



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
CENTRO MÉDICO NACIONAL “LA RAZA”
HOSPITAL GENERAL “DR. GAUDENCIO GONZÁLEZ GARZA”

TESIS

“Prevalencia del incremento de Fibrinógeno y Dímero-D en
pacientes hospitalizados por COVID 19 en Neumología
Hospital General CMN La Raza y su asociación con
requerimiento de ventilación mecánica invasiva y defunción
en el periodo de Marzo a Mayo de 2020”.

PARA OBTENER EL GRADO DE ESPECIALISTA EN:

NEUMOLOGÍA

PRESENTA

DR. ESPINOZA NERIA GEOVANNI ALEXANDRO

ASESOR DE TESIS:

DR. JUVENCIO OSNAYA JUÁREZ

NEUMOLOGÍA ADULTOS HG DR. GAUDENCIO GONZÁLEZ
GARZA CMN “LA RAZA”



CIUDAD DE MÉXICO

FEBRERO 2021



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



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.

**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
DELEGACION 2 NORTE CIUDAD DE MEXICO
UMAE HOSPITAL GENERAL “DR GAUDENCIO GONZÁLEZ GARZA”
CENTRO MÉDICO NACIONAL LA RAZA
EDUCACIÓN E INVESTIGACIÓN EN SALUD.**

1. TÍTULO DEL PROTOCOLO DE INVESTIGACIÓN.

“Prevalencia del incremento de Fibrinógeno y Dímero-D en pacientes hospitalizados por COVID 19 en Neumología Hospital General CMN La Raza y su asociación con requerimiento de ventilación mecánica invasiva y defunción en el periodo de Marzo a Mayo de 2020”.

2. IDENTIFICACIÓN DE LOS INVESTIGADORES.

Investigador Responsable.

Dr. Juvencio Osnaya Juárez.

Médico Especialista en Neumología.

Cédula profesional: 4512408

Matricula: 10905367

Adscripción: Hospital General Dr. Gaudencio González Garza. CMN LaRaza.

Servicio: Neumología Adultos.

Dirección: Calzada Vallejo y Paseo de Las Jacarandas S/N, Col. La raza. C.P. 02990.

Delegación Azcapotzalco, Ciudad de México.

Teléfono: 5534888691

Correo electrónico: neumo2572@gmail.com

Investigador asociado:

Dr. Espinoza Neria Geovanni Alexandro

Médico Residente de Neumología Directa.

Cédula profesional: 09708282

Matricula: 97361985

Adscripción: Hospital General Dr. Gaudencio González Garza. Centro Médico Nacional la Raza.

Servicio: Neumología Adultos.

Domicilio: Calzada Vallejo y paseo de las Jacarandas s/n, Col. La Raza. C.P. 02990.

Delegación Azcapotzalco, Ciudad de México.

Teléfono: 5513881267

Correo electrónico: alek_med@hotmail.com

Nombre del departamento y / o unidades donde se desarrollará el proyecto:

Servicio de Hospitalización, Neumología adultos. Calzada Vallejo y paseo de las Jacarandas s/n. Col. La Raza. C.P. 02990. Delegación Azcapotzalco, Ciudad de México, México.

INDICE

PORTADA	1
1. TÍTULO.....	2
2. IDENTIFICACION DE LOS INVESTIGADORES	3
INDICE.....	4
ABREVIATURAS.....	6
3. RESUMEN.....	7
4. MARCO TEÓRICO.....	8
5. JUSTIFICACIÓN.....	14
6. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	15
6.1. Importancia.....	15
6.2. Pregunta de Investigación	16
7. OBJETIVO.....	16
7.1. Objetivo Específico.....	17
8. HIPOTESIS DE TRABAJO.....	17
8.1 Ha (Alternativa).....	17
8.2 H0 (Nula).....	17
9. MATERIAL Y MÉTODOS.....	18
9.1. Diseño de Estudio.....	18
9.2. Grupo de Estudio.....	18
9.3. Criterios de Selección.....	18
9.3.1. Criterio de Inclusión.....	18
9.3.2. Criterios de No Inclusión.....	19
9.3.3. Criterios de Exclusión.....	19
9.3.4. Criterios de Eliminación.....	19
9.4. Definición de Variables de Interés.....	19

9.4.1. Variables Independiente.....	19
9.4.2. Variables dependientes.....	19
9.5. Conceptualización de Variables.....	20
9.6. Análisis Estadístico.....	23
9.7. Cálculo de la Muestra.....	24
9.8. Descripción general del estudio.....	24
10. ASPECTO ÉTICO.....	24
10.1. Riesgo de la Investigación.....	24
10.2. Posibles beneficios.....	25
10.3. Confidencialidad.....	25
10.4. Consentimiento Informado.....	26
10.5. Conflicto de Intereses.....	26
11. RECURSOS FINANCIAMIENTO Y FACTIBILIDAD.....	27
11.1. Recursos humanos.....	27
11.2. Recursos físicos.....	27
11.3. Recursos financieros.....	27
11.4. Factibilidad.....	27
12. CRONOGRAMA.....	28
13. RESULTADOS.....	29
14. FIGURAS.....	34
15. DISCUSIÓN.....	37
16. CONCLUSIONES.....	38
17. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	39
18. ANEXOS.....	44

Abreviaturas:

Num:	Número de Captura del Expediente.
Nombre:	Nombre del Paciente.
NSS:	Número de Seguridad Social del Expediente.
INGRESO.	Fecha de ingreso.
EGRESO.	Fecha de egreso.
ME.	Motivo de Egreso: 1. Mejoría. 2. Defunción. 3. Traslado
DEH.	Días de estancia hospitalaria.
PCR.	RT-PCR para SARS CoV2: 1. Realizada. 2. No realizada
R-PCR.	Resultado: 1. Positivo. 2. Negativo.
I.	INTUBADO.
P.	PRONADO.
DX.	Diagnóstico.
FIB.	Valores de Fibrinógeno.
DIM-D.	Valores de Dímero-D (Normal/Alto).
TP.	Valores de Tiempo de Protrombina.
TTPA.	Valores de Tiempo de Tromboplastina Parcial.
INR.	Índice Internacional Normalizado.
HB.	Valores de Hemoglobina.
HTO.	Valores de Hematocrito.
PLQ.	Valores Bioquímicos de Plaquetas.
DM2.	Diabetes Mellitus.
HAS.	Hipertensión Arterial Sistémica.
ASM.	Asma.
EPOC.	Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica.
OBE.	Obesidad.
TAB.	Tabaquismo.
CV.	Antecedentes de enfermedad Cardiovascular.

“Prevalencia del incremento de Fibrinógeno y Dímero-D en pacientes hospitalizados por COVID 19 en Neumología Hospital General CMN La Raza y su asociación con requerimiento de ventilación mecánica invasiva y defunción en el periodo de Marzo a Mayo de 2020”.

3. RESUMEN.

Propósito:

A finales de 2019 se presentaron casos de neumonía de etiología desconocida en Wuhan, China. La infección por SARS-CoV-2 se denomina COVID-19.

Dímero-D es un producto de degradación de la fibrina que indica la generación aumentada de trombina.

En estados de hipercoagulabilidad se observan valores de fibrinógeno y dímero-D. Niveles altos se correlacionan con gravedad de la misma.

Objetivo:

Determinar la prevalencia de alteraciones en los valores de Dímero-D y Fibrinógeno en una muestra de expedientes del servicio de Neumología correspondientes a los meses de Marzo, Abril y Mayo de 2020. Se asociará la presencia de alteraciones en la coagulación con complicaciones hospitalarias que lleven a la necesidad de intubación orotraqueal y a la defunción del paciente.

Material y Métodos:

Se trata de un estudio observacional, descriptivo, transversal, unicéntrico, retrospectivo. La recolección de datos se realizó por el investigador asociado considerando a aquellos expedientes de hospitalización con prueba positiva para infección por SARS-COV 2 en pacientes del Servicio de Neumología del Hospital General Centro Médico Nacional La Raza.

4. MARCO TEÓRICO:

EPIDEMIOLOGÍA.

A finales de 2019 se presentaron pacientes con neumonía grave de etiología desconocida en la ciudad de Wuhan, provincia de Hubei en China (1,2). Un nuevo tipo de coronavirus del tipo betacoronavirus, (3) (SARS-CoV-2) se aisló de la muestra del tracto respiratorio inferior como agente causal. El brote actual de infecciones con SARS-CoV-2 se denomina Enfermedad de Coronavirus 2019 (COVID-19) (4) por la Organización Mundial de la Salud (OMS). COVID-19 se extendió rápidamente. La OMS declaró oficialmente al COVID-19 una pandemia el 11 de marzo de 2020. El primer caso en la Región de las Américas se confirmó en Estados Unidos el 20 de enero del 2020, y Brasil notificó el primer caso en América Latina y el Caribe el 26 de febrero del 2020. Desde entonces, la COVID 19 se ha propagado a los 54 países y territorios de la Región de las Américas. (5)

Comorbilidades como hipertensión arterial sistémica, diabetes tipo 2, y obesidad se han identificado como factores de mal pronóstico, asociándose muchos de los casos severos a comorbilidad. (6, 7).

En el contexto del síndrome respiratorio agudo severo coronavirus 2 (SARS-CoV-2), la cepa es altamente transmisible con reporte de enfermedad grave hasta en 16% de los casos hospitalizados (8). Los pacientes hospitalizados por COVID-19 con manifestaciones respiratorias o sistémicas graves caen dentro de una población con enfermedades agudas que presentan alto riesgo de tromboembolismo venoso. (9)

Informes preliminares sobre los hallazgos clínicos y de laboratorio de los pacientes con COVID-19 incluyen trombocitopenia, Dímero-D elevado, tiempo de protrombina prolongado y datos de coagulación intravascular diseminada. A medida que la pandemia continua su extensión, es necesario destacar la importancia de los trastornos de la coagulación en pacientes infectados con COVID-19. (9,8). Debe de considerarse además que las estadísticas internacionales buscan correlacionar las comorbilidades, estado nutricional y en

el caso particular de este estudio la presencia de indicadores relacionados con gravedad y desenlace fatal del padecimiento, indicadores que en otro contexto están directamente relacionados con estados procoagulantes en los que influyen aspectos genéticos y poblacionales (10), teniendo al momento poca evidencia sobre los estados tromboembólicos en la población latinoamericana y de forma particular de la población Mexicana (11).

FISIOPATOLOGÍA.

Las alteraciones de la hemostasia que se observan en COVID-19 son de índole trombótica con presentación a nivel de los lechos vasculares (arterias, venas y microcirculación). Como definición, la trombosis es una respuesta hemostática exagerada, que conduce a la formación de trombos que obstruyen el flujo sanguíneo local, pudiendo presentarse como una embolia, la cual ocurre cuando el trombo se desprende del sitio donde se originó y viaja por el torrente sanguíneo obstruyendo la circulación en otro tejido u órgano.

El estado de hipercoagulabilidad puede explicarse por los elementos de la tríada de Virchow.

Los tres principales elementos de la formación de coágulos se aplican a la infección grave por COVID-19:

- **Lesión endotelial:** Existe evidencia de invasión directa de las células endoteliales por el virus del coronavirus 2 del síndrome respiratorio agudo severo (SARS-CoV-2). Dicho estado condiciona lesión celular. Otras fuentes de lesión endotelial incluyen catéteres intravasculares y mediadores de la respuesta inflamatoria sistémica aguda, como las citocinas como Interleucina IL-6 y otros reactivos de fase aguda (12). Se ha sugerido la contribución de la lesión endotelial mediada por el complemento de forma particular con los factores C4d y C5b-9 (13).
- **Estasis:** La inmovilización puede causar estasis del flujo sanguíneo en todos los pacientes hospitalizados y en estado crítico.
- **Estado de hipercoagulabilidad:** Se ha informado o propuesto una serie de cambios en los factores protrombóticos circulantes en pacientes con COVID-19 grave (14, 15), como la presencia de Factor VIII, fibrinógeno y trampas extracelulares de neutrófilos (NET).

Estudios reportan hallazgos consistentes con un estado hipercoagulabilidad, incluyendo dímero-D muy alto, actividad de Factor de Von Willebrand (WWF) y del factor VIII (15, 9). Chen et al. concluyen que pacientes con SARS presentan recuentos de linfocitos y plaquetas más bajos presentando niveles de molécula de adhesión celular vascular soluble 1 (sVCAM-1) y ligando Fas soluble (sFasL) significativamente más altos que en pacientes sanos. No está claro si la vía de la apoptosis es responsable de la reducción del recuento de células sanguíneas o si sFasL y sVCAM - 1 reflejan daño vascular (16, 17, 18).

Un hallazgo importante es la correlación de los niveles de Interleucina-6 (IL-6) y fibrinógeno, demostrando y confirmando el vínculo entre la inflamación con cambios procoagulantes. Todos los pacientes tenían niveles de IL-6 muy por encima del límite superior de lo normal al ingreso (19).

Los anticuerpos antifosfolípidos, que prolongan el tiempo de tromboplastina parcial activada (aPTT), son comunes en las infecciones virales, pero a menudo transitorios y no implican un mayor riesgo de trombosis. Otros estudios muestran que el anticoagulante lúpico también se encuentra elevado en los pacientes positivos a SARS COV-2 en comparación a los pacientes que se estudiaron en la cohorte de control (20).

Los mecanismos implicados en la trombosis siguen sin estar claros. La inflamación endotelial fue obvia, con niveles muy altos de WWF y factor VIII. La síntesis de factor de von Willebrand se encuentra restringida a megacariocitos y células endoteliales, por lo que las altas concentraciones plasmáticas de WWF asociadas con COVID-19 grave sugieren una activación fulminante de las células endoteliales (21). La hipoxemia profunda en los capilares pulmonares puede provocar vasoconstricción, lo que reduce el flujo sanguíneo y promueve la oclusión vascular produciendo tromboembolismo pulmonar (22) Isquemia de extremidades (23), tromboembolismo venoso (24) y de grandes vasos en sistema nervioso central (9,25). La hipoxemia también induce la activación de factores inducibles por hipoxia (HIF) los cuales son factores de transcripción heterodiméricos que consisten en una subunidad HIF β , expresada por todas las células nucleadas, y las subunidades HIF1 α y HIF2 α (para HIF1 y HIF2, respectivamente). La hipoxia induce subunidades HIF2 α y disminuye la

hidroxilación, lo que resulta en la inducción o inhibición de muchos genes, incluidos el factor tisular (TF) y el inhibidor del activador del plasminógeno-1 (PAI-1) (26).

Los informes de patología identifican de manera general trombosis microvascular y embolia pulmonar en necropsias realizadas. Dicha trombosis microvascular se manifiesta de manera general como cambios inflamatorios que incluyen infiltrados de células mononucleares, células infectadas por virus y daño alveolar difuso (27).

Los hallazgos predominantes consisten en membranas hialinas, neumocitos activados, congestión capilar y edema intersticial enriquecido con proteínas.(28) Los cambios a largo plazo reportados consistieron en destrucción de los tabiques alveolares e infiltración linfocítica bronquial y metaplasia escamosa. Wichmann et al. reportaron una alta incidencia de trombosis venosa profunda (58%) en pacientes fallecidos con diagnóstico de SARS COV-2 en los que se realizó necropsia. Un tercio de los pacientes presentaban embolia pulmonar como causa directa de muerte (29).

La principal causa de mortalidad en pacientes con COVID-19 es la insuficiencia respiratoria hipoxémica progresiva y SIRA mediada por lesión pulmonar viral. Se ha demostrado la infección en células multinucleadas en autopsia en los alvéolos de pacientes infectados con COVID-19. La infección primaria se caracteriza por lesión alveolar y el establecimiento de una respuesta inflamatoria que incluye la producción de citocinas inflamatorias. En pacientes con COVID-19 con demostración de dicha elevación de citocinas, así como la activación y el reclutamiento de células mononucleares y neutrófilos se observa mayor daño tisular y del endotelio capilar, (30) el cual puede ser cuantificado a través de la cantidad de células endoteliales circulantes (CEC) (31). Los factores procoagulantes derivados de la inflamación como citocinas, trampas extracelulares de neutrófilos (NET) (32) y polifosfatos, alteran el estado tromboprotector del endotelio vascular (33) conduciendo a trombosis microvascular (34).

DÍMERO-D, FIBRINÓGENO Y COAGULOPATIA EN COVID-19

Existe interacción documentada entre inflamación y coagulación (tromboinflamación) (35, 36) ya que la infección por COVID-19 presenta anomalías como el aumento en los niveles de factores procoagulantes. Se han observado niveles elevados de dímero-D, un producto de degradación de la fibrina reticulada que indica la generación aumentada de trombina y la disolución de fibrina por plasmina. Los niveles altos son comunes en individuos con enfermedades agudas infecciosas e inflamatorias, con aumento en coagulación intravascular diseminada manifiesta y en pacientes manejados en la unidad de cuidados intensivos (UCI).

Niveles muy elevados de Dímero-D que se correlacionan con la gravedad de la enfermedad, Zho et al. Reportaron dímero-D mayor de $1 \mu\text{g} / \text{ml}$ al ingreso se asociaron con una mayor probabilidad de muerte (37,38).

En el estudio de Wright et al. una ausencia completa de lisis del coágulo a los 30 minutos en el 57% de los pacientes y se pronosticaron eventos tromboembólicos venosos con un área bajo la curva característica operativa del receptor de 0,742 ($p = 0,021$). Un valor de corte del dímero D de $2600 \text{ ng} / \text{ml}$ fue predictor de la necesidad de diálisis. (39). Se deben justificar las asociaciones de dicho valor bioquímico con otros escenarios clínicos de COVID-19.

El estado hipercoagulable asociado a COVID-19 ha sido relacionado a otros parámetros de coagulación como títulos aumentados de fibrinógeno alto y la elevada actividad de factor VIII que sugiere un consumo mínimo de factores de coagulación (14,40). No se cuenta con informes de CID consuntiva hiperfibrinolítica con presencia de diátesis hemorrágica. (41,42).

Informes publicados reportan un aumento de eventos tromboembólicos venosos (TEV) en pacientes críticos ingresados en la unidad de cuidados intensivos (UCI) con diagnóstico de COVID-19. Klok et al. informaron una incidencia de TEV del 27% (intervalo de confianza del 17% -37%) y eventos vasculares arteriales del 3,7% a pesar del uso de profilaxis de TEV con heparina de bajo peso molecular (43).

IMPORTANCIA EN EL TRATAMIENTO DE COAGULOPATÍA POR COVID-19.

Los hallazgos de Tang et al. sugirieron que la dosis profiláctica de rutina de heparina puede disminuir la mortalidad en aquellos con los trastornos de coagulación más severos con dímero-D > 3.0 mg / L. (42,44)

El uso de una dosis profiláctica aumentada de nadroparina resultó en una disminución significativa en los niveles de dímero-D, aunque todos los pacientes todavía tenían valores por encima del rango normal. Las pruebas viscoelásticas sugirieron una disminución de la hipercoagulabilidad al aumentar HBPM como muestran Rannucci et al. (15) debido a la disminución de la firmeza del coágulo como resultado de una contribución disminuida del fibrinógeno y las plaquetas en diversos grados.

Al momento actual la HBPM se mantiene como una de las mejores opciones para mantener terapia anticoagulante en pacientes con COVID-19 particularmente en pacientes con valores elevados de dímero-D (45), sin embargo aún se tiene poca evidencia con respecto al seguimiento anticoagulante posterior al egreso (46) o de posibles efectos adversos en el manejo anticoagulante en los pacientes (47,48). Cabe destacar que la tasa de fracaso para la profilaxis estándar de TEV en un entorno de UCI es del 7,7%. (49). Cui et al. informan una incidencia similar de 25% de TEV en China, pero no se reporta administración de profilaxis de TEV, ya que la incidencia de TEV en poblaciones asiáticas es muy baja (50).

Rannucci et al. sugiere que un aumento de la dosis profiláctica de HBPM parece amortiguar los resultados trombóticos posteriores de la marcada respuesta inflamatoria a COVID-19 (15, 51). Aunque la mejoría del paciente con el aclaramiento viral y la disminución de los efectos inflamatorios pueden haber sido responsables de algunos de los cambios los valores de fibrinógeno aún estaban elevados, y la mortalidad en este pequeño número de pacientes con SIRA era alta. (52). La Sociedad Estadounidense de Hematología ha elaborado declaraciones de orientación sobre la coagulopatía y el tromboembolismo venoso donde comentan que la heparina de bajo peso molecular o la heparina no fraccionada pueden ser preferidas en pacientes hospitalizados en estado crítico por su vida media corta, por la facilidad de la vía intravenosa o subcutánea sumando la baja cantidad de interacciones medicamentosas en comparación con anticoagulantes orales. Los pacientes ambulatorios en tratamiento con

Warfarina, sin control de INR pueden ser candidatos para terapia anticoagulante oral. Pacientes con válvulas cardíacas mecánicas, dispositivos de asistencia ventricular, fibrilación auricular valvular o síndrome antifosfolípido deben continuar tratamiento con warfarina (53).

Otras terapias combinadas con heparinas de bajo peso molecular aún no han mostrado resultados concluyentes al tratarse de reportes de casos (54, 55). En los pacientes que ya se encuentran en terapia anticoagulante de TEV o por fibrilación auricular, las dosis terapéuticas de anticoagulación deben continuar si el recuento de plaquetas es de menos de $30-50 \times 10^9 /L$ o si el fibrinógeno es menor que 1,0g/L. Se requiere una evaluación individual del paciente para equilibrar los riesgos de trombosis y hemorragia (56).

5. JUSTIFICACIÓN.

El propósito es evaluar el riesgo trombótico registrado en expedientes de hospitalizados con infección por SARS-CoV-2 y su relación estadística con el requerimiento de ventilación mecánica invasiva o la aparición de complicaciones que llevan a la defunción.

Para este estudio es de importancia establecer elementos bioquímicos que permitan favorecer y cimentar el pronóstico, así como predecir morbilidad y mortalidad.

Se pretende un estudio descriptivo que busca identificar la prevalencia de alteraciones en la coagulación en expedientes que registran una prueba positiva para infección por SARS COV-2 de hospitalizaciones en el Servicio de Neumología CMNR La Raza en el periodo de marzo a mayo de 2020 y su relación con la presencia de complicaciones (Requerimiento de Ventilación Mecánica Invasiva / Defunción).

6. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.

6.1. Importancia.

La pandemia de la enfermedad COVID-19, ocasionada por el virus SARS-COV 2, a profundizado el estudio de los mecanismos fisiopatológicos de la infección, entre otras cosas, por la alta incidencia de coagulopatía asociada a aumento en la mortalidad que se presenta en los pacientes. La coagulopatía es principalmente trombótica, inicialmente en pulmón y posteriormente sistémica, macro y microvascular, asociada a daño endotelial, inflamación, trampas extracelulares de neutrófilos (NETs), activación de macrófagos y tormenta de citocinas que perpetúan el círculo vicioso de trombosis e inflamación. Actualmente en el sistema de Salud Mexicano se cuenta con algunas pruebas que facilitan la identificación del riesgo de enfermedad trombótica al ingreso hospitalario y durante el mismo, por lo que tomando en cuenta estos elementos diagnósticos se pueden establecer relaciones entre los títulos de dichas pruebas bioquímicas y diferentes aspectos epidemiológicos y clínicos del universo de pacientes afectados por COVID-19. Dichas asociaciones se han descrito en estudios previos, y en el contexto de los trastornos de la coagulación asociados a SARS-COV 2 se han utilizado pruebas en las que se incluyen los tiempos de coagulación, fibrinógeno, Dímero-D y Factor de von Willebrand además de un recuento diferencial de glóbulos blancos.

De forma particular en la literatura citada para este trabajo de investigación se han buscado estudios que justifiquen la asociación entre títulos elevados de Dímero-D y Fibrinógeno que son tomados como indicadores de deterioro temprano o mal pronóstico. Algunas guías de práctica clínica incluyen determinaciones de Dímero-D de más de 2400ng por mililitro como una indicación de internamiento hospitalario aún en ausencia de signos de gravedad o insuficiencia respiratoria. Considerando las referencias obtenidas de la experiencia internacional en materia de coagulopatía y COVID-19, en este trabajo de investigación se propone la búsqueda y obtención de datos propios de la población mexicana derechohabiente asistida en el Hospital General del Centro Médico Nacional “La Raza” comparando y asociando los parámetros bioquímicos de coagulación elevados al ingreso con la necesidad de apoyo ventilatorio mecánico y la mortalidad. La búsqueda retrospectiva en

expedientes nos permite asociar además otras variables como la edad de los pacientes al internamiento y el sexo. La obtención de estos datos tiene como fin participar de la ya amplia experiencia de otros centros orientando los esfuerzos a intervención farmacológica anticoagulante temprana o la asociación e investigación más extensa de las causas de defunción entre los pacientes derechohabientes con diagnóstico de COVID-19 sin predominio de afección pulmonar.

6.2. Pregunta de investigación.

¿Cuál es la prevalencia de alteraciones de la coagulación (alteraciones en los títulos de Dímero-D y Fibrinógeno) registrada en expedientes del servicio de Neumología CMN La Raza con prueba de infección por SARS COV-2 y cuál es la asociación de dicha alteración con complicaciones como requerimiento de ventilación mecánica invasiva y/o defunción en el periodo de Marzo a Mayo 2020?.

7. OBJETIVO:

Establecer la prevalencia de alteraciones de la coagulación manifestadas como valores elevados de dímero-D y Fibrinógeno en expedientes de hospitalización con diagnóstico positivo para COVID-19 en el servicio de Neumología C.M.N. La Raza en el periodo de 3 meses (Marzo 2020-Mayo 2020).

A partir de los datos de prevalencia en la muestra de expedientes describir los registros demográficos, clínicos y bioquímicos incluidos en registros de laboratorio en los que se identifique coagulopatía y su asociación con requerimiento de ventilación mecánica invasiva y/o defunción.

7.1. Objetivos específicos.

- Describir el perfil epidemiológico del curso clínico registrado en expedientes del Servicio de Neumología adultos con causa de ingreso por COVID-19.
- Determinar el género con mayor prevalencia de alteraciones de la coagulación.
- Identificar los grupos de edad con mayor prevalencia de estados de hipercoagulabilidad en pacientes con SARS COV-2.
- Analizar si la presencia de alteraciones bioquímicas de la coagulación son factores con relación estadística y pronóstica en la presencia de requerimiento de ventilación mecánica invasiva y/o mortalidad en los registros en expedientes hospitalizados con diagnóstico de infección por SARS COV-2.

8. HIPÓTESIS DE TRABAJO

8.1 Ha (alterna)

La presencia de títulos altos de Dímero-D y Fibrinógeno en pacientes hospitalizados por COVID-19 en el servicio de Neumología del H.G. Gaudencio González Garza, CMN La Raza se asocia con un mayor requerimiento de ventilación mecánica invasiva y mayor mortalidad intrahospitalaria en un periodo de 3 meses (Marzo a Mayo 2020).

8.2 H0 (Nula)

La presencia de alteraciones de la coagulación en pacientes hospitalizados por COVID-19 en el servicio de medicina interna del H.G. Gaudencio González Garza, CMN La Raza no se asocia con una mayor necesidad de ventilación mecánica invasiva, ni un aumento en la mortalidad en un periodo de 3 meses (Marzo a Mayo 2020).

9. MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizará un estudio observacional, descriptivo, transversal y retrospectivo en registros de expedientes de ingresos hospitalizados en el servicio Neumología adultos CMNR “La Raza” en un periodo que abarca 3 meses. La causa de hospitalización en los expedientes de debió a infección por SARS COV-2. Dichos registros cuentan con prueba por PCR-RT con resultado positivo. Se recabarán paraclínicos iniciales realizados durante el internamiento con bioquímica para coagulación (Tiempos de Coagulación, Dímero-D y Fibrinógeno).

9.1. Diseño del estudio.

Por la maniobra del investigador: Observacional

Por el número de mediciones: Transversal

Por la dirección: Retrospectivo

Por el diseño: Estudio transversal descriptivo observacional.

9.2. Grupo de estudio.

Expedientes ingresados en el servicio de Neumología adultos de registros que cumplen la definición operacional de la OMS para infección por SARS COV-2 con prueba PCR-RT positiva con alteraciones de la coagulación con títulos altos de Dímero-D y Fibrinógeno sin consumo previo de fármacos que alteren la coagulación.

9.3. Criterios de selección.

9.3.1. Criterios de Inclusión:

- Expedientes del servicio de Neumología adultos del Hospital General Centro Médico Nacional La Raza.
- Expedientes que cumple la definición operacional de la OMS de infección por SARS COV-2 (COVID-19).
- Expedientes con diagnóstico de SARS COV-2 con prueba positiva PCR-RT.
- Expediente sin alteraciones previas de la coagulación o antecedentes de uso de fármacos anticoagulantes o con efectos procoagulantes.

9.3.2. Criterios de No inclusión:

- Expedientes de hospitalizados en otra sede que no sea HG CMN La Raza, servicio de Neumología adultos.
- Expedientes ingresados por otras patologías diferentes a COVID-19
- Expedientes en los que no se realizó o no se documenta prueba PCR-RT para SARS COV-2.

9.3.3. Criterios de Exclusión:

- Expedientes que cuenten con prueba PCR-RT negativa.
- Expedientes que cuenten con antecedente de coagulopatía.
- Expedientes que incluyan antecedente de uso de fármacos que alteran la coagulación.
- Expedientes que no cuentan con prueba PCR-RT para SARS COV-2.

9.3.4. Criterios de Eliminación:

- Expedientes que rehusaron firmar carta de consentimiento informado de hospitalización al ingreso.
- Expedientes con información incompleta
- Solicitud expresa del titular del expediente de no ser incluido en el estudio.

9.4. Definición de variables de interés.

9.4.1. Variables independientes:

- Presencia o ausencia de Infección por SARS COV-2.
- Títulos bioquímicos de Fibrinógeno
- Títulos bioquímicos de Dímero-D.
- Edad.
- Sexo.

9.4.2. Variables dependientes:

- Requerimiento de ventilación Mecánica Invasiva.
- Mortalidad.

9.5. Conceptualización de Variables:

Variable: Prueba RT-PCR SARS COV-2 establecida por el Comité Nacional para la Vigilancia Epidemiológica (CONAVE) el 23 de marzo de 2020.

Definición conceptual: Prueba bioquímica basada en el uso de la enzima ADN-polimerasa transcriptasa inversa con el fin de obtener ADN viral retro transcrito facilitando su detección en una muestra de frotis faríngeo.

Definición operacional: Se aplicará la prueba por las instituciones que conforman el CONAVE para la vigilancia epidemiológica de COVID-19.

- Casos sospechosos con síntomas leves 10% (ambulatorios).
- Casos sospechosos con sintomatología grave 100% (dificultad respiratoria).
- Tomar el 100% de muestras a pacientes graves que cumplan definición de infección Respiratoria Aguda Grave (IRAG), de todas las unidades médicas del país.

Tipo de variable: Cualitativa.

Escala de medición: Nominal Dicotómica (Positiva-Negativa).

Variable: Definición operacional COVID-19 Caso Sospechoso establecida por el Comité Nacional para la Vigilancia Epidemiológica (CONAVE) el 23 de marzo de 2020.

Definición conceptual: Al individuo susceptible que presenta algunos síntomas o signos compatibles con el padecimiento o evento de vigilancia.

Definición operacional: Persona de cualquier edad que en los últimos siete días haya presentado al menos dos de los siguientes signos y síntomas: Tos, fiebre o cefalea. Acompañadas de al menos uno de los siguientes signos o síntomas:

- Disnea (Dato de gravedad).
- Artralgias / Mialgias.
- Odinofagia / ardor faríngeo.

- Rinorrea.
- Conjuntivitis.
- Dolor torácico.

Tipo de variable: Cualitativa.

Escala de medición: Nominal.

Variable: Definición operacional COVID-19 Caso Confirmado establecida por el Comité Nacional para la Vigilancia Epidemiológica (CONAVE) el 23 de marzo de 2020.

Definición conceptual: Caso cuyo diagnóstico se corrobora por medio de estudios auxiliares, o aquel que no requiere estudios auxiliares, pero presenta signos o síntomas propios del padecimiento o evento bajo vigilancia, o aquel que presente evidencia de asociación epidemiológica con algún caso confirmado por laboratorio.

Definición operacional: Persona que cumpla con la definición operacional de caso sospechoso y que cuente con diagnóstico confirmado por la Red Nacional de Laboratorios de Salud Pública reconocidos por el INDRE.

Tipo de variable: Cualitativa.

Escala de medición: Nominal.

Variable: Valores Bioquímicos de Dímero-D.

Definición conceptual: Producto final de la degradación de fibrina que sirve como indicador serológico de la activación de la coagulación y del sistema fibrinolítico. Actualmente se considera la prueba de DD como escrutinio convencional de la trombosis venosa profunda (TVP) y de la tromboembolia pulmonar (TP).

Definición operacional: Valores definidos en Laboratorio HG CMN “La Raza” con valor de corte de 222ng/mL.

Tipo de variable: Cuantitativa.

Escala de medición: Continua.

Variable: Valores Bioquímicos de Fibrinógeno.

Definición conceptual: Proteína soluble del plasma sanguíneo precursor de la fibrina, su longitud es de 46 nm, su peso 340 kDa compuesta por tres pares de cadenas de polipéptidos llamados A α , B β y γ . Las seis cadenas están sostenidas entre sí por puentes disulfuro, la región N-terminal, llamada región N-DSK, es una de las partes finales de la molécula.

Definición operacional: Valores definidos en Laboratorio HG CMN “La Raza” definidos en el rango de normalidad de 200 a 400mg/dL.

Tipo de variable: Cuantitativa.

Escala de medición: Rango.

Variable: Edad.

Definición conceptual: Periodo de tiempo que ha vivido un ser vivo.

Definición operacional: Cuantificar años vividos con respecto al nacimiento.

Tipo de variable: Cuantitativa.

Escala de medición: Discreta.

Variable: Género.

Definición conceptual: Conjunto de caracteres que diferencian a los machos de las hembras en organismos heterogaméticos.

Definición operacional: Masculino/ Femenino.

Tipo de variable: Cualitativa.

Escala de medición: Nominal.

Variable: Requerimiento de Ventilación Mecánica Invasiva.

Definición conceptual: Presencia de registros en notas de expediente que indican datos de insuficiencia respiratoria con presencia de signos clínicos y criterios cuantificables que amerita de manejo avanzado de la vía aérea con cánula endotraqueal y apoyo ventilatorio invasivo.

Definición operacional:

- Frecuencia respiratoria >35 c/min.
- Fuerza Inspiratoria Negativa >-25cmH20.

- Capacidad Vital <10ml/Kg.
- Ventilación Minuto <3lpm o >20lpm.
- PAO2 <60mmHg con FIO2 >50%.
- PACO2 >50mmHg (en Agudo).
- PH <7.25.

Tipo de variable: Dicotómica.

Escala de medición: Nominal.

Variable: Muerte / Defunción.

Definición conceptual: Cese irreversible de las funciones vitales, principalmente cardiorespiratorias, en un organismo humano, lo cual condiciona autólisis y desintegración. Ausencia de signos vitales cardiorespiratorios y presencia de signos positivos de muerte:

- Enfriamiento cadavérico (algor mortis).
- Livideces cadavéricas (livor mortis).
- Rigidez cadavérica (Rigor mortis).
- Deshidratación.

Definición operacional: Expedientes con registro de defunción.

Tipo de variable: Dicotómica (Vivo / Muerto).

Escala de medición: Nominal.

9.6. ANÁLISIS ESTADÍSTICO.

Se empleará el programa SPSS 2.0. Se realizará una estadística descriptiva de las variables cuantitativas, se utilizarán medidas de tendencia central y dispersión dependiendo de su distribución. Para el análisis univariado se utilizaron frecuencias simples y proporciones para variables cuantitativas.

Se utilizará razón de momios para demostrar la asociación, con un intervalo de confianza del 95% tomando en cuenta una $P < 0.05$ como estadísticamente significativo. Se utilizará análisis por medio de curva ROC para obtener valores de

corte, y la sensibilidad y especificidad cada uno de dichos valores para predicción de muerte.

9.7. Cálculo de muestra:

Al tratarse de un estudio descriptivo durante un periodo de tiempo establecido; no requiere muestreo probabilístico, por lo que su valor será limitado para describir las características en la población objeto.

9.8. Descripción general del estudio:

Se captarán todos los registros en expedientes del servicio de Neumología Adultos con infección por SARS COV-19, se registrarán en una base de datos, dividiéndolos por grupos con elevación de valores de Dímero-D y Fibrinógeno y aquellos que se encuentran en rangos de normalidad según los parámetros del laboratorio del Hospital General CMNR la Raza. Una vez clasificados, se procederá a estadificarlos según la presencia de complicaciones durante la hospitalización. Se incluye la necesidad de apoyo ventilatorio mecánico o defunción. Se determinará la asociación entre la presencia de títulos altos de Dímero-D y Fibrinógeno y la necesidad de ventilación mecánica y/o mortalidad durante la estancia hospitalaria registrada en expediente clínico.

10. ASPECTO ÉTICO

El presente protocolo se apega a los lineamientos establecidos en la Declaración mundial de Helsinki del 2013 y en la Ley General de Salud en materia de Investigación en Salud del 2014 de acuerdo con lo establecido en los artículos 21 y 25 del Reglamento de la Ley, en materia de investigación en seres humanos. Con base al artículo 17, este estudio se considera de riesgo mínimo.

10.1. Riesgo de la investigación:

De acuerdo a lo que se estableció en el reglamento de la Ley General de Salud en materia de investigación en el título II, Capítulo primario, artículo 17, este estudio se

considera de riesgo mínimo. No se realizará ninguna intervención en población vulnerable, no incluye maniobras sobre población menor de edad, embarazadas o grupos y poblaciones en riesgo.

Todo registro se apega a normas éticas en investigación en salud, al Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud y a la declaración de Helsinki la cual se encuentra integra en el apartado “Anexos” del presente trabajo.

10.2. Posibles beneficios:

Debido a que el protocolo de investigación es retrospectivo observacional, no se obtendrá ningún beneficio directo para los pacientes que participaron, únicamente se analizarán los datos de los mismos expresados en el expediente clínico y en los registros de laboratorio. Se considera que a largo plazo podremos establecer la importancia de contar una casuística propia del servicio de Neumología en pacientes con infección por SARS COV-2 relacionando nuestra experiencia con los datos reportados en la literatura actual en artículos nacionales e internacionales.

Se presenta un balance en que el riesgo es mínimo al no presentarse ninguna maniobra sobre individuos y proteger la confidencialidad de los datos vertidos en la investigación y el potencial beneficio al proporcionar la asociación entre las variables bioquímicas iniciales de los pacientes hospitalizados y el desarrollo de complicaciones potenciales, lo cual se traduce en mejorar la calidad y la vigilancia de los pacientes a ingresar bajo la responsabilidad del servicio de neumología CMNR La raza.

10.3. Confidencialidad:

Todos los datos obtenidos y derivados de este protocolo de investigación serán exclusivos del investigador principal y del investigador asociado y del grupo de colaboración siendo utilizados para el análisis, recolección, procesamiento e interpretación estadística de los resultados.

Los criterios para la recolección de datos se realizarán en función de la temporalidad de apertura de los expedientes de hospitalización que abarcan el periodo de 1ero de marzo a 30 de mayo de 2020 y en los que se llevara a cabo el escrutinio de los criterios

de Inclusión, No inclusión, Exclusión y de Eliminación planteados en el apartado 8.3 “Criterios de Selección” del presente trabajo.

Todas las hojas de recolección de datos contendrán una clave alfanumérica que se corresponderá con los datos confidenciales del paciente y cuyas abreviaturas correspondientes se encuentran expresadas en el apartado correspondiente de este trabajo de investigación. Estará garantizada, en todo momento, la confidencialidad de la información y la divulgación científica de los datos obtenidos, la cual no contendrá de ninguna forma datos confidenciales que identifiquen a pacientes individuales cumpliendo con la protección de datos personales.

10.4. Consentimiento informado:

Se requiere de la realización de consentimiento informado al momento del ingreso hospitalario el cual es un requisito para la apertura de expediente en el Hospital General CMN La Raza.

No se requiere de consentimiento de participación en dicho estudio dada la naturaleza retrospectiva del mismo y al considerarse únicamente los registros contenidos en los expedientes y no realizarse ninguna maniobra sobre pacientes hospitalizados o individuos.

10.5. Conflicto de intereses:

No existe ningún conflicto de interés económico o personal por parte del investigador principal o del investigador asociado.

11. RECURSOS, FINANCIAMIENTO Y FACTIBILIDAD.

11.1. Recursos humanos:

Investigador responsable: Dr. Juvencio Osnaya Juárez. Médico adscrito al servicio de Neumología Adultos del H.G. CMN “La Raza” sus actividades consistirán en la revisión y corrección del protocolo de investigación.

Investigador asociado: Dr. Geovanni Alexandro Espinoza Neria. Residente del 4º año de Neumología del Hospital de General, CMN “La Raza”, su función será la planeación, elaboración del protocolo de investigación, captura de pacientes, así como recolección de resultados y realización de análisis estadístico de los mismos.

11.2. Recursos físicos:

Se utilizará cuaderno, papel bond, bolígrafo, computadora de escritorio y laptop, y formatos para la recolección de datos.

11.3. Recursos financieros:

Para este protocolo no se requiere la utilización de recursos financieros extra a los destinados para la atención habitual del paciente.

11.4. Factibilidad:

La unidad cuenta con la infraestructura humana y equipo necesario para la realización de este estudio, así como con el número de pacientes considerados para este estudio.

12. CRONOGRAMA.

Cronograma del proyecto “Prevalencia del incremento de Fibrinógeno y Dímero-D en pacientes hospitalizados por COVID 19 en Neumología Hospital General CMN La Raza y su asociación con requerimiento de ventilación mecánica invasiva y defunción en el periodo de Marzo a Mayo de 2020”.

CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES												
	2020									2021		
ACTIVIDADES	ABRIL	MAYO	JUNIO	JULIO	AGOSTO	SEPTIEMBRE	OCTUBRE	NOVIEMBRE	DICIEMBRE	ENERO	FEBRERO	MARZO
BÚSQUEDA DE BIBLIOGRAFÍA												
ELABORACIÓN DE PROTOCOLO												
PRESENTACIÓN Y APROBACIÓN DE PROTOCOLO FRENTE A COMITÉ DE INVESTIGACIÓN LOCAL												
REVISIÓN DE EXPEDIENTES												
ANÁLISIS DE RESULTADOS												
DISCUSIÓN												
ESCRITO MÉDICO												
ACTIVIDADES PROGRAMADAS												
ACTIVIDADES REALIZADAS												

13. RESULTADOS.

Se incluyeron 89 pacientes en el estudio, 24 (27%) mujeres y 65 (73%) hombres.

Las variables escalares se sometieron a la prueba de Kolmogorov-Smirnov, siendo la edad la única con distribución normal (Tabla 1). Los días de estancia hospitalaria y los distintos estudios de laboratorio cuantificados tuvieron distribución libre.

Variable	Estadístico de Kolmogorov-Smornov	P
Edad	0.060	0.200
DEH	0.133	0.000
Fibronógeno	0.300	0.000
Dímero D	0.361	0.000
TP	0.133	0.000
TTPA	0.257	0.000
INR	0.165	0.000

Distribución de contraste: normal. DEH: días de estancia hospitalaria; TP: tiempo de protrombina; TTPA: tiempo de tromboplastina parcial; INR: International normalized ratio.

Tabla 1. Distribución de las variables escalares.

La edad media de los pacientes fue de 57.4 (± 15.03) años. La edad fue significativamente mayor en mujeres que en hombres (Tabla 2). No hubo diferencia entre los días de estancia hospitalaria entre hombres y mujeres.

	General	Hombres	Mujeres	p
Edad	57.4 (± 15.03)	55.5 (± 14.59)	62.6 (± 15)	0.045*
DEH	9 (1-28)	8 (2-28)	9.5 (1-24)	0.752€

Media (\pm desviación estándar); mediana (mínimo-máximo); *:t de student; €: U de Mann-Whitney; DEH: días de estancia hospitalaria.

Tabla 2. Características demográficas analizadas por el sexo de la población.

Respecto al motivo de egreso, 46 (51.7%) pacientes fallecieron y 43 (48.3%) tuvieron mejoría. El sexo no se asoció al motivo de egreso (Xi cuadrada; $p=0.847$). Cuarenta y cinco (50.6%) pacientes requirieron intubación y 44 (49.4%) no la requirieron. La intubación no se asoció a algún sexo, pero sí a la causa de muerte. El 89% de los pacientes que fallecieron tuvieron necesidad de intubación; el 93% de los pacientes que tuvieron mejoría no requirieron intubación (Figuras 1 y 2).

	Muerte	Mejoría	p
Sexo			
Mujer	12 (13.5)	12 (13.5)	0.847
Hombre	34 (38.2)	31 (34.8)	
Intubación			
Si	41 (46.1)	3 (3.3)	0.000
No	5 (5.7)	40 (44.9)	

n(% de matriz) *Xi cuadrada.

Tabla 3. Asociación entre causa de egreso con el sexo y la necesidad de intubación.

No hubo diferencia estadísticamente significativa entre el tiempo de estancia hospitalaria y la necesidad de intubación. (Tabla 4).

	General	No intubados	Intubados	p
DEH	9 (1-28)	8 (2-23)	10 (1-28)	0.417€

Mediana (mínimo-máximo); €: U de Mann-Whitney; DEH: días de estancia hospitalaria.

Tabla 4. Días de estancia hospitalaria analizados por necesidad de intubación.

La comorbilidad más frecuente fue la hipertensión arterial sistémica (Figura 3). Ninguna comorbilidad se asoció al sexo, motivo de egreso o necesidad de intubación orotraqueal (Tabla 5).

Comorbilidad		Muerte	Mejoría	p
DM	Si	11 (12.3)	9 (10.1)	0.736
	No	35 (39.3)	34 (38.2)	
HAS	Si	17 (19.1)	12 (13.5)	0.363
	No	29 (32.6)	31 (34.8)	
ERC	Si	1 (1.1)	3 (3.4)	0.274
	No	45 (50.6)	40 (44.9)	
Asma	Si	0 (0)	2 (2.2)	0.139
	No	46 (51.7)	41 (46.1)	
Cardiopatía	Si	2 (2.2)	0 (0)	0.167
	No	44 (49.3)	43 (48.3)	
EPOC	Si	1 (1.1)	0 (0)	0.331
	No	45 (50.6)	43 (48.3)	

		Hombre	Mujer	
DM	Si	18 (20.2)	2 (2.2)	0.052
	No	47 (52.8)	22 (24.7)	
HAS	Si	17 (19.1)	12 (13.5)	0.033
	No	48 (53.9)	12 (13.5)	
ERC	Si	3 (3.4)	1 (1.1)	0.928
	No	62 (69.7)	23 (25.8)	
Asma	Si	0 (0)	2 (2.2)	0.019
	No	65 (73)	22 (24.7)	
Cardiopatía	Si	1 (1.1)	1 (1.1)	0.458
	No	64 (71.2)	23 (25.8)	
EPOC	Si	0 (0)	1 (1.1)	0.098
	No	65 (73)	23 (25.8)	

		Intubados	No intubados	
DM	Si	9 (10.1)	11 (12.3)	0.652
	No	35 (39.3)	34 (38.2)	
HAS	Si	17 (19.1)	12	0.228
	No	27 (30.3)	33 (37.1)	
ERC	Si	1 (1.1)	3 (3.4)	0.317
	No	43 (48.3)	42 (47.2)	
Asma	Si	0 (0)	2 (2.2)	0.157
	No	44 (49.3)	43 (48.3)	
Cardiopatía	Si	2 (2.2)	0 (0)	0.148
	No	42 (47.2)	45 (50.6)	
EPOC	Si	1 (1.1)	0 (0)	0.309
	No	43 (48.3)	45 (50.6)	

n(% de matriz); *:Xi cuadrada; **DM**: diabetes mellitus; **HAS**: hipertensión arterial sistémica; **ERC**: enfermedad renal crónica; **EPOC**: enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

Tabla 5. Asociación entre comorbilidades y motivo de egreso, sexo y necesidad de intubación.

Respecto a los valores de laboratorio considerados, ninguno fue distinto respecto al sexo (Tabla 6). Al compararlos respecto a la necesidad de intubación, se encontró que el dímero-D (Figura 4) y el INR fueron estadísticamente mayores en aquellos que necesitaron intubación y en los que fallecieron (Tablas 7 y 8).

El tiempo de protrombina fue significativamente mayor en los fallecidos en comparación con los recuperados (Tabla 8).

	General	Hombres	Mujeres	p
Fibrinógeno	689 (100-5663)	704 (100-5663)	651 (359-879)	0.194€
Dímero-D	776 (96-69000)	726 (96-51527)	939 (231-69000)	0.271€
TP	12.3 (9.6-18)	12.3 (10.5-16.6)	12.2 (9.6-18)	0.792€
TTPA	30.7 (11-112)	30.9 (25.3-48.3)	29.6 (11-112)	0.072€
INR	1.1 (0.9-1.6)	1.1 (0.9-1.5)	1.1 (0.9-1.6)	0.722€

Mediana (mínimo-máximo); €: U de Mann-Whitney; TP: tiempo de protrombina; TTPA: tiempo de tromboplastina parcial; INR: International normalized ratio.

Tabla 6. Perfil trombotico y tiempos de coagulación analizados respecto al sexo.

	General	No Intubados	Intubados	p
Fibrinógeno	689 (100-5663)	652 (268-5663)	750 (100-1160)	0.261€
Dímero-D	776 (96-69000)	419 (96-69000)	1294 (96-69000)	0.000€
TP	12.3 (9.6-18)	12 (9.6-16.5)	12.5 (10.5-18)	0.076€
TTPA	30.7 (11-112)	29.9 (25.3-48.3)	30.8 (11-112)	0.360€
INR	1.1 (0.9-1.6)	1.1 (0.9-1.5)	1.1 (0.96-1.61)	0.003€

Mediana (mínimo-máximo); €: U de Mann-Whitney; TP: tiempo de protrombina; TTPA: tiempo de tromboplastina parcial; INR: International normalized ratio.

Tabla 7. Perfil trombotico y tiempos de coagulación analizados respecto a la necesidad de intubación.

	General	Recuperados	Fallecidos	p
Fibrinógeno	689 (100-5663)	657 (268-5663)	756 (100-1160)	0.158€
Dímero-D	776 (96-69000)	419 (111-7697)	1406 (96-69000)	0.000€
TP	12.3 (9.6-18)	12 (9.6-15)	12.6 (10.5-18)	0.024€
TTPA	30.7 (11-112)	30.2 (25.3-48.3)	30.9 (11-112)	0.224€
INR	1.1 (0.9-1.6)	1.1 (0.9-1.3)	1.15 (0.96-1.6)	0.002€

Mediana (mínimo-máximo); €: U de Mann-Whitney; TP: tiempo de protrombina; TTPA: tiempo de tromboplastina parcial; INR: International normalized ratio.

Tabla 8. Perfil Trombótico y tiempos de coagulación analizados respecto a la supervivencia.

Usando un modelo de prueba diagnóstica, se utilizó una curva de característica operativa del receptor (ROC) para obtener el punto de corte del dímero-D para predecir el fallecimiento, así como su sensibilidad, especificidad, valores predictivo positivo y negativo.

El área bajo la curva obtenido fue de 0.808 (0.719-0.898; intervalo de confianza 95%) con un valor de p de 0.000 (Figura 5).

El punto de mayor sensibilidad y especificidad del dímero-D fue de 744.5 mg/dL (considerándose positivo cuando es mayor a dicho punto).

Los valores absolutos de sensibilidad, especificidad y predictivos de ese punto de corte pueden observarse en la Tabla 9.

	%
Sensibilidad	76.1
Especificidad	74.4
Valor predictivo positivo	76.1
Valor predictivo negativo	74.4

Tabla 9. Valores de utilidad del Dímero-D en el pronóstico de muerte de un paciente con infección por SARS-COV 2.

14. FIGURAS.

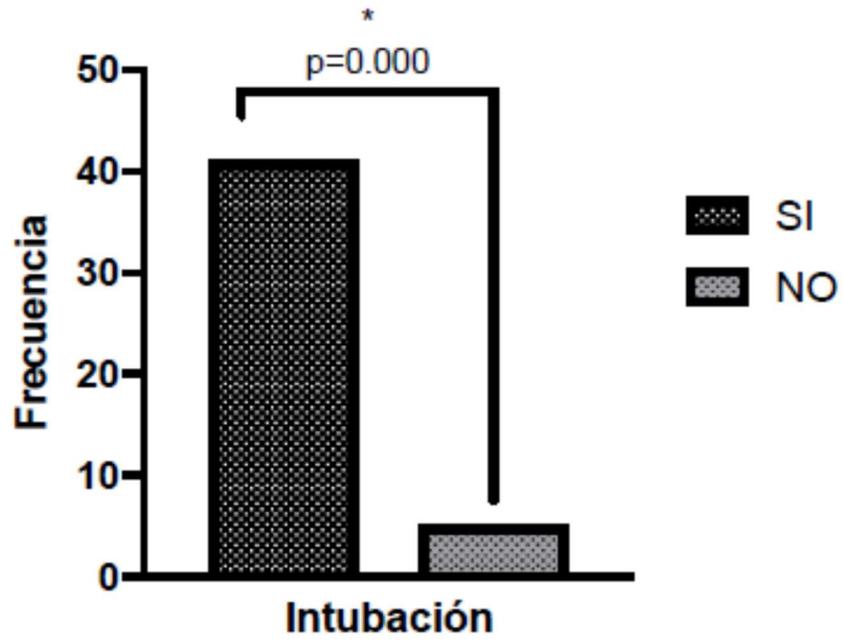


Figura 1. Pacientes que fallecieron durante el estudio y su asociación con intubación oro-traqueal (*:Xi cuadrada).

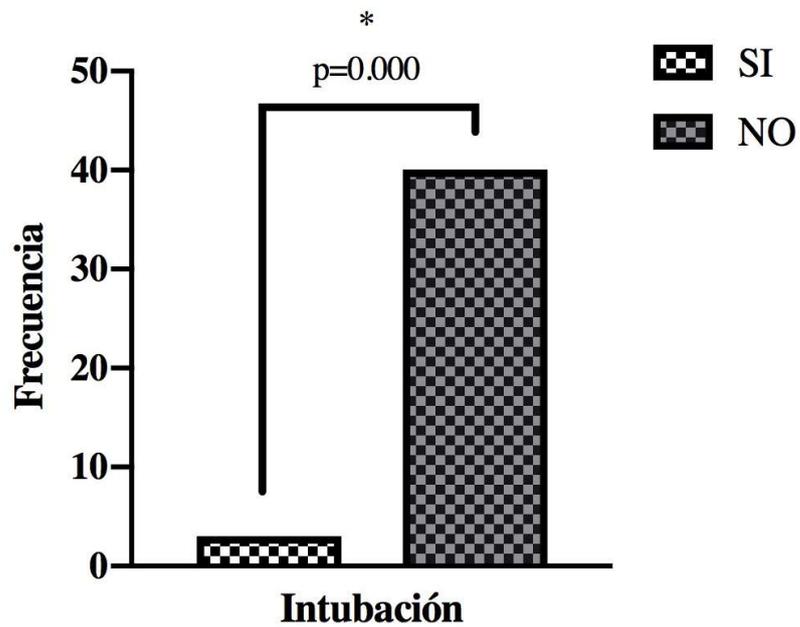


Figura 2. Pacientes que egresaron por mejoría y su asociación con intubación oro-traqueal (*:Xi cuadrada).

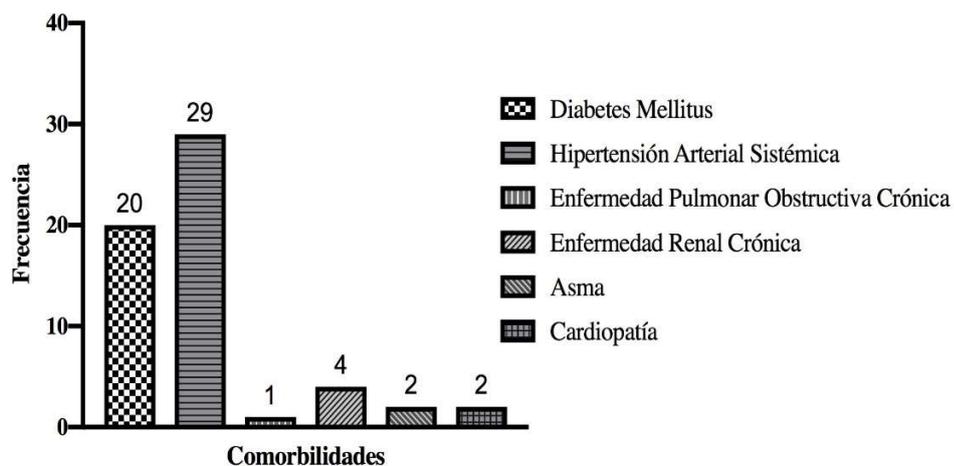


Figura 3. Histograma de frecuencia de las comorbilidades presentadas por los pacientes (frecuencia absoluta por arriba de la barra).

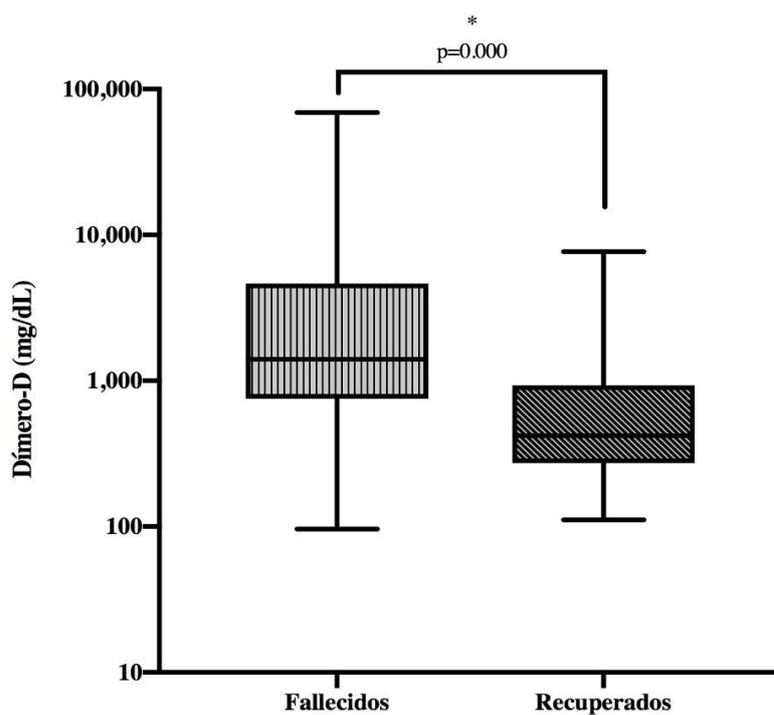


Figura 4. Diagrama de cajas y bigotes (Tukey) con eje izquierdo en algoritmos de 10, de valores de dímero-D dividido entre pacientes fallecidos y recuperados (U de Mann-Whitney).

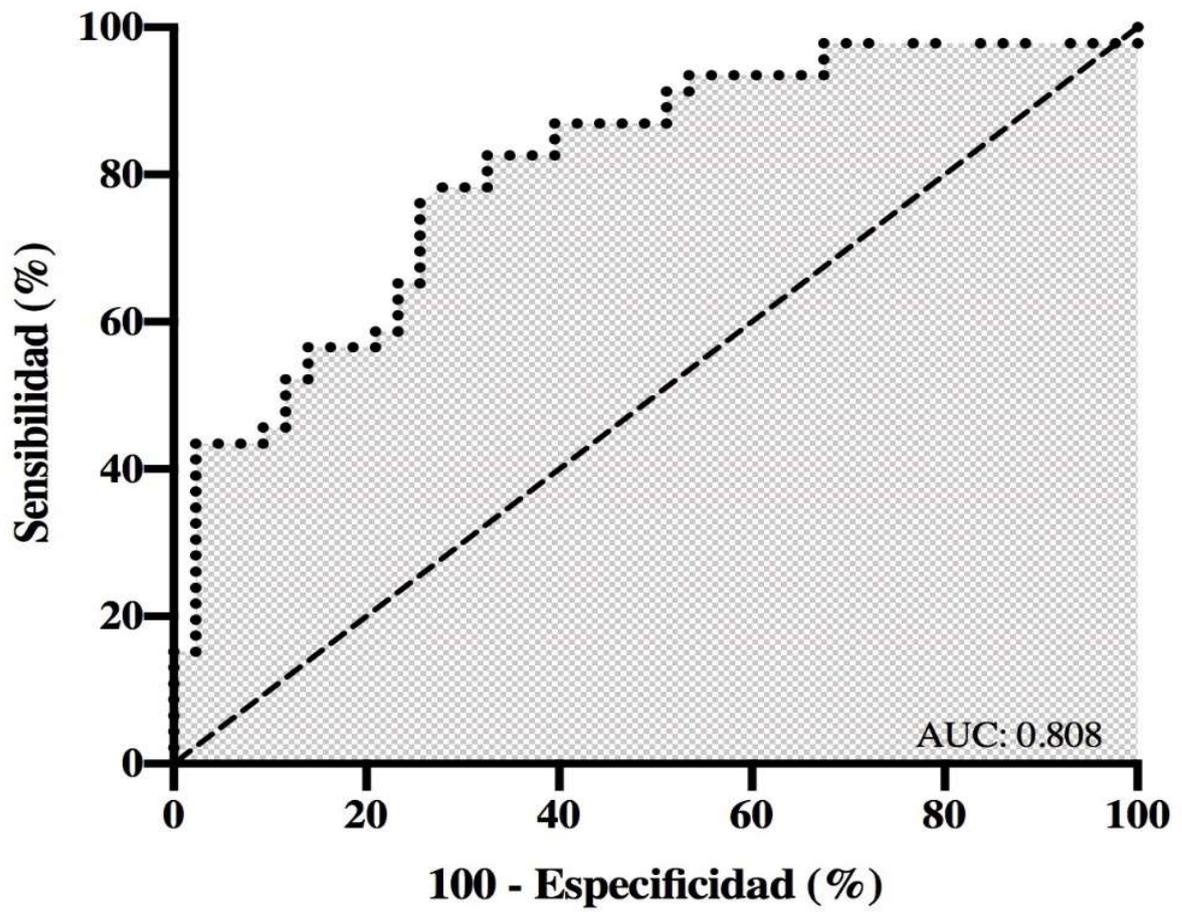


Figura 5. Curva ROC del dímero-D para estimar la muerte (0.719-0.898; intervalo de confianza 95%; $p=0.000$).

15. DISCUSIÓN

El test de Kolmogorov-Smornov mostró que la edad tuvo distribución normal (utilizando t de Student) con distribución libre del resto de las variables (utilizando U de Mann-Whitney).

En este estudio la intubación de un paciente se asoció a defunción.

No se encontró asociación entre las comorbilidades y el sexo, intubación o defunción.

En los resultados expresados en las tablas 6, 7 y 8 es posible ver la diferencia entre los resultados de laboratorio al analizarse por sexo, intubación o muerte, siendo el dímero D el más significativo. El INR, a pesar de ser significativo no es susceptible de ser utilizado, ya que al contrario del dímero D, su rango es mucho más reducido (0.9 - 1.6 VS 96 - 69000).

El dímero D presentó una asociación diferente entre los registros de intubados contra los registros de no intubados y entre registros de defunción contra registros de recuperados. Al ser tan importante esta asociación es necesaria la realización de nuevos estudios para definir un punto de corte de dímero D, lo que puede ayudar a establecerlo como un predictor de mortalidad en un paciente con infección por SARSCoV2.

El punto de corte que muestra mayor sensibilidad y especificidad como predictor de mortalidad en estos pacientes fue de 744.5 mg/dL.

Son pocos pacientes los que componen la “N” de este trabajo de investigación, pero con esos resultados podría considerarse una prueba útil para predecir la mortalidad.

En los histogramas de frecuencia se demuestra que la mayoría de los registros de defunción se asociaron con registro de intubación, mientras que la mayoría de los registros de egreso no estaban identificados como intubados.

En la figura de cajas y bigotes (box and wiskers plot) de los valores de dímero D comparando fallecidos se encuentra expresada logarítmicamente con base 10 en el eje de la Y ya que si usaba una escala lineal se encontraban dificultades para describirla adecuadamente en el espacio gráfico.

La curva ROC expresa la utilidad del dímero D para predecir la muerte muestra el punto más cercado a la esquina superior izquierda (corte de mayor sensibilidad y especificidad del dímero D) con un valor de 744.5 mg/dL. La sensibilidad y especificidad expresadas son de alrededor del 75%.

16. CONCLUSIONES

Es importante comentar que dicho estudio se encuentra desarrollado en el contexto de una pandemia global al momento del inicio de recepción de pacientes en el servicio de Neumología adultos y que en sus características de enfermedad emergente representa un reto a nivel de diagnóstico certero, tratamiento y pronóstico.

En este sentido la búsqueda de marcadores bioquímicos que orienten el pronóstico temprano surge como una necesidad en la que se integren las experiencias de cada centro y de las diferentes poblaciones expuestas. Si bien en su naturaleza de pandemia la infección por SARS-CoV 2 representa un problema global, es útil contar con datos de centros de trabajo a fin de integrarse en una estadística de mayor alcance y magnitud.

17. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.

1. OMS / OPS. (2020, 16 de enero). OMS / OPS: Alerta Epidemiológica por nuevo Coronavirus. Consultado el 30 de mayo de 2020, Disponible en https://www.paho.org/hq/index.php?option=com_docman&view=download&category_slug=coronavirus-alertas-epidemiologicas&alias=51351-16-de-enero-de-2020-nuevo-coronavirus-ncov-alerta-epidemiologica-1&Itemid=270&lang=es
2. Gobierno de México. (2020, 21 de enero). Aviso epidemiológico CONAVE / 01/2020/2019-nCoV. Consultado junio 30, 2020. Disponible. https://www.gob.mx/cms/uploads/attachment/file/527027/AE-Nuevo_Coronavirus_2019_nCoV.pdf
3. Zhu N, Zhang D, Wang W, et al. China novel coronavirus investigating and research team. A novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med.* 2020; 382: 727-733.
4. WHO. (2020, Febrero 11). World Health Organization: Director-General’s remarks at the media briefing on 2019-nCoV . Consultado en Mayo 30, 2020, Disponible <https://www.who.int/dg/speeches/detail/who-director-general-s-remarks-at-the-media-briefing-on-2019-ncov-on-11-february-2020>.
5. Situación de COVID-19 en la Región de las Américas - OPS/OMS | Organización Panamericana de la Salud [Internet]. Paho.org. 2020 [Consultado 06 Octubre 2020]. Disponible en: <https://www.paho.org/es/temas/coronavirus/enfermedad-por-coronavirus-covid-19>
6. Gobierno de México. (2020, Junio 1). Información general. Consultado en Junio 1, 2020, from <https://coronavirus.gob.mx/datos/>
7. Ortiz-Brizuela, Villanueva-Reza, et. al “Clinical and Epidemiological Characteristics of Patients Diagnosed with COVID-19 in a Tertiary Care Center in Mexico City:A Prospective Cohort Study” *Rev Invest Clin.* (ahead of print) 2020 págs. 3-15.
8. Giannis D, Ziogas IA, Gianni P. Coagulation disorders in coronavirus infected patients : COVID-19, SARS-CoV-1, MERS-CoV and lessons from the past. *J Clin Virol.* 2020;127:104362.
9. 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* 2020.

10. Fogarty H, Townsend L, Ni Cheallaigh C, et al. COVID19 coagulopathy in Caucasian patients. *Br J Haematol* 2020.
11. Zakai Na, McClure LA . Racial differences in venous thromboembolism.. *J Thromb Haemost* . 2011 ; 9 : 1877 – 1882
12. Begbie M, Notley C, Tinlin S, et al. The Factor VIII acute phase response requires the participation of NfkappaB and C/EBP. *Thromb Haemost* 2000 ; 84 :216.
13. Magro C, Mulvey JJ, Berlin D, et al. Complement associated microvascular injury and thrombosis in the pathogenesis of severe COVID-19 infection : a report of five cases. *Transl Res* 2020.
14. Panigada M, Bottino N, Tagliabue P, et al. Hypercoagulability of COVID-19 patients in Intensive Care Unit. A Report of Thromboelastography Findings and other Parameters of Hemostasis. *J Thromb Haemost* 2020.
15. Ranucci M, Ballotta A, Di Dedda U, et al. The procoagulant pattern of patients with COVID-19 acute respiratory distress syndrome. *J Thromb Haemost* 2020.
16. Chen RF, Chang JC, Yeh WT, et al. Role of vascular cell adhesion molecules and leukocyte apoptosis in the lymphopenia and thrombocytopenia of patients with severe acute respiratory syndrome (SARS). *Microbes Infect.* 2006;8(1):122-127.
17. Amgalan A, Othman M. Exploring possible mechanisms for COVID-19 induced thrombocytopenia: Unanswered questions. *J Thromb Haemost* 2020.
18. Akima S, McLintock C, Hunt BJ. RE : ISTH interim guidance to recognition and management of coagulopathy in COVID-19. *J Thromb Haemost* 2020.
19. Grifoni E., Valoriani A. Interleukin-6 as prognosticator in patients with COVID-19. *J Infect.* 2020 Sep; 81(3): 452–482.
20. Bowles L, Platton S, Yartey N, et al. Lupus Anticoagulant and Abnormal Coagulation Tests in Patients with Covid-19. *N Engl J Med* 2020.
21. O’Sullivan J, Gonagle D.. Endothelial cells orchestrate COVID-19 coagulopathy. *Lancet Haematol.* 2020 Aug;7(8):e553-e555.
22. Poissy J, Goutay J, Caplan M, et al. Pulmonary Embolism in COVID-19 Patients: Awareness of an Increased Prevalence. *Circulation* 2020.

23. Bellosta R, Luzzani L, Natalini G, et al. Acute limb ischemia in patients with COVID-19 pneumonia. *J Vasc Surg* 2020.
24. Middeldorp S, Coppens M, van Haaps TF, et al. Incidence of venous thromboembolism in hospitalized patients with COVID-19. *J Thromb Haemost* 2020.
25. Oxley TJ, Mocco J, Majidi S, et al. Large-Vessel Stroke as a Presenting Feature of Covid-19 in the Young. *N Engl J Med* 2020 ; 382 :e60.
26. Grimmer B, Kuebler WM (2017) The endothelium in hypoxic pulmonary vasoconstriction. *J Appl Physiol* 123:1635–1646.
27. Xu, Zhe et al. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome. *The Lancet Respiratory Medicine*, Volume 0, Issue 0.
28. Menter T, Haslbauer JD, Nienhold R, et al. Post-mortem examination of COVID19 patients reveals diffuse alveolar damage with severe capillary congestion and variegated findings of lungs and other organs suggesting vascular dysfunction. *Histopathology* 2020.
29. Wichmann D, Sperhake JP, Lütgehetmann M, et al. Autopsy Findings and Venous Thromboembolism in Patients With COVID-19 [published online ahead of print, 2020 May 6]. *Ann Intern Med.* 2020;M20-2003.
30. Varga, Z. et al. Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID- 19. *Lancet* (2020) 395, 1417–1418.
31. Nizzoli ME, Merati G, Tenore A, Picone C, Consensi E, Perotti L, Ferretti VV, Sambo M, Di Sabatino A, Iotti GA, Arcaini L, Bruno R, Belliato M. *Soy J Hematol.* Agosto de 2020; 95 (8): E187-E188.
32. Yu Zuo, Srilakshmi Yalavarthi. Neutrophil extracellular traps (NETs) as markers of disease severity in COVID-19. *JCI Insight.* 2020 Jun 4;5(11):e138999.
33. Huertas A, Montani D, Savale Endothelial cell dysfunction: a major player in SARS-CoV-2 infection (COVID-19)?. *Eur Respir J.* 2020 Jul 30;56(1):2001634.
34. Yu Zuo, Melanie Zuo. Neutrophil extracellular traps and thrombosis in COVID-19, *JCI Insight.* 2020 Jun 4;5(11):e138999.
35. Lillicrap D. Disseminated intravascular coagulation in patients with 2019-nCoV pneumonia. *J Thromb Haemost .* 2020 ; 18 (4): 786 – 787.

36. Jackson SP, Darbousset R , Schoenwaelder SM. Thromboinflammation: challenges of therapeutically targeting coagulation and other host defense mechanisms. *Blood* 2019 ; 133 : 906 – 918 .
37. Zhou F, Yu T , Du R y col. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *The Lancet* . 2020 ; 395 : 1054 – 1062 .
38. Wang D, Hu B , Hu C , y col. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus–Infected Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA* . 2020 ; 323 (11): 1061 – 1069.
39. Wright FL, Vogler TO, Moore EE, et al. Fibrinolysis Shutdown Correlates to Thromboembolic Events in Severe COVID-19 Infection. 2020 May 15]. *J Am Coll Surg*. 2020;S1072-7515(20)30400-2.
40. Hariri L. Covid-19, angiogenesis, and ARDS endotypes. *New England Journal of Medicine*. Editorial. May 21, 2020.
41. 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; 18:844.
42. Tang N, Bai H, Chen X, et al. Anticoagulant treatment is associated with decreased mortality in severe coronavirus disease 2019 patients with coagulopathy. *J Thromb Haemost* 2020 ; 18 :1094.
43. Klok FA, Kruip MJHA, van der Meer NJM, et al. Incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19. *Thromb Res* 2020.
44. Iba T, Levy JH, Warkentin TE, et al. Diagnosis and management of sepsis-induced coagulopathy and disseminated intravascular coagulation. *J Thromb Haemost*. 2019; 17: 1989–1994.
45. Yin S, Huang M, Li D, Tang N. Difference of coagulation features between severe pneumonia induced by SARS-CoV2 and non-SARS-CoV2. *J Thromb Thrombolysis* 2020.
46. Atallah B, Mallah SI, AlMahmeed W. Anticoagulation in COVID-19 [published online ahead of print, 2020 Apr 30]. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother*. 2020;pvaa036.

47. Llitjos JF, Leclerc M, Chochois C, et al. High incidence of venous thromboembolic events in anticoagulated severe COVID-19 patients. *J Thromb Haemost* 2020.
48. Connors JM, Levy JH. COVID-19 and its implications for thrombosis and anticoagulation [published online ahead of print, 2020 Apr 27]. *Blood*. 2020; Blood.2020006000.
49. Lim W, Meade M, Lauzier F, Zarychanski R, Mehta S, Lamontagne F et al. Failure of anticoagulant thromboprophylaxis: risk factors in medical-surgical critically ill patients. *Crit Care Med*. 2015;43(2):401-10.
50. Cui S, Chen S, Li X, et al. Prevalence of venous thromboembolism in patients with severe novel coronavirus pneumonia. *J Thromb Haemost* 2020.
51. Canónico ME, Siciliano. The tug-of-war between coagulopathy and anticoagulant agents in patients with COVID-19. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother*. 2020 Jul 1;6(4):262-264.
52. Thachil J. The versatile heparin in COVID-19. *J Thromb Haemost* 2020 ; 18 :1020.
53. <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/adjunctive-therapy/antithrombotic-therapy> (Accessed on September 30, 2020)
54. Wang J, Hajizadeh N, Moore EE, et al. Tissue plasminogen activator (tPA) treatment for COVID-19 associated acute respiratory distress syndrome (ARDS): A case series. *J Thromb Haemost* 2020.
55. Ciavarella A, Peyvandi F, Martinelli I. Where do we stand with antithrombotic prophylaxis in patients with COVID-19? *Thromb Res* 2020; 191:29.
56. <https://www.hematology.org/covid-19/covid-19-and-coagulopathy> (Accessed on July 20, 2020).

18. ANEXOS

18.1. DECLARATORIA DE HELSINKI.

Adoptada por la 18 Asamblea Médica Mundial, Helsinki, Finlandia, junio de 1964 y enmendada por la 29 Asamblea Médica Mundial, Tokio, Japón, octubre de 1975, la 35 Asamblea Médica Mundial, Venecia, Italia, octubre de 1983 y la 41 Asamblea Médica Mundial, Hong Kong, septiembre de 1989.

Introducción

Es misión del médico salvaguardar la salud de las personas. Su conocimiento y conciencia están dedicados al cumplimiento de esta misión. La Declaración de Ginebra de la Asociación Médica Mundial vincula al médico a la aseveración: «La salud de mi paciente será mi empeño principal», y el Código internacional de Ética Médica declara que «cuando un médico proporcione una asistencia médica que pudiera tener un efecto de debilitamiento del estado físico y mental del paciente el médico deberá actuar únicamente en interés del paciente».

La finalidad de la investigación biomédica que implica a personas debe ser la de mejorar los procedimientos diagnósticos, terapéuticos y profilácticos y el conocimiento de la etiología y patogénesis de la enfermedad. En la práctica médica actual, la mayoría de los procedimientos diagnósticos, terapéuticos o profilácticos implican riesgos. Esto rige especialmente en la investigación biomédica. El progreso médico se basa en la investigación que, en última instancia, debe apoyarse en parte en la experimentación realizada en personas. En el campo de la investigación biomédica, debe efectuarse una diferenciación fundamental entre la investigación médica en la cual el objetivo es esencialmente diagnóstico o terapéutico para los pacientes y la investigación médica cuyo objetivo esencial es puramente científico y que carece de utilidad diagnóstica o terapéutica directa para la persona que participa en la investigación. Deben adoptarse precauciones especiales en la realización de investigaciones que puedan afectar al medio ambiente, y debe respetarse el bienestar de los animales utilizados en la investigación. Puesto que es esencial que los

resultados de las pruebas de laboratorio se apliquen a seres humanos para obtener nuevos conocimientos científicos y ayudar a la humanidad enferma, la Asociación Médica Mundial ha preparado las siguientes recomendaciones como guía para todo médico que realice investigaciones biomédicas en personas. Esta guía debería revisarse en el futuro. Debe destacarse que las normas tal como se describen constituyen únicamente una guía para los médicos de todo el mundo. Los médicos no quedan exonerados de las responsabilidades penales, civiles y éticas que recogen las leyes de sus propios países.

I. Principios Básicos

1. La investigación biomédica que implica a personas debe concordar con los principios científicos aceptados universalmente y debe basarse en una experimentación animal y de laboratorio suficiente y en un conocimiento minucioso de la literatura científica.
2. El diseño y la realización de cualquier procedimiento experimental que implique a personas debe formularse claramente en un protocolo experimental que debe presentarse a la consideración, comentario y guía de un comité nombrado especialmente, independientemente del investigador y del promotor, siempre que este comité independiente actúe conforme a las leyes y ordenamientos del país en el que se realice el estudio experimental.
3. La investigación biomédica que implica a seres humanos debe ser realizada únicamente por personas científicamente cualificadas y bajo la supervisión de un facultativo clínicamente competente. La responsabilidad con respecto a las personas debe recaer siempre en el facultativo médicamente cualificado y nunca en las personas que participan en la investigación, por mucho que éstas hayan otorgado su consentimiento.
4. La investigación biomédica que implica a personas no puede llevarse a cabo lícitamente a menos que la importancia del objetivo guarde proporción con el riesgo inherente para las personas.
5. Todo proyecto de investigación biomédica que implique a personas debe basarse en una evaluación minuciosa de los riesgos y beneficios previsibles tanto para las

personas como para terceros. La salvaguardia de los intereses de las personas deberá prevalecer siempre sobre los intereses de la ciencia y la sociedad.

6. Debe respetarse siempre el derecho de las personas a salvaguardar su integridad. Deben adoptarse todas las precauciones necesarias para respetar la intimidad de las personas y reducir al mínimo el impacto del estudio sobre su integridad física y mental y su personalidad.

7. Los médicos deben abstenerse de comprometerse en la realización de proyectos de investigación que impliquen a personas a menos que crean fehacientemente que los riesgos involucrados son previsibles. Los médicos deben suspender toda investigación en la que se compruebe que los riesgos superan a los posibles beneficios.

8. En la publicación de los resultados de su investigación, el médico está obligado a preservar la exactitud de los resultados obtenidos. Los informes sobre experimentos que no estén en consonancia con los principios expuestos en esta Declaración no deben ser aceptados para su publicación.

9. En toda investigación en personas, cada posible participante debe ser informado suficientemente de los objetivos, métodos, beneficios y posibles riesgos previstos y las molestias que el estudio podría acarrear. Las personas deben ser informadas de que son libres de no participar en el estudio y de revocar en todo momento su consentimiento a la participación. Seguidamente, el médico debe obtener el consentimiento informado otorgado libremente por las personas, preferiblemente por escrito.

10. En el momento de obtener el consentimiento informado para participar en el proyecto de investigación, el médico debe obrar con especial cautela si las personas mantienen con él una relación de dependencia o si existe la posibilidad de que consientan bajo coacción. En este caso, el consentimiento informado debe ser obtenido por un médico no comprometido en la investigación y completamente independiente con respecto a esta relación oficial.

11. En el caso de incompetencia legal, el consentimiento informado debe ser otorgado por el tutor legal en conformidad con la legislación nacional. Si una incapacidad física o mental imposibilita obtener el consentimiento informado, o si la persona es menor

de edad, en conformidad con la legislación nacional la autorización del pariente responsable sustituye a la de la persona. Siempre y cuando el niño menor de edad pueda de hecho otorgar un consentimiento, debe obtenerse el consentimiento del menor además del consentimiento de su tutor legal.

12. El protocolo experimental debe incluir siempre una declaración de las consideraciones éticas implicadas y debe indicar que se cumplen los principios enunciados en la presente Declaración.

II. Investigación médica combinada con asistencia profesional (Investigación clínica)

1. En el tratamiento de una persona enferma, el médico debe tener la libertad de utilizar un nuevo procedimiento diagnóstico o terapéutico, si a juicio del mismo ofrece una esperanza de salvar la vida, restablecer la salud o aliviar el sufrimiento.

2. Los posibles beneficios, riesgos y molestias de un nuevo procedimiento deben sopesarse frente a las ventajas de los mejores procedimientos diagnósticos y terapéuticos disponibles.

3. En cualquier estudio clínico, todo paciente, inclusive los de un eventual grupo de control, debe tener la seguridad de que se le aplica el mejor procedimiento diagnóstico y terapéutico confirmado.

4. La negativa del paciente a participar en un estudio jamás debe perturbar la relación con su médico.

5. Si el médico considera esencial no obtener el consentimiento informado, las razones concretas de esta decisión deben consignarse en el protocolo experimental para conocimiento del comité independiente (v. Principios básicos, punto 2).

6. El médico podrá combinar investigación médica con asistencia profesional, con la finalidad de adquirir nuevos conocimientos médicos, únicamente en la medida en que la investigación médica esté justificada por su posible utilidad diagnóstica o terapéutica para el paciente.

III. Investigación biomédica no terapéutica que implique a personas (Investigación biomédica no clínica)

1. En la aplicación puramente científica de la investigación médica realizada en personas, es deber del médico seguir siendo el protector de la vida y la salud de la persona participante en la investigación biomédica.
2. Las personas participantes deben ser voluntarios, o bien personas sanas o pacientes cuya enfermedad no esté relacionada con el protocolo experimental.
3. El investigador o el equipo investigador debe suspender la investigación si estimasen que su continuación podría ser dañina para las personas.
4. En investigaciones en el hombre, el interés de la ciencia y la sociedad jamás debe prevalecer sobre consideraciones relacionadas con el bienestar de las personas.

TABLA DE RECOLECCIÓN DE DATOS.

HOSPITAL GENERAL "DR. GAUDENCIO GONZALEZ GARZA" CMN LA RAZA																			
IDENTIFICACIÓN			DATOS DE HOSPITALIZACIÓN				VARIABLES BIOQUÍMICAS						COMORBILIDADES						
NUM	SEXO	EDAD	INGRESO	EGRESO	ME	DEH	R-PCR	I	FIB	DIM-D	TP	TTPA	INR	DM	HAS	ERC	ASMA	EPOC	CAR

Figura 1. Tabla de recolección de datos

Abreviaturas:

NUM	Número de paciente
INGRESO.	Fecha de ingreso
EGRESO.	Fecha de egreso
ME	Motivo de Egreso: 1. Defunción. 2. Mejoría a Domicilio
DEH	Días de estancia hospitalaria
R-PCR	Resultado +/-
I	INTUBADO 0: No. 1: Si
FIB	Valores de Fibrinógeno
DIM-D	Dímero D
TP	Tiempo de Protrombina
TTPA	Tiempo de Tromboplastina Parcial
INR	Índice Internacional Normalizado
DM	Diabetes Mellitus
HAS	Hipertensión Arterial Sistémica
ERC	Enfermedad Renal Crónica
ASMA	Asma
EPOC	Enfermedad Pulmonar Crónica Obstructiva
CAR	Cardiopatía