



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL
ESTADO DE HIDALGO

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL ESTADO DE HIDALGO
INSTITUTO DE CIENCIAS DE LA SALUD
ÁREA ACADÉMICA DE MEDICINA



HOSPITAL GENERAL DE PACHUCA

TRABAJO TERMINAL

“ASOCIACIÓN DE DÍMERO D CON COMPLICACIONES Y MUERTE EN COVID-19, EXPERIENCIA EN HOSPITAL GENERAL DE PACHUCA, DURANTE EL PERIODO DE MARZO 2020 A MARZO 2022”

PARA OBTENER EL DIPLOMA DE ESPECIALISTA EN

MEDICINA INTERNA

QUE PRESENTA EL MÉDICO CIRUJANO

LUIS DAVID RAMIREZ GONZALEZ

M.C. ESP. JAVIER HERNÁNDEZ ROMERO
ESPECIALISTA EN NEUMOLOGÍA
DIRECTOR DEL TRABAJO TERMINAL

M.C. ESP. JORGE CASTELÁN MELÉNDEZ
CODIRECTOR METODOLÓGICO DEL TRABAJO TERMINAL

PACHUCA DE SOTO, HIDALGO, 2 DE MARZO DEL 2023

DE ACUERDO CON EL REGLAMENTO INTERNO DE LA COORDINACIÓN DE POSGRADO DEL ÁREA ACADÉMICA DE MEDICINA, AUTORIZA LA IMPRESIÓN DEL TRABAJO TERMINAL TITULADO:

"ASOCIACIÓN DE DíMERO D CON COMPLICACIONES Y MUERTE EN COVID-19, EXPERIENCIA EN HOSPITAL GENERAL DE PACHUCA, DURANTE EL PERIODO DE MARZO 2020 A MARZO 2022"

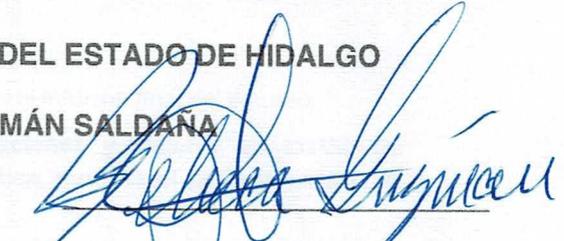
QUE PARA OBTENER EL DIPLOMA DE ESPECIALISTA EN MEDICINA INTERNA QUE SUSTENTA EL MÉDICO CIRUJANO:

LUIS DAVID RAMIREZ GONZALEZ

PACHUCA DE SOTO HIDALGO, MARZO DEL 2023

POR LA UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL ESTADO DE HIDALGO

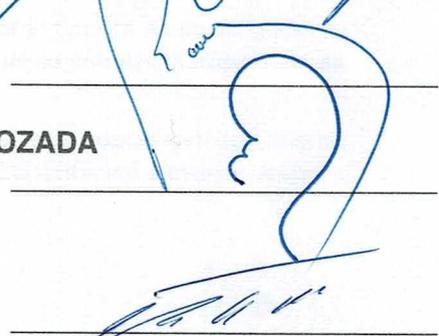
DRA. EN PSIC. REBECA MARÍA ELENA GUZMÁN SALDANA
DIRECTORA DEL INSTITUTO DE CIENCIAS DE LA SALUD



M.C. ESP. LUIS CARLOS ROMERO QUEZADA
JEFE DEL ÁREA ACADÉMICA DE MEDICINA

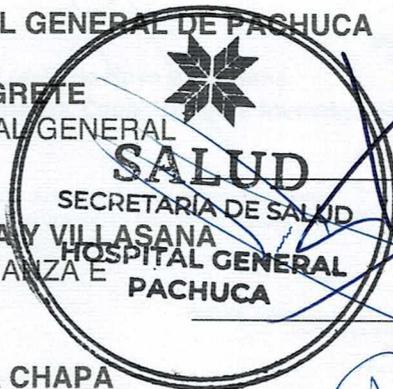
M.C. ESP. Y SUB. ESP. MARÍA TERESA SOSA LOZADA
COORDINADORA DE POSGRADO

M.C. ESP. JORGE CASTELÁN MELÉNDEZ
CODIRECTOR METODOLÓGICO DEL TRABAJO TERMINAL



POR EL HOSPITAL GENERAL DE PACHUCA

M.C. ESP. ANTONIO VAZQUEZ NEGRETE
DIRECTOR GENERAL DEL HOSPITAL GENERAL DE PACHUCA



M.C. ESP. SERGIO LÓPEZ DE NAVAY VILLASANA
TITULAR DE LA UNIDAD DE ENSEÑANZA E INVESTIGACIÓN

M.C. ESP. HIPÓLITO ROMÁN NAWA CHAPA
MÉDICO INTERNISTA
PROFESOR TITULAR DE LA ESPECIALIDAD DE MEDICINA INTERNA



M.C. ESP. JAVIER HERNÁNDEZ ROMERO
ESPECIALISTA EN NEUMOLOGÍA
DIRECTOR DEL TRABAJO TERMINAL





No se discrimina ni se estigma
¡Contra la lepra, se lucha!

| | |
|--------------------|-------------------------------|
| Dependencia: | Secretaría de Salud |
| U. Administrativa: | Hospital General Pachuca |
| Área generadora: | Departamento de Investigación |
| No. de Oficio: | 017/2023 |

Asunto: Autorización de Impresión de Trabajo Terminal

Pachuca, Hgo., a 24 de enero del 2023.

M. C. Luis David Ramírez González
Especialidad en Medicina Interna

Me es grato comunicarle que se ha analizado el informe final del estudio:

Asociación de Dímero D con complicaciones y muerte en COVID-19, experiencia en Hospital General de Pachuca, durante el periodo de marzo 2020 a marzo 2022

El cual cumple con los requisitos establecidos por el Comité de Investigación y por el Comité de Ética en Investigación, por lo que se autoriza la **Impresión de Trabajo Terminal**.

Al mismo tiempo, le informo que deberá dejar dos copias del documento impreso y un CD en la Dirección de Enseñanza, Capacitación e Investigación, la cual será enviada a la Biblioteca.

Sin otro particular reciba un cordial saludo.

Dr. Sergio López de Nava y Villasana
Subdirección de Enseñanza, Capacitación e Investigación



DEPARTAMENTO DE INVESTIGACIÓN

Dr. Hipólito Román Nava Chapa-Profesor Titular de la Especialidad de Medicina Interna
Dr. Javier Hernández Romero - Especialista en Neumología y Director de Trabajo Terminal.

Pachuca - Tulancingo 101, Col. Ciudad de los Niños,
Pachuca de Soto, Hgo., C. P. 42070
Tel.: 01 (771) 713 4649
www.hidalgo.gob.mx Carr

AGRADECIMIENTOS:

En primer lugar agradezco a mis padres por siempre brindarme su apoyo incondicional para poder cumplir todos mis objetivos personales y académicos.

A mis abuelitos que nos han inculcado el esfuerzo, valores y dedicación, con mención especial a:

Roberto González Salvador.

Tu recuerdo y acciones son guía de amor y ternura para nuestras vidas.

A mis hermanas por todo el apoyo durante estos años.

A mi familia en general porque son testigos de lo vivido para llegar al objetivo.

A mis maestros que han sido parte de mi camino, a todos les agradezco por transmitirme los conocimientos necesarios para hoy poder estar aquí.

A todos mis compañeros los cuales se han convertido en mis amigos, cómplices y hermanos. Gracias por las horas compartidas, las guardias y las historias.

A Dios, por guiar cada paso.

Luis David Ramirez Gonzalez.

| ÍNDICE | PÁG. |
|--|-------------|
| I. ÍNDICE GENERAL | 4 |
| II. ÍNDICE DE FIGURAS Y CUADROS | 5 |
| II. GLOSARIO DE TERMINOS Y ABREVIATURAS | 7 |
| III. RESUMEN | 10 |
| IV. ABSTRAC | 11 |
| V. MARCO TEÓRICO | 12 |
| VI. ANTECEDENTES | 16 |
| VII. JUSTIFICACIÓN | 24 |
| VII. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA | 25 |
| VII. 1 PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN | 25 |
| VIII. OBJETIVOS | 26 |
| IX. HIPÓTESIS GENERAL | 27 |
| X. MATERIAL Y MÉTODOS | 27 |
| X.1.- DISEÑO DE INVESTIGACIÓN | 27 |
| X.2.- UBICACIÓN ESPACIO-TEMPORAL | 27 |
| X.3.- SELECCIÓN DE LA POBLACIÓN DE ESTUDIO | 27 |
| X.4.- DETERMINACIÓN DEL TAMAÑO DE MUESTRA Y MUESTREO | 28 |
| X.5.- DEFINICIÓN OPERACIONAL DE VARIABLES | 29 |
| X.6.- INSTRUMENTOS DE RECOLECCION | 34 |
| XI. ASPECTOS ÉTICOS | 36 |
| XII. ANÁLISIS ESTADÍSTICO DE LA INFORMACIÓN | 36 |
| XIII. RESULTADOS | 37 |
| XIV. DISCUSION | 46 |
| XV. CONCLUSIONES | 47 |
| XVI. RECOMENDACIONES | 47 |
| XVII. BIBLIOGRAFÍA | 48 |
| XIX. ANEXOS | 53 |

I. ÍNDICE DE FIGURAS Y CUADROS

| | |
|---|----|
| Definición operacional de variables | 29 |
| Instrumentos de recolección | 34 |
| Cuadro 1 Medidas de tendencia central y de dispersión de pacientes con COVID-19 en el Hospital General de Pachuca | 37 |
| Cuadro 2 Grupos de Edad de pacientes con COVID-19 del Hospital General de Pachuca | 37 |
| Fig. 1 Sexo de pacientes con COVID-19 | 38 |
| Fig. 2 Estado civil de pacientes con COVID-19 atendidos en el Hospital General de Pachuca | 38 |
| Fig. 3 Ocupación de pacientes con COVID-19 Hospitalizados en Hospital General de Pachuca | 39 |
| Fig. 4 Escolaridad de pacientes hospitalizados por COVID-19 | 39 |
| Fig. 5 Presencia de comorbilidades en pacientes con COVID-19 | 40 |
| Fig. 6 Principales comorbilidades con pacientes con COVID-19 | 40 |
| Fig. 7 Tipo de neumonía al ingreso del paciente con COVID-19 | 41 |
| Fig.8 Evolución de pacientes con COVID-19 | 41 |
| Fig. 9 Dímero agrupado en pacientes con COVID-19 | 42 |

| | |
|---|----|
| Fig.10 Presentación de SDRA en pacientes con COVID-19 | 42 |
| Fig. 11 Presencia de complicaciones en pacientes con COVID-19 | 43 |
| Fig. 12 Sepsis en pacientes con COVID-19 | 43 |
| Fig. 13 Pacientes con COVID-19 que fallecieron | 44 |
| Cuadro 3. Prueba t student de la variable gravedad del paciente (neumonía leve y neumonía grave) y valor del dímero D | 44 |
| Cuadro 4 Prueba Chi cuadrada de las variables gravedad del paciente (neumonía leve y neumonía grave), con las variables SDRA, manejo con oxígeno, ingreso a la UTI, ventilación mecánica, sepsis y complicaciones | 45 |

II. GLOSARIO DE TERMINOS Y ABREVIATURAS

Choque séptico: Es una afección grave que se produce cuando una infección en todo el cuerpo lleva a que se presente presión arterial baja, recibiendo un flujo de sangre insuficiente.

Coagulopatía: Los trastornos hemorrágicos o coagulopatías, que se caracterizan por una tendencia a sangrar con facilidad, pueden ser causados por alteraciones en los vasos sanguíneos o por anomalías presentes en la sangre misma.

Coronavirus: Los coronavirus, son una amplia familia de virus que pueden causar diversas afecciones, desde el resfriado común hasta enfermedades mas graves.

COVID-19: La enfermedad por coronavirus (COVID-19) es una enfermedad infecciosa provocada por el virus SARS-CoV-2.

Diatésis hemorrágica: Son un conjunto de desórdenes en diferentes patologías donde ocurre un trastorno de la coagulación de la sangre que se manifiesta principalmente por una ausencia de coagulación y por hemorragias importantes.

Dímero D: Es un fragmento de proteína que se produce cuando usted tiene un coágulo sanguíneo. Generalmente, los coágulos sanguíneos comienzan a descomponerse lentamente después de formarse, y este proceso libera el dímero D en la sangre.

Embolia pulmonar: Obstrucción súbita de una arteria (vaso sanguíneo) en el pulmón. Una embolia pulmonar por lo general ocurre cuando se desprende un coágulo sanguíneo de una vena profunda de la extremidad inferior o la pelvis y este coágulo llega a los pulmones porque viaja a través de la corriente sanguínea.

Fibrina: Proteína que participa en la formación de coágulos de sangre en el cuerpo. Se elabora de la proteína fibrinógeno y ayuda a detener el sangrado y sanar las heridas.

Fibrinogeno: Proteína que participa en la formación de coágulos de sangre en el cuerpo. Se elabora en el hígado y forma la fibrina. La fibrina es la proteína principal en los coágulos de sangre que detienen el sangrado y sanan las heridas.

Hipercoagulabilidad: El estado hipercoagulable (también conocido como estado protrombótico o trombofilia) es la propensión a la trombosis venosa debido a una anomalía en el sistema de coagulación.

Homeostasis: Estado de equilibrio entre todos los sistemas del cuerpo que se necesitan para sobrevivir y funcionar correctamente.

Linfopenia: La linfopenia (también llamada linfocitopenia), es un trastorno en el que la sangre no tiene suficiente cantidad de unos glóbulos blancos denominados linfocitos. Los linfocitos cumplen una función protectora en el sistema inmunológico.

Microangiopatía: La obstrucción o el estrechamiento de las arterias que le suministran sangre al corazón pueden producirse no solo en las arterias más grandes (arterias coronarias), sino también en los vasos sanguíneos más pequeños.

Neumonía: Inflamación de los pulmones, causada por la infección de un virus o una bacteria, que se caracteriza por la presencia de fiebre alta, escalofríos, dolor intenso en el costado afectado del tórax, tos y expectoración.

OMS: La Organización Mundial de la Salud (OMS) en español, es el organismo de la Organización de las Naciones Unidas (ONU) especializado en gestiones políticas de prevención, promoción e intervención a nivel mundial de la salud

Pandemia: Enfermedad epidémica que se extiende a muchos países o que ataca a casi todos los individuos de una localidad o región.

Plasmina: Es una proteína-enzima del plasma que se encarga de destruir la fibrina de los coágulos sanguíneos y a las proteínas de los exudados inflamatorios.

SARS-CoV-2: Virus que causa una enfermedad respiratoria llamada enfermedad por coronavirus de 2019 (COVID-19). El SARS-CoV-2 es un virus de la gran familia de los coronavirus. Los coronavirus infectan a seres humanos y algunos animales.

SDRA: El síndrome de dificultad respiratoria aguda se produce cuando se acumula líquido en los sacos de aire elásticos y diminutos (alvéolos) de los pulmones. El líquido impide que los pulmones se llenen con suficiente aire, lo que implica que llega menos oxígeno al torrente sanguíneo.

Sepsis: La sepsis o septicemia es una afección médica grave, causada por una respuesta inmunitaria fulminante a una infección. El cuerpo libera sustancias químicas inmunitarias en la sangre para combatir la infección.

Trombina: La trombina es una enzima que se encuentra en sangre y que actúa sobre el factor de coagulación conocido como fibrinógeno para formar fibrina, ayudando a la coagulación de la sangre.

Tromboembolismo: El tromboembolismo venoso (conocido también como coágulos de sangre) es una afección grave que no se diagnostica con frecuencia, pero que se puede prevenir.

Trombosis: Formación de un coágulo de sangre en el interior de un vaso sanguíneo o en el corazón.

UCI: Sigla de Unidad de Cuidados Intensivos, sección de un centro hospitalario donde se ingresa a los enfermos de mayor gravedad que requieren una vigilancia y una atención continua y específica.

III. RESUMEN

Antecedentes: La enfermedad por coronavirus-2019 (COVID-19), comúnmente se ha asociado con manifestaciones pulmonares y hay una creciente evidencia de compromiso multisistémico del virus. Existe evidencia de que los niveles de dímero D (DD) ayudan a predecir qué pacientes están en riesgo de eventos tromboembólicos, progresión a SDRA, coagulación intravascular diseminada (CID), desregulación inmune y mortalidad.

Objetivo: Determinar la asociación de Dímero D con complicaciones y muerte en COVID-19, experiencia en Hospital General de Pachuca, durante el periodo de marzo 2020 a marzo 2022.

Material y métodos: Se realizó revisión de 150 expedientes clínicos de pacientes hospitalizados por COVID-19 durante el periodo de marzo 2020 a marzo 2022.

Resultados: La edad media de 55.46 años, el sexo que con más frecuencia se atendió fue el masculino en 89 pacientes (59%), se realizó agrupación del DD y 62 pacientes (41.3%) presentaron valores por arriba de 1000 $\mu\text{g/ml}$. El análisis bivariado arrojó asociación con los dos tipos de neumonía en relación a los valores del dímero D ($p < 0.05$), la variable que no presentó significancia estadística fue el manejo con oxígeno ($p > 0.05$) el resto de las variables (SDRA, neumonía grave, Ingreso a UTI, Ventilación mecánica, sepsis, complicaciones y muerte) sí mostraron asociación con los valores del DD. ($p < 0.05$).

Conclusiones: El DD al ingreso del paciente se encontró elevado en un porcentaje alto de pacientes con COVID-19, los niveles altos de DD muestran asociación con la gravedad del paciente a su ingreso, los niveles altos de DD se asocian con la presencia de desarrollo SDRA, complicaciones y muerte en pacientes con COVID-19

Palabras clave: Coronavirus, COVID-19, Dímero D, síndrome de dificultad respiratoria aguda.

IV. ABSTRAC

Background: Coronavirus disease-2019 (COVID-19) has commonly been associated with pulmonary manifestations and there is increasing evidence of multisystem involvement of the virus. There is evidence that D-dimer (DD) levels help predict which patients are at risk for thromboembolic events, progression to ARDS, disseminated intravascular coagulation (DIC), immune dysregulation, and mortality.

Objective: To determine the association of D-dimer with complications and death in COVID-19, experience at the General Hospital of Pachuca, during the period from March 2020 to March 2022.

Material and methods: A review of 150 clinical records of patients hospitalized for COVID-19 was carried out during the period from March 2020 to March 2022.

Results: The average age of 55.46 years, the sex that most frequently attended was male in 89 patients (59%), DD grouping was performed and 62 patients (41.3%) presented values above 1000 $\mu\text{g/ml}$. The bivariate analysis showed an association with the two types of pneumonia in relation to the D-dimer values ($p < 0.05$), the variable that did not present statistical significance was oxygen management ($p > 0.05$), the rest of the variables (ARDS, severe pneumonia, ICU admission, mechanical ventilation, sepsis, complications and death) if they showed an association with the DD values. ($p < 0.05$).

Conclusions: The DD at patient admission was found to be high in a high percentage of patients with COVID-19, high DD levels show an association with the severity of the patient at admission, high DD levels are associated with the presence of development ARDS, complications and death in patients with COVID-19

Keywords: Coronavirus, COVID-19, D-dimer, acute respiratory distress syndrome.

V. MARCO TEÓRICO

La coagulopatía asociada a la infección por el virus de SARS-CovV-2 (enfermedad por coronavirus 2019) ha demostrado ser frecuente, multifactorial, con afectación de los sistemas venoso, arterial y microcirculatorio siendo distinto del que se presenta en otras infecciones, las anomalías que se observan en la coagulación durante la infección son: 1) coagulación intravascular diseminada asociada a sepsis y 2) microangiopatía trombótica, sin embargo, estas presentan características únicas que la diferencian y le dan un carácter único en COVID-19.¹ En pacientes críticos en los que el colapso circulatorio, la falla orgánica multisistémica, la hipoxemia refractaria y el síndrome de dificultad aguda causan una combinación de coagulación intravascular diseminada y microangiopatía trombótica pulmonar localizada, tiene un impacto sustancial en la disfunción orgánica en los pacientes más gravemente afectados.² La coagulación intravascular diseminada es común en los pacientes con SDRA y la presencia de CID se considera un fuerte predictor de mortalidad.³

La hipercoagulabilidad que induce el SARS-CoV-2 conduce a niveles elevados de factores de coagulación procoagulantes y la alteración del homeostasis normal de las células endoteliales vasculares,⁴ notando que el hallazgo típico en pacientes con infección por COVID-19 severa y coagulopatía, es el aumento constante de la concentración de dímero D,³ y la gravedad de la enfermedad está relacionada con la elevación en sus valores.⁵

Coagulopatía por COVID-19

La coagulopatía ocurre en la mayoría de los pacientes que presentan COVID-19,⁶ como lo demuestra la presencia de trombosis tanto microvascular como macrovascular.⁷ El aumento de la presencia de la fuerza del coágulo, que en el 100% de los pacientes se relaciona con niveles altos de fibrinógeno, y en aproximadamente el 60% a una contribución plaquetaria elevada a la fuerza del coágulo, desde la perspectiva interpretativa, este patrón es consistente con un modelo de interacción entre la inflamación y la coagulación.⁸ La infección por COVID-19 se asocia con una alta prevalencia de tromboembolismo venoso, como la trombosis venosa profunda (TVP) y la trombosis de la vía central.⁹

La hospitalización y la infección conllevan a factores de riesgo inherentes para el desarrollo de tromboembolismo venoso (TEV) por inmovilización y procesos inflamatorios. Sin embargo, parece que en COVID-19 existen mecanismos adicionales que podrían contribuir a un mayor riesgo de TEV, incluido el daño endotelial, la trombosis microvascular y la oclusión por mecanismo autoinmune.⁷ La embolia pulmonar (EP) en el contexto de COVID-19, también se ha observado.¹⁰ Así como también, se han observado eventos oclusivos vasculares como miembros isquémicos, accidentes cerebrovasculares e infartos al miocardio.¹¹

La coagulación se encuentra entre las tres principales causas de muerte en pacientes con COVID-19.¹² Se ha demostrado que la activación del sistema de coagulación es relevante en la patogenia del SDRA, con el desarrollo consecuente de coagulación intravascular diseminada, aunque cabe mencionar que no se trata de una diátesis hemorrágica sino de una variante predominantemente protrombótica en la que no se ve que el estado protrombótico se convierta en un patrón pro-hemorrágico habitual.¹³

Dímero D

El DD es un biomarcador de la formación y degradación de fibrina, resulta de la acción secuencial de la trombina, el factor XIIIa y la plasmina,¹⁴ que suele utilizarse en la estratificación del riesgo de TEV, pero también como una herramienta de pronóstico para la estratificación del riesgo y la progresión de la enfermedad SDRA, CID, tormenta del citoquinas y muerte.¹¹ Durante la tormenta inflamatoria, el DD aumenta significativamente. En la etapa inicial, este es el resultado de la inflamación que activa la plasmina. Sin embargo, a medida que la inflamación progresa en presencia de hipoxia, las moléculas inducidas por la misma pueden activar la trombina directamente, y la activación de los monocitos-macrófagos también secretan una masa de factores tisulares y activaría la vía de la coagulación exógena, que conduciría a un estado general de hipercoagulabilidad o incluso CID.¹⁵

La vida media de este biomarcador es de 6 a 8 horas, con una depuración principalmente renal y por el sistema retículo-endotelial. En individuos normales hay niveles detectables de DD, ya que entre el 2 a 3 % del fibrinógeno es convertido en fibrina. Un aumento de este biomarcador puede ser tanto fisiológico como patológico. Los valores normales de DD, se consideran inferior a 0.50 µg/ml.¹⁶ Así mismo, los

niveles bajos de DD son detectables en individuos sanos, ya que pequeñas cantidades de fibrinógeno se convierten fisiológicamente en fibrina.¹⁷ En neonatos, personas de edad avanzada (el punto de corte en los pacientes mayores de 50 años debe incrementarse multiplicando la edad en años x 10) y embarazadas se encuentra en niveles normalmente superiores a los valores de referencia de adultos.¹⁴

COVID-19

En la mayoría de los pacientes con COVID-19, la enfermedad se manifiesta con clínica respiratoria, fiebre, tos seca, disnea y mialgias. Entre el 17% y el 29% de los pacientes presenta distrés respiratorio y requieren de soporte ventilatorio,¹⁸ otras características clínicas de estos pacientes son los datos de estados inflamatorio sistémicos, disfunción endotelial, estado de hipercoagulabilidad y fallo multiorganico.¹⁹

Formas clínicas de COVID-19 reconocidas por la OMS

1) Enfermedad no complicada (mínimamente sintomática): Se presentan signos no específicos como fiebre, tos, dolor de garganta, congestión nasal, cefalea leve, malestar general, no hay signos de deshidratación, disnea, o sepsis, los pacientes ancianos e inmunodeprimidos pueden presentar signos atípicos, algunas manifestaciones digestivas como náusea, vómito y diarrea. Es, en esencia, un cuadro prácticamente indistinguible de otras afecciones virales respiratorias.²⁰

2) Infección no complicada de las vías respiratorias bajas (neumonía leve): Además de los síntomas anteriores los pacientes pueden presentar fiebre, tos, que puede ser productiva o no, polipnea, estertores húmedos (crepitantes, o presentarse como una neumonía atípica, pero sin signos de gravedad y con una SpO₂ con aire ambiental > 90%. No existe signos de insuficiencia respiratoria ni de gravedad.²¹

3) Neumonía grave: Presencia de tos productiva, con fiebre, aleteo nasal, taquipnea (frecuencia respiratoria > 30 respiraciones/min, limitación de la expansibilidad torácica, con estertores húmedos (crepitantes), o presentarse como una neumonía atípica, pero con signos de gravedad. Puede existir tiraje intercostal o supraesternal, cianosis central, con SpO₂ con aire ambiental < 90% y dolor pleurítico. Puede producir y asociarse a un síndrome de distrés respiratorio agudo.²²

Es una infección del tracto respiratorio con un espectro clínico de gravedad variable, aproximadamente el 30% de los pacientes desarrollan una neumonía viral grave que requiere de hospitalización y oxigenoterapia,²³ y el 5% puede requerir ingreso en una unidad de cuidados intensivos (UCI) por evolución a síndrome de distrés respiratorio agudo con posibilidad de complicarse con sepsis, shock séptico, fracaso multiorgánico y muerte.²⁴

VI. ANTECEDENTES

Desde que surgió en China la epidemia provocada por el virus SARS-CoV-2, causante de la enfermedad denominada COVID-19, se han identificado 493,679,057 casos acumulados confirmados a nivel global, incluyendo 6,158,913 defunciones y nuevos casos reportados 1,335,628. (dato actualizado al 5 de abril del 2022).²⁵ La pandemia por COVID-19 generó en los distintos países una alta demanda de camas hospitalarias y escasez de material sanitario.²⁶ La situación epidemiológica en México tiene un comportamiento similar a otros países, aunque se observa una mayor letalidad. En México se presentaron 5,366,405 casos acumulados con asociación o dictaminación clínica epidemiológica y 314,598 defunciones. Las distribuciones por sexo en los casos confirmados muestran un predominio en mujeres (51.8%) y la mediana de edad general es de 39 años, la distribución por sexo en las defunciones confirmadas muestra un predominio del 62% en hombres. La mediana de edad en los decesos es de 64 años, (semana epidemiológica 07 del 2022).²⁷

Cada vez es mayor el conocimiento sobre las alteraciones de la coagulación relativamente frecuentes en pacientes con COVID-19, en especial en aquellos casos más graves. La infección por SARS-CoV-2 parece producir un estado de hipercoagulabilidad sanguínea, con niveles elevados de dímero D en gran proporción de pacientes.²⁸ El incremento gradual está relacionado con la progresión de la enfermedad,²⁹ y la incidencia observada de la elevación del DD en pacientes con infección por SARS-CoV-2 se encuentra en torno al 46.4%, que es mayor incluso en casos con enfermedad grave (59.6%),³⁰ en relación a la mortalidad Tang, N. y colaboradores encontró que la mortalidad global fue de 11.5%, los no supervivientes revelaron niveles significativamente más altos de dímero D y productos de degradación de la fibrina (FDP) tiempo de protrombina y tiempo de tromboplastina parcial activado más largos en comparación con los supervivientes al ingreso ($p < 0,05$); El 71,4% de los no supervivientes y el 0,6% de los supervivientes cumplieron criterios de coagulación intravascular diseminada durante su estancia hospitalaria.¹¹

Li, Y. y colaboradores en 2020, refieren que se sabe menos sobre el parámetro de coagulación DD en la progresión de COVID-19. En su estudio describieron 279 pacientes con COVID-19 reclutados en tres hospitales en la provincia de Hubei,

China, y estudiaron la relación dinámica entre el nivel del dímero D y la progresión de COVID-19, los dividieron en tres grupos según sus cursos clínicos: Grupo ordinario (la enfermedad fue leve o remitió, n=136); grupo mejorado (la enfermedad empeoró primero y luego se mejoró gradualmente después del tratamiento, n=23); grupo pobre (enfermedad deteriorada y muertes, n=120). Se obtuvieron datos epidemiológicos, comorbilidades y síntomas clínicos de los pacientes. La enfermedad cardiovascular (n=77, [27,6%]), enfermedad respiratoria (n=29, [10,4%]), y enfermedad endocrina (n=35, [12.5%]), fueron las comorbilidades más comunes. Monitorizaron las variaciones de dímero D por diez días consecutivos. Al ingreso, el nivel de DD fue mayor en los mejorados y grupos pobres que en el grupo ordinario. Luego, el nivel disminuyó gradualmente en el grupo mejorado, pero se mantuvo alto en el grupo pobre a medida que la enfermedad se deterioró. En comparación con el grupo ordinario, el grupo mejorado y el grupo pobre demostraron una probabilidad ratio (OR) de 1,42 (IC 95%: 1,04, 1,96, p=0,03) y 1,35 (IC 95%: 1,02, 1,80, p=0,04), respectivamente. 0,93 (0,78, 1,10) en general, los cambios dinámicos de DD. El nivel de dímero se correlaciona positivamente con el pronóstico de COVID-19. El tratamiento anticoagulante puede beneficiar a los pacientes con COVID-19 grave, especialmente aquellos sin enfermedades cardiovasculares.³¹

Fu, j. y colaboradores en 2020 investigaron las características clínicas de los casos COVID-19 en Suzho, China. Se inscribieron 75 pacientes, con una edad media de $46,6 \pm 14$ años, y 45 pacientes eran hombres. Todos los pacientes fueron clasificados en dos grupos: El grupo leve/moderado y el grupo grave. Los niveles de glóbulos blancos (WBC), relación neutrófilos a linfocitos (NLR), DD y fibrinógeno del grupo grave fueron significativamente más altos ($P < 0,05$) que los del grupo leve/moderado, y el de linfocitos fue más bajo. Hubo una diferencia significativa en los niveles de linfocitos y fibrinógeno entre los dos grupos el día 1 ($P < 0,05$). Sin embargo, la NLR del grupo grave fue mayor que la del grupo leve/moderado los días 1, 4 y 14 ($P < 0,01$), al igual que el DD los días 1, 7 y 14 ($P < 0,05$). Los índices hematológicos anormales comunes de COVID-19 al ingreso incluyeron hiperfibrinogenemia, linfopenia, elevación del DD y leucopenia, que fueron significativamente diferentes entre los grupos de COVID-19 leve/moderado y grave. Además, el cambio dinámico

de NLR y el nivel de DD puede distinguir los casos graves de COVID-19 de los leves/moderados.³²

Rostami, M., & Mansouritorghabeh, H., en 2020. En su estudio revisaron setenta y un artículos originales. En total, se examinaron 1.022 pacientes para el DD con una mediana de 1,53 $\mu\text{g/ml}$ (límite $<0,50 \mu\text{g/ml}$). Nueve artículos examinaron la relación entre los niveles de DD y la tasa de supervivencia. De 2118 pacientes, 1521 pacientes sobrevivieron y 597 pacientes fallecieron, con niveles de dímero D de 0,79 y 3,78 ($\mu\text{g/ml}$), respectivamente. Varios estudios examinaron la relación de los niveles de DD y la gravedad de la enfermedad. El nivel medio de DD se registró en 0,58 ($\mu\text{g/ml}$) en 1551 pacientes con enfermedad leve y 3,55 ($\mu\text{g/ml}$) en 708 pacientes con enfermedad grave. La medición del DD es una prueba de laboratorio necesaria para la evaluación de pacientes con COVID-19. La trombosis puede ocurrir en varios órganos con la subsiguiente insuficiencia orgánica en casos graves de COVID-19, la monitorización del DD deberá ser un enfoque crucial en la práctica clínica de la infección por COVID-19.³³

Zhang, L., en 2020 realizó un estudio cuyo objetivo fue evaluar si los niveles elevados de DD podrían predecir la mortalidad en pacientes con COVID-19. Se analizaron de forma retrospectiva a pacientes con COVID-19 confirmado por laboratorio en el Hospital General de Wuhan, China desde el 12 de enero de 2020 hasta el 15 de marzo de 2020. Se recopilaron los niveles de DD en los eventos de admisión y muerte para calcular el límite óptimo utilizando las curvas de características operativas del receptor. Según el punto de corte, los sujetos se dividieron en dos grupos. Luego se comparó la mortalidad hospitalaria entre los grupos para evaluar el valor predictivo del nivel de DD. El valor de corte óptimo del DD para predecir la mortalidad hospitalaria fue de 2,0 $\mu\text{g/ml}$ con una sensibilidad del 92,3 % y una especificidad del 83,3 %. Hubo 67 pacientes con DD $\geq 2,0 \mu\text{g/ml}$ y 267 pacientes con dímero D $< 2,0 \mu\text{g/ml}$ al ingreso. 13 muertes ocurrieron durante la hospitalización. Los pacientes con niveles de DD $\geq 2,0 \mu\text{g/mL}$ tuvieron una mayor incidencia de mortalidad en comparación con aquellos que tenían niveles de dímero D $< 2,0 \mu\text{g/mL}$ (12/67 vs 1/267, $P < 0,001$; cociente de riesgos instantáneos, 51,5; intervalo de confianza del 95%, 12,9-206,7). El DD al ingreso superior a 2,0 $\mu\text{g/mL}$ (aumento de cuatro veces) podría predecir de manera efectiva la mortalidad hospitalaria en pacientes con covid-19, lo que indica

que el DD podría ser un marcador temprano y útil para mejorar el manejo de los pacientes con covid-19.³⁴

Yao. Y., y colaboradores en 2020, analizaron retrospectivamente las características clínicas, de laboratorio y radiológicas de 248 casos consecutivos de COVID-19 en el Hospital Renmin de la Universidad de Wuhan, China, del 28 de enero al 8 de marzo de 2020. Se analizaron las correlaciones del DD al ingreso con la gravedad de la enfermedad y la mortalidad hospitalaria. La regresión multivariable que mostró dímero D > 2,0 mg/L al ingreso fue la única variable asociada con mayores probabilidades de mortalidad [OR 10,17 (IC 95 % 1,10–94,38), P = 0,041]. Se observó una elevación del DD ($\geq 0,50$ mg/l) en el 74,6 % (185/248) de los pacientes. Los niveles de DD aumentaron significativamente con el aumento de la gravedad de COVID-19 según lo determinado por la estadificación clínica (tau-b de Kendall = 0,374, P = 0,000) y la estadificación por TC de tórax (tau-b de Kendall = 0,378, P = 0,000). La tasa de mortalidad hospitalaria fue del 6,9%. La mediana del nivel de DD en los no sobrevivientes (n = 17) fue significativamente mayor que en los sobrevivientes (n= 231) [6,21 (3,79–16,01) mg/L versus 1,02 (0,47–2,66) mg/L, P = 0,000]. El nivel de dímero D > 2,14 mg/L predijo la mortalidad hospitalaria con una sensibilidad del 88,2 % y una especificidad del 71,3 % (AUC 0,85; IC del 95 % = 0,77–0,92). El DD suele estar elevado en pacientes con COVID-19. Los niveles de DD se correlacionan con la gravedad de la enfermedad y son un marcador de pronóstico confiable para la mortalidad hospitalaria en pacientes ingresados por COVID-19.³⁵

Yu, B., y colaboradores en 2020, en su estudio que tuvo como objetivo observar los cambios dinámicos de los niveles de DD durante la progresión de la enfermedad para evaluar su valor para la trombosis. Informaron los resultados clínicos y de laboratorio de 57 pacientes con neumonía COVID-19 confirmada y 46 pacientes con neumonía bacteriana adquirida en la comunidad (NAC) confirmada, y sus concentraciones de DD, biomarcadores relacionados con infecciones y coagulación convencional se analizaron retrospectivamente. La puntuación de predicción de Padua se utiliza para identificar pacientes con alto riesgo de tromboembolismo venoso (TEV). Los resultados encontrados al ingreso, tanto en pacientes con COVID-19 como en pacientes con NAC, fue que los niveles de DD aumentan significativamente en comparación con los pacientes con NAC. Los niveles de DD fueron más altos en

pacientes con COVID-19 ($P < 0.05$). Sin embargo, reportaron que los niveles basales elevados de DD se asocian con inflamación, pero no con la puntuación de TEV en pacientes con COVID-19, lo que sugiere que no es razonable juzgar si se necesita anticoagulación solo de acuerdo con los niveles de dímero D.³⁶

Zhan, H., en 2021 evaluó el valor predictivo del DD para la gravedad, mortalidad e incidencia de eventos de tromboembolismo venoso (TEV) en pacientes con COVID-19. La sensibilidad agrupada del rendimiento pronóstico del DD para la gravedad, la mortalidad y el TEV en COVID-19 fueron del 77 % (95 % IC: 73 %-80 %), 75 % (95 % IC: 65 %-82 %) y 90 % (95 % IC: 90 %-90 %) respectivamente, y la especificidad fueron 71% (IC 95%: 64%-77%), 83% (IC 95%: 77%-87%) y 60% (IC 95%: 60%-60%). El DD puede predecir casos graves y mortales de COVID-19 con una precisión moderada. También muestra una alta sensibilidad, pero una especificidad relativamente baja para detectar eventos de TEV relacionados con COVID-19, lo que indica que se puede usar para detectar pacientes con TEV.³⁷

Naymagon, L., en 2020, presento un análisis retrospectivo del DD de admisión y las tendencias del DD, entre 1065 pacientes adultos hospitalizados con COVID-19, en 6 hospitales de Nueva York. El resultado primario fue la mortalidad por todas las causas. Los resultados secundarios fueron intubación y tromboembolismo venoso (TEV). Trescientos trece pacientes (29,4%) fallecieron, 319 (30,0%) requirieron intubación y 30 (2,8%) tenían TEV diagnosticada. Utilizando el modelo de riesgos proporcionales de Cox, cada aumento de 1 $\mu\text{g/ml}$ en el nivel de DD al ingreso se asoció con un cociente de riesgos instantáneos (HR) de 1,06 (IC del 95 %: 1,04–1,08, $p < 0,0001$) para muerte, 1,08 (IC 95% 1,06-1,10, $p < 0,0001$) para intubación y 1,08 (IC 95% 1,03-1,13, $p = 0,0087$) para TEV. Las curvas receptor-operador dependientes del tiempo para el DD de admisión como predictor de muerte, intubación y TEV arrojaron áreas bajo la curva de 0,694, 0,621 y 0,565 respectivamente. El modelado de clase latente conjunta identificó distintos grupos de pacientes con respecto a la tendencia del DD. Los pacientes con trayectorias estables de DD tuvieron cocientes de riesgo instantáneo (HR) de 0,29 (95 % IC 0,17–0,49, $p < 0,0001$) y 0,22 (95 % IC 0,10–0,45, $p = 0,0001$) en relación con aquellos con trayectorias crecientes de dímero D, para los resultados muerte e intubación respectivamente. Los pacientes con trayectorias de DD de bajo aumento tenían un HR multivariable para

TEV de 0,18 (IC del 95 %: 0,05–0,68, $p = 0.0117$) en relación con aquellos con trayectorias de dímero D altamente decrecientes. Las curvas de operador-receptor dependientes del tiempo para la tendencia del DD como predictor de muerte, intubación y TEV arrojaron áreas bajo la curva de 0,678, 0,699 y 0,722, respectivamente. Aunque los niveles de DD de admisión y las tendencias de DD están asociados con los resultados en COVID-19, tienen características de rendimiento limitadas como pruebas pronóstico.³⁸

Leonard-Lorant, I., en 2020 reportaron que los pacientes con infección por COVID-19 y embolia pulmonar tienen niveles de DD más altos que aquellos sin embolia pulmonar (mediana: 15 385 $\mu\text{g/L}$ [rango intercuartil, 8180-22 590 $\mu\text{g/L}$] vs 1940 $\mu\text{g/L}$ [rango intercuartil, 410 -3470 $\mu\text{g/L}$], respectivamente; $P < 0,001$), y también más probabilidades de estar en la unidad de cuidados intensivos (24 de 32 pacientes [75 %] frente a 24 de 74 pacientes [32 %], $P < 0,001$), y fueron tratados con más frecuencia con heparina de bajo peso molecular antes de la angiografía por TC (25 de 32 pacientes [78 %] frente a 17 de 74 pacientes [23 %], $P < 0,001$). En estos pacientes con infección por COVID-19, un nivel de DD superior a 2660 $\mu\text{g/L}$ tuvo una sensibilidad del 100 % (32 de 32 pacientes; intervalo de confianza del 95 %: 88 %, 100 %) y una especificidad del 67 % (49 de 74 pacientes; IC del 95 %: 52 %, 79%) por embolia pulmonar en la angiografía por TC. Los valores elevados de DD podrían estar relacionados con una mayor activación de la coagulación sanguínea en pacientes con COVID-19 secundaria a un síndrome de respuesta inflamatoria sistémica, o como consecuencia directa del propio SARS-CoV-2.³⁹

La coagulopatía en COVID-19 es un tema importante y las estrategias para prevenir eventos tromboembólicos son objeto de debate y son muy heterogéneas. Artifoni, M., y colaboradores en 2020, determinaron la incidencia y los factores de riesgo de tromboembolismo venoso (TEV) en pacientes hospitalizados con COVID-19 que recibieron tromboprofilaxis. En este estudio retrospectivo, se incluyeron pacientes hospitalizados en salas médicas fuera de la UCI con COVID-19 confirmado y tromboprofilaxis adecuada. Se realizó una ecografía doppler venosa sistemática de extremidades inferiores al alta hospitalaria o antes si se sospechaba clínicamente de trombosis venosa profunda (TVP). Se realizó una angio-TC de tórax cuando se sospechó una embolia pulmonar (EP). De 71 pacientes, 16 desarrollaron TEV (22,5

%) y 7 EP (10 %) a pesar de una tromboprofilaxis adecuada. El DD al inicio del estudio fue significativamente más alto en pacientes con TVP ($p < 0,001$). Demografía, las comorbilidades, las manifestaciones de la enfermedad, la puntuación de gravedad y otros parámetros biológicos, incluidos los marcadores inflamatorios, fueron similares en pacientes con y sin TEV. El valor predictivo negativo de un nivel inicial de DD $< 1,0 \mu\text{g/ml}$ fue del 90 % para TEV y del 98 % para EP. El valor predictivo positivo de TEV fue del 44 % y del 67 % para un nivel de DD $\geq 1,0 \mu\text{g/ml}$ y $\geq 3 \mu\text{g/ml}$, respectivamente. La asociación entre el nivel de DD y el riesgo de TEV aumentó al tener en cuenta el último nivel de DD disponible antes de la ecografía doppler venosa para los pacientes con monitorización del DD. A pesar de la tromboprofilaxis, el riesgo de TEV es alto en pacientes hospitalizados con COVID-19 que no están en la UCI. El aumento de las concentraciones de DD de más de $1,0 \mu\text{g/ml}$ predice el riesgo de tromboembolismo venoso.⁴⁰

He, X., en 2020 exploró el valor y los factores influyentes del DD en el pronóstico de los pacientes con COVID-19. Encontró que los niveles de DD estaban relacionados con la clasificación clínica y el pronóstico del resultado clínico. Los niveles de DD tenían más probabilidades de ser anormales en pacientes con enfermedades graves y críticas en comparación con los casos leves y comunes, mientras que los niveles de DD de los pacientes que habían muerto eran significativamente más altos que los de los pacientes sobrevivientes según los resultados de la primera y última pruebas de laboratorio. Los resultados de los análisis Receiver Operating Characteristic (ROC) para el riesgo de mortalidad mostraron que el área bajo la curva ROC (AUC) del dímero D fueron 0,909, el límite de probabilidad óptimo (YI) fue 0,765 en la última prueba de laboratorio y se consideró que un valor de DD de 2,025 mg/L era el límite de probabilidad óptimo para un pronóstico de la muerte. Además, encontraron que los pacientes con edad avanzada, género masculino, síntomas de disnea y algunas enfermedades de base tienen un valor de DD más alto ($p < 0,05$). En resumen, el DD está relacionado con la clasificación clínica y puede usarse para evaluar el pronóstico de los pacientes con COVID-19. El valor de DD de 2,025 mg/L fue el límite de probabilidad óptimo para juzgar un resultado de muerte. La edad avanzada, el género masculino, los síntomas de disnea y algunas enfermedades subyacentes son factores que influyen en los niveles de DD, lo que impacta en el pronóstico de los pacientes.⁴¹

Berger, J. S., en 2020, se enfocó en adultos consecutivos admitidos en un gran sistema hospitalario de la ciudad de Nueva York con una prueba de reacción de cadena de la polimerasa positiva para SARS-CoV-2 (Síndrome Respiratorio Agudo Severo Coronavirus 2) entre el 1 de marzo de 2020 y el 8 de abril de 2020. El DD elevado se definió por el límite superior normal específico del laboratorio (> 230 ng/ml). Los resultados incluyeron enfermedad crítica (cuidados intensivos, ventilación mecánica, alta para cuidados paliativos o muerte), eventos tromboticos, lesión renal aguda y muerte durante el ingreso. Los pacientes con DD basal inicial elevado tenían más probabilidades que aquellos con DD normal de tener una enfermedad crítica (43.9% versus 18.5%; razón de probabilidad ajustada, 2,4 [IC 95%, 1.9-3.1]; $p = < 0.001$), cualquier evento trombotico (19.4% versus 10.2 %; razón de probabilidad ajustada, 1,9 [IC 95%, 1,4-2,6]; $p = < 0.001$), lesión renal aguda (42.4% Versus 19,0%; razón de probabilidad ajustada, 2,4 [IC95%, 1,9-3,1] ; $p = < 0.001$) y muerte (29.9% versus 10.8%; razón de probabilidad ajustada, 2,1 [IC DEL 95%, 1,6-2,9] ; $p = < 0.001$).⁴²

Se llevó a cabo la revisión de estudios nacionales y se encontró que Ontiveros-Austria en el 2022 reportó que: Considerando el dímero D a las 48 horas del ingreso del paciente, los que no sobreviven presentaron niveles promedio de 5380 ng/mL versus 1811.3 ng/mL entre los que sobrevivieron ($p < 0.005$); establecieron un punto de corte de 1725 ng/mL que predijo mortalidad con sensibilidad de 85,7%, especificidad de 63% y valor predictivo negativo de 89,4%. En el grupo de pacientes que requirieron ventilación mecánica invasiva, el dímero D promedio fue de 4672.2 ng/mL versus 1652.6 ng/mL en los que no la necesitaron ($p < 0.001$) y se calculó un punto de corte de 1770 ng/mL, la ventilación mecánica invasiva predicha con una sensibilidad del 84,6 %, una especificidad del 63 % y un valor predictivo negativo del 89,4 %, y concluyeron que las concentraciones de dímero D a las 48 horas del ingreso pueden descartar el desarrollo de complicaciones, por lo que su determinación puede ser útil para determinar el riesgo de evolución adversa.⁴³ Medrano Borrromeo, C. en el 2022, identificó los factores asociados con el resultado primario (muerte intrahospitalaria o ventilación mecánica invasiva). Estudio a 92 (pacientes), el resultado primario ocurrió en 16 (17%), muerte en 12 (13%), necesidad de ventilación mecánica invasiva en 16 (17%), neumonía intrahospitalaria y neumonía asociada a ventilador en 7 (8%) y tromboembolia pulmonar en 2 (2%). La mediana de los días de estancia

intrahospitalaria y de ventilación mecánica invasiva fue de 7 y 12 días, respectivamente. El análisis multivariado reveló una asociación entre el desenlace primario y los niveles de dímero D > 1000 ng / ml (OR 9,0 IC del 95% 1,6-49,1, p <0,05).⁴⁴

VII. JUSTIFICACIÓN

El nivel elevado del DD usado como factor pronóstico de gravedad en el paciente COVID-19, podría permitir identificar el avance de la complicación de la enfermedad y brindar beneficios para establecer soluciones terapéuticas oportunas. Sin embargo, se necesita mayor evidencia de estudios científicos superiores que respalden dicha asociación, enfocándose en las alteraciones de la coagulación y trastornos vasculares, se ha reportado que un porcentaje de pacientes pueden presentar múltiples episodios trombóticos que van desde isquemia periférica hasta tromboembolismo pulmonar y coagulación intravascular diseminada, todo esto asociado a una respuesta macrofágica descontrolada, un estado de hipercoagulabilidad y activación patológica de la fibrina, es la ventana que nos permite observar y definir la gravedad de este fallo y tomar decisiones terapéuticas, como la anticoagulación.

Los niveles elevados de DD son observados con frecuencia en pacientes ingresados por COVID-19. Los estudios que se revisaron muestran que la coagulopatía es una complicación importante y está estrechamente relacionada con la gravedad y la mortalidad de la enfermedad. Por lo que resulta importante aportar un análisis de la relación entre DD y las complicaciones graves asociadas a la enfermedad y contribuir al entendimiento de la enfermedad, para que posteriormente se puedan diseñar estrategias de cuidado y guiar la toma de decisiones clínicas.

VIII. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Al principio de la pandemia de COVID-19, se reconoció a la neumonía como la patología principal, sin embargo, en esta infección se han ido manifestando otros cuadros clínicos como daños vasculares con eventos trombóticos (debido a hipoxia e inflamaciones), que se ubican en los estadios moderados y graves de la enfermedad. Debido a esto se empezó a incluir en el manejo de estos pacientes la determinación del dímero D en las diferentes etapas de la enfermedad para evitar complicaciones. El DD es un producto final de la degradación de un trombo rico en fibrina y se utiliza como marcador. Existen hallazgos que correlacionan de forma positiva y creciente el nivel sérico del DD con la letalidad de la infección. Sin embargo, el panorama sobre la importancia y aplicabilidad clínica de la determinación del dímero D dista de ser concluyente, además existe una amplia heterogeneidad en la literatura en cuanto a los métodos de análisis, criterios de medición, y en la significación y magnitud de las asociaciones encontradas, a esto se agrega la dudosa calidad de algunas de las revisiones publicadas.

La bibliografía parece señalar la utilidad del DD como herramienta de detección de la gravedad de la enfermedad, así como para predecir la progresión de la enfermedad hasta la insuficiencia orgánica y la mortalidad en el SDRA. Si bien se necesitan de más estudios.

VIII.1- Pregunta de investigación: ¿Existe asociación del dímero D con la presencia de complicaciones y muerte en pacientes con COVID-19 en el Hospital General de Pachuca?

IX. OBJETIVOS

Objetivo general

Determinar la asociación de dímero D con complicaciones y muerte en COVID-19, en el Hospital General de Pachuca, durante el periodo de marzo 2020 a marzo 2022

Objetivos específicos:

- 1.- Caracterización de la población en estudio en base a sus características sociodemográficas y clínicas.
- 2.- Determinar los valores de dímero D al ingreso del paciente con diagnóstico de COVID-19.
- 3.- Identificar el valor de dímero D y su relación con la gravedad de acuerdo a la clasificación de la OMS del paciente de COVID-19 al ingreso.
- 4.- Evaluar los niveles de dímero D y su relación con el desarrollo de SDRA, complicaciones del SDRA, tromboembolismo venoso, tromboembolia pulmonar, coagulación intravascular diseminada y muerte.

X. HIPÓTESIS

Hipótesis alterna

El dímero D se encuentra elevado en el 59.6%³⁰ de los pacientes que presenta complicaciones y muerte en COVID-19 en el Hospital General de Pachuca.

Hipótesis nula

El dímero D no se encuentra elevado en pacientes que presentan complicaciones y muerte en COVID-19 en el Hospital General de Pachuca.

XI. MATERIAL Y MÉTODOS

XI.1.- DISEÑO DE INVESTIGACIÓN:

Transversal, analítico y retrolectivo.

XI.2.- UBICACIÓN ESPACIO-TEMPORAL:

XI.2.1.- Lugar

La investigación se realizó en el Hospital General de Pachuca.

XI.2.2.- Tiempo

El tiempo de realización de la investigación fue de mayo 2022 a enero 2023.

XI.2.3.- Persona

Todos los pacientes que ingresaron al Hospital General de Pachuca con diagnóstico de COVID-19, durante el periodo de marzo 2020 a marzo 2021.

XI.3.- SELECCIÓN DE LA POBLACIÓN DE ESTUDIO

V.3.1.- Criterios de inclusión

- 1) Expedientes de pacientes de ambos sexos.
- 2) Expedientes de pacientes mayores de 18 años de edad.
- 3) Expedientes de pacientes que ingresaron al hospital durante el periodo de marzo 2020 a marzo 2022.

4) Expedientes de pacientes con COVID-19 confirmada mediante un ensayo de reacción en cadena de polimerasa en tiempo real (RT-PCR) por parte de la red nacional de laboratorios de salud pública reconocidos por el INDRE.

5) Expedientes de pacientes que cuenten con detección de dímero D al ingreso al hospital.

XI.3.2.- Criterios de exclusión:

1) Expedientes de pacientes con neumonía atípica por otros agentes patógenos, bacterias, micobacterias, bacterias atípicas, hongos, otros virus respiratorios.

2) Expedientes de pacientes con antecedente de enfermedad hematológica en tratamiento.

3) Expedientes de mujeres embarazadas.

4) Expedientes de pacientes con manejo anticoagulante.

XI.3.3.- Criterios de eliminación:

1.- Expedientes con datos clínicos y epidemiológicos incompletos

XI.4.- DETERMINACIÓN DEL TAMAÑO DE MUESTRA Y MUESTREO

XI.4.1.- Tamaño de la muestra:

Se calculó el tamaño de muestra en base a una proporción finita, se atendió una población de 1625 pacientes que fueron hospitalizados para su manejo por COVID-19, durante el periodo de marzo 2020 a marzo 2021, y en base a la literatura revisada, se encontró que el 11.5%¹¹ con mal pronóstico, presentaron elevación de DD, tomando como referencia este porcentaje para calcular el tamaño de muestra.

$$n = \frac{N \times Z_a^2 \times p \times q}{d^2 \times (N - 1) + Z_a^2 \times p \times q}$$

N= Total de la población (1625 pacientes)

· $Z_{\alpha/2} = 1.962$ (ya que la seguridad es del 95 %)

· $p =$ proporción esperada (en este $11.5\% = 0.115\%$)¹¹

· $q = 1 - p$ (en este caso $1 - 0.115 = 0.885$)

· $d =$ error estándar (en este caso deseamos un 5%)

Se requieren de 150 expedientes de pacientes hospitalizados con diagnóstico de COVID-19.

XII.4.2.- Muestreo

El muestreo fue aleatorizado simple, se realizó una lista de todos los pacientes atendidos por COVID-19 durante el periodo de marzo 2020 a marzo 2022, y se eligieron al azar hasta completar el tamaño de muestra.

XI.5.- DEFINICIÓN OPERACIONAL DE VARIABLES

| Variable | Definición conceptual | Definición Operacional | Escala de Medición | Fuente |
|---------------------------------|---|---|--|--------------------|
| Variables independientes | | | | |
| Ocupación | Situación que ubica a la persona de acuerdo a sus actividades | Actividad laboral que realiza la persona entrevistada en el momento del estudio | Cualitativa Categorica 1.- Desempleado 2.- Hogar 3.- empleado 4.- Obrero 5.- Otros | Expediente clínico |
| Escolaridad | Periodo de tiempo que una persona asiste a la escuela a estudiar y aprender | Tiempo que la enseñanza | Cualitativa categorica 1. ninguna 2. primaria | Expediente clínico |

| | | | | |
|--------------|---|---|--|---------------------|
| | | | 3. secundaria 4. preparatoria 5. licenciatura 6. postgrados | |
| Estado civil | Situación legal de unión entre dos sujetos | Relación legal que tiene el entrevistado con su pareja | Cualitativa Categorica 1.Unión libre 2.Casado 3.Divorciado 4. Viudo | Expedient e clínico |
| Edad | Tiempo transcurrido desde el nacimiento de un individuo | Años que ha vivido una persona. | Cuantitativa discreta. | Expedient e clínico |
| Sexo | Características biológicas de un individuo que lo clasifica como hombre o mujer | Percepción que tiene el entrevistado con respecto a la pertenencia a ser hombre o mujer | Cualitativa Dicotómica 1.- Mujer 2.- Hombre | Expedient e clínico |
| Dímero D | Es un biomarcador de la formación y degradación de fibrina, resulta de la acción secuencial de la trombina, el factor XIIIa y la plasmina | Se describe con base en los siguientes valores: $\leq 0,5$ $\mu\text{g/ml}$ el cual nos indica baja probabilidad de desarrollar alguna coagulopatía, mientras que los valores elevados mayores a $1 \mu\text{g/ml}$ predicen posibles | Cuantitativa discreta | Expedient e clínico |

| | | | | |
|-------------------------------|---|--|--|--------------------|
| | | eventos trombóticos en pacientes hospitalizados por COVID-19 | | |
| Variables dependientes | | | | |
| Gravedad de la enfermedad | Formas clínicas de la presentación del COVID-19 | La gravedad estará determinada por el grado de afección de la enfermedad y serán clasificadas en 3 estadios, los cuales serán evaluados de acuerdo a la necesidad de manejo ventilatorio | Cualitativa categórica 1.- Neumonía leve (que no requiere de manejo con ventilación mecánica) 2.- Enfermedad grave (manejo con ventilación mecánica) | Expediente clínico |

| | | | | |
|------------------------|---|--|---|---------------------|
| SDRA | Condición de origen viral con presencia de fiebre, síntomas de las vías respiratorias inferiores y datos de enfermedad respiratoria por estudios de gabinete. | Se caracteriza por la presencia de hipoxemia severa, relación entre la presión arterial de oxígeno y la fracción inspirada de oxígeno (PaO ₂ /FIO ₂) o índice de Kirby menor a 300 mmHg, presencia de infiltrados pulmonares difusos, aumento del corto circuito intrapulmonar mayor del 15%, disminución de la distensibilidad pulmonar y de la capacidad residual funcional e hipertensión pulmonar | Cualitativa dicotómica 1.- presente 2.- ausente | Expedient e clínico |
| Complicaciones de SDRA | Son los resultados desfavorables del síndrome de dificultad respiratoria | La falta de oxígeno por la insuficiencia respiratoria puede dar lugar a falla en los demás órganos e incluso la muerte | Cualitativa nominal 1.- sepsis 2.- shock séptico 3.- falla multiorgánica 4.- muerte | Expedient e clínico |

| | | | | |
|--|--|---|---|--------------------|
| Trastornos de la coagulación en COVID-19 | Inusual formación de coágulos sanguíneos. | Reporte médico de la presencia de alteraciones de la coagulación y trastornos vasculares en pacientes hospitalizados por COVID-19 | Cualitativa nominal 1.- tromboembolismo venoso 2.- tromboembolia pulmonar 3.- coagulación intravascular diseminada | Expediente clínico |
| Muerte | Fin de la vida , Es un proceso irreversible que resulta del cese de la homeostasis en un ser vivo, es decir, de su incapacidad de utilizar energía para mantener al organismo vivo, con lo cual las funciones vitales llegan a su término. | Se determinara en base al registro y certificado de defunción incluido en el expediente clínico | Cualitativa dicotómica 1.- Si 2.- No | Expediente clínico |

XI.6.- INSTRUMENTOS DE RECOLECCIÓN



**Secretaría de Salud de Hidalgo
Hospital General de Pachuca
Subdirección de Enseñanza, Capacitación e
Investigación
Departamento de Investigación**



Asociación de Dímero D con complicaciones y muerte en COVID-19,
experiencia en Hospital General de Pachuca, durante el periodo de marzo 2020
a marzo 2022

| | |
|---|---|
| 1) Id del paciente | 2) Folio |
| 3) Edad | 4) Sexo 1.- Femenino 2.- Masculino |
| 5) Estado civil 1.- Unión libre 2.- Casado 3.- Divorciado 4.- Viudo | 6) Ocupación 1.- Desempleado 2.- Hogar 3.- Comerciante 4.- Empleado 5.- Obrero 6.- otros |
| 7) Escolaridad 1.- Ninguna 2.- Primaria 3.- Secundaria 4.- Preparatoria 5.- Licenciatura 6.- Posgrado | 8) Gravedad del paciente a su ingreso 1.- Infección no complicada de las vías respiratorias bajas no complicada (neumonía leve), no manejo con ventilación mecánica 3.- Neumonía grave con manejo de ventilación mecánica |
| 9) Valor del dímero D al ingreso | 10) Evolución del paciente durante la hospitalización 1.- Manejo con oxigenoterapia 2.- Ingreso a UTI 3.- Manejo con ventilación mecánica 4.- Presencia de complicaciones |
| 11) SDRA 1.- Presente 2.- Ausente | 12) Complicación de SDRA presentada 1.- Sepsis 2.- Shock séptico 3.- Falla multiorgánica 4.- Muerte |

| | |
|---|---|
| | |
| 13) Tromboembolismo venoso 1.- Presente 2.- Ausente | 14) Tromboembolia pulmonar 1.- Presente 2.- Ausente |
| 15) Coagulación intravascular diseminada 1.- Presente 2.- Ausente | 16) Muerte 1.- Si 2.- No |

XII. ASPECTOS ÉTICOS

Esta investigación cumple las normas del Reglamento de la Ley General de Salud en materia de investigación para la salud en su Título Segundo relacionado a aspectos Éticos de la Investigación en Seres Humanos, en sus Artículos 13 al 27, para salvaguardar su integridad y respetando sus derechos. De acuerdo a su Artículo 17 se considera un riesgo tipo I investigación sin riesgo. Manifestando que esta investigación, no presenta ningún riesgo que ponga en peligro la integridad de los participantes, garantizando la confidencialidad de su identidad y de la información obtenida. Se elaboró consentimiento informado para esta investigación como lo marca el artículo 22 del Reglamento de la Ley General de Salud y la autorización de la revisión del expediente clínico será autorizada por el Comité de Ética en Investigación y del Comité de Investigación del Hospital General de Pachuca. (anexo 1)

XIII. ANÁLISIS ESTADÍSTICO DE LA INFORMACIÓN

1) Análisis univariado

La estadística descriptiva incluyo análisis de frecuencias (porcentaje) para variables categóricas y variables cuantitativas, así como también se calcularon medidas de tendencia central y medidas de dispersión, según correspondió.

2) Análisis bivariado

Para el análisis de los datos se utilizó el software estadístico SPSS versión 20.0 para Windows. Se calcularon pruebas t de muestras independientes y pruebas de chi-cuadrado (categorizada en dos grupos pacientes graves / y enfermedad no complicada) y para comparar las diferencias entre los dos grupos. Se consideró estadísticamente significativo un valor de $p < 0,05$

XIV. RESULTADOS

Se realizó revisión de 150 expedientes clínicos de pacientes hospitalizados por COVID-19, la edad media de 55.46 años, desv. Tip de 16.645, varianza 277.042 edad mínima de 18 años y máxima de 99 años de edad, le media del dímero D a su ingreso fue de 1839.4488 desv. Tip. 2249.51881, valor mínimo de 85 y máximo de 12970.00 $\mu\text{g/ml}$

Cuadro 1 Medidas de tendencia central y de dispersión de pacientes con COVID-19 en el Hospital General de Pachuca

| Medida | Edad (años) | Dímero D ($\mu\text{g/ml}$) |
|-------------------|--------------------|---|
| Media | 55.46 | 1839.4488 |
| Mediana | 56.00 | 832.000 |
| Desv. Tip. | 16.645 | 2249.51881 |
| Varianza | 277.042 | 5060334.867 |
| Mínimo | 18 | 85.00 |
| Máximo | 99 | 12970.00 |

Fuente: Expediente clínico

Los grupos de edad que predominó se encontró entre 49 y 58 años de edad, 38 pacientes (25.3%), seguido del grupo de 39-48 años de edad, 28 pacientes (18.7%)

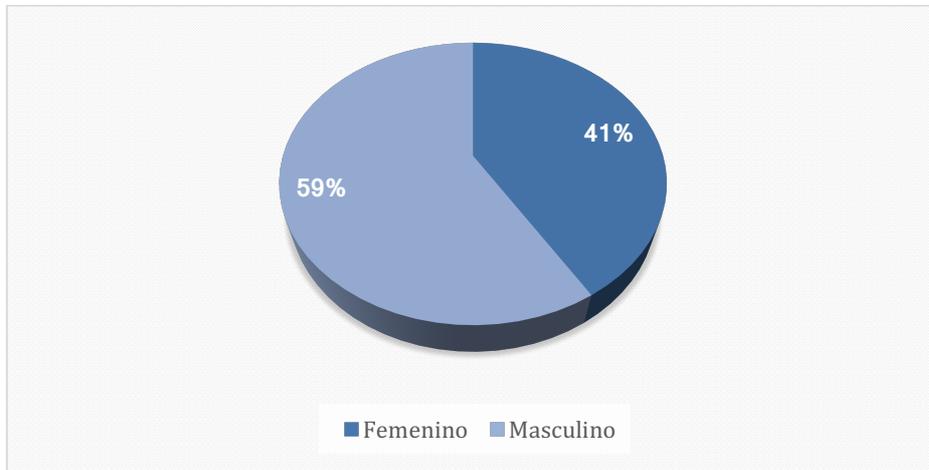
Cuadro 2 Grupos de Edad de pacientes con COVID-19 del Hospital General de Pachuca

| Grupos de edad (años) | No. | Porcentaje (%) |
|------------------------------|------------|-----------------------|
| ≤ 18 | 1 | 0.7 |
| 19-28 | 8 | 5.3 |
| 29-38 | 16 | 10.7 |
| 39-48 | 28 | 18.7 |
| 49-58 | 38 | 25.3 |
| 59-68 | 26 | 17.3 |
| 69-78 | 19 | 12.7 |
| 79-88 | 12 | 8.0 |
| 89-98 | 1 | 0.7 |
| 99-108 | 1 | 0.7 |
| Total | 150 | 100 |

Fuente. Expediente clínico

El sexo que con más frecuencia se atendió fue el masculino en 89 pacientes (59%)

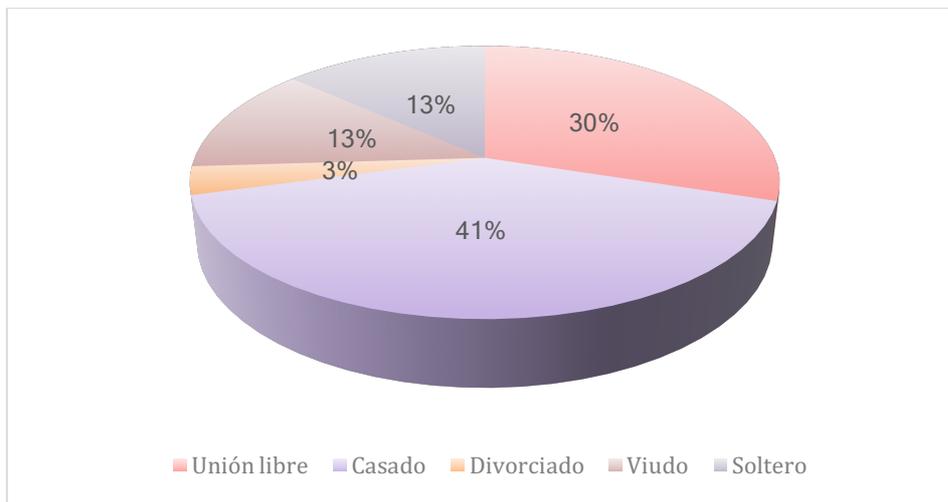
Fig. 1 Sexo de pacientes con COVID-19



Fuente: Expediente clínico

Las pacientes con COVID-19 62 pacientes (41%) se encontraban casados, 45 pacientes (30%) se encontraron en unión libre

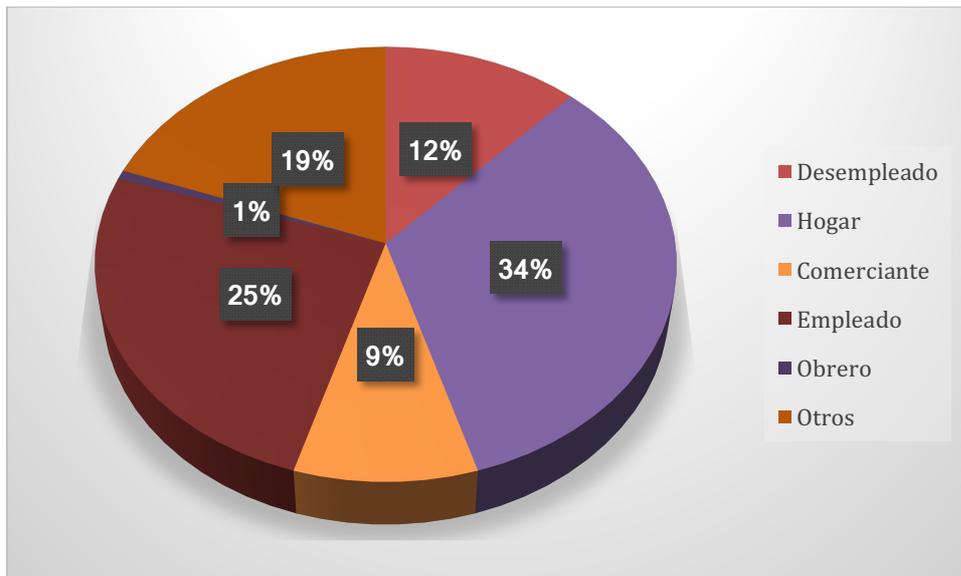
Fig. 2 Estado civil de pacientes con COVID-19 atendidos en el Hospital General de Pachuca



Fuente: Expediente clínico

Los pacientes analizados el mayor porcentaje se dedican al hogar, 51 pacientes (34%) continuo el grupo de desempleados en 38 pacientes (25%)

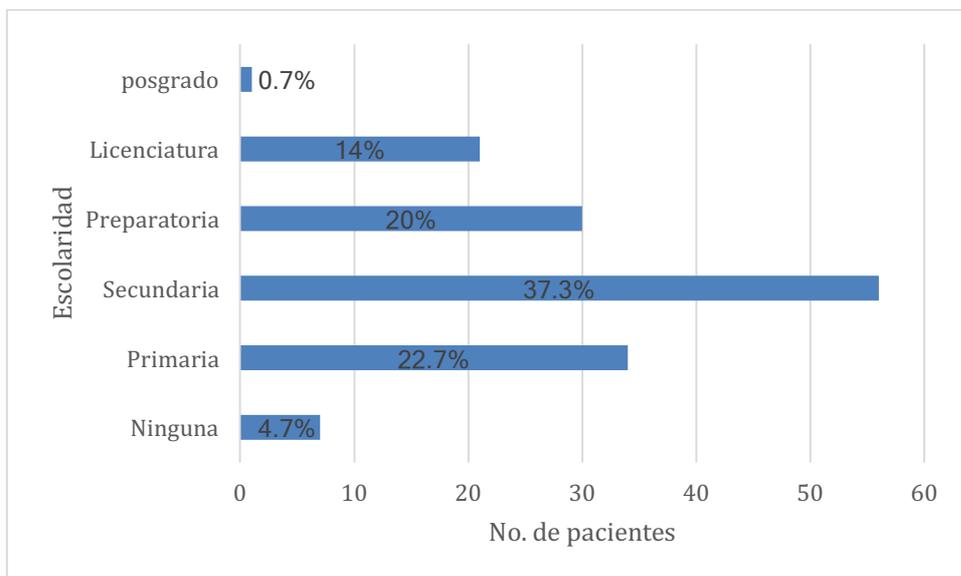
Fig. 3 Ocupación de pacientes con COVID-19 Hospitalizados en Hospital General de Pachuca



Fuente. Expediente clínico

En relación a la escolaridad los pacientes habían cursado la secundaria en 56 pacientes (37.3%), la primaria en 34 pacientes (22.7%) y preparatoria en 30 pacientes (20%)

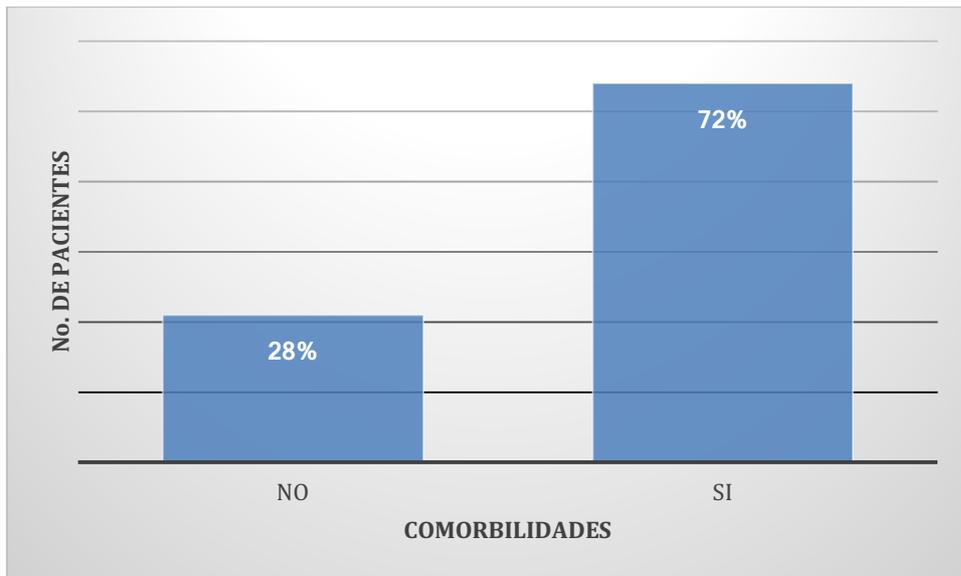
Fig. 4 Escolaridad de pacientes hospitalizados por COVID-19



Fuente: Expediente clínico

Las comorbilidades se presentaron en 108 pacientes (72%) versus 42 pacientes (28%) en las que no se encontró antecedente de patologías

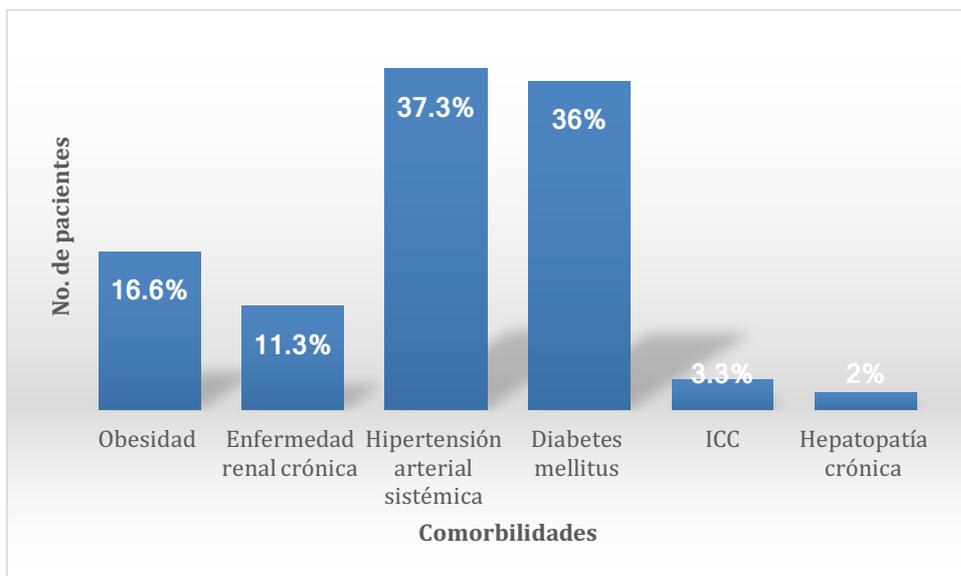
Fig. 5 Presencia de comorbilidades en pacientes con COVID-19



Fuente: Expediente clínico

Las principales comorbilidades que se observaron en orden de frecuencia fueron: Hipertensión arterial 56 pacientes (37.3%), diabetes mellitus en 54 pacientes (36%) y obesidad en 25 pacientes (16.6%)

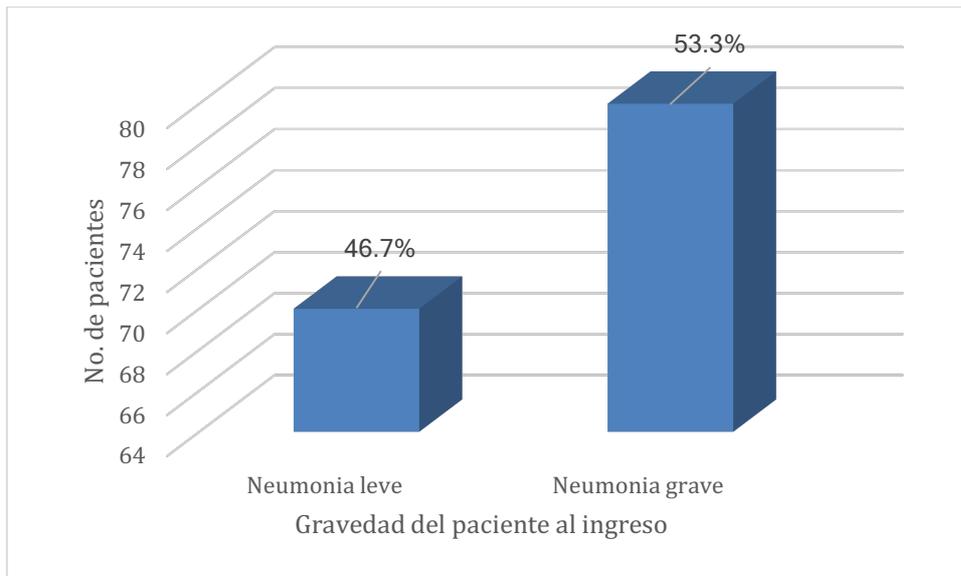
Fig. 6 Principales comorbilidades con pacientes con COVID-19



Fuente: Expediente clínico

80 pacientes (53.3%) ingresaron con neumonía grave como se puede observar en la fig. 7

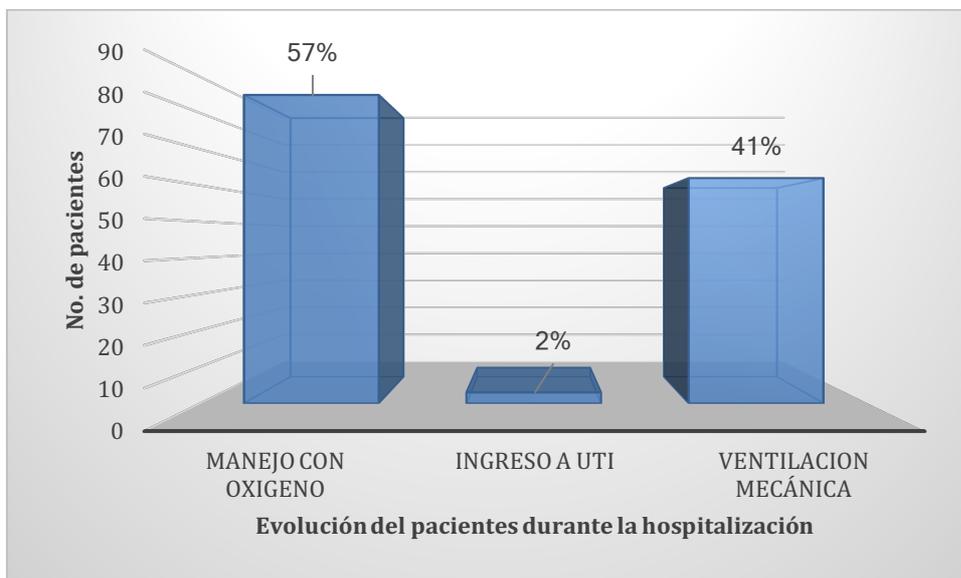
Fig. 7 Tipo de neumonía al ingreso del paciente con COVID-19



Fuente: Expediente clínico

Los pacientes que requirieron manejo con oxígeno fue en 86 (57%), los que requirieron ventilación mecánica fueron 62 pacientes (41%) y solo 3 pacientes (2%) ingresaron a la UTI

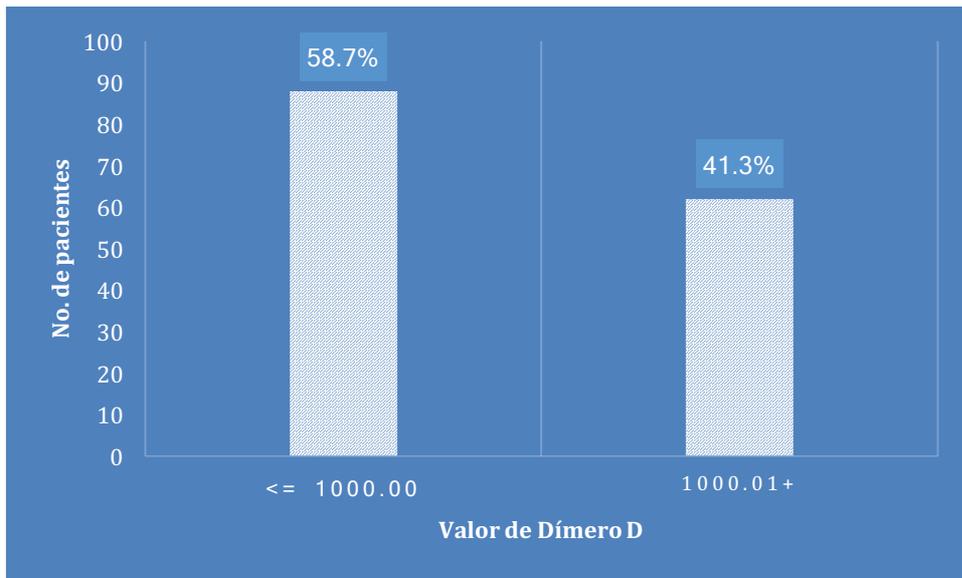
Fig.8 Evolución de pacientes con COVID-19



Fuente: Expediente clínico

Se realizó agrupación del DD y 62 pacientes (41.3%) presentaron valores por arriba de 1000 $\mu\text{g/ml}$

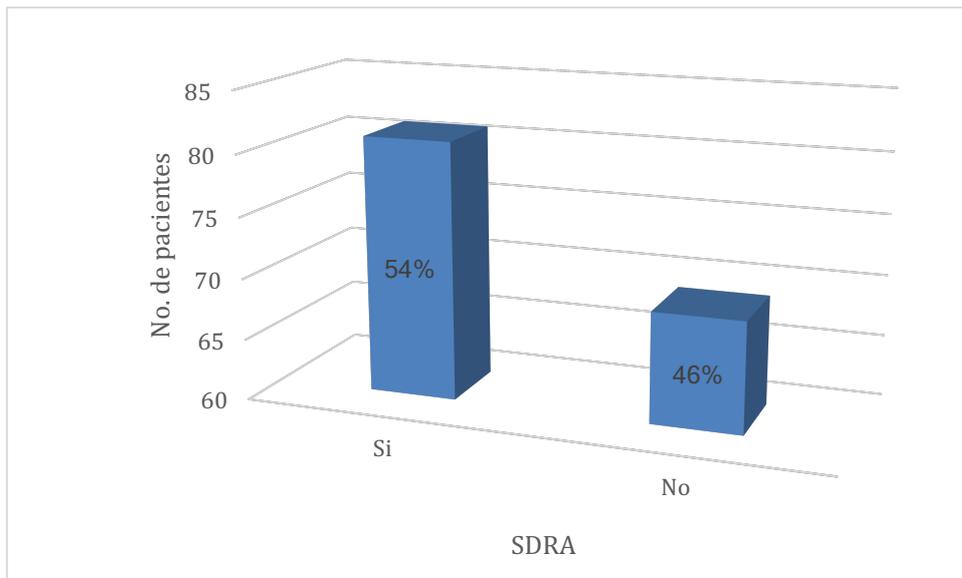
Fig. 9 Dímero agrupado en pacientes con COVID-19



Fuente: Expediente clínico

EL SDRA se presentó en 81 pacientes (54%)

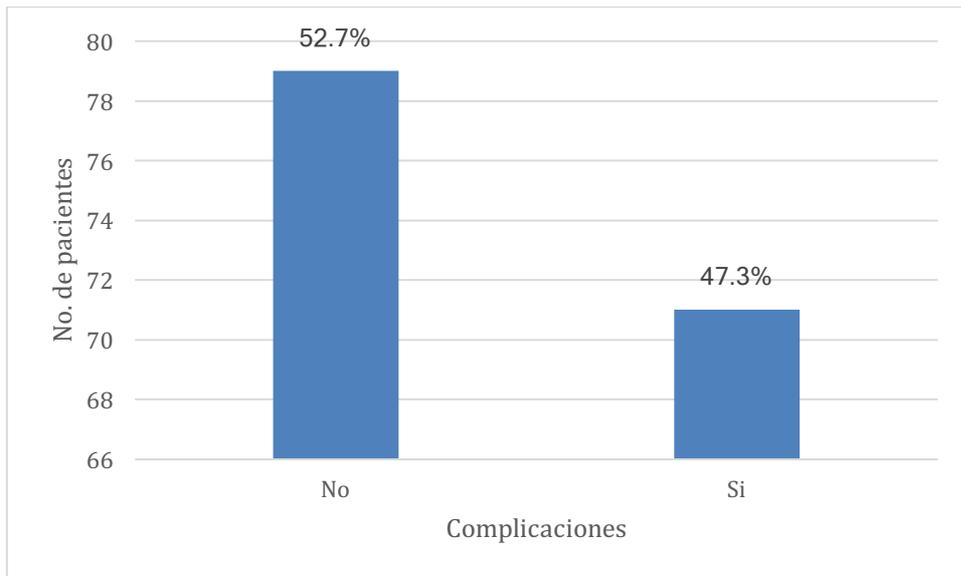
Fig.10 Presentación de SDRA en pacientes con COVID-19



Fuente: Expediente clínico

El número de pacientes que presentaron complicaciones fue de 71 pacientes (47.3%)

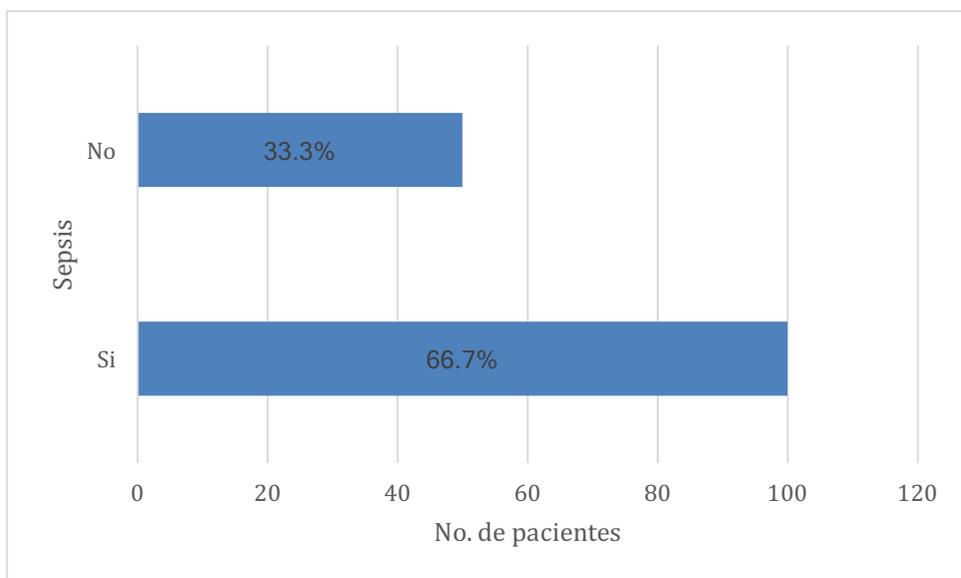
Fig. 11 Presencia de complicaciones en pacientes con COVID-19



Fuente: Expediente clínico

La complicación que con mayor frecuencia se observó fue la sepsis se presentó en 100 pacientes (66.7%)

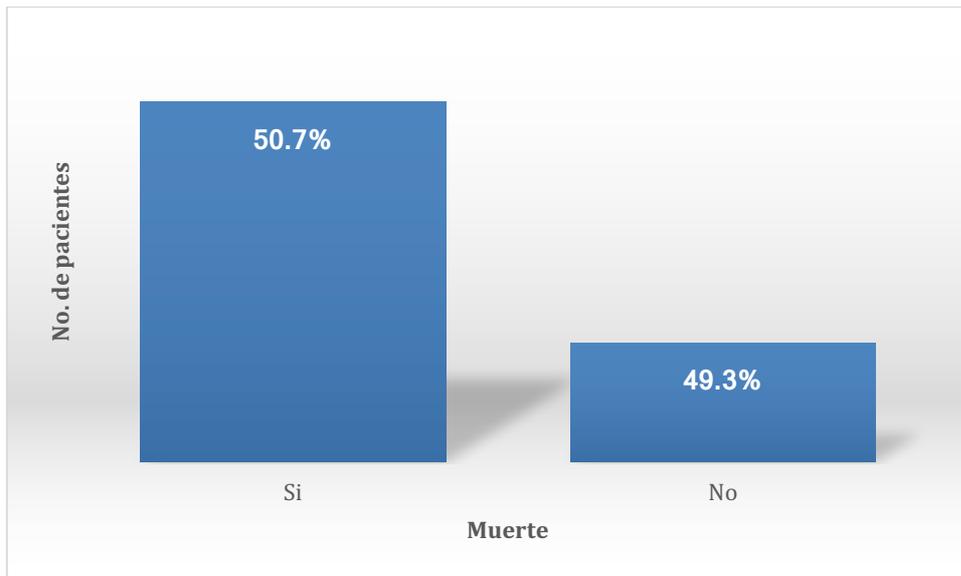
Fig. 12 Sepsis en pacientes con COVID-19



Fuente. Expediente clínico

Los pacientes que no sobrevivieron con COVID-19 fueron 76 (50.7%)

Fig. 13 Pacientes con COVID-19 que fallecieron



Fuente: Expediente clínico

Se realizó prueba t-student con los dos tipos de neumonía en relación a los valores del dímero D y se observó significancia estadística ($p < 0.05$)

Cuadro 3. Prueba t student de la variable gravedad del paciente (neumonía leve y neumonía grave) y valor del dímero D

| | No. de pacientes | Media del DD | p |
|-----------------------|------------------|--------------|-------|
| Neumonía leve | 70 | 727.38 | 0.000 |
| Neumonía grave | 80 | 2812.51 | |

Fuente: Expediente clínico

Se realizó Chi cuadrado de las diferentes variables, la variable que no presentó significancia estadística fue el manejo con oxígeno ($p > 0.05$) el resto de las variables si mostraron asociación con los valores del DD. ($p < 0.05$)

Cuadro 4 Prueba Chi cuadrada de las variables gravedad del paciente (neumonía leve y neumonía grave), con las variables SDRA, manejo con oxígeno, ingreso a la UTI, ventilación mecánica, sepsis y complicaciones

| | No. de expedientes con Neumonía leve | No. de Expedientes con Neumonía grave | p |
|-----------------------------|--------------------------------------|---------------------------------------|-------|
| SDRA | 6 | 75 | 0.000 |
| Manejo con oxígeno | 66 | 17 | 0.000 |
| Ingreso a UTI | 3 | 4 | 0.483 |
| Ventilación mecánica | 3 | 59 | 0.000 |
| Sepsis | 22 | 78 | 0.000 |
| Complicaciones | 3 | 68 | 0.000 |
| Muerte | 5 | 71 | 0.000 |

Fuente: Expediente clínico

XV. DISCUSIÓN

Se realizó el análisis de 150 expediente de pacientes que ingresaron por COVID-19 al Hospital General de Pachuca, y que cumplieron con los criterios de selección, el COVID-19 es una infección de gravedad variable de acuerdo a la literatura el 30%²³ de los pacientes desarrollan un neumonía grave, en nuestro estudio se pudo observar más alto el porcentaje de pacientes que desarrollaron la forma de grave de la infección, el 29%¹⁸ pueden requerir soporte ventilatorio, nuevamente reportamos que los pacientes que fueron estudiados el porcentaje que requirió ventilación mecánica fue arriba de lo reportado por la literatura, y el ingreso a la UTI se presenta en 5%,²⁴ no congruente con lo que observamos ya que el porcentaje fue menor en el grupo de estudio. La infección por COVID-19 produce un estado de hipercoagulabilidad sanguínea, con niveles elevados de DD²⁸ y la incidencia observada de elevación del DD es 46.4%³⁰ se ha observado que el riesgo de evolución adversa se presenta con niveles de dímero D > 1000 ng / ml (OR 9,0 IC del 95% 1,6-49,1, p <0,05).⁴⁴ El corte que se utilizó para el análisis bivariado en nuestro estudio fue de 1000 ng / ml y observamos que el porcentaje de pacientes con DD mayor de 1000 ng / ml fue ligeramente menor al referido por la literatura, Berger, J. S.,⁴² Los pacientes con DD basal inicial elevado tienen más probabilidades que aquellos con DD normal de tener una enfermedad crítica (43.9% versus 18.5%; razón de probabilidad ajustada, 2,4 [IC 95%, 1.9-3.1]; p<0.001) congruente con nuestros resultados los cuales mostraron asociación entre la enfermedad grave y los niveles altos de DD.

La mortalidad reportada por Tang N.,¹¹ fue de 11.5% los cuales presentaban elevación de DD, Zhang, L.³⁴ reportó que los niveles de DD $\geq 2.0 \mu\text{g}/\text{Ml}$ tienen una mayor incidencia de mortalidad, Yao. Y.,³⁵ mostró dímero D > 2,0 mg/L al ingreso fue la única variable asociada con mayores probabilidades de mortalidad [OR 10,17 (IC 95 % 1,10–94,38), P = 0,041]. Y también He, X.,⁴¹ reportó que los niveles de DD de los pacientes que habían muerto eran significativamente más altos que los de los pacientes sobrevivientes lo cual pudimos comprobar con los resultados del estudio en la que se encontró que la elevación del DD > 1000 ng / ml se asocia con la presencia de muerte en los pacientes con COVID-19. Li.Y.³¹ refiere que la relación dinámica entre el nivel del DD y la progresión de COVID-19 es que el valor del DD se mantiene alto en el los pacientes a medida que el paciente se deteriora, se pudo comprobar

esta relación en nuestros pacientes, en los observamos asociación en pacientes que presentaron sepsis, complicaciones, manejo con oxígeno, y ventilación mecánica, pero no congruente con lo reportado por la literatura en pacientes que ingresaron a UTI en los cuales no se presentó significancia estadística. Leonard-Lorant, I.,³⁹ Artifoni, M.,⁴⁰ estudiaron la presencia de eventos tromboembólicos y su relación con elevación del DD, demostraron la presencia de estas complicaciones y los niveles de DD, sin embargo, nosotros no encontramos complicaciones relacionadas con eventos tromboembólicos.

XVI. CONCLUSIONES

El DD al ingreso del paciente se encontró elevado en un porcentaje alto de pacientes con COVID-19.

Los niveles altos de DD muestran asociación con la gravedad del paciente a su ingreso.

Los niveles altos de DD se asocian con la presencia de desarrollo SDRA, complicaciones y muerte en pacientes con COVID-19.

XVII. RECOMENDACIONES

Se recomienda realizar estudios con muestras mayores, que no sean en expedientes y tener un grupo no enfermo de covid-19 para poder establecer asociaciones estadísticas como el cálculo de riesgo relativo.

Se sugiere la monitorización con determinaciones de Dímero D en todo paciente en el que se tenga una sospecha clínica de hipercoagulabilidad secundario a COVID-19 desde leve a severo.

Debido a que los valores elevados de Dímero D permiten determinar un pronóstico y severidad del cuadro además de que le permite al facultativo tomar una decisión terapéutica eficaz e iniciar un tratamiento anticoagulante de ser necesario.

XVIII. BIBLIOGRAFÍA

1. M. Levi, J. Thachil, T. Iba, J.H. Levy Coagulation abnormalities and thrombosis in patients with COVID-19 *Lancet Haematol.*,2020; (7): e438-e440
2. M. Levi, M. Scully How I treat disseminated intravascular coagulation *Blood.*,2018; (131): 845-854
3. N. Tang, D. Li, X. Wang, Z. Sun Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia *J Thromb Haemost.*,2020;(18):844-847
4. F. Zhou, T. Yu, R. Du, G. Fan, Y. Liu, Z. Liu, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan China: a retrospective cohort study., 2020;395 (10229):1054-1062 Disponible en: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30566-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30566-3).
5. Ministerio de Sanidad. Centro de Coordinación de Alertas y Emergencias Sanitarias. Información Científica Técnica. Enfermedad por coronavirus, COVID-19. abril 2020. Disponible en:https://www.mscbs.gob.es/profesionales/saludPublica/ccayes/alertasActual/nCov-China/documentos/20200417_ITCoronavirus.pdf
6. Chen N, Zhou M, Dong X, Qu J, Gong F, Han Y, Qiu Y, Wang J, Liu Y, Wei Y, Yu T. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *The Lancet.* 2020; 395(10223): 507–13.
7. Kollias A, Kyriakoulis KG, Dimakakos E, Poulakou G, Stergiou GS, Syrigos K. Thromboembolic risk and anticoagulant therapy in COVID-19 patients: emerging evidence and call for action. *Br J Haematol.* 2020;189(5):846–7. Available from: <http://dx.doi.org/10.1111/bjh.16727>
8. Panigada M, Bottino N, Tagliabue P, Grasselli G, Novembrino C, Chantarangkul V, Pesenti A, Peyvandi F, Tripodi A. Hypercoagulability of COVID-19 patients in Intensive Care Unit. A Report of Thromboelastography Findings and other Parameters of Hemostasis. *Journal of Thrombosis and Haemostasis.* 2020.

9. Cui S, Chen S, Li X, Liu S, Wang F. Prevalence of venous thromboembolism in patients with severe novel coronavirus pneumonia. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2020.
10. Xie Y, Wang X, Yang P, Zhang S. COVID-19 complicated by acute pulmonary embolism. *Radiology: Cardiothoracic Imaging*. 2020; 2(2): e200067.
11. Tang N, Li D, Wang X, Sun Z. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2020.
12. Zhang B, Zhou X, Qiu Y, Feng F, Feng J, Jia Y, Zhu H, Hu K, Liu J, Liu Z, Wang S. Clinical characteristics of 82 death cases with COVID-19. *medRxiv*. 2020.
13. Zhang H, Li HB, Lyu JR, Lei XM, Li W, Wu G, Lyu J, Dai ZM. Specific ACE2 Expression in Small Intestinal Enterocytes May Cause Gastrointestinal Symptoms and Injury after 2019-nCoV Infection. *International Journal of Infectious Diseases*. 2020.
14. Riley R, Gilbert A, Dalton J, Pai S, McPherson R. Widely Used Types and Clinical Applications of D-Dimer Assay. *Laboratory Medicine* 2016; 47:2:90-102. DOI:10.1093/labmed/lmw001.
15. Henderson LA, Canna SW, Schulert GS, Volpi S, Lee PY, Kernan KF, Caricchio R, Mahmud S, Hazen MM, Halyabar O, Hoyt KJ. On the alert for cytokine storm: Immunopathology in COVID-19. *Arthritis & Rheumatology*. 2020.
16. Bounds EJ, Kok SJ. D Dimer. In: *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK431064/>
17. Ranasinghe, A. M., and Bonser, R. S. Biomarkers in acute aortic dissection and other aortic syndromes. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2010,56:1535–1541. doi: 10.1016/j.jacc.2010.01.076
18. JP Kanne, BP Little, JH Chung, BM Elicker, LH Ketani. Elementos esenciales para radiólogos sobre COVID-19: una actualización: panel de expertos científicos en radiología *Radiología*. ,2010; 200527: 10.1148/radiol.2020200527

19. C. Lodigiani, G. Iapichino, L. Carenzo, M. Cecconi, P. Ferrazzi, T. Sebastian, et al. Complicaciones tromboembólicas venosas y arteriales en pacientes con COVID-19 ingresados en un hospital académico de Milán Italia. *Tromb Res.* 2020; 191: 9 - 14, 10.1016/j.thromres.2020.04.024
20. OMS. Noticias ONU. Retos de salud urgentes para la próxima década. Ginebra: OMS; 13 enero 2020: Disponible en: <https://news.un.org/es/story/2020/01/1467872>
21. OMS. Home/Health topics: CORONAVIRUS. Current novel coronavirus (COVID-19) outbreak. Ginebra: OMS; 13 de enero 2020. Disponible en: <https://www.who.int/healthtopics/coronavirus>
22. WHO Director-General's remarks at the media briefing on 2019-nCoV on 11 February 2020;12;26(1): [about 1 p.]. Disponible en: <https://www.who.int/dg/speeches/detail/whodirector-general-s-remarks-at-the-media-briefing-on2019-ncov-on-11-february-2020>
23. W.J. Guan, Z.Y. Ni, Y. Hu, W.H. Liang, C.Q. Ou, J.X. He, et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China *N Engl J Med.*2020; 382: 1708-1720
24. C. Wu, X. Chen, Y. Cai, J. Xia, X. Zhou, S. Xu, et al. Risk factors associated with acute respiratory distress syndrome and death in patients with coronavirus disease 2019 pneumonia in Wuhan, China *JAMA Intern Med.*2020; 180:934-943
25. Situación actual de la pandemia. *iadb.org*. Available from: <https://www.iadb.org/es/coronavirus/current-situation-pandemic>
26. Wynants L., van Calster B., Collins G.S., Riley R.D., Heinze G., Schuit E., et al. Prediction models for diagnosis and prognosis of covid-19: Systematic review and critical appraisal. *BMJ.* 2020;369:m1328.
27. Gob.mx. Available from: https://www.gob.mx/cms/uploads/attachment/file/704004/Comunicado_Tecnico_Diario_COVID-19_2022.02.17.pdf
28. S. Richardson, J.S. Hirsch, M. Narasimhan, J.M. Crawford, T. McGinn, K.W. Davidson, et al. Presenting characteristics comorbidities, and outcomes among 5700

patients hospitalized with COVID-19 in the New York City area JAMA.,2020; 10022: 1-8

29. E. Terpos, I. Ntanasis-Stathopoulos, I. Elalamy, E. Kastiritis, T.N. Sergentanis, M. Politou, et al. Hematological findings and complications of COVID-19 Am J Hematol. 2020. <https://doi.org/10.1002/ajh.25829>

30. D. Giannis, I.A. Ziogas, P. Gianni Coagulation disorders in coronavirus infected patients: COVID-19, SARS-CoV-1 MERS-CoV and lessons from the past J Clin Virol.,2020; 127: 104362 <https://doi.org/10.1016/j.jcv.2020.104362>

31. Li, Y., Zhao, K., Wei, H., Chen, W., Wang, W., Jia, L., ... & Yan, X. Dynamic relationship between D-dimer and COVID-19 severity. British journal of haematology.2020

32. Fu, J., Kong, J., Wang, W., Wu, M., Yao, L., Wang, Z., ... & Yu, X. The clinical implication of dynamic neutrophil to lymphocyte ratio and D-dimer in COVID-19: A retrospective study in Suzhou China. Thrombosis research. 2020; 192, 3-8.

33. Rostami, M., & Mansouritorghabeh, H.D-dimer level in COVID-19 infection: a systematic review. Expert review of hematology. 2020; 13(11), 1265-1275.

34. Zhang, L., Yan, X., Fan, Q., Liu, H., Liu, X., Liu, Z., & Zhang, Z. D-dimer levels at admission to predict hospital mortality in patients with Covid-19. Journal of Thrombosis and Hemostasis. 2020; 18(6), 1324-1329.

35. Yao, Y., Cao, J., Wang, Q., Shi, Q., Liu, K., Luo, Z., ... & Hu, B. D-dimer as a biomarker of disease severity and mortality in patients with COVID-19: a case-control study. Journal of Intensive Care. 2020; 8(1), 1-11.

36. Yu, B., Li, X., Chen, J., Ouyang, M., Zhang, H., Zhao, X., ... and Tang, J. Evaluation of the variation in D-dimer levels between COVID-19 and bacterial pneumonia: a retrospective analysis. Journal of Thrombosis and Thrombolysis. 2020;50(3), 548-557.

37. Zhan, H., Chen, H., Liu, C., Cheng, L., Yan, S., Li, H. y Li, Y. Valor diagnóstico del dímero D en COVID-19: un metanálisis y una metarregresión. Trombosis/Hemostasia clínica y aplicada. 2021: 27: 10760296211010976.

38. Naymagon, L., Zubizarreta, N., Feld, J., van Gerwen, M., Alsen, M., Thibaud, S., ... & Tremblay, D. Admission D-dimer levels, D-dimer trends, and outcomes in COVID-19. *Thrombosis Research*. 2020; 196, 99-105.
39. Leonard-Lorant, I., Delabranche, X., Séverac, F., Helms, J., Pauzet, C., Collange, O., ... & Ohana, M. Acute pulmonary embolism in COVID-19 patients on CT angiography and relationship to D-dimer levels. *Radiology*. 2020; 296(3), E189-E191.
40. Artifoni, M., Danic, G., Gautier, G., Gicquel, P., Boutoille, D., Raffi, F., ... & Lecomte, R. Systematic evaluation of venous thromboembolism in patients with COVID-19 receiving thromboprophylaxis: incidence and role of D-dimer as predictive factors. *Journal of Thrombosis and Thrombolysis*, 2020; 50(1), 211-216.
41. He, X., Yao, F., Chen, J., Wang, Y., Fang, X., Lin, X., ... & Wu, Q. The poor prognosis and influencing factors of high D-dimer levels for COVID-19 patients. *Scientific report*. 2021; 11(1), 1-7.
42. Berger, J. S., Kunichoff, D., Adhikari, S., Ahuja, T., Amoroso, N., Aphinyanaphongs, Y., ... & Horwitz, L. I. Prevalence and outcomes of D-dimer elevation in hospitalized patients with COVID-19. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*. 2020; 40(10), 2539-2547.
43. Ontiveros-Austria JL, González-Rodríguez KT, Reyes-Rodríguez EA, et al. Variación de la concentración de dímero D como predictor de mortalidad en pacientes con COVID-19. *Med. Int. Méx.* 2022;38 (4):760-766.
44. Medrano Borrromeo, C. Factores de mal pronóstico en pacientes menores de 65 años y sin comorbilidades hospitalizados con diagnóstico de COVID-19: estudio de cohorte. 2022

XIX. ANEXOS

Anexo 1



**Secretaría de Salud de Hidalgo
Hospital General de Pachuca
Subdirección de Enseñanza, Capacitación e
Investigación
Departamento de Investigación**



Asociación de Dímero D con complicaciones y muerte en COVID-19, experiencia en Hospital General de Pachuca, durante el periodo de marzo 2020 a marzo 2022

Consentimiento informado

Fecha _____

Título de la Investigación

Nombre del Investigador principal

M.C Luis David Ramírez González

Nombre de la persona que participara en la investigación como representante del Comité de Ética e Investigación _____

A través de este documento que forma parte del proceso para la obtención del consentimiento informado, me gustaría invitarlo a participar en la investigación titulada:

Asociación de Dímero D con complicaciones y muerte en COVID-19, experiencia en Hospital General de Pachuca, durante el periodo de marzo 2020 a marzo 2022

Antes de decidir, necesita entender por qué se está realizando esta investigación y en qué consistirá su participación. Por favor tómese el tiempo que usted necesite, para leer la siguiente información cuidadosamente y pregunte cualquier cosa que no comprenda. Si usted lo desea puede consultar con personas de su confianza (investigador principal) sobre la presente investigación.

Lugar donde se llevará la investigación

Esta investigación se llevará a cabo en el servicio de Medicina Interna del Hospital General de Pachuca, ubicado en carretera Pachuca- Tulancingo 101, Nueva Francisco I madero, La Hacienda, 42070 Pachuca de Soto, Hgo.

Objetivo de la investigación

Esta investigación tiene como objetivo determinar la asociación de Dímero D con complicaciones y muerte en COVID-19, experiencia en Hospital General de Pachuca, durante el periodo de marzo 2020 a marzo 2022

La investigación es importante porque aportará conocimientos médicos que al ser aplicados a la práctica médica en COVID-19 permitirá a los médicos iniciar un tratamiento oportuno para el mejor pronóstico de la enfermedad.

Los expedientes de pacientes a participar en el estudio deben cumplir con las características enlistadas a continuación: (criterios de inclusión)

- 1) Pacientes de ambos sexos.
- 2) Pacientes mayores de 18 años de edad.
- 3) Pacientes que ingresaron al hospital durante el periodo de marzo 2020 a marzo 2022.
- 4) Pacientes que cumplan con criterios clínicos y/o de gabinete de COVID-19.
- 5) Pacientes con COVID-19 confirmada mediante un ensayo de reacción en cadena de polimerasa en tiempo real (RT-PCR) por parte de la red nacional de laboratorios de salud pública reconocidos por el INDRE.
- 6) Pacientes que cuenten con detección de dímero D al ingreso al hospital.

Su participación consistirá en autorizar el uso del expediente clínicos de pacientes hospitalización por COVID-19 en el Hospital General de Pachuca, para su posterior análisis para cumplir con el objetivo de la investigación.

Si está de acuerdo en participar, le pediremos que escriba su nombre y firme el formato de consentimiento informado y firme al final del mismo.

Los beneficios de la investigación serán para mejorar el diagnóstico y tratamiento oportuno en la COVID-19.

No existe ningún riesgo para la salud el uso de la información para esta investigación.

Se le informa que los gastos relacionados con esta investigación que se originen a partir del momento en que acepte el uso de la información, no serán pagados por terceras personas. En el caso de que existan gastos adicionales originados por el desarrollo de esta investigación, serán cubiertos por el presupuesto de la misma.

Los resultados, de manera anónima, podrán ser publicados en revistas de investigación científica o podrán ser presentados en congresos.

Es posible que los datos no personales, información médica o genética, pueden ser usadas para otros proyectos de investigación relacionados, previa revisión y aprobación por los comités de investigación y de ética en investigación como hasta el momento.

Cualquier duda, preocupación o queja acerca de algún aspecto de la investigación, por favor contacte a los investigadores principales: M.C Luis David Ramírez González tel. 7712086245 y Director del Comité de Ética en Investigación Dr. Sergio Muñoz Juárez tel. 7717134649

Aclaraciones:

- a) Esta investigación ha sido revisada y aprobada por el comité de investigación y comité de ética en investigación del Hospital General de Pachuca, que son independientes al grupo de investigadores, para proteger sus intereses.
- b) La información obtenida en esta investigación, utilizada para la identificación de cada participante será mantenida con estricta confidencialidad, conforme la normatividad vigente.
- c) Se garantiza explicar, cualquier duda o aclaración acerca de los procedimientos, riesgos, beneficios u otros asuntos relacionados con la presente investigación.
- d) En caso de que sea usted representante legal para la información de un menor de edad, sírvase firmar la presente carta de consentimiento informado dando su autorización.

- e) En el caso de que la información en la investigación se trate de un menor a partir de los 6 años, por favor de lectura al asentimiento informado anexo a este documento.
- f) Si considera que no hay dudas ni preguntas acerca de su participación, puede, si así lo desea, firmar la carta de consentimiento informado.
- g) Se le comunica que esta Carta de Consentimiento Informado se elabora y firma en dos ejemplares originales, se le entregará un original y el otro lo conservará el investigador principal.

FIRMA DE CONSENTIMIENTO

Yo, _____, manifiesto que fui informado (a) del propósito, procedimientos y tiempo de participación y en pleno uso de mis facultades, es mi voluntad acreditar el uso de información de esta investigación titulada:

Asociación de Dímero D con complicaciones y muerte en COVID-19, experiencia en Hospital General de Pachuca, durante el periodo de marzo 2020 a marzo 2022

No omito manifestar que he sido informado(a) clara, precisa y ampliamente, respecto de los procedimientos que implica esta investigación, dicho procedimiento es considerado sin riesgo.

He leído y comprendido la información anterior, y todas mis preguntas han sido respondidas de manera clara y a mi entera satisfacción, por parte de _____.

 NOMBRE Y FIRMA DEL REPRESENTANTE
 LEGAL
 (según aplique, se requiere identificación)

 NOMBRE Y FIRMA DEL INVESTIGADOR
 PRINCIPAL

TESTIGOS

NOMBRE Y FIRMA

TESTIGO 1

NOMBRE Y FIRMA

TESTIGO 2

Nota: Los datos personales contenidos en la presente Carta de Consentimiento Informado, serán protegidos conforme a lo dispuesto en las Leyes Federal de Transparencia y Acceso a la Información Pública, General de Transparencia y Acceso a la Información Pública y General de Protección de Datos Personales en Posesión de Sujetos Obligados y demás normatividad aplicable en la materia.