-61.
16. WHO. Cronología de la respuesta de la OMS a la COVID-19 [Internet]. 2020 [citado 5 de septiembre de 2021]. Disponible en: <https://www.who.int/es/news/item/29-06-2020-covidtimeline>
17. Li LQ, Huang T, Wang YQ, Wang ZP, Liang Y, Huang TB, et al. COVID-19 patients' clinical characteristics, discharge rate, and fatality rate of meta-analysis. *J Med Virol*. junio de 2020;92(6):577-83.
18. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet Lond Engl*. febrero de 2020;395(10223):497-506.
19. Montiel-Jarquín AJ, Vázquez-de-Lara LG, Pearl-Cobian M, Vázquez-de-Lara F, Mendieta-Durán DA, Ahuja-Casarin AC, et al. Características clínicas y resultados de pacientes hospitalizados con COVID-19. Experiencia en un Hospital de Tercer Nivel de Atención en México. *Gac Médica Bilbao*. 8 de julio de 2022;119(2):88-103.
20. Ninou I, Magkrioti C, Aidinis V. Autotaxin in Pathophysiology and Pulmonary Fibrosis. *Front Med*. 2018;5:180.
21. Ramesh S, Govindarajulu M, Suppiramaniam V, Moore T, Dhanasekaran M. Autotaxin–Lysophosphatidic Acid Signaling in Alzheimer's Disease. *Int J Mol Sci*. 21 de junio de 2018;19(7):1827.
22. Lee JH, Kim D, Oh YS, Jun HS. Lysophosphatidic Acid Signaling in Diabetic Nephropathy. *Int J Mol Sci*. 11 de junio de 2019;20(11):2850.
23. Fransson J, Gómez-Conde AI, Romero-Imbroda J, Fernández O, Leyva L, de Fonseca FR, et al. Activation of Macrophages by Lysophosphatidic Acid through the Lysophosphatidic Acid Receptor 1 as a Novel Mechanism in Multiple Sclerosis Pathogenesis. *Mol Neurobiol*. febrero de 2021;58(2):470-82.
24. Balijepalli P, Sitton CC, Meier KE. Lysophosphatidic Acid Signaling in Cancer Cells: What Makes LPA So Special? *Cells*. 11 de agosto de 2021;10(8):2059.

25. Yanagida K, Valentine WJ. Druggable Lysophospholipid Signaling Pathways. En: Kihara Y, editor. *Druggable Lipid Signaling Pathways* [Internet]. Cham: Springer International Publishing; 2020 [citado 2 de marzo de 2022]. p. 137-76. (Advances in Experimental Medicine and Biology). Disponible en: https://doi.org/10.1007/978-3-030-50621-6_7
26. Jesionowska A, Cecerska E, Dolegowska B. Methods for quantifying lysophosphatidic acid in body fluids: a review. *Anal Biochem.* mayo de 2014;453:38-43.
27. Flores-López M, García-Marchena N, Pavon FJ, Lara E, Porrás-Perales O, Araos P, et al. Plasma Concentrations of Lysophosphatidic Acid and Autotaxin in Abstinent Patients with Alcohol Use Disorder and Comorbid Liver Disease. *Biomedicines.* 13 de septiembre de 2021;9(9):1207.
28. Reisner-Sénélar L. The birth of intensive care medicine: Björn Ibsen's records. *Intensive Care Med.* julio de 2011;37(7):1084-6.
29. Kelly FE, Fong K, Hirsch N, Nolan JP. Intensive care medicine is 60 years old: the history and future of the intensive care unit. *Clin Med.* agosto de 2014;14(4):376-9.
30. Griffith DM, Vale ME, Campbell C, Lewis S, Walsh TS. Persistent inflammation and recovery after intensive care: A systematic review. *J Crit Care.* 1 de junio de 2016;33:192-9.
31. Griffith DM, Lewis S, Rossi AG, Rennie J, Salisbury L, Merriweather JL, et al. Systemic inflammation after critical illness: relationship with physical recovery and exploration of potential mechanisms. *Thorax.* 1 de septiembre de 2016;71(9):820-9.
32. Im D soon. First-in-class Antifibrotic Therapy Targeting Type 1 Lysophosphatidic Acid Receptor. 2012;35(6):945-8.
33. Huang LS, Fu P, Patel P, Harijith A, Sun T, Zhao Y, et al. Lysophosphatidic acid receptor-2 deficiency confers protection against bleomycin-induced lung injury and fibrosis in mice. *Am J Respir Cell Mol Biol.* 2013;49(6):912-22.
34. Tang N, Zhao Y, Feng R, Liu Y, Wang S, Wei W, et al. Lysophosphatidic acid accelerates lung fibrosis by inducing differentiation of mesenchymal stem cells into myofibroblasts. *J Cell Mol Med.* enero de 2014;18(1):156-69.
35. Gao L, Li X, Wang H, Liao Y, Zhou Y, Wang K, et al. Autotaxin levels in serum and bronchoalveolar lavage fluid are associated with inflammatory and fibrotic biomarkers and the clinical outcome in patients with acute respiratory distress syndrome. *J Intensive Care.* 15 de junio de 2021;9:44.

36. Nowak-Machen M, Lange M, Exley M, Wu S, Usheva A, Robson SC. Lysophosphatidic acid generation by pulmonary NKT cell ENPP-2/autotaxin exacerbates hyperoxic lung injury. *Purinergic Signal*. diciembre de 2015;11(4):455-61.
37. Maher TM, Bendstrup E, Dron L, Langley J, Smith G, Khalid JM, et al. Global incidence and prevalence of idiopathic pulmonary fibrosis. *Respir Res*. 2021;22:197.
38. Milosević I, Korać M, Stevanović G, Jevtović D, Milosević B, Jovanović M, et al. Nosocomial infections in the Intensive Care Unit, University Hospital for Infectious and Tropical Diseases, Belgrade, Serbia. *Vojnosanit Pregl*. febrero de 2014;71(2):131-6.
39. Vincent JL, Sakr Y, Singer M, Martin-Loeches I, Machado FR, Marshall JC, et al. Prevalence and Outcomes of Infection Among Patients in Intensive Care Units in 2017. *JAMA*. 21 de abril de 2020;323(15):1478-87.
40. Taccone P, Pesenti A, Latini R, Polli F, Vagginelli F, Mietto C, et al. Prone Positioning in Patients With Moderate and Severe Acute Respiratory Distress Syndrome: A Randomized Controlled Trial. *JAMA*. 11 de noviembre de 2009;302(18):1977-84.

15. Anexos

Anexo 1: Registro del protocolo



Oficio SIEP/C.I./016/2023

ASUNTO: CONSTANCIA DE REGISTRO

D.C. LUIS GUILLERMO VÁZQUEZ DE LARA CISNEROS
D.C. JAIME REBOLLO VAZQUEZ
C. LUIS FELIPE OYARZABAL GUERRA
PRESENTE.

El Comité de Investigación y de Ética de la Facultad de Medicina de la B.U.A.P., a través de la Secretaría de Investigación y Estudios de Posgrado hace **C O N S T A R** que el Proyecto de Investigación presentado en autoría Colectiva por:

- **C. LUIS FELIPE OYARZABAL GUERRA**
- **D.C. LUIS GUILLERMO VÁZQUEZ DE LARA CISNEROS**
- **D.C. JAIME REBOLLO VAZQUEZ**

Titulado:

"RELACIÓN ENTRE EL DESARROLLO DE FIBROSIS PULMONAR EN PACIENTES CON SINDROME DE INSUFICIENCIA RESPIRATORIA AGUDA Y NIVELES DE ÁCIDO LISOFOSFATÍDICO"

Ha sido registrado en esta Secretaría con los siguientes datos:

Fecha de Registro: **24 de marzo de 2023**

Número de Libro: **3**

Número de Hoja: **027**

Número de Registro: **1025**

Vigencia: **Inicio: 24 de marzo de 2023 Termina: 31 de enero de 2025**

ATENTAMENTE
"PENSAR BIEN, PARA VIVIR MEJOR"
H. PUEBLA DE Z., A 24 DE MARZO DE 2023

B. ED. LIS ROSALES BÁEZ
SECRETARIA DE INVESTIGACIÓN Y
ESTUDIOS DE POSGRADO - FMBUAP



C.c.p. D.C. MARÍA DEL LIRDEZ MARTÍNEZ MONTAÑO - Coordinadora del Comité de Investigación de la S.I.E.P. - FMBUAP
C.c.p. D.C. IRMA DEL CARMEN ZAMORA GINES - Coordinadora de la Maestría en Ciencias Médicas e Investigación, FMBUAP
C.c.p. Minutario
D.ED LRB/*mmrn.

Anexo 2: Aspectos éticos

En el diseño del estudio se cumplirán con lo establecido en Código de Núremberg, la Declaración de Helsinki, el Informe de Belmont y la Norma Oficial Mexicana NOM-012-SSA3-2012, que establecen los principios científicos y normas éticas para la realización de proyectos de investigación en seres humanos.

A todas las personas se les respetarán los principios de autonomía, beneficencia y justicia, como principios éticos de toda investigación. Además, se respetará la privacidad de identidad de los datos recolectados durante el estudio. Todas las personas serán tratadas por igual en ambiente de respeto y se les explicará todos los procedimientos a realizar, así como la importancia de la investigación y se les dará a conocer los resultados de este.

Acorde a el Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud en su artículo 17, fracciones I, II y III: el estudio se clasificará como investigación con riesgo mayor que el mínimo, dado que se pretende realizar estudios radiológicos.

REGLAMENTO DE LA LEY GENERAL DE SALUD EN MATERIA DE INVESTIGACIÓN PARA LA SALUD: De acuerdo con este Reglamento, títulos del primero al sexto y noveno de 1987. Norma Técnica No. 313 para la presentación de proyectos e informes técnicos de investigación en las Instituciones de Atención a la Salud. En el Artículo 17: Se considera como riesgo de la investigación a la probabilidad de que el sujeto de investigación sufra algún daño como consecuencia inmediata o tardía del estudio. El presente protocolo de estudio se considera una investigación con riesgo mayor que el mínimo, definido como: Son aquellas en que las probabilidades de afectar al sujeto son significativas, entre las que se consideran: estudios radiológicos y con microondas, ensayos con los medicamentos y modalidades que se definen en el artículo 65 de este Reglamento. En el Artículo 18: El investigador principal suspenderá la investigación de inmediato, al advertir algún riesgo o daño a la salud del sujeto en quien se realice la investigación. Asimismo, será suspendida de inmediato cuando el sujeto de investigación así lo manifieste.

DECLARACIÓN DE HELSINKI: Con base en la Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial sobre los principios éticos para la investigación en salud en seres humanos con última revisión en Escocia, octubre 2000. En su Artículo 100: La investigación en seres humanos se desarrollará conforme a las siguientes bases:

I. Deberá adaptarse a los principios científicos y éticos que justifican la investigación médica, especialmente en lo que se refiere a su posible contribución a la solución de problemas de salud y al desarrollo de nuevos campos de la ciencia médica;

II. Podrá realizarse sólo cuando el conocimiento que se pretenda producir no pueda obtenerse por otro método idóneo;

III. Podrá efectuarse sólo cuando exista una razonable seguridad de que no expone a riesgos ni daños innecesarios al sujeto en experimentación;

IV. Se deberá contar con el consentimiento informado por escrito del sujeto en quien se realizará la investigación o de su representante legal en caso de incapacidad legal de aquel, una vez enterado de los objetivos de la experimentación y de las posibles consecuencias positivas o negativas para su salud;

V. Sólo podrá realizarse por profesionales de la salud en instituciones médicas que actúen bajo la vigilancia de las autoridades sanitarias competentes. La realización de estudios genómicos poblacionales deberá formar parte de un proyecto de investigación;

VI. El profesional responsable suspenderá la investigación en cualquier momento si sobreviene el riesgo de lesiones graves, discapacidad o muerte del sujeto en quien se realice la investigación;

VII. Es responsabilidad de la institución de atención a la salud proporcionar atención médica al sujeto que sufra algún daño, si estuviere relacionado directamente con la investigación, sin perjuicio de la indemnización que legalmente corresponda.

CÓDIGO DE NÜREMBERG: El experimento debe realizarse con la finalidad de obtener resultados fructíferos para el bien de la sociedad que no sean asequibles mediante otros métodos o medios de estudio y no debe ser de naturaleza aleatoria o innecesaria.

INFORME DE BELMONT: Es importante distinguir entre investigación biomédica y del comportamiento, por una parte y, por la otra, la práctica de una terapia aceptada; ella para saber qué actividades deben sufrir 30 revisión para protección de los sujetos humanos de investigación. La distinción entre investigación y práctica se desdibuja en parte porque a menudo ambas se dan juntas (como en la investigación diseñada para evaluar una terapia) y también, porque con frecuencia se llama "experimental" a un alejamiento notable de la práctica estándar, sin haber definido cuidadosamente los términos "experimental" e "investigación".

CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

	INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL UNIDAD DE EDUCACIÓN, INVESTIGACIÓN Y POLÍTICAS DE SALUD COORDINACIÓN DE INVESTIGACIÓN EN SALUD Carta de consentimiento informado para participación en protocolos de investigación (adultos)	
Nombre del estudio:	Relación entre el desarrollo de fibrosis pulmonar en pacientes con Síndrome de Insuficiencia Respiratoria Aguda y niveles de ácido lisofosfatídico.	
Patrocinador externo (si aplica):	No aplica	
Lugar y fecha:	Hospital General de Zona 20 "La Margarita" del IMSS. Octubre 2022-Mayo 2023	
Número de registro institucional:	R-2022-2108-096	
Justificación y objetivo del estudio:	Estimado paciente, por este medio se le invita a participar en presente estudio llamado: Relación entre el desarrollo de fibrosis pulmonar en pacientes con Síndrome de Insuficiencia Respiratoria Aguda y niveles de ácido lisofosfatídico. Este estudio tiene la finalidad de determinar si existe relación entre el desarrollo de cicatrices en los pulmones en pacientes con mucha falta de aire que necesitan oxígeno suministrado por una máquina para vivir y los niveles de una sustancia en la sangre, esto puede significar un paso de avance para comprender cómo se produce esta complicación y poder dirigir tratamientos y evitarla.	
Procedimientos:	A todos los participantes se les realizará una toma de muestra de sangre de la misma forma en la que se realizan exámenes y a aquellos que tengan diagnóstico de falta de aire y necesidad de oxígeno suministrado por una máquina para vivir; se les realizará una prueba de estudio con rayos X especial a las 6 semanas del diagnóstico para determinar si presenta cicatrices en los pulmones como consecuencia de la falta de aire o en caso de que fallezcan durante la evolución se realizará un estudio de una pequeña muestra de tejido de los pulmones que se tomará con una aguja.	
Posibles riesgos y molestias:	Todos los riesgos que puede presentar durante el estudio serán aquellos relacionados a la prueba de rayos X que se realizará en aquellos que tengan diagnóstico de falta de aire con necesidad de oxígeno suministrado por una máquina para vivir, los cuales no son mayores a los beneficios de la información que brinda la misma sobre las posibles cicatrices en los pulmones que pueda presentar.	
Posibles beneficios que recibirá al participar en el estudio:	Con su apoyo y participación, usted ayudará con una mejora en la calidad de la atención médica a los pacientes con falta de aire y necesidad de oxígeno suministrado por una máquina para vivir, además que se les realizará una prueba de estudio con rayos X especial, en caso de padecer de la falta de aire mencionada por parte de la institución para diagnosticar posibles cicatrices en los pulmones.	
Información sobre resultados y alternativas de tratamiento:	Si Usted quiere, al finalizar el estudio se le proporcionará una copia de los resultados obtenidos, el cual deberá solicitar a los investigadores responsables de este estudio.	

Participación o retiro:	La participación es voluntaria. Usted podrá retirarse del estudio en cualquier momento en que lo decida, teniendo la seguridad de que no habrá ningún tipo de repercusión en los servicios que le brinda el Instituto Mexicano del Seguro Social a Usted y a su familia.
Privacidad y confidencialidad:	Se respetará los datos de los participantes.
Declaración de consentimiento:	
Después de haber leído y habiéndoseme explicado todas mis dudas acerca de este estudio:	
<input type="checkbox"/>	No acepto participar en el estudio.
<input type="checkbox"/>	Si acepto participar y que se tome la muestra solo para este estudio.
<input type="checkbox"/>	Si acepto participar y que se tome la muestra para este estudios y estudios futuros, conservando su muestra hasta por años tras lo cual se destruirá la misma.
En caso de dudas o aclaraciones relacionadas con el estudio podrá dirigirse a:	
Investigadora o Investigador Responsable:	Dra. Rosa Elena Zamudio Jaramillo, Jefa de la Sala de Terapia Intensiva, Especialista en Medicina Crítica, Matrícula: 99383929. Correo electrónico: rosa.zamudio@imss.gob.mx , Teléfono: 2221209665.
Colaboradores:	Dr. Luis Felipe Oyarzábal Guerra, Alumno de Maestría en Ciencias Médicas e Investigación, BUAP, Matrícula: 221450050 BUAP, Correo electrónico: luis.oyarzabal@alumno.buap.mx , Teléfono: 2224858474. DC. Luis Guillermo Vázquez de Lara, Director de la Facultad de Medicina de la BUAP, Teléfono: 2221500902 Matrícula: 100409368 BUAP, Correo electrónico: luis.vazquezdelara@correo.buap.mx DC. Jaime Rebollo Vázquez, Coordinador de la Licenciatura en Fisioterapia, BUAP, Matrícula: 100317466 BUAP, Correo electrónico: jaimerebollo@correo.buap.mx , Teléfono: 2221255107. MC. Jorge Ayón Aguilar, Coordinador Auxiliar Médico de Investigación en Salud, IMSS ÓOAD Puebla, Matrícula: 99222553, Correo electrónico: jorge.ayona@imss.gob.mx , Teléfono: 2228618944. Dra. América Arzola Flores. Especialista en Radiología e Imagen, Matrícula IMSS: 98220483. Correo: america.arzola@imss.gob.mx , Teléfono: 2221053776.
En caso de dudas o aclaraciones sobre sus derechos como participante podrá dirigirse a: Comité Local de Ética de Investigación 21088 del H.G.Z. 20 del IMSS. Avenida Fidel Velázquez 4211, Col. Infonavit La Margarita, Puebla, Puebla, C.P.: 72560, correo electrónico cei21088pue@gmail.com	
_____ Nombre y firma del participante	Luis Felipe Oyarzábal Guerra _____ Nombre y firma de quien obtiene el consentimiento
Testigo 1 _____ Nombre, dirección, relación y firma	Testigo 2 _____ Nombre, dirección, relación y firma
Este formato constituye una guía que deberá completarse de acuerdo con las características propias de cada protocolo de investigación, sin omitir información relevante del estudio.	
Clave: 2810-009-013	

Anexo 3: Logística

Recursos humanos:

Investigadores: Dr. Luis Felipe Oyarzábal Guerra, DC Luis Guillermo Vázquez de Lara, DC Jaime Rebollo Vázquez, Dra. Rosa Elena Zamudio Jaramillo y MC. Jorge Ayón Aguilar.

Recursos materiales:

Un estuche comercial de ELISA para ácido lisofosfatídico humano (LPA) CSB-EQ028005HU de 96 pozos. Recursos del laboratorio de Medicina Experimental de la Benemérita Universidad Autónoma de Puebla. Recursos del Hospital General de Zona 20 “La Margarita”.

Recursos financieros:

Los propios del Instituto Mexicano del Seguro Social, de la Benemérita Universidad Autónoma de Puebla y de los investigadores.

Beca Conacyt: #1158321.

Anexo 4: Cuadro de variables sociodemográficas y clínicas de la población de estudio

Variable	Definición conceptual	Definición operacional	Tipo de variable	Escala de medición	Valor	Instrumento de medición
Edad	Tiempo de vida de un ser vivo desde que nace hasta la fecha.	Número de años vividos hasta el día de su atención médica, tomado del expediente clínico.	Cuantitativa	Razón	1. Años cumplidos	Expediente clínico
Género	Características fenotípicas que diferencia a un hombre de una mujer.	El que se refleja en el expediente clínico	Cualitativa	Nominal dicotómica	1. Masculino(M) 2. Femenino (F)	Expediente clínico
Ocupación	Actividad que produce remuneración económica para subsistir.	Trabajo en el que se desempeña el paciente para obtener un sueldo que está registrado en el expediente clínico	Cualitativa	Nominal politómica	1. Empleado 2. Autoempleado 3. Ama de casa 4. Jubilado o pensionado 5. Desempleado	Expediente clínico
Grado máximo de estudios	Cursos de educación profesional que ha culminado hasta la fecha.	Grados escolares o académicos terminados o en curso que tiene el paciente hasta el momento de la atención y este registrado en el expediente clínico	Cualitativa	Ordinal	1. Jardín de niños 2. Primaria 3. Secundaria 4. Preparatoria, bachillerato o técnica 5. Universidad 6. Especialidad 7. Maestría 8. Doctorado 9. Ninguna	Expediente clínico

Variable	Definición conceptual	Definición operacional	Tipo de variable	Escala de medición	Valor	Instrumento de medición
Grado máximo de estudios	Cursos de educación profesional que ha culminado hasta la fecha.	Grados escolares o académicos terminados o en curso que tiene el paciente hasta el momento de la atención y este registrado en el expediente clínico	Cualitativa	Ordinal	1. Jardín de niños 2. Primaria 3. Secundaria 4. Preparatoria, bachillerato o técnica 5. Universidad 6. Especialidad 7. Maestría 8. Doctorado 9. Ninguna	Expediente clínico
Comorbilidades	Existencia de enfermedades en el ser humano que pueden complicar la evolución de enfermedades agudas.	Diagnóstico de enfermedades previas que requieren tratamiento y control periódico y que pueden desencadenar una evolución tórpida de infecciones agudas en el paciente y estén registradas en el expediente clínico	Cualitativa	Nominal politómica	Todas las registradas en el expediente clínico	Expediente clínico
Diagnóstico de SIRA	Paciente que presenta dificultad respiratoria aguda en el curso de una	Paciente con dificultad respiratoria aguda que cumpla los criterios de Berlín: -El tiempo de inicio debe ser agudo y	Cualitativa	Nominal dicotómica	1. Si 2. No	Expediente clínico

Variable	Definición conceptual	Definición operacional	Tipo de variable	Escala de medición	Valor	Instrumento de medición
	enfermedad o lesión pulmonar o extrapulmonar que cumpla con los criterios de Berlín para el diagnóstico de SIRA	estar dentro de la primera semana, de conocida la lesión o de síntomas respiratorios nuevos o que empeoran. -Presencia de opacidades bilaterales consistentes con edema pulmonar en una Rx de tórax o TAC. -Estas opacidades no deben ser totalmente explicados por derrame pleural, atelectasias, o nódulos pulmonares.				
Diagnóstico de SIRA	Paciente que presenta dificultad respiratoria aguda en el curso de una enfermedad o lesión pulmonar o extrapulmonar que cumpla con los criterios de	Paciente con dificultad respiratoria aguda que cumpla los criterios de Berlín: -El tiempo de inicio debe ser agudo y estar dentro de la primera semana, de conocida la lesión o de síntomas	Cualitativa	Nominal dicotómica	1. Si 2. No	Expediente clínico

Variable	Definición conceptual	Definición operacional	Tipo de variable	Escala de medición	Valor	Instrumento de medición
	Berlín para el diagnóstico de SIRA	respiratorios nuevos o que empeoran. -Presencia de opacidades bilaterales consistentes con edema pulmonar en una Rx de tórax o TAC. -Estas opacidades no deben ser totalmente explicados por derrame pleural, atelectasias, o nódulos pulmonares. -La insuficiencia respiratoria no está completamente explicada por la insuficiencia cardiaca o sobrecarga de líquidos. Se requiere una evaluación objetiva (por ejemplo, ecocardiografía) para excluir un edema pulmonar hidrostático, si no hay factores de riesgo de SIRA.				

Variable	Definición conceptual	Definición operacional	Tipo de variable	Escala de medición	Valor	Instrumento de medición
		-Deterioro de la oxigenación, definido por la relación entre la presión parcial de oxígeno y la fracción inspirada de oxígeno (PaO ₂ /FiO ₂).				
Concentración de ácido lisofosfatídico en plasma	Concentración de LPA por mL de plasma	Cantidad de LPA por mL de plasma medido mediante el Kit ELISA de ácido lisofosfatídico humano (CSB-EQ028005HU)	Cuantitativa	Razón	ng/mL	Kit ELISA de ácido lisofosfatídico humano (CSB-EQ028005HU)

Anexo 5: ELISA para LPA humano

Manual para la realización del ensayo de ELISA para ácido lisofosfatídico humano CSB-EQ028005HU.

Para la preparación de los reactivos que vienen con el estuche se realizarán los siguientes pasos:

1. **HRP-conjugado (1x)** se centrifugará el vial antes de abrirlo.
2. **HRP-conjugado** se diluirá 100 veces. Esta dilución sugerida de 100 veces se realizará con 10 µl de **HRP-conjugado** + 990 µl de **diluyente de HRP-conjugado**, según instrucciones del fabricante.
3. **Buffer lavado (1x)**: en caso de que se formen cristales en el concentrado, se calentará a temperatura ambiente y mezclará suavemente hasta que los cristales se hayan disuelto por completo. Se diluirán 20 mL de tampón de lavado concentrado (25 x) en agua desionizada o destilada para preparar 500 mL de tampón de lavado (1x).
4. **Estándar**: Centrifugar el vial conteniendo el estándar a 6000-10000 rpm durante 30 segundos antes de abrirlo, posteriormente se diluirá el estándar (10x) con diluyente de muestras. Una dilución sugerida de 10 veces es 30 µl de estándar (10x) + 270 µl de diluyente de muestra. Este estándar diluido, servirá como estándar alto (250 ng/mL). Se mezclará el estándar para asegurar una dilución completa y se dejará que el estándar repose durante un mínimo de 15 minutos con agitación suave antes de hacer las diluciones. Posteriormente se pipetearán 150 µl de diluyente de muestras en cada tubo y se utilizará la solución estándar diluida para producir una serie de diluciones dobles. El diluyente de muestra servirá como estándar cero (0 ng/mL).

Para el procedimiento de ensayo se esperará a que todos los reactivos y muestras alcancen una temperatura ambiente para proceder con los siguientes pasos:

1. Se agregarán 50µl de estándar y muestra por pocillo para después añadir 50 µl de conjugado de HRP (1x) a cada pocillo inmediatamente. Se mezclará bien con la pipeta durante 60 segundos. Se proporcionará un diseño de placa para registrar los estándares y las muestras analizadas.
2. Se cubrirá con la tira adhesiva proporcionada en el kit y se incubará durante 1 hora a 37°C.
3. Se aspirará cada pocillo y se lavará, repitiendo el proceso cuatro veces para un total de cinco lavados, que se realizarán llenando cada pocillo con tampón de lavado (200 µl) utilizando una botella dosificadora, una pipeta multicanal o una lavadora automática, y dejándolo reposar durante 2 minutos; la eliminación completa del líquido en cada paso será esencial para un buen rendimiento. Después del último lavado, se retirará cualquier tampón de lavado restante aspirando o decantando.
4. Se agregarán 90µl de sustrato TMB a cada pocillo y se incubará durante 20 minutos a 37 °C protegiéndolo de la luz.
5. Posterior se agregan 50µl de solución de parada a cada pocillo.
6. Se determinará la densidad óptica de cada pocillo en 5 minutos, utilizando un lector de microplacas a una longitud de onda de 450 nm.

Para el cálculo de los resultados se restará la densidad óptica promedio del blanco a cada lectura de muestra o estándar. Posteriormente se graficará una curva de estándar utilizando el promedio del duplicado de las lecturas para cada estándar en el eje x y la concentración correspondiente en el eje y, se dibujará la curva que mejor se ajuste a través de los puntos en el gráfico. Los datos podrán linealizarse trazando el registro de las concentraciones de LPA frente al registro de la densidad óptica y la línea de mejor ajuste se puede determinar mediante análisis de regresión. Los valores corregidos para cada muestra problema se interpolarán en la gráfica para conocer la concentración de LPA en la misma.

Anexo 6: Hoja de recolección de datos

FICHA DE IDENTIFICACIÓN	
Nombre:	
Edad:	FN:
NSS:	Sexo:
Datos de contacto (Teléfono):	
ANTECEDENTES PATOLÓGICOS PERSONALES	
Hipertensión Arterial:	Diabetes Mellitus:
Asma Bronquial:	EPOC:
Cardiopatía Isquémica:	Otros:
DATOS EXTRA	
Número de días de hospitalización:	
Hospitalización UCI:	
LPA:	
Diagnóstico al alta:	
Causa de defunción:	
En caso de SIRA (etiología)	

Anexo 7: Justificación

El SIRA es una entidad frecuente en las unidades de cuidados intensivos con un pronóstico sombrío dado que presenta una alta mortalidad. Debido a la pandemia de COVID-19, los casos de SIRA aumentaron, pues este es una de sus principales complicaciones. El SIRA en su evolución presenta una etapa fibroproliferativa que comienza desde fases tempranas, que aumenta la mortalidad y puede dejar como secuela en los sobrevivientes grados variable de fibrosis pulmonar, la cual se caracteriza por un deterioro de la función pulmonar, para la cual, hoy en día, no existe una terapéutica efectiva.

El tratamiento de estos pacientes se debe llevar a cabo en salas de unidades de cuidados intensivos por la fragilidad que presentan. En estas salas, la población de enfermos que se maneja tiene como característica común, valores séricos altos de marcadores inflamatorios, los cuales pueden persistir luego del alta hospitalaria y se asocian con deterioro de la recuperación física.

El ácido lisofosfatídico (LPA) es un lisofosfolípido que se relaciona con los mecanismos involucrados en la fibrosis pulmonar al que además se le atribuyen efectos biológicos en la producción de citocinas inflamatorias. En este estudio se buscará determinar si existen diferencias entre los niveles plasmáticos de LPA en pacientes ingresados en UCI con y sin diagnóstico de SIRA, lo que permitirá establecer los primeros pasos para asociarlo como un marcador presente en la evolución del síndrome y estimular la realización de estudios futuros que permitan definir el papel del LPA en el SIRA.

Puebla, Puebla, a 27 de Septiembre de 2023.

D. ED. LIS ROSALES BAEZ
SECRETARIA DE INVESTIGACIÓN Y
ESTUDIOS DE POSGRADO
FACULTAD DE MEDICINA
BENEMÉRITA UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE PUEBLA

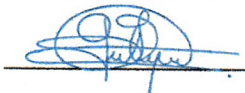
PRESENTE

Para efecto de continuar con los trámites administrativos para la presentación del examen de grado, le informamos que como comité revisor hemos revisado el borrador de tesis titulado: **Niveles de ácido lisofosfatídico en pacientes ingresados en unidades de cuidados intensivos con Síndrome de Insuficiencia Respiratoria Aguda**, del alumno Luis Felipe Oyarzábal Guerra con número de matrícula 22150050, quien ha realizado en tiempo y forma las correcciones que se le indicaron.

Asimismo, manifestamos que dicho trabajo cumple con el formato final, con una calificación adecuada de plagio y que ha sido revisado y avalado por nosotros.

Por lo que manifestamos nuestro aval para que la tesis mencionada pueda ser impresa y para que la alumna antes mencionada pueda realizar el examen de grado una vez cumplidos con los requisitos administrativos.

ATENTAMENTE.



DC BLANCA GUADALUPE BAEZ DUARTE



Puebla, Puebla, a 27 de Septiembre de 2023.

D.C. BLANCA GUADALUPE BAEZ DUARTE
COORDINADORA
MAESTRÍA EN CIENCIAS MÉDICAS E
INVESTIGACIÓN
FACULTAD DE MEDICINA
BENEMÉRITA UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE PUEBLA

PRESENTE



Para efecto de continuar con los trámites administrativos para la presentación del examen de grado, le informamos que como comité revisor hemos revisado el borrador de tesis titulado: **Niveles de ácido lisofosfatídico en pacientes ingresados en unidades de cuidados intensivos con Síndrome de Insuficiencia Respiratoria Aguda**, del alumno Luis Felipe Oyarzábal Guerra con número de matrícula 22150050, quien ha realizado en tiempo y forma las correcciones que se le indicaron.

Asimismo, manifestamos que dicho trabajo cumple con el formato final, con una calificación adecuada de plagio y que ha sido revisado y avalado por nosotros.

Por lo que manifestamos nuestro aval para que la tesis mencionada pueda ser impresa y para que la alumna antes mencionada pueda realizar el examen de grado una vez cumplidos con los requisitos administrativos.

ATENTAMENTE.

DC MARIA GUADALUPE HERNÁNDEZ LINARES

DC CRISelda MENDOZA MILLA



Oficio SIEP/MCMI/163/2023

**MTRO. ALFREDO AVENDAÑO ARENAZA
DIRECTOR GENERAL DE BIBLIOTECAS
P R E S E N T E.**

A través de este medio me dirijo a Usted para informarle que la tesis con título **“NIVELES DE ÁCIDO LISOFOSFATÍDICO EN PACIENTES INGRESADOS EN UNIDADES DE CUIDADOS INTENSIVOS CON SÍNDROME DE INSUFICIENCIA RESPIRATORIA AGUDA”** ha sido avalada bajo los preceptos de integridad académica; por lo tanto, se autoriza la impresión de tesis del alumno:

**Luis Felipe Oyarzábal Guerra
Matrícula 221450020
Facultad de Medicina
Maestría en Ciencias Médicas e Investigación
Posgrado**

Sin más por el momento, le reitero la seguridad de mis consideraciones más distinguidas.

**ATENTAMENTE
“PENSAR BIEN, PARA VIVIR MEJOR”
H. PUEBLA DE Z., A 12 DE SEPTIEMBRE DE 2023**

Lis Rosales Baez
**D. ED. LIS ROSALES BAEZ
SECRETARIA DE INVESTIGACIÓN
Y ESTUDIOS DE POSGRADO**



[Signature]
**D. C. BLANCA GUADALUPE BAEZ DUARTE
COORDINADORA DE LA MAESTÍA EN
CIENCIAS MÉDICAS E INVESTIGACIÓN**

C.c.p. Archivo
D'ED.LRB/*mmrn.