



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA  
MEDICINA CRÍTICA

THE AMERICAN BRITISH COWDRAY MEDICAL CENTER I.A.P.  
DEPARTAMENTO DE MEDICINA CRÍTICA "DR. MARIO SHAPIRO"

**"Disminución de la mortalidad con la reducción del Dímero D en pacientes con Neumonía grave por COVID 19 bajo tratamiento con anticoagulación."**

ABC 20 38

TESIS  
QUE PARA OBTENER POR EL TÍTULO DE  
**ESPECIALISTA EN MEDICINA CRÍTICA**

PRESENTA:  
**DRA. YAZMIN FABIOLA BORQUEZ LÓPEZ**

TUTOR PRINCIPAL  
**DR. ADRIAN PALACIOS CHAVARRIA**

PROFESORES DEL CURSO:  
**DR. JUVENAL FRANCO GRANILLO**  
**DRA. JANET SILVIA AGUIRRE SÁNCHEZ**  
**DR. RODRIGO CHAIRES GUTIERREZ**

**CIUDAD DE MÉXICO, JULIO 2020**



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.



DOCTOR JUAN OSVALDO TALAVERA PIÑA  
JEFE DE LA DIVISIÓN DE ENSEÑANZA E INVESTIGACIÓN  
CENTRO MÉDICO ABC  
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO FACULTAD DE MEDICINA U.N.A.M.



DOCTOR JUVENAL FRANCO GRANILLO  
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE ESPECIALIZACIÓN EN MEDICINA CRÍTICA  
JEFE DEL DEPARTAMENTO DE MEDICINA CRÍTICA "DR MARIO SHAPIRO"  
CENTRO MÉDICO ABC



DOCTOR ADRIAN PALACIOS CHAVARRIA  
ASESOR DE TESIS  
MÉDICO ADSCRITO AL DEPARTAMENTO DE MEDICINA CRÍTICA "DR MARIO SHAPIRO"  
CENTRO MÉDICO ABC



DOCTORA JANET SILVIA AGUIRRE SÁNCHEZ  
SUBJEFE DEL DEPARTAMENTO DE MEDICINA CRÍTICA "DR MARIO SHAPIRO"  
CENTRO MÉDICO ABC



DOCTOR RODRIGO CHAIRES GUTIERREZ  
SUBJEFE DEL DEPARTAMENTO DE MEDICINA CRÍTICA "DR MARIO SHAPIRO"  
CAMPUS SANTA FÉ CENTRO MÉDICO ABC



Ciudad de México a 6 julio 2020.

**Dra. Yazmín Fabiola Borquez López**  
**Investigador Principal**

La presente es para informarle que el Comité de Investigación y el Comité de Ética en Investigación **revisaron** en la sesión COVID-19 del 26 de junio 2020, su protocolo, para realizarse dentro de las instalaciones del Centro Médico ABC:

**“Disminución de la mortalidad con la reducción del Dímero D en pacientes con Neumonía grave por COVID 19 bajo tratamiento anticoagulación”**

El dictamen de los comités fue:

**APROBADO PARA SU REALIZACIÓN EN EL CENTRO MÉDICO ABC  
CON NÚMERO ABC-20-38**

Se le solicita un **informe mensual**, siendo su primer informe para el 6 de agosto 2020. De ser terminado, suspendido o cancelado dicho protocolo deberá de emitir un informe de forma inmediata a los Comités de Investigación y Ética en Investigación.

Atentamente,



**Dr. Juan Osvaldo Talavera Piña**  
Presidente del Comité  
de Investigación  
Centro Médico ABC



**Dr. José Eduardo San Esteban Sosa**  
Presidente del Comité de Ética  
en Investigación  
Centro Médico ABC

**CENTRO MÉDICO ABC**  
Campus Observatorio

Sur 136 No. 116, Col. Las Américas, 01120, Álvaro Obregón, Cd. de México.  
5230-8000 [www.centromedicoabc.com](http://www.centromedicoabc.com)

Licencia Sanitaria 200909631



## AGRADECIMIENTOS



A Omar Saltijeral Cerezo por siempre estar a mi lado en cada paso que doy, su amor, comprensión y apoyo.

A toda mi familia, especialmente a mis padres y hermanos que siempre han creído en mi y la confianza que me han depositado, a mi Aitanna por todas esas porras que me ha enviado. Mis sobrinos que me hacen feliz y sonreír siempre.

A los médicos del departamento de Medicina Crítica “Dr Mario Shaprio” del Centro Médico ABC, con especial atención a los Dres. Juvenal Franco Granillo, Janet Silvia Aguirre Sánchez y Rodrigo Chaires Gutiérrez, jefe y subjefes de la unidad, así como al Dr. Adrián Palacios Chavarría, tutor de tesis y amigo.

A mis maestros, Doctores: Gilberto Camarena Alejo, Magaly Arcos, Alex Díaz Esquivel, Andrea Rugerio, Axel Pedraza, Braulia Martínez, Nora Bernal, Manuel Ruiz y Alfredo Aisa, Celia Coronado, Marco Montes de Oca.

A mis compañeros residentes con quienes han sido parte fundamental de este proceso, durante mi formación como médico intensivista.

## ÍNDICE

Resumen	1
Introducción	3
Planeamiento del Problema	9
Justificación	9
Preguntas	10
Objetivos	10
Hipótesis	10
Material y métodos	10
Recursos	14
Ética del Estudio	14
Resultados	14
Discusión	21
Conclusiones	22
Bibliografía	23
Anexos	25

## RESUMEN

**Introducción:** El síndrome respiratorio agudo severo causado por el coronavirus 2 (SARS-CoV-2), ahora clasificado como enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19) ha presentado mayor morbilidad y mortalidad en gran parte a la neumonitis viral aguda que evoluciona a síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA).<sup>2</sup> Aunque no se puede excluir totalmente que los trastornos hemostáticos observados en pacientes con COVID-19 en estado crítico, estos trastornos pueden deberse a hipoxia combinada con una tromboinflamación inmunoactivada respaldada por una endotelio patía y un estado de hipercoagulabilidad.<sup>1</sup> Se han detectado recientemente que el valor de Dímero D puede predecir la mortalidad hospitalaria si es de  $\geq 2.0 \mu\text{g/ml}$  con una sensibilidad del 92.3% y una especificidad del 83.3%, y a los pacientes que recibieron anticoagulación terapéutica sobrevivieron a 35 días en comparación con el 14% de los pacientes en el grupo de profilaxis ( $p < 0.001$ ).

**Objetivos:** Demostrar que la reducción de más del 50% del Dímero D tras tratamiento con anticoagulación, en pacientes con Neumonía grave por COVID 19 disminuye la mortalidad.

**Material y métodos:** Estudio de Cohorte, longitudinal, analítico. Pacientes mayores de 18 años que ingresaron a la unidad de Terapia Intensiva del Centro Médico ABC con diagnóstico de Neumonía grave por COVID 19 bajo ventilación mecánica invasiva tratamiento con anticoagulación. Se realizaron mediciones al ingreso, el cuarto, séptimo día y al egreso de niveles séricos de Dímero D, Se realizó descripción de variables cuantitativas y cualitativas con media y desviación estándar, mediana y rangointercuartil, frecuencia y porcentajes. Los valores de Dímero D y las escalas de gravedad en UCI se evaluaron mediante la construcción de curvas de receptor del operador (ROC) y cálculo de las áreas bajo la curva (AUC), así como análisis multivariado de posibles variables predictivas de mortalidad, tomando como significancia estadística  $p$  menor de 0.05.

**Resultados:** Se analizaron 45 pacientes, hombres 34(75.6 %), con edad 59 RI (49 – 66) años, tabaquismo 53%, IMC 28 RI (26-33-3), con SOFA de con 8 (2 – 13) puntos, Niveles de dímero D al ingreso 1209ng/ml (259-9250), fallecieron 6 pacientes (13.3%). Se obtuvo curva ROC con reducción de más del 50% de Dímero D al cuarto, séptimo día y al egreso, con área bajo la curva de 0.59, 0.61 y 0.83 del Dímero D al egreso, la reducción de Dímero de más del 50% al egreso con sensibilidad 33% y especificidad del 59% con un AUC 0.46 (intervalos de 0.24-0.68) . La comparación de supervivientes y mortalidad fue de 33.3% vs 41% con  $p = 0.72$ .

**Conclusiones:** La reducción de más del 50% del dímero D no disminuye la mortalidad en pacientes con Neumonía grave por COVID 19.



*1. Datos del alumno*

Yazmin Fabiola Borquez Lopez

Universidad Nacional Autónoma de México

Facultad de Medicina

Medicina Crítica

*2. Datos de los asesores*

Palacios Chavarría Adrián

*3. Datos de la tesis*

“Disminución de la mortalidad con la reducción del Dímero D en pacientes con Neumonía grave por COVID 19 bajo tratamiento con anticoagulación.”

Páginas 25, tablas 6, figuras 2, cuadros 1.

2020

## INTRODUCCIÓN

El síndrome respiratorio agudo severo causado por el coronavirus 2 (SARS-CoV-2), ahora clasificado como enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19), se identificó por primera vez en diciembre de 2019 en Wuhan, provincia de Hubei, China. <sup>1</sup>

Desde entonces se ha extendido rápidamente, lo que resulta en una pandemia. La Organización Mundial de la Salud designó el término de enfermedad COVID-19 (es decir, enfermedad por coronavirus 2019). El virus que causa COVID-19 se denomina coronavirus 2 del síndrome respiratorio agudo severo (SARS-CoV-2). La mayor morbilidad y mortalidad por COVID-19 se debe en gran parte a la neumonitis viral aguda que evoluciona a síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA).<sup>2</sup>

Se han realizados principalmente en los países más afectados por la pandemia estudios para determinar la mortalidad en pacientes con Neumonía severa por COVID 19, la tasa general de mortalidad en la UCI fue del 25,7%. En China, con el 14.1% de los pacientes todavía en la UCI, la tasa de mortalidad fue del 37.7%. En Nueva York, 262 muertes ocurrieron en salas de hospital y fuera de la UCI, en comparación con 291 muertes en la UCI. <sup>6</sup>

En China se realizó un estudio descriptivo de 1099 pacientes con COVID 19 donde destacan las características de la población, 41.9% de los pacientes eran mujeres, la mediana del período de incubación fue de 4 días (rango intercuartil, 2 a 7). La mediana de edad de los pacientes fue de 47 años (rango intercuartil, 35 a 58). El 0.9% de los pacientes eran menores de 15 años. La presencia de cualquier enfermedad coexistente fue más común entre los pacientes con enfermedad grave que entre aquellos con enfermedad no grave (38.7% vs. 21.0%), 67 pacientes (6.1%), incluido el 5% que ingresaron en la UCI, el 2.3% que se sometieron a ventilación mecánica invasiva y el 1.4% que fallecieron. <sup>8</sup>

La mayoría de los pacientes en un estudio realizado en México contaban con incidencia de hombres con sobrepeso u obesidad, que observamos tenían un mayor riesgo de presentar neumonía crítica, así como altos niveles de interleucina-6. <sup>5</sup>

Aunque no se puede excluir totalmente que los trastornos hemostáticos observados en pacientes con COVID-19 en estado crítico son efectos específicos del SARS-CoV-2, estos trastornos pueden deberse a hipoxia combinada con una tromboinflamación inmunoactivada respaldada por una endotelopatía y un estado de hipercoagulabilidad. <sup>1</sup>

### **Hipoxia y tromboinflamación**

La hipoxia asociada a COVID-19 produce vasoconstricción y un flujo sanguíneo reducido que contribuye a una disfunción endotelial, también puede desplazar el fenotipo basal antitrombótico y antiinflamatorio del endotelio hacia un fenotipo procoagulante y proinflamatorio, especialmente por la alteración de los factores transcripcionales, como el gen de respuesta de crecimiento temprano 1 (Egr1) y el factor 1 inducible por hipoxia (HIF-1), las citocinas proinflamatorias relacionadas con COVID-19 inducen una lesión endotelial que resulta en la liberación de multímeros de Factor Von Willebrand Ultralargos (ULVWF) implicados en la hemostasia primaria y la sobreexpresión del factor tisular (FT) que actúa como un puente entre las plaquetas activadas, las células endoteliales dañadas y el subendotelio. Los monocitos circulantes, los neutrófilos, las plaquetas y las micropartículas se unen al endotelio activado y proporcionan localmente trampas extracelulares de FT y neutrófilos (NET) para iniciar la coagulación a través de la vía FT / FVIIa. En consecuencia, se generan cantidades excesivas de trombina con un estado de hipercoagulabilidad posterior. La hipercoagulación se ve reforzada por un desequilibrio entre el aumento de los factores procoagulantes ( FV, FVIII y fibrinógeno) y los inhibidores de la coagulación natural potencialmente disminuidos o normales (antitrombina, proteínas C y S).<sup>1</sup>

### **COVID 19 e hipercoaguabilidad.**

El flujo sanguíneo bajo (inducido por vasoconstricción y estasis) junto con la lesión endotelial y la hipercoagulabilidad (es decir, la tríada de Virchow) respalda el mayor riesgo de trombosis, la aparición de macrotrombosis venosa (TVP y embolia pulmonar) se vea aumentada más específicamente por la generación excesiva de trombina empeorada por el desequilibrio entre los factores pro y anticoagulantes, mientras que la macrotrombosis arterial (apoplejías) puede verse respaldada aún más por aumento de los niveles de liberación de multímeros de factor von Willebrand.<sup>1</sup>

Los pacientes críticos con COVID-19 exhiben una alteración de los alvéolos y la microvasculatura pulmonar asociada con cuerdas ricas en plaquetas / ULVWF ancladas al endotelio lesionado y al depósito de fibrina intraalveolar formando microtrombos localizados/diseminados. Se sugirió que esto último se debía a un deterioro local del equilibrio fino entre la coagulación del huésped y las vías fibrinolíticas dentro de los espacios alveolares. Además, es probable que este proceso de vasooclusión microtrombótica se vea significativamente mejorado por la vasoconstricción y el flujo sanguíneo reducido inducido por la hipoxemia profunda en los capilares pulmonares.<sup>1</sup>

Anatómicamente se analizaron 7 muestras de autopsias pulmonares de pacientes fallecidos por COVID 19 donde se encontraron 3 características vasculares a diferencia de 7 muestras de pacientes con influenza.

Las cuales fueron:

1.- Inflamación agiocéntrica: todas las muestras tuvieron daño alveolar difuso con necrosis de células de revestimiento alveolar, hiperplasia de neumocitos tipo 2 y deposición lineal de fibrina intraalveolar. El análisis inmunohistoquímico de la expresión de la enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE2), medido como recuentos relativos medios ( $\pm$  DE) de células positivas para ACE2 por campo de visión, en pulmones de control no infectados mostró escasa expresión de ACE2 en células epiteliales alveolares ( $0.053 \pm 0.03$ ) y células endoteliales capilares ( $0.066 \pm 0.03$ ).<sup>13</sup>

2.- Trombosis y microangiopatía: los trombos estaban constantemente presentes en arterias pulmonares con un diámetro de 1 mm a 2 mm, sin obstrucción de la luz completa del vaso, se pudieron observar trombos de fibrina de los capilares alveolares en todos los pulmones de ambos grupos de pacientes. Los microtrombos capilares alveolares fueron 9 veces más prevalentes en pacientes con COVID-19, de trombos distintos por centímetro cuadrado del área de la luz vascular,  $159 \pm 73$  y  $16 \pm 16$ , respectivamente;  $P= 0,002$ ).<sup>13</sup>

3.- Angiogénesis: los pulmones de pacientes con COVID-19, la densidad de las características angiogénicas intususceptivas (media( $\pm$ DE),  $60.7 \pm 11.8$  características por campo) fue significativamente mayor que en los pulmones de pacientes con influenza ( $22.5$

$\pm 6.9$ ) o en el control no infectado pulmones ( $2.1 \pm 0.6$ ) ( $P < 0.001$  para ambas comparaciones).<sup>13</sup>

## **Dímero D**

La molécula de dímero D consiste en 2 fragmentos D reticulados de fibrinógeno, que es el producto de degradación específico de fibrinólisis más pequeño que se encuentra en circulación. Durante la activación de un sistema de coagulación, la trombina cataliza el fibrinógeno en fibrina y luego FXIII estabiliza la fibrina en fibrina cruzada con una red formada. Luego, la plasmina degrada la fibrina cruzada en fragmentos de diferentes tamaños, que se denominan productos de degradación de fibrina (PDF).<sup>2</sup>

Ya que el dímero D es uno de los PDF. Tiene una vida media de aproximadamente 8 horas y está elevada en la sangre aproximadamente 2 horas después de la formación de fibrina cruzada. El nivel de dímero D es muy bajo pero detectable en la población de salud y aumenta con la edad avanzada. Es ligeramente mayor en las mujeres que en los hombres, y aumentará significativamente durante el embarazo.<sup>2</sup>

Las complicaciones trombóticas parecen surgir como un problema importante en pacientes con COVID-19. Los informes preliminares sobre los resultados de la pandemia han demostrado que los pacientes infectados comúnmente desarrollan trombocitopenia (36.2%) y pueden tener un dímero D elevado (46.4%), mientras que estas tasas son aún más altas en pacientes con enfermedad grave de COVID-19 (57.7% y 59.6%, respectivamente). Los datos emergentes respaldan que los pacientes infectados por este nuevo coronavirus corren el riesgo de desarrollar coagulación intravascular diseminada (CID).<sup>9</sup>

Se realizó una cohorte prospectiva histórica en 4 unidades de Cuidados intensivos con paciente con Síndrome de Distres Respiratorio Agudo (SDRA) sin COVID-19 para ser comparados con pacientes con COVID-19, todos los pacientes con diagnóstico de SDRA según los Criterios de Berlín, como objetivo primario fue comparar la ocurrencia de cualquier evento trombótico, los cuales se encontraron Sesenta y cuatro complicaciones trombóticas clínicamente relevantes fueron diagnosticadas en 150 pacientes, Veinticinco (25%) mostraron embolias pulmonares (24 hombres, edad media 62 años), Dos pacientes tuvieron un accidente cerebrovascular isquémico cerebeloso izquierdo, Veintiocho pacientes de 29

(96,6%) que recibieron terapia de reemplazo renal continuo (TRR) experimentaron coagulación de circuito, las complicaciones hemorrágicas intraacerebrales (2%), se diagnosticaron más complicaciones trombóticas en pacientes con SDRA COVID-19 que en pacientes con SDRA sin COVID-19 (9 pacientes (11.7%) versus 7 pacientes (4.8%), OR 2.6 [1.1–6.1],  $p = 0.035$ ), con significativamente más embolias pulmonares (9 pacientes (11.7%) versus 3 pacientes (2.1%), OR 6.2 [1.6–23.4],  $p = 0.008$ ).<sup>11</sup>

De los marcadores de coagulación se han detectado recientemente que el valor de Dímero D puede predecir la mortalidad hospitalaria si es de  $\geq 2.0 \mu\text{g/ml}$  con una sensibilidad del 92,3% y una especificidad del 83.3% en comparación con los que se presentaron un valor de dímero D  $< 2.0 \mu\text{g / mL}$  (12/67 vs 1/267,  $P < .001$ ; razón de riesgo, 51.5 ; Intervalo de confianza del 95%, 12.9-206.7). El área bajo la curva ROC para las muertes por todas las causas fue de 0.89.<sup>3</sup>

## Tratamiento

El único tratamiento ampliamente disponible a este respecto es la dosis profiláctica de heparina de bajo peso molecular (HBPM), que debe considerarse en todos los pacientes (incluidos los no críticos) que requieren ingreso hospitalario por infección por COVID-19, en ausencia de cualquier contraindicación (sangrado activo y recuento de plaquetas inferior a  $25 \times 10^9 / \text{L}$ , monitorización aconsejada en insuficiencia renal grave, tiempo de protrombina anormal o tiempo de tromboplastina parcial activada (TTPA) no es una contraindicación).<sup>7</sup>

No se ha encontrado diferencias en la mortalidad a los 28 días entre los usuarios de heparina y los no usuarios (30.3% vs 29.7%,  $P = .910$ ). Pero la mortalidad a los 28 días de los usuarios de heparina fue menor que la de los no usuarios en pacientes con puntaje SIC  $\geq 4$  (40.0% vs 64.2%,  $P = .029$ ), o dímero D  $> 6$  veces el límite superior de la normalidad (32.8% vs 52,4%,  $P = 0,017$ ).<sup>4</sup>

Se realizó un análisis retrospectivo 244 pacientes (161 vs 83) bajo ventilación mecánica con diagnóstico de neumonía grave por COVID 19 en una UCI, donde se administró anticoagulación terapéutica durante un mínimo de 5 días o dosis profilácticas de anticoagulación, en el análisis de supervivencia en la curva de Kaplan-Meier, se observó

que el 58% de los pacientes que recibieron anticoagulación terapéutica sobrevivieron a 35 días en comparación con el 14% de los pacientes en el grupo de profilaxis ( $p < 0,001$ ), se ajustó las diferencias iniciales entre los dos grupos, se mostró una ventaja de supervivencia similar para el grupo tratado con anticoagulación (57% frente a 25%,  $p < 0,001$ ). Los pacientes en el grupo tratamiento con anticoagulación tuvieron una estadía más larga con 18 días en la UCI en comparación con 11 días en el grupo profiláctico (Prueba de rango logarítmico:  $p < 0,001$ ), que puede reflejar una mayor supervivencia. Se realizó regresión univariada de Cox y demostraron que el tratamiento redujo la mortalidad HR de 0.425 con un IC del 95%: (0.23, 0.78). Así se ajustaron variables confusoras mostrando que anticoagulación terapéutica durante al menos cinco días redujeron la tasa de muerte en un 79.1% [R 0.209, IC 95% (0.10, 0.46),  $p < 0,001$ ]. Los pacientes mayores [HR 1.040, IC 95% (1.01, 1.07),  $p < 0,007$ ] tuvieron una tasa de mortalidad significativamente mayor. La tasa absoluta de muerte en el grupo anticoagulación terapéutica fue menor que el grupo profilaxis, 34.2% vs. 53.0% ( $p < 0,005$ ).<sup>10</sup>

### **Sangrado en pacientes con COVID 19**

En un estudio retrospectivo de 287 ingresos a UCI se excluyó un paciente por recuento plaquetario por debajo de  $50 \times 10^3 /L$  a su ingreso a UCI y 34 pacientes que iniciaron anticoagulación plena pero fallecieron antes de completar los 5 días de tratamiento.<sup>10</sup>

De 244 pacientes críticos con diagnóstico de SARS Cov-2 que requirieron ventilación mecánica invasiva, se evaluaron las complicaciones asociadas a una anticoagulación plena vs trombopprofilaxis, utilizando un modelo de riesgo proporcional de Cox. El sangrado se presentó con mayor frecuencia en el grupo que fue anticoagulado con un valor de  $p$  de 0.07 que, si bien, no alcanzó significancia estadística muestra una clara tendencia. El riesgo de lesión renal con requerimiento de diálisis fue mayor en los pacientes del grupo con anticoagulación plena con una  $p$  0.08. En este estudio sangrado se definió por examen clínico o consulta electrónica como un descenso en el hematocrito que requiriera la transfusión de cuando menos un paquete globular y/o sangrad activo.<sup>10</sup>

Además se han reportado casos de sangrados anormales en región de ileo-psoas colección de sangre pélvica anterior al músculo ileo-psoas y otro con sangre en hueso pélvico, los dos casos se sometieron a embolización de las arterias epigástricas, se

reportaron como factores la presencia de la tos, que es un síntoma común del COVID-19, los niveles de presión positiva y el daño microvascular difuso que se describió como una causa importante de muerte en pacientes críticos con COVID-19, y se ha relacionado con el síndrome de "tormenta de citoquinas" causado por el trastorno inmunitario, así como, las alteraciones de la coagulación, debido a los desequilibrios en la producción y la interrupción de las plaquetas, y los trastornos del sistema de coagulación.<sup>12</sup>

En un estudio retrospectivo de las características clínicas de los pacientes hospitalizados se detectaron dos pacientes desarrollaron embolia pulmonar subsegmentarias a pesar de la tromboprolifaxis con heparina de bajo peso molecular y dos pacientes requirieron una nueva intubación, uno debido a una hemorragia abdominal potencialmente mortal que fue tratada con cirugía vascular y otro que desarrolló atelectasia pulmonar derecha completa.<sup>5</sup>

## **PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

En la actualidad al enfrentarnos a una nueva enfermedad con afección principalmente pulmonar pero con fisiopatología que va más allá de solo parámetros de oxigenación, donde se han encontrado hallazgos importantes en la alteración de coagulación, se ha detectado que el Dímero D al ingreso es marcador pronóstico de severidad al ingreso, así como el empleo de heparina de bajo peso molecular en dosis terapéuticas, por lo que se encuentra valorar que la reducción del Dímero D con estos tratamientos se ve influenciado en la mortalidad de los pacientes.

## **JUSTIFICACIÓN**

En la infección grave por COVID 19 se puede desarrollar enfermedad trombotica, así como coagulopatía, se ha determinado que los valores elevados de Dímero D al ingreso se relacionan con peor pronóstico en este tipo de pacientes por lo que se plantea valorar si la reducción del Dímero D de más de 50% se asocia mejor pronóstico según la mortalidad y la estancia hospitalaria en los pacientes con neumonía grave por COVID 19



## **PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN**

¿Existe una disminución de la mortalidad, con la reducción del Dímero D de más del 50%, al usar anticoagulación en pacientes con Neumonía grave por COVID 19?

## **OBJETIVO:**

### **Primario:**

Demostrar que la reducción de más del 50% del Dímero D tras tratamiento con anticoagulación, en pacientes con Neumonía grave por COVID 19 disminuye la mortalidad.

### **Secundario:**

Determinar los días de estancia en la unidad de cuidados intensivos.

Determinar los pacientes que presentaron complicaciones como sangrado o trombosis.

## **HIPÓTESIS**

Nula : Existe una asociación en la reducción del 50% de los valores del Dímero D en pacientes con anticoagulación y disminución en la mortalidad en pacientes con Neumonía por COVID 19 bajo ventilación mecánica

Alternativa: No existe una asociación en la reducción del 50% de los valores del Dímero D en pacientes con anticoagulación y disminución en la mortalidad en pacientes con Neumonía por COVID 19 bajo ventilación mecánica

## **MATERIAL Y MÉTODOS**

Se realizó un estudio observacional, retrospectivo, de cohorte en la unidad COVID-19 de terapia intensiva Dr. Mario Shapiro en el Hospital Centro Médico ABC Campus Observatorio

del 13 de marzo al 30 de mayo del 2020. En pacientes con Neumonía grave por COVID 19 bajo ventilación mecánica invasiva.

Variable independiente: Reducción igual o mayor a 50% de Dímero D.

Variable dependiente: Muerte.

Otras variables a evaluar: sexo, edad, comorbilidades, tratamiento médico: antibióticos, esteroides, transfusiones, sangrado, enoxaparina que se describen en cuadro de variables operacionales.

### **CRITERIOS DE INCLUSIÓN**

- Diagnóstico de Ingreso a UCI, Neumonía por SARSCOV 2 o Infección por COVID-19 bajo ventilación mecánica
- Mayores de 18 años.

### **CRITERIOS DE EXCLUSIÓN**

- Pacientes con tiempo estimado de vida menor a 3 meses
- Paciente con enfermedad neoplásica en etapa terminal.
- Paciente con uso previo de anticoagulantes.
- Paciente que se conociera con trastorno previo de la coagulación.

### **CRITERIOS DE ELIMINACIÓN**

- Pacientes que sean trasladados a otro hospital.

### CUADRO1.- DEFINICIÓN OPERACIONAL DE LAS VARIABLES

VARIABLE	DEFINICIÓN CONCEPTUAL	DEFINICIÓN OPERACIONAL	FUENTE	USO
<b>Edad</b>	Tiempo que ha vivido una persona desde su nacimiento	18-100 años.	Expediente	Independiente, cuantitativa, discreta.
<b>Género</b>	Condición de un organismo que distingue entre masculino y femenino.	Masculino y femenino	Expediente	Independiente, cualitativa, nominal, dicotómica.
<b>Peso</b>	Medida de referencia corporal de un individuo que se usa como referencia del desarrollo	50kg -130kg	Expediente	Independiente, cuantitativa, discreta.
<b>Talla</b>	Medida de referencia corporal de un individuo que se usa como referencia del desarrollo	1.50mts -1.95mts	Expediente	Independiente, cuantitativa, discreta
<b>IMC (índice de Masa Corporal)</b>	Es la relación entre peso y talla elevado al cuadrado el cual nos aporta una referencia del estado nutricional del paciente.	Bajo peso, normal, sobrepeso y obeso.	Expediente	Independiente, cualitativa, nominal, politómica
<b>Comorbilidades</b>	Es un término médico, acuñado por AR Feinstein en 1970, y que se refiere a dos conceptos: La presencia de uno o más trastornos (o enfermedades) además de la enfermedad o trastorno primario	Si o No	Expediente	Independiente, cualitativa, nominal, dicotómica
<b>OBESIDAD</b>	Es una enfermedad compleja que consiste en tener una cantidad excesiva de grasa corporal	Si o No	Expediente	Independiente, cualitativa, nominal, dicotómica
<b>Hipertensión</b>	Aumento de la presión arterial sistémica mayor 190/130mmHg	Si o No	Expediente	Independiente, cualitativa, nominal, dicotómica
<b>Diabetes mellitus</b>	Es una enfermedad que ocurre cuando la glucosa en sangre, es demasiado alta. Y depende de criterios diagnósticos.	Si o No	Expediente	Independiente, cualitativa, nominal, dicotómica
<b>Dislipidemia</b>	Es una concentración elevada de lípidos (colesterol, triglicéridos o ambos) o una concentración baja de colesterol rico en lipoproteínas (HDL).	Si o No	Expediente	Independiente, cualitativa, nominal, dicotómica

<b>SOFA</b>	Es una escala pronóstica que identifica disfunción orgánica múltiple	Puntuación de gravedad expresada en % de mortalidad	Expediente	Independiente Cuantitativa
<b>APACHE II (Acute Physiology And Chronic Health Evaluation ),</b>	Surge en 1981 como un sistema que permite cuantificar la gravedad de la enfermedad a través de 34 variables fisiológicas que expresan la intensidad de la enfermedad	Puntuación de gravedad expresada en % de mortalidad	Expediente	Independiente cuantitativa
<b>SAPS II (Simplified Acute Physiologic Score)</b>	Desarrollada en 1993 por Le Gall proporciona estimación de riesgo de muerte sin especificación de diagnóstico primario	Puntuación de gravedad expresada en % de mortalidad	Expediente	Independiente cuantitativa
<b>Dímero D</b>	Principal producto de degradación de la fibrina por la plasmina, generado en el paso final de la formación del trombo.	Niveles de Dímero D expresado ng/ml  valores dentro de rangos de 40-500 ng/ml.	Expediente	Cuantitativa Independiente
<b>Enoxaparina</b>	Derivado de bajo peso molecular de la heparina por su acción inhibidora del factor Xa de la cascada de la coagulación, su empleo es como anticoagulante	Dosis de enoxaparina en mg/día	Expedientes	Cuantitativa
<b>TROMBOSIS</b>	Formación de un coagulo (derivado de plaquetas o fibrina) que ocluye el interior de vaso sanguíneo	Presencia de coágulo en interior de vaso sanguíneo detectado por estudio de imagen	Expedientes	Cualitativa, dicotómica
<b>SANGRADO MASIVO</b>	Descenso de la hemoglobina > 2g o requerimiento transfusional	Si o No	Expedientes	Cualitativa dicotómica
<b>Transfusión</b>	Requerimiento de cualquier hemoderivado	Si o No	Expediente	Cualitativo
<b>Sitio de Sangrado</b>	Descripción del sitio de sangrado	Describir la región exacta de sangrado( Sangrado de tubo digestivo, hematoma retroperitoneal, hematoria rectos)	Expediente	Cualitativo
<b>Días de ventilación invasiva</b>	Días de uso de ventilación mecánica invasiva	Días desde el inicio hasta que cumpla 24 horas de no	Expediente	Cuantitativa, independiente

		usar ventilación invasiva en cualquiera de sus modalidades		
<b>Días de estancia en UCI</b>	Días de estancia hospitalaria en unidad de cuidados intensivos desde el día de su ingreso a hasta egreso ya sea a otra unidad hospitalaria, otro piso, a domicilio o defunción	Días de estancia en UCI desde ingreso hasta egreso de UCI	Expediente	Cuantitativa, independiente
<b>Días de estancia hospitalaria</b>	Cantidad de días en unidad hospitalaria desde su ingreso a urgencia u hospitalización hasta día de egreso hospitalario por mejoría o defunción	Días de estancia hospitalaria	Expediente	Cuantitativa independiente
<b>Muerte</b>	Pacientes fallecidos por cualquier causa	Si o No	Expediente	Cualitativa, dicotómica, nominal

### **Análisis estadístico.**

Realizamos estadística descriptiva que incluye medidas de tendencia central y de dispersión, las variables categóricas expresadas como medidas de frecuencia absoluta y relativa y las variables lineales como media y desviación estándar (DE) y mediana con mediana y rango intercuartil (RI). Los valores de Dímero D y las escalas de gravedad en UCI se evaluaron mediante la construcción de curvas de receptor del operador (ROC) y cálculo de las áreas bajo la curva (AUC). Posteriormente se compararon los niveles de dímero D vs. escalas de severidad mediante la prueba de log Rank para comparación de Áreas bajo la curva.

Los porcentajes de cambio de los niveles de dímero D se evaluarán con la siguiente fórmula:

$$\frac{x_2 - x_1}{|x_1|} \times 100$$

La cual representa el valor en porcentaje de cambio entre una medición basal y una final. Este valor expresado como porcentaje de cambio y dicotomizado para un cambio en mayor o igual a una reducción del 50%. El rendimiento de este porcentaje de cambio para mortalidad medido mediante sensibilidad, especificidad, valores predictivos positivo (VPP), valor predictivo negativo (VPN). La medida de fuerza de asociación fueron los Odds Ratio

(OR) con intervalos de confianza (IC) del 95% mediante la construcción de modelos de regresión logística binaria. El error alfa ajustado menor de 5% a dos colas fue considerado significativo.

Se realizó análisis estadístico en STAT v13.0

## **RECURSOS.**

Humanos:

- Médicos residentes del departamento de Medicina Crítica “Dr. Mario Shapiro” Centro Médico ABC.

Materiales:

- Expediente electrónico OnBase, TIMSA.
- Uso de equipo de cómputo.
- Hojas blancas para hoja de recolección de datos.
- Software de STATV13.0 y hoja de datos de Excel.

## **ÉTICA DEL ESTUDIO.**

Los datos obtenidos en la recolección son estrictamente confidenciales y su uso será estrictamente para los fines y propósitos de este estudio. No se realizan intervenciones en el grupo de pacientes estudiados, ni ningún tipo de manipulación física. No hay fines de lucro ni conflictos de interés.

Este estudio está clasificado según el artículo 17 de la Ley General de Salud como una investigación sin riesgo ya que es una investigación retrospectiva sin modificaciones fisiológicas psicológicas o sociales.

Se presentó al comité local de investigación, el cual dio su autorización para llevarse a cabo con número de registro ABC 20-38.

## **RESULTADOS**

Se colectaron datos de 45 pacientes. El 75.6% hombres y 24.4% mujeres con edad promedio de 57.56 +/- 13.3 años. El resto de las características demográficas se describe en la tabla 1.

Tabla 1. Características demográficas y comorbilidades.

	n	
<b>Masculino<sup>3</sup></b>	34	75
<b>Edad, media<sup>1</sup></b>	59	49-66
<b>IMC, media<sup>1</sup></b>	28	26-33.35
<b>Tabaquismo<sup>3</sup></b>	24	53.3
<b>Sobrepeso<sup>3</sup></b>	25	55.6
<b>Hipertensión<sup>3</sup></b>	21	46.7
<b>Obesidad<sup>3</sup></b>	15	33.3
<b>Diabetes<sup>3</sup></b>	14	31.1
<b>EPOC<sup>3</sup></b>	4	8.9
<b>Enfermedad renal crónica<sup>3</sup></b>	2	4.4

<sup>1</sup> Rango intercuartiles para variables de libre distribución variables cuantitativas

<sup>2</sup> Desviación estándar para variables de distribución normal para variables cuantitativas

<sup>3</sup> Frecuencias y proporciones variables cualitativas

Las variables de gravedad y desenlaces clínicos incluyeron una mortalidad global de 13.3%, eventos de trombosis y sangrado de 8.9 y 13.3%, respectivamente. De los cuales fueron 2 eventos de tromboembolia pulmonar, 2 eventos vascular cerebral, 1 infarto al miocardio, adicionalmente, los puntajes de gravedad con SAPS II de 26 +/- 8.6 puntos, APACHE II de 12 (RI 4-25), SOFA de 8 (2-13) puntos. El resto de las características se detallan en la tabla 2.

Tabla 2. Desenlaces clínicos y escalas de gravedad de UCI

	n	
<b>SAPS II, media (DE)</b>	26.0	±8.6
<b>APACHEII, mediana (RI)</b>	12	4 – 25
<b>SOFA, mediana (RI)</b>	8	2 – 13
<b>Mortalidad, n (%)</b>	6	13.3
<b>Sangrado, n (%)</b>	8	17.8
<b>Trombosis, n (%)</b>	4	8.9
<b>Traqueostomía, n (%)</b>	6	13.3
<b>Días de estancia (UCI), mediana (RI)</b>	17	8 – 42
<b>Días de ventilación, media (DE)</b>	13.3	±8.0
<b>Días de estancia total, media (DE)</b>	22.3	±8.3
<b>Dímero D ng/ml ingreso, mediana (RI)</b>	1209	259 – 9205

<b>Dímero D ng/ml día 4, mediana (RI)</b>	1755	276 – 10000
<b>Dímero D ng/ml día 7, mediana (RI)</b>	1430	359 – 5203
<b>Dímero D ng/ml egreso, mediana (RI)</b>	1005	201-5584

El 100% de los pacientes recibió estrategias de anticoagulación y tromboprolifaxis con enoxaparina, el 4.4% (2 pacientes) requirieron cambio de esquemas a heparina no fraccionada secundario a sangrado masivo. El tratamiento durante la estancia en UCI y los esquemas de anticoagulación se describen en la tabla 3.

Tabla 3. Tratamientos y esquemas de anticoagulación en UCI

	<b>n</b>	<b>%</b>
<b>Anticoagulación<sup>3</sup></b>	45	100.0
<b>Tromboprolifaxis<sup>3</sup></b>	45	100.0
<b>Enoxaparina<sup>3</sup></b>	45	100.0
<b>Heparina no fraccionada<sup>3</sup></b>	2	4.4
<b>Dosis inicial, mg/dL<sup>1</sup></b>	79.1	31.9
<b>Dosis de enoxaparina final, mg/dL <sup>1</sup></b>	83.1	41.1
<b>Glucocorticoides<sup>3</sup></b>	37	82.2
<b>Interferón B<sup>3</sup></b>	11	24.4
<b>Tocilizumab<sup>3</sup></b>	45	100.0
<b>Hidroxicloroquina<sup>3</sup></b>	45	100.0
<b>Azitromicina<sup>3</sup></b>	45	100.0
<b>Lopinavir/Ritonavir<sup>3</sup></b>	45	100.0
<b>Ivermectina<sup>3</sup></b>	3	6.7

<sup>1</sup> Rango intercuartiles para variables de libre distribución variables cuantitativas

<sup>2</sup> Desviación estándar para variables de distribución normal para variables cuantitativas

<sup>3</sup> Frecuencias y proporciones variables cualitativas

Al comparar los datos de la medición del Dímero D al ingreso, 4 días, 7 días y egreso con AUC de 0.59, 0.54, 0.61 y 0.83, sin diferencias significativas entre las mediciones. (p=0.2). (Figura 1)

Por otro lado, al comparar el AUC del DD al egreso, la cual fue la de mejor rendimiento de las 4 mediciones, al ser comparado con APACHE II, SOFA y SAPSII, se encuentran AUC de SAPS II (0.41), APACHE II (0.59), SOFA (0.50), DD al egreso (0.83), (p=0.0004). (Figura 2)



Figura 1.

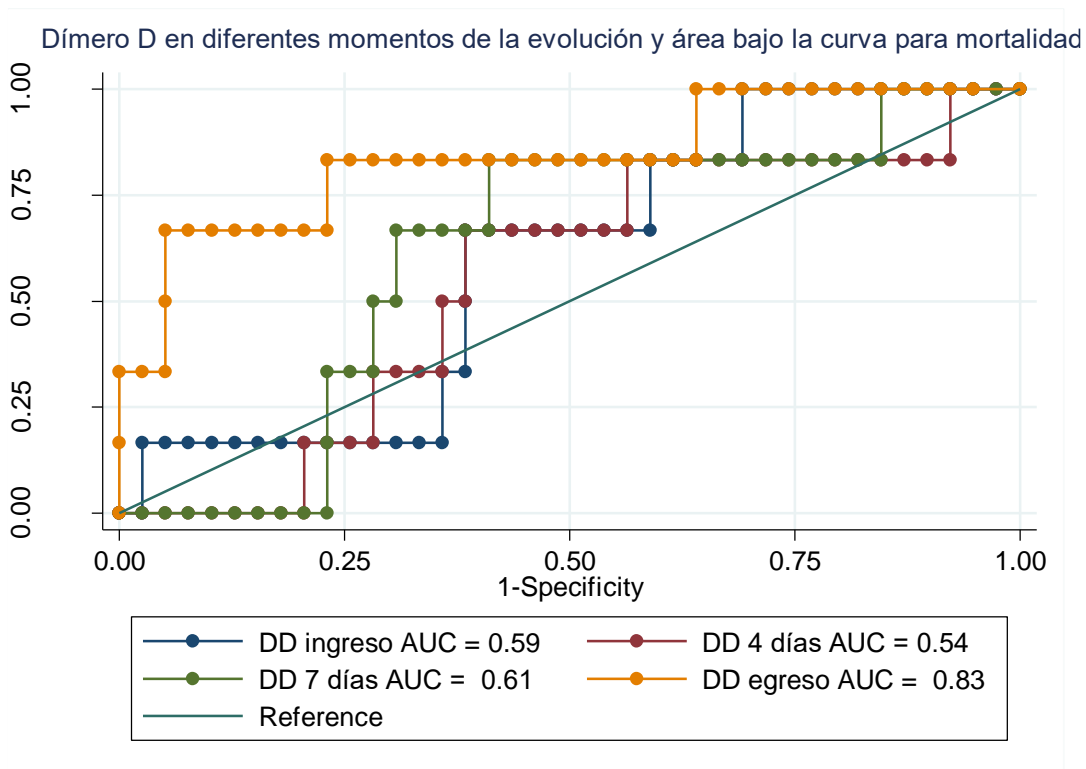
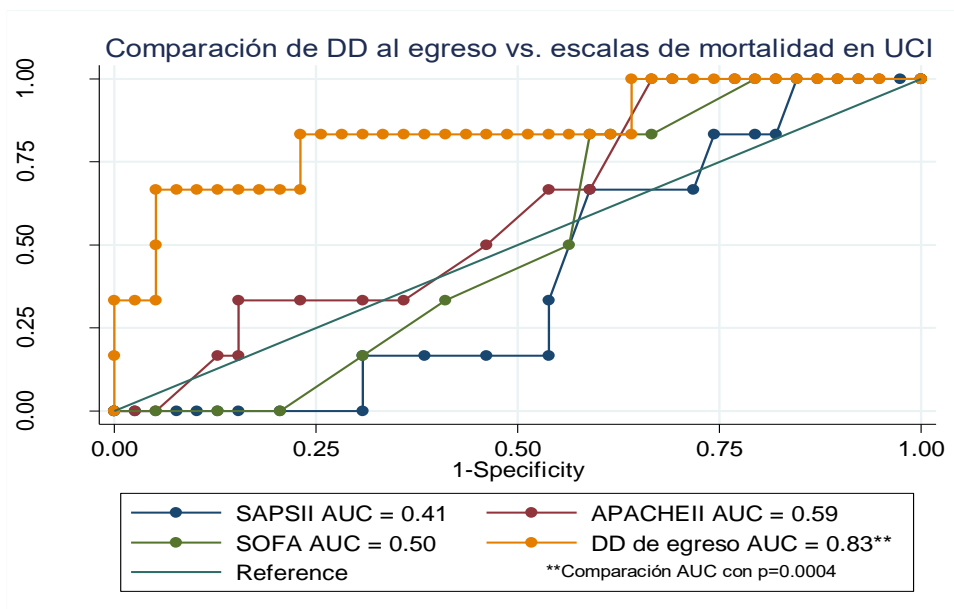


Figura 2.



La sensibilidad y especificidad de reducción de 50% del DD al egreso fue de 33.3 y 59.0% respectivamente. El resto de las mediciones se describe en la tabla.

Tabla 4. Rendimiento diagnóstico del cambio del 50% en el Dímero D para discriminar mortalidad en UCI.

Mortalidad	SEN	ESP	VPP	VPN	LR+	LR-	AUC (IC 95%)
<b>Reducción DD <math>\geq</math> 50% 4 días</b>	16.7	79.5	11.1	86.1	0.81	1.05	0.48 (0.31 - 0.66)
<b>Reducción DD <math>\geq</math> 50% 7 días</b>	33.3	74.4	16.7	87.9	1.30	0.90	0.58 (0.32 – 0.76)
<b>Reducción DD <math>\geq</math> 50% egreso</b>	33.3	59.0	11.1	85.2	0.81	1.13	0.46 (0.24 - 0.68)

Las comparaciones en proporciones de cambio de DD y mortalidad sin diferencias significativas, el egreso una mortalidad con  $> 50\%$  con 33.3 vs. 41% ( $p=0.72$ ). Resto de comparaciones en la tabla 5.

Tabla 5. Comparación de cambio de DD y mortalidad.

	Supervivientes (n=39)		Mortalidad (n=6)		p
	n	%	n	%	
<b>Reducción DD <math>\geq</math> 50% 4 días</b>	8	20.5	1	16.7	0.826
<b>Reducción DD <math>\geq</math> 50% 7 días</b>	10	25.6	2	33.3	0.692
<b>Reducción DD <math>\geq</math> 50% egreso</b>	16	41.0	2	33.3	0.72

Tras realizar el análisis multivariado no se encontraron variables predictivas para mortalidad, tras controlar variables sociodemográficas y la escala APACHE II para mortalidad. DD al egreso  $< 50\%$  OR = 0.69 (IC95% 0.059 – 8.16,  $p=0.77$ ). Tabla 6.

Tabla 6. Análisis multivariado de factores de riesgo para mortalidad en UCI.

	OR	(I.C. 95%)	p
Sexo masculino	1.03	(0.082 - 13.16)	0.97
Edad $> 60$ años	7.08	(0.671 - 74.73)	0.1
IMC $> 30$ kg/m <sup>2</sup>	1.89	(0.220 - 16.26)	0.56
APACHE II, puntaje	1.01	(0.840 - 1.22)	0.87
Reducción DD $\geq 50\%$ 4 días	0.50	(0.015 - 16.58)	0.7
Reducción DD $\geq 50\%$ 7 días	1.37	(0.049 - 38.56)	0.85
Reducción DD $\geq 50\%$ egreso	0.69	(0.059 - 8.16)	0.77

## DISCUSIÓN

Este estudio analizó la mortalidad y la reducción de más del 50% de Dímero D en los pacientes con neumonía grave por Covid 19 en tratamiento con anticoagulación.

Es conocido por Zhang<sup>3</sup> al DD como marcador temprano y pronóstico de severidad en paciente con neumonía por COVID 19, con aumento de la mortalidad en pacientes con niveles elevados su ingreso, siendo así en este estudio la mayoría de los pacientes contaron con una mediana de niveles de DD de 1.205 µg/ml los cuales lo catalogaban en el riesgo menor comparados con su estudio.

En las escalas de gravedad de las unidades de terapia intensiva se analizaron SOFA, APACHE II y SAPS II en relación con sus medianas y media estadística variaba en mortalidad del 7 a 33.3%, el puntaje de SAPS II con una distribución normal, siendo pacientes que se encontraban en general en un estado de gravedad similar por una escala de severidad conocido y ampliamente aplicada a nivel mundial en las unidades de terapia intensiva.

Se conoce por el estudio Guan<sup>8</sup> de tiene mayor incidencia y gravedad en hombres, pacientes mayores de 60 años; en nuestra población se encontró similitud en cuanto a edad con una mediana de 59 años y en hombres con 73.6%, al igual que en el estudio de Valente<sup>5</sup> en las características descritas de pacientes con neumonía grave, aunque no se consideran variantes influyentes en el desenlace.

De esta forma en este estudio el porcentaje de reducción del dímero D, se pudo elaborar una curva ROC para la obtención de especificidad y sensibilidad de la reducción de este marcador temprano con tratamiento de anticoagulación como predicción de mortalidad en diferentes mediciones posterior al ingreso donde muestran AUC de 0.59 al ingreso, 0.54 al 4to día, 0.61 al séptimo día y 0.83 al egreso, sin diferencias significativas entre las mediciones, pero encontrando mayor sensibilidad en la medición de dímero D al egreso por lo que se comparó con las escalas pronósticas de severidad en estancia en la unidad de cuidados intensivos obteniendo una sensibilidad de 33.3% y una especificidad del 59% con la reducción de 50% del DD al egreso.

Aun así al comparar los pacientes con reducción más del 50% al egreso con mortalidad no se encontró diferencia significativa con 33.3 vs. 41% ( $p=0.72$ ), y analizando la probabilidad estudiada se encontró que la edad, sexo masculino, índice de masa corporal, escala APACHE II, la reducción de más del 50% al cuarto y séptimo día en un análisis multivariados no se encontró alguna variable significativa de mortalidad.

En complicaciones que se ha observado en pacientes con Neumonía grave por Covid 19 documentadas por Helms<sup>11</sup> con trombosis pulmonar 16.7% de pacientes en su estudio, isquemia cerebral 1.3%, en este estudio se encontraron trombosis 8.9% agregando infarto agudo al miocardio a pesar de tratamiento terapéutico con heparina de bajo peso molecular. Además se encontraron 13.3% de eventos de sangrado en este estudio que comparado con los casos de sangrado descritos por Coti<sup>12</sup> se mostraron hematomas retroperitoneales de orígenes poco frecuentes (ileo-psoas, rectos abdominales).

## CONCLUSIONES

No se encontró diferencia significativa en la mortalidad con la reducción más del 50% del dímero D en los diferentes cortes tomados para el estudio, siendo el cuarto y séptimo día aún cuando los pacientes se encontraban bajo ventilación mecánica invasiva. A su vez al análisis multivariado no se encontraron variables predictivas de riesgo sociodemográficas para predecir mortalidad a estos pacientes.

Por lo que se considera que el Dímero D a pesar de tener estudios con evidencia clínica como predictor de mayor mortalidad, el hecho de guiar tratamiento terapéutico con heparina de bajo peso molecular según niveles y reducción del mismo no tienen evidencia y si se reportan datos de sangrados.

## BIBLIOGRAFÍA

- 1.- Bérangère S. Joly, Siguret, V. y Veyradier, A. et al. Understanding pathophysiology of hemostasis disorders in critically ill patients with COVID-19 Intensive Care Med (May 2020) Springer. <https://doi.org/10.1007/s00134-020-06088-1>.
- 2.- Tang Ning, et al. Abnormal Coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. The journal of thrombosis and hemostasis, 2020 Vol 18 (4). <https://doi.org/10.1111/jth.14768>.
- 3.- Zhang Liao et al., D-dimer levels on admission to predict in-hospital mortality in patients with Covid-19 The journal of thrombosis and hemostasis, Junio 2020 Vol 18 (6) Pág. 1324-1329. <https://doi.org/10.1111/jth.14859>.
- 4.-Tang Ning, et al. Anticoagulant treatment is associated with decreased mortality in severe coronavirus disease 2019 patients with coagulopathy., The journal of thrombosis and hemostasis, Mayo 2020 Vol 18 (5) Pág. 1094-1099.
- 5.- Valente-Acosta B et al. COVID-19 severe pneumonia in Mexico City – First experience in a Mexican hospital medRxiv mayo de 2020. [https://doi.org/10.1101 / 2020.04.26.20080796](https://doi.org/10.1101/2020.04.26.20080796).
- 6.- Quah Pipetius, Li, A. & Phua, J. et al. Mortality rates of patients with COVID-19 in the intensive care unit: a systematic review of the emerging literature. Crit Care 24, 285 (2020). <https://doi.org/10.1186/s13054-020-03006-1>.
- 7.- Thachil Jecko et al., ISTH interim guidance on recognition and management of coagulopathy in COVID-19 The journal of thrombosis and hemostasis, Mayo 2020 Vol 18 (5) Pág. 1023-1026. <https://doi.org/10.1111/jth.14810>
- 8.- Guan W.J., Z.Y. Ni, Y. Hu, et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China N. Engl. J. Med. (2020). <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2002032>

9.- Giannis Dimitrios et al. Coagulation disorders in coronavirus infected patients: COVID-19, SARS-CoV-1, MERS-CoV and lessons from the past. *J Clin Virol.* 2020 Jun; 127: 104362. <https://doi.org/10.1016/j.jcv.2020.104362>

10.- Muoi Trinh, Daniel R Chang, Usha S Govindarajulu, et al., Therapeutic Anticoagulation Is Associated with Decreased Mortality in Mechanically Ventilated COVID-19 Patients, *medRxiv* 2020.05.30.20117929. <https://doi.org/10.1101/2020.05.30.20117929>.

11.- Helms J, Tacquard C, Severac F, et al. High risk of thrombosis in patients with severe SARS-CoV-2 infection: a multicenter prospective cohort study. *Intensive Care Med.* May 2020;1-10. <https://doi.org/10.1007/s00134-020-06062-x>

12- Conti CB, Henchi S, Coppeta GP, Testa S, Grassia R. Bleeding in COVID-19 severe pneumonia: The other side of abnormal coagulation pattern?. *Eur J Intern Med.* 2020 jul; 77: 147–149. <https://doi.org/10.1016/j.ejim.2020.05.002>

13.- Ackermann M, Verleden SE, Kuehnel M, et al. Pulmonary Vascular Endothelialitis, Thrombosis, and Angiogenesis in Covid-19. *N Engl J Med.* May 2020. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2015432>.

14.- Yin, S., Huang, M., Li, D. et al. Difference of coagulation features between severe pneumonia induced by SARS-CoV2 and non-SARS-CoV2. *J Thromb Thrombolysis* (2020). 3 de abril: 1–4. <https://doi.org/10.1007/s11239-020-02105-8>

15.-Juan O. Talavera, Rodolfo Rivas-Ruiz, et al. Tamaño de Muestra, *Revista Médica Instituto Mexicano del Seguro Social* 2013(supl):S36-S41. Pag. 36-41.

# ANEXOS

## Anexo 1

Departamento de Medicina Crítica "Dr Mario Shapiro"

Centro Médico ABC

Hoja de recolección de datos

Nombre: \_\_\_\_\_  
 Género: \_\_\_\_\_  
 Edad: \_\_\_\_\_  
 Peso: \_\_\_\_\_ Talla: \_\_\_\_\_ IMC \_\_\_\_\_  
 PCR Coronavirus positiva: \_\_\_\_\_  
 Ventilación mecánica : \_\_\_\_\_  
 Comorbilidades: \_\_\_\_\_  
 Tabaquismo: \_\_\_\_\_

	Ingreso	4 día	7 día	Egreso
Dimero D				

APACHE II: \_\_\_\_\_ SOFA: \_\_\_\_\_ SAPS II: \_\_\_\_\_

Anticoagulación:  
 Enoxaparina:  
 Heparina no fracionada:  
 Tratamientos: \_\_\_\_\_

	Ventilación	Estancia en UCI	De estancia hospitalaria
Días			

Muerte: \_\_\_\_\_

## Anexo 2. Tabla de abreviaturas

ABREVIATURA	DESCRIPCIÓN
<b>APACHE II</b>	Acute Physiology and Chronic Health Evaluation
<b>AUC</b>	Área bajo la curva
<b>AUROC</b>	Área bajo la curva ROC
<b>CI</b>	Intervalo de confianza
<b>DD</b>	Dímero D
<b>DE</b>	Desviación estándar
<b>OR</b>	Razón de momios
<b>SAPS II</b>	Simplified Acute Physiology Score
<b>RIC</b>	Rango intercuartil
<b>SOFA</b>	Sequential Organ Failure Assessment

## Anexo 3. Índice de cuadros, tablas y figuras

CUADRO,TABLA O FIGURA	DESCRIPCIÓN	PÁGINA
<b>CUADRO 1</b>	Descripción y conceptos de variables	12
<b>TABLA 1</b>	Características demográficas y comorbilidades.	16
<b>TABLA 2</b>	Desenlaces clínicos y escalas de gravedad de UCI	16
<b>TABLA 3</b>	Tratamientos y esquemas de anticoagulación en UCI	17
<b>TABLA 4</b>	Rendimiento diagnóstico del cambio del 50% en el Dímero D para discriminar mortalidad en UCI.	19
<b>TABLA 5</b>	Comparación de cambio de DD y mortalidad.	19
<b>TABLA 6</b>	Análisis multivariado de factores de riesgo para mortalidad en UCI.	19
<b>FIGURA 1</b>	Dímero D en diferentes momentos de la evolución y área bajo la curva para mortalidad.	18
<b>FIGURA 2</b>	Comparación de DD al egreso vs escalas de mortalidad en UCI	18