



**UNIVERSIDAD NACIONAL
AUTÓNOMA DE MÉXICO**

**FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE
POSGRADO**



**TESIS PARA OBTENER EL TÍTULO DE
LA ESPECIALIDAD MÉDICA EN
MEDICINA INTERNA**

**Factores de coagulación y su relación con mortalidad
en pacientes hospitalizados con infección por SARS CoV-2
en el H.G.R. No. 1 Dr. Carlos MacGregor Sánchez Navarro**

**PRESENTA:
DR. CAMBEROS MERCADO CARLOS ARTURO**

**TUTORES DE LA TESIS:
DRA. MARÍA TERESA GARCÍA LEE
DR. EDUARDO ALMEIDA GUTIÉRREZ**

Facultad de Medicina



**CIUDAD DE MÉXICO
FEBRERO 2021**



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.

**TESIS PARA OBTENER EL TÍTULO DE LA ESPECIALIDAD MÉDICA EN
MEDICINA INTERNA**



**Factores de coagulación y su relación con mortalidad
en pacientes hospitalizados con infección por SARS-CoV-2
en el H.G.R. No. 1 "Dr. Carlos MacGregor Sánchez Navarro"**



**PRESENTA:
DR. CARLOS ARTURO CAMBEROS MERCADO**

AUTORIZACIONES:

**DR. ARTURO HERNÁNDEZ PANIAGUA
DIRECTOR MÉDICO DEL H.G.R. No. 1
DR. CARLOS MACGREGOR SANCHEZ NAVARRO
DELEGACIÓN SUR, CD. DE MEX.**

**DRA. TZEITHEL ATHENEA CASTILLO ALTAMIRANO
COORDINADOR CLÍNICO DE EDUCACIÓN E INVESTIGACIÓN EN SALUD
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
H.G.R. NO. 1 DR. CARLOS MACGREGOR SANCHEZ NAVARRO
DELEGACIÓN SUR, CD. DE MEX.**

**DRA. EDITH ALEJANDRA HUERTA ROMERO
PROFESORA TITULAR DEL CURSO DE ESPECIALIZACIÓN EN MEDICINA
INTERNA
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
DR. CARLOS MACGREGOR SANCHEZ NAVARRO
DELEGACIÓN SUR, CD. DE MEX**

**DRA. MARIA TERESA GARCÍA LEE
ASESOR METODOLÓGICO
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
MÉDICA ADSCRITA AL H.G.R. NO. 1 DR. CARLOS MACGREGOR SANCHEZ
NAVARRO, DELEGACIÓN SUR, CD. DE MEX**

**DR. EDUARDO ALMEIDA GUTIÉRREZ
ASESOR ESTADÍSTICO
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
MÉDICO ADSCRITO AL HOSPITAL DE CARDIOLOGÍA DEL C.M.N. SIGLO XXI
DELEGACIÓN SUR, CD. DE MEX**

NO DE FOLIO: F-2020-3609-070

**UNIVERSIDAD NACIONAL
AUTÓNOMA DE MÉXICO
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
FACULTAD DE MEDICINA**

**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO
SOCIAL
H.G.R. NO. 1 DR CARLOS MACGREGOR
SÁNCHEZ NAVARRO
COORDINACIÓN CLÍNICA DE EDUCACIÓN E
INVESTIGACIÓN EN SALUD.**

TÍTULO

**Factores de coagulación y su relación con mortalidad
en pacientes hospitalizados con infección por SARS-CoV-2
en el H.G.R. No. 1 “Dr. Carlos MacGregor Sánchez Navarro**

**TESIS PARA OBTENER EL TÍTULO DE LA
ESPECIALIDAD MÉDICA EN
MEDICINA INTERNA**

P R E S E N T A

Carlos Arturo Camberos Mercado

Médico Residente de 4to año de la especialidad de Medicina Interna

Matricula: 97371393.

Adscripción: Hospital General Regional No. 1 Dr. Carlos MacGregor Sánchez Navarro.

Teléfono 56395822 ext. 20748. Fax: Sin Fax.

Correo: c.camberos@hotmail.com

A S E S O R

María Teresa García Lee.

Medica adscrita al servicio de Hematología

Matricula: 99378433

Adscripción: Hospital General Regional No. 1 Dr. Carlos MacGregor Sánchez Navarro.

Teléfono: 56395822 ext. 20835. Fax: Sin Fax.

Correo: teregarcialeee@gmail.com

A S E S O R E S T A D I S T I C O

Eduardo Almeida Gutiérrez

Director de Educación e Investigación en salud

Adscripción: Hospital de Cardiología Centro Médico Nacional Siglo XXI

Matricula: 11510838

Teléfono: 56276900 ext. 22009. Fax: Sin Fax.

Correo: almeida_90210@yahoo.com.mx

Índice

RESUMEN	1
MARCO TEÓRICO.....	3
JUSTIFICACIÓN	11
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	12
OBJETIVOS.....	14
<i>Objetivo principal</i>	14
<i>Objetivos secundarios</i>	14
HIPÓTESIS.....	15
MATERIAL Y MÉTODOS:	16
Tipo de estudio	16
Universo de estudio.....	16
Tamaño de muestra	16
Criterios de selección	17
Variables de estudio	17
PROCEDIMIENTOS (DESCRIPCIÓN GENERAL DEL ESTUDIO).....	19
Análisis estadístico	21
Consideraciones éticas	21
Maniobras para evitar y controlar sesgos:	25
CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES.	27
RESULTADOS.	28
DISCUSIÓN	33
ANEXOS.....	35
REFERENCIAS.....	38

RESUMEN

Marco teórico. Desde diciembre de 2019, en China, se reportaron casos de neumonías atípicas de origen viral posteriormente denominados COVID-19 por el agente causal SARS-CoV-2. En México debutaron los primeros casos a finales de febrero del 2020 y al primero de junio del 2020 había reportados cerca de 90 mil casos con mortalidad del 11%, un 40% mayor que a nivel mundial. Reportes de autopsias demostraron tropismo viral por el endotelio vascular provocando disfunción del sistema de la coagulación, con trombosis como una de las principales causas de muerte en estos pacientes. Consecuentemente se encontraron en varios reportes incremento sérico de fibrinógeno y dímero D y sólo en uno elevación de factor VIII y factor de Von Willebrand.

Objetivo. Determinar si los cambios de los niveles séricos de los factores de coagulación se relacionaron con la mortalidad intrahospitalaria en pacientes con neumonía por SARS-CoV-2.

Material y métodos. Estudio retrospectivo, observacional, analítico y longitudinal. En el cual se incluyeron a los pacientes atendidos en el HGR No1 de manera intra hospitalaria entre mayo y junio del 2020 por COVID-19. De dichos casos se consultaron el expediente clínico para obtener los datos sobre la valoración de los factores de coagulación y si se presentó una defunción intra hospitalaria. Con dichos datos se realizó un análisis estadístico en el programa IBM SPSS v26 (USA), empleando comparación de los niveles de séricos de los factores de coagulación por t-Student o relación con la mortalidad por Chi-cuadrada de Pearson. Se consideró como valor estadísticamente significativo cuando $p \leq 0.05$.

Factibilidad. Los autores cuentan con la experiencia requerida para manejar la información derivada del presente estudio y su interpretación. El HGR No1 no aportó recursos adicionales para la elaboración del presente proyecto; cualquier requerimiento adicional fue costado por el residente encargado del proyecto.

Conclusiones: En este estudio, en concordancia con lo reportado internacionalmente se encontró que, en los pacientes con un desenlace fatal, el factor VIII, el factor de von Willebrand y el dímero D se encuentran más elevados que en los pacientes que no sobreviven a la neumonía por SARS CoV-2, probablemente como marcadores de la disfunción endotelial con la que cursa esta enfermedad. Sin embargo, en el análisis multivariado sólo la elevación del dímero de D y la proteína C reactiva se relacionaron directamente con un mayor riesgo de mortalidad durante la hospitalización en pacientes ingresados por neumonía por SARS CoV-2, siendo este un predictor temprano y efectivo de desenlaces adversos en pacientes con COVID 19, esto se corrobora con diversas publicaciones que apoyan su utilidad con valor pronóstico y para adecuación terapéutica.

Palabras clave. Factores de coagulación, mortalidad, COVID-19

ABREVIATURAS

ACE2: Receptor de la enzima convertidora de angiotensina 2
AMV: Asistencia mecánica ventilatoria
DEIH: Días de estancia intrahospitalaria
DM: Diabetes mellitus
EPOC: Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica
ERC: Enfermedad renal crónica
ESPII: Emergencia de salud pública de importancia internacional
FVW: Factor de Von Willebrand
HAS: Hipertensión arterial sistémica
IC: Intervalo de confianza
ICTV: Comité Internacional de Taxonomía Viral
IL-1: Interleucina 1
OMS: Organización Mundial de la Salud
PCR: Proteína C reactiva
PCR: Reaccion en cadena de la polimerasa
RM: Razón de momios
SARS-CoV-2: Síndrome respiratorio agudo severo por Coronavirus 2
SD: Desviación estándar
TTP: Tiempo parcial de tromboplastina
UMAE: Unidades Médicas de Alta Especialidad

MARCO TEÓRICO

Introducción

El 31 de diciembre de 2019, el municipio de Wuhan en la provincia de Hubei, China, informó sobre un grupo de casos de neumonía con etiología desconocida. El 30 de enero de 2020, con más de 9.700 casos confirmados en China y 106 casos confirmados en otros 19 países, la Organización Mundial de la Salud (OMS) declaró que el brote era una emergencia de salud pública de importancia internacional (ESPII)¹. Posteriormente en febrero del 2020 se identificaría por parte del Comité internacional de taxonomía viral (ICTV) oficialmente denominó a la enfermedad como COVID-19, con el agente causal el virus del síndrome de dificultad respiratoria aguda grave por coronavirus 2 (SARS-CoV-2) ². La enfermedad por COVID 19 se espacó rápidamente por el mundo, denotando su alta contagiosidad, inicialmente con una mortalidad reportada de alrededor del 5.4% ³. El nuevo coronavirus parecía tener una tasa de mortalidad mucho mayor que la gripe estacional comparado con estadísticas de mismas regiones en años previos, este incremento de la mortalidad no estaba esclarecido completamente ⁵. Desde el inicio de la pandemia al primero de abril el 2020, mundialmente se han reportado 72,478 casos, con 4,912 muertes

18

COVID 19 en México

Los primeros casos confirmados en México se informaron el 28 de febrero de 2020: un caso en la Ciudad de México y el otro en el estado de Sinaloa, ambos casos tenían antecedentes de viaje a la región de Lombardía en Italia antes del inicio de los síntomas, desde entonces al primero de junio del 2020 en México se reporta un total de 87,512 casos confirmados y 9,779 muertes, las cuales se han presentado de manera generalizada en los 32 estados de la república, tomando en cuenta las cifras anteriores se cuenta con una mortalidad en nuestro país del 11%, cerca un 40% mayor que a nivel mundial reportada en 6.12% ¹⁹. México ha desplegado un programa de reconversión hospitalaria para atención a la pandemia por COVID 19,

con alrededor de 520 hospitales en toda la república, por parte del Instituto Mexicano del Seguro Social, publico que se dispondrá de 195 UMAE, 236 Hospitales, 1521 Unidades de Primer Nivel, 80 Hospitales Rurales, 3 mil 622 Unidades Médicas Rurales de IMSS-Bienestar, y más de 430 mil profesionales de la salud que harían frente a la pandemia ²⁰.

Hallazgos iniciales en pacientes con COVID 19

A pesar que inicialmente se catalogaba el fallecimiento de los pacientes con infección por SARS-CoV-2 secundaria a una causa meramente respiratoria que ocasionaba disfunción orgánica múltiple secundaria a hipoxemia, posteriormente se observó que las alteraciones y disfunción del sistema de coagulación era de las principales causas fisiopatológicas de muerte en pacientes con casos severos de infección por COVID 19 ⁴.

Desde inicios del año 2020 se sabe el COVID 19 desencadena procesos que originan en los pacientes un estado de coagulopatía asociada directamente con aumento de la mortalidad. Los hallazgos en autopsias completas de 12 pacientes con diagnostico pre mortem de infección grave con prueba de PCR positiva para SARS CoV-2, mostraron datos macroscópicos de trombosis en diversos órganos. En siete de los doce pacientes estudiados (58%) había presencia de trombosis venosa profunda y en cuatro de estos pacientes la causa de muerte directa fue el tromboembolismo pulmonar. La mayoría de los eventos trombóticos se presentaron en pacientes del género masculino (75%), con edad media de 73 años (52-87 años) y todos los pacientes mencionados tenían elevación de biomarcadores sugerentes de trombosis. Como el dímero D con valores medios de 495.24 nmol/L, que corresponde a elevación hasta 20 veces el nivel de referencia del laboratorio donde se realizó el estudio ⁵.

Otro trabajo publicado por Tang y colaboradores, evidenció en autopsias de 40 pacientes que no sólo se presentan eventos de macrotrombosis (25% de los pacientes) sino también se encontró trombosis microvascular en más del 66% de los pacientes, asociado a daño alveolar difuso, lo que se correlacionó con mayor prevalencia de trombosis, particularmente en pacientes con falla respiratoria. En los

pacientes antes mencionados se encontró, a la par, alteración de otros parámetros de la coagulación como tiempo de tromboplastina parcial (TTP), fibrinógeno y sus productos de degradación, que se les asignó utilidad para el manejo clínico tanto como factores pronósticos y determinantes para adecuar el manejo terapéutico ⁶. Se desconocían los mecanismos exactos fisiopatológicos la razón de este fenómeno, que publicaciones posteriores esclarecieron.

Afectación endotelial por COVID 19

El endotelio no es sólo una capa de células que tapiza las paredes de los vasos, sino que es un órgano que, en condiciones fisiológicas ejerce diversas funciones: regula la coagulación, la trombosis y el sistema fibrinolítico, modula la actividad de las células musculares de la capa media que dan el tono y proliferación de los vasos sanguíneos, controla el tránsito de macromoléculas y células inflamatorias a través de la pared. Además, tiene la virtud funcional de adaptarse a estímulos homeostáticos y de daño lo que le brinda un papel clave en la regulación del estado líquido y dinámico de la sangre mediante la liberación de múltiples sustancias activas.

Se ha descrito que el mecanismo de infección por SARS-CoV-2 hacia el huésped es a través del receptor de la enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE2), que se expresa en varias células, entre ellas las endoteliales ⁷, posteriormente a la integración viral se desencadena inflamación difusa del endotelio, fenómeno el cual se ha denominado endotelitis ⁸

La pérdida de la integridad del endotelio es el detonante principal de los fenómenos pro-trombóticos y un proceso inflamatorio existe una predisposición a la agregación plaquetaria, la trombosis que puede llegar proliferar de manera sistémica ⁸.

En estados pro inflamatorios el endotelio expresa y secreta citosinas entre ellas las interleucinas, principalmente tipo 1 (IL-1), factores de crecimiento, factores quimioatrayentes y proteínas de superficie que funcionan como moléculas de adhesión de leucocitos circulantes ¹⁰.

Factor de Von Willebrand

Otro factor de suma importancia en el correcto funcionamiento de los procesos que derivan en una adecuada coagulación es el factor de Von Willebrand (FVW), una glucoproteína cuyo rol en la hemostasia es el de servir como un puente molecular que une a las plaquetas con los componentes de colágeno subendoteliales posterior a su exposición durante una lesión. A su vez el FVW funciona como unidad de transporte del factor VIII, otro componente importante de la coagulación. Los niveles plasmáticos de FVW secretado por las células endoteliales y liberado a la circulación están determinados por diversos factores, los principales determinantes son factores genéticos como grupo ABO al que pertenece el paciente y mutaciones propias en el gen codificador de FVW y factores no genéticos como la edad, exposición a radicales libres y niveles de óxido nítrico y estados pro inflamatorios. Desde la década del 1970, el FVW se ha propuesto como un factor de riesgo para eventos cardiovasculares y marcador de inflamación ¹¹. La edad influye a una mayor concentración de FVW, por lo que a mayor edad existe un incremento en la secreción endotelial de factor de Von Willebrand por lo cual es posible que este proceso sea coadyuvante en el incremento del riesgo cardioembólico relacionado con la edad ¹². El endotelio, al ser una interfaz funcional y anatómica entre la sangre y los tejidos, ante algún proceso infeccioso, tiene la función de reclutar leucocitos hacia las áreas inflamadas. Durante esta respuesta al estímulo inflamatorio, las células del endotelio liberan el contenido de sus organelos mediante exocitosis, lo que produce liberación masiva de FVW al medio extracelular, convirtiéndola en una proteína de fase aguda ¹². Esta elevación se ha visto presente en un gran número de patologías pro inflamatorias como artritis reumatoide y vasculitis¹³, en enfermedades relacionadas a mayor incidencia de infartos, principalmente diabetes mellitus y estados clínicos con presencia de resistencia a la insulina ¹⁴. Se podría esperar que en el proceso de endotelitis causado por la infección por SARS CoV-2 el factor de Von Willebrand este incrementado en niveles séricos, lo cual no se ha estudiado de manera específica, ni se ha encontrado en la literatura publicada desde el inicio de la pandemia por COVID-19.

Factor VIII de la coagulación

Otro factor y blanco de estudio que está íntimamente relacionado al factor de Von Willebrand es el factor VIII de la coagulación, al ser el factor de Von Willebrand su proteína transportadora y protegerlo de la proteólisis, por lo cual la concentración de ambas está íntimamente relacionada ¹⁵. La producción del factor VIII se lleva a cabo en varios sitios, el hígado, el riñón, el bazo y el endotelio. Cuando el factor VIII se activa se separa del factor de Von Willebrand y es entonces cuando inicia su papel como factor en la hemostasia secundaria volviéndose blanco de los factores Xa y IXa, proteína C activada y trombina, el factor VIII es fundamental como activador complejo diez y tiene una importante participación en la fase de propagación ¹⁶. Por lo anterior se ha identificado al factor VIII como una proteína de fase aguda y un factor independiente para tromboembolismo venoso, sus niveles séricos se encuentran elevados en pacientes con trombofilia y en estados inflamatorios agudos su síntesis está incrementada ¹⁷.

Un estudio realizado en pacientes italianos ingresados en terapia intensiva con diagnóstico de neumonía por SARS-CoV-2, se observó, mediante tromboelastografía, que los niveles séricos de factor VIII de la coagulación se mostraron incrementados ²¹. La evaluación de niveles de factor VIII en población latinoamericana en contexto clínico similar, hasta la fecha, aún no se ha reportado aun en la bibliografía.

Fibrinógeno

El fibrinógeno es la principal proteína plasmática de la coagulación producida por el hígado y tiene un papel preponderante en la hemostasia primaria y secundaria. Aunque la principal función conocida del fibrinógeno es como precursor de la fibrina a través de la escisión proteolítica mediada por trombina, que produce protofibrillas y luego fibras maduras que dan estabilidad bioquímica y mecánica a los coágulos, el fibrinógeno también juega un papel importante en la agregación plaquetaria. Las plaquetas activadas expresan en su superficie integrinas, las cuales se unen al fibrinógeno, tanto del libre en el plasma como del liberado por gránulos intraplaquetarios ²². La síntesis hepática basal de fibrinógeno a nivel trascricional

y traduccional es susceptible a cambios inducidos por eventos inflamatorios y dichos cambios en la concentración y función del fibrinógeno están relacionados con mayor riesgo de eventos trombóticos ²³. Estudios epidemiológicos prospectivos muestran que el fibrinógeno, en población general, es un factor de riesgo cardiovascular independiente, por su efecto pro trombótico está asociado a manifestaciones clínicas como el ictus e infarto al miocardio y se presenta en más frecuentemente en pacientes con diabetes, hipertensión e hipercolesterolemia ²⁴, patologías altamente prevalentes en población mexicana.

El fibrinógeno tiene un papel protagónico en el proceso de la formación del trombo, ya que es el precursor del trombo de fibrina y modula su forma, estructura y tamaño, por lo que concentraciones elevadas de fibrinógeno promueven la formación de trombos murales más rígidos y adheridos con mayor fuerza y menos susceptibles al proceso de fibrinólisis ²⁵. Las concentraciones altas de fibrinógeno pueden causar un aumento en la viscosidad sanguínea y la agregación de eritrocitos, estas dos condiciones son comúnmente encontradas en pacientes con ataques isquémicos transitorios lo que indica que estos niveles se encuentran elevados aún antes de que ocurran los eventos trombóticos y por lo tanto son factor de riesgo importante para trombosis a diferentes niveles del organismo ²⁶.

Investigaciones europeas que estudiaron a pacientes hospitalizados por COVID 19 describieron que sus niveles de fibrinógeno estaban incrementados de manera significativa, encontrando que ninguno de los pacientes tenía niveles séricos por debajo del valor de referencia ²⁹. Se concluye que secundario a una lesión tisular, el fibrinógeno actúa un como marcador de inflamación²⁸ e intervine de manera negativa en el proceso de fibrinólisis y favoreciendo la trombosis²⁷ en pacientes con infección por SARS-CoV-2.

Dímero D

Una vez formado el trombo estabilizado por la malla de fibrina, se desencadena un sistema contraregulador fibrinolítico, que mediante la plasmina rompe la malla produciendo desechos medibles y que correlacionan sus niveles elevados con procesos trombóticos activos; el desecho medido más frecuentemente es el dímero

D. El dímero D es un marcador que indica generación de trombina y plasmina, su vida media es de 6 a 8 horas. La prueba de dímero D sanguínea mide un conjunto heterogéneo de productos liberados por la plasmina de la fibrina que contiene dos dominios D adyacentes entrecruzados que originalmente se encontraba en la malla del coágulo estable por acción del factor XIII activado y calcio iónico. Este proceso se lleva a cabo en dos pasos principales: en el primero la trombina que se formó como producto final de la activación de la coagulación convierte el fibrinógeno a fibrina no entrecruzada y activa al factor XIII de la coagulación, el segundo paso el factor XIII activado entrecruza mediante enlaces covalentes los dominios D de las diferentes moléculas de fibrina adyacentes contenidos en la malla, finalmente la plasmina regulará este proceso degradando la malla en sitios específicos liberando a la circulación productos de desecho denominados dependiendo la cantidad de monómeros unidos en fragmentos: DD, DDE, EDDE, DE etcétera. Los dominios DD son los que se pueden medir cuantitativamente en laboratorio y reportarse como dímero D ³⁰. Por el sustrato fisiológico mencionado, la medición de dímero D ha adquirido utilidad clínica en pacientes con sospecha de patología trombotica con evidencia científica ampliamente demostrada en el cribado diagnóstico y en el pronóstico de eventos tromboticos de nueva aparición y recidivas de eventos ya documentados ³¹. Al ser uno de los marcadores de trombosis más accesibles son múltiples los estudios que reportan que los valores de dímero D son significativamente más elevados en pacientes graves con COVID 19 que en aquellos con formas no graves de la enfermedad ³². Una serie publicada de 41 pacientes hospitalizados, los valores de dímero D en los pacientes con una enfermedad grave fueron hasta cinco veces superiores que en aquellos que no ingresaban en la unidad de cuidados intensivos ³³. El aumento del dímero D no sólo se ha descrito altamente relacionado con la gravedad del cuadro, sino también con mayor mortalidad, en una serie de 183 paciente se describieron valores de dímero D de hasta 3,5 veces mayores entre los pacientes que fallecían a consecuencia de su enfermedad ³⁴.

Con base a los fundamentos fisiopatológicos previos se establece que procesos inflamatorios agudos como los que sufren los pacientes con infección por SARS-CoV-2 desplaza el equilibrio hemostático hacia un estado protrombótico y antifibrinolítico en el que aumentan en sangre mediadores procoagulantes y antifibrinolíticos ³⁵, como el factor de Von Willebrand, el factor VIII de la coagulación, el fibrinógeno y como producto de degradación, el dímero D, previamente descritos y en el caso de los pacientes ingresados en el área de hospitalización del H.G.R. No.1 Dr. Carlos MacGregor Sánchez Navarro por neumonía con prueba positiva por PCR para SARS-CoV-2 la activación de los sistemas de coagulación y fibrinolíticos después de procesos inflamatorios agudos puede conducir a eventos trombóticos potencialmente devastadores, que valen la pena ser estudiados y documentados.

JUSTIFICACIÓN

Según las estadísticas reportadas por la organización Mundial de la Salud (OMS), México tiene un índice de mortalidad por COVID 19 del 11%, que, en comparación con la reportada a nivel mundial es 40% mayor ¹⁸. Está descrito que los pacientes con COVID 19 se encuentran elevados los factores de la coagulación como: factor de Von Willebrand, factor VIII, fibrinógeno y como producto de degradación, el dímero D. Esta elevación sérica precede eventos trombóticos que es una de las principales causas fisiopatológicas de muerte de estos pacientes ³⁵.

De ahí que queda claro que la enfermedad por COVID-19 tiene efectos colaterales significativos a nivel fisiológico y bioquímico, mismos que deben de ser controlados, pero que al mismo tiempo permiten funcionar como evaluadores y predictores del desarrollo de la enfermedad.

Por lo que con el presente proyecto se pretende obtener información sobre el comportamiento de los factores de coagulación y el papel de estos para funcionar como una predicción de la evolución y desenlace de la enfermedad.

Además de que esto permitiría no solo ayudar a los médicos tratantes a generar un mejor plan de acción para cada paciente, si no que esta información puede ser útil para el tratamiento de diversas poblaciones no solo de la Ciudad de México.

En cuanto al estudio, al contar con los recursos humanos preparados y expertos en el área de coagulación es posible llevar el presente proyecto a término y resolver cualquier inconveniente que llegue a presentarse.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La enfermedad COVID-19 es una enfermedad actual y que ha sido capaz de generar una gran cantidad de casos y defunciones a nivel mundial. Esta se caracteriza no sólo por presentar daño pulmonar, si no que va más allá y es capaz de generar diversas condiciones colaterales entre las que encontramos directamente afecciones cardiovasculares o de la coagulación.

Como parte de la historia natural de la enfermedad los cambios antes mencionados pueden funcionar directamente para acercarnos de manera oportuna o prevenir la historia de la enfermedad. De manera particular los factores de coagulación al ser responsables de cambios vasculares y ser respuesta de diversas condiciones son candidatos perfectos para ser predictores de la evolución del COVID-19.

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Los cambios séricos en los factores de coagulación se relacionaron con mayor mortalidad durante la estancia hospitalaria en pacientes internados con neumonía por SARS CoV-2?

OBJETIVOS

Objetivo principal

Determinar si los cambios de los niveles séricos de los factores de coagulación se relacionaron con la mortalidad intrahospitalaria en pacientes con neumonía por SARS-CoV-2.

(Factor VIII, Factor de Von Willebrand, Fibrinógeno y Dímero D)

Objetivos secundarios

1. Describir a la población ingresada por SARS-CoV-2 en el HGR No1.
2. Identificar la tasa de letalidad en pacientes ingresados por SARS-CoV-2 en el H.G.R. No. 1.
3. Identificar los niveles séricos de ingreso de dímero D, fibrinógeno, factor VIII y factor de Von Willebrand en la población ingresada por SARS-CoV-2 en el H.G.R. No. 1.
4. Identificar los niveles séricos de factores de coagulación durante la hospitalización de la población ingresada por SARS-CoV-2 en el H.G.R. No. 1.
5. Relacionar los niveles séricos de factores de coagulación de la población ingresada por SARS-CoV-2 en el H.G.R. No. 1 con la mortalidad.

HIPÓTESIS

La elevación sérica de factores de la coagulación: factor de Von Willebrand, factor VIII, fibrinógeno y dímero D, se relacionó con aumento de la mortalidad durante la estancia hospitalaria en pacientes que fueron internados con neumonía por SARS-CoV-2.

Hipótesis nula

Una mayor elevación sérica de factores de la coagulación: factor de Von Willebrand, factor VIII, fibrinógeno y dímero D, no se relacionó con un mayor índice de mortalidad en pacientes que fueron hospitalizados por neumonía por SARS Cov-2.

Hipótesis de trabajo

A mayor elevación sérica de factores de la coagulación: factor de Von Willebrand, factor VIII, fibrinógeno y dímero D, mayor fue la mortalidad en los pacientes que fueron hospitalizados por neumonía secundaria a SARS-CoV-2.

MATERIAL Y MÉTODOS:

Tipo de estudio

Se realizó un estudio observacional, descriptivo, analítico, retrospectivo y longitudinal.

Universo de estudio

Se estudió a personas ingresadas por infección debida a SARS-CoV-2 en el H.G.R. No. 1.

Tamaño de muestra

Al ser un estudio retrospectivo se incluyeron todos los casos que cumplan con los criterios de selección atendidos en el H.G.R. No. 1 durante mayo a junio del 2020. Sin embargo, se realizó un cálculo de tamaño de muestra de proporciones para poblaciones infinitas. Considerando un IC de 95% y un margen de error de 5%, para y una incidencia de COVID-19 sintomática del 15%.

$$n = \frac{Z_B^2 * p * q}{d^2}$$
$$n = \frac{1.96^2 * 0.15 * 0.85}{(0.05^2)}$$

$$n = \frac{0.4898}{0.0025}$$
$$n = 195.92$$
$$n = 196$$

Criterios de selección

Criterios de inclusión

- + Pacientes ingresados entre mayo y junio del 2020.
- +Atendidos desde su ingreso en el H.G.R. No. 1 Dr. Carlos MacGregor Sánchez Navarro.
- +Mayores de 18 años.
- +Prueba PCR para SARS-CoV-2 positiva.
- +Tomografía de tórax realizada.
- +Reporte de valores séricos de factores de coagulación.

Criterios de exclusión

- +Pacientes con coagulopatías previamente diagnosticadas.
- +Pacientes con tratamiento anticoagulante.

Criterios de eliminación

- +Instrumentos llenados de manera incompleta.

Variables de estudio:

Variable dependiente: Mortalidad durante la hospitalización.

Variable independiente: Elevación factores de la coagulación en pacientes con neumonía por SARS-CoV-2

1. Nivel de Factor VIII de la coagulación
2. Nivel de Factor de Von Willebrand
3. Nivel de Fibrinógeno
4. Nivel de Dímero D

Variable	Definición conceptual	Definición operacional	Tipo de variable	Indicador
Variable dependiente				
Mortalidad durante la hospitalización	Cese de las actividades de la vida.	Muerte del paciente por cualquier causa, durante el periodo de internamiento en el área de hospitalización del H.G.R. No 1.	Cualitativa nominal	Presente Ausente
Variables independientes				
Factor VIII	Glucoproteína con peso molecular de 280,000 Dalton. Presente en el hígado, riñones y linfocitos ³⁷ , que circula en sangre en forma de complejo con el factor de Von Willebrand (F.VIII/FVW) ³⁸ .	Medición de la actividad del Factor VIII, por medio de viscosimetría, y reportado en UI/ml. El nivel normal de FVIII es de 60 a 150 UI/ml, niveles mayores a 150 UI/ml se consideran elevados ³⁶ .	Cuantitativa continua	UI/ml.
Factor de von Willebrand antigénico	Glucoproteína multimérica con peso molecular de 15,000 kDa ³⁹ , sintetizada en las células endoteliales y los megacariocitos ⁴⁰ , que participa en la hemostasia primaria mediante la adhesión plaquetaria al endotelio y en la coagulación como portadora del factor VIII ⁴¹ .	Actividad antigénica del factor de Von Willebrand, medida por inmunoturbidimetría y expresado en UI/mL. El nivel normal de Factor de Von Willebrand en plasma es de 50 a 160 UI/m, niveles mayores a 160 UI/ml se consideraron elevados ⁴¹ .	Cuantitativa continua	U/mL
Fibrinógeno	Glucoproteína de 340,000 Dalton ⁴³ , sintetizada por el hígado y es	Concentración de fibrinógeno en plasma medido por método	Cuantitativa continua	g/L

	descompuesta en plasma por la trombina ⁴⁴ .	cuagulométrico (de Clauss) y expresado en g/L. Los niveles normales de fibrinógeno en plasma son 2-4 g/L, niveles mayores a 4 g/L se consideraron elevados ⁴² .		
Dímero D	Fragmentos derivados de la degradación de fibrina por la plasmina, organizados como dominios DD ³⁰	Concentración de dímero D en plasma medido por inmunturbidimetría y expresado en µg/ml. El nivel normal de dímero D en plasma es menor de 0.50 µg/ml, niveles mayores a 0.50 µg/ml consideran elevados ⁴⁵ .	Cuantitativa continua	µg/ml
Variables de confusión				
Edad	Años vividos por el participante hasta el momento de la evaluación	Años cronológicos transcurridos a partir de la fecha de nacimiento.	Cuantitativa discreta	Años
Sexo	Características físicas y fisiológicas de los individuos	Sexo biológico consignado en el expediente clínico	Cualitativa nominal	Hombre Mujer

PROCEDIMIENTOS (DESCRIPCIÓN GENERAL DEL ESTUDIO)

El presente protocolo se sometió a valoración del comité de ética local y SIRELSIS. Posterior a su aprobación se solicitó permiso a la dirección del H.G.R. No. 1 “Dr. Carlos MacGregor Sánchez Navarro” para acceder a los registros de hospitalización y expedientes clínicos. Ya que se realizó un estudio retrospectivo en expedientes no se tuvo contacto con los pacientes o familiares, tampoco fue necesario un

consentimiento informado ya que no se realizó ningún procedimiento adicional a lo ya reportado en el expediente clínico.

Una vez obtenidas las autorizaciones se accedió a los registros de hospitalización por COVID-19 entre mayo y junio del 2020. Los pacientes que cumplieron con los criterios de selección se obtuvieron los números de registros; con dicha información se procedió a ingresar a los expedientes clínicos de dichos pacientes para obtener las variables antes descritas en la sección de variables a estudiar que se mencionan a continuación.

En la primera toma, al ingreso al área de hospitalización, donde se midieron:

1. Nivel de factor de Von Willebrand
2. Nivel de factor VIII
3. Nivel de fibrinógeno
4. Nivel de dímero D

Posteriormente cada 72 horas (lunes, miércoles y viernes):

1. Nivel de fibrinógeno
2. Nivel de dímero D

Información clínica adicional obtenida de expediente clínico:

1. Edad
2. Género
3. Fecha de ingreso hospitalario
4. Fecha de egreso hospitalario
5. Tipo de alta
6. Comorbilidades
7. Necesidad de asistencia ventilatoria mecánica, durante hospitalización
8. Niveles séricos de proteína C reactiva, durante hospitalización.

Con la información obtenida se integró la base de datos en Excel sin nombre de los pacientes o número de registro.

Análisis estadístico

El análisis estadístico se llevó a cabo mediante el uso del programa IBM SPSS v26 (USA). Las variables cualitativas se expresaron mediante porcentajes; mientras que las cuantitativas se llevaron a cabo mediante medidas de tendencia central media y desviación estándar. Se realizó un análisis de correlación entre la defunción y los niveles de los factores de coagulación por prueba de Chi-cuadrada de Pearson para las variables cualitativas y T-Student de muestras independientes para las variables cuantitativas. Posteriormente se realizó un análisis multivariado con regresión logística binaria para determinar la razón de momios de las variables independientes.

Consideraciones éticas

El presente trabajo de investigación médica en seres humanos, para poder obtener la aprobación, se sometió a revisión por parte del Comité Local de Ética e Investigación en Salud, apegado de acuerdo a:

1. Código de Núremberg
2. Declaración de Helsinki
3. Principios de Belmont
4. Reglamento a la Ley General de Salud en materia de investigación
5. NORMA Oficial Mexicana NOM-012-SSA3-2012.
6. Ley federal de protección de datos personales en posesión de los particulares.
7. Procedimientos para la evaluación, registro, seguimiento, enmienda y cancelación de protocolos de investigación presentados ante el comité local de ética en investigación 2810-003-002 actualizado el 18 de octubre de 2018.

1. Código De Núremberg

De acuerdo a lo estipulado en el código de Núremberg publicado el 20 de agosto de 1947, se generará un consentimiento informado, claro y preciso sobre el tema de estudio: Esto pese a que al ser un estudio retrospectivo no es necesario. El estudio fue realizado por investigadores que son personal calificado con basto

conocimiento del tema realizado a través de literatura médica reciente. El no participar en el proyecto no traerá ninguna consecuencia en su atención a la salud, por la cual acude al HGR No1". (Numerales II al VII) ⁵⁰.

2. Declaración de Helsinki

La investigación se sometió a evaluación y aprobación del Comité Local de Ética e Investigación previa revisión minuciosa de la literatura científica. El investigador es un profesional calificado que estuvo realizando la investigación, sujeto a normas éticas, que promuevan y aseguren el respeto a todos los seres humanos y para proteger su salud y sus derechos individuales. Al participar en el estudio se respaldó la integridad física y psicológica, evitando la exposición a riesgos innecesarios. Se dio a conocer el riesgo que puede estar presente al participar en el estudio, el cual fue un riesgo mínimo para su ejecución, sin poner en peligro la vida debido a que fue un estudio retrospectivo donde no se tuvo interacción alguna con los pacientes. Todo lo anterior se guía con las recomendaciones de la declaración de Helsinki, que originalmente se llevó a cabo en junio de 1964 en Helsinki, Finlandia, con principio básico de respeto por el paciente y que ha sido sometida a múltiples revisiones, la más actual es la 64ª Asamblea General Fortaleza Brasil en octubre de 2013, por la Asociación Médica Mundial. (Numerales 2 al 8, 10, 12, y 16 al 19)⁵¹.

3. Principios de Belmont

De acuerdo al informe de Belmont (1978), creado por el departamento de salud, educación y bienestar de EEUU, con 3 principios éticos fundamentales: beneficencia y no maleficencia, autonomía y justicia de los sujetos de estudio; se protegió la integridad, salud, dignidad, confidencialidad de la información personal.

- El principio de **autonomía**, se llevó a cabo ya que no hubo interacción con los pacientes en ningún momento.
- El principio de **beneficencia y no maleficencia**; ante todo el presente estudio no tuvo como intención generar algún daño físico, social o emocional en los participantes.

- **Justicia**, en este principio la justicia comprende equidad e igualdad, para el trato al sujeto de estudio con respeto, sin distinción por edad, nivel socioeconómico o procedencia. Respondiendo a las necesidades individuales de los tutores o representantes legales para que el beneficio se distribuya equitativamente. En el estudio de investigación que es de tipo no probabilístico por cuota, fue la probabilidad para todos los sujetos de estudio atendidos en el H.G.R. No 1. Asegurándose la confidencialidad y privacidad de los datos obtenidos de los sujetos de estudio que aceptaron participar, por lo cual solo se utilizaron folios, números o siglas para su identificación. Los datos generados en la investigación serán únicamente con fines científicos y no se les dio otro uso, guardando la absoluta confidencialidad de los que accedan a participar ⁵².

4. Reglamento de la ley general de salud en materia de investigación para la salud última reforma publicada DOF 02-04-2014

De acuerdo con el reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud vigente en México, Título Segundo Artículo De los Aspectos Éticos de la Investigación en Seres Humanos, Capítulo I, se prevalece el respeto a la dignidad y protección de sus derechos y bienestar en el sujeto de estudio, ya que se aseguran la confidencialidad y privacidad de los datos obtenidos, se utilizan sólo siglas o números para su identificación (artículo 13). La Investigación se desarrolla con base en los principios éticos: Código de Nuremberg, Declaración de Helsinki, e Informe de Belmont.

La investigación fue realizada por el investigador un profesional de la salud (**artículo 14**), con conocimiento y experiencia, bajo la responsabilidad del Instituto Mexicano del Seguro Social en el H.G.R. No.1, que cuenta con los recursos humanos y materiales necesarios, que garanticen el bienestar del sujeto de investigación y contó con el dictamen favorable de los Comités de Investigación y Ética. Se protegió

la privacidad del individuo sujeto de investigación, identificándolo, sólo cuando los resultados lo requieran y éste lo autorice. **(Artículo 16)**.

El presente trabajo de investigación se clasifica en la categoría I riesgo mínimo, **(artículo 17)**, para estipular todo lo anterior se solicitó autorización mediante un consentimiento informado al sujeto de estudio, con pleno conocimiento de la justificación, los objetivos, los procedimientos y riesgos a los que se someterá, con la capacidad de libre elección y sin forzar su voluntad y poder retirarse en el momento que lo solicite, sin que por ello se perjudique su atención médica en los servicios de salud. **(Artículo 20, 21)** La carta de consentimiento informado fue por escrito, lo realizó el investigador principal, se extendió por duplicado para otorgar una al sujeto de estudio, que firma la autorización, junto con dos testigos, previa aprobación de la Comisión de Ética **(Artículo 22)** ⁵³.

5. NORMA Oficial Mexicana NOM-012-SSA3-2012.

El estudio de investigación lo realizó el investigador principal, médico residente con el apoyo de su asesor en las instalaciones del Instituto Mexicano del Seguro Social, contó con un dictamen del Comité de ética e investigación. Sin interacción con los pacientes por lo que no se requirió consentimiento informado y el riesgo es menor al mínimo. **(Apartado 6, 7, 8, 10, 11)** ⁵⁴.

6. Ley federal de protección de datos personales en posesión de los particulares.

El estudio de investigación se apegó a la Ley General de Protección de Datos Personales en Posesión de Sujetos, publicado en el diario oficial de la Federación del 2017. Los datos se recabaron por escrito, previo consentimiento informado donde se explicó la finalidad a perseguir en el estudio y los beneficios a los cuales se pretendió llegar, conforme a las disposiciones establecidas por esta Ley y demás normatividad aplicable, **(Artículo 7)** por lo que se redactó la carta consentimiento. El consentimiento informado fue expuesto en forma escrita legible y entendible para la población en general **(artículo 8)**, la base de datos no contuvo datos personales se

anotaron solo siglas y números, sólo cuando se justifique la creación de estas para finalidades legítimas, (artículo 9), verificando el investigador que la base de datos sea correcta y actualizada. El responsable veló por el cumplimiento de los principios de protección de datos personales establecidos por esta Ley, debiendo dar cumplimiento sea respetado en todo momento por él o por terceros con los que guarde alguna relación jurídica. (Artículo 14) ⁵⁵.

Maniobras para evitar y controlar sesgos:

Al ser este estudio una cohorte, tiene probabilidad baja de sesgo de selección, información y confusión, las estrategias para evitar los sesgos en este estudio se detallan a continuación:

Sesgo de selección y procedimiento: Este no fue un estudio aleatorizado, sino una cohorte que incluyó a todos los pacientes que fueron hospitalizados y que contaron con prueba positiva de PCR para SARS-CoV-2 fueron ingresados al estudio, por lo que todos los pacientes tuvieron la misma posibilidad de ser estudiados.

Sesgo de pérdida de seguimiento: fue controlado al ser un estudio retrospectivo donde se obtienen los datos del sistema electrónico de resultados de laboratorio, además se tomó como criterio de exclusión a todo paciente trasladado a otra unidad médica. Al ser el objetivo de análisis del estudio el tipo de alta del paciente, al darse esta no fue necesario dar seguimiento posterior.

Sesgo de memoria: los datos fueron tomados directamente de los documentos fuente que fue el expediente clínico y sistema electrónico de laboratorio.

Sesgo por falta de sensibilidad del instrumento: Se utilizaron instrumentos previamente validados para la determinación de los factores de coagulación

y PCR para SARS-CoV-2 que tiene una adecuada sensibilidad y especificidad (70 y 95% respectivamente).

Sesgo de atención: se controló al ser nuestras variables a tomar en cuenta los resultados de laboratorio que no se han descrito tengan variaciones por el comportamiento del individuo.

Sesgo de entrevistador y obsequiosidad: no aplican en este caso pues no se realizaron entrevistas ni cuestionarios a los individuos.

Sesgo de variables de confusión: este se controló al ser criterio de exclusión el antecedente de toma de inhibidores de la vitamina K, la concentración de factores de la coagulación en pacientes con hemofilia o pacientes que por alguna otra indicación médica estuvieran tomando tratamiento anticoagulante previamente. Además de la aplicación del análisis estadístico multivariado.

Sesgos presupuestarios: este se controla pues laboratorio clínico contó con todos los reactivos de las variables a medir.

Las condiciones de la observación se controlaron pues se midieron resultados en muestras venosas tomadas por personal experimentado del servicio de laboratorio clínico con horarios similares durante la toma de laboratorios matutinos de rutina.

Sesgos debidos a la falta de representatividad de la población: durante los meses donde se planeó recolectar los resultados de laboratorio, debido a la situación nacional de pandemia ingresaron pacientes derechohabientes y no derechohabientes por lo que la muestra incluye pacientes de diferentes localidades y estratos socioeconómicos, dando una adecuada muestra de la población general.

Sesgo por naturaleza e instrumentos de medición: fue controlado al ser todas las muestras procesadas en el mismo laboratorio y con el mismo equipo, el protocolo no incluye instrumentos de recolección de datos como encuestas cuestionarios o escalas que pudieron resultar en sesgos de este tipo.

Sesgo de análisis: la base de datos se realizó por tres personas, basándose en los resultados ya publicados el sistema del laboratorio clínico. Se realizó un análisis multivariado para determinar la contribución de cada una de las variables al desenlace a estudiar ^{46 47}.

CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES.

	Año 2020					
Actividades	Marzo	Abril	Mayo	Junio	Julio	Agosto
Recopilación de información de la propuesta de investigación						
Construcción del planteamiento del problema, objetivos y justificación.						
Revisión de bibliografía, construcción del marco teórico y conceptual.						
Recolección de muestras de laboratorio						
Análisis e interpretación de resultados						

RESULTADOS.

Características de la población:

En total se estudiaron 206 pacientes, de los cuales 152 sobrevivieron y 54 fallecieron durante la estancia hospitalaria. Las características clínicas de la población se describen en las siguientes tablas:

Características de la población estudiada.	
Edad	20 a 89 años (media 56.9 años)
Género masculino	128 pacientes (62%)
Género femenino	78 pacientes (38%)

TABLA 1. Características de la población estudiada.

Comorbilidades documentadas	
Comorbilidad	Número de pacientes
Obesidad	34 (16.5%)
Diabetes mellitus	75 (36%)
Hipertensión arterial	81 (39%)
Dislipidemia	4 (1.9%)
Cardiopatía	5 (2.4%)
Hipotiroidismo	11 (5.3%)
Tabaquismo	9 (4.3%)
EPOC	7 (3.4%)
Epilepsia	3 (1.4%)
Enfermedad renal crónica	25 (12%)

TABLA 2. Comorbilidades documentadas. EPOC: Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica.

Evolución y desenlace clínico	
Media días de estancia hospitalaria	13.6 días
	Número de pacientes
Asistencia mecánica ventilatoria	33 (16%)
Egreso por mejoría	152 (74%)
Finados durante hospitalización	54 (26%)

TABLA 3. Evolución y desenlace clínico.

Para el análisis se compararon distintas variables para cada grupo, no se encontraron diferencias significativas ($p > 0.05$) para pacientes con obesidad, diabetes mellitus, hipertensión, dislipidemia, cardiopatía, hipotiroidismo, tabaquismo, epilepsia, enfermedad crónica, días de estancia hospitalaria o género.

Se encontraron diferencias significativas para la edad, siendo mayor la edad del grupo de pacientes fallecidos (65.4 años vs 56.1 años, $p < 0.001$); el EPOC tuvo mayor prevalencia en el grupo de pacientes fallecidos (9.3% vs 1.3%, $p < 0.01$); ninguno de los pacientes sobrevivientes requirió asistencia mecánica ventilatoria (0% vs 61.1% $p < 0.001$) (Tabla 4).

Variable	Total (206)	VIVOS (152)	FINADOS (54)	p
EDAD	56.9	54.1(SD 12.9)	65.4 (SD 13.2)	<0.001
SEXO				
MASCULINO	128 (62%)	89 (58.6%)	39 (72.2%)	0.07
FEMENINO	78 (38%)	63 (41%)	15 (27.8%)	0.07
OBESIDAD	34 (16.5%)	28 (18.4%)	6 (11.1%)	0.21
DM	75 (36%)	58 (38.2%)	17 (31.5%)	0.38
HAS	81 (39%)	58 (38.2%)	23 (42.6%)	0.56
DISLIPIDEMIA	4 (1.9%)	4 (2.6%)	0 (0%)	0.29
CARDIOPATIA	5 (2.4%)	3 (2%)	2 (3.7%)	0.39
HIPOTIROIDISMO	11 (5.3%)	10 (6.6%)	1 (1.9%)	0.16
TABAQUISMO	9 (4.3%)	7 (4.6%)	2 (3.7%)	0.56
EPOC	7 (3.4%)	2 (1.3%)	5 (9.3%)	0.01
EPILEPSIA	3 (1.4%)	3 (2%)	0 (0%)	0.4
ERC	25 (12%)	16 (10.5%)	9 (16.7%)	0.23
DEIH	13.6	13.2 (SD 4.8)	14.7 (SD 6)	0.13
AMV	33 (16%)	0 (0%)	33 (61.1%)	<0.001
TABLA 4. EPOC: Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica; DM: Diabetes Mellitus; HAS: Hipertensión Arterial Sistémica; ERC: Enfermedad Renal Crónica; DEIH: Días de Estancia Intrahospitalaria; AMV: Asistencia Mecánica Ventilatoria				

Estudios de laboratorio solicitados a la población de estudio:

Se midió, mediante muestra sanguínea venosa el nivel sérico de los factores de la coagulación de la siguiente manera:

Al ingreso hospitalario:

1. Nivel de factor de Von Willebrand
2. Nivel de factor VIII
3. Nivel de fibrinógeno
4. Nivel de dímero D

Cada tercer día hasta el alta hospitalaria:

1. Nivel de fibrinógeno
2. Nivel de dímero D
3. Proteína C reactiva

Los resultados de los niveles séricos de los factores y de la proteína C reactiva así como y el pico máximo alcanzado de estos biomarcadores por los pacientes de ambos grupos fueron los siguientes:

Factor medido	Nivel sérico medio
Dimero D	1.87 µg/dl
Fibrinógeno	581gr/L
Factor de Von Willebrand	277.5 UI/ml
Factor VIII	278.7 UI/ml
Proteina C Reactiva	16.04 mg/dl

TABLA 5. Elevación media de factores medidos.

Factor medido	Nivel sérico medio
Dimero D	70.01 µg/dl
Fibrinógeno	1106 gr/L
Factor de Von Willebrand	487 UI/ml

Factor VIII	600 UI/ml
Proteína C Reactiva	303.4 mg/dl

TABLA 6. Picos sericos máximos de factores medidos.

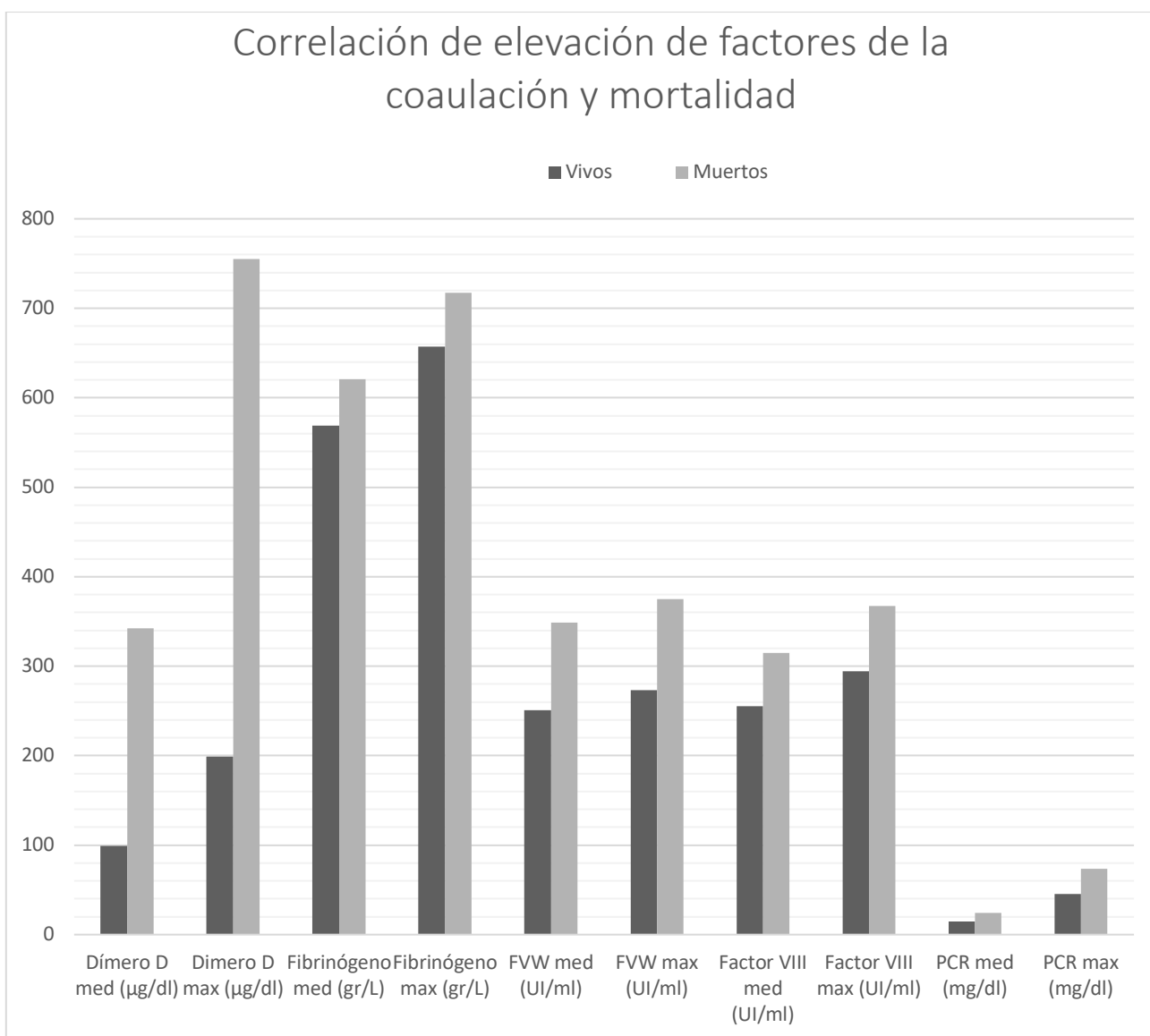
Descripción general de resultados

Para el análisis de los resultados seriados de factores de la coagulación, se estudiaron los valores mencionados, el promedio durante la estancia hospitalaria y el valor máximo registrado para cada variable (pico máximo). En el análisis de asociación se encontraron relaciones significativas entre un mayor valor de dímero D promedio y la mortalidad intrahospitalaria (0.99 µg/ml vs 3.4 µg/ml, $p < 0.001$). Se correlacionó con el incremento de la mortalidad un pico máximo de dímero D (1.99 µg/ml vs 7.55 µg/ml, $p < 0.001$). Un nivel sérico elevado promedio de Factor de Von Willebrand, se asoció con mayor mortalidad (251 UI/ml vs 349 UI/ml, $p < 0.001$), así como también lo hizo su pico máximo (263 UI/ml vs 375 UI/ml, $p < 0.001$). El factor VIII promedio y el pico máximo se asociaron a mayor mortalidad (respectivamente 255 UI/ml vs 315 UI/ml, $p = 0.005$; 294 UI/ml vs 367 UI/ml, $p = 0.003$). Valores más altos de la proteína C reactiva promedio, se asociaron a mayor mortalidad (41.5 vs 24.2, $p = 0.003$), de igual manera el pico máximo de PCR se asoció a mayor mortalidad (45.5 vs 73.5, $p = 0.038$). No se encontraron asociaciones significativas entre los valores de fibrinógeno promedios y máximos ($p = 0.11$ y $p = 0.14$ respectivamente) (Tabla 7 y Grafica 1),

VARIABLE	TOTAL (206)	VIVOS (152)	MUERTOS (54)	p
Dímero D (µg/ml)				
Promedio	1.62	0.99 (SD 0.2)	3.42 (SD 1.3)	<0.001
Pico Máximo	3.44	1.99 (SD 0.7)	7.55 (SD 4.7)	<0.001
Fibrinógeno (gr/L)				
Promedio	548	569 (SD 168)	621 (SD 153)	0.11
Pico Máximo	672	657 (SD 183)	717 (SD 173)	0.14
FVW (UI/ml)				
Promedio	276	251 (SD 110)	349 (SD 87)	<0.001
Pico Máximo	299	273 (SD 114)	375 (SD 88)	<0.001
Factor VIII (UI/ml)				

Promedio	273	255 (SD 125)	315 (SD 145)	0.005
Pico Máximo	316	294 (SD 145)	367 (SD 166)	0.003
PRC (md/dl)				
Promedio	17	14.49 (SD 6.6)	24.2 (SD 11.1)	0.003
Pico Máximo	52.7	45.5 (SD 13.5)	73.5 (SD 37.2)	0.038

TABLA 7. FVW: Factor de Von Willebrand; PCR: Proteína C Reactiva



GRAFICA 1. Correlación de elevación de factores de la coagulación y mortalidad. FVW: Factor de Von Willebrand; PCR: Proteína C Reactiva; Med: Media; Max: Pico Máximo

Se realizó un análisis multivariado a través de una regresión logística binaria, encontrando una asociación significativa entre el valor del Dímero D y la mortalidad con una razón de momios de 1.53 (1.02-2.43, IC 95%), igualmente se encontró una relación significativa entre el valor promedio de PCR con una razón de momios de 1.03 (1.01-1.7, IC 95%). (Tabla 6).

VARIABLE	COEFICIENTE BETA	P-WALD	RM	IC 95%
Constante	-4.17	-0.001		
PCR promedio (mg/dl)	0.03	0.02	1.03	1.01-1.7
Dímero D promedio (µg/dl)	4.2	0.04	1.53	1.02-2.43

TABLA 8. PCR: Proteína C Reactiva; RM: Razón de Momios; IC: Intervalo de Confianza

Discusión

En este estudio, en concordancia con lo reportado internacionalmente se encontró que, en los pacientes con un desenlace fatal, el factor VIII, el factor de Von Willebrand y el dímero D se encuentran más elevados que en los pacientes que no sobreviven a la neumonía por SARS CoV-2, probablemente como marcadores de la disfunción endotelial con la que cursa esta enfermedad. Sin embargo, en el análisis multivariado sólo la elevación del dímero de D y la proteína C reactiva se relacionaron directamente con un mayor riesgo de mortalidad durante la hospitalización en pacientes ingresados por neumonía por SARS CoV-2, siendo este un predictor temprano y efectivo de desenlaces adversos en pacientes con COVID 19, esto se corrobora con diversas publicaciones que apoyan su utilidad con valor pronóstico y para adecuación terapéutica ^{56 57}.

No se encontró relación estadísticamente significativa entre la mortalidad y el nivel de fibrinógeno.

Como hallazgo secundario, el estudio demostró relación entre el incremento de mortalidad hospitalaria y los niveles elevados de proteína C reactiva. Diversos artículos resaltan su utilidad al ser un estudio accesible, de bajo costo y útil como marcador de pronóstico adverso al estar elevado en los pacientes con neumonía grave por SARS CoV-2 ⁵⁸.

A su vez, de este estudio de investigación se pudo resaltar el análisis de las 206 personas estudiadas, 128 del género masculino (62%) y 78 del género femenino (38%). La afectación de un mayor número de pacientes del género masculino correlaciona a lo reportado en otras publicaciones internacionales, pues a pesar de que mundialmente el número de mujeres sobrepasa el de los hombres, en el escenario de una infección por COVID-19 se ha observado un mayor riesgo de adquirir la enfermedad por el género masculino, esto de causa multifactorial, se ha descrito una mayor expresión de receptores para coronavirus, factores hormonales, factores ocupacionales y hábitos, como mayor incidencia de consumo étílico y tabáquico ⁴⁸.

Las características clínicas de la población estudiada mostraron que las principales comorbilidades que los pacientes padecían fueron:

Hipertensión arterial en un 39% (81 pacientes), esto contrasta con la prevalencia nacional que la reportan en alrededor del 25% de la población mexicana, siendo mayor en nuestro grupo control ⁵⁹. La segunda comorbilidad más prevalente fue diabetes mellitus en el 36% (75 pacientes) dos y media veces mayor a la reportada en México de 13.7% ⁶⁰. Por su parte la obesidad en un 16.5% (34 pacientes), menor a la relación presente en la población general mexicana, que según reportes del último ENSANUT del año 2018 es del 35% de la población mayor de 20 años ⁴⁹. La mayor prevalencia de pacientes diabéticos e hipertensos en el grupo control demuestran la relación que existe entre estas enfermedades como factor de riesgo directo para mayor severidad de la infección por coronavirus y mayor necesidad de atención hospitalaria ⁶¹.

ANEXOS:

Anexo 1: Carta de no inconveniente



GOBIERNO DE
MÉXICO



2020
LEONA VICARIO

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
Delegación Sur, Ciudad de México
Hospital General Regional No. 1
"Dr. Carlos MacGregor Sánchez Navarro"
Coordinación Clínica de Educación e Investigación en Salud

Ciudad de México a 22 de Junio del 2020

COMITÉ LOCAL DE INVESTIGACIÓN EN SALUD
Delegación Sur, Ciudad de México

PRESENTE:

Por medio del presente, manifiesto que no existe inconveniente en que se lleve a cabo el proyecto: *"Factores de coagulación y su relación con mortalidad en pacientes hospitalizados con infección por SARS-CoV-2 en el H.G.R No 1 Dr. Carlos MacGregor Sánchez Navarro"*, en la unidad a mi cargo, Hospital General Regional No. 1 "Dr. Carlos MacGregor Sánchez Navarro", bajo la responsabilidad de *María Teresa García Lee* (matrícula 99378433) como investigador principal y *Carlos Arturo Camberos Mercado* (matrícula 97371393), residente de cuarto año de medicina interna como investigador colaborador.

Sin otro particular, reciba un cordial saludo.

Atentamente

Dr. Arturo Hernández Paniagua
Director de la Unidad

Dr. José Omar Chacón Romero
Subdirector de la Unidad



Anexo 2. Carta de conento informado.



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
UNIDAD DE EDUCACION, INVESTIGACION
Y POLITICAS DE SALUD
COORDINACIÓN DE INVESTIGACIÓN EN SALUD
CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA PARTICIPACIÓN EN PROTOCOLOS DE INVESTIGACIÓN

Nombre del estudio:	Factores de coagulación y su relación con mortalidad en pacientes hospitalizados con infección por SARS-CoV-2, en el H.G.R No 1 Dr. Carlos MacGregor Sánchez Navarro.
Patrocinador externo:	NA
Lugar y fecha:	
Número de registro:	
Justificación y objeto del estudio:	Una de las principales complicaciones en los pacientes con COVID-19 es la formación de coágulos en la sangre durante la estancia en hospitalización. Además, la elevación de algunos factores de la coagulación puede sugerir que el cuadro será más grave por lo que es importante medirlos para conocer mejor el comportamiento de la enfermedad.
Procedimientos:	Si accede a participar se le tomara datos provenientes de expediente físico y electrónico correspondiente a los resultados de los niveles factores de coagulación de sus exámenes de rutina.
Posibles beneficios que recibirá al participar en el estudio:	El análisis de los resultados de sus pruebas ayudara a tener información adicional sobre la enfermedad por COVID 19 y ser útil para el tratamiento anticoagulante (prevención de trombos) durante la estancia hospitalaria de los pacientes con esta enfermedad.
Información sobre resultados y alternativas de tratamiento:	El paciente tendrá derecho a consultar los resultados de las pruebas sanguíneas y podrá solicitar información estas a su médico.
Participación o retiro:	Su participación en este estudio es completamente voluntaria. Usted tiene el derecho de recibir una respuesta clara ante cualquier pregunta, duda o aclaración que surja acerca de los procedimientos, beneficios y el uso de sus datos personales y la manera en la que se estos se protegerán y cualquier otro asunto relacionado con este estudio. Los datos obtenidos serian de acceso único para los investigadores y en la publicación de resultados no se expondrán datos personales, no se recogerá información que no sea esencial para el estudio y no se utilizaran para otros propósitos que los expuestos aquí. Si Usted decide no participar, de cualquier manera, seguirá recibiendo la atención médica que recibe en el IMSS y se le continuará ofreciendo todos los procedimientos establecidos en la misma institución. Esto quiere decir que, si Usted no acepta participar, esto no afectará su relación con el IMSS ni tampoco su derecho a obtener los beneficios a los que tiene dentro de esta institución. Además, si en un principio desea participar y finalmente cambia de opinión, Usted tiene todo el derecho de abandonar el estudio en cualquier momento. Este abandono del estudio tampoco modificará los beneficios que le otorga el IMSS.
Privacidad y confidencialidad	La información que nos proporcione puede ser utilizada para identificar su muestra y los resultados de laboratorio en el archivo físico y electrónico del hospital. Debe saber que la información será guardada confidencialmente. Los resultados de los estudios que realizaremos también serán confidenciales. Sólo proporcionaremos su información si fuera necesario para proteger sus derechos o si lo requiere la ley. Si los resultados son publicados o presentados en conferencias, nunca se dará alguna información que revele su identidad actual, en todo momento permanecerá protegida y oculta. Para lograr que identificar sus datos el cual será utilizado en lugar de su nombre en los archivos que guardan su información.

Colección de material biológico (muestra seriada de sangre venosa):

☐
☐
☐

No autorizo que se tome la muestra

Si autorizo que se tome la muestra sólo para este estudio

Si autorizo que se tome la muestra para este estudio y estudios futuros

Disponibilidad de tratamiento médico en derechohabiente (si aplica):

Beneficios del estudio:

Debe Usted saber que no recibirá ningún pago por su participación en este estudio. Se analizarán los resultados de la medición de factores de coagulación en sangre. Además de que los resultados que recabemos nos proporcionarán datos importantes para que sean aplicados en otros pacientes cuando el estudio acabe. Los resultados que arroje esta investigación contribuirán al avance del conocimiento acerca de los factores que predicen trombosis en pacientes con COVID 19.

En caso de duda o aclaraciones relacionados al estudio podría dirigirse a:

Investigador responsable

Puede comunicarse de 7:30 a 14:00 hrs. María Teresa García Lee (mat. 993184433) al teléfono 56395822 ext. 20835, correo teregarciaee@gmail.com

Colaboradores

Carlos Arturo Camberos Mercado. Hospital General Regional No. 1 Carlos MacGregor Sánchez Navarro. Servicio de Medicina Interna. 56395822 ext. 20748, correo c.camberos@hotmail.com

En caso de dudas o aclaraciones sobre sus derechos como participante podrá dirigirse a: Comisión de Ética de investigación de la CNIC del IMSS: Avenida Cuauhtémoc 330 4to piso del bloque "B" de la Unidad de Congressos, Colonia Doctores. Ciudad de México. CP 06720. Teléfono (55) 55 27 69 00 extensión 2130, correo electrónico: comision.etica@imss.gob.mx

Nombre y firma del sujeto

Nombre completo, firma y matricula de quien
obtiene el consentimiento

Nombre, dirección, relación y firma

Nombre, dirección, relación y firma

Clave: 2810-009-013

REFERENCIAS

1. Jing-Chun S, Gang W, Wei Z, Yang Z, Wei-Qin L, Zhou Z. Chinese expert consensus on diagnosis and treatment of coagulation dysfunction in COVID-19. *Military Medical Research*. 2020 7:19 1-10
2. Walls AC, Park YJ, Tortorici MA, Wall A, McGuire AT, Velesler D. Structure, Function, and Antigenicity of the SARS-CoV-2 Spike Glycoprotein. *Cell*. 2020; 20:30262.
3. Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and important lessons from the coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak in China: summary of a report of 72 314 cases from the Chinese center for disease control and prevention. *JAMA*. 2020.
4. Wu C, Chen X, Cai Y, Xia J, Zhou X, Xu S, 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.
5. Wichmann D, Sperhake JP, Lu" tgehetmann M, Steurer S, Edler C, Heinemann A. Autopsy Findings and Venous Thromboembolism in Patients With COVID-19. *Ann Intern Med*, 2020, Mayo; 1-14
6. Tang N, Li D, Wang X, Sun Z. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. *J Thromb Haemost*. 2020 Abril;18:844–847
7. Ferrario CM, Jessup J, Chappell MC, et al. Effect of angiotensin-converting enzyme inhibition and angiotensin II receptor blockers on cardiac angiotensin-converting enzyme 2. *Circulation* 2005; 111: 2605–10.
8. Varga Z, Flammer AJ, Steiger P, Haberecker M, Adermatt M, Zinkernagel AS, et al. Endothelial cel infection an endotheriitis in COVID-19. *The Lancet*. 2020 April. 395: 1-2.
9. Badimón L, Martínez J, Endotelio en la protección vascular: nuevos conocimientos. Problemas relevantes en cardiología. *Rev Esp Cardiol*. 2002;55(Supl 1):17-26
10. Badimón L, Martínez-González J. Bases moleculares y genéticasde las cardiopatías. En: Bayés de Luna A, López Sendon JL, Attie F, editores. *Cardiología clínica*. Barcelona: Ed. Mas-son S.A. 2002
11. Kawecki C, Lenting PJ. Von Willebrand factor and inflammation. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2017.15: 1285–1294

12. Vischer UM. Von Willebrand factor, endothelial dysfunction, and cardiovascular. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2006 Feb. 4: 1186–1193
13. Blann AD, Herrick A, Jayson MI. Altered levels of soluble adhesion molecules in rheumatoid arthritis, vasculitis and systemic sclerosis. *Br J Rheumatol* 1995; 34: 814–9.
14. Jensen T, Bjerre-Knudsen J, Feldt-Rasmussen B, Deckert T. Features of endothelial dysfunction in early diabetic nephropathy. *Lancet* 1989; 1: 461–3.
15. Koster T, Blann A, Ernest B, Vandenbroucke JP, Rosendaal F. Role of Clotting factor VII in effect of Von Willebrand factor on occurrence of Deep-vein thrombosis. *The Lancet*. 1995 enero. 345. 153-155.
16. Amador LF, Vargas A. Hemofilia- Temas de actualidad. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc*. 2013;51(6):638-43
17. O'Donnell J, Tuddenham E, Manning R, Kembell-Cook G, Jhonson D, Laffan M. Hig prevalente of elevated factor VII levels in patients referred for thombophilia screening: role of incresed síntesis and relationship to acute phase reaction. *Thrombosis and hemostasis*. 1997 mayo. (5).825-828
18. WHO®: WHO Coronavirus Disease (COVID-19) Dashboard [Internet] Wolrd Healt Organization; [consultado 1 de junio 2020]. Disponible en: <https://covid19.who.int/>
19. Gobierno de México, Secretaria de Salud: Aviso Epidemiológico - Casos de infección respiratoria asociados a Coronavirus (COVID-19). [Internet]. Dirección General de Epidemiología [consultado 1 de junio 2020]. Diponible en: <https://www.gob.mx/salud/documentos/aviso-epidemiologico-casos-de-infeccion-respiratoria-asociados-a-nuevo-coronavirus-2019-ncov>
20. Gobierno de México, Secretaria de Salud: Presenta IMSS Plan de Preparación y Respuesta Institucional COVID-19. [Internet]. Instituto Mexicano del Seguro Social. [publicado el 04 de abril del 2020]. Disponible en: <http://www.imss.gob.mx/prensa/archivo/202004/171>
21. Piniagada M, Bottino N, Tagliabue P, Grasselli G, Novembrino C, Chantarangklu V, et al. Hypercoagulability of COVID-19 patients in Intensive Care Unit. A Report of Thromboelastography Findings and other Parameters of Hemostasis. *J Thromb Haemost*. Abril 2020. 1-16

22. Lowe G, Rumley A, Mackie I. Plasma fibrinogen. *Ann Clin Biochem* 2004; 41: 430–440
23. Pieters M, Wolberg A. Fibrinogen an fibrin: An ilustrated review. *Res Pract Thromb Haemost.* 2019;1–12.
24. Ernst E. and Resch K.L. Fibrinogen as a cardiovascular risk factor: A meta-analysis and review of the literature. *Ann. Intern. Med.*, 118, 956-963, 1995.
25. Páramo J.A., Orbe J. and Rodríguez J.A. Fibrinógeno. Vieja proteína hemostática con nueva función: marcador no invasivo de aterosclerosis subclínica. *Medicina Clínica*, 124, 790-794, 2005.
26. Davolos D, Akassoglou K. Fibrinogen as a key regulator of inflammation in disease. *Semin Immunopathol* (2012) 34:43–62
27. Acevedo M., Pearce G.L., Kottke-Marchant K. and Sprecher D.L. Elevated fibrinogen and homocysteine levels enhance the risk of mortality in patients from a high-risk preventive cardiology clinic. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, 22, 1042-1045, 2002
28. Luyendyk J, Schoendecker J, Flick M. The multifaceted role of fibrinogen in tissue injury and inflammation. *Blood.* 2019 Feb 7; 133(6): 511–520
29. Fogarty H, Townsend L, Cheallaing C, Bering C, Martin-Loeches I, Browne P, et al. COVID19 coagulopathy in caucasian patients. *British Journal of Hematology.* Abril 2020. 1-6.
30. Duboscq C, Ceresetto J, Martinuzzo M, Bottaro F, Ramos G, et al. Uso y limitaciones del dímero D en la exclusión del tromboembolismo venoso. *Hematología.* 2018. (22) 1: 55-65
31. Peñas Juárez C. Utilidad del Dímero-D en los algoritmos diagnósticos de trombosis venosa profunda: análisis según edad y tiempo de evolución. [Trabajo de investigación]. Departament de Cirurgia. Universitat Autònoma de Barcelona. 2011.
32. Lippi G, Favaloro E. D-dimer is associated with severity of coronavirus disease. *Thromb Haemost.* Mayo 2020;120(5):876-878
33. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patiens infected with 2019 novel coronavirus in Wuahn, China. *The Lancet.* Febrero 2020. (395):497-506.

34. Tanf N, Li D, Wang X, Su Z. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. *J Thromb Haemost.* 2020;18:844-847.
35. Luyendyk J, Schoenecker J, Flick M, The multifaceted role of fibrinogen in tissue injury and inflammation. *Blood* . 2019 Feb 7;133(6):511-520
36. Caen J., Larrieu M., Samama M., L'hémostase Méthodes d'exploration et diagnostic pratique. Paris: L'Expansion scientifique, 181, 1975.
37. Samama M., Conard J., Horellou M. H., Lecompete T. Physiologie et exploration de l'hémostase. Paris. 1990. Doin, 81, 109-112
38. Marder V., Mannucci P., Frikin B., Hoyer L., Meyer D. Standard nomenclature for factor VIII and Von Willebrand factor: a recommendation by the International Committee in trombosis and haemostasis. *Thromb Haemostasis*, 54,4,871-872, 1985.
39. Ribba A., Lavergne J., Girma J., Meyer D. Bases moleculaires de la maladie de Willebrand. *Hematologie*, 3,191-198,1995.
40. Verweij C. Biosynthesis of human Von Willbrand factor. *Haemostasis*, 18, 224-245, 1988.
41. Nishino M., Girma J., Rothschild C., Fressinaud E., Meyer D. New variant of Von Willebrand disease with defective binding to factor VIII. *Blood*, 74, 5, 1591-1599, 1989.
42. Andreotti F., Burzotta F., Maseri A. Fibrinogen as marker of inflammation: a clinical view. *Blood Coag. Fibrinolysis*, 10, 3-4, 1999.
43. Hantgan R., Lord S. Fibrinogen structure and physiology. *Hemostasis and Thrombosis, Basic principles and clinical practice.* Colman R. W., A. W., Goldhaber S. Z., Marder V. J., George J. N.:Lippincott Williams & Wilkins. Fifth Edition, 285-316, 2006.
44. Mosesson M. W. Fibrinogen and fibrin structure and fuctions. *J. Thromb. Haemostasis*, 3, 1894-1904, 2005.
45. Giansante C., Fiotti N., Cattin L. Fibrinogen, D-dimer and thrombin-antithrombin complexes in random population simple: relationships with other cardiovascular risk factors. *Thromb. Haemostasis*, 71, 5, 581-586, 1994.

46. Manterola C, Otzen T. Los sesgos en la investigación clínica. Bias in clinical Research. 33(3):1156-1164, 2015.
47. Watson J, Whiting P, Brush J. Interpreting a covid-19 test result. BJM. 1-7 (369). Mayo 2020.
48. Bwire G. Coronavirus: Why Men are ore vulnerable to Covid-19 than women?. Compr. Clin. Med. 4:1-3. Junio 2020.
49. Encuesta Nacional de Salud y Nutrición de México. Secretaria de Salud. 2018
50. Normas éticas sobre experimentación en seres humanos. Codigo de Nüremberg. Subdirección de Investigación. Facultad de Medicina y Hospital Universitario, UANL. Recuperado de <http://www.medicina.uanl.mx/investigacion/wp-content/uploads/2019/05/21-codigo-de-nucc88remberg.pdf>
51. DECLARACION DE HELSINKI DE LA ASOCIACION MEDICA MUNDIAL Principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos. Recuperado de https://medicina.udd.cl/centro-bioetica/files/2010/10/declaracion_helsinki.pdf
52. The belmont report ethical principles and guidelines for the protection of human subjects of research. The national commission for the protection of human subjects of biomedical and behavioral research. Abril 18, 1979.
53. Reglamento de la ley general de salud en materia de investigacion para la salud. Cámara de diputados del H. Congreso de la Unión. Secretaría General de Servicios Parlamentarios. México. Última reforma dof 02-04-2014. Marzo 2014.
54. Norma Oficial Mexicana NOM-012-SSA3-2012. Criterios para la ejecución de proyectos de investigación para la salud en seres humanos. Diario Oficial de la Nacion. Secretaria de Gobernacion. México. Enero 2013.
55. Ley federal de protección de datos personales en posesión de los particulares. Cámara de Diputados del H. Congreso de la Unión. Secretaría General de Servicios Parlamentarios. México. Julio 2010.

56. Zhang L, Yan X, Fan Q, Lui H, Liu Z, Zhang Z. D-dimer levels on admission to predict in-hospital mortality in patients with Covid-19. *J Thromb Haemost* . 18(6):1324-1329 2020. Junio 2020.
57. Yao Y, Cao J, Wang Q, Shi Q, Lui K, Chen X, et al. D-dimer as a biomarker for disease severity and mortality in COVID-19 patients: a case control stud. *Journal of Intensive Care*. Julio 2020.
58. Sharifpour M, Rangaraju S, Liu M, Alabyad D, Nahab F, Creel-Bulos C, et al. C-Reactive protein as a prognostic indicator in hospitalized patients with COVID-19. *PLOS ONE* 15(11). 2020.
59. Campos I, Hernandez L, Pedroza A, Medina C, Barquera S. Hipertensión arterial en adultos mexicanos: prevalencia, diagnóstico y tipode tratamiento. *Ensanut MC 2016. salud pública de méxico / vol. 60, no. 3, mayo-junio*
60. Basto A, Barrietos T, Rojas R, Aguilar C, Lopez , et al. Prevalencia de diabetes y descontrol glucémico en México: resultados de la Ensanut 2016. *Salud pública de México*. 62(1). Enero-febrero de 2020.
61. Escobedo J, Rascon R, Ascencio I, Gonzalez E, Fernandez J, et al. Hypertension, Diabetes and Obesity, Major Risk Factors for Death in Patients With COVID-19 in Mexico. *Archives of medical Research*. Diciembre 2020.