



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

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
CENTRO MÉDICO NACIONAL LA RAZA
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES
“DR. ANTONIO FRAGA MOURET”

**UTILIDAD DEL DÍMERO D COMO PREDICTOR DE MORTALIDAD
EN PACIENTES CON COVID 19 CRÍTICAMENTE ENFERMOS**

T E S I S
PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN
MEDICINA CRÍTICA

PRESENTA
Dra. Aleixa Vianey Cuahutencos Escalera

ASESORES
Dr. Alejandro Esquivel Chávez
Dra. Nancy Allin Canedo Castillo

CIUDAD DE MEXICO ENERO DE 2022





Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

Dr. Alejandro Esquivel Chávez
Profesor Titular del Curso de Especialización en Medicina Crítica
Unidad de Cuidados Intensivos
UMAE Hospital de Especialidades “Dr. Antonio Fraga Mouret”
Centro Médico Nacional La Raza
Instituto Mexicano del Seguro Social

Dra. Nancy Allin Canedo Castillo
Médico adscrito a
Unidad de Cuidados Intensivos
UMAE Hospital de Especialidades “Dr. Antonio Fraga Mouret”
Centro Médico Nacional La Raza
Instituto Mexicano del Seguro Social

Dra. Aleixa Vianey Cuahutencos Escalera
Residente del Curso de Especialización en Medicina Crítica
Unidad de Cuidados Intensivos
UMAE Hospital de Especialidades “Dr. Antonio Fraga Mouret”
Centro Médico Nacional La Raza
Instituto Mexicano del Seguro Social

Número de registro:
R - 2021- 3501 – 132

INDICE

RESUMEN	4
ABSTRACT	5
ANTECEDENTES CIENTÍFICOS	6
MATERIAL Y MÉTODOS	16
ANÁLISIS ESTADÍSTICO	17
RESULTADOS	18
DISCUSIÓN	26
CONCLUSIONES	29
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	30
ANEXOS	31



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
DIRECCIÓN DE PRESTACIONES MÉDICAS
UNIDAD DE ATENCIÓN MÉDICA
COORDINACIÓN DE UNIDADES MÉDICAS DE ALTA ESPECIALIDAD
CENTRO MÉDICO NACIONAL LA RAZA
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES "DR. ANTONIO FRAGA MOURET"
UNIDAD DE CUIDADOS INTENSIVOS



RESUMEN

UTILIDAD DEL DÍMERO D COMO PREDICTOR DE MORTALIDAD EN PACIENTES CON COVID 19 CRÍTICAMENTE ENFERMOS

Introducción: El SARS- Cov2 virus citopático que condiciona daño pulmonar secundario a disrupción epitelial y endotelial con infiltrado de células inflamatorias mediada por interleucinas, la activación endotelial favorece expresión de FvW y la activación de la cascada de coagulación con desbalance entre los factores anticoagulantes y procoagulantes (1), a través de sus productos de degradación como el DD, marcador que podría considerarse como predictor de severidad y pronóstico. **Método:** Estudio retrospectivo, longitudinal, observacional, descriptivo, analítico y unicéntrico, con 79 pacientes críticos con neumonía por SARSCov-2. **Objetivos:** Determinar la utilidad del DD como predictor de mortalidad en pacientes con COVID- 19 críticos. **Resultados:** Se incluyeron 79 pacientes, 68.4% hombres, edad promedio 57 años, 74.7% con lesión pulmonar grave. El 82% recibió anticoagulación terapéutica con HPBM, mortalidad 53.2%, media de sobrevivencia de la población 20 - 25 días. ROC para punto de corte de DD 24, 72 h y delta respectivamente 1.6 mg/dl (AUC 0.7 IC 95% 0.54 – 0.78), (AU 0.62 IC 95% 0.5 – 0.75) y (AUC 0.4 IC 95% 0.28 – 0.53); el resultado con mejor desempeño tuvo S 62% y E 35%, VPP del 67% y VPN del 60%. **Conclusiones:** El DD mayor a 1.6 mg/L durante las primeras 24 horas de ingreso a UCI tiene S 62% y E 35%, VPP del 67% y VPN 60% para pacientes mexicanos críticos con neumonía secundaria a SARS Cov-2.

PALABRAS CLAVE

SARS Cov2, Dímero D, mortalidad



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
DIRECCIÓN DE PRESTACIONES MÉDICAS
UNIDAD DE ATENCIÓN MÉDICA
COORDINACIÓN DE UNIDADES MÉDICAS DE ALTA ESPECIALIDAD
CENTRO MÉDICO NACIONAL LA RAZA
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES "DR. ANTONIO FRAGA MOURET"
UNIDAD DE CUIDADOS INTENSIVOS



ABSTRACT

D-DIMER USEFULNESS AS MORTALITY PREDICTOR IN COVID 19 CRITICAL ILL PATIENTS

Introduction: SARS-Cov2 cytopathic virus that conditions lung damage secondary to epithelial and endothelial disruption with inflammatory cell infiltration mediated by interleukins, endothelial activation favors FvW expression and activation of the coagulation cascade with disbalance between anticoagulant and procoagulant factors (1), through its degradation products such as DD, a marker that could be considered a predictor of severity and prognosis. **Methods:** Retrospective, longitudinal, observational, descriptive, analytical and single-center study included 79 critical patients with SARSCov-2 pneumonia. **Objectives:** To determine the usefulness of DD as a predictor of mortality in patients with COVID- 19 critical. **Results:** We included 79 patients, 68.4% men, average age 57 years, 74.7% with severe lung injury. 82% received therapeutic anticoagulation with HPBM, mortality 53.2%, mean survival of the population 20 - 25 days. The ROC for DD 24, 72 h and delta cutoff respectively 1.6 mg/dl (AUC 0.7 IC 95% 0.54 - 0.78), (AU 0.62 IC 95% 0.5 - 0.75) and (AUC 0.4 IC 95% 0.28 - 0.53), so the result was taken with better performance with S 62% and E 35%, VPP 67% and VPN 60%. **Conclusions:** DD greater than 1.6 mg/L during the first 24 hours of admission to the ICU has S 62% and E 35%, VPP 67% and VPN 60% for Mexican critical patients with pneumonia secondary to SARS Cov-2.

KEYWORDS

SARS Cov2, Dimer D, mortality

ANTECEDENTES CIENTÍFICOS

El inicio del año 2020 representó un reto para el personal de salud al enfrentarse al surgimiento de una variante de virus coronavirus, con enfermedad similar al SARS, en la población de Wuhan, China; poniendo a prueba los conocimientos previos relativos al tratamiento de pacientes con esta variante de virus; no obstante, los resultados han sido catastróficos durante esta pandemia. Por lo que es necesario desarrollar nuevo conocimiento que nos oriente acerca del diagnóstico, pronóstico y tratamiento de estos pacientes.

La identificación de nuevas pruebas de laboratorio capaces de discriminar entre la gravedad de los casos, así como el pronóstico a largo plazo que permita la estratificación del riesgo y la asignación adecuada de estrategias y recursos que impacten en el pronóstico y que además predigan la evolución de la condición del enfermo.

El SARS- Cov2 se considera un virus citopático que estimula la muerte celular a través de piroptosis asociada a respuesta inflamatoria exagerada. El virus entra a la célula a través de la ACE 2 expresada en las células endoteliales pulmonares, cardiomiocitos y endotelio vascular. El daño pulmonar secundario a la infección viral causa disrupción epitelial y endotelial con infiltrado de células inflamatorias mediada por IL- 8, IL-1b, IL- 6 y TNF- α . La relación que existe entre los receptores ACE2 y el virus apoya la teoría de la hipoxia secundaria a vasoconstricción y disminución del flujo que favorece la disfunción endotelial, el desarrollo de endotelopatía e hipercoagulabilidad. La condición de hipoxia favorece la expresión del gen de respuesta temprana de crecimiento Egr1 y factor inducible por hipoxia (HIF1), la activación endotelial favorece expresión de factor de Von Willebrand (FvW) favoreciendo el reclutamiento de monocitos y la activación de la cascada de coagulación con desbalance entre los factores anticoagulantes y procoagulantes. La condición que favorece el estado de hipercoagulabilidad en la COVID19, es secundario a la generación de trombina, que a diferencia de un estado de coagulación intravascular diseminada, en la afección por CIVID-19 es raro el consumo de plaquetas, disminución de factores de coagulación y fibrinógeno.(1)

Dentro de la fisiopatogenia de la enfermedad por SARSCov-2, se han descrito los mecanismos involucrados en la desregulación entre los mecanismos procoagulantes y anticoagulantes en la disfunción endotelial producida por el virus, tal es el caso de la expresión del FvW, la activación de receptores Toll 9 y la activación de la vía de factor tisular (FT); la activación y agregación plaquetaria; fenómenos ampliamente dilucidados y descritos en la sepsis. Los niveles elevados FvW y factor VIII (FVIII), aunados a la hipoxemia persistente, activan a los HIFs, cuya unidad beta, es expresada por células nucleadas; mientras que la porción alfa 1 y 2 - que en condiciones de hipoxemia disminuyen su hidroxilación -, al gen del activador de plasminógeno tipo 1 (PAI 1).

Por otro lado, la activación de la vía del plasminógeno tipo urocinasa (u-PA) incrementa la capacidad de fibrinólisis en la superficie de las células epiteliales favoreciendo el depósito de fibrina en el pulmón, de forma más específica en los espacios alveolares, evidenciado en los lavados bronquioalveolares en donde se ha encontrado fibrina y niveles elevados de PAI 1 responsables del descenso de la actividad fibrinolítica. Otro factor al que se hace atribuible los fenómenos trombóticos es la presencia de anticoagulante lúpico hasta en el 87.8% de los pacientes debido al daño endotelial y estímulo autoinmune o inflamatorio; la presencia del anticoagulante lúpico permite la remodelación de la membrana plasmática con la consecuente exposición de fosfolípidos y liberación de citocinas. Cabe destacar que algunos virus activan la cascada de coagulación vía el FT. (2)

Una características del SARS-Cov2 es la utilización del receptor de la enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE2) que se expresa principalmente en células epiteliales y vasculares pulmonares; esta enzima, tiene efecto en la conversión de angiotensina I y II en angiotensina 1-9 y 1-7 con efecto vasodilatador, antifibrótico, antiinflamatorio y facilitador de la natriuresis; en estudios previos, se ha encontrado que la disminución de ACE2 se asocia a daño pulmonar. En casos graves de COVID19, se han observado concentraciones elevadas de angiotensina II asociados a la carga viral, probablemente por la inhibición de la ACE2 por el virus. La afinidad del SARS Cov2 por ACE2 es 10 a 20 veces más potente que a otros coronavirus.(3)

Los reportes histológicos reportan: infiltración pulmonar de linfocitos, aumento de la permeabilidad vascular que inducen daño alveolar difuso caracterizado por daño endotelial, disrupción de la membrana celular hemorragia, necrosis alveolar, hiperplasia de neumocitos tipo 2 y depósitos lineares intraalveolares de fibrina y microtrombos alveolares; estos hallazgos en comparación con otras neumonías atípicas son 9 veces más frecuentes en la neumonía por SARSCov-2 (4) y en el caso de encontrar procesos angiogénicos es 2.7 veces más frecuente. Los hallazgos histológicos anteriormente descritos son de aparición temprana lo que explica la alteración severa en el intercambio gaseoso que identifica a estos pacientes.(5)(6)

La disregulación de la cascada de la coagulación y la subsecuente formación de depósitos de fibrina sistémicos e intraalveolares (6) clínicamente se pueden evidenciar con la marcada elevación de los niveles de dímero D (DD) que reflejan la activación de la coagulación y la fibrinólisis desreguladas por los mecanismos anteriormente comentados. El origen del DD es la lisis de las redes de fibrina, tiene una vida media de 8 horas y su presencia se puede verificar en los pacientes con COVID-19 en las primeras 24 horas posteriores al ingreso. (7)(8)

El incremento gradual de DD se ha relacionado con la progresión de la enfermedad, se considera que la respuesta protrombótica intenta prevenir el daño alveolar difuso, evitar el escape del virus a la circulación y permitir la reparación del endotelio dañado.(8) Los niveles de DD observados en la evolución de la enfermedad se modifican durante los días 1 – 14, en estadios finales de la enfermedad la elevación del DD y otros productos de degradación de fibrina sugiere una reactivación de la coagulación e hiperfibrinólisis. En investigaciones previas con respecto a los virus tipo SARS se observó existía una desregulación en la vía de uPA favoreciendo mayor conversión de plasminógeno a plasmina que a su vez participa en la conversión de fibrina estable a productos de degradación, dentro de ellos dímero D, favoreciendo un estado de hipercoagulabilidad.(9)

Recientemente se ha relacionado a los casos de COVID-19 grave con el desarrollo de coagulación intravascular diseminada (CID). Según el Comité Científico y de Estandarización de la ISTH, se define CID como un síndrome

adquirido en el que ocurre una activación intravascular de los sistemas de coagulación de manera sistémica, caracterizada por fenómenos tromboticos o hemorrágicos, junto con alteraciones de laboratorio y disfunción orgánica como expresión de la activación de la coagulación. Se recomienda vigilancia diaria de los parámetros de coagulación y desarrollo de clínica trombotica o hemorrágica.(8) Por lo anterior, la ISTH ha propuesto una nueva categoría para identificar una fase más temprana asociada a sepsis propuesta y denominada como “Coagulopatía inducida por sepsis” (SIC) con el fin de iniciar de manera temprana la anticoagulación. La ISTH llevó a cabo un estudio con el fin de validar el score SIC de forma retrospectiva en pacientes con infección grave por COVID-19. El score de SIC incluye tiempo de protrombina (Tp,) cuenta plaquetaria y score de Evaluación secuencial de fallas orgánicas SOFA. Cabe destacar que este score, se había sugerido previamente para identificación de fallas orgánicas en escenario de recursos limitados. Se observó peor pronóstico en el caso de niveles elevados de DD y Tp al ingreso(9) por lo que se ha puesto énfasis en el comportamiento de los eventos tromboticos desde el ingreso y durante la hospitalización, siendo los hallazgos principales: trombocitopenia, DD, Tp elevado y CID. Las alteraciones de laboratorio tienen mayor predominio por los hombres en el 60% de los casos, y edad promedio de 50 años. Estudios previos han reportado también, trombocitopenia de 36.2%, DD elevado 46.4%; sobre todo en los casos graves n el 57.7% y 59.6% respectivamente, asociándose a peor pronóstico.(10)

Un estudio retrospectivo de 157 pacientes con SARSCov-1 reveló que cursan con trombocitopenia hasta en un 55% a la semana de inicio de la sintomatología posteriormente con trombocitosis reactiva en el 49% de los casos, con pico a la tercera semana; el tiempo parcial de tromboplastina activada (TpTa) prolongado en un 63% durante las primeras 2 semanas; cifras similares fueron reportadas en otro estudio con 156 pacientes donde se encontró trombocitopenia durante los primeros días en un 44.8%, TpTa prolongada 42.8%, DD elevado 45% sin encontrar asociación entre la mortalidad y pronóstico. En modelos in vitro se ha encontrado niveles elevados de fibrinógeno, SERPIN (D1 y A3), factores II, III y X; con afectación al gen tromboxano sintetasa y el receptor Toll 9, que conllevan a

una producción elevada de tromboxano promoviendo vasoconstricción, agregación plaquetaria y disfunción endotelial. (10) En otro estudio se evaluó el nivel de dímero D con el fin de predecir la mortalidad en una población de 343 pacientes con media de edad de 62 años; debido a que se considera que su elevación es indicador de un estado hipercoagulable, se midieron los niveles de DD al ingreso y se estableció un punto de corte en relación con el promedio de las determinaciones; de acuerdo a esos niveles se dividió a la población en dos grupos; con una población total de 343 pacientes se determinó que el punto de corte es de 2 $\mu\text{g}/\text{mL}$ con sensibilidad de 92.3% y especificidad 83.3% encontrando que los pacientes con DD mayor a 2 $\mu\text{g}/\text{mL}$ al ingreso tuvieron un mayor índice de mortalidad, este hallazgo hace del DD un buen marcador pronóstico cuando se determina al ingreso. Es importante considerar que la población con niveles elevados de DD cursaba con comorbilidades tales como hipertensión arterial, diabetes, cardiopatías o antecedente de enfermedad vascular cerebral. De forma simultánea los pacientes con DD mayor a 2 $\mu\text{g}/\text{mL}$ cursaban con linfopenia, anemia, trombocitopenia, neutrofilia y proteína C elevada (PCR). Durante el estudio hubo 13 defunciones, de las cuales 12 correspondían a pacientes con DD mayor a 2 $\mu\text{g}/\text{mL}$, estableciendo pronóstico malo cuando se encuentran estos valores en estadios tempranos de la enfermedad. Otros estudios realizados previamente reportaron que los pacientes que evolucionaban a mayor severidad tenían DD de ingreso mayor a 1 $\mu\text{g}/\text{mL}$, mientras que los que requerían ingreso a la unidad de cuidados intensivos (UCI) tenían DD mayor a 0.5 $\mu\text{g}/\text{mL}$; sin embargo, estos estudios no refieren un punto de corte. (7)

En otro estudio multicéntrico de 4 hospitales franceses que incluyó 150 pacientes con media de edad 63 años y diagnóstico de SIRA secundario a SARS-CoV-2 encontró que hasta el 64% de los pacientes desarrollan alguna complicación trombótica siendo el 16.7% embolismo pulmonar, 96.6% de los pacientes con terapia de reemplazo renal lenta continua presentaron coágulos en el circuito, más del 95% presentaron DD y fibrinógeno elevado. Ningún paciente presentó CID. Se observó una actividad elevada del factor de FvW y FVIII; el 87.7% presentó anticoagulante lúpico elevado. La estancia media en la UCI fue de 9 +/- 4 días con

mortalidad de 8.7% al momento de la publicación del estudio; 60% de los pacientes recibieron Lopinavir/Ritonavir(2) por lo que se deberá considerar dentro del análisis como estas variables afectan la progresión y si esto modifica los niveles de DD.

En otro estudio se observó que, cuando existía elevación 5 veces por arriba del límite superior de DD los pacientes requirieron estancia en la UCI a diferencia de los que se mantuvieron en hospitalización (4), resultados que apoyan esta teoría en razón de la gravedad de la enfermedad indican que las muertes por enfermedad grave por SARSCov-2 se asocian a mayor mortalidad e índice de complicaciones con niveles de DD por arriba de 1µg/mL. Es así como los niveles de DD se asocian a mayor gravedad, progresión de la enfermedad, SIRA y muerte (evidencia baja). Se recomienda monitorizar los niveles de DD al ingreso y cada 24 – 48 horas como herramienta en la evaluación del pronóstico y de la progresión de la enfermedad con un grado de recomendación débil (8) Al respecto, un estudio en el que se incluyeron 1,099 pacientes, el 46.4% tenían valores de DD por arriba de 0.5 mg/L al ingreso, el 60% elevó su conteo en enfermedad severa.

Tang y colaboradores (11) encontraron que los niveles de DD por arriba de 2.12 µg/mL se asociaron a mayor riesgo de mortalidad, mientras que los que no fallecieron tuvieron niveles de DD por debajo de 0.61 mg/mL. Huang y colaboradores describieron que con niveles por arriba de 2.4 mg/L requirieron ingresar a la UCI.(11)

De acuerdo con el estudio publicado por Gao y cols, en pacientes con COVID-19 se encontró una asociación positiva de acuerdo a la gravedad con un OR 12.3 (IC 95%) capacidad de predicción del 75%, asociando niveles mayores a 1 mg/L a mayor gravedad con OR 2.2 (IC 95%); de igual forma como antes se ha mencionado valores por arriba de 2 µg/mL se asociaron a mayor mortalidad ajustando por edad, sexo y comorbilidades; sin embargo, la mortalidad global con esos niveles calculados de mayor riesgo apenas fue de 3.8%.(8) En los estudios de pacientes con COVID-19 previamente descritos se recomienda la monitorización y determinación seriada de T_p, fibrinógeno, plaquetas y DD dentro

de los parámetros básicos; ya que los niveles de DD se han relacionado con desarrollo de SIRA, necesidad de ingreso a la UCI y muerte.(1)

El panorama en México no dista mucho de lo descrito previamente durante los primeros meses de pandemia, al día 4 de abril se tenían 6,297 pacientes positivos de los cuales 64% se manejó de forma ambulatoria y 4.6% requirieron ventilación mecánica invasiva; se estima que un aproximado de 30% de los pacientes hospitalizados requieren ingreso a UCI, pero deben determinarse de forma puntual los criterios de ingreso.(4)

La evidencia hasta el momento intenta guiar la terapéutica basada en los hallazgos de laboratorio, al no contar con tratamiento específico para brindar soporte con el fin de mejorar la sobrevida de los pacientes. Un estudio comparó la mortalidad a los 28 días entre pacientes en los que se aplicó heparina valorando el riesgo de coagulopatía estratificándolo a través de los valores de DD, en 449 pacientes de los cuales 99 recibieron heparina de bajo peso molecular durante 7 días o más. Se encontró relación positiva en los niveles de DD, Tp y edad mientras que en relación con la cuenta plaquetaria se encuentra una relación negativa respecto a la mortalidad a los 28 días. No se encontró diferencia en la mortalidad a los 28 días en los dos grupos, sin embargo, se calculó una mortalidad más alta con niveles de DD 6 veces por arriba del nivel de corte en el grupo en el que no se usó heparina. Con estos hallazgos se recomienda el uso de heparina de bajo peso molecular al encontrar una relación positiva con un mejor pronóstico La mortalidad a los 28 días entre el grupo con heparina y el control fue más baja, con DD menor a 3 μ g/mL.(9) Similar a lo encontrado en un estudio en el que se usó heparina de bajo peso molecular, se incluyeron también 449 pacientes de una muestra total de 1,786 con COVID-19 grave, la media de edad fue 65.1 +/- 12 años, 60% de la muestra tenían enfermedades crónicas concomitantes (hipertensión arterial 39.4%, diabetes 20.7%, cardiopatías 9.1%) 22% recibieron tratamiento con heparina por al menos 7 días a dosis de 40 – 60 mg/día de enoxaparina y heparina no fraccionada a dosis de 10,000 – 15,000 UI/día. Todos los pacientes recibieron terapia antirretroviral y medidas de soporte después de su ingreso. 21.6% cumplieron SIC score mayor a 4. No hubo diferencia

estadísticamente significativa entre ambos grupos, siendo un grupo de 99 vs 350 (sin uso de heparina o durante un periodo menor a 7 días). Las diferencias estadísticamente significativas se encontraron en la edad, DD, TP, cuenta plaquetaria en ambos grupos.

Lo que se observó fue una menor mortalidad en pacientes con uso de heparina y SIC score mayor a 4 pero sin diferencia en aquellos con score menor a 4. Se estratifico a los pacientes de acuerdo con los niveles de DD por grupos, por lo que en cada estrato la mortalidad no se encontró diferencia entre cada grupo; con una reducción en la mortalidad calculada en 20% con respecto al uso de heparina. Se encontró de igual forma, que con niveles más altos de 3 $\mu\text{g}/\text{mL}$ o 6 veces por arriba del nivel de corte tenían una mortalidad más elevada. El inicio de heparina podría contribuir a mayor riesgo de infección por diseminación; sugiriendo como punto de corte DD menor a 1 sobre el límite superior normal, sin embargo, en este estudio no se encontró diferencia estadísticamente significativa. Dentro de las limitantes de este estudio al realizarse de forma retrospectiva existen variables como la dosis de heparina, que no se pueden controlar, otra de las condiciones que salen de control es la crisis secundaria a la pandemia con su impacto fuera del esfuerzo terapéutico. Las conclusiones de este estudio es que solo un grupo específico de pacientes se benefician del inicio de terapia de anticoagulación y para ello se deberán tomar como determinantes los niveles de DD y el score SIC.(12) No existe evidencia de que la anticoagulación empírica a dosis plenas o intermedias se asocie a mejor evolución en pacientes con DD elevado. En caso de presentar coagulopatía se debe tratar la causa subyacente; en COVID19 las causas relacionadas a las complicaciones tromboembólicas son la inflamación excesiva, la hipoxia, la inmovilización encontrando una incidencia de hasta el 31%. La Sociedad Española de Medicina Intensiva, Crítica y Unidades Coronarias (SEMICYUC) sugiere valorar el inicio de anticoagulación con niveles de DD por arriba de 2 ng/mL . De acuerdo con la clasificación SIC al cumplir con más de 4 puntos la administración de heparina se asocia a menor mortalidad 40 vs 64%; los pacientes con DD mayor a 3 ng/mL o 6 veces por arriba del límite superior normal se asocian a disminución en la mortalidad en el 20%. Las recomendaciones en

cuanto a la dosis marcan que solo ante la evidencia de documentación de trombosis la dosis debe darse terapéutica y no antes, la recomendación para el retiro de la trombotprofilaxis farmacológica es bajo el contexto de cuenta plaquetaria menor a $25-30 \times 10^9/L$ y la mecánica únicamente está indicada en caso de que la farmacológica este contraindicada. No se puede recomendar la administración de tratamiento anticoagulante en pacientes con CID asociada a COVID19 excepto en casos con fenómenos tromboticos evidenciados (8) Esto es importante ya que la activación de la coagulación contribuye a la compartimentalización de patógenos reduciendo su invasión sugiriendo que a baja activación de las vías de coagulación. por lo que desde esta lógica está indicado el inicio temprano de tratamiento anticoagulante, sin existir un punto de corte para su recomendación, por lo que se debe iniciar desde el diagnóstico. Cabe destacar que a la heparina de bajo peso molecular se le atribuye un efecto antiinflamatorio, dosis terapéutica tiene amplio rango de seguridad y esta dependerá de la incidencia local para ajustar la dosis, ya que las guías internacionales no recomiendan como parte de la limitación del daño la terapia anticoagulante, más bien es el control de la fuente de infección debido a que en la sepsis no es común la presencia de hipofibrinogenemia(12)

En función de la evolución y uso de más marcadores pronósticos un estudio realizado en China en donde se incluyeron 1, 099 pacientes de 552 hospitales, cuyo objetivo principal fue el seguimiento y criterios de ingreso a UCI, uso de ventilación mecánica y muerte. La media de edad fue 47 años, 41.9% mujeres, 5% del total de la población se ingresó a la UCI, 2.3% requirió ventilación mecánica invasiva, 1.4% falleció. El periodo medio de incubación fue de 4 días (2-7 días), hasta en el 17.6% de los pacientes no se encontraron alteraciones tomográficas, linfopenia se presentó en el 83.2% de los pacientes a su ingreso, los marcadores que se consideraron fueron PCR, procalcitonina, lactato deshidrogenasa y creatinin cinasa, se definió la severidad de acuerdo con las clasificaciones ya propuestas para neumonía adquirida en la comunidad. En este estudio se encontró que al ingreso el 83.2% presentaron linfopenia, 36.7% trombocitopenia y 36.2% leucopenia; se comparó entre ambos grupos la mortalidad a los 28 días

encontrando un 29.8% vs 15.4% respectivamente, los pacientes con COVID19 tenían una edad más avanzada con respecto al otro grupo con una media de edad de 65.1+/- 12 y 58.4 +/- 18 años, se observaron niveles más elevados de plaquetas en pacientes COVID 19, con respecto al tratamiento, se encontró menor mortalidad en pacientes con tratamiento anticoagulante, se encontraron niveles de DD más elevados en el grupo de COVID 19, por arriba de 3 µg/mL.(13) En cuanto a las complicaciones asociadas a la elevación de dímero D se encontró una incidencia de tromboembolia pulmonar de 16.7% en pacientes que ingresaron a la UCI, sin importar si se brindó anticoagulación a dosis profiláctica o terapéutica. Se observó elevación de los niveles de DD con relación a la severidad y la progresión de la enfermedad. (14)

La evidencia actual, muestra que la incidencia de elevación de DD en pacientes infectados, es de 46.4% y en casos graves es de 59.6%, y la asociación entre los niveles de DD y la severidad de la sintomatología, en los pacientes con niveles 5 veces por arriba del límite superior requieren ingreso a UCI.(8) el riesgo latente de la elevación de DD y las alteraciones en la coagulación es el desarrollo de CID, la incidencia es variable desde el 0.1% a 22% existiendo inconsistencias en el diagnóstico. La elevación 6 veces por arriba del límite superior de DD, se benefician del uso de heparina de bajo peso molecular.(13)

De acuerdo con lo previamente descrito el marcador más consistente identificado por la evidencia científica involucrado en la fisiopatología de la inmunotrombosis pulmonar por SARSCov-2 es el DD, ya que se presenta con valores significativamente más elevados en los pacientes graves. (15)

MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó un estudio retrospectivo, longitudinal, observacional, descriptivo y unicéntrico en la Unidad de Cuidados Intensivos, de la Unidad Médica de Alta Especialidad del Hospital de Especialidades “Dr. Antonio Fraga Mouret”, Centro Médico Nacional La Raza, IMSS. México, D. F durante el periodo comprendido entre marzo 2020 a septiembre 2021 donde se incluyeron a 79 pacientes críticamente enfermos con diagnóstico COVID-19 con PCR positiva para SARSCov-2, mayores a 16 años, con estancia mayor a 24 horas, sin antecedente de enfermedad tromboembólica, cáncer, embarazo, enfermedades reumatológicas, insuficiencia cardiaca, insuficiencia renal crónica o insuficiencia hepática. Los datos demográficos y clínicos obtenidos se registraron de la siguiente forma: género, edad, diagnóstico de ingreso a la UCI, calificación en la escala APACHE II, calificación en la escala SOFA, duración de la ventilación mecánica, tiempo de estancia en la UCI y defunción al día 28; con determinaciones de dímero D a las 24 horas y a la 72 horas de ingreso a la Unidad de Cuidados Intensivos. Finalmente, se estableció la utilidad del Dímero D como predictor de mortalidad. Los datos de cada paciente individual se registraron en la Hoja de Recolección de Datos y esta información se capturó en una base de datos electrónica para todo el grupo. Se realizaron los cálculos pertinentes en relación con el tipo de variables a analizar de acuerdo con el plan de análisis estadístico y se emitieron resultados. (Ver Figura 1)

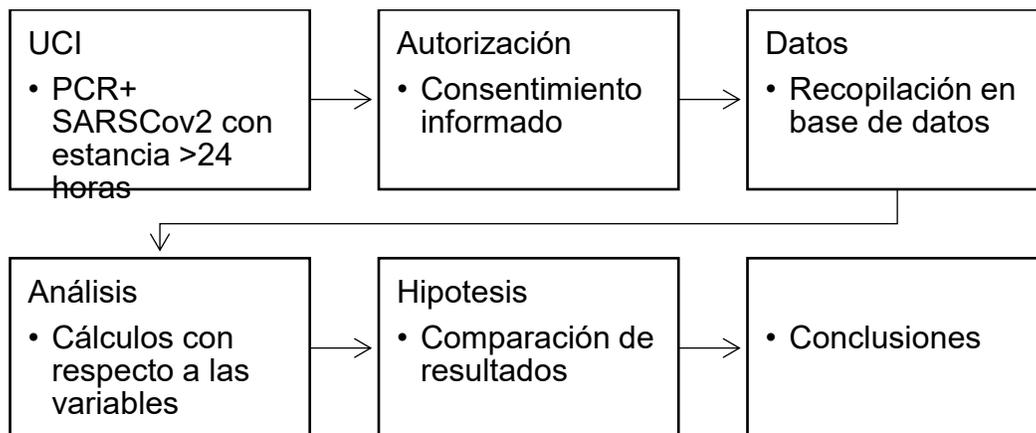


Figura 1. Flujograma de trabajo

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

De acuerdo con la distribución de los datos, las variables numéricas con distribución paramétrica se expresaron como promedio \pm desviación estándar y las nominales o categóricas se expresaron con frecuencia y porcentaje. La utilidad del nivel sérico de dímero D para predecir mortalidad se evaluó mediante su capacidad discriminativa (área bajo la curva ROC y su intervalo de confianza del 95%) y calibración (prueba de bondad de ajuste de Hosmer-Lemeshow) con lo que se identificó el punto de corte con mejor rendimiento tanto a las 24, 48 horas y delta de dímero D. La curva con mejor rendimiento fue la de 24 horas, con lo que se identificó el punto de corte para dímero D de 1.6 mg/L con lo que se calculó sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y valor predictivo negativo. Con el punto de corte identificado se calculó la tasa de mortalidad y la sobrevivencia de los pacientes a través del método de Kaplan-Meier, la diferencia entre los grupos se evaluó con log-Rank test; además se dividió a la muestra en dos grupos, para la comparación de las variables numéricas entre los grupos según su distribución se utilizó T - student o U- Mann Whithney y para las nominales Chi cuadrada o exacta de Fisher según fue necesario. Las variables con un valor de $p \geq 0.20$, entraron al análisis uni y multivariado en donde se identificó factores de riesgo asociados a muerte. Un valor de $p < 0.05$ se consideró estadísticamente significativo. Para el análisis estadístico se utilizó el paquete Statistical Package for Social Science, SPSS 15.0 para Windows, Chicago III).

RESULTADOS

En el presente estudio se incluyeron 79 pacientes, de los cuales el 68.4% (54) correspondió al género masculino, la edad promedio fue de 57.41 ± 12.3 años, el IMC registrado osciló en sobrepeso con una media de 28-96 (25.65 - 31.3), la severidad de la enfermedad medida por APACHE II tuvo una mediana de 12 puntos (10-16), SOFA con mediana de 6 puntos (4-8), el grado de lesión pulmonar fue severo en el 74.7% (59) de los casos. Respecto a las comorbilidades la más frecuente fue obesidad en el 72.1% (57) de los casos, seguida de diabetes mellitus tipo 2 en el 31.7% (25) de los casos. El nivel de dímero D basal en la muestra a las 24 horas de ingreso a UCI fue de 1.36 mg (0.47- 4.58) a las 72 horas 1.29 (0.65-2.84) con una delta de 0.2 (-1.1 -0.55). El nivel de fibrinógeno a las 24 horas fue de 629 ± 199.2 . El 65-82% (52) recibieron anticoagulación terapéutica con heparina de bajo peso molecular. Cabe destacar que los pacientes en su mayoría no recibieron tratamiento adyuvante tal como Tocilizumab y plasma convaleciente. Únicamente el 55-7% (44) se mantuvo con ventilación en prono, la mediana de días de ventilación mecánica fue de 16 (10 - 22) días; el tiempo de estancia hospitalaria fue de 18 (11-25) días, la mortalidad fue de 53.2% (42). La media de sobrevivencia de la población por método de Kaplan Meier se encontró entre 20 -25 días (Ver tabla 1 y gráfico 1).

Se realizó curva ROC para identificar el punto de corte de dímero de D para mortalidad tanto a las 24 horas (AUC 0.7 IC 95% 0.54 – 0.78), 72 horas (AUC 0.62 IC 95% 0.5 – 0.75) y delta (AUC 0.4 IC 95% 0.28 – 0.53) por lo que se considera de mejor desempeño la determinación a las 24 horas de ingreso a UCI, con sensibilidad del 62% y especificidad del 35%, valor predictivo positivo del 67% y valor predictivo negativo del 60% para pacientes mexicanos críticos con neumonía por SARS-CoV2. (Ver gráfico 2 y 3)

Se identificó como punto de corte de dímero D para mortalidad niveles mayores a 1.6 mg/L, con lo que se dividió a la población en dos grupos, la edad entre los grupos fue de 54.5 ± 12.8 vs 56.6 ± 12.3 años, el sexo masculino continuó siendo el predominante 60% vs 77%, el IMC fue de 28.2 (23.9 – 31.25) vs 29.4 (25.6 –

31.25) sin diferencia entre los grupos, respecto a la severidad se encontró diferencia en las escalas de APACHE II con puntaje 12 (8.5 – 15) vs 14 (11 – 18) y SOFA 4 (2.5 – 7) vs 7 (4 – 9), la severidad de la lesión pulmonar fue mayor en el grupo con niveles de dímero D mayores a 1.6 mg/L 33(84.6%) vs 26(65%) con diferencia estadísticamente significativa. En cuanto a las comorbilidades únicamente se encontró diferencia en la diabetes mellitus tipo 2 42.5% vs 20.5%. (Ver tabla 2)

Respecto a la terapia anticoagulante destaca que el 76.9% del grupo con dímero D mayor a 1.6 mg/L recibió terapia profiláctica siendo estadísticamente significativa.

No se encontraron diferencias entre los grupos en relación con la determinación de plaquetas, tiempos de coagulación y fibrinógeno de ingreso, así como en el tratamiento adyuvante, ventilación en pronó, días de ventilación mecánica y estancia en la unidad de cuidados intensivos.

La mortalidad fue de 66.6% (26) vs 40% (16) con significancia estadística ($p=0.02$). (Ver tabla 2).

Finalmente, en el análisis multivariado se identificaron los factores de riesgo mayormente asociados a mortalidad en los pacientes con dímero D mayor a 1.6 mg/L fueron diabetes mellitus tipo 2 OR 2.1 (IC95% 0.06 – 0.71; $p=0.01$), el tratamiento anticoagulante OR 3.27 (IC95% 1.08 – 9.83; $p=0.03$) y la muerte OR 2.75 (IC95% 0.93 – 7.91; $p=0.65$). (Ver tabla 3 y gráfico 4)

Tabla 2. Comparación de grupos por punto de corte para dímero D.

	DD<1.6 n=40	DD>1.6 n=39	p
Edad, años, DE	56.6 ± 12.3	54.5 ± 12.8	0.28
Sexo, hombre, n, %	24 (60)	30 (77)	0.08
IMC, kg/m2, RIC	28.2 (23.9 - 31.25)	29.4 (25.6 - 31.25)	0.84
APACHE II, puntos, RIC	12 (8.5 - 15)	14 (11 - 18)	0.04
SOFA, puntos, RIC	4(2.5 -7)	7 (4 -9)	0.017
Severidad de lesión pulmonar, n, %			
SIRA moderado	14 (35)	6 (15.4)	0.05
SIRA severo	26 (65)	33 (84.6)	
Comorbilidades, n, %			
Obesidad	32 (80)	25 (64)	0.12
DM2	17 (42.5)	8 (20.5)	0.04
IRC	6 (15)	4 (10.2)	0.38
EPOC	3 (7.5)	2 (5.1)	0.51
EVC	0 (0)	3 (7.6)	0.12
Hepatopatía crónica	1 (2.5)	2 (5.1)	0.49
Tx. Anticoagulante, n, %			
Profiláctica	22 (55)	30 (76.9)	0.04
Terapéutica	18 (45)	9 (23)	
Plaquetas, mm3/dl, RIC	251,000 (187,850 - 292,000)	202, 000 (173,000 - 263,000)	0.09
Tpt, seg, RIC	30.2 (26.2 - 34.8)	30.2 (26.2 - 34.8)	0.69
Fibrinógeno, DE	632.6 ±201.7	619.6 ± 198.9	0.39
Tratamiento adyuvante, n, %			
Tocilizumab	1 (2.5)	0 (0)	0.6
Plasma convalescente	5 (12.5)	3 (7.7)	
Ninguno	34 (85)	36 (92.3)	
Ventilación en prono, n, %	24 (60)	20 (51.2)	0.44
Días de VMI, días, n, RIC	15.5 (12 - 22.5)	16 (9 - 22)	0.48
Tiempo estancia UCI, días, n, RIC	20 (13.5 - 26)	16 (9 - 22)	0.9
Muertos, n, %	16 (40)	26 (66.6)	0.02

IMC=Índice de Masa Corporal, APACHE II= Acute Physiologic and Chronic Health Evaluation, SOFA= Sequential Organ Failure Assessment, SIRA= Síndrome de Insuficiencia Respiratoria Aguda, DM2=Diabetes Mellitus tipo 2, IRC= Insuficiencia Renal Crónica, EPOC= Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica, EVC= Enfermedad Vascul ar Cerebral, VMI= Ventilación Mecánica Invasiva

Tabla 3. Análisis univariado y multivariado para identificar factores riesgo.

	OR	IC 95%	p	OR	IC 95%	p
Sexo, hombre	2.22	0.84 - 5.90	0.11			
APACHE II	1.09	0.99 - 1.19	0.08	1.07	0.89 - 1.29	0.43
SOFA	1.18	0.99 - 1.4	0.05	1.02	0.75 - 1.38	0.12
Severidad de lesión pulmonar	2.96	0.99 - 8.77	0.05	2.29	0.66 - 8.0	0.19
Obesidad	0.45	0.16 - 1.23	0.12			
DM2	0.35	0.13 - 0.95	0.04	2.1	0.06 - 0.71	0.01
Tx. Anticoagulante	2.71	1.03 - 7.2	0.04	3.27	1.08 - 9.83	0.03
Plaquetas	0.99	0.99 - 1	0.5			
Sin tx adyuvante	2.18	0.57 - 8.31	0.25			
Muerte	3	1.19 - 7.5	0.02	2.75	0.93 - 7.91	0.65

APACHE II= Acute Physiologic and Chronic Health Evaluation, SOFA= Sequential Organ Failure Assessment, DM2= Diabetes Mellitus tipo 2, TX= Tratamiento

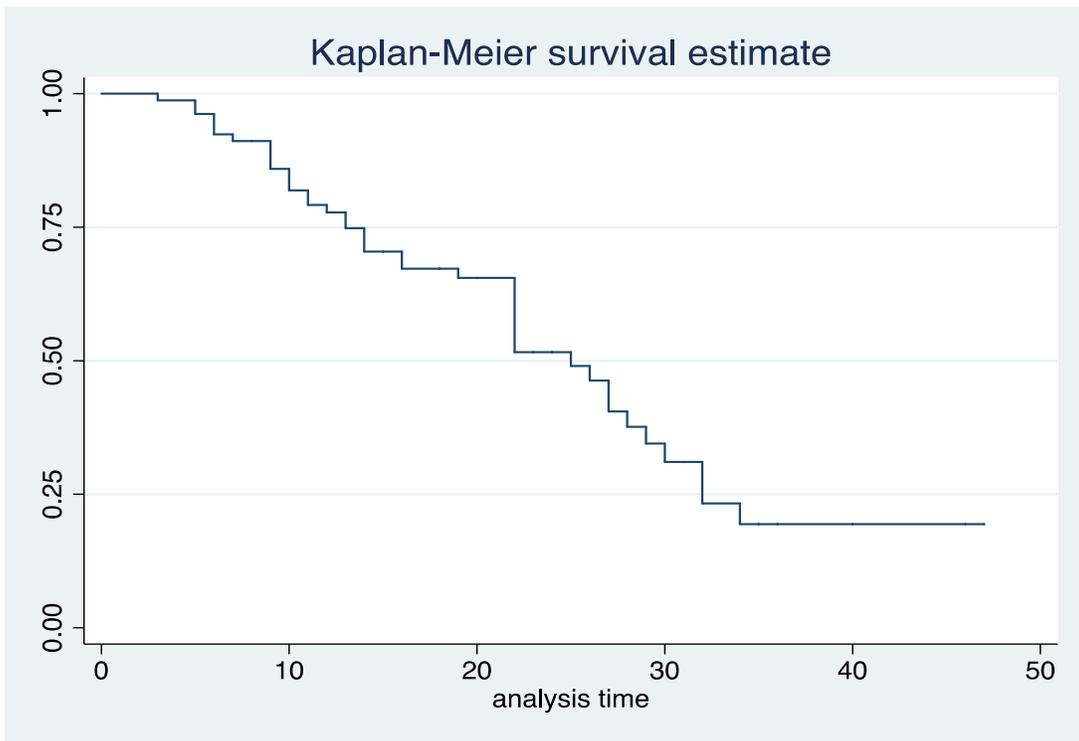
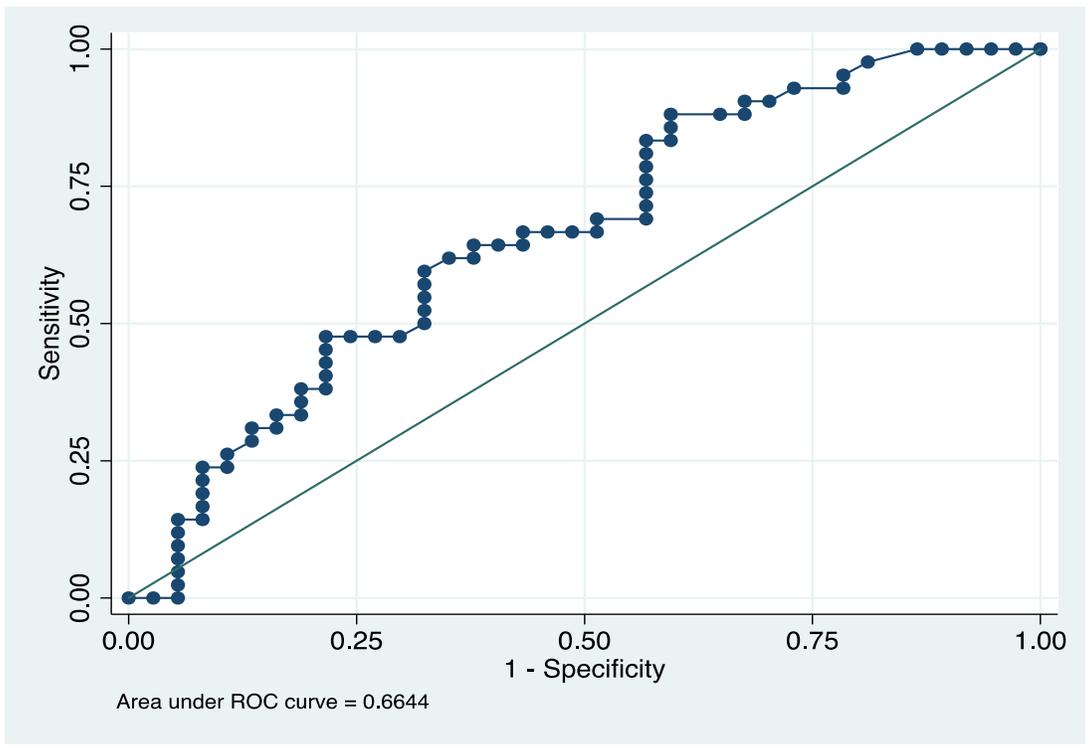
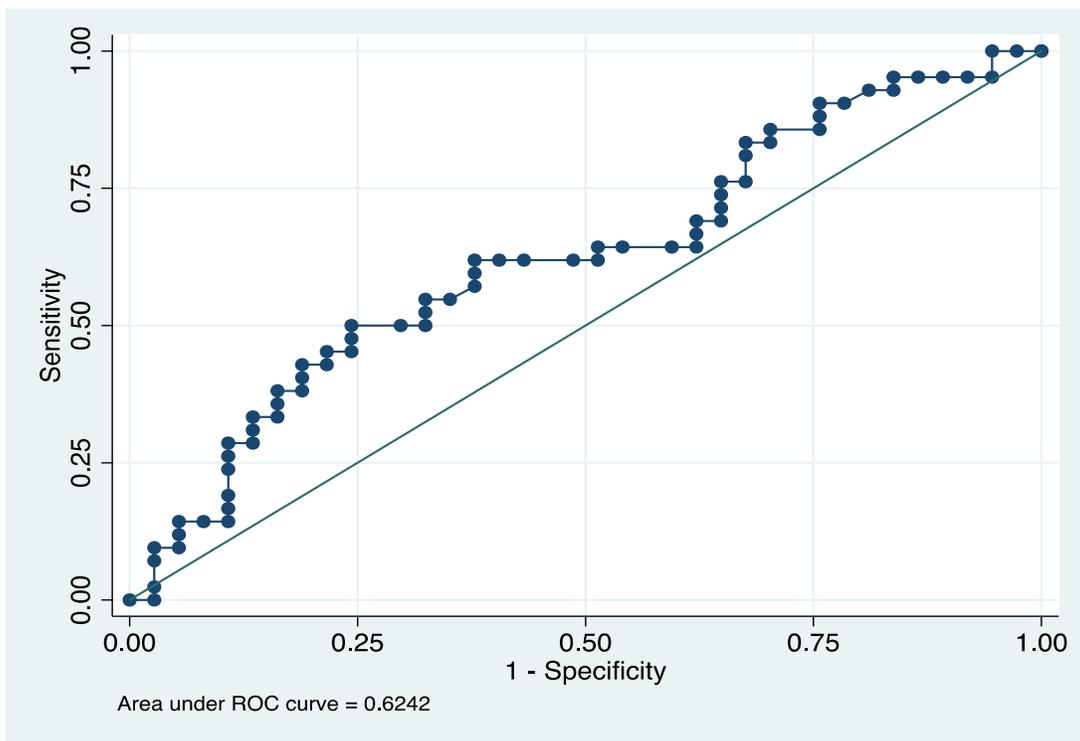


Gráfico 1. Curva de sobrevivencia de la población



Gráfica 2. Área bajo la curva de niveles de dímero D a las 24 horas



Gráfica 3. Área bajo la curva de niveles de dímero D a las 72 horas

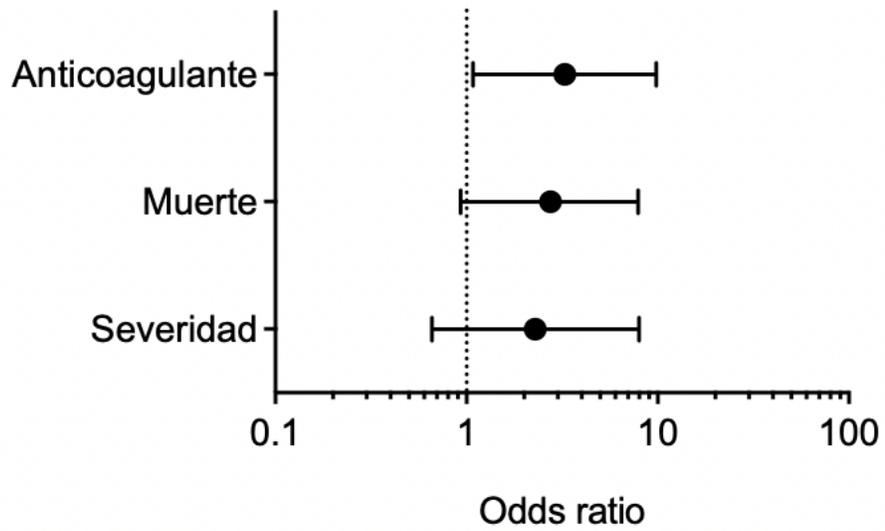


Gráfico 4. Esquema de Forest Plot para factores de riesgo de mortalidad con dímero D mayor a 1.6 mg/L

DISCUSIÓN

Los resultados encontrados en el presente estudio fueron:

1. La determinación de dímero D que tiene mayor utilidad para predecir la mortalidad es determinación a las 24 horas de ingreso a la Unidad de Cuidados Intensivos.
2. Los pacientes que ingresan a la Unidad de Cuidados Intensivos con determinación de dímero D mayor a 1.6 mg/L cursan con lesión pulmonar severa.
3. Un dímero D mayor a 1.6 mg/L a las primeras 24 horas de estancia en la Unidad de Cuidados Intensivos tiene valor predictivo positivo de 67% y valor predictivo negativo de 60% para mortalidad.
4. Identificamos al tratamiento anticoagulante profiláctico como factor de riesgo independiente para mortalidad.

El SARS- Cov2 entra a la célula a través de la ACE 2 expresada en las células endoteliales pulmonares, cardiomiocitos y endotelio vascular. La relación que existe entre los receptores ACE2 y el virus apoya la teoría de la hipoxia secundaria a vasoconstricción y disminución del flujo que favorece la disfunción endotelial, el desarrollo de endoteliopatía e hipercoagulabilidad. La condición de hipoxia favorece la expresión del gen de respuesta temprana de crecimiento Egr1 y factor inducible por hipoxia (HIF1), la activación endotelial favorece expresión de factor de Von Willebrand (FvW) favoreciendo el reclutamiento de monocitos y la activación de la cascada de coagulación con desbalance entre los factores anticoagulantes y procoagulantes. La condición que favorece el estado de hipercoagulabilidad en la COVID19, es secundario a la generación de trombina, que a diferencia de un estado de coagulación intravascular diseminada, en la afección por COVID-19 es raro el consumo de plaquetas, disminución de factores de coagulación y fibrinógeno.(1)

Desde el inicio de la pandemia se ha descrito que el curso esperado de la enfermedad COVID-19 en la mayoría de la población es leve; sin embargo, del

porcentaje que dentro de su evolución clínica requiere de oxígeno suplementario se encuentra la población cuya evolución progresa a la gravedad con involucro de la función pulmonar, este grupo de pacientes se subdividen en aquellos que requerirán estancia en UCI debido a la existencia de alguna o varias fallas orgánicas asociadas, en su mayoría por SIRA. De acuerdo con el razonamiento previo, ya se han realizado diferentes estudios en los que se tiene como finalidad definir marcadores que identifiquen a la población en riesgo de evolución grave, los biomarcadores identificados están basados en la fisiopatología de la enfermedad tal es el caso de los productos de degradación de la fibrina como marcadores de severidad de la enfermedad; cabe resaltar que hay pocos estudios descritos en población mexicana y sobretodo en aquellos que requieren estancia en UCI, por lo que se realizó el presente estudio. De los resultados obtenidos se encuentra una distribución de género similar a lo descrito por Tang et. al. (9) donde se observa una ligera tendencia hacia el género masculino; la media de edad se encuentra dentro de los parámetros descritos por Guan et. al. (16) en la que se describe entre los 47 – 54 años, encontrando dentro de las comorbilidades mayormente asociadas la diabetes mellitus tipo 2 y obesidad, que concuerda con la estadística internacional.

En el estudio de Zhang et. al. (7) en el que se incluyeron 343 pacientes con edad media de 62 años se encontró que el valor de corte que mejor predecía mortalidad al ingreso era dímero D mayor a 2 $\mu\text{g/mL}$ con sensibilidad de 92.3% y especificidad de 83.3% encontrando que estos niveles de dímero D se encontraban con mayor frecuencia en pacientes con comorbilidades como diabetes mellitus tipo 2, hipertensión arterial sistémica y cardiopatía isquémica; esto muy similar a lo que encontramos en el presente estudio en el que encontramos un valor de corte de 1.6 mg/L tiene un valor predictivo positivo de 67% y valor predictivo negativo de 60%, que si bien traduce baja capacidad discriminativa para determinar el pronóstico de estos pacientes es similar a lo reportado por este grupo de investigadores en donde la comorbilidad que más se asoci a mortalidad y niveles elevados de DD es la DM tipo 2, esto es esperado debido a que se considera un estado proinflamatorio y que condiciona una mayor

activación endotelial, siendo que la enfermedad por sí misma favorece aún más que el endotelio se mantenga en un estado procoagulante. La mayoría de los estudios publicados se limitan a la determinación de los niveles de DD al ingreso hospitalario, en nuestro estudio consideramos la determinación del valor a las 24 y 72 horas de ingreso a UCI además de la delta de estas dos determinaciones, encontrando que la única que tenía significancia estadística es la determinación que se realiza a las 24 horas con mayor utilidad para predecir mortalidad.

Por otra parte, en el estudio realizado por Helms et. al. (2) realizado en 4 unidades de cuidados intensivos en las que a pacientes con prueba PCR positiva para SARS Cov-2 se midieron niveles de fibrinógeno y DD, se identificó el riesgo de trombosis encontrando que el 16.7% desarrolló tromboembolismos pulmonares independientemente de si recibieron terapia anticoagulante profiláctica o terapéutica, a diferencia de lo que encontramos en este estudio, donde se identifica a la anticoagulación terapéutica en el grupo con DD de ingreso mayor a 1.6 mg/L disminuye el riesgo de muerte hasta 3.27 veces.

CONCLUSIONES

1. La determinación de dímero D a las 24 horas de ingreso a la Unidad de Cuidados Intensivos es la que tiene mayor utilidad para predecir mortalidad con un valor predictivo positivo de 67% y valor predictivo negativo de 60%; sin embargo, con un bajo rendimiento diagnóstico.
2. De acuerdo con los resultados obtenidos, se sugiere el uso de anticoagulación terapéutica en paciente que ingresan a la Unidad de Cuidados Intensivos con determinaciones mayores a 1.6 mg/L, ya que se encontró un mayor riesgo de mortalidad en aquellos en los que se usó anticoagulación terapéutica.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Joly BS, Siguret V, Veyradier A. Understanding pathophysiology of hemostasis disorders in critically ill patients with COVID - 19. *Intensive Care Med* [Internet]. 2020;1–4. Available from: <https://doi.org/10.1007/s00134-020-06088-1>
2. Helms J, Tacquard C, Severac F, Laurant IL, Ohana M, Delabranche X, et al. High risk of thrombosis in patients with severe SARS - CoV - 2 infection : a multicenter prospective cohort study. *Intensive Care Med* [Internet]. 2020; Available from: <https://doi.org/10.1007/s00134-020-06062-x>
3. Choi M, Aiello EA, Ennis IL, Villa-Abrille MC. El SRAA y el SARS-CoV-2: el acertijo a resolver. *Hipertens y Riesgo Vasc*. 2020;37(4):169–75.
4. Rodríguez-weber FL, Rodríguez-armida M, Nava-santana CA. Inmunidad , inflamación y trombosis . *Tratando de entender la infección por COVID-19* Immunity , inflammation and thrombosis . Trying to understand the infection due to COVID-19 . 2020;36(4):557–61.
5. Roig-marín N, Roig-rico P, Calbo-maiques J, Chiner-vives E. Tromboembolismo pulmonar bilateral como manifestación inicial de infección por SARS-CoV-2 Bilateral pulmonary thromboembolism as the initial presentation of SARS-CoV-2 infection . 2021;37(4):642–7.
6. Haverich A, Welte T, Laenger F, Vanstapel A, Ph D, Werlein C, et al. Pulmonary Vascular Endothelialitis, Thrombosis, and Angiogenesis in Covid-19. 2020;
7. Zhang L, Yan X, Fan Q, Liu H, Liu X, Liu Z, et al. D-dimer levels on admission to predict in-hospital mortality in patients with Covid-19. 2020;(April):1324–9.
8. Moreno G, Carbonell M, Bodí M RA. Revisión sistemática sobre la utilidad pronóstica del dímero-D, coagulación intravascular diseminada y tratamiento anticoagulante en pacientes graves con COVID-19. *Med Intensiva*. 2020;45(January):42–55.
9. Tang N, Li D, Wang X, Sun Z. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus

- pneumonia. 2020;(February):844–7.
10. 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* [Internet]. 2020;127(March):104362. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jcv.2020.104362>
 11. Thachil J, Tang N, Gando S, Levi M, Clark C, Iba T, et al. ISTH interim guidance on recognition and management of coagulopathy in COVID-19. 2020;(March):1023–6.
 12. Chang DR, Kane E. Therapeutic Anticoagulation Is Associated with Decreased Mortality in Mechanically Ventilated COVID-19 Patients. 2020;
 13. 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* [Internet]. 2020;3–6. Available from: <https://doi.org/10.1007/s11239-020-02105-8>
 14. F. R. Venous thromboembolism in COVID-19 patients. *J Vasc Bras*. 2020;7301:1–6.
 15. Jorge C, Mesa H. Parámetros de laboratorio clínico en pacientes con la COVID - 19 Clinical laboratory parameters in patients with COVID - 19. 2021;50(2).
 16. Guan W, Ni Z, Hu Y, Liang W, Ou C, He J, et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *NEJM*. 2020;1–13.

ANEXOS

**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
DELEGACIÓN NORTE DE LA CIUDAD DE MÉXICO
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN LA RAZA “DR. ANTONIO FRAGA
MOURET”**

HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

“Utilidad del dímero D como marcador pronóstico en pacientes con COVID 19”

NOMBRE		EDAD		SEXO	
NSS		PESO		TALLA	
COMORBILIDADES		SEVERIDAD SIRA			
INDICE DE CHARLSON		IMC			
	PARACLÍNICOS				
	DD	TTPa	INR	Plaquetas	Fibrinógeno
24 h UCI					
72 h UCI					
	INTERVENCIONES				
Días estancia UCI	Fecha de ingreso: Fecha de egreso:				
Ventilación mecánica	Fecha de intubación: Fecha de retiro de ventilación:				
Prono	Número de intervenciones: Horas:				
Anticoagulación					
Terapia adyuvante					
	Ingreso UCI				
SOFA					
APACHE II					