



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

**SECRETARIA DE SALUD DE LA CIUDAD DE MÉXICO
HOSPITAL GENERAL TICOMÁN**

**DESENLACE CLÍNICO CON LA ANTICOAGULACIÓN DEPENDIENTE DE
DOSIS EN PACIENTES HOSPITALIZADOS POR SARS COV-2**

TESIS

**PARA OBTENER EL GRADO DE:
ESPECIALISTA EN MEDICINA INTERNA**

**PRESENTA:
JESÚS MÉNDEZ BALLESTEROS**

TUTORES PRINCIPALES:

**JORGE ALEJANDRO AYALA SAN PEDRO (HOSPITAL GENERAL TICOMÁN)
ALBERTO MELCHOR LÓPEZ (HOSPITAL GENERAL XOCO)
VICTOR HUGO GARCÍA LÓPEZ (HOSPITAL GENERAL TLÁHUAC)**

HOSPITAL GENERAL TICOMÁN, OCTUBRE 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.

DEDICATORIAS:

A mis padres por ser el pilar más importante, gracias por enseñarme a superarme cada día más, a saber que el límite me lo pongo yo, sé lo que este momento significa tanto como para mi. A mis hermanos por ser mis amigos incondicionales.

A ti Sayuri que has estado conmigo desde inicio de la Licenciatura, que me has dado el mejor de los motivos para seguir y sobre todo por creer en mi.

Mi Ian Jesús, llegaste a demostrar que debo ser mejor en todos los aspectos de la vida, hoy quiero ser el profesionista y mejor papá como me lo haces creer.

A mis compañeros de residencia, la familia que no escogí sin embargo que surgió el cariό fraternal en cada guardia, no queda más que decir :

¡Lo logramos!

¡Gracias totales!

INDICE

I.- Resumen:.....	4
II. Introducción:.....	5
III.- Marco teórico:.....	7
3.1 Antecedentes.....	8
IV.- PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA:	10
V.- JUSTIFICACIÓN:	10
VI.- Pregunta de investigación:	10
VII.- Hipótesis:	10
6.1 Hipótesis alterna:	11
VIII.- Objetivo principal:.....	11
IX.- Objetivos secundarios:.....	11
X.- Metodología.....	11
10.1.- Tipo de estudio:.....	11
10.2.- Población a estudiar:.....	11
10.3.- Calculo de la “n”	13
10.4.- Tipo de muestreo y estrategia de reclutamiento	14
10.5.- Variables:	14
10.6.- Análisis estadístico:	14
XI. Implicaciones éticas	14
XII.- RESULTADOS:.....	15
XIII.- Discusión.....	18
XIV.- Conclusiones:.....	19
14.1 Limitaciones:	20
14.2 Perspectivas.....	20
XV.- Bibliografía	21
XVI.- Índice de tablas.....	26
Anexo 2 Glosario/Abreviaturas.....	32

I.-- Resumen:

Desde el inicio del siglo XXI ha habido 3 pandemias por Coronavirus. La Organización Mundial de la Salud, declaró la enfermedad por Coronavirus 2019 una emergencia publica sanitaria el 25 de Febrero de 2020. El patógeno identificado es un beta coronavirus de envoltura ARN. Su fisiopatología se basa en la unión a receptores de angiotensina tipo 2, produciendo una respuesta inmune incontrolada de citoquinas proinflamatorias, denominado tormenta citoquinas. Entre las principales complicaciones destaca la coagulopatía caracterizado por fenómenos trombóticos. De ahí la importancia del uso de anticoagulación como tratamiento base de sostén.

El objetivo principal del estudio es determinar el desenlace clínico de los pacientes ingresados por SARS COV-2, de acuerdo a la dosis de heparina de bajo peso molecular utilizada.

La hipótesis que se planteó fue que la heparina de bajo peso molecular de acuerdo a su dosis no interviene en el desenlace de pacientes con SARS-CoV-2.

Metodología: El tipo de estudio que se hizo es un casos y controles, el cual es retrospectivo, analítico, transversal observacional. La población a estudiar se limito a los ingresados que cumplieran criterios de inclusión, se realizó un cálculo de la "n" que arrojó 30 pacientes por grupo. Se incluyeron 31 pacientes en cada grupo. Se utilizó la prueba de U-Mann-Whitney para la comparación de medias.

Resultados: Se reportó diferencia significativa en días de estancia intrahospitalaria entre ambos grupos (control 8 días y estándar 9 días,), valor de p en 0.04. Se evaluó la sobrevida entre los dos grupos utilizando el método de supervivencia de Kaplan y Meier donde se reporto una sobrevida de 18 días para el grupo con dosis intermedia y de 28 días para el grupo control, sin embargo no se encontraron diferencias significativas entre los grupos.

Conclusiones: el uso de enoxaparina a dosis intermedia disminuye los días de estancia intrahospitalaria pero no tiene diferencia significativa en la mortalidad, por lo que su uso a diferentes dosis va encaminada al contexto clínico, factores de riesgo, a mayor dosis no disminuye la mortalidad.

II. Introducción:

Desde el inicio del siglo XXI, 3 especies de coronavirus han atravesado la barrera de especies, causando muertes en seres humanos. Síndrome de Distres Respiratorio Agudo Severo por Coronavirus (SARS-CoV). Emergente en la provincia de Guangdong, China, en 2002, esparcido por 5 países infectando a 8,908 pacientes, causando 774 muertes. (Drosten, Günther, et al. (2003) Síndrome de distrés respiratorio de oriente medio (MERS-CoV) 2012. Emergente en la península de Arabia, llamado como un problema de salud publico y llegado a 27 países, infectando a un total de 2,494 y 858 muertes diagnosticadas. SARS CoV-2 emergente en diciembre 2019 en provincia Wuhan, China, siendo asociado a neumonía atípica, (Covid-2019), que afectó alrededor de 90,000 pacientes con muerte de 3000, en más de 60 países, hasta el 3 de Marzo 2020. (Drosten, Günther, Preiser et al. (2003)

La Organización Mundial de la Salud (OMS), declaró la enfermedad por Coronavirus 2019, (Covid-19) como una emergencia publica sanitaria, el 25 de Febrero de 2020, con un total de 81,109 casos confirmados por laboratorio (Zhou, P, Yang, et al. (2020).

El patógeno identificado como un beta coronavirus de envoltura RNA, llamado como síndrome de insuficiencia respiratoria aguda Coronavirus tipo 2 (SARS-CoV2), por su similitud en la fisiopatología con el virus SARS-CoV. (Zhu N, Zhang D, Wang et al. (2020)

De acuerdo a las características reportadas a inicios de 2020, en la experiencia de Wuhan china las variables sociodemográficas: reportando una edad media de 49 años , con predominio de sexo masculino, los signos y síntomas más frecuentes fueron Fiebre (43.8% prehospitalario y hasta 88.7% durante su hospitalización) y Tos (67.8%), los síntomas gastrointestinales fueron poco comunes (3.8%). (6) La ausencia de fiebre en Covid-19 es más frecuente que en SARS-CoV (1%), y MERS-CoV (2%). (We-jie Guan, PhD, et al. 2020)

Hallazgos de laboratorio, incluyeron elevación de Dímero D, Ferritina, Proteína C reactiva, así como linfopenia hasta un 83.2%. Estudios de imagen evidenciando

imágenes en vidrio deslustrado por tomografía hasta en 56.4% y sin evidenciar cambios radiográficos o tomográficos hasta 17.9% de los pacientes. (6)

A inicios de la pandemia, pocos fueron los artículos publicados acerca de la fisiopatología dado la alta probabilidad de provocar aerosoles y su potencial infecto contagioso. Inicialmente se planteó que la patogénesis primaria, como un daño a los neumocitos tipo II, provocando el síndrome de Distres respiratoria aguda (SDRA), o activación macrofágica como complicación de la SDRA, provocando coagulación intravascular diseminada. (CID). La evidencia encontrada por los hallazgos en series de pacientes mostraron el mecanismo patogénico al cual denominaron Coagulación Intravascular Pulmonar (CIP) (McGonagle D, O'Donnell JS, et al(2020).

Los hallazgos patológicos indican pulmones edematosos, con parches macroscópicos hemorrágicos, con un daño difuso alveolar, caracterizado por extensa formación de fibrina en los pequeños vasos y capilares. La presentación de numerosos megacariocitos identificados como CD61 y factor de Von Willebrand cimentó la hipótesis de una coagulación local como factor de mal pronóstico. (Fox Se, Akmatbekov A, et al (2020).

III.- Marco teórico:

El SARS- CoV2 es un betacoronavirus el cual esta conformado por glicoproteínas, la entrada del coronavirus a las células del huésped esta mediada por la glicoproteína de pico (S), que se encuentra en la membrana que forma homotrimeros que sobresale de la superficie viral. (Wrapp, D, Wang N, Corbett (2020).

Esta glicoproteína S comprende dos sub unidades funcionales, (subunidad S1), y la fusión del virus con la membrana celular es con la subunidad S2. La subunidad distal S1 comprende el dominio de unión al receptor y contribuye a la estabilización del estado de perfusión con la membrana anclada en la subunidad S2 que contiene la maquinaria de fusión (Walls, AC, Xiong, X Park et al. (2019).

La glicoproteína SARS CoV-2 S comparte un 76% de aminoácidos idénticos a las secuencias con el SARS CoV S Urbani y 80% de identidad de secuencia con el SARS-CoV ZXC21 S y glucoproteína ZC45 S. Las últimas dos secuencias de SARS-CoV se identificaron a partir de *Rinolaphus sinicus* (murciélagos de herradura chinos). (Hoffmann M., Leine-Weber, et al (2020). Estos resultados demuestran que el receptor de angiotensina 2 (ACE2), es un recurso funcional para la unión con el receptor para SARS-CoV 2, de acuerdo con los estudios realizados. (Bulut C, Kat Y (2020).

El SARS CoV 2 no tiene afinidad por otro receptor diana clásico de otros coronavirus como la aminopeptidasa N o la dipeptidil peptidasa 4. Su afinidad por el receptor ACE2 es peculiar, siendo diez a veinte veces más fuerte que SARS-CoV, lo que explica su alto poder de contagio.(Xu H, Zhong L, Dang, et al (2020).

Las células con mayor capacidad receptora son las que contienen el receptor ACE2, las que están presentes en los humanos independientemente de la edad, o género. (Li MY, Li L, Zhang, et al (2020). Estas se distribuyen a lo largo del organismo, pudiéndose hallar en: los neumocitos tipo II del alveolo pulmonar, células epiteliales estratificadas del esófago, enterocitos con capacidad de absorción del íleon, colon, colangiocitos, células miocárdicas, epiteliales del túbulo proximal renal y las células uroteliales de vejiga, dado

su alta distribución en todo el organismo, la sintomatología no solo es respiratoria. (16,17).

A su ingreso del ARN de las partículas virales, inicia su traducción y transcripción mediante dos procesos: el primero relacionado con el aumento en la demanda en la fabricación de proteínas virales, provocando así un estrés celular que termina en apoptosis de las células diana; el segundo proceso, el ARN viral actúa en un patrón molecular asociado a patógenos, que lo llevan a ser reconocido por las células del sistema inmune, iniciando así la cascada de citoquinas, activación y migración de neutrófilos. (Becker RC, (2020).

3.1 Antecedentes

La respuesta inmune induce la producción incontrolada de citoquinas proinflamatorias, dentro de las más importantes el factor de necrosis tumoral alfa, interleucina 1 β , interleucina 6, Interleucina 12, proteína 10 inducible por interferon gamma, proteína inflamatoria de macrófagos 1-alfa y la proteína quimiotrayente de monocitos 1,. Este fenómeno se le denomina tormenta de citoquinas y se ha vinculado con la génesis del síndrome de distrés respiratorio agudo y de la falla multiorgánica. (Joly BS, Siguret V, Vayradier, et al (2020)

Los pacientes en estado crítico por SARS CoV2 padecen estados de trombosis macrovascular y microvascular. Se ha reportado casos de tromboembolia pulmonar, trombosis venosa profunda, trombosis asociada a catéter, enfermedad vascular cerebral de tipo isquémico, acrosíndromes, síndrome de fuga capilar en órganos como pulmón, riñones y corazón. (Becker RC, (2020).

Una de las explicaciones radica en el tropismo por los receptores ACE2 que poseen las partículas de SARS-CoV-2, los que se han observado en el endotelio de las venas, arterias y células musculares lisas arteriales del cerebro. Esto produce disfunción e inflamación de la microvasculatura que altera el flujo vascular y da inicio a la activación plaquetaria formando trombos. (Helms J, Tacquard C, Severac F, et al (2020)

La hipoxia causa vasoconstricción que reduce el flujo, aumentando el daño endotelial. Además, promueve la alteración del gen de la proteína de respuesta de crecimiento temprano 1, cambiando el fenotipo del endotelio hacia un estado pro inflamatorio y pro coagulante. El ambiente pro inflamatorio causado por la hipoxia, hace que se libere factor tisular (FT), junto a multímeros ultra largos de factor de Willebrand, activando a las plaquetas circundantes que junto a los neutrófilos y monocitos circundantes secretan trampas extracelulares de plaquetas iniciando una cascada de coagulación por la vía FT/FVIIa. (20)

Entre las principales complicaciones de esta enfermedad están los fenómenos hematológicos, destaca la coagulopatía, particularmente coagulación intravascular diseminada con fenotipo protrombótico que se asocia con mal pronóstico. Los fenómenos trombóticos en enfermedad severa se han descrito, según la serie, en 8% a más de 30% de los pacientes. (21).

Al momento de realizarse el estudio, no existía un consenso acerca de la dosis ideal recomendada. Diversas sociedades sugieren que todos los pacientes ingresados recibieran tromboprofilaxis o anticoagulación terapéutica con heparinas de bajo peso molecular, a menos que hubiera contraindicaciones absolutas. (22-26).

No se cuenta con evidencia suficiente a favor o en contra de la administración de dosis intermedia o profiláctica en los pacientes. Si bien los protocolos de anticoagulación varían con cada institución una recomendación es la dosis estándar calculado a 0.5mg/kg o dosis intermedia dos veces al día calculada a 0.8mg/kg/día. (Bowles I, Platton S, Yartney N (2020).

IV.- PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA:

Actualmente se desconoce certeramente el desenlace clínico dependiente de dosis de heparina de bajo peso molecular en pacientes con infección por SARS COV 2.

Se plantea investigar el desenlace clínico, así como los días de estancia hospitalaria en pacientes no críticos infectados por SARS COV-2.

Estas características nos podrán ayudar a determinar la intervención farmacológica conveniente para los pacientes con neumonía por SARS COV-2.

V.- JUSTIFICACIÓN:

Se ha demostrado la activación de la vía de la coagulación, presencia de microtrombos a diferentes niveles, asociado a elevación de marcadores como el dímero D, y esto se relaciona aumento de la mortalidad, por lo que la intervención con heparina de bajo peso molecular interviene en el desenlace clínico de los pacientes infectados con SARS COV-2.

VI.- Pregunta de investigación:

¿La intervención con heparina de bajo peso molecular interviene en el desenlace del paciente, de acuerdo a la dosis utilizada?

VII.- Hipótesis:

La heparina de bajo peso molecular de acuerdo a su dosis no interviene en el desenlace de pacientes con SARS COV-2

6.1 Hipótesis alterna:

La heparina de bajo peso molecular de acuerdo a su dosis interviene en el desenlace de pacientes con SARS COV-2

VIII.- Objetivo principal:

Determinar el desenlace clínico de los pacientes ingresados por SARS COV-2, de acuerdo a la dosis de heparina de bajo peso molecular utilizada.

IX.- Objetivos secundarios:

- Determinar el impacto en la sobrevida de acuerdo a dosis de heparina de bajo peso molecular.
- Comparar el número de días de estancia intrahospitalaria de acuerdo a dosis utilizada.

X.- Metodología

10.1.- Tipo de estudio:

Tipo y diseño de investigación: Casos y controles

- Objeto de estudio: Clínico
- Tiempo en el que se estudia: Retrospectivo, Transversal
- Control de variables: Observacional
- Propósito: Análítico

10.2.- Población a estudiar:

Definición de la población: Pacientes que ingresen al servicio de Medicina Interna de 01 de Mayo a 31 de Mayo de 2020.

Sujeto de estudio: Pacientes mayores de 18 años, que cumpla con criterios clínicos, epidemiológicos de caso sospechoso de infección por Coronavirus que cumpla con criterios de inclusión.

Criterios de inclusión

- Pacientes admitidos al servicio de medicina interna con cuadro sospechoso de SARS COV-2
- Pacientes que acepten entrar al protocolo de estudio
- Pacientes que se haya hecho hisopado nasofaríngeo
- Pacientes con saturación $< 92\%$ con FiO_2 21%
- Pacientes con Dímero D > 500

Criterios de no inclusión

- Pacientes con alteraciones en la coagulación ($INR > 1.5$, Fibrinogeno < 150 mg/dl)
- Pacientes con criterios de manejo avanzado de la vía aérea a su ingreso
- Pacientes con saturación $> 92\%$ con FiO_2 21%
- Pacientes con anti agregantes plaquetarios
- Pacientes que no acepten entrar al estudio
- Pacientes con peso menor a 40 kg
- Pacientes con Dímero D < 500

Criterios de eliminación

- Pacientes con antecedentes de trombocitopenia inducida por heparina
- Pacientes con cambio en la dosis inicial de enoxaparina
- Pacientes con sobreinfección documentada por cultivo
- Pacientes con apoyo ventilatorio mecánico no invasivo
- Pacientes alérgicos a heparinas de bajo peso molecular
- Pacientes con apoyo ventilatorio mecánico invasivo
- Pacientes con signos clínicos de sangrado activo
- Pacientes con cánulas de alto flujo
- Pacientes embarazadas

10.3.- Calculo de la “n”

Con una población infinita, estimada con base en una proporción

$$n = Z_a^2 p(1-p) / d^2$$

Donde:

n = tamaño de la muestra

Z_a^2 = nivel de confianza 1.96 (con seguridad del 95%)

p = proporción de elementos que poseen la característica de interés (al no conocerse una prevalencia exacta se tomará 50%)

q = 1-p (1-0.05 = 0.95) o probabilidad de fracaso

d = error máximo tolerable (también conocido como precisión o “d”) rango de 15-20%.

Se tomará 18%

$$n = \frac{Z_a^2 \times p \times q}{d^2}$$

Entonces.

$$n = \frac{(1.96)^2 \times 0.25}{0.18^2} = 3.8416 \times 0.25 =$$

$$n = (3.8416) (0.25) / 0.04$$

$$n = 0.9604 / 0.0324$$

$$n = 29.64$$

$$n = 30 \text{ pacientes}$$

10.4- Tipo de muestreo y estrategia de reclutamiento

Dado que se realiza este estudio en una población definida, en tiempo, espacio y lugar, la selección se realizara con un muestreo aleatorio simple de la población base a estudiar.

10.5.- Variables:

Edad, sexo, índice de masa corporal, comorbilidades, dímero D, Ferritina, PCR, Enoxaparina (profiláctica, terapéutica). Anexo 1.

10.6.- Análisis estadístico:

Se utilizó el sistema SPSS Statics Base 22.0, en el cual se utilizó, la prueba de U-Mann-Whitney para la comparación de medias de las variables numéricas edad, días de estancia intrahospitalaria, ferritina y PCR.

para la comparación de días de estancia intrahospitalaria y mortalidad se usó Chi cuadrada y se ejemplificó en un gráfico de Kaplan y Meier.

XI. Implicaciones éticas

Investigación con riesgo mínimo, según lo descrito en el Artículo 17 del Reglamento de la Ley General de Salud en materia de investigación para la salud.

Debido a la naturaleza retrospectiva del estudio, no fue necesario obtener una carta de consentimiento informado, sin embargo en todo momento se mantuvo la confidencialidad de los datos con base en las legislaciones vigentes que derivan de la declaración Helsinki. (32)

XII.- RESULTADOS:

Entre el 01 de Mayo de 2020 y el 31 de Mayo de 2020, se ingresaron a piso de medicina interna un total de 154 pacientes los cuales fueron evaluados para determinar su elegibilidad, de los cuales 42 pacientes contaban con manejo de ventilación mecánica, por lo cual no se incluyeron; 89 cumplieron con criterios de inclusión, de los cuales 27 tuvieron criterios de eliminación durante el estudio, 17 cursaron con sobreinfección documentada por cultivo y 10 ameritaron cambio de dosis de enoxaparina durante su hospitalización.

Un total de 62 pacientes fueron seleccionados, las características demográficas del total de pacientes se muestran en la tabla (1), la edad de la población tuvo una mediana (rango intercuartílico "IQR") de 50 años (43.5-57.2), un total de días de estancia intrahospitalaria (DEIH) de 8.5 (6-12), los marcadores de inflamación, la proteína C reactiva tuvo una mediana de 16.35 (8.45-24.34), ferritina 644.7 (482-949).

En la población de estudio se reportó que un 64.5% (40 pacientes) tenían una edad menor de 55 años y un 35.5% (22 pacientes) fueron mayor a 55 años; Tabla (2). El total de muertes reportadas represento un 11.3% (7 pacientes), tabla (3), respecto al sexo los hombres representaron un 64.5% (40 pacientes) tabla (4), se clasificaron a los pacientes de acuerdo a su Índice de Masa Corporal: 20-24.9: 7 pacientes (11.3%), 25-39.9 22 pacientes (32.25%), 30-34.9 22 pacientes (35.35%) y > 35 11 pacientes (17.7%), tabla (5), debido a la gran dispersión que se encontró en los niveles de Dímero D se decidió dividir en 5 rangos especificados en las variables de evaluación: 1-3 representaron a 66.1% (41 pacientes), aquellos que se encontraron en 4 y 5 fueron el 33.9% (21 pacientes), un 56.5% (35 pacientes) se englobo en 3 o más.

Se realizó prueba de reacción de cadena de polimerasa al 100% de la población estudiada, la cual el 41.8% (26 pacientes) resultaron como no reactivo, y 58.1% (36 pacientes) resultó positiva la prueba. La "n" se dividió equitativamente entre los dos grupos (grupo control: n= 31 y grupo caso: n=31 pacientes).

Grupo control

Las características basales fueron similares entre los grupos de pacientes. Sin embargo, se encontraron diferencias significativas en el sexo, rangos de las concentraciones del dímero d y el IMC. El grupo control fue asignado a una dosis estándar de enoxaparina definida como 40 mg/día o calculado a 0.5 mg/kg día.

Un total de 31 pacientes se establecieron en el grupo control las características demográficas de esta grupo se pueden observar en la tabla (6). La mediana de edad 49 años (IQR: 42- 56), con un total de días de estancia intrahospitalaria de 8 (IQR: 5-12), PCR de 19 (IQR: 12.7- 23.8) y ferritina 643 (IQR: 438-874)

El 67.7% (21 pacientes) tenían una edad menor a 55 años y un 32.3 (10 pacientes) fueron mayores de 55 años; el total de muertes reportadas represento 6.5% (2 pacientes), el sexo masculino represento 60 % (16 pacientes) en cuanto a la clasificación por IMC del grupo control entre 20-24.9 IMC represento 16.1 (5 pacientes) 25-29.9 IMC 51.6% (16 pacientes) 30-34.9 IMC 32.3% (10 pacientes) y ningún paciente presento un IMC ≥ 35 .

Respecto a la clasificación de los rangos de los valores del dímero d aquellos que se encontraban en los rangos clasificado como 1, 2 y 3 representaron el 93.5% (29 pacientes), aquellos que se encontraban en los rangos 4 y 5, 6.5 % (2 pacientes), un 41.9 por ciento (13 pacientes) se encontró en los rangos de dímero d 3 o mayor. Un 48.4% (15 pacientes) presentaron una prueba PCR negativa y en un 51.6% (16 pacientes) fue positiva

Grupo dosis intermedia/ caso

Para el grupo de dosis intermedia contó con un total de 31 pacientes reportándose una mediana de 51 (IQR: 45- 60) años, el total de días de estancia intrahospitalaria 9 días (IQR: 7-14) Proteína c reactiva de 10 (IQR: 2.5- 26.1) y ferritina 764 (IQR: 507-1085) tabla (6)

El 61.3% (19 pacientes) tenían una edad menor a 55 años y un 28.7 (12 pacientes) fueron mayores de 55 años; un total de muertes registrada de 16.1% (5 pacientes), el sexo masculino representó 77.4% (24 pacientes), respecto a la clasificación por IMC de entre 20-24.9 representó 6.5 (2 pacientes) 25-29.9: 6% (19.4 pacientes) 30-34.9: 38.7% (12 pacientes) y ≥ 35 : 35.5% (11 pacientes) . Los rangos de los valores de DD clasificados entre los rangos 1, 2 y 3 representaron el 38.7% (12 pacientes), aquellos que se encontraban en los rangos 4 y 5 fue de 61.3 % (19 pacientes), un 71 por ciento (22 pacientes) se encontró en los rangos de dímero d 3 o mayor. Un 35.5% (11 pacientes) presentaron una prueba de reacción de cadena de la polimerasa negativa y en un 64.5% (20 pacientes) fue positiva.

Se utilizó la prueba de U-Mann-Whitney para la comparación de medias de las variables numéricas edad, días de estancia intrahospitalaria, ferritina y PCR. Se reportó diferencias significativas de DEIH entre ambos grupos (control 8 días rango IQ 5-12 vs estándar 9 días rango IQ 7-14; p valor $p= 0.04$); valores de Ferritina (control 643 rango IQ 438-874 vs estándar 764 rango IQ 507-1085; p valor $p= 0.05$) y en los valores de PCR (control 19 rango IQ 12.7-23.8 vs estándar 10 rango IQ 2.5-26; p valor $p= 0.038$). Los valores del dímero d presentaron un rango intercuartílico de la población de estudio 1590 IQ 1070- 2415, en el grupo control se reportó un rango 1196 IQ 782-1630 y el grupo de dosis intermedia 2370 IQ 1430-4340 al evaluar las diferencias con la prueba U-Mann-Whitney se encontró diferencias significativas entre los grupos con un valor $p = < 0.1$.

Se evaluó la sobrevida entre los distintos grupos utilizando el método de supervivencia de Kaplan-Meier donde se reportó una sobrevida de 18 días para el grupo con dosis intermedia y de 28 días para el grupo control sin embargo no se encontraron diferencias significativas entre los grupos.

XIII.- Discusión

En este estudio de casos y controles, pacientes con diagnóstico epidemiológico de pacientes con COVID-19 ingresados a piso de medicina Interna en un hospital de segundo nivel de la Ciudad de México, se les otorgo anticoagulación profiláctica a dosis estándar y dosis intermedia, no hubo mejoría con respecto al objetivo principal del estudio, la mortalidad por eventos tromboticos a nivel vascular. No se evidenciaron efectos adversos de uso de heparinas de bajo peso molecular, el uso de anticoagulación a dosis intermedia no demostró mayor frecuencia de hemorragias mayores.

De acuerdo a nuestra población estudiada en ambos grupos vemos que la media de edad es de 50 años, predominio el sexo masculino, así como los marcadores de inflamación que se ven alterados son ferritina, Proteína C reactiva y dímero D, como esta reportado en la literatura internacional (We-jie Guan, Ph. D, et al (2020).

Se observa mayor porcentaje de pacientes menores de 55 años, con un total de 64.5%, se dejo como punto de corte por conveniencia 55 años de edad, dado que ensayos clínicos de vacunación para COVID-19 se ha demostrado que la respuesta inmune por vectores es diferente en menores de 55 años, traducido como disminución en la producción de anticuerpos contra proteínas de pico del SARS-COV2, por lo que se ha relacionado a mayor edad como factor de riesgo para la enfermedad. (Pedro M Folegatti, Kattie, et al (2020).

El sobrepeso y obesidad es una importante causa de morbimortalidad en México, como se pudo observar en este estudio en el grupo donde hubo mayor número de defunciones es en el de sobre peso y obesidad, hasta en un 71% de la población lo presentaba.

El uso de anticoagulación sigue siendo parte de la piedra angular de tratamiento de soporte en pacientes con COVID-19, debido a las altas tasas de trombosis a nivel sistémico particularmente a nivel del endotelio pulmonar.(8) En la actualidad se cuentan

con estudios que mencionan el uso de de anticoagulación con dosis terapéutica frente a la estándar (ACTIV-4^a, REMAP-CAP y ATTACC), sin embargo a dosis terapéuticas no se ha visto beneficio mayor, y aumenta el riesgo de efectos adversos, entre ellos el sangrado. (29).

En el diseño del estudio no se aceptaron pacientes con cuadro clínico crítico, esto con el fundamento por que de acuerdo a la historia natural de la enfermedad ya llevaban más de 7 días en promedio con cuadro clínico y su requerimiento de oxígeno era mayor, se ha visto la relación con los signos y síntomas están relacionados a mayor daño endotelial. (White D, Mac Donald S, et al, (2020).

En el análisis comparativo de días de estancia intrahospitalaria, la diferencias de medias es de 1 día, 8 para dosis estándar (IQR 5 - 12) y 9 para dosis intermedia (IQR 7 - 14), llevándolo al análisis con U de Mann Whitney con un resultado estadísticamente significativo, con disminución de días de estancia intrahospitalario, sin embargo en el grupo de controles con dosis estándar se encontraron marcadores de inflamación menores, sin embargo estadísticamente no significativo.

De acuerdo al análisis de mortalidad expresada por la gráfica de Kaplan y Meier no hay diferencia estadísticamente significativa que nos incline al uso de una dosis específica de enoxaparina, siempre se deben evaluar el estado protrombótico previo del paciente y con ello hacer la prescripción correcta.

XIV.- Conclusiones:

La anticoagulación sigue siendo pilar en el manejo de sostén en pacientes con SARS-CoV-2. Las características demográficas en la población de estudio son muy similares a las reportadas a nivel mundial.

Existe disminución de días de estancia intrahospitalaria, estadísticamente significativa con dosis estándar.

De acuerdo al análisis reportado en la gráfica de Kaplan y Meier no hay diferencia en la mortalidad a 28 días.

14.1 Limitaciones:

Debido a la naturaleza retrospectiva del estudio, puede existir múltiples confusores, sin embargo los datos provienen de un centro de referencia, en la Ciudad de México, del mismo modo el tamaño de la muestra, no permite hacer análisis profundos, no obstante podemos afirmar que los datos son cercano a lo descrito en otras regiones.

Ameritará estudios multicéntricos que nos permitiera tener una homogeneidad en la población Mexicana.

14.2 Perspectivas

Hoy en día aún queda muchas áreas de oportunidad en el aprendizaje de la enfermedad producida por SARS CoV-2, considerando la vacunación como prevención fundamental, existe aún la limitante de un tratamiento dirigido que permita la mejor atención médica y así disminuir la mortalidad.

XV.- Bibliografia

1.- Drosten, C., Gunter, S., Preiser, W., van der Werf, S., Brodt, H.R., Becker, S., Rabenau, H., Panning, M., Kolesnikova, L., Fouchier, R.A., et al. (2003). Identification of a novel coronavirus in patients with severe acute respiratory syndrome. *N. Engl. J. Med.* 348, 1967–1976

2.- Drosten, C., Gu" nther, S., Preiser, W., van der Werf, S., Brodt, H.R., Becker, S., Rabenau, H., Panning, M., Kolesnikova, L., Fouchier, R.A., et al. (2003). Identification of a novel coronavirus in patients with severe acute respiratory syndrome. *N. Engl. J. Med.* 348, 1967–1976.

3. Drosten, C., Gu" nther, S., Preiser, W., van der Werf, S., Brodt, H.R., Becker, S., Rabenau, H., Panning, M., Kolesnikova, L., Fouchier, R.A., et al. (2003). Identification of a novel coronavirus in patients with severe acute respiratory syndrome. *N. Engl. J. Med.* 348, 1967–1976.

4. Zhou, P., Yang, X.L., Wang, X.G., Hu, B., Zhang, L., Zhang, W., Si, H.R., Zhu, Y., Li, B., Huang, C.L., et al. (2020). A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature*. Published online February 3, 2020. <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2012-7>. World Health Organization. Coronavirus disease (COVID-19) outbreak (<https://www.who.int>).

5. Zhu N, Zhang D, Wang W, et al. A novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med* 2020; 382: 727-33.

6. World Health Organization. Clinical management of severe acute respiratory infection when novel coronavirus (2019-nCoV) infection is suspected: interim guidance. January 28, 2020 (<https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/clinical-management-of-novel-cov.pdf>).

7.- We-jie Guan, Ph.D, Zheng-yi Ni, M, D Yuhu, MD. April 30 2020. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med* 2020;382:1708-1720

8.- McGonagle D, O'Donnell JS, Sharif K, Emery P, Bridgewood C (2020) Why the immune mechanisms of pulmonary intravascular coagulopathy in COVID-19 pneumonia are distinct from macrophage activation syndrome with disseminated Intravascular coagulation. *Autoimmun*

9.- 5. Fox SE, Akmatbekov A, Harbert JL, Li G, Brown Q, Vander Heide RS (2020) Pulmonary and cardiac pathology in Covid-19: the first autopsy series from New Orleans. *MedRxiv*. <https://doi.org/10.1101/2020.04.06.20050575>

10.- Wrapp, D., Wang, N., Corbett, K.S., Goldsmith, J.A., Hsieh, C.L., Abiona, O., Graham, B.S., and McLellan, J.S. (2020). Cryo-EM structure of the 2019-nCoV spike in the prefusion conformation. *Science*. Published online February 19, 2020. <https://doi.org/10.1126/science.abb2507>.

11) Walls, A.C., Xiong, X., Park, Y.J., Tortorici, M.A., Snijder, J., Quispe, J., Cameron, E., Gopal, R., Dai, M., Lanzavecchia, A., et al. (2019). Unexpected Receptor Functional Mimicry Elucidates Activation of Coronavirus Fusion. *Cell* 176, 1026–1039.

12.- Hoffmann, M., Kleine-Weber, H., Krüger, N., Müller, M., Drosten, C., and Pöhlmann, S. (2020). The novel coronavirus 2019 (2019-nCoV) uses the SARS-coronavirus receptor ACE2 and the cellular protease TMPRSS2 for entry into target cells. *bioRxiv*. <https://doi.org/10.1101/2020.01.31.929042>.

13.- Bulut C, Kato Y. Epidemiology of COVID-19. *Turk J Med Sci. Med* [Internet]. 2020 [citado 18 Jun 2020]; 50(SI-1): 563–570. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32299206/>. <https://doi.org/10.3906/sag-2004-172>.

14.- Xu H, Zhong L, Deng J, Peng J, Dan H, Zeng X, et al. High expression of ACE2 receptor of 2019-nCoV on the epithelial cells of oral mucosa. *Int J Oral Sci* [Internet].

2020 [citado 19 Jun 2020]; 12(1): 8. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/s41368-020-0074-x>.

15.- Li MY, Li L, Zhang Y, Wang X-S. Expression of the SARS-CoV-2 cell receptor gene ACE2 in a wide variety of human tissues. *Infect Dis Poverty* [Internet]. 2020 [citado 20 Jun 2020];9(1):45. Disponible en: <https://idpjournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s40249-020-00662-x>. <https://doi.org/10.1186/s40249-020-00662-x>.

16.- Qiu Y, Zhao Y, Wang Q, Li J, Zhou Z, Liao C, et al. Predicting the angiotensin converting enzyme 2 (ACE2) utilizing capability as the receptor of SARS-CoV-2. *Microbes Infect* [Internet]. 2020 [citado 16 Jun 2020]; 22(4-5): 221-225. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1286457920300496?via%3Dihub>. <https://doi.org/10.1016/j.micinf.2020.03.003>.

17.- Joly BS, Siguret V, Veyradier A. Understanding pathophysiology of hemostasis disorders in critically ill patients with COVID-19. *Intensive Care Med* [Internet]. 2020 [citado 23 Jun 2020]; 46(8): 1603-1606. Disponible en: https://link.springer.com/article/10.1007/s00134-020-06088-1?fbclid=IwAR0qmLQDCh3n_VFRMa5Q-zJP-9bK0aBHv_D31yIVmjQl_HxQust9pDUHNZ0. <https://doi.org/10.1007/s00134-020-06088-1>.

18.- Becker RC. COVID-19 update: Covid-19-associated coagulopathy. *J Thromb Thrombolysis* [Internet]. 2020 [citado 24 Jun 2020]; 50(1): 54-67. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/jth.14768>. <https://doi.org/10.1007/s11239-020-02134->

19.- Helms J, Tacquard C, Severac F, Leonard I, Ohana M, et al. High risk of thrombosis in patients with severe SARS-CoV-2 infection: a multicenter prospective cohort study. *Intensive Care Med* [Internet]. 2020 [citado 25 Jun 2020]; 46(6): 1089-1098. Disponible

en:<https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs00134-020-06062-x>.

<https://doi.org/10.1007/s00134-020-06062-x>.

20.- Joly BS, Siguret V, Veyradier A. Understanding pathophysiology of hemostasis disorders in critically ill patients with COVID-19. *Intensive Care Med* [Internet]. 2020 [citado 23 Jun 2020]; 46(8): 1603-1606. Disponible en:https://link.springer.com/article/10.1007/s00134-020-060881?fbclid=IwAR0qmLQDCh3n_VFRMa5Q-zJP9bK0aBHv_D31yIVmjQl_HxQust9pDUHNZO.<https://doi.org/10.1007/s00134-020-06088-1>.

22.- Maley JH, Petri CR, Brenner N, Chivukula RR, Calhoun TF, Vinarsky V, et al. Anticoagulation, immortality, and observations of COVID-19. *Res Pract Thromb Haemost* 2020; 4 (5): 674-6. <https://doi.org/10.1002/rth2.12398>

23.- Abutalib AS, et al. Hypercoagulability in critically ill patients with COVID-19: Where do we stand? *The ASCO Post* 2020. 17. Lang M, Som A, Mendoza DP, Flores EJ, Reid N, Carey D, et al. Hypoxaemia related to COVID-19: vascular and perfusion abnormalities on dual-energy CT. *Lancet Infect Dis* 2020. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30367-4](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30367-4)

24.- Yin S, Huang M, Li D, Tang N. Difference of coagulation features between severe pneumonia induced by SARS-CoV-2 and non-SARS-CoV2. *J Thromb Thrombolysis*. 2020 doi: 10.1007/s11239-020-02105-8

25.- Tang N, Bai H, Chen X, Gong J, Li D, Sun Z. Anticoagulant treatment is associated with decreased mortality in severe coronavirus disease 2019 patients with coagulopathy. *J Thromb Haemost* 2020; 18 (5): 1094-9. <https://doi.org/10.1111/jth.14817>

26.- Batlle D, Soler MJ, Sparks MA, Hiremath S, South AM, Welling PA, et al. Acute kidney injury in COVID-19: emerging evidence of a distinct pathophysiology. *J Am Soc Nephrol* 2020; 31 (7): 1380-3. DOI: <https://doi.org/10.1681/ASN.2020040419>

27.- Bowles L, Platton S, Yartey N, Dave M, Lee K, Hart DP, et al. Lupus anticoagulant and abnormal coagulation tests in patients with Covid-19. *N Engl J Med* 2020; 383 (3): 288-90. DOI: 10.1056/NEJMc2013656

28.- Baumann L, et al. COVID-19 and VTE/anticoagulation: Frequently asked questions. Version 4.0. American Society of Hematology. 2020

29.- NIH ACTIV trial of blood thinners pauses enrollment of critically ill COVID-19 patients. News release. National Institutes of Health. December 22, 2020. Accessed January 15, 2021. <https://www.nih.gov/news-events/news-releases/nih-activ-trialblood-thinners-pauses-enrollment-critically-ill-covid-19-patients>.

30.- 32. White D, MacDonald S, Bull T, et al. Heparin resistance in COVID-19 patients in the intensive care unit. *J Thromb Thrombolysis*. 2020;50(2):287-291. doi:10.1007/s11239-020-02145-0

31.- Pedro M Folegatti*, Katie J Ewer*, Parvinder K Aley, Brian Angus, Stephan Becker. (August 15, 2020). Safety and immunogenicity of the ChAdOx1 nCoV-19 vaccine against SARS-CoV-2: a preliminary report of a phase 1/2, single-blind, randomised controlled trial. *The Lancet*, Vol 396, 467-497.

32.- Mazzanti Di Ruggiero, María de los Ángeles. (enero-junio, 2011,). Declaración de Helsinki, principios y valores bioéticos en juego en la investigación médica con seres humanos. *Revista Colombiana de Bioética*, vol. 6, núm. 1., pp. 125-144.

XVI.- Índice de tablas

Tabla 1

Características basales de la población total

	Edad	DEIH	PCR	FERRITINA
N	62	62	62	62
Mediana	50.0	8.5	16.35	644.7
Percentil 25	43.5	6.0	8.45	482.7
Percentil 50	50.0	8.5	16.35	644.7
Percentil 75	57.2	12	24.34	949.5

Abreviaciones: DEIH: Días de estancia intrahospitalaria

Tabla 2

Distribución global de la población

	Frecuencia	Porcentaje
Menor de 55	40	64.5 %
Mayor de 55	22	35.5 %
Total	62	100 %

Tabla 3

Egreso hospitalario de la población total

	Frecuencia	Porcentaje
Domicilio	55	88.7%
Defunción	7	11.3%
Total	62	100%

Tabla 4

Distribución de Sexo en la población total

	Frecuencia	Porcentaje
Masculino	40	64.5 %
Femenino	22	35.5 %
Total	62	100 %

Tabla 5

Distribución de acuerdo a IMC en la población total

	Frecuencia	Porcentaje
20– 24.9	7	11.3 %
25 – 29.9	22	35.5 %
30 – 34.9	22	35.5 %
> 35	11	17.7 %
Total:	62	100 %

Abreviaciones: IMC: Índice de Masa Corporal

Tabla 6

Análisis comparativo de acuerdo al objetivo primario y secundarios del efecto en el uso de enoxaparina dependiente de dosis.

	Dosis estándar 40 mg o 0.5mg/kg/día	Dosis Intermedia 40 mg c/12 o 0.8 mg/kg/día	Odds ratio	Intervalo de confianza	Valor de "p"
Sexo					
Masculino	16 (60%)	12 (38.7%)	3.21	2.07 – 9.63	
Femenino	15 (40%)	19 (61.2 %)	0.31	1.10 – 0.93	
Edad	49 (42 - 56)	51 (45 - 60)			
> 55	10 (32.25%)	12 (38.7%)	1.32	0.46 – 3.76	
< 54	21 (67.7%)	19 (61.29%)	0.75	0.26 – 2.14	
Hisopado para RT-PCR					
Positivo	16 (51.6%)	20 (64.5%)	1.70	0.61 – 4.72	
Negativo	15 (48.38%)	11 (35.48%)	0.58	0.21 – 1.62	
IMC					
3 o más	13 (41.93%)	22 (70.9%)	3.38	2.18 – 9.70	
2 o menos	18 (58.06%)	9 (29.33%)	0.29	0.10 – 0.84	< 0.05
20-24.9	5 (16.1%)	2 (6.45%)			
25-29.9	16 (51.6%)	6 (19.35%)			
30-34.9	10 (32.3%)	12 (38.7%)			
> 35	0	11 (35.5%)			
DEIH	Mediana (IQR) 8 (5 -12)	Mediana (IQR) 9 (7 - 14)			
Egreso					
Domicilio	29 (93.5%)	26 (83.9%)			
Defunción	2 (6.5%)	5 (16.1%)			
Marcadores inflamación	de				
Dímero D					
Rango 4 o 5	2 (6.45%)	19 (61.2%)	22.95	4.6 – 114. 2	< 0.05
Rango 1 - 3	29 (93.5%)	12 (38.7%)	0.04	0.09 – 0.21	
Ferritina	643	764	387		> 0.05

(438 - 874) (507 - 1085)

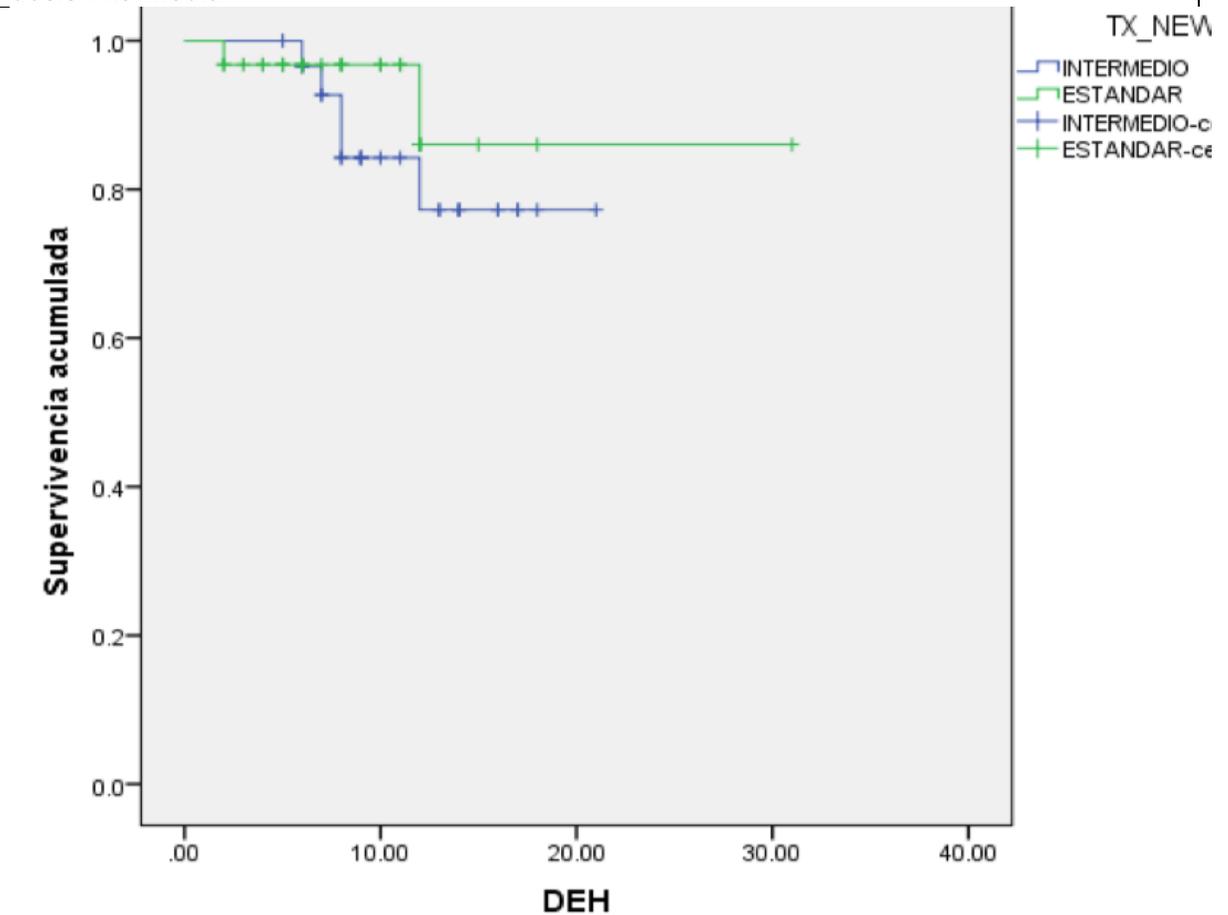
PCR 19 10 (2.5 - 26) 333 0.038
(12.7-23.8)

Abreviaturas: RT-PCR: prueba de reacción de polimerasa en tiempo real. IMC: Índice de Masa Corporal. IQR: Rango intercuartílico, DEIH: Días de estancia intrahospitalaria. PCR: Proteína C reactiva.

Abreviaturas: RT-PCR: prueba de reacción de polimerasa en tiempo real. IMC: Índice de Masa Corporal. IQR: Rango intercuartílico, DEIH: Días de estancia intrahospitalaria. PCR: Proteína C reactiva.

Tabla 7

Tabla comparativa de Mortalidad Kaplan y Meier de uso de enoxaparina a dosis estándar y dosis intermedia



Abreviaturas: DEH: Días de estancia hospitalaria.

*Comparación de mortalidad con Chi cuadrada (0.626)

XVII.- Anexos

Anexo I

Variables a utilizar y su categorización

Variable	Conceptualización	Clasificación	Escala	Unidad de Medición
Edad	Tiempo vivido de una persona desde su nacimiento	Cuantitativa	Continua	Años de vida
Sexo	Condición orgánica que distingue al humano	Cualitativa	Nominal	- FEMENINO - MASCULINO
Índice de Masa Corporal	Razón matemática que asocia la masa y talla de un individuo.	Cuantitativa	Continua	< 19.9, 20-24.9, 25-29.9, 30-34.9, >35
Prueba PCR (Reacción en cadena de Polimerasa)	Técnica para amplificar segmentos de ADN, para análisis moleculares y genéticos.	Cualitativa	Nominal	Positivo Negativo
Leucocitos	Conjunto de células provenientes de médula ósea, que son parte del sistema inmunitario.	Cuantitativa	Continua	no de células por mm ³
Dímero D	Fragmento de proteína que se produce cuando un coágulo de sangre se disuelve.	Cuantitativa	Continua	500-5,000 1: 500-999 2: 1000 – 1499 3: 1500- 1999 4: 2000-2499 >2500
Proteína C reactiva	Proteína que se produce en el hígado, y se utiliza como reactante de fase aguda de la inflamación	Cuantitativa	Continua	número por decilitro
Ferritina	Proteína intracelular que almacena hierro, que se llega a elevar en estados inflamatorios.	Cuantitativa	Continua	número por decilitro

Días de estancia Intrahospitalaria	Número de días que permanece un paciente internado en el hospital	Cuantitativa	Continua	1.....
Egreso hospitalario	Conclusión del período de hospitalización o desocupación de cama del hospital.	Cualitativa	Nominal	Defunción Vivo a Casa
Enoxaparina	Derivado de bajo peso molecular de la heparina, empleado como anticoagulante por su acción inhibitoria sobre la trombina.	Cualitativa	Nominal	Dosis Estandar: 0.5 mg/kg o 40 mg/día Dosis Intermedia: 0.8 mg/kg/día.

Anexo 2 Glosario/Abreviaturas

- ACE-2: Receptor de Angiotensinogeno tipo 2
- ARN: Ácido ribonucleico
- CoV: Coronavirus
- CID: Coagulación Intravascular Diseminada
- CIP: Coagulación Intravascular Pulmonar
- DEIH: Días de Estancia Intrahospitalaria
- FT: Factor tisular
- MERS: Síndrome de Distrés Respiratorio de Oriente Medio
- OMS: Organización Mundial de la Salud
- SARS: Síndrome de Distrés Respiratorio Agudo

