
UNIVERSIDAD JUÁREZ AUTÓNOMA DE TABASCO
DIVISIÓN ACADÉMICA DE CIENCIAS DE LA SALUD



“Asociación de los niveles de dímero d en la admisión hospitalaria con mortalidad en pacientes con neumonía por el virus sars cov2 en el hospital Dr. Gustavo a. Rovirosa Pérez”

Tesis para obtener el Diploma de la
Especialidad en Medicina interna.

Presenta el alumno:

Pedro Raymundo May Hernández

Director de Tesis:

Dr. Éufrates Hernández Núñez

Asesor metodológico:

Dr. Manuel Alfonso Baños González

Villahermosa, Tabasco, enero de 2023



Universidad Juárez Autónoma de Tabasco
Mexico



Jefatura del Área de Investigación



Villahermosa, Tabasco, 26 de enero de 2023

Of. No. 133/DACS/JI

ASUNTO: Autorización de impresión de tesis

C. Pedro Raymundo May Hernández
Especialización en Medicina Interna
Presente

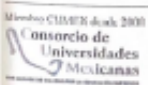
Comunico a Usted, que autorizo la impresión de la tesis titulada "Asociación de los niveles de dímero d en la admisión hospitalaria con mortalidad en pacientes con neumonía por el virus sars cov2 en el hospital Dr. Gustavo a. Rovirosa" con índice de similitud 7% y registro del proyecto No. JI-PG-138; previamente revisada y aprobada por el Comité Sinodal, integrado por los profesores investigadores Dr. Francisco Olán, Dr. Bernardino Ordoñez Rodríguez QR, Eduardo Rodríguez Zárate, Dr. Jahzeel Samir Rojas Guillen y el Dr. Éufrates Hernández Núñez. Lo anterior para sustentar su trabajo recepcional de la Especialización en Medicina Interna, donde funge como Director de Tesis; Dr. Éufrates Hernández Núñez.

Atentamente

Dra. Mirián Carolina Martínez López
Directora



- C.c.p.- Dr. Éufrates Hernández Núñez. – Director de tesis
- C.c.p.- Dr. Francisco Olán. – Sinodal
- C.c.p.- Dr. Bernardino Ordoñez Rodríguez - Sinodal
- C.c.p.- Dr. Eduardo Rodríguez Zárate. - sinodal
- C.c.p.- Dr. Jahzeel Samir Rojas Guillen. - Sinodal
- C.c.p.- Dr. Éufrates Hernández Núñez. - Sinodal
- C.c.p.- Archivo



Av. Crnel. Gregorio Méndez Magaña, No. 2898-A,
Col. Tamulté de las Yaguajayitas,
C.P. 86150, Villahermosa, Centro, Tabasco
Tel.: (993) 3581500 Ext. 6360, e-mail: investigacion.dacs@ujat.mx

www.dacs.ujat.mx





UNIVERSIDAD JUÁREZ
AUTÓNOMA DE TABASCO

"ESTUDIO EN LA DUDA. ACCIÓN EN LA FE"



División
Académica
de Ciencias de
la Salud

Jefatura del
Área de Estudios
de Posgrado



ACTA DE REVISIÓN DE TESIS

En la ciudad de Villahermosa Tabasco, siendo las 11:00 horas del día 16 del mes de enero de 2023 se reunieron los miembros del Comité Sinodal (Art. 71 Núm. III Reglamento General de Estudios de Posgrado vigente) de la División Académica de Ciencias de la Salud para examinar la tesis de grado titulada:

"Asociación de los niveles de dímero d en la admisión hospitalaria con mortalidad en pacientes con neumonía por el virus sars cov2 en el hospital Dr. Gustavo a. Rovirosa"

Presentada por el alumno (a):

May Hernández Pedro Raymundo
Apellido Paterno Materno Nombre (s)

Con Matricula

1 9 1 E 5 6 0 0 1

Aspirante al Diploma de:

Especialista en Medicina Interna

Después de intercambiar opiniones los miembros de la Comisión manifestaron **SU APROBACIÓN DE LA TESIS** en virtud de que satisface los requisitos señalados por las disposiciones reglamentarias vigentes.

COMITÉ SINODAL

Dr. Éufrates Hernández Núñez
Directores de Tesis

Dr. Francisco Olán

Dr. Bernardino Ordoñez Rodríguez

Dr. Eduardo Rodríguez Zarate

Dra. Jahzeel Samir Rojas Guillen

Dr. Éufrates Hernández Núñez



Carta de Cesión de Derechos

En la ciudad de Villahermosa Tabasco el día 12 del mes de Enero del año 2023, el que suscribe, Pedro Raymundo May Hernández, alumno del programa de la Especialidad en Medicina Interna con número de matrícula 191E56001 adscrito a la División Académica de Ciencias de la Salud, manifiesta que es autor intelectual del trabajo de tesis titulada: "Asociación de los niveles de dímero d en la admisión hospitalaria con mortalidad, en pacientes con neumonía por el virus SARS COV2 en el hospital Dr. Gustavo A. Rovirosa Pérez", bajo la Dirección del Dr. Éufrates Hernández Núñez Conforme al Reglamento del Sistema Bibliotecario Capítulo VI Artículo 31. El alumno cede los derechos del trabajo a la Universidad Juárez Autónoma de Tabasco para su difusión con fines académicos y de investigación.

Los usuarios de la información no deben reproducir el contenido textual, gráficos o datos del trabajo sin permiso expreso del autor y/o director del trabajo, el que puede ser obtenido a la dirección: pedroraymundo.22@outlook.com Si el permiso se otorga el usuario deberá dar el agradecimiento correspondiente y citar la fuente del mismo.

Pedro Raymundo May Hernández

Nombre y Firma



Sello



DEDICATORIA

A mi esposa e hijo que se han convertido en el motor de mi vida, sin duda todo avance académico es para nuestro beneficio y el de la sociedad que nos rodea.

Universidad Juárez Autónoma de Tabasco.
México.



AGRADECIMIENTOS

A Dios que he puesto en primer lugar en mi vida, a mi familia que en todo momento me ha apoyado incondicionalmente en buenos y malos momentos, a mis profesores que me han enseñado no solo medicina, sino un estilo de atención al paciente que de manera heredada aprendemos en el diario vivir, colocando al paciente y su sentir en primer lugar, agradezco a todo el personal del hospital Gustavo A. Rovirosa Pérez que nos permite crecer todos los días como residentes, y nos otorgan la importancia necesaria para el desarrollo de las destrezas aprendidas.

Universidad Juárez Autónoma de Tabasco.
México.



Título/Subtítulo	Número de página
Glosario de términos	V
Resumen	VII
Abstract	VIII
1.- Introducción	IX
2.- Marco teórico	X
2.1 Antecedentes	X
2.2 El virus SARS COV2	X
2.3 Epidemiología	XI
2.4 Fisiopatología	XII
2.4.1 Fisiopatología cardiovascular	XII
2.5 Cuadro clínico	XV
2.6 Diagnóstico	XVI
2.7 Hallazgos bioquímicos	XVI
2.7.1 Utilidad del dímero d en la infección por SARS COV2	XVI
2.7.2 Estudios previos sobre capacidad del dímero d para predicción de mortalidad por infección por SARS COV 2.	XVIII
3.- Planteamiento del problema	XXI
4.- Justificación	XXII
5.-Hipótesis	XXIII
4.1 Hipótesis nula	XXIII
4.2 Hipótesis alterna	XXIII
6.- Objetivos	XXIV
6.1 Objetivo general	XXIV
6.2 Objetivos específicos	XXIV
7.- Diseño metodológico (material y métodos)	XXV
7.1 Tipo de estudio	XXV
7.2 Universo	XXV
7.3 Muestra	XXV
7.4 Variables de operalización	XXVI
7.5 Criterios de inclusión	XXVIII
7.6 Criterios de no inclusión	XXVIII
7.7 Criterios de eliminación	XXVIII
7.8 Metodología	XXVIII
7.9 Análisis estadístico	XXIX
7.10 Consideraciones éticas	XXIX
8.- Resultados	XXXI
9.- Discusión	XXXVI
10.- Conclusiones	XXVIII
11.- Anexos	XXXIX
12.-Cronograma de actividades	XL
13.- Referencias bibliográficas	XLI



GLOSARIO DE TÉRMINOS

Alvéolo	Es el lugar donde se realiza el intercambio aéreo, es decir el punto final donde llega el oxígeno antes de pasar a la sangre.
Citocinas	Proteína que elaboran ciertas células inmunitarias y no inmunitarias con efecto sobre el sistema inmune para diferenciación celular o migración dirigida, ejerciendo efectos a través de su unión a un receptor.
Coronavirus	Un grupo de virus que incluye muchos tipos diferentes, algunos de los cuales pueden causar enfermedades en humanos.
COVID19	Nombre que otorgó la organización mundial de la salud a la enfermedad causada por el coronavirus, compuesta por CO(coronavirus) VI(virus) D(<i>disease</i> "enfermedad en inglés")19(el año en que empezó).
ECA2	Receptor celular para la enzima convertidora de angiotensina, que es parte de un sistema que regula funciones sobre el sistema cardiovascular y balance de electrolitos corporales.
Escisión	Separación o ruptura de algún tipo de material celular o de la propia célula producida por una acción o alguna estructura.
Fibrinolisis	Disgregación de la fibrina en los coágulos de sangre por acción enzimática.
Interferón	Familia de proteínas sintetizada por varios tipos celulares del sistema inmune como respuesta a una infección patógena, su nombre es recibido por la



	capacidad de interferir con la replicación viral en células hospedadoras.
Mortalidad	Índice de defunciones producidas en un territorio en un periodo determinado
Neumonía	Infección del sistema respiratorio bajo, donde los alvéolos de los enfermos se llenan del agente causante, produciendo líquido inflamatorio o pus.
PRR	Receptor de reconocimiento de patrones, son receptores presentes en las células del sistema inmune que identifican patrones moleculares asociadas a patógenos (PAMP) O patrones moleculares asociados a daño (DAMP)
UCI	Unidad de cuidados intensivos, parte de un hospital o centro de atención médica que proporciona atención a pacientes con problemas de salud potencialmente mortales.
Wuhan	Es la capital de la provincia de Hubei, en China, donde se produjo el primer contagio del coronavirus en humanos y el primer foco de la pandemia que comenzó a finales de 2019.



RESUMEN

En diciembre de 2019 fue detectada una nueva neumonía viral en Wuhan China a causa de un nuevo coronavirus identificado como “síndrome agudo respiratorio severo” (SARS COV2) que ha infectado a más de 555 millones de personas, con más de 6 millones de muertes alrededor del mundo.¹

A diferencia de otros virus que pertenecen a su misma familia tiene una alta capacidad infectante con menor mortalidad, ingresa al cuerpo humano por medio de las vías respiratorias a través de su proteína S que se une a un receptor celular hospedero para iniciar la replicación viral, e invasión de las vías respiratorias inferiores; puede producir complicaciones multisistémicas incluyendo al sistema de coagulación donde obstruye vías sanguíneas importantes que incrementan la mortalidad de los pacientes infectados.

Se realizó este estudio con la finalidad de evaluar si el dímero D medido en las primeras 24 horas de ingreso hospitalario es un predictor pronóstico de mortalidad en pacientes con neumonía moderada a severa con infección por SARS COV2 en el hospital Dr. Gustavo A Rovirosa Pérez. Se realizó un estudio observacional transversal analítico en adultos mayores de 18 años que fueron hospitalizados con diagnóstico de neumonía por SARS COV 2 y que contaban con medición de dímero D al ingreso hospitalario, de Julio de 2020 a Julio de 2021. Se evaluaron los niveles de dímero D y se dio seguimiento hasta el tipo de desenlace (egresos vivos o muertos) de un total de 251 pacientes. Se encontró que los niveles de dímero D fueron más elevados en el grupo de egresados muertos (66% $p=0.0001$), concluyendo que entre mas elevado fue el nivel de dímero D, aumentó la probabilidad de muerte independientemente de las comorbilidades y la utilidad de la medición al ingreso hospitalario.



ABSTRACT:

In December 2019, a new viral pneumonia was detected in Wuhan China due to a new coronavirus identified as "severe acute respiratory syndrome" (SARS COV2) that has infected more than 555 million people, with more than 6 million deaths around of the world.¹

Unlike other viruses that belong to the same family, it has a high infective capacity with lower mortality, it enters to the human body through the respiratory tract because of its spike protein that binds to a host cell receptor to initiate viral replication and invasion of the lower respiratory tract; it can produce multisystemic complications including the coagulation system where it obstructs important blood pathways that increase the mortality of infected patients.

This study was carried out with the purpose of evaluating whether the D-dimer measured in the first 24 hours of hospital admission is a prognostic predictor of mortality in patients with moderate to severe pneumonia with SARS COV2 infection at the Dr. Gustavo A Rovirosa Pérez hospital. An analytical cross-sectional observational study was carried out in adults over 18 years of age who were hospitalized with a diagnosis of SARS COV 2 pneumonia and who had D-dimer measurement at hospital admission, from July 2020 to July 2021. The levels of D-dimer and follow-up was given until the type of outcome (discharges, alive or dead) of a total of 251 patients. It was found that D-dimer levels were higher in the group of dead discharged patients (66% $p=0.0001$), concluding that the higher levels of D-dimer, the higher probability of death, regardless of comorbidities and the utility of measurement at hospital admission.



1.- INTRODUCCIÓN

La infección por COVID19, término empleado por la organización mundial de la salud (OMS) para llamar a la enfermedad producida por el virus SARS COV2, se ha convertido en un problema de salud pública por la alta capacidad de contagio desde las etapas más tempranas de infección, tiene un periodo de incubación de 2 a 14 días, desarrollando síntomas leves como fiebre, tos, dificultad para respirar, pérdida del olfato y gusto, los más graves desarrollan síndrome de distrés respiratorio agudo (SDRA), a causa de fallo multiorgánico, mientras que otro grupo de pacientes permanecen asintomáticos.²

Se han implementado muchas medidas para el diagnóstico temprano de la enfermedad, sin embargo, con el desarrollo de nuevas cepas que compiten contra las vacunas circulantes, identificar pacientes graves desde etapas tempranas de la enfermedad con la finalidad de pronosticar el desenlace es fundamental para establecer un tratamiento efectivo contra el SARS COV2.



2.-MARCO TEÓRICO

2.1 ANTECEDENTES

El agente etiológico causante del SARS COV2 es un virus perteneciente a la familia de los coronavirus, estos son virus de ácido ribonucleico (ARN) grandes, envueltos y con una hebra única.³ Dentro de la subfamilia de los coronavirus, están divididos en 4 géneros: alfa (α), beta (β), gama (γ) y delta (δ); los α y β infectan al ser humano de estos habían sido descritos 7 tipos de coronavirus con capacidad de infectar a los humanos que son: 229-E y NL63 virus de tipo alfa y OC-43, HKU1, MERS-COV, SARS-COV y SARS COV2 que son coronavirus tipo beta, siendo este último miembro el recién descubierto.⁴

En los años 2002 a 2003 en Foshan, China se produjo una enfermedad grave originada por el virus SARS COV, siendo el primer coronavirus capaz de producir una propagación a mayor escala. Posteriormente en 2012 en la península arábiga se produce un segundo evento esta vez causado por MERS COV.⁵

El virus SARS COV2 es el tercer coronavirus que ha producido una enfermedad grave en humanos, que tiene al murciélago como hospedador natural del virus, y podría tener otros hospederos intermediarios para lograr infectar a los humanos.⁶

2.2 EL VIRUS SARS COV2

Pertenece a la familia de los coronavirus del género Beta que contiene ARN encapsulado, del subgénero sarbecovirus, subfamilia orthocoronavirinae.⁷

Tiene un diámetro de 60 a 140 nm y lo distingue la presencia de picos que tienen una longitud de 9 a 12 nm que dan a los viriones apariencia de una corona solar.⁸



Su reservorio natural son los murciélagos, sin embargo se cree que los humanos fueron infectados a través de un huésped intermediario como el pangolín, siendo evidente la capacidad de adaptación de los coronavirus. ⁸ En el humano el receptor huésped para la entrada del virus es el receptor para la enzima convertidora de angiotensina 2 (ECA2), y la serina proteasa de transmembrana de tipo II (TMPRSS2).⁹

Comparte 79% de similitud de secuencia con el SARS COV, su genoma codifica un conjunto de proteínas estructurales (proteína de membrana, proteína de nucleocápsida, proteína de envoltura y glicoproteína de pico o espiga), proteínas no estructurales (componentes de la replicación y transcripción viral) y proteínas accesorias.¹⁰

2.3 EPIDEMIOLOGÍA

En Febrero de 2020 la OMS reportó los casos de infección por SARS COV2 en el departamento de salud pública de China, donde 5 % presentaron manifestaciones de gravedad (insuficiencia respiratoria, choque séptico y/o disfunción orgánica múltiple) y 14 % presentaron manifestaciones pulmonares graves con necesidad de ventilación mecánica en una unidad de cuidados intensivos (UCI) y el 81% fueron casos leves.¹¹

Al parecer todas las edades de la población resultan susceptibles a la infección por SARS COV2, con una edad media de 50 años. Sin embargo las manifestaciones clínicas difieren con la edad. En general los hombres mayores de 60 años con comorbilidades tienen más probabilidades de desarrollar una enfermedad respiratoria grave que requiera hospitalización o incluso de muerte, mientras que los jóvenes y niños solo tienen enfermedades leves o asintomáticos.¹² De manera particular no hay mayor riesgo hacia mujeres embarazadas, solo de manera aislada hubo evidencia de transmisión transplacentaria del SARS COV2 a un recién nacido.¹³



La alta transmisibilidad del SARS-CoV-2 puede atribuirse a las características virológicas únicas del SARS-CoV-2. La transmisión del SARS COV2 se produjo principalmente después del inicio de la enfermedad y alcanzó su punto máximo después de la gravedad de la enfermedad, sin embargo, la carga viral del SARS-CoV-2 en las muestras del tracto respiratorio superior ya era más alta durante la primera semana de síntomas y, por lo tanto, el riesgo de desprendimiento del virus faríngeo es muy alto al comienzo de la infección, convirtiendo al periodo durante la enfermedad leve o el periodo asintomático, cuando hay mayor riesgo de transmisión. Siendo postulado que las infecciones no documentadas pueden representar el 79 % de los casos documentados debido a la alta transmisibilidad del virus durante la enfermedad leve o el período asintomáticos. Alrededor de abril de 2020 se alcanzó el millón de contagios, alcanzando una tasa de letalidad en 204 países de 5.2 %, a diferencia de SARS COV que tuvo una tasa de letalidad de 9.6% y el MERS COV de 34%, confirmando la menor letalidad de SARS COV2, pero con mayor capacidad de transmisión.¹⁴

Las comorbilidades más comunes en pacientes hospitalizados con la infección incluyen hipertensión (48-57%), diabetes (17-34%), enfermedad renal crónica (3-13%), neoplasias malignas(6-8%) y enfermedad hepática crónica¹⁵

2.4 FISIOPATOLOGÍA

Las primeras células atacadas por el SARS COV 2 durante la infección natural en los seres humanos es probable que sean células multiciliadas en la naofaringe o tráquea, o células sustentaculares de la mucosa olfativa nasal.¹⁶

La entrada del virus a la célula huésped es iniciada mediante la interacción de proteínas del virus con receptores celulares. La proteína de pico o espiga (S) tiene 2 subunidades (S1 y S2), de manera inicial la subunidad S1 se une al receptor de ECA2 9, después de la exitosa unión de la proteína S al receptor , esta es procesada



por la TMPRSS2, que produce una escisión en 2 diferentes posiciones del dominio S2 activando este dominio que activa la fusión entre las bicapas lipídicas del huésped y virales exponiendo el ARN viral a la célula huésped.¹⁷

Una vez dentro de la célula inicia la transcripción del ARN de 1 sola cadena de sentido positivo, algunas de estas proteínas replicadas provenientes de la membrana de retículo endoplásmico crean intermediarios de replicación de ARN de doble cadena (dsARN), capaces de activar vías de detección inmunes innatas intracitoplasmáticas a través de receptores de reconocimiento de patrones citoplasmáticos (PRR).¹⁸.

El principal PRR citoplasmático capaz de detectar el SARS COV2 es MDA5 20, que reconoce dsARN e inicia una cascada de señalización para promover la transcripción de interferones tipo I y III.¹⁹ estas junto a las quimiocinas también producidas por las células epiteliales e inmunes locales (neutrófilos, macrófagos etc), como respuesta a esta detección por medio de receptores endosomales (TLR) o por efector parácrinos de los interferones.²⁰ La producción de citocinas promueve las respuestas adaptativas de células B y T que ayudan a la eliminación de virus, sin embargo en caso de incrementar la propagación por fallo de la respuesta inmune inicial, se infecta el alvéolo causando inflamación y limitando el intercambio de gases, se ha demostrado que los neumocitos tipo 2 son los mas afectados comprometiendo el líquido surfactante reduciendo la tensión superficial durante la respiración.¹⁷

2.4.1 FISIOPATOLOGÍA CARDIOVASCULAR

El daño a las estructuras celulares pulmonares conduce a muerte o lesión de neumocitos que desencadena un desequilibrio entre la activación de la coagulación y la inhibición de la fibrinólisis, proceso evidenciado en la fase exudativa del SDRA.²¹ Como respuesta a esta lesión se producen exudados con abundante fibrina que además de limitar el intercambio gaseoso, es factor inicial de la formación de



trombos de fibrina en pequeños vasos arteriales, proceso visto en autopsias de casos graves de infección por SARS COV2. Como resultado es evidente encontrar niveles elevados de dímero D, acumulados por la fibrinólisis. Se presenta recuento bajo de plaquetas existiendo un estado protrombótico durante la enfermedad.²²

De manera normal el factor tisular se encuentra dentro de las células endoteliales o en los tejidos, de acuerdo con la evidencia, durante la infección por SARS COV2, diversos estímulos conducen a la muerte de células endoteliales, exponiendo el factor tisular que activa la coagulación.²³

Las células inmunitarias atraídas por las citocinas y quimiocinas activan este sistema, los monocitos luego de la activación de PRRs presentan factor tisular en su superficie. Los neutrófilos activan directamente a factor XII a través de las trampas extracelulares de neutrófilos (NETs), que se encuentran cubiertas de factor tisular, impulsando el sistema de la coagulación.²⁴

Existe evidencia que a través del sistema del complemento por medio de la vía de la lecitina se produce un aumento de C5a, proteína de escisión capaz de expresar el factor tisular de los neutrófilos, a su vez el complemento puede inducir CD-16 en células T, promoviendo el daño celular endotelial microvascular y liberación de diversas quimiocinas como la interleucina IL-6 que promueve la coagulación a través de la transcripción de factores de la coagulación en el hígado y de factor tisular en el endotelio.¹⁷



2.5 CUADRO CLÍNICO

Son comunes síntomas como fiebre (90%), tos seca (60-86%), disnea (53-80%), fatiga (38%), náuseas/vómitos o diarrea (15-39%), mialgia 15-44%, anosmia o ageusia (3%).²⁵

Los síntomas graves representan un 5-7 % de los pacientes infectados, alrededor del 20 % requieren de UCI (de estos más del 90% usan algún tipo de ventilación mecánica invasiva) y más del 75 % requieren oxígeno suplementario.²⁶

De acuerdo a la gravedad se clasifica:

-Infección asintomática.

Individuos que dan un resultado positivo para el virus SARS COV2, usando una prueba virológica por antígeno o por amplificación de ácido nucleico.

-Enfermedad leve:

Personas que tienen diversos signos y síntomas de infección por SARS COV2 (fiebre, tos, dolor faríngeo, astenia, adinamia, náusea, anosmia, disgeusia etc.) pero no presentan dificultad para respirar ni anomalías por imagen.

-Enfermedad moderada:

Individuos que muestran evidencia de enfermedad de las vías respiratorias inferiores durante la evaluación clínica o por imagen, y que tiene una saturación de oxígeno (SO₂ %) \geq 94% al aire ambiente.

-Enfermedad grave:

Personas que presentan SO₂ % < 94% al aire ambiente, una relación entre la presión parcial arterial de oxígeno y la fracción de oxígeno inspirado (PaO₂/FiO₂) < 300 mmhg, frecuencia respiratoria > 20 respiraciones/minuto o > 50% de infiltrados pulmonares a través de un estudio de imagen.



-Enfermedad crítica:

Personas que presentan insuficiencia respiratoria, shock séptico y/o disfunción multiorgánica.²⁷

2.6 DIAGNÓSTICO

De acuerdo a las últimas recomendaciones de las guías Infectious Disease Society of America (IDSA), donde se evaluaron la precisión de las pruebas serológicas en comparación con la reacción en cadena de la polimerasa de transcripción inversa del SARS COV2 (RT-PCR), se concluye que los anticuerpos utilizados en pruebas serológicas carecen de una sensibilidad adecuada para descartar la infección durante las primeras 2 semanas, otorgando más peso a la RT-PCR.²⁸

2.7 HALLAZGOS BIOQUÍMICOS

Existen diversos exámenes utilizados en pacientes hospitalizados, donde los más frecuentes son linfopenia, niveles elevados de proteína c reactiva, dímero D, lactato deshidrogenasa, alteración de los tiempos de coagulación, niveles elevados de interleucina-6, diversas enzimas hepáticas y procalcitonina.²⁹

2.7.1 UTILIDAD DEL DÍMERO D EN LA INFECCIÓN POR SARS COV2

En condiciones normales, cuando existe daño en la pared vascular se inician eventos necesarios para formar un tapón plaquetario mediante la adhesión y agregación plaquetaria. Luego, se forma una malla que se incorpora al tapón plaquetario que da lugar a la generación de un coágulo. Este termina eliminándose gracias al proceso fibrinolítico.

La infección por SARS COV2 es capaz de mantener un estado de hipercoagulabilidad que conduce a niveles elevados de factores de coagulación procoagulantes junto con la alteración de la homeostasis endotelial.³⁰



Desde las primeras muertes de infección por SARS COV2 en 2020 se realizaron autopsias, donde llamó la atención que además del daño alveolar difuso la mayoría tenían trombos y fibrina, los hallazgos histológicos se observaron trombos de fibrina en pequeños vasos arteriales hasta en un 87% de los casos, coincidiendo con altos niveles de dímero D.³¹

Cuando existe infección por SARS COV2, se produce la respuesta protrombótica que intenta prevenir el daño alveolar difuso y evitar el escape del agente infeccioso a la circulación. Además, se postula que existe activación excesiva del sistema inmune innato causando una tormenta de citocinas que ocasionan daño en el sistema microvascular y activan el sistema de coagulación. Por lo tanto, los pacientes con infección grave presentan una respuesta inflamatoria excesiva presentando niveles altos del dímero D y ferritina.³²

El antígeno dímero D es un marcador único de la degradación de fibrina que se forma por la acción secuencial de 3 enzimas: trombina, factor XIIIa y plasmina.

En primer lugar, la trombina escinde el fibrinógeno produciendo monómeros de fibrina, que se polimerizan y sirven como molde para la formación del factor XIIIa y la plasmina.

En segundo lugar, la trombina activa el factor XIII plasmático unido a polímeros de fibrina para producir la transglutaminasa que activa el factor XIIIa. El factor XIIIa cataliza la formación de enlaces covalentes entre dominios D en la fibrina polimerizada.

Finalmente, la plasmina degrada la fibrina entrecruzada para liberar los productos de degradación de la fibrina y exponer el antígeno del dímero D.



El antígeno del dímero D puede existir en los productos de degradación de la fibrina derivados de la fibrina soluble antes de su incorporación en un gel de fibrina, o después de que el coágulo de fibrina haya sido degradado por la plasmina.

El mecanismo principal del aumento de dímero D se produce por la respuesta inmune hiperactivada y una tormenta de citocinas que originan daño endotelial vascular, activa el sistema de coagulación e inhibe los sistemas fibrinolítico y anticoagulante, por ello, este incremento puede ser signo de trombosis venosa profunda, embolia pulmonar o coagulación intravascular diseminada.³

Los valores normales de dímero D se consideran inferior a 0,50 $\mu\text{g/ml}$. Asimismo, los niveles bajos de dímero D son detectables en individuos sanos, ya que pequeñas cantidades de fibrinógeno se convierten fisiológicamente en fibrina.³³

2.7.2 ESTUDIOS PREVIOS SOBRE CAPACIDAD DEL DÍMERO D PARA PREDICCIÓN DE MORTALIDAD POR INFECCIÓN POR SARS COV 2.

La mortalidad entre los pacientes con SARS COV 2 en estado crítico es alta, siendo necesario estudiar si el dímero D tiene la capacidad de ser predictor de la mortalidad por SARS COV2, ya que participa en el proceso trombotico que forma parte del proceso fisiopatológico en pacientes con infección por SARS COV2.

Existen diversos estudios que han evaluado esta asociación, en el trabajo de Guan y colaboradores³⁴ quienes analizaron 1099 pacientes con infección por SARS COV2 encontraron que aquellos que tuvieron algún evento de ingreso a UCI, uso de ventilación mecánica o muerte, tuvieron niveles más altos de dímero D ($> 0.5 \text{ mg/L}$) en 65 de 109 casos graves (59.6% vs 34.2% de los casos no graves).



Chen y colaboradores evaluaron a 799 pacientes infectados por SARS COV2, analizaron las características de 274 pacientes curados y 13 fallecidos, dentro de sus resultados los niveles de dímero D fueron más altos en los fallecidos que en los sobrevivientes (4.6 $\mu\text{g/ml}$ vs 0.6 $\mu\text{g/ml}$).³⁵

Huang y colaboradores describieron a 94 pacientes con infección por SARS COV2 donde el grupo infectado tuvo niveles de dímero D más alto frente al grupo control que comparó (10.36 \pm 25 mg/L vs 0.26 \pm 0.1 mg/L), los niveles de dímero D parecían aumentar con la gravedad de la enfermedad, pues los más graves tenían niveles de 19.1 \pm 35 mg/L, con una diferencia estadísticamente significativa entre la enfermedad leve y la grave ($p < 0.005$).²⁵

El estudio de Tang y colaboradores mostró que, en 183 pacientes estudiados con la infección, hubo 21 muertos, al ingreso los niveles medios de dímero D en los no sobrevivientes fueron significativamente más altos en comparación con los sobrevivientes y la población total (2.12 $\mu\text{g/ml}$ – rango 0.77-5.27 $\mu\text{g/ml}$ frente a 0.66).³⁶

Por su parte Wang y colaboradores describen 138 pacientes con infección por SARS COV2, 36 ingresados en UCI que tuvieron niveles más altos de dímero D en comparación con pacientes en sala de hospital (414 mg/L vs 166 mg/L).³⁷

En el trabajo de Wu y colaboradores, de 201 pacientes 41.8 % cursaron con SDRA, y de este grupo 52.4 % fallecieron; en la evaluación aquellos con SDRA tenían niveles más altos de dímero D en comparación con los que no tenían SDRA (diferencia entre ambos grupos de 0.52 $\mu\text{g/ml}$), y de los que murieron por SDRA, sus niveles de dímero D eran aún más altos que aquellos con SDRA que sobrevivieron (diferencia de 2.10 $\mu\text{g/ml}$ IC del 95% 0.89-2.27 $\mu\text{g/ml}$; $p < 0.001$), analizando con bivariada de Cox para factores de riesgo, se determinó que el dímero D tuvo



asociación significativa con el SDRA y la progresión de SDRA a muerte con RR de 1.03 IC 95% 1.01-1.04; $p < 0.002$).³⁸

Se ha encontrado una asociación significativa de niveles elevados de dímero D con diabetes mellitus y edad avanzada, Zhang y colaboradores evaluaron los niveles de dímero D al ingreso para predecir la mortalidad hospitalaria en pacientes con Covid-19, recopilaron los niveles de dímero D en los eventos de admisión y muerte incluyendo a 343 pacientes del total 37.6% (129/343) pacientes eran mayores de 65 años y el 50.3% (174/343) mujeres. Se encontró que el valor de corte óptimo del dímero D para predecir la mortalidad hospitalaria fue de 2.0 ug/ml con una sensibilidad del 92.3% y una especificidad del 83,3%.³⁹

Finalmente, en un estudio de casos y controles de Yao y colaboradores, estudiaron al dímero D como biomarcador de gravedad y mortalidad en pacientes con SARS COV2. Para esto se incluyeron a 248 pacientes, edad media $63,0 \pm 13.4$ años, con un rango de 27 a 88 años, casi un tercio de los pacientes presentaba comorbilidades, siendo la hipertensión la más frecuente (31.5%), seguida de la diabetes mellitus (17.7%) También se observó una elevación del dímero D (≥ 0.50 mg/L) en el 74.6% (185/248) de los pacientes. Los niveles de dímero D aumentaron significativamente con el aumento de la gravedad de la infección según lo determinado por la estadificación clínica, la tasa de mortalidad hospitalaria fue del 6.9%. La mediana del nivel de dímero D 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]. 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). Se concluyó que, los niveles de dímero D se correlacionan con la gravedad de la enfermedad y son un marcador pronóstico confiable de mortalidad hospitalaria en pacientes ingresados por infección por SARS COV2.⁴⁰



3.-PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA:

El número de infecciones por SARS COV2 a nivel mundial alcanzan más de 615 millones de personas, con cifras de mortalidad de más de 6 millones. En México de 7 millones de infectados, las cifras de mortalidad alcanzan más de 330 mil decesos, con altas tasas de letalidad y mortalidad al inicio de la pandemia, misma que aumenta con el fenotipo de COVID severo.

La valoración inicial clínica acompañada de disponibilidad a estudios paraclínicos útiles y accesibles, podrían predecir el pronóstico de un paciente desde las primeras horas de atención hospitalaria.

La cuantificación sérica del dímero D es uno de tantos parámetros que ha sido utilizado desde inicios de la pandemia, para detectar procesos trombóticos en fases iniciales y en algunos casos se ha asociado a mal pronóstico cuando se encuentra por encima de 4 veces su valor normal; al estar relacionado con la fisiopatología de la infección por SARS COV2, es importante determinar si este parámetro puede predecir de manera significativa el pronóstico de pacientes con infección por SARS COV2 en las primeras horas de atención en el Hospital de Alta Especialidad Dr. Gustavo A. Rovirosa Pérez. Por lo anterior nos planteamos la siguiente pregunta de investigación: ¿Los niveles séricos de dímero D tomados en las primeras horas de ingreso, son un buen predictor de mortalidad en pacientes con neumonía moderada a severa por infección por SARS COV2 en el Hospital Dr. Gustavo A Rovirosa Pérez?



4.-JUSTIFICACIÓN.

Existen múltiples criterios pronósticos de severidad en la infección por SARS COV2, que van desde datos clínicos, radiológicos, tomográficos y serológicos; en el hospital Dr. Gustavo A Rovirosa Pérez, durante la pandemia se atendieron casos con todos los fenotipos de COVID-19, por lo que identificar un marcador pronóstico que identifique de manera más precisa la gravedad y riesgo de mayor mortalidad en la población que es atendida en nuestro hospital. La persistencia de la pandemia como enfermedad endémica, hace todavía más importante determinar los predictores de riesgo más importantes para esta enfermedad. No contamos con estudios previos en nuestra población que determine parámetros predictores de severidad o mortalidad.

El presente estudio permitirá conocer si la medición del dímero D en el ingreso hospitalario es un buen marcador pronóstico de mortalidad en pacientes con infección por SARS COV 2.



5.- HIPOTESIS

4.1 HIPOTESIS NULA: Los niveles séricos de dímero D tomados en las primeras horas de ingreso, no predicen mortalidad en pacientes con neumonía moderada a severa por infección por SARS COV2 en el hospital “Dr. Gustavo A Rovirosa Pérez”

4.2 HIPOTESIS ALTERNA: Los niveles séricos de dímero D tomados en las primeras horas de ingreso, son un buen predictor de mortalidad en pacientes con neumonía moderada a severa por infección por SARS COV2 en el hospital “Dr. Gustavo A Rovirosa Pérez”

Universidad Juárez Autónoma de Tabasco.
México.



6.-OBJETIVOS

6.1 OBJETIVO GENERAL

Evaluar si el dímero D medido en las primeras 24 horas de ingreso a urgencias/hospital, es un predictor pronóstico de mortalidad con neumonía moderada a severa secundario a infección por SARS COV2 en el hospital Dr. Gustavo A Rovirosa Pérez.

6.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

1. Analizar las características clínicas y demográficas de acuerdo con el sexo, en pacientes hospitalizados por neumonía por SARS COV2.
2. Determinar las concentraciones séricas de dímero D y otros parámetros bioquímicos en la población estudiada.
3. Identificar características clínicas y demográficas con mortalidad en pacientes con SARS COV2.
4. Evaluar los niveles de dímero D y otras variables predictoras con la mortalidad en pacientes con neumonía por SARS COV2.



7.-DISEÑO METODOLÓGICO (MATERIAL Y MÉTODOS)

7.1 TIPO DE DISEÑO DE ESTUDIO

Se realizó un estudio observacional, transversal y analítico.

7.2 UNIVERSO

Pacientes adultos mayores de 18 años que fueron hospitalizados con diagnóstico de neumonía por SARS COV2 en el hospital Dr. Gustavo A Rovirosa Pérez en el periodo de Julio de 2020 a Julio de 2021.

7.3 MUESTRA

Se realizó un muestreo probabilístico no incidental, para el cálculo se utilizó la fórmula de estimación de proporciones para población finita tomando en cuenta los resultados del estudio realizado por Yao y sus colaboradores⁴⁰ mediante la siguiente fórmula:

$$n = \frac{N * Z_{\alpha}^2 * p * q}{e^2 * (N - 1) + Z_{\alpha}^2 * p * q}$$

n= tamaño de muestra buscado

N=tamaño de la muestra (251 pacientes)

Z=Parámetro estadístico que depende del nivel de confianza que para el 95% corresponde a un Z alfa de 1.96

P=Probabilidad de que ocurra el evento (50%)

Q=probabilidad de que no ocurra el evento (1-P)

E=error de estimación máximo aceptado del 3% (0.003)

Se obtiene una n=250 pacientes.



7.4 VARIABLES (OPERALIZACIÓN)

Variables dependientes: Mortalidad

Variables Independiente: Dímero D

Variables de intervención: Edad, Sexo, Comorbilidades, días de estancia hospitalaria, saturación de O₂ al ingreso, ventilación mecánica.

Variable	Definición conceptual	Definición operacional	Unidad de Medida
Edad	Tiempo en años que ha transcurrido desde el nacimiento hasta la inclusión del estudio	Misma	Cuantitativa continua
Sexo	Diferencia física y de características sexuales constitutivas que distinguen al hombre de la mujer y permiten denominar al individuo como masculino o femenino	Misma	Cualitativa nominal
Comorbilidades	Presencia de enfermedades adicionales a la infección por SARS COV2 en los pacientes	Misma	Cualitativa nominal
Saturación de oxígeno	Porcentaje de hemoglobina saturada con oxígeno medido mediante oximetría de pulso	Misma	Cuantitativa nominal
Dímero D	Concentración de dímero D en suero: este marcador es el producto final de la degradación de fibrina que funciona como indicador serológico de la activación de la coagulación y del sistema fibrinolítico	Misma	Cuantitativa continua
Mortalidad	Fallecimiento del paciente a consecuencia de la infección por SARS COV2	Misma	Cualitativa nominal



Días de estancia hospitalaria	Número de días que permanecen internado un paciente en el hospital	Misma	Cuantitativa nominal
Ventilación mecánica	Procedimiento de respiración artificial que emplea un aparato para suplir o colaborar con la función respiratoria de una persona.	Misma	Cualitativa nominal

Universidad Juárez Autónoma de Tabasco.
México.



7.5 CRITERIOS DE INCLUSIÓN:

- Paciente de ambos sexos mayores de 18 años, hospitalizados por presentar infección por SARS COV2 en el hospital Dr. Gustavo A. Rovirosa Pérez en el periodo Julio de 2020 a Julio de 2021.
- Pacientes con determinación de dímero D a su ingreso o en las primeras 24 horas.
- Paciente con expediente clínico completo

7.6 CRITERIOS DE NO INCLUSIÓN

- Expedientes de intubación por causas externas a neumonía por SARS COV2 con PCR para SARS-COV2 positiva.
- Expedientes con información incompleta

7.7 CRITERIOS DE ELIMINACIÓN

- Pacientes fallecidos en las primeras horas de ingreso hospitalario a quienes no se realizó medición de dímero D en sangre.

7.8 METODOLOGÍA

En todos los pacientes que cumplieron los criterios de inclusión se revisaron los expedientes clínicos para recolectar variables y su evolución hospitalaria. Se registró la severidad o gravedad y el motivo de alta, mejoría o defunción. Se utilizó hoja de recolección de datos y se capturaron en base de datos de Excel. Se realizó la captura de datos mediante programa “paquete estadístico para las ciencias sociales” (SPSS) por sus siglas en inglés, en versión para Macintosh; y presentación de los datos en formato Word de la paquetería de Office.



7.9 ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se realizó estadística descriptiva con medias y desviación estándar para variables cuantitativas o medianas y valores mínimo y máximo según su distribución; y valores absolutos y porcentajes para variables cualitativas. Se realizó estadística inferencial comparando grupos de acuerdo a sexo y mortalidad con prueba de chi cuadrada para variables categóricas, para el análisis de variables numéricas y determinación de normalidad se realizó fórmula Kolmogorov – Smirnov, curtosis y asimetría, para comparar variables cuantitativas entre 2 grupos se utilizó prueba T de Student para variables con distribución normal ó U de Mann Whitney para el análisis de pruebas no paramétricas, presentando los resultados mediante gráficos y tablas. Las variables significativas en el análisis bivariado de mortalidad fueron introducidos a un modelo de regresión logística para determinar el efecto independiente de riesgo. Se incluyeron intervalos de confianza al 95%. Se consideró un valor de p menor a 0.05 como significativo. El análisis estadístico se realizó con paquete SPSS versión 22.

7.10.- CONSIDERACIONES ÉTICAS

La investigación encabezada por el Licenciado en Medicina Pedro Raymundo May Hernández, con la asesoría del Médico Especialista en Medicina Interna Francisco Olán; ambos profesionales en el campo de la salud que ostentan títulos legalmente expedidos y registrados por las autoridades educativas competentes, cumpliendo lo estipulado en la Ley General de Salud, según sus últimas reformas (DOF-30-12-2009), en el Título Cuarto “Recursos Humanos para los Servicios de Salud”, Capítulo I “Profesionales, Técnicos y Auxiliares”, Artículo 79; y del Título Quinto “Investigación para la Salud”, Capítulo Único, Artículo 100.

De acuerdo con la Ley General de Salud (últimas reformas DOF-30-06-2011), Título Quinto “Investigación para la Salud”, Capítulo Único, Artículo 100, que establece las



bases para la investigación en seres humanos, en concordancia con lo estipulado en el Código de Núremberg y la Declaración de Helsinki, la información recopilada no atenta contra su integridad física o moral, ya que parte de esta fue registrada de manera anónima, para garantizar la preservación de la identidad de los participantes para los procedimientos, tales como escritura, captura de datos, cálculo del tamaño de la muestra y análisis estadístico. Considerada de bajo riesgo porque para su análisis se procedimientos comunes dentro de la práctica médica como toma de estudios de laboratorio o examen físico.

Se utilizarán los programas incluidos en la suite de productividad de Microsoft Office 360, Word y Excel, software Macintosh© versión 16.67 y un programa estadístico informático usado en las ciencias sociales y aplicadas, SPSS© versión 22.0, los tres con licencia de uso particular. La información recolectada fue sistematizada y analizada de forma no nominal, para garantizar la preservación del anonimato de los participantes. El presente trabajo de investigación no presenta conflictos de intereses económicos, personales ni institucionales.



8.-RESULTADOS

De una muestra total de 311 pacientes, fueron excluidos 60 pacientes por no cumplir con los todos los criterios de inclusión, y finalmente se evaluaron 251 pacientes con diagnóstico de infección por SARS COV2 pulmonar confirmado por RT-PCR, con una edad media de 54.24 años (± 16.3), con una mediana de tiempo de estancia hospitalaria de 7 días (1-48), en la tabla 1 están los datos clínicos de los pacientes, que reflejan por grupos el predominio de enfermedades crónicas no transmisibles, siendo más frecuentes la diabetes y la hipertensión arterial. En el estudio de subgrupo, el sexo femenino se presentó con más casos de diabetes tipo 2 (55.1%) en comparación con los hombres (36.6%).

Los pacientes con hipertensión arterial sistémica eran la minoría con un 46%, sin embargo, en el subgrupo las mujeres presentaron un mayor porcentaje (55.1% vs 40.5%). Se presentó una menor cantidad de obesos con un 23.5% representando solo a 59 pacientes, 10% de los pacientes tenían enfermedad renal crónica, el 4% algún tipo de cardiopatía, solo el 0.8% (2 pacientes) tenían antecedente de asma
Tabla1. Datos clínicos y descriptivos.

	Femenino n= 98	Masculino n= 153	Todos n= 251	Valor p
Edad	57.35(16.5)	52.24 (16.3)	54.24(16.3)	0.016
Diabetes	54 (55.1%)	56 (36.6%)	110 (43.8%)	0.004
Hipertensión	54 (55.1%)	52 (40.5%)	116 (46.2%)	0.024
Obesidad	32 (32.7%)	27 (17.6%)	59 (23.5%)	0.006
ERC	12 (12.2%)	13 (8.5%)	25 (9.9%)	0.333
Cardiopatías	5 (5.1%)	5 (3.3%)	10 (3.9%)	0.565
Asma	1 (1.0)	1(0.7%)	2 (0.7%)	0.750
Ventilación mecánica	47 (48%)	72 (47%)	119 (47%)	0.889

La edad se muestra en medias y desviación estándar. ERC = Enfermedad renal crónica. Se utilizó prueba de chi cuadrada para comparar grupos. Un valor de p menor 0.05 fue considerado significativo.



Tabla 2. Variables bioquímicas de los pacientes.

Variable (Unidad de medición)	Mujeres Mediana (Valor mínimo-valor máximo)	Hombres Mediana (Valor mínimo-valor máximo)	Todos Mediana (Valor mínimo-valor máximo)	Valor de p
Dímero D(ng/ml)	604 (7-10000)	510 (71-10000)	517 (7-10000)	0.49
Procalcitonina(ng/ml)	.00 (0-98)	.00 (0-100)	.00 (0-100)	0.829
Ferritina(ng/ml)	482 (10-7860)	617 (14-1000)	570 (10-7680)	0.004
PCR(mg/dl)	10.5 (0.1-42)	15 (0.2-41)	13 (0.1-42)	0.012
Leucocitos($10^3/\mu\text{l}$)	10 (1-104)	12 (3-292)	11 (1-292)	0.162
Neutrófilos($10^3/\mu\text{l}$)	8.5 (1-96)	10 (1-85)	9 (1-96)	0.151
Linfocitos($10^3/\mu\text{l}$)	1 (0.2-87)	1 (0.2-20)	1 (0.2-87)	0.150
Eosinófilos($10^3/\mu\text{l}$)	0.0 (0.1-0.6)	0.0 (0.1-1.4)	0.0 (0.1-1.4)	0.864
Plaquetas($10^3/\mu\text{l}$)	262 (11-680)	243 (47-760)	248 (11-760)	0.177
TP(segundos)	12 (8-23)	12 (10-20)	12 (8-23)	0.774
TTP(segundos)	29 (18-141)	31 (10-63)	31 (10-141)	0.355
Glucosa(mg/dl)	137 (59-988)	129 (44-656)	130 (44-988)	0.387
BUN(mg/dl)	19 (4-310)	17 (1-331)	18 (1-331)	0.678
Creatinina(mg/dl)	0.7 (0.1-22)	0.9 (0.9-24)	0.8 (0.1-24)	0.012
Urea(mg/dl)	38 (8-323)	38 (12-512)	38 (8-512)	0.744
So2(%)	90 (90-95)	90 (90-95)	90 (90-95)	0.965

Se utilizó prueba U de Mann-Whitney para comparar grupos. ERC= Enfermedad renal crónica, TP = tiempo de protrombina; TTP; tiempo de tromboplastina parcial So2= Saturación de oxígeno. BUN= nitrógeno ureico en sangre.



Se observó que la mediana de los pacientes en los reactantes de fase aguda como proteína C reactiva, procalcitonina, ferritina sérica y dímero D estuvieron por encima del límite superior normal, siendo estadísticamente significativo la ferritina y la proteína c reactiva con p de 0.004 y 0.012 respectivamente.

Se observó una mortalidad hospitalaria de 42% (106/251) en los pacientes con neumonía moderada a severa por SARS COV2. Se analizaron las variables clínicas de acuerdo al tipo de egreso hospitalario (mejoría o defunción), presentado en la tabla 3, donde la diferencia por sexo femenino, presencia de diabetes mellitus, cardiopatía y asma no fueron significativas, sin embargo, fue la presencia de hipertensión, obesidad, enfermedad renal crónica, la necesidad de ventilación mecánica, creatinina elevada y un nivel alto de dímer D (tomando el punto de corte de 500 mg/dl) fueron asociadas con mortalidad. Aunque las mujeres tuvieron mayor prevalencia de enfermedades crónicas no transmisibles comparado con hombres, no tuvieron mayor mortalidad en este análisis.

Tabla 3. Variables predictoras de mortalidad en el análisis bivariado.

	Vivos n= 145	Muerto n= 106	Todos n=251	Valor p
Sexo femenino	54 (37.2%)	44 (41.5%)	98 (39%)	0.494
Diabetes	61 (42.1%)	49 (46.2%)	110 (43.8%)	0.512
Hipertensión	59 (40.7%)	57 (53.8)	116 (46.2%)	0.042
Obesidad	27 (18.6%)	32 (30.2%)	59 (23.5%)	0.033
ERC	8 (5.5%)	17 (16%)	25 (9.9%)	0.006
Cardiopatías	6 (4.1%)	4 (3.8)	10 (3.9%)	0.688
Asma	1 (0.7%)	1 (0.9%)	2 (0.7%)	0.823
Ventilación mecánica	56 (38.6%)	63 (59.4%)	119 (47.4%)	0.001
Dímero D alto	58 (40%)	70 (66%)	128 (50.9%)	<0.0001
Creatinina alta	17 (11.8%)	31 (29.8%)	48 (19.4%)	<0.0001

Se utilizó prueba X^2 para comparar grupos. ERC= Enfermedad renal crónica. Creatinina alta se consideró mayor de 1.5 mg/dl.



Al comparar grupos de acuerdo con el pronóstico durante hospitalización (Ver tabla 3), se observó asociación con fallecimiento a pacientes con hipertensión, obesidad, ERC ($p=0.006$), ventilación mecánica ($p= 0.001$), creatinina elevada y dímero D elevado (p menor de 0.0001). Para discriminar el efecto asociado a cada variable con respecto a mortalidad, se realizó un modelo de regresión logística incluyendo a las variables que mostraron significancia estadística en el análisis bivariado. (Tabla 4.)

Tabla 4. Análisis multivariado para riesgo de mortalidad hospitalaria.

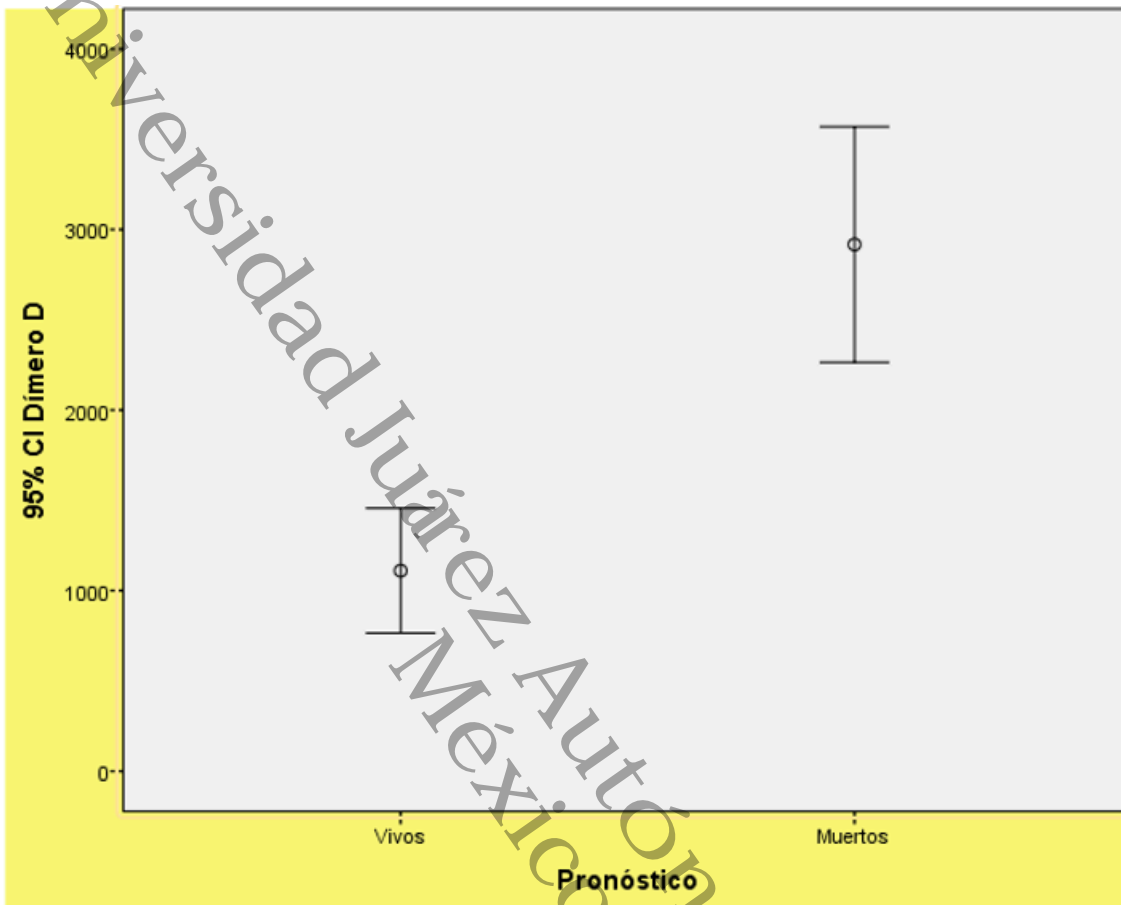
Variable	OR	IC (95%)	Valor de p
Hipertensión	1.0	(0.5-1.9)	0.821
Obesidad	1.6	(0.7-3.3)	0.196
ERC	1.8	(0.6-4.7)	0.222
Ventilación mecánica	2.0	(1.1-3.6)	0.012
Dímero D alto	2.7	(1.5-4.9)	0.001
Creatinina alta	2.0	(0.9-4.1)	0.059

ERC= enfermedad renal crónica. Se realizó análisis de regresión logística en las variables que fueron asociadas a mortalidad en el análisis bivariado. Un valor de p menor de 0.05 fue significativo.

En el análisis multivariado se observa que solo la ventilación mecánica y dímero D al ingreso fueron predictores independientes de mortalidad hospitalaria en los pacientes con neumonía por SARV COV2. Los niveles altos de creatinina mostraron tendencia a ser predictores de mortalidad con un valor de $p= 0.059$. Tanto la obesidad, la hipertensión y la enfermedad renal crónica no se asociaron con riesgo de muerte en esta población estudiada.



Figura 1. Valores de medianas en pacientes acorde al pronóstico.



En la figura 1, se observa las medianas de niveles séricos de dímero D con respecto a la evolución hospitalaria y pronóstico. Los pacientes con dímero D más elevado se relacionaron con mayor riesgo de muerte.



9.-DISCUSIÓN

En el presente estudio se confirma que los niveles séricos de dímero D se asociaron con presencia de mal pronóstico. Con lo anterior, confirmamos que los niveles de dímero D desde el ingreso hospitalario tienen relación con el desenlace del paciente (egreso vivo o muerto), aumentando las probabilidades de mortalidad independientemente de las comorbilidades de los pacientes.

Entre más elevado fue el nivel de dímero D, aumentó la mortalidad ($p < 0.0001$) de manera independiente de las comorbilidades.

En los pacientes del estudio de Yao y colaboradores, la mediana de dímero D se elevó 7 veces en las enfermedades moderadas a críticas, también establecieron que > 2.14 mg/L predijo Sensibilidad 88.2% y especificidad de 71.3%.⁴⁰

Al no contar con una herramienta Gold estándar, aún no se puede determinar estos parámetros con certeza, y se desconoce su rendimiento en neumonías virales. Así mismo, otras variables fueron identificadas que también se relacionan con aumentó en la mortalidad hospitalaria como lo son los pacientes sometidos a ventilación mecánica invasiva.

En los pacientes de Guan y colaboradores asociaron la elevación del dímero D con la necesidad de unidad de cuidados intensivos, a ventilación mecánica y la muerte.³⁴ Yao utilizó 248 pacientes, 43.5 % fueron graves, observando elevación de dímero D en 74.6% de los casos, en nuestro estudio correspondió al 50.6% de los casos.⁴⁰

Los pacientes bajo ventilación mecánica con dímero D > 2000 ug/dl, murieron el 76.4% sin embargo sería importante haber agregado más datos acerca de los pacientes con dímero d < 2000 y ventilación mecánica con el desenlace de los siguientes días, pues por los días de estancia y procedimientos realizados, hay



probabilidad de cambios en el nivel basal del dímero d que le habrían dado más significancia estadística.

El estudio de las comorbilidades fue relevante pues en la muestra, la mayoría no tenían diabetes, hipertensión ni obesidad en el total de los casos, pero su existió diferencia entre grupos (hombre y mujer), sin embargo se asoció que la enfermedad renal crónica ($p=0.006$) y la ventilación mecánica ($p=0.001$) son panoramas que tienen alta probabilidad de defunción en pacientes con infección por SARS COV2 situación que no se aleja de lo reportado en estudios previos, al inicio de la pandemia, se esperaba que los pacientes más complicados serían aquellos con comorbilidades como diabetes o hipertensión arterial sistémica (especialmente en pacientes que usaban inhibidores de sistema renina angiotensina aldosterona), pero de manera contradictoria estos pacientes no son los más afectados por la enfermedad.

Se confirma que la elevación de parámetros bioquímicos (proteína c reactiva, procalcitonina, leucocitos y dímero D son mayores en los pacientes con infección por SARS COV2, y que son factores que prolongan la estancia hospitalaria y aumento en la probabilidad de muerte por la enfermedad. De estos parámetros el estudiado en este trabajo ofrece ventajas al ser fácil de realizar, con costo accesible para hospitales de segundo o tercer nivel de atención.



10.-CONCLUSIONES

Confirmamos que tener niveles elevados de dímero d, tomado de manera intravenosa en las primeras 24 horas de ingreso hospitalario, pueden predecir un peor desenlace clínico y la mortalidad de manera significativa.

Se recomienda tomar niveles de dímero d en las primeras horas de estancia hospitalaria, junto a reactantes de fase aguda pues es esperado encontrarlos elevados en este grupo de pacientes y serán útiles para la adecuada toma de decisiones que concluyan en un mejor tratamiento al paciente.

Es importante reconocer las comorbilidades que pueden desencadenar en mal pronóstico antes del ingreso hospitalario y que la necesidad de la ventilación mecánica aumentan el riesgo de fallecer en pacientes con infección por SARS COV2.



11.-ANEXOS
BASE DE DATOS

Table with multiple columns containing data for various categories, likely related to health or academic records.

BASE DE DATOS PSPP

Archivo Editar Vista Datos Transformar Analizar Gráficos Utilidades Ventanas Ayuda

Table with columns: Variable, Nombre, Tipo, Ancho, Decimal, Etiqueta, Etiquetas de Valor, Valores perdidos, Columnas, Ancladas, Medida, Rol. It lists variables like edad, sexo, egreso, etc.

Vista de Datos Vista de Variables

Archivo Editar Vista Datos Transformar Analizar Gráficos Utilidades Ventanas Ayuda

Table with columns: Caso, edad, sexo, egreso, dimec_d, diabetes, hipertensio, obesidad, etc. It shows a list of cases with their corresponding variable values.

Vista de Datos Vista de Variables



13.-CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

	Mayo 2022	Junio 2022	Julio 2022	Agosto 2022	Septiembre 2022	Octubre 2022	Noviembre 2022	Diciembre 2022
Revisión bibliográfica	X	X						
Elaboración del protocolo			X					
Aprobación del protocolo				X				
Recolección de información					X			
Procesamiento y análisis de los datos						X		
Elaboración de informa técnico final y escritura de tesis							X	X
Divulgación de los resultados								X



14.-REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1 Barouch, D. H. (2022). Covid-19 Vaccines - Immunity, Variants, Boosters. *New England Journal of Medicine*, 387(11), 1011–1020. <https://doi.org/10.1056/NEJMra2206573>
- 2 Guan, W., Ni, Z., Hu, Y., Liang, W., Ou, C., He, J., Liu, L., Shan, H., Lei, C., Hui, D. S. C., Du, B., Li, L., Zeng, G., Yuen, K.-Y., Chen, R., Tang, C., Wang, T., Chen, P., Xiang, J., ... Zhong, N. (2020). Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *New England Journal of Medicine*, 382(18), 1708–1720. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2002032>
- 3 Yin, Y., & Wunderink, R. G. (2018). MERS, SARS and other coronaviruses as causes of pneumonia. *Respirology*, 23(2), 130–137. <https://doi.org/10.1111/resp.13196>
- 4 Qiang, X.-L., Xu, P., Fang, G., Liu, W.-B., & Kou, Z. (2020). Using the spike protein feature to predict infection risk and monitor the evolutionary dynamic of coronavirus. *Infectious Diseases of Poverty*, 9(1), 33. <https://doi.org/10.1186/s40249-020-00649-8>
- 5 Zhong, N., Zheng, B., Li, Y., Poon, L., Xie, Z., Chan, K., Li, P., Tan, S., Chang, Q., Xie, J., Liu, X., Xu, J., Li, D., Yuen, K., Peiris, J., & Guan, Y. (2003). Epidemiology and cause of severe acute respiratory syndrome (SARS) in Guangdong, People's Republic of China, in February, 2003. *The Lancet*, 362(9393), 1353–1358. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(03\)14630-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(03)14630-2)
- 6 Luis, A. D., Hayman, D. T. S., O'Shea, T. J., Cryan, P. M., Gilbert, A. T., Pulliam, J. R. C., Mills, J. N., Timonin, M. E., Willis, C. K. R., Cunningham, A. A., Fooks, A. R., Rupprecht, C. E., Wood, J. L. N., & Webb, C. T. (2013). A comparison of bats and rodents as reservoirs of zoonotic viruses: are bats special? *Proceedings of the Royal Society B: Biological Sciences*, 280(1756), 20122753. <https://doi.org/10.1098/rspb.2012.2753>
- 7 Goldsmith, C. S., Tatti, K. M., Ksiazek, T. G., Rollin, P. E., Comer, J. A., Lee, W. W., Rota, P. A., Bankamp, B., Bellini, W. J., & Zaki, S. R. (2004). Ultrastructural Characterization of SARS Coronavirus. *Emerging Infectious Diseases*, 10(2), 320–326. <https://doi.org/10.3201/eid1002.030913>
- 8 Lam, T. T.-Y., Jia, N., Zhang, Y.-W., Shum, M. H.-H., Jiang, J.-F., Zhu, H.-C., Tong, Y.-G., Shi, Y.-X., Ni, X.-B., Liao, Y.-S., Li, W.-J., Jiang, B.-G., Wei, W., Yuan, T.-T., Zheng, K., Cui, X.-M., Li, J., Pei, G.-Q., Qiang, X., ... Cao, W.-C. (2020). Identifying SARS-CoV-2-related coronaviruses in Malayan pangolins. *Nature*, 583(7815), 282–285. <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2169-0>
- 9 Zou, X., Chen, K., Zou, J., Han, P., Hao, J., & Han, Z. (2020). Single-cell RNA-seq data analysis on the receptor ACE2 expression reveals the potential risk of different human organs vulnerable to 2019-nCoV infection. *Frontiers of Medicine*, 14(2), 185–192. <https://doi.org/10.1007/s11684-020-0754-0>
- 10 Pastian-Soto, G. (2020). Bases Genéticas y Moleculares del COVID-19 (SARS-CoV-2). *Mecanismos de Patogénesis y de Respuesta Inmune. International Journal of Odontostomatology*, 14(3), 331–337. <https://doi.org/10.4067/S0718-381X2020000300331>



- 11 Wu, Z., & McGoogan, J. M. (2020). Characteristics of and Important Lessons From the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China. *JAMA*, 323(13), 1239. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.2648>
- 12 Hu, B., Guo, H., Zhou, P., & Shi, Z.-L. (2021). Characteristics of SARS-CoV-2 and COVID-19. *Nature Reviews Microbiology*, 19(3), 141–154. <https://doi.org/10.1038/s41579-020-00459-7>
- 13 Chen, H., Guo, J., Wang, C., Luo, F., Yu, X., Zhang, W., Li, J., Zhao, D., Xu, D., Gong, Q., Liao, J., Yang, H., Hou, W., & Zhang, Y. (2020). Clinical characteristics and intrauterine vertical transmission potential of COVID-19 infection in nine pregnant women: a retrospective review of medical records. *The Lancet*, 395(10226), 809–815. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30360-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30360-3)
- 14 Richardson, S., Hirsch, J. S., Narasimhan, M., Crawford, J. M., McGinn, T., Davidson, K. W., Barnaby, D. P., Becker, L. B., Chelico, J. D., Cohen, S. L., Cookingham, J., Coppa, K., Diefenbach, M. A., Dominello, A. J., Duer-Hefe, J., Falzon, L., Gitlin, J., Hajizadeh, N., Harvin, T. G., ... Zanos, T. P. (2020). Presenting Characteristics, Comorbidities, and Outcomes Among 5700 Patients Hospitalized With COVID-19 in the New York City Area. *JAMA*, 323(20), 2052. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.6775>
- 15 Docherty, A. B., Harrison, E. M., Green, C. A., Hardwick, H. E., Pius, R., Norman, L., Holden, K. A., Read, J. M., Dondelinger, F., Carson, G., Merson, L., Lee, J., Plotkin, D., Sigfrid, L., Halpin, S., Jackson, C., Gamble, C., Horby, P. W., Nguyen-Van-Tam, J. S., ... Semple, M. G. (2020). Features of 20 133 UK patients in hospital with covid-19 using the ISARIC WHO Clinical Characterisation Protocol: prospective observational cohort study. *BMJ*, m1985. <https://doi.org/10.1136/bmj.m1985>
- 16 Ahn, J. H., Kim, J., Hong, S. P., Choi, S. Y., Yang, M. J., Ju, Y. S., Kim, Y. T., Kim, H. M., Rahman, M. T., Chung, M. K., Hong, S. D., Bae, H., Lee, C.-S., & Koh, G. Y. (2021). Nasal ciliated cells are primary targets for SARS-CoV-2 replication in the early stage of COVID-19. *Journal of Clinical Investigation*, 131(13). <https://doi.org/10.1172/JCI148517>
- 17 Lamers, M. M., & Haagmans, B. L. (2022). SARS-CoV-2 pathogenesis. *Nature Reviews Microbiology*, 20(5), 270–284. <https://doi.org/10.1038/s41579-022-00713-0>
- 18 Knoops, K., Kikkert, M., Worm, S. H. E. van den, Zevenhoven-Dobbe, J. C., van der Meer, Y., Koster, A. J., Mommaas, A. M., & Snijder, E. J. (2008). SARS-Coronavirus Replication Is Supported by a Reticulovesicular Network of Modified Endoplasmic Reticulum. *PLoS Biology*, 6(9), e226. <https://doi.org/10.1371/journal.pbio.0060226>
- 19 Sampaio, N. G., Chauveau, L., Hertzog, J., Bridgeman, A., Fowler, G., Moonen, J. P., Dupont, M., Russell, R. A., Noerenberg, M., & Rehwinkel, J. (2021). The RNA sensor MDA5 detects SARS-CoV-2 infection. *Scientific Reports*, 11(1), 13638. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-92940-3>
- 20 Sariol, A., & Perlman, S. (2021). SARS-CoV-2 takes its Toll. *Nature Immunology*, 22(7), 801–802. <https://doi.org/10.1038/s41590-021-00962-w>



- 21 C. Sebag, S., A. Bastarache, J., & B. Ware, L. (2011). Therapeutic Modulation of Coagulation and Fibrinolysis in Acute Lung Injury and the Acute Respiratory Distress Syndrome. *Current Pharmaceutical Biotechnology*, 12(9), 1481–1496. <https://doi.org/10.2174/138920111798281171>
- 22 Rentsch, C. T., Beckman, J. A., Tomlinson, L., Gellad, W. F., Alcorn, C., Kidwai-Khan, F., Skanderson, M., Brittain, E., King, J. T., Ho, Y.-L., Eden, S., Kundu, S., Lann, M. F., Greevy, R. A., Ho, P. M., Heidenreich, P. A., Jacobson, D. A., Douglas, I. J., Tate, J. P., ... Freiberg, M. S. (2021). Early initiation of prophylactic anticoagulation for prevention of coronavirus disease 2019 mortality in patients admitted to hospital in the United States: cohort study. *BMJ*, n311. <https://doi.org/10.1136/bmj.n311>
- 23 Ouwendijk, W. J. D., Raadsen, M. P., van Kampen, J. J. A., Verdijk, R. M., von der Thusen, J. H., Guo, L., Hoek, R. A. S., van den Akker, J. P. C., Endeman, H., Langerak, T., Molenkamp, R., Gommers, D., Koopmans, M. P. G., van Gorp, E. C. M., Verjans, G. M. G. M., & Haagsma, B. L. (2021). High Levels of Neutrophil Extracellular Traps Persist in the Lower Respiratory Tract of Critically Ill Patients With Coronavirus Disease 2019. *The Journal of Infectious Diseases*, 223(9), 1512–1521. <https://doi.org/10.1093/infdis/jiab050>
- 24 Skendros, P., Mitsios, A., Chrysanthopoulou, A., Mastellos, D. C., Metallidis, S., Rafailidis, P., Ntinopoulou, M., Sertaridou, E., Tsironidou, V., Tsigalou, C., Tektonidou, M., Konstantinidis, T., Papagoras, C., Mitroulis, I., Germanidis, G., Lambris, J. D., & Ritis, K. (2020). Complement and tissue factor-enriched neutrophil extracellular traps are key drivers in COVID-19 immunothrombosis. *Journal of Clinical Investigation*, 130(11), 6151–6157. <https://doi.org/10.1172/JCI141374>
- 25 Huang, C., Wang, Y., Li, X., Ren, L., Zhao, J., Hu, Y., Zhang, L., Fan, G., Xu, J., Gu, X., Cheng, Z., Yu, T., Xia, J., Wei, Y., Wu, W., Xie, X., Yin, W., Li, H., Liu, M., ... Cao, B. (2020). Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *The Lancet*, 395(10223), 497–506. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30183-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30183-5)
- 26 Cronin, J. N., Camporota, L., & Formenti, F. (2022). Mechanical ventilation in COVID-19: A physiological perspective. *Experimental Physiology*, 107(7), 683–693. <https://doi.org/10.1113/EP089400>
- 27 Centers for Disease Control and Prevention. COVID-19 (coronavirus disease): people with certain medical conditions. 2020. Available at: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/need-extra-precautions/people-with-medical-conditions.html>. Accessed November 2022.
- 28 Hanson, K. E., Altayar, O., Caliendo, A. M., Arias, C. A., Englund, J. A., Hayden, M. K., Lee, M. J., Loeb, M., Patel, R., el Alayli, A., Sultan, S., Falck-Ytter, Y., Lavergne, V., Mansour, R., Morgan, R. L., Murad, M. H., Patel, P., Bhimraj, A., & Mustafa, R. A. (2021). The Infectious Diseases Society of America Guidelines on the Diagnosis of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): Antigen Testing. *Clinical Infectious Diseases*. <https://doi.org/10.1093/cid/ciab557>
- 29 Epidemiology Working Group for NCIP Epidemic Response, Chinese Center for Disease Control and Prevention. [The epidemiological characteristics of an



- outbreak of 2019 novel coronavirus diseases (COVID-19) in China]. *Zhonghua Liu Xing Bing Xue Za Zhi*. 2020 Feb 10;41(2):145-151. Chinese. doi: 10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2020.02.003. PMID: 32064853.
- 30 Klok, F. A., Kruip, M. J. H. A., van der Meer, N. J. M., Arbous, M. S., Gommers, D. A. M. P. J., Kant, K. M., Kaptein, F. H. J., van Paassen, J., Stals, M. A. M., Huisman, M. V., & Endeman, H. (2020). Incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19. *Thrombosis Research*, 191, 145–147. <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2020.04.013>
- 31 Carsana L, Sonzogni A, Nasr A, Rossi RS, Pellegrinelli A, Zerbi P, Rech R, Colombo R, Antinori S, Corbellino M, Galli M, Catena E, Tosoni A, Gianatti A, Nebuloni M. Pulmonary post-mortem findings in a series of COVID-19 cases from northern Italy: a two-centre descriptive study. *Lancet Infect Dis*. 2020 Oct;20(10):1135-1140. doi: 10.1016/S1473-3099(20)30434-5.
- 32 Ackermann M, Verleden SE, Kuehnel M, Haverich A, Welte T, Laenger F, Vanstapel A, Werlein C, Stark H, Tzankov A, Li WW, Li VW, Mentzer SJ, Jonigk D. Pulmonary Vascular Endothelialitis, Thrombosis, and Angiogenesis in Covid-19. *N Engl J Med*. 2020 Jul 9;383(2):120-128. doi: 10.1056/NEJMoa2015432
- 33 Adam, S. S., Key, N. S., & Greenberg, C. S. (2009). D-dimer antigen: current concepts and future prospects. *Blood*, 113(13), 2878–2887. <https://doi.org/10.1182/blood-2008-06-165845>
- 34 Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N Engl J Med* 2020; 382: 1708–1720. doi:10.1056/NEJMoa2002032
- 35 Chen T, Wu D, Chen H, et al. Clinical characteristics of 113 deceased patients with coronavirus disease 2019: retrospective study. *BMJ* 2020; 368: m1091. doi:10.1136/bmj.m1091
- 36 Tang N, Bai H, Chen X, et al. Anticoagulant treatment is associated with decreased mortality in severe coronavirus disease 2019 patients with coagulopathy. *J Thromb Haemost* 2020; 18: 1094–1099. doi:10.1111/jth.14817
- 37 Wan S, Xiang Y, Fang W, et al. Clinical features and treatment of COVID-19 patients in northeast Chongqing. *J Med Virol* 2020; 92: 797–806. doi:10.1002/jmv.25783
- 38 Wu C, Chen X, Cai Y, 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; in press [<https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2020.0994>]
- 39 Zhang JJ, Dong X, Cao YY, et al. Clinical characteristics of 140 patients infected with SARS-CoV-2 in Wuhan, China. *Allergy* 2020; in press [<https://doi.org/10.1111/all.14238>].
- 40 Yao Y, Cao J, Wang Q, Shi Q, Liu K, Luo Z, Chen X, Chen S, Yu K, Huang Z, Hu B. D-dimer as a biomarker for disease severity and mortality in COVID-19 patients: a case control study. *J Intensive Care*. 2020 Jul 10;8:49. doi: 10.1186/s40560-020-00466