



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

**FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN**

**CENTRO MÉDICO NACIONAL 20 DE NOVIEMBRE
ISSSTE**

TESIS

**BIOMARCADORES SÉRICOS DE INFLAMACIÓN COMO PREDICTORES DE MORTALIDAD EN
NEUMONÍA POR SARS COV 2.**

PARA OBTENER EL GRADO DE ESPECIALIDAD EN:

MEDICINA CRÍTICA.

PRESENTA:

DR. BENITO RODOLFO HERNÁNDEZ PÉREZ.

TUTOR PRINCIPAL DE TESIS: Alberto Hilarión de la Vega Bravo.

ISSSTE Centro Médico Nacional 20 de noviembre.

COORDIRECTOR DE TESIS: Dr. Carlos Alberto Quintana

ISSSTE Centro Médico Nacional 20 de noviembre.

CIUDAD DE MÉXICO. OCTUBRE 2021.

NO. DE REGISTRO 04-085.2020



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.

**BIOMARCADORES SÉRICOS DE INFLAMACIÓN COMO PREDICTORES DE MORTALIDAD EN
NEUMONÍA POR SARS COV 2.**

DR. ALBERTO HILARIÓN DE LA VEGA BRAVO
PROFESOR TITULAR DE LA ESPECIALIDAD DE MEDICINA CRÍTICA Y ASESOR DE TESIS

DR. CARLOS ALBERTO DELGADO QUINTANA
COORDIRECTOR DE TESIS

DR. BENITO RODOLFO HERNÁNDEZ PÉREZ.
TESISTA

NO. DE REGISTRO 04-085.2020

Este trabajo fue desarrollado en el Centro Médico Nacional 20 de Noviembre ISSSTE, bajo el asesoramiento del Dr. Alberto Hilarión de la Vega Bravo y el Dr. Carlos Alberto Delgado Quintana.

Dedicatoria.

El presente trabajo de investigación está dedicado a mi esposa e hijas que han sido mi motor de vida, que me impulsan con su amor y apoyo incondicional a lograr las metas y objetivos que juntos hemos construido a lo largo de este maravilloso camino llamado vida.

A mis padres que han sido la base para el desarrollo de mi vida personal y profesional, por esas ganas de superación que han creado en mí, gracias por el amor y consejos que me motivan constantemente a lograr mis objetivos.

ÍNDICE.

Título: Biomarcadores séricos de inflamación como predictores de mortalidad en neumonía por SARS COV 2.....	1
Resumen estructurado	1
Abreviaturas:	2
Antecedentes.	3
Coagulopatía y daño endotelial.	3
Respuesta de citosinas	4
Mediadores diferentes a citocinas.	4
Planteamiento del problema.....	5
Justificación.....	5
Hipótesis.	5
Objetivos.....	6
General.	6
Específicos:	6
Secundario.	6
Metodología.....	7
Tipo y diseño de estudio.	7
Población.....	7
Tamaño de la muestra.....	7
Criterios de inclusión, exclusión y eliminación.	8
Criterios de Inclusión.	8
Criterios de exclusión.	8
Criterios de eliminación.	8
Definición de las variables	9
Procedimiento	10
Cronograma de actividades.....	10
Material y métodos.....	10
Recursos Humanos.....	10
Recursos Físicos.....	10
Recursos Financieros.....	11
Consideraciones Éticas.....	11
Consideraciones de bioseguridad.	11
Análisis estadístico.....	12
Resultados.....	12
Biomarcadores.....	12
Análisis de curvas ROC.	12
Resultado final	14
Anexo	14
Discusión:	18
Conclusión:.....	18
Referencias	19

Título: Biomarcadores séricos de inflamación como predictores de mortalidad en neumonía por SARS COV 2.

Resumen estructurado

En enero del 2020 se identificó un nuevo brote de neumonía atípica denominado como Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2). Este virus surgió a fines de diciembre de 2019 en Wuhan, provincia de Hubei, China central con una rápida expansión en todo el mundo, declarado por la OMS como una Emergencia de Salud Pública de Importancia Internacional, esta rápida propagación de la enfermedad requiere de una clasificación inmediata de los pacientes en grupos de riesgo después del diagnóstico, para proporcionar una asignación adecuada de recursos e intervenciones necesarias para disminuir el número de complicaciones. Por lo se necesitan biomarcadores de respuesta inflamatoria que generen una confiable predicción del pronóstico de la enfermedad y que al mismo tiempo sea de fácil accesibilidad, para identificar a los pacientes que sufrirán una progresión rápida de la enfermedad a complicaciones graves y muerte. Actualmente se han identificado un patrón de anomalías de biomarcadores hematológicos, bioquímicos, inflamatorios e inmunitarios en pacientes con enfermedad grave en comparación con enfermedad sistémica leve, y se justifica su inclusión en modelos de estratificación de riesgo, por lo que se decide seleccionar biomarcadores de respuesta inflamatoria como la Proteína C reactiva (PCR), Dímero D, Velocidad de sedimentación globular (VSG) y deshidrogenasa láctica (DHL), que se producen durante la diversidad de la fase inflamatoria de la enfermedad, desencadenados por los mecanismos patogénicos virales, así como con el daño celular y orgánico. Por lo que en el presente estudio se plantea realizar una valoración analítica de los pacientes que fueron valorados de forma inicial en el área de TRIAGE por sintomatología respiratoria secundaria a infección por SARS COV 2, en el Centro Médico Nacional 20 de Noviembre, mediante la revisión de expedientes clínico electrónico registrando las concentraciones séricas de biomarcadores de respuesta inflamatoria al Dímero D, VSG, PCR y DHL solicitados al ingreso con el objetivo de determinar un valor de corte para el riesgo de mortalidad en estos pacientes.

Abreviaturas:

COVID-19	Enfermedad COVID-19
SARS-CoV-2	Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2
RT-PCR	Reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa inversa
PCR	Proteína C reactiva
VSG	Velocidad de sedimentación globular.
DHL	Deshidrogenasa láctica
IL	Interleucina
TNF	Factor de necrosis tumoral
ACE2	Enzima convertidora de angiotensina 2
NO	Óxido nítrico
SpO2	Oximetría de pulso
PaO2	Presión arterial de oxígeno
SaO2	Saturación arterial de oxígeno
kDa	Kilodaltones
mmHg	Milímetros de mercurio
UCI	Unidad de cuidados intensivos
ISSSTE	Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado
CMN	Centro Médico Nacional

Antecedentes.

En enero del 2020 se identificó un nuevo brote de neumonía atípica denominado como Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2). Este virus surgió a fines de diciembre de 2019 en Wuhan, provincia de Hubei, China central con una rápida expansión en todo el mundo, declarado por la OMS como una Emergencia de Salud Pública de Importancia Internacional(1).La presentación clínica de la infección por SARS COV2 varía de leve a grave. La mayoría de los pacientes con COVID-19 tienen una enfermedad leve similar a la influenza, el resto experimenta neumonía grave con síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA), lesión orgánica múltiple e incluso la muerte. El riesgo de resultados desfavorables aumenta de forma significativa, se calcula que del 10 al 15% de los pacientes con cuadro clínico leve evoluciona a un cuadro clínico grave ameritando tratamiento en las unidades de cuidados intensivos (UCI)(2). La identificación temprana de las formas graves de COVID-19 es importante para la clasificación oportuna de los pacientes ya que está relacionado con una alta mortalidad(3)

La alta mortalidad de los pacientes con infección aguda severa por SARS COV 2 se debe a una hiperinflamación inducida por la activación de los sistemas inmunitarios innato, adaptativo y la tormenta de citocinas resultante, un síndrome de liberación de citocinas (4), este mecanismo inicia al ingresar al sistema inmunitario a través del receptor ACE2 humano, dirigiéndose principalmente al epitelio pulmonar, intestinal condicionando una replicación viral activa alcanzado su punto máximo de 3 a 5 días después de inicio de los síntomas(5).

En la etapa inicial de la enfermedad, el SARS-CoV-2 infecta las células epiteliales bronquiales, así como los neumocitos alveolares tipo I y tipo II y las células endoteliales capilares, las células infectadas y los macrófagos alveolares liberan moléculas de señalización inflamatoria, este proceso está controlado por el receptor ACE2. Sin ACE2 que bloquee los ligando del receptor de quinina B 1, los pulmones son propensos a la fuga vascular, el angioedema y la activación de la coagulación. Las citocinas pro inflamatorias desreguladas (TNF, IL-1, IL-6) y la liberación y señalización de NO contribuyen a estos procesos. Como consecuencia, el edema pulmonar llena los espacios alveolares, seguido de la formación de una membrana hialina, compatible con el síndrome de dificultad respiratoria aguda de fase temprana (6,7).

Coagulopatía y daño endotelial.

La coagulopatía y el daño endotelial son parte fundamental en la infección por SARS COV 2, con producción de tromboembolismo arterial y venoso Entre el 21% y el 69% de los pacientes críticamente enfermos con COVID-19 presentan tromboembolismo venoso, secundario a hipercoagulabilidad, concentraciones elevadas de dímero D circulante (3 a 40 veces las concentraciones normales), aumento de fibrinógeno, incremento de tiempo de protrombina, tiempo de tromboplastina parcial activada y trombocitopenia.

Aunque la fisiopatogenia de la hipercoagulabilidad en COVID-19 sigue sin estar claro, es probable que el daño endotelial directo inducido por virus y la inflamación resultante (mediada por citocinas, especies reactivas de oxígeno y reactantes de fase aguda) sean factores clave, Algunos datos sugieren que SARS-CoV-2 puede infectar a las células endoteliales vasculares (7,8). La noción de trombosis de la circulación pulmonar inducida por lesión endotelial está respaldado por la evidencia de que el daño alveolar en COVID-19 se acompaña con frecuencia de microangiopatía trombótica. Estos hallazgos de endotelio patía también se determina como coagulopatía pulmonar extravascular difusa característica del SDRA (7).

Respuesta de citosinas

La generación de citocinas se produce a través de dos vías: mediante el reconocimiento viral directo por parte de las células inmunitarias a través de receptores de reconocimiento de patrones, receptores tipo Toll específicos del virus (TLR3, TLR7, TLR8 y TLR9) e indirectamente a través de la mediación patrones moleculares asociados al daño (DAMPs) liberados de las células epiteliales dañadas por el SARS-CoV-2, los defectos de TLR7 se asocian con COVID-19 grave en pacientes jóvenes. Tras la lesión, las células endoteliales, epiteliales liberan mediadores inflamatorios que activan las células inmunitarias. Estos eventos generan consecutivamente una liberación de múltiples citocinas y quimiocinas proinflamatorias. Concentraciones circulantes de mediadores proinflamatorios, incluido el factor de necrosis tumoral (TNF), proteína quimiotáctica de monocitos 1 (quimiocina 2 de motivo CC [CCL2]), proteína inflamatoria de macrófagos 1 α (MIP-1 α ; CCL3) y quimiocina 10 de motivo CXC (CXCL10; proteína inducida por interferón gamma de 10 kDa aumentaron en pacientes con COVID-19 que ingresaron en la UCI en comparación con los que no ingresaron, Es probable que las respuestas al interferón de tipo I y tipo III y el eje IL-1-IL-6 constituyan vías de señalización biológicamente relevantes en la infección por SARS-CoV-2. (8)

Mediadores diferentes a citocinas.

La ferritina es un buen marcador de la gravedad de la enfermedad y un predictor de la mortalidad hospitalaria, constituyen un marcador potencial para dirigir el tratamiento antiinflamatorio en pacientes con COVID-19 grave.

Un metanálisis de 51225 pacientes identificó la PCR como un importante predictor de mortalidad relacionada con COVID-19 en pacientes de 60 años o más. Las concentraciones elevadas de PCR se correlacionan con la gravedad de COVID-19. En los pacientes con COVID-19 grave que ingresaron en la UCI, la cinética de la PCR se presenta de forma similar a la observada en la sepsis bacteriana: una concentración alta de PCR al ingreso seguida de una disminución gradual. Se ha informado que la ferritina, la PCR y los dímeros D se expresan de forma similar y manifestados de manera más sólida en COVID-19 en comparación con otros estados agudos (7,8).

Diversos estudios han reportado que los parámetros inflamatorios están altamente relacionados con la gravedad y la mortalidad del COVID-19 por lo que se necesitan una determinación urgente biomarcadores fiables relacionados con la progresión de la enfermedad por coronavirus 2019, con el objetivo de estratificar a los pacientes de alto riesgo (9)

Planteamiento del problema.

La enfermedad por COVID-19 se asocia con un gran número de pacientes que cursan con Síndrome de Dificultad Respiratoria Aguda Severa (SDRA) inducido por la activación de cascadas inflamatorias, activación del complemento y citocinas proinflamatorias. En la actualidad se desconocen los niveles séricos de biomarcadores pro inflamatorios que determinen la severidad de la enfermedad, así como con la mortalidad.

Actualmente, se necesitan estudios que permitan conocer los valores séricos de los biomarcadores pro inflamatorios que incrementen el riesgo de mortalidad de la enfermedad. Para los servicios de salud esto podría otorgar herramientas para la toma de decisiones en cuanto a la identificación de aquellos pacientes con un mal pronóstico asociado a niveles de estos biomarcadores.

Justificación.

La infección SARS-COV 2 se asocia con la regulación positiva de la respuesta inflamatoria y el incremento de biomarcadores inflamatorios con una producción menor de mediadores antiinflamatorios, esta infección condiciona a las células epiteliales respiratorias liberen interleucinas 1 (IL-1) la cual regula el incremento de proteína C reactiva (PCR) hepática, otros reactantes como la ferritina; Dímero D generado por la lesión vascular como producto de la degradación de la fibrina. Los biomarcadores inflamatorios pueden estar asociados con la gravedad de la enfermedad y el aumento de la mortalidad, por lo que se busca determinar si un conjunto de biomarcadores inflamatorios como la PCR, Velocidad de sedimentación globular (VSG), Dímero D, Deshidrogenasa láctica (DHL) están asociados con un pronóstico de mortalidad en los pacientes que ingresan al área hospitalaria y al mismo tiempo poder determinar si existe alguna relación con el grado de afección pulmonar determinada por CORADS en el estudio de tomografía de tórax, lo que servirá de base para orientar el pronóstico de los pacientes basados en los niveles sanguíneos de estos biomarcadores.

Este estudio proporcionará un panorama de evolución y gravedad en relación a valores de biomarcadores tomados al ingreso al área hospitalaria y estos serán de fácil accesibilidad ya que se cuentan en la mayoría de los hospitales, además se determinará los valores de cohorte para predecir mortalidad.

Hipótesis.

Los biomarcadores séricos de inflamación poseen valor pronóstico de mortalidad en pacientes con neumonía por SARS COV 2 de al menos 70% de sensibilidad y especificidad en análisis por curva ROC

Objetivos.

General.

Se establecerá el valor pronóstico de las concentraciones séricas de biomarcadores en relación a la mortalidad en pacientes con infecciones por SARS COV 2.

Específicos:

- Conocer el riesgo de mortalidad asociado a niveles de PCR.
- Conocer el riesgo de mortalidad asociado a niveles de VSG
- Conocer el riesgo de mortalidad asociado a niveles de Dímero D
- Conocer el riesgo de mortalidad asociado a niveles de DHL

Secundario.

Conocer el grado de afección pulmonar por CORADS/RSNA en relación a niveles de biomarcadores pro inflamatorios.

Metodología.

Se solicitó fecha de inclusión de solicitud de mediadores pro inflamatorios en el área de TRIAGE del CMN 20 de noviembre.

Se realizó una revisión de la base de datos de la unidad médica de los pacientes valorados por infección por SARS COV 2 en el Centro Médico Nacional 20 de Noviembre, donde se tomaron al ingreso biomarcadores de respuesta inflamatoria (VSG, PCR, Dímero D y DHL). Se incluyeron pacientes con el diagnóstico confirmado por la Red Nacional de Laboratorios de Salud Pública reconocidos por el InDRE, mediante PCR.

Se realizó exclusión de pacientes con cuadro clínico mayor a 14 días al momento de acudir a valoración al área de TRIAGE y/o que tengan tratamiento hospitalario previo o reinfección de la enfermedad.

Se excluyeron pacientes que acudan por un cuadro distinto a la infección por SARS COV 2 y que se haya echo diagnostico posterior a la valoración.

Se excluyeron a pacientes con alguna inmunosupresión conocida o patología pulmonar previa como EPOC, enfermedad hepática conocida.

Con dichos datos se construyó una base de datos misma que se analizará para la búsqueda de su asociación entre la gravedad de la enfermedad y mortalidad con los niveles séricos de los biomarcadores previamente mencionados.

Tipo y diseño de estudio.

- Estudio observacional, cohorte y retrolectivo

Población.

Población de pacientes mayores de 18 años con diagnóstico de enfermedad SARS COV 2 confirmada que sean ingresado al CMN "20 de Noviembre" ISSSTE

Tamaño de la muestra

Asumiendo encontrar una mortalidad de al menos 30% en pacientes hospitalizados con COVID-19 con una certeza del 95% y un error beta de 20%, se calcula un tamaño de muestra de: 89 pacientes.

Criterios de inclusión, exclusión y eliminación.

Criterios de Inclusión.

1. Pacientes con biomarcadores de respuesta inflamatoria sistémica (VSG, PCR, Dímero D y DHL) tomados en el área de valoración de TRIAGE
2. Pacientes con diagnóstico de infección por SARS COV 2 con prueba positiva por PCR-RT
3. Pacientes mayores de 18 años.
4. Pacientes con cuadro clínico de inicio menor a 14 días.
5. Paciente que acude de su domicilio al área de TRIAGE

Criterios de exclusión.

1. Pacientes que ingresen por un diagnóstico distinto a infección por SARS COV 2.
2. Pacientes atendidos previamente en otro hospital
3. Pacientes que cuenten con inmunosupresión diagnosticada o conocida de cualquier causa (enfermedades hematológicas, LUPUS, VIH,).
4. Pacientes tratados con terapia biológica.
5. Pacientes con insuficiencia hepática conocida.
6. Pacientes con neumopatías previamente conocidas.
7. Pacientes con inmunización para SARS COV 2 previo al ingreso.
8. Pacientes embarazadas.

Criterios de eliminación.

1. Pacientes que no cuenten con la información necesaria para completar el estudio.

Definición de las variables

VARIABLE.	DEFINICIÓN CONCEPTUAL.	DEFINICIÓN OPERACIONAL.	ESCALA DE MEDICIÓN.	NIVEL DE MEDICIÓN.	TIPO DE VARIABLE.	UNIDAD DE MEDICIÓN.	ANÁLISIS ESTADÍSTICO.
Edad	Tiempo transcurrido desde el nacimiento hasta el momento de valoración e inclusión en el estudio.	Se tomará la edad reportada en el expediente clínico	Discreta	Cuantitativa	Antecedente	Años	N (%)
Sexo	Asignación como hombre o mujer según características biológicas, psicológicas y sociales	Genero reportado en el expediente clínico	Dicotómica	Cualitativa	Antecedente	Femenino (0) Masculino (1)	N (%)
Mortalidad	Ausencia clínica de signos vitales registrado en la nota médica o certificado de defunción	Se tomara en cuenta los fallecimientos reportados	Dicotómica	Cualitativa	Independiente	0: No 1: Si	N (%)
Dímero D	Producto final de la degradación de fibrina que sirve como indicador serológico de la activación de la coagulación y del sistema fibrinolítico	Resultado de laboratorio al ingreso del pacientes	Dicotómica	Cuantitativa	Dependiente	mg/L	Promedio y desviación estándar
VSG	Constituye la velocidad con la que sedimentan los hematíes o glóbulos rojos de la sangre anti coagulada en un periodo, y su aceleración se asocia a problemas infecciosos, inflamatorios o neoplasias	Resultado de laboratorio al ingreso del pacientes	Dicotómica.	Cuantitativa	Dependiente	Unidades	Promedio y desviación estándar
PCR	Proteína C reactiva forma parte de la inmunidad innata y su síntesis es inducida como respuesta al daño tisular por infecciones, inflamación o neoplasias	Resultado de laboratorio al ingreso del pacientes	Dicotómica	Cuantitativa	Dependiente	Mg/L	Promedio y desviación estándar
DHL	Deshidrogenasa láctica, proteína enzimática que actúa sobre piruvatos y lactatos con una interconversión del dinucleótido de adenina-nicotinamida, así como de su forma reducida	Resultado de laboratorio al ingreso del Paciente	Dicotómica	Cuantitativa	Dependiente	UI/L	Promedio y desviación estándar.
Leucocitosis	Se determinara como el incremento de leucocitos >10,000 cells/mcL	Se tomara en cuenta en caso de contar con leucocitos >10,000 cells/mcL	Dicotómica	Cuantitativa	Dependiente	Cells/mcL	Promedio desviación estándar.
Creatinina	Compuesto orgánico generado a partir de la degradación de la creatina	Resultado de laboratorio reportado a su ingreso	Dicotómica	Cuantitativa	Dependiente	Mg/dl	Promedio y desviación estándar.
PaO2/FiO2	Cociente que mide indirectamente la lesión pulmonar	Resultado de laboratorio al ingreso del paciente	Dicotómica	cuantitativa	Dependiente		Promedio y desviación estándar

Procedimiento

Cronograma de actividades.

	Febrero 2021	Marzo 2021	Abril 2021	Mayo 2021	Junio 2021	Julio 2021	Agosto 2021	Septiembre 2021	Octubre 2021	Noviembre 2021	Diciembre 2021	Enero 2021
Elaboración del protocolo.												
Presentación y revisión del protocolo.												
Aprobación del protocolo.												
Recolección de datos.												
Análisis estadístico.												
Elaboración del informe final.												
Envío a revista para publicación.												

Material y métodos

Recursos Humanos

Dr. Alberto Hilarión de la Vega Braco.
Profesor titular de la subespecialidad de Medicina Crítica.
Dr. Benito Rodolfo Hernández Pérez.
Residente de segundo año de Medicina Crítica.
Dr. Carlos Alberto Delgado Quintana.
Encargado de la terapia intensiva posquirúrgica.

Recursos Físicos

- Expedientes clínico electrónico y datos de laboratorio electrónicos
- Equipo de cómputo personal
- Hoja electrónica de recolección de datos en Microsoft Excel .

Recursos Financieros

- Todo material como papelería, impresiones, fotocopias se financiaron por el investigador.

Consideraciones Éticas

Este proyecto se realizará considerando todos los aspectos de Ética y Bioseguridad del paciente. La toma de paraclínicos que se requieren en este estudio se realizaron de forma rutinaria en los pacientes ingresados al área de TRIAGE para su valoración, siendo un procedimiento frecuente y común en el CMN "20 de Noviembre", ISSSTE. El proyecto se beneficia del procedimiento el cual es rutinario en esta institución, más no solo⁸ exclusivamente para esta investigación. El proyecto se ajustó al reglamento de la Ley General de Salud en Materia de investigación para la Salud, a como a la declaración de Helsinki adoptada en junio de 1964, en su versión enmendada de 2004, y en las normas Mexicanas, 314 y 315, apegadas a las normativas y demás relacionadas a estudios sobre seres humanos. Este protocolo se someterá al comité de Ética e Investigación institucional. Se otorgará aviso de privacidad de los datos obtenidos en los expedientes clínicos de cada paciente para manejo de la información.

Consideraciones de bioseguridad.

Se realizará aviso de privacidad para proteger los datos de los pacientes incluidos en el protocolo de estudio y evitar cualquier riesgo o daño, buscando limitar la probabilidad de que el paciente sufra algún daño como consecuencia del estudio.

No se realizarán maniobras de intervención por lo que no existe riesgo de daño físico hacia el paciente que cumpla con nuestros criterios de selección para el estudio. La investigación se considera de riesgo mínimo.

Análisis estadístico.

Resultados.

Se realizó un análisis de descriptivo con los pacientes en el presente estudio con las estadísticas básicas como la media, mediana y desviación estándar para cada uno de los parámetros. Todos los cálculos se llevaron a cabo en el programa IBM SPSS V25.

Biomarcadores

Tabla 1. Estadísticas descriptivas de los biomarcadores, DGL, VSG, PCR y Dímero D. Estadísticos descriptivos

	N	Mínimo	Máximo	Media	Desv. Desviación
DHL	87	191.00	1689.00	490.8966	262.68577
VSG	87	2.00	62.00	33.9885	14.10467
PCR	87	2.00	500.00	163.2885	98.22906
DIMERO_D	87	.20	36.88	5.0541	8.86255
N válido (por lista)	87				

En la tabla se detallan los valores promedio del total o ponderado de los biomarcadores empleados en este estudio como indicadores de mortalidad en pacientes con COVID -19. Se observa que las unidades U/L (unidades internacionales por litro) del dímero D fueron los más bajos en comparación con los demás indicadores expresados en mg/L como la DHL y PC; la velocidad de sedimentación globular expresada en unidades específicas estándares fueron desde 2 hasta 62. Los valores de DHL fueron los más elevados en promedio y desviación estándar y estos fueron bastante extremos entre 191 y 1689 mg/L; la desviación estándar tan elevada revela que aproximadamente hay una dispersión de ± 262.68 mg/L. En términos generales fue el biomarcador más variable en sus valores y no fueron homogéneos como se aprecian en las demás concentraciones y unidades de otros biomarcadores elegidos.

Análisis de curvas ROC.

Para evaluar el mejor punto de corte para la sensibilidad y especificidad como predictiva con el AUC para poder discriminar correctamente los verdaderos positivos de los falsos positivos, todos se emplearon a un 95% de confianza y nivel de 5 % de significancia estadística. Se aplicó para todos los biomarcadores.

Para los biomarcadores solo el dímero D resultó significativo siendo VSG, Proteína C reactiva y DHL no sensibles ni específicas a la prueba $p > 0.05$. Tabla 2.

Tabla 2. Comparación AUC de los biomarcadores empleados en el estudio asociados con la mortalidad de pacientes con SARS-COV2.

Área bajo la curva

Variables de resultado de prueba	Área	Desv. Error ^a	Significación asintótica ^b	95% de intervalo de confianza asintótico	
				Límite inferior	Límite superior
DHL (mg/L)	.613	.090	.182	.437	.789
PCR (mg/L)	.575	.094	.377	.390	.760
VSG (Unidades)	.634	.068	.114	.500	.768
Dímero -D (UI/L)	.812	.056	.000	.702	.921

Las variables de resultado de prueba: DHL (mg/L), PCR (mg/L), VSG (Unidades), Dímero -D (UI/L) tienen, como mínimo, un empate entre el grupo de estado real positivo y el grupo de estado real negativo. Las estadísticas podrían estar sesgadas.

- a. Bajo el supuesto no paramétrico
- b. Hipótesis nula: área verdadera = 0,5

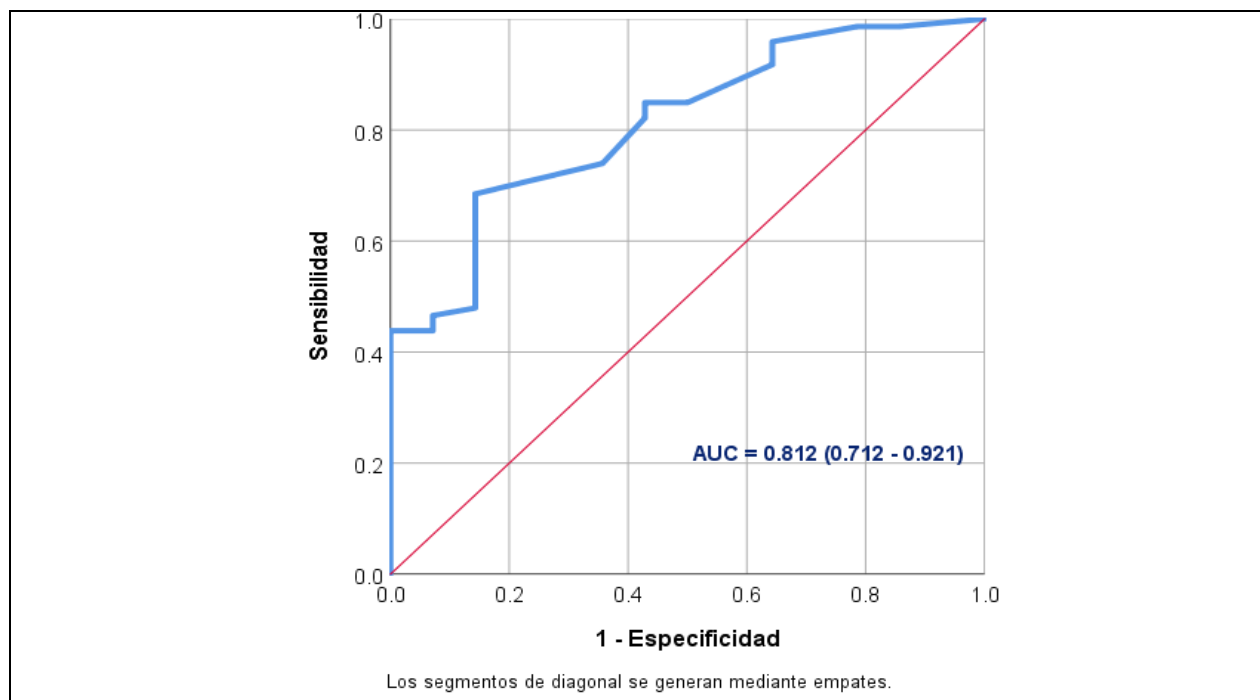


Figura 1. Curva correspondiente al dinero D para la asociación de su concentración en la mortalidad en pacientes con SAR -COV2 en el estudio realizado

Tabla 3. Resultados SPSS del análisis ROC del área bajo la curva del dímero D.

Área bajo la curva				
Variables de resultado de prueba: Dímero -D (UI/L)				
Área	Desv. Error^a	P-Valor	95% de intervalo de confianza asintótico	
			Límite inferior	Límite superior
.812	.056	.000	.702	.921
Las variables de resultado de prueba: Dímero -D (UI/L) tienen, como mínimo, un empate entre el grupo de estado real positivo y el grupo de estado real negativo. Las estadísticas podrían estar sesgadas.				
a. Bajo el supuesto no paramétrico				
b. Hipótesis nula: área verdadera = 0,5				

Resultado final

En un estudio se evaluó la utilidad del Dímero-D para el diagnóstico mortalidad por el virus SAR-COV2 a. La capacidad del Dímero D; para diferenciar la mortalidad en presencia del biomarcador con el método de ROC. El área bajo la curva encontrada es de 0.812 (IC 95% 0.702 – 0.921), $p > 0.001$) Con una sensibilidad del 74 % u la probabilidad de falsos positivos es de 64 % de especificidad RL (+) (relación de verosimilitud de probabilidad de no obtener falsos positivos; al mismo tiempo un 75 % de los pacientes fallecieron con concentraciones de dímero en ≤ 0.900 mg/L *

Anexo

1. Resultados SPSS para las coordenadas de la curva con los puntos de corte específicos y sensibles en el Dímero -D

Coordenadas de la curva

Variables de resultado de prueba: Dímero -D (UI/L)

Positivo si es mayor o igual que ^a	Sensibilidad	1 – Especificidad
-.8000	1.000	1.000
.2500	.986	.857
.3500	.986	.786
.4500	.959	.643
.5400	.932	.643
.5900	.918	.643

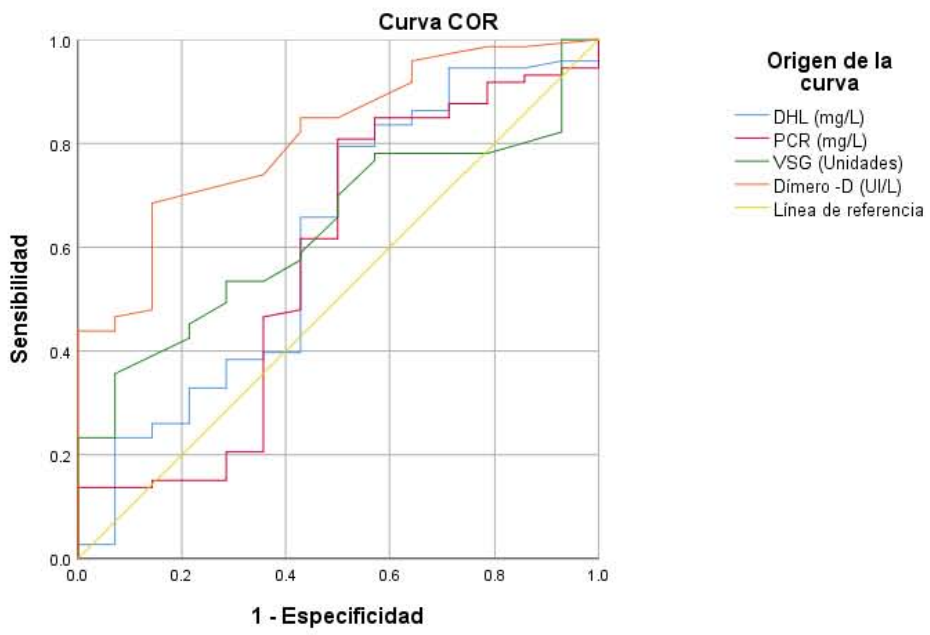
.6100	.849	.500	
.6300	.849	.429	En esta sección existe mayor sensibilidad, pero el riesgo de FP es mayor en un 43 %
.6450	.836	.429	
.6750	.822	.429	
.8000	.740	.357	Mejor punto de corte correspondiente a > 0.800 mg/L con una mejor sensibilidad del 74 % con una probabilidad de 35.7 % de falsos positivos y una mejor especificidad del 64.3 %
.9500	.685	.143	
1.1250	.616	.143	Posibles puntos de corte, pero se observa menor sensibilidad a la prueba, aunque haya una menor probabilidad de falsos positivos.
1.2750	.603	.143	
1.4000	.575	.143	
1.5300	.562	.143	
1.5800	.534	.143	
1.6900	.493	.143	
1.8400	.479	.143	
2.0000	.466	.071	
2.1500	.452	.071	
2.3000	.438	.071	
2.4300	.438	.000	
2.4800	.425	.000	
2.5500	.397	.000	
2.8000	.384	.000	
3.0600	.370	.000	
3.3600	.356	.000	
3.6500	.342	.000	
3.7500	.329	.000	
3.8500	.301	.000	
4.0500	.288	.000	
4.2500	.260	.000	
4.7000	.247	.000	
5.2000	.233	.000	
5.9000	.219	.000	
7.0000	.205	.000	
7.6900	.178	.000	
10.0900	.164	.000	
13.1500	.151	.000	
14.5000	.137	.000	
15.3500	.123	.000	

16.6000	.110	.000
22.1900	.096	.000
28.8150	.082	.000
31.1250	.068	.000
31.7500	.055	.000
32.1500	.041	.000
33.9000	.027	.000
36.1900	.014	.000
37.8800	.000	.000

Las variables de resultado de prueba: Dímero -D (mg/L) tienen, como mínimo, un empate entre el grupo de estado real positivo y el grupo de estado real negativo.
a. El valor de corte más pequeño es el valor mínimo de prueba observado menos 1 y el valor de corte más grande es el valor máximo de prueba observado más 1. Todos los demás valores de corte son los promedios de los dos valores de prueba observados solicitados consecutivos.

TABLA DE CUARTILES

PERCENTILES Estado del paciente			25%	50%	75%
			Biomarcador	DHL (mg/L)	alta
		defunción	346.0000	433.0000	617.5000
	VSG (Unidades)	alta	20.7500	27.5000	38.5000
		defunción	25.0000	36.0000	47.0000
	PCR (mg/L)	alta	52.5750	115.0000	260.5000
		defunción	107.5000	155.0000	204.5000
	Dímero -D (UI/L)	alta	0.3750	0.6100	0.9000
		defunción	0.7000	1.6000	4.7000



Los segmentos de diagonal se generan mediante empates.

Discusión:

Desde el inicio de emergencia pandémica, se considera de gran importancia científica analizar la capacidad discriminativa de los biomarcadores hematológicos, bioquímicos, inflamatorios e inmunológicos en pacientes con y sin las formas graves o fatales de COVID-19. Por lo que es necesario determinar las categorías de riesgo después del diagnóstico de COVID-19, para asegurar una asignación óptima de recursos y para mejorar el manejo clínico y la prevención de complicaciones graves. Dentro de la literatura mundial se han determinado una diversidad de biomarcadores séricos de respuesta inflamatoria sistémica que pretenden pronosticar la severidad de la infección por SARS COV2 pero en su mayoría son de difícil acceso y alto costo y con una baja sensibilidad, y especificidad.

En este estudio podemos concluir que los parámetros de biomarcadores séricos de respuesta inflamatoria como en PCR, VSG, DHL no se relacionan con el pronóstico ni desenlace final para mortalidad en pacientes con supervivencia comparados con los pacientes que fallecieron por la infección por SARS COV 2, y el unido que determina valor pronostico de mortalidad son los valores de Dímero D encontrando la capacidad del Dímero D; para diferenciar la mortalidad en presencia del biomarcador con el método de ROC. El área bajo la curva encontrada es de 0.812 (IC 95% 00.702 – 0.921), $p>0.001$) Con una sensibilidad del 74 %, por lo que s compatible con el resto de la literatura mundial con los resultados similares con único marcador actual para predecir mortalidad.

Conclusión:

La asociación de biomarcadores inflamatorios sistémicos no ofrece una mejor sensibilidad ni especificidad a lo publicado por otros ensayos para determinar mortalidad. por lo que continuaremos recabando datos y analizando estrategias para ofrecer biomarcadores con mayor poder estadístico.

Referencias

1. Ponti G, Maccaferri M, Ruini C, Tomasi A, Ozben T. Biomarkers associated with COVID-19 disease progression. *Crit Rev Clin Lab Sci* [Internet]. 2020;57(6):389–99. Available from: <https://doi.org/10.1080/10408363.2020.1770685>
2. Mahat RK, Panda S, Rathore V, Swain S, Yadav L, Sah SP. The dynamics of inflammatory markers in coronavirus disease-2019 (COVID-19) patients: A systematic review and meta-analysis. *Clin Epidemiol Glob Heal* [Internet]. 2021;11(January):100727. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.cegh.2021.100727>
3. Pitre T, Jones A, Su J, Helmecci W, Xu G, Lee C, et al. Inflammatory biomarkers as independent prognosticators of 28-day mortality for COVID-19 patients admitted to general medicine or ICU wards: a retrospective cohort study. *Intern Emerg Med*. 2021;(0123456789).
4. Samprathi M, Jayashree M. Biomarkers in COVID-19: An Up-To-Date Review. *Front Pediatr*. 2021;8(March):1–12.
5. Taquet M, Geddes JR, Husain M, Luciano S, Harrison PJ. 6-month neurological and psychiatric outcomes in 236 379 survivors of COVID-19: a retrospective cohort study using electronic health records. *The Lancet Psychiatry* [Internet]. 2021;8(5):416–27. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S2215-0366\(21\)00084-5](http://dx.doi.org/10.1016/S2215-0366(21)00084-5)
6. Bonaventura A, Vecchié A, Dagna L, Martinod K, Dixon DL, Van Tassell BW, et al. Endothelial dysfunction and immunothrombosis as key pathogenic mechanisms in COVID-19. *Nat Rev Immunol* [Internet]. 2021; Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/s41577-021-00536-9>
7. Osuchowski MF, Winkler MS, Skirecki T, Cajander S, Shankar-Hari M, Lachmann G, et al. The COVID-19 puzzle: deciphering pathophysiology and phenotypes of a new disease entity. *Lancet Respir Med*. 2021;9(6):622–42.
8. Sorbello M, El-Boghdady K, Di Giacinto I, Cataldo R, Esposito C, Falcetta S, et al. The Italian coronavirus disease 2019 outbreak: recommendations from clinical practice. *Anaesthesia*. 2020;75(6):724–32.
9. Navapurkar V, Scott JB, Maes M, Higginson E, Forrest S, Pereira-Dias J, et al. Development and implementation of a customised rapid syndromic diagnostic test for severe pneumonia [Internet]. *medRxiv*. medRxiv; 2020 [cited 2021 Apr 21]. p. 2020.06.02.20118489. Available from: <https://doi.org/10.1101/2020.06.02.20118489>