



GOBIERNO DE LA  
CIUDAD DE MÉXICO



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO  
FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO

SECRETARIA DE SALUD DE LA CIUDAD DE MEXICO  
DIRECCION DE FORMACION, ACTUALIZACION MEDICA E INVESTIGACION

CURSO UNIVERSITARIO DE ESPECIALIZACION EN  
MEDICINA INTERNA

**“DÍMERO D Y PUNTO DE CORTE POBLACIONAL COMO PREDICTOR DE MORTALIDAD  
EN PACIENTES CON NEUMONIA POR VIRUS SARS-CoV-2 EN EL HOSPITAL DE  
ESPECIALIDADES DR. BELISARIO DOMÍNGUEZ”**

TRABAJO DE INVESTIGACION  
CLINICO

PRESENTADO POR  
EDIA ZENTENO ALVARADO

PARA OBTENER EL GRADO DE ESPECIALISTA EN  
MEDICINA INTERNA

DIRECTOR DE TESIS  
SALVADOR HERNÁNDEZ SANDOVAL



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.

## FORMATO DE REGISTRO DE PROTOCOLOS DE MÉDICOS RESIDENTES DE LA SECRETARÍA DE SALUD SIN RIESGO Y RIESGO MÍNIMO

**Instructivo:**

Este formato se fundamenta en la normatividad vigente en materia de investigación para la salud. Para ingresar la información posicione el cursor en la celda o espacio inferior izquierdo década apartado, se solicita el mismo tipo de letra, con espaciado sencillo y usar mayúsculas y minúsculas.

<b>I. Ficha de identificación</b>													
Titulo del proyecto de investigación													
<b>INVESTIGADORES PARTICIPANTES</b>						<b>INSTITUCIÓN/ESPECIALIDAD</b>			<b>FIRMA</b>				
Nombre del Investigador principal ( <i>médico residente</i> ) Edia Zenteno Alvarado						Hospital de especialidades Dr. Belisario Domínguez, Secretaría de Salud de la Ciudad de México/Medicina Interna							
Nombre del investigador asociado, en caso de existir Dr. Salvador Hernández Sandoval						Hospital de especialidades Dr. Belisario Domínguez, Secretaría de Salud de la Ciudad de México/Cardiología							
Nombre del profesor titular de la Especialidad Dra. Gabriela Olguín Contreras						Hospital de especialidades Dr. Belisario Domínguez, Secretaría de Salud de la Ciudad de México/Medicina Interna							
Domicilio y teléfono del investigador principal Domicilio: Salvador Díaz Mirón 53-8, Colonia Santa María La Ribera, Alcaldía Cuauhtémoc, CP 06400, Ciudad de México. Tel 55 10 70 93 09													
Correo electrónico del investigador principal edia.zenteno@gmail.com													
Unidad(es) operativa(s) dónde se realizará el estudio Hospital de Especialidades Dr. Belisario Domínguez,													
<b>II. Servicio dónde se realizará el estudio</b>													
a)	Medicina	b)	Odontología	c)	Nutrición	d)	Administración						
e)	Enfermería	f)	Psicología	g)	Trabajo Social	h)	Otra (especifique)						
<b>III. Área de especialidad donde se realizará el estudio</b>													
1.	Anestesiología	2.	Medicina Interna	3.	Medicina de Urgencias	4.	Dermatopatología						
5.	Cirugía General	6.	Medicina Familiar	7.	Cirugía Pediátrica	8.	Medicina Crítica						
9.	Ginecología y Obstetricia	10.	Ortopedia	11.	Cirugía Plástica y Reconstructiva	12.	Medicina Legal						
13.	Pediatría	14.	Dermatología	15.	Otra (especifique)								
<b>IV. Periodo de estudio</b>		DEL		Día	Mes	Año	AL	Día	Mes	Año			
<b>V. Datos de validación</b>				<b>Nombre</b>				<b>Firma</b>					
Jefe de Enseñanza e Investigación				Dr. Luis Ernesto Caballero Torres									
Director de la Unidad Operativa				Dr. Juan Carlos de la Cerda Ángeles									
Director de Tesis				Dr. Salvador Hernández Sandoval									
<b>ESPACIO PARA SER LLENADO POR EL PRESIDENTE DEL COMITÉ DE ENSEÑANZA, CAPACITACIÓN, INVESTIGACIÓN Y ÉTICA</b>													
<b>Aprobación y registro</b>		Fecha de recepción			Día	Mes	Año	Fecha de aprobación			Día	Mes	Año
<b>Presentes en sesión de trabajo, los miembros del Comité de Enseñanza, Capacitación, Investigación y Ética perteneciente a la Secretaría de Salud de la Ciudad de México, aprueban por consenso la evaluación del protocolo que se indica.</b>													
Nombre del presidente						Firma							
<b>Comité de Enseñanza, Capacitación, Investigación y Ética</b>													
<b>Dictamen</b>		<b>Aprobado</b>											
		<b>Hacer correcciones y presentar nuevamente</b>											
		<b>No aprobado</b>											
<b>Fecha de registro</b>		Día	Mes	Año	<b>Código de registro</b>			Unidad	Clave	Número	Año		



GOBIERNO DE LA  
CIUDAD DE MÉXICO



2021

**“Dímero D y punto de corte poblacional como predictor de mortalidad en  
pacientes con neumonía por virus sars-cov-2 en el hospital de  
especialidades Dr. Belisario Domínguez”**

**Autor: Edia Zenteno Alvarado**

**Especialización en Medicina Interna**



GOBIERNO DE LA  
CIUDAD DE MÉXICO



**Dímero D y punto de corte poblacional como predictor de mortalidad en  
pacientes con neumonía por virus sars-cov-2 en el hospital de  
especialidades Dr. Belisario Domínguez”**

**Vo. Bo.**

**Dra. Gabriela Olguín Contreras**

Profesor titular del curso de especialización en Medicina Interna

**Vo. Bo**

**Dra. Lilia Elena Monroy Ramírez de Arellano**

Directora de Formación, Actualización Médica e Investigación.

Secretaria de Salud de la Ciudad de México.



GOBIERNO DE LA  
CIUDAD DE MÉXICO



**Vo. Bo.**

**Dr. Salvador Hernández Sandoval**

Adscrito a Cardiología del Hospital de Especialidades Dr. Belisario Domínguez

Director de Tesis



<b>INDICE</b>		<b>PÁGINA</b>
	Resumen.....	1
I.	Introducción .....	2
II.	Marco teórico .....	3
III.	Planteamiento del problema .....	10
IV.	Justificación.....	12
V.	Hipótesis .....	12
VI.	Objetivos .....	13
VII.	Objetivos específicos.....	13
VIII.	Metodología .....	14
	8.1 tipo de estudio .....	14
	8.2 Población de estudio .....	14
	8.3 Muestra (cálculo de muestra) .....	15
	8.4 Variables .....	18
	8.6 Mediciones e Instrumentos de medición .....	18
	8.7 Análisis estadístico de los datos.....	19
IX.	Implicaciones éticas.....	20
X.	Resultados .....	22
XI.	Discusión .....	36
XII.	Conclusiones .....	38
XIII.	Bibliografía .....	39
XIV.	<b>índice de tablas</b> .....	41
XV.	<b>Anexos</b> .....	42

## RESUMEN

- Introducción

Con la aparición de la infección por el virus SARS-Cov2 y la posterior declaración de la pandemia, la cantidad de ingresos hospitalarios se ha visto rebasada en los hospitales y unidades de cuidados intensivos, el estudio del dímero D y la relación con la mortalidad es un recurso económico y su determinación puede priorizar la atención.

- Objetivo General

Determinar la asociación entre el dímero D y el riesgo de mortalidad en pacientes con neumonía por el virus SARS-Cov2.

- Hipótesis

Niveles de dímero D elevado al ingreso se asocian a un riesgo de mortalidad mayor en los pacientes con neumonía por el virus SARS-Cov2

- Metodología

Cohorte Histórica. Estudio observacional y analítico en el Hospital de Especialidades Dr. Belisario Domínguez (Hospital de referencia COVID-19) de Marzo del 2020 a Agosto del 2020 con diagnóstico de Infección por SARS-Cov2 mediante tomografía y prueba PCR

- Resultados y Conclusiones

El Dímero si se asocia a mortalidad asociado a Neumonía por Sars Cov-2, con un valor para la población mexicana con sensibilidad de 500 mg/dl. Sin embargo, el valor que más se asocian a mortalidad fue 2000 mg/dl con incremento en los días de estancia hospitalaria y peores desenlaces clínicos, como necesidad de intubación oro traqueal con un HR 2.82 y una especificidad de 90.91%.

La población más afectada fueron los varones de mediana edad en asociación con Hipertensión arterial sistémica, Diabetes Mellitus tipo 2 aunado a Tabaquismo y Alcoholismo.

## I. INTRODUCCIÓN

Con la aparición de la infección por el virus SARS-Cov2 y la posterior declaración de la pandemia, la cantidad de ingresos hospitalarios se ha visto rebasada en los hospitales y unidades de cuidados intensivos, viéndose colapsados los sistemas de salud a nivel nacional y mundial. Del total de pacientes infectados, el 15 al 20% presentara formas severas, con complicaciones que van desde la afección pulmonar grave que requiere apoyo mecánico, hasta el daño multiórganico presentando con ello una elevada tasa de mortalidad.

Desde la presentación de los primeros casos se reconocen las alteraciones de la coagulación en esta entidad, relacionando la mortalidad en enfermedad grave de manera frecuente con coagulopatías y valores elevados de dímero D [1].[2].

Se reconoce en la infección por el virus SARS-CoV-2, complicaciones pro trombóticas acompañadas de elevación importante del dímero D, incluso en pacientes con pocas o nulas comorbilidades o sin requerimiento de manejo avanzado de la vía aérea por lo que se pretende investigar el dímero D como predictor de mortalidad en pacientes con infección por SARS-CoV-2 mediante la comparación de comorbilidades asociadas tales como Diabetes Mellitus tipo 1 y tipo 2, Hipertensión Arterial Sistémica, Obesidad, Sobrepeso, tabaquismo y alcoholismo incluyendo laboratorios que valoran la función renal y estados inflamatorios.

El estudio del dímero D y la relación con la mortalidad es un recurso asequible en nuestro entorno además de ser económico, su determinación ante ciertos escenarios, puede priorizar la atención en el triage y decidir manejos invasivos o entrada a UCI cambiando completamente su pronóstico desde el primer contacto, se pretende también valorara el ajuste por edad del dímero D en pacientes mayores a 50 años y estudiar si predice mortalidad con mayor exactitud.

## II. MARCO TEORICO Y ANTECEDENTES

### Antecedente histórico enfermedad por COVID-19

A principios de diciembre de 2019 se reporta el primer caso de una neumonía no identificada en la ciudad Wuhan capital de Hubei en China, con una presentación clínica de apariencia viral. El 12 de diciembre de 2019, la Comisión Municipal de Salud de Wuhan, público un reporte de 27 casos con una neumonía viral, de los cuales 7 pacientes se encontraban en condiciones críticas [3]. El cerco epidemiológico ligó estos casos con el mercado mayorista de comida marina de Huanan en la ciudad de Wuhan.

El 7 de Enero del 2020 en el Centro Chino para el Control y Prevención de enfermedades se aísla el agente causal mediante análisis secuencial de muestras de tracto respiratorio bajo de pacientes infectados, obteniendo como resultado un nuevo coronavirus, al que de manera primigenia se nombró 2019-nCoV y posteriormente fue conocido como virus del síndrome respiratorio agudo severo tipo-2 o SARS-CoV-2, por su similitud con el virus SARS-CoV descubierto en 20 [4];[5] ;[6]. En Febrero del 2020 la Organización Mundial de la Salud (OMS) designa a esta nueva entidad como COVID-19 (Coronavirus Disease 2019). De manera rápida y progresiva, la enfermedad se esparció a países vecinos a China avanzando por Asia, Medio Oriente y Europa. El 11 de Marzo del 2020, el COVID-19 es declarado como pandemia por la OMS. Para el 30 abril del 2020 el COVID-19 había infectado a 3.090.445 personas de todo el mundo y causado la muerte de 217.769 pacientes, a solo cuatro meses del primer caso reportado [6].

El primer caso en el continente Americano, se reporta en América del norte el 21 de enero de 2020 en Estados Unidos, mientras que en América del sur fue el 26 de febrero en Brasil con caso reportado en São Paulo [3].

En México el primer caso de COVID-19 se detectó en la Ciudad de México el 27 de febrero de 2020. Este paciente índice de nacionalidad mexicana contaba con el antecedente de haber viajado a Italia, presentado síntomas leves. El 28 de febrero del 2020 comenzó la fase 1 (casos importados del extranjero sin casos de contagio local) habiéndose confirmado

dos casos más ese día, ambos con antecedente de viaje reciente al extranjero. El 18 de marzo la Secretaría de Salud confirmó la primera muerte por COVID-19 en México, ese día se reportaron 118 casos confirmados. La Fase 2 en México inicio el 24 de marzo del 2020 al registrarse casos de contagio local. El 30 de marzo, se decretó emergencia de salud nacional y el 21 de abril del 2020 se dio por iniciada la fase 3 por evidencia de brotes activos y propagación de más de mil casos.

Para el 20 de Enero del 2021, la OMS reporta 94.963.847 casos confirmados y 2.050.857 muertes a nivel mundial. Con 42.184.253 casos confirmados en el continente Americano, para esta misma fecha en México se reportan 1.688.944 casos confirmados y 1.8884.272 de casos estimados así como 144,371 defunciones acumulados con una cifra estimada de 163,481 pacientes.

Esto denota el impacto mundial que aun continua teniendo la infección por SARS-Cov2 a un año del primer caso reportado.

### **Enfermedad COVID-19 y virus SARS-CoV-2**

Los coronavirus, son un grupo de virus que afectan a múltiples animales y típicamente causan enfermedad respiratoria moderada en los humanos [7].

Los coronavirus pertenecen a la familia Coronaviridae, que a su vez se subdividen en cuatro géneros: Alpha-coronavirus, Beta-coronavirus, Gamma-coronavirus y Delta-coronavirus. Su estructura es esférica irregular, con un diámetro aproximado a 125 nm y un genoma constituido por ARN de cadena sencilla, con una polaridad positiva. Esta familia posee una cápside simétrica helicoidal, constituida por la proteína de núcleo cápside, la cual se encarga de la unión al genoma viral, participando en la replicación del material genético en la célula y también del empaquetamiento del mismo en las partículas virales. Dentro de su envoltura de características lipídicas, cuenta con tres proteínas, denominadas E (envoltura), M (membrana) y S (del inglés, spike, que significa espícula), la cual le da a este virus apariencia de corona [8].

El virus del síndrome respiratorio agudo severo tipo-2 (SARS-CoV-2) se ubica taxonómicamente en la familia Coronaviridae, género Betacoronavirus. Se sabe del virus SARS-CoV2, que a diferencia de otros beta coronavirus, posee una hendidura que incrementa su patogenicidad y aumenta su virulencia[7].

Típicamente tienen como hospedero a las aves y mamíferos como los dromedarios, perros, gatos, murciélagos entre otros. Los coronavirus de importancia médica solo pertenecen a la familia Alphacoronavirus y Betacoronavirus y su origen parece ser zoonótico.

La mayoría de coronavirus patógenos para los humanos, se asocian a síntomas de leves a moderados, con dos notables excepciones: el virus del síndrome respiratorio agudo severo (SARS-CoV) y el Síndrome Respiratorio del Medio Este (MERS-CoV) El virus SARS-CoV es betacoronavirus que surgió en Guangdong, China, en Noviembre del 2002 con 8000 pacientes infectados y 774 muertes del 2002-2003, mientras que el virus MERS-CoV se identificó en 2012 en Arabia Saudita con 2494 casos confirmados y 858 defunciones desde septiembre del 2012.

Los Betacoronavirus zoonóticos están filogenéticamente relacionados con coronavirus de murciélagos; para el SARS-CoV fue la civeta, un animal silvestre del grupo de los vivérridos y para el MERS-CoV fue el dromedario [9], para el SARS-CoV2 pudo haber existido un intermediario o pasar de manera directa del murciélago al humano.

### **Infección por Covid -19 y Estados pro coagulantes**

La infección por COVID 19, es una enfermedad con importante involucro en el sistema hematopoyético y desde su caracterización inicial, se ha evidenciado el incremento de factores pro coagulante tales como aumento del dímero D y prolongación del tiempo de protrombina.

Diversos estudios han demostrado predisposición a eventos tromboticos tanto venosos como arteriales con aumento en el riesgo de desarrollar trombosis venosa profunda y tromboembolia pulmonar en un 25%. El riesgo protrombótico viene dado por múltiples factores y estados con inflamación excesiva, sumándose la tormenta de citocinas,

inmovilización, hipoxia secundaria a daño pulmonar y coagulación extravascular diseminada lo que resulta en trombosis venosa profunda.

Dentro de las características que dan génesis a los estados protrombóticos en la infección por COVID-19, se encuentra que el virus SARS-CoV-2 muestra afinidad por la enzima convertidor de angiotensina tipo 2 (ECA2), la cual está ampliamente expresada en neumocitos tipo 2, capilares, corazón, hígado, riñón, células endoteliales, células madres hematopoyéticas y progenitoras. En condiciones patológicas como la hipoxia, la ECA2 estimula la movilización de las células progenitoras de la médula ósea hacia áreas con daño vascular

Otras teorías implican afinidad del SARS-Cov2 hacia los eritrocitos, mediante CD147, receptor ya identificado para Plasmodium Falciparum, y Neisseria Meningitis. El CD147 ha sido identificado como marcador de células madres indiferenciadas [1].

En la unidad de cuidados intensivos los factores que se han encontrado francamente elevados en pacientes con COVID 19 son la Interleucina 6, interleucina 1 $\beta$ , TNF- $\alpha$  y el factor de estimulación de colonias de granulocitos (G-CSF). SARS-CoV-2 ha demostrado lesión en vasos sanguíneos tanto in vivo como in vitro, con el consecuente daño endotelial [5] y los efectos pro coagulantes que esto conlleva.

A partir de múltiples estudios, ahora está claro que 10–43% de los pacientes con COVID-19, en especial quienes se encuentran en estado crítico, poseen estados son hipercoagulables; el número exacto no está del todo claro. Los estudios difirieron con las variaciones en la gravedad de la presentación de la enfermedad entre los pacientes.

### **Tiempos de coagulación**

Por lo general, los pacientes con coagulopatía relacionada con COVID-19 presentan estudios de coagulación normales (tiempo de tromboplastina parcial activado, tiempo de protrombina/relación normalizada internacional [aPTT, PT/INR]), pero pueden tener un aPTT elevado que refleja un anticuerpo anticardiolipina/anticoagulante similar al lupus (90% en una serie en pacientes con un aPTT elevado). A diferencia de lo que ocurre en presencia de coagulación intravascular diseminada (DIC, disseminated intravascular coagulation), los

pacientes con COVID-19 hipercoagulables a menudo tienen recuentos de plaquetas normales o ligeramente altos y fibrinógeno alto. Dichos pacientes son hipercoagulables a pesar del elevado aPTT y deben ser anticoagulados según el estándar de atención.

### **Trombocitopenia**

Con lo que respecta a la alteración plaquetaria, la trombocitopenia no ha mostrado diferencia entre pacientes con infección por COVID-19 con enfermedad moderada a severa, presentándose como trombocitopenia leve en un 18.8% [2] en comparación a los casos de síndrome de distrés respiratorio donde su incidencia es de más del 50%. La trombocitopenia en valores por debajo de los 150, se ha relacionado con factores de mal pronóstico [10], mientras que valores por debajo de 100 han tenido relación con mortalidad [5].

### **Coagulación intravascular diseminada y Fibrinógeno**

Estudios prospectivos en China, han reportado incidencia de la Coagulación intravascular diseminada o CID, relacionándosele con enfermedad severa y pobre pronóstico. Tang y colaboradores en su estudio retrospectivo de 183 pacientes encontraron que 71,4% de los pacientes no sobrevivientes, presentaron los criterios de coagulación intravascular diseminada de la sociedad internacional de trombosis y hemostasia (mayor a 5 puntos) en comparación del 0.6% de los sobrevivientes[2]. Sin embargo otros estudios denotan incidencias más bajas, Fogarty y colaboradores refieren CID no evidente independientemente del valor de dímero-D. Son los estudios con limitaciones metodológicas los que muestran mayor incidencia de CID [5].

Los estudios arrojan pese a la elevación del dímero-D y alteración del tiempo de protrombina, discreta disminución plaquetaria y niveles de fibrinógeno elevado diferente a lo observado en la CID por Sepsis. Ranucci y colaboradores identificaron patrones diferentes entre la coagulopatía protrombótica y la CID en sepsis (10). Se estipula por lo tanto que ante cuadros de infección severa por COVID-19, la CID pudiera representar una patología pro coagulante diferente.

## **Dímero D**

### **Definición**

La trombina es una enzima proteolítica que actúa sobre el fibrinógeno eliminando 4 de sus péptidos, con la subsecuente formación de un monómero de fibrina, este monómero, tiene la capacidad de polimerizarse con más fibras de fibrina mediante enlaces covalentes débiles para la formación de fibrina y la formación del coagulo. Cuando la trombina se activa esta escinde el fibrinógeno en fibrina. La fibrina luego es polimerizada y reticulada con el Factor XIII. Cuando dicho coagulo de fibrina es generado en cualquier desorden, micro vascular o macrovascular, el sistema fibrinolítico es activado y la plasmina escinde la fibrina reticulada en piezas más pequeñas que son los dímeros D. Por lo tanto, el dímero D refleja la producción de fibrina reticulada y también se ve afectado por la función hepática; los dímeros D son eliminados por un hígado intacto, pero aumentan en presencia de disfunción hepática. Pueden producirse elevaciones falsamente positivas de dímero-D con la edad avanzada, en enfermedad inflamatoria crónica, neoplasias malignas, embarazo entre otras.

Contando estos factores y retomando la variabilidad del dímero- D según la longevidad, Righini y colaboradores en su artículo original, ajustan el dímero- D para la edad con la fórmula: Edad del paciente x 10 en pacientes mayores de 50 años; esto debido a que se encontró 60% de test positivos para pacientes con Tromboembolia pulmonar y solo el 5% en pacientes mayores de 80 años. El ajuste por edad incremento la proporción de pacientes con resultados negativos y dentro de sus resultados resaltan de 766 pacientes de 75 años de los cuales 673 tenían baja probabilidad para Embolismo pulmonar, de 43 pacientes excluidos usando el valor de corte de 500 mg de Dímero D fueron excluidos 200 ajustando el valor de dímero D para la edad sin presentar posteriormente falsos negativos.

### **Relación dímero-D y COVID-19**

Ha sido consistentemente asociado con elevación de la mortalidad, presentando valores por arriba de 1000 ng/dl como un factor de riesgo independiente de mortalidad

intrahospitalaria [2];[5];[11]. Relacionando valores de dímero D por arriba del punto de corte (500 ng/ml) así como alteración de los tiempos de coagulación, en pacientes no sobrevivientes. Los estudios reflejan un incremento dinámico del dímero D de hasta 3 o 4 veces más , además de asociación con severidad de la enfermedad, demostrando incremento del mismo según la enfermedad progresa[4].

En los primeros estudios de caracterización de la enfermedad, se reporta elevación del dímero-D; Huang y colaboradores reportaron en su estudio de 41 pacientes con diagnóstico de COVID-19 elevación de dímero-D importante en los pacientes de la unidad de cuidados intensivos (32.5%) presentando una media de 2.4 mg/dl en contraposición a los pacientes sin enfermedad severa [11]. Wang y colaboradores en su ensayo clínico con 1099 pacientes, reportaron 173 pacientes con enfermedad severa, de los cuales a 109 pacientes se tomaron con muestras de dímero D, reportando valores mayores a 500 en el 59.6% de los pacientes graves[12]. Tang y colaboradores estudiaron a 183 pacientes, encontrando dímero D elevado en el 11.5% de los pacientes finados [13]. El valor de dímero-D puede variar del 36 al 43% en pacientes con diagnóstico con COVID-19, relacionándose francamente con valores elevados ante severidad de la enfermedad[10] y encontrándose relación directa con la infección por COVID 19 contrastando con la baja incidencia con otras enfermedades virales como Ébola, Zica y Chikungunya.

Esta establecido que los adultos mayores y aquellos con comorbilidades tienden a tener mayor Dímero-D y son más proclives a morir por infección por COVID-19 Estudios que específicamente han analizado la alteración de patrones de coagulación identificaron la elevación marcada de Dímero-D como uno de los predictores de mortalidad. Huang y colaboradores demostraron que los niveles de Dímero-D al ingreso eran mayores en pacientes que necesitaban soporte de manejo crítico nivel de (Dímero-D 2400 ng/mL) que aquellos pacientes que no lo requirieron (Dímero-D 300-800).

### **Relación de eventos trombóticos y Dímero D elevado en pacientes con Infección por SARS-Cov2**

La hipercoagulabilidad en la infección por SARS-Cov2 causa trombosis tanto arteriales como venosas. Casi desde el comienzo de la epidemia, se sabe que un dímero D elevado

en pacientes con COVID-19 es un marcador de malos resultados, ya que este dímero es un marcador de trombosis en curso. Las complicaciones trombóticas observadas en COVID-19 incluyen trombosis venosa profunda, embolia pulmonar (accidente cerebrovascular, síndrome coronario agudo / infarto del miocardio, isquemia de extremidades e isquemia gastrointestinal. También hay informes de coágulos en las válvulas cardíacas.

El aumento de factores pro coagulante se ve reflejado en el aumento de eventos protrombóticos [14]. Se han reportado en un estudio post mortem trombosis venosa profunda en 7 de 12 pacientes (58%) y embolia pulmonar como causa de muerte (33%) [15]. Helms y colaboradores encontraron eventos protrombóticos en el 42.6% de una muestra de 150 pacientes, presentando Embolismo pulmonar en (16.7%) presentando elevación de dímero-D en más del 95% de los pacientes [16].

### **III. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

La infección por el virus SARS-CoV-2 es un padecimiento altamente prevalente a nivel mundial que conlleva una elevada carga de morbilidad y mortalidad, afectando incluso a pacientes jóvenes sin factores de riesgo o comorbilidades establecidas, siendo ellos pertenecientes a la población económicamente más activa de la sociedad.

La reciente emergencia sanitaria y el desconocimiento de la infección por virus SARS-CoV-2, ha impedido la utilización de tratamientos tanto profilácticos como terapéuticos altamente eficaces, lo que ha contribuido a la elevada mortalidad de los pacientes, dejando la mayor parte de la responsabilidad terapéutica en los pacientes críticamente enfermos, a la conducción adecuada de los cuidados intensivos y el buen manejo de los soportes de asistencia vital.

Para la evaluación del paciente crítico se utilizan las escalas clásicas para sepsis, tales como SOFA, o bien la escala APACHE para el paciente potencialmente crítico, sin embargo, estas escalas detectan al paciente con falla orgánica y no prevén la detección del paciente potencialmente complicable.

Nuevos marcadores se han descubierto para detectar al paciente con desarrollo de desenlaces poco favorables, entre ellos la toma de dímero D, con fuerte asociación para mortalidad; sin embargo, numerosas revisiones sistemáticas así como estudios de cohorte utilizan valores de dímero D diferentes [11](que van desde los 1000 mg/dl hasta los 1500 mg/dl) o un margen de elevación referido como 10 veces menor o mayor para su valor basal [2], estudios nacionales expresan su parámetros de dímero D en valores intercuantiles, sin designar un verdadero punto de corte[17].

En nuestro hospital e incluso en México, no se ha determinado el punto de corte exacto de valores de dímero D y su asociación con un mayor riesgo de mortalidad.

## **PREGUNTA DE INVESTIGACION**

¿Cuál es la relación del dímero D y la mortalidad en pacientes con neumonía por SARS-Cov2 en el Hospital de Especialidades Dr. Belisario Domínguez?

#### **IV. JUSTIFICACIÓN**

Con el advenimiento de la pandemia por el virus SARS-Cov2, el Hospital de Especialidades Dr. Belisario Domínguez, es uno de los hospitales que se reconvirtió para dar atención únicamente a pacientes afectados por esta enfermedad.

Los pacientes con infección Por SARS-Cov2 que ameritan internamiento en esta unidad hospitalaria, a menudo se encuentran en un estadio clínico avanzado de la enfermedad. Este tipo de pacientes presenta múltiples complicaciones lo que le confiere un mayor riesgo de morbilidad y mortalidad.

Se reconoce desde inicios de la enfermedad complicaciones protromboticas acompañadas de elevación importante del dímero D, incluso en pacientes con pocas o nulas comorbilidades o sin requerimiento de manejo avanzado de la vía aérea y se ha demostrado que su presencia es un factor independiente de mortalidad.

La utilización de los valores de dímero D como marcador, podría detectar de manera sencilla, oportuna y costo-efectiva a aquellos pacientes con mayor probabilidad de presentar desenlaces clínicos adversos, incluyendo el riesgo de mortalidad.

De lo anterior se desprende la importancia de buscar alternativas de triage en pacientes que ya diagnosticados pudieran cursar con evolución clínica tórpida para realizar acciones terapéuticas tempranas evitando complicaciones que aumenten su mortalidad.

#### **V. HIPOTESIS**

H0: Niveles de dímero D elevado al ingreso no se asocia a un riesgo de mortalidad mayor en los pacientes con neumonía por el virus SARS-Cov2

H1: Niveles de dímero D elevado al ingreso se asocian a un riesgo de mortalidad mayor en los pacientes con neumonía por el virus SARS-Cov2

## **VI. OBJETIVOS:**

### **Objetivo General**

Determinar la asociación entre el dímero D y el riesgo de mortalidad en pacientes con neumonía por el virus SARS-Cov2.

## **VII. Objetivos Específicos**

Identificar el punto de corte de dímero D para riesgo de mortalidad específico en nuestra población en pacientes con neumonía por el virus SARS-Cov2.

### **Objetivos Secundarios**

- Identificar la relación del dímero D y mortalidad sobre la variable tiempo.
- Determinar la asociación entre el riesgo de mortalidad y el índice de masa corporal, Hipertensión arterial Sistémica y Diabetes Mellitus tipo 2
- Determinar la asociación entre el riesgo de mortalidad y el valor sérico de creatinina, velocidad de sedimentación globular, Proteína c reactiva y Pro calcitonina.
- Determinar la asociación entre el riesgo de mortalidad y factores de riesgo como tabaquismo, alcoholismo e hiperuricemia.

## **VIII METODOLOGIA**

### **8.1 Tipo de Estudio**

Área de Investigación: Clínica

Diseño del estudio: Cohorte Histórica. Estudio observacional y analítico.

Lugar: Hospital de Especialidades Dr. Belisario Domínguez (Hospital de referencia COVID-19) perteneciente a la red de hospitales de la Secretaría de salud de la Ciudad de México, en los servicios de Urgencias Médicas, Medicina Interna, Cirugía General, Ginecología y Terapia Intensiva.

### **8.2 Población de Estudio**

Tipo de Universo: Infinito

Pacientes que ingresaron al Hospital de Especialidades Dr. Belisario Domínguez de Marzo del 2020 a Agosto del 2020 con diagnóstico de Infección por SARS-Cov2 mediante tomografía y prueba PCR

#### **Criterios de Selección**

1. Cohorte de exposición: Pacientes con dímero D >500 mg/d
2. Cohorte de no exposición: Pacientes con dímero D <500 mg/dl

#### **Criterios de Inclusión**

- Edad igual o mayor a 18 años cumplidos
- Diagnóstico de Infección por SARS-Cov2 por Tomografía
- Registro de peso y talla en expediente electrónico

- Pacientes con Dímero D al ingreso
- Pacientes con toma de Dímero D durante su estancia hospitalaria
- Pacientes con toma de Creatinina , Glucosa, PCR, Pro calcitonina, VSG

### **Criterios de Exclusión**

- Pacientes embarazadas o puérperas
- Pacientes ingresados que solicitaron alta voluntaria
- Pacientes trasladados a otra unidad hospitalaria

### **Criterios de Eliminación**

- Ninguno

## **8.3 Muestra y calculo**

### **Cálculo del tamaño de la muestra**

Se realizara el cálculo de la muestra para la obtención de un número de sujetos necesarios según la estimación de un Riesgo Relativo igual o mayor a 2. De manera que para una proporción esperada: nivel de confianza (error tipo I o alfa) 0.95. Potencia 80% (error tipo II o beta) con un porcentaje en expuestos y en no expuestos determinado según el estudio piloto (Anexo I).

El punto de corte de la variable independiente se estableció según el resultado del estudio piloto, obteniendo un valor de 500 mg/dl para el dímero D y definiendo a los sujetos como expuestos a aquellos con un valor mayor a 500 mg/dl de dímero D y no expuestos a aquellos con valor de dímero D menor a de 500 mg/dl.

Los sujetos del estudio piloto fueron divididos según el umbral para determinar su riesgo de exposición, obteniendo un riesgo de 68.9% para los sujetos expuestos y un riesgo de 31.03% para los sujetos no expuestos.

Variable	Tipo	Definición	Escala De Medición	Calificación
Dímero D	Cuantitativa	Producto de degradación de la fibrina ante la disolución de un coagulo	Ordinal	< 500 mg/dl no expuestos y > 500 mg/dl para expuestos
Mortalidad/ Muerte	Cualitativa	Paciente declarado muerto con toma de electrocardiograma con trazo lineal sin pulso y sin signos vitales.	Nominal Dicotómica	Si/no
Sexo	Cualitativa	Condición del paciente que lo define como femenino o masculino	Nominal Dicotómica	Femenino/ Masculino
Edad	Cualitativa	Tiempo cronológico de vida cumplido por el paciente	Nominal	Años
Edad	Cualitativa	Tiempo cronológico de vida cumplido por el paciente	Nominal	Años
DM tipo 1	Cualitativa	Trastorno metabólico con insuficiencia absoluta de insulina. Se precisa insulina exógena para el control de la glucemia.	Nominal Dicotómica	Si/No
DM tipo 2	Cualitativa	Trastorno metabólico con insuficiencia parcial de insulina así como estados de resistencia a la misma	Nominal Dicotómica	Si/No
Hipertensi n Arterial Sistémica	Cualitativa	Elevación sostenida de las cifras de presión arterial por arriba de los niveles considerados como normales.	Nominal Dicotómica	Si/no
Creatinina	Cuantitativa	Producto final del metabolismo de la creatina que se encuentra en el tejido muscular y en la sangre de los vertebrados	Continua	mg/dl

VSG	Cuantitativa	velocidad con la que se sedimentan los glóbulos rojos o eritrocitos de la sangre, provenientes de una muestra de sangre periférica (tratada con solución de citrato o con EDTA) en un periodo determinado de tiempo, habitualmente una hora	Continua	mm/h
Pro calcitonina	Cuantitativa	péptido de 116 aminoácidos sintetizado a partir del gen CALC-I, mediador secundario en el síndrome de respuesta inflamatoria sistémica	Continua	mg/dl
Días de estancia hospitalaria	Cuantitativa	Número de días que el paciente se mantuvo hospitalizado para el manejo de su padecimiento	Continua	Número de días
Ventilación mecánica	Dependiente Cualitativa	Procedimiento de respiración artificial ocupado para suplir total o parcialmente la función ventilatoria	Nominal Dicotómica	Si / No
Glucosa	Dependiente Cuantitativa	Producto del metabolismo de carbohidratos detectado en sangre	Ordinal	Miligramos por decilitro

Mediante el cálculo muestral para estudios de Cohorte a través del programa OPEN EPI se obtienen con corrección de Fleiss un tamaño de muestra mínima de 46 sujetos expuestos y 46 no expuestos necesaria para la realización de este estudio.

<b>Tamaño muestral: transversal, de cohorte, y ensayo clínico</b>			
Nivel de significación de dos lados(1-alpha)			95
Potencia (1-beta,% probabilidad de detección)			80
Razón de tamaño de la muestra, Expuesto/No Expuesto			1
Porcentaje de No Expuestos positivos			31
Porcentaje de Expuestos positivos			62
Odds Ratio:			3.6
Razón de riesgo/prevalencia			2
Diferencia riesgo/prevalencia			31
	<b>Kelsey</b>	<b>Fleiss</b>	<b>Fleiss con CC</b>
Tamaño de la muestra - Expuestos	41	40	46
Tamaño de la muestra- No expuestos	41	40	46
Tamaño total de la muestra	82	80	92
<b>Referencias</b>			
Kelsey y otros, Métodos en Epidemiología Observacional 2da Edición, Tabla 12-15			
Fleiss, Métodos Estadísticos para Relaciones y Proporciones, fórmulas 3.18&, 3.19			
CC= corrección de continuidad			
Los resultados se redondean por el entero más cercano			
Imprima desde el menú del navegador o seleccione copiar y pegar a otros programas.			
Resultados de OpenEpi, versión 3, la calculadora de código abiertoSSCohort			
Imprimir desde el navegador con ctrl-P			
o seleccione el texto a copiar y pegar en otro programa			

## 8.4 Variables

### Recolección de Datos

Se obtendrán de la base de datos Sistema de Administración Médica e Información Hospitalaria (SAMIH). Los datos obtenidos son correspondientes al expediente electrónico de acuerdo a las notas médicas y los resultados de laboratorio de cada caso en una ficha de recolección de datos (Anexo II).

## **8.5 Mediciones e Instrumentos de medición**

Los datos obtenidos de la recolección de datos serán capturados en una base electrónica en el programa Microsoft Excel y posteriormente se creará una base de datos a través del programa SPSS para el análisis estadístico, elaboración de tablas y gráficos.

## **8.6 Análisis Estadístico**

### **Estadística descriptiva.**

Para variables cualitativas se calcularon medidas de tendencia central (media y mediana) y medidas de variabilidad (desviación estándar y rango)

Para variables cualitativas se midieron frecuencias y proporciones.

### **Estadística analítica:**

El análisis estadístico descriptivo se expresó a través de porcentajes, media  $\pm$  desviación estándar y mediana (mínimo -máximo), de acuerdo a la forma de distribución de los datos obtenidos.

La comparación de las variables cualitativas se expresó a través de la prueba Ji cuadrada. Realizando comparación de variables cuantitativas de acuerdo con contraste de normalidad, ya sea con t de Student o U de Mann Whitney.

Se realizó curva ROC para determinar el umbral óptimo de dímero D que predice mortalidad, mediante el índice de Youden.

En una tabla de contingencia se determinará, de acuerdo con el umbral previo, el RR que relacione el riesgo en expuestos y no expuestos para la variable dependiente muerte, con intervalos de confianza del 95%.

Con el mismo umbral se realizará análisis de supervivencia con curvas de Kaplan Meier para calcular mediana de supervivencia y HR. Las curvas se compararán con prueba Log Rank.

Se considerará p estadísticamente significativa  $< 0.05$ .

Para el análisis de los datos se utilizará el programa SPSS 22 (Statistical Package for the Social Sciences).

## **IX. IMPLICACIONES ETICAS**

Se trata de un estudio de riesgo mínimo, en donde se garantizará el respeto a los participantes en la investigación con una relación riesgo-beneficio favorable.

### **Procedimientos de protección de datos personales**

Mediante la revisión del expediente clínico SAMIH se obtendrán los datos provenientes de la historia clínica, se analizarán y recabarán los resultados de las pruebas de laboratorio medidas a partir de muestras sanguíneas.

Se solicitará al Subdirector del Hospital de Especialidades Dr. Belisario Domínguez autorización escrita y firmada en el documento que como encabezado compone "Solicitud de exención de consentimiento informado" (Anexo III) donde se asienta y especifica el tipo de estudio e información a recabar y en donde el investigador se compromete a limitar el uso de datos personales a las finalidades del estudio aquí señalado, utilizando sólo los datos personales que resulten necesarios, adecuados y relevantes para la investigación, no divulgando los datos de los sujetos de estudio con terceros no autorizados en el proyecto. La confidencialidad de la información se garantiza no integrando el nombre de los participantes con la asignando de un código numérico para preservación de su anonimato.

## **Responsabilidades del investigador y difusión de información**

### **Asignación del Riesgo: Sin riesgo**

Derivada de la no interacción clínica del investigador. No existe intervención o modificación relacionada con variables fisiológicas, psicológicas o sociales. Existe confidencialidad de los datos personales.

### **Normatividad**

#### **Este estudio se registrá por:**

El reglamento de la ley general de salud en materia de investigación para la salud, la Norma oficial mexicana NOM-004-SSA3-2012, Del expediente clínico, los lineamientos para las Buenas Prácticas clínicas (Conferencia Internacional sobre la Amortización 1996), el informe Belmont “Principios éticos y pautas para la protección de los seres humanos en la investigación” (Abril 1979), así como la Declaración de Helsinki (Asociación Médica Mundial 2008).

### **Medidas de Bioseguridad**

Esta investigación es un estudio retrospectivo que implica revisión de expedientes clínicos, no se requieren medidas de bioseguridad para los sujetos de estudio o para el investigador.

La investigación se llevará a cabo cuando se obtenga la aprobación del proyecto por parte del Comité de ética en Investigación y del Comité de Investigación de esta unidad así como del representante legal de esta institución.

## X. RESULTADOS

### Características al ingreso a la cohorte de los pacientes evaluados

La cohorte fue conformada por 191 pacientes con infección por SARS-CoV-2 en los cuales se identificaron las siguientes características generales:

**Tabla 1. Comparación de las características al ingreso a la cohorte, entre los pacientes expuestos con Dímero D mayor de 500 mg/dl y no expuestos con Dímero D menor de 500 mg/dl.**

	Expuestos Dímero D < 500 N =44 Mediana / Rango	No expuestos Dímero D>500 N =147 Mediana / Rango
Edad (años)	45 (26-86)	55 (21-87)
Sexo femenino	26	45
Sexo masculino	18	102
Días de estancia hospitalaria	7.5 (1-50)	8 (1-65)
Manejo avanzado de la vía aérea	11	79
Glucemia	106 (63-267)	139 (43-603)
Creatinina	0.79 (0.48-3.55)	0.9 (0.3-13.6)
PCR	8.78 (0.08-33.8)	22.3 (0-53.2)
VSG	13.5 (0.7-60)	19 (1-70)
Procalcitonina	0 (0-10)	0.5 (0-10)

PCR *Proteína c reactiva*, VSG *Velocidad de sedimentación globular*

A referir de la Tabla 1, La mediana de edad para los pacientes expuestos fue de 45 años con un rango de los 26 a los 86 años, siendo la mediana para expuestos de 55 años con un rango de edad de entre los 21 y los 87 años de edad. Por sexo la distribución para no expuestos fue de 26 mujeres equivalente al 59.09% y 18 hombres

con un equivalente de 40.91%. Para la población de expuestos existieron 45 mujeres y 102 hombres con un porcentaje de 30.61% y 69.39% respectivamente.

En lo que corresponde a los días de estancia hospitalaria, la mediana para el grupo de expuestos fue de 7.5 días con un rango de entre 1 a 50 días. En el grupo de no expuestos la mediana fue de 8 días con un rango de días que se extiende hasta 65 días.

En lo que corresponde al manejo avanzado de la vía aérea, 11 pacientes del grupo 1 requirieron apoyo mecánico para la ventilación (25%) lo que contrasta importantemente con 79 pacientes con apoyo mecánico para el grupo de expuestos con un porcentaje del 53.74.

El valor de glucemia reportado al ingreso para el grupo de expuestos y no expuestos, también presenta diferencias significativas, con una mediana de glucosa central de 106 mg/dl para el grupo de no expuestos con un rango de 63 a 267 mg/dl mientras que en el grupo de expuestos la mediana es de 139 mg/dl con un rango que se extiende desde valores de hipoglucemia de 43 mg/dl hasta valores tan elevados como 603 mg/dl.

Los valores de creatinina para el grupo de no expuestos no excedió los 3.55 mg/dl, con una mediana de 0.79 mg/dl. Para el grupo de expuestos los valores máximos se encuentran altos una vez más, con una mediana de 0.9 mg/dl y un rango que va desde los 0.3 mg/dl hasta los 13.6 mg/dl.

Así mismo se recabaron al ingreso los valores de reactantes de fase aguda tales como Proteína C Reactiva, Velocidad de Sedimentación Globular. Para el grupo de no expuestos la mediana para PCR y VSG se encontró en 8.78 y 13.5. En el grupo de expuestos los valores presentados fueron de 22.3 y 19 respectivamente.

El último valor recolectado fue la procalcitonina al ingreso, reportando valores similares para ambos grupos, con un rango de 0 a 10 para no expuestos y expuestos.

## Comorbilidades asociadas a Infección por SARS-CoV-2

Se consideraron las comorbilidades ya conocidas al momento del diagnóstico y se dividieron entre los pacientes con Dímero D mayor y menor a 500 mg/dl.

**Tabla 2. Comparación de comorbilidades entre los pacientes expuestos entre los pacientes expuestos con Dímero D mayor de 500 mg/dl y no expuestos con**

Comorbilidad	Pacientes no expuestos Dímero D menor de 500		Pacientes expuestos Dímero D mayor de 500	
	No. De pacientes N=44	P	No. De pacientes N=147	P
Hipertensión arterial	12	0.273	66	0.449
Diabetes tipo 1	1	0.023	3	0.020
Diabetes tipo 2	9	0.205	48	0.327
Cardiopatía	2	0.045	5	0.034
Enfermedad Cerebrovascular	0	0.00	2	0.014
Asma	2	0.045	3	0.020
EPOC	1	0.023	1	0.007
Enfermedad renal crónica	0	0	8	0.054
Insuficiencia hepática	3	0.068	2	0.014
Alcoholismo	4	0.091	17	0.116
Tabaquismo	2	0.045	14	0.095
Artritis reumatoide	12	0.273	3	0.020
Hipotiroidismo	1	0.023	0	0.000

**Dímero D menor de 500 mg/dl.**

*EPOC , Enfermedad pulmonar obstructiva crónica*

La prevalencia de las comorbilidades identificadas se presenta en la tabla 2, la comorbilidad más frecuente fue hipertensión arterial sistémica para el grupo no expuesto

con 27.27% a la par de Artritis Reumatoide con el mismo porcentaje, seguidas de Diabetes Mellitus tipo 2 con 20.45%. En el grupo de expuestos la comorbilidad más común fue Hipertensión Arterial Sistémica con un porcentaje de 44.9%, seguida de Diabetes Mellitus tipo 2 con 72.73% , seguidas de alcoholismo y tabaquismo sobre enfermedades como Enfermedad Renal Crónica, con un porcentaje de 11.5% y 9.52%.

### Características de la distribución de Dímero D

**Tabla 3. Valores de Dímero D según grupo de exposición**

	<b>Pacientes no expuestos</b>	<b>Pacientes expuestos</b>
	<b>Dímero D &lt; 500</b>	<b>Dímero D &gt;500</b>
	<b>n=44</b>	<b>n=147</b>
<b>Media</b>	237	2123
<b>Mediana</b>	207	1780
<b>Desviación Estándar</b>	132	1455
<b>Mínimo</b>	99	500
<b>Máximo</b>	498	5000

Los valores obtenidos de dímero D para el grupo de expuestos y no expuestos fueron significativamente diferentes (tabla 3). Para el grupo de no expuestos la media y mediana de dímero D fue de 237 y 207, a diferencia del grupo de expuestos con valores de media y mediana de 2123 y 1780 con valores entre 8 y 10 veces más elevados en comparación con el grupo no expuesto. El número de pacientes por grupo es también significativamente más alto en el grupo de expuestos, con una relación cercana al 1 a 3.

**Tabla 4. Tabla de contingencia**

Dímero igual o mayor a 500	Muerte		Total
	0	1	
0	33	10	43
1	57	91	148
Total	90	101	191

En la Tabla 4 de contingencia en donde se ubica el desenlace final como muerte encontramos 91 pacientes con dicho desenlace en el grupo de expuestos siendo 57 pacientes de este grupo, quienes no tuvieron el desenlace estudiado.

Para el grupo de no expuestos 10 tuvieron el desenlace de estudio contrastando con 33 que no lo tuvieron.

**Tabla 5. Test  $\chi^2$** 

	Valor	df	p
$\chi^2$	19.5	1	< .001
Corrección Continua $\chi^2$	18.0	1	< .001
Test de Fisher			< .001
N	191		

En La Tabla 5, con el Test  $\chi^2$  en correlación con el test de Fisher se encuentra una p estadísticamente significativa.

**Tabla 6. Medidas comparativas**

	Valor	Intervalo de confianza 95%	
		Mínimo	Máximo
Odds ratio	5.27	2.41	11.5
Riesgo Relativo	1.99 <sup>a</sup>	1.53	2.59

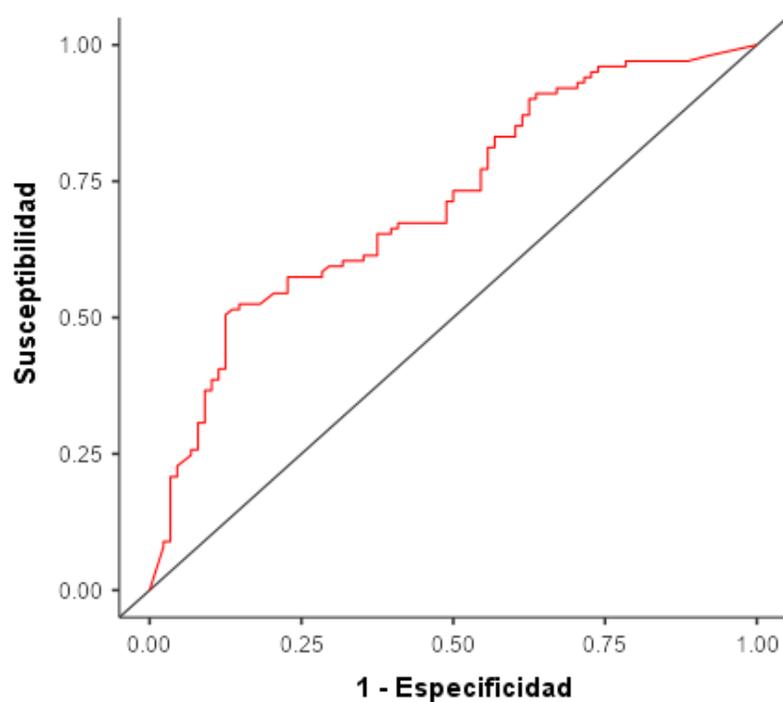
El Odds ratio y el Riesgo Relativo se obtienen con significancia estadística de 5.27 y 1.99 respectivamente con un intervalo de confianza del 95%.

**Tabla 7. Curva ROC**

<b>Especificidad</b>	<b>Sensibilidad</b>	<b>AUC</b>
P	0.574	0.714

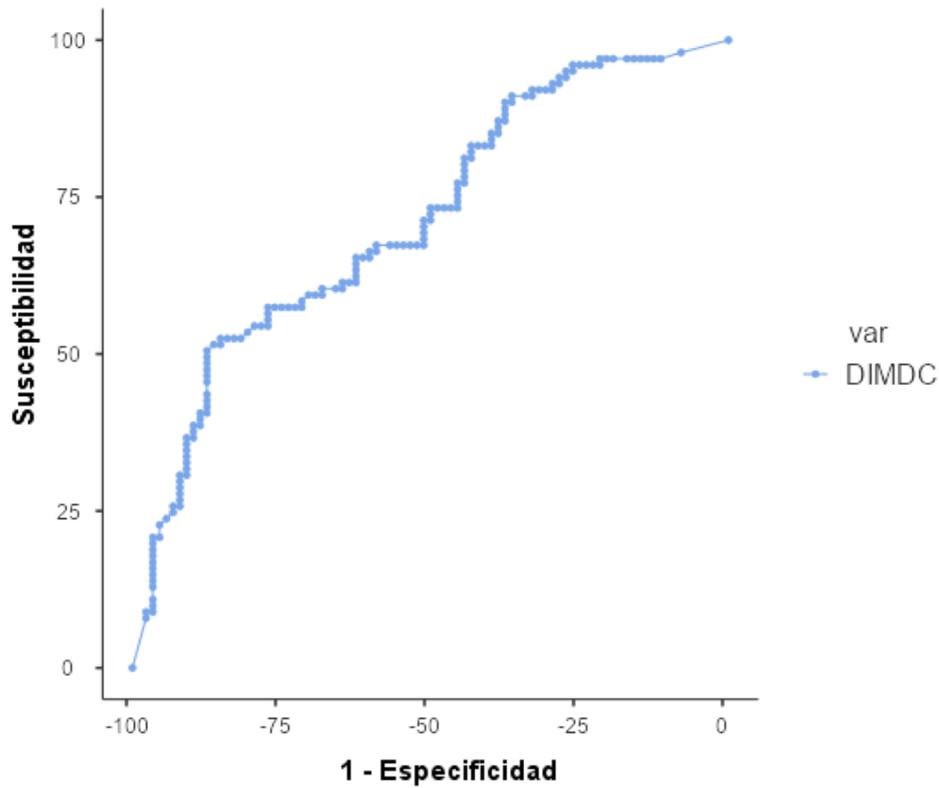
*El punto de corte es 0.5*

**Grafica 1. Curva ROC. Umbral óptimo de Dímero D como predictor de mortalidad.**



Para el modelo de curva ROC, el Dímero D mayor de 500 mg/dl se asoció con un mayor riesgo de mortalidad, mientras que un valor menor de 500 mg/dl se asoció con mayor índice de supervivencia. Se estableció un punto de corte con la curva ROC, para tener el mejor valor asociado a este desenlace.

**Grafica 2. Curva ROC combinada. Umbral óptimo de Dímero D como predictor de mortalidad.**



**Tabla 8. Curva ROC combinada**

Punto de corte	Sensibilidad (%)	Especificidad (%)	PPV (%)	NPV (%)	Índice de Youden	AUC	Metric Score
500	52.48%	85.23%	80.3%	60.98 %	0.377	0.714	1.38

Valor dímero d: 500 mg/dl

Sensibilidad: 0.52

Especificidad: 0.85

IC 95% 0.769-0.923

Índice de Youden de 0.37

**Tabla 9. Desglose curva ROC, Dímero D contra mortalidad.**

Punto de corte	Sensibilidad (%)	Especificidad (%)	PPV (%)	NPV (%)	Índice de Youden	AUC	Metric Score
99	100%	0%	53.44%	NaN%	0.0000	0.714	1.00
100	98.02%	7.95%	55%	77.78%	0.0597	0.714	1.06
109	97.03%	11.36%	55.68%	76.92%	0.0839	0.714	1.08
112	97.03%	12.5%	56%	78.57%	0.0953	0.714	1.10
159	97.03%	13.64%	56.32%	80%	0.1067	0.714	1.11
160	97.03%	14.77%	56.65%	81.25%	0.1180	0.714	1.12
161	97.03%	15.91%	56.98%	82.35%	0.1294	0.714	1.13
163	97.03%	17.05%	57.31%	83.33%	0.1408	0.714	1.14
181	97.03%	19.32%	57.99%	85%	0.1635	0.714	1.16
196	97.03%	20.45%	58.33%	85.71%	0.1748	0.714	1.17
218	97.03%	21.59%	58.68%	86.36%	0.1862	0.714	1.19
221	96.04%	21.59%	58.43%	82.61%	0.1763	0.714	1.18
245	96.04%	22.73%	58.79%	83.33%	0.1877	0.714	1.19
249	96.04%	23.86%	59.15%	84%	0.1990	0.714	1.20
278	96.04%	25%	59.51%	84.62%	0.2104	0.714	1.21
280	96.04%	26.14%	59.88%	85.19%	0.2218	0.714	1.22
287	95.05%	26.14%	59.63%	82.14%	0.2119	0.714	1.21
323	95.05%	27.27%	60%	82.76%	0.2232	0.714	1.22
330	94.06%	27.27%	59.75%	80%	0.2133	0.714	1.21
331	94.06%	28.41%	60.13%	80.65%	0.2247	0.714	1.22
356	93.07%	28.41%	59.87%	78.12%	0.2148	0.714	1.21
368	93.07%	29.55%	60.26%	78.79%	0.2261	0.714	1.23
386	92.08%	29.55%	60%	76.47%	0.2162	0.714	1.22
406	92.08%	30.68%	60.39%	77.14%	0.2276	0.714	1.23
417	92.08%	31.82%	60.78%	77.78%	0.2390	0.714	1.24
421	92.08%	32.95%	61.18%	78.38%	0.2503	0.714	1.25
435	91.09%	32.95%	60.93%	76.32%	0.2404	0.714	1.24
448	91.09%	34.09%	61.33%	76.92%	0.2518	0.714	1.25
<b>473</b>	<b>91.09%</b>	<b>36.36%</b>	<b>62.16%</b>	<b>78.05%</b>	<b>0.2745</b>	<b>0.714</b>	<b>1.27</b>

498	90.1%	36.36%	61.9%	76.19%	0.2646	0.714	1.26
500	90.1%	37.5%	62.33%	76.74%	0.2760	0.714	1.28
507	89.11%	37.5%	62.07%	75%	0.2661	0.714	1.27
518	88.12%	37.5%	61.81%	73.33%	0.2562	0.714	1.26
543	87.13%	37.5%	61.54%	71.74%	0.2463	0.714	1.25
549	87.13%	38.64%	61.97%	72.34%	0.2577	0.714	1.26
553	86.14%	38.64%	61.7%	70.83%	0.2477	0.714	1.25
554	85.15%	38.64%	61.43%	69.39%	0.2378	0.714	1.24
562	85.15%	39.77%	61.87%	70%	0.2492	0.714	1.25
573	84.16%	39.77%	61.59%	68.63%	0.2393	0.714	1.24
575	83.17%	39.77%	61.31%	67.31%	0.2294	0.714	1.23
582	83.17%	40.91%	61.76%	67.92%	0.2408	0.714	1.24
585	83.17%	42.05%	62.22%	68.52%	0.2521	0.714	1.25
602	83.17%	43.18%	62.69%	69.09%	0.2635	0.714	1.26
604	82.18%	43.18%	62.41%	67.86%	0.2536	0.714	1.25
623	81.19%	43.18%	62.12%	66.67%	0.2437	0.714	1.24
624	81.19%	44.32%	62.6%	67.24%	0.2551	0.714	1.26
626	80.2%	44.32%	62.31%	66.1%	0.2452	0.714	1.25
637	79.21%	44.32%	62.02%	65%	0.2353	0.714	1.24
653	78.22%	44.32%	61.72%	63.93%	0.2254	0.714	1.23
667	77.23%	44.32%	61.42%	62.9%	0.2155	0.714	1.22
684	77.23%	45.45%	61.9%	63.49%	0.2268	0.714	1.23
706	76.24%	45.45%	61.6%	62.5%	0.2169	0.714	1.22
711	75.25%	45.45%	61.29%	61.54%	0.2070	0.714	1.21
718	74.26%	45.45%	60.98%	60.61%	0.1971	0.714	1.20
719	73.27%	45.45%	60.66%	59.7%	0.1872	0.714	1.19
724	73.27%	46.59%	61.16%	60.29%	0.1986	0.714	1.20
731	73.27%	47.73%	61.67%	60.87%	0.2099	0.714	1.21
733	73.27%	48.86%	62.18%	61.43%	0.2213	0.714	1.22
761	73.27%	50%	62.71%	61.97%	0.2327	0.714	1.23
770	72.28%	50%	62.39%	61.11%	0.2228	0.714	1.22
775	71.29%	50%	62.07%	60.27%	0.2129	0.714	1.21
782	71.29%	51.14%	62.61%	60.81%	0.2242	0.714	1.22
783	70.3%	51.14%	62.28%	60%	0.2143	0.714	1.21
795	69.31%	51.14%	61.95%	59.21%	0.2044	0.714	1.20
811	68.32%	51.14%	61.61%	58.44%	0.1945	0.714	1.19
817	67.33%	51.14%	61.26%	57.69%	0.1846	0.714	1.18

821	67.33%	52.27%	61.82%	58.23%	0.1960	0.714	1.20
832	67.33%	53.41%	62.39%	58.75%	0.2074	0.714	1.21
871	67.33%	54.55%	62.96%	59.26%	0.2187	0.714	1.22
887	67.33%	55.68%	63.55%	59.76%	0.2301	0.714	1.23
890	67.33%	56.82%	64.15%	60.24%	0.2414	0.714	1.24
893	67.33%	59.09%	65.38%	61.18%	0.2642	0.714	1.26
895	66.34%	59.09%	65.05%	60.47%	0.2543	0.714	1.25
912	66.34%	60.23%	65.69%	60.92%	0.2656	0.714	1.27
920	65.35%	60.23%	65.35%	60.23%	0.2557	0.714	1.26
938	65.35%	61.36%	66%	60.67%	0.2671	0.714	1.27
943	65.35%	62.5%	66.67%	61.11%	0.2785	0.714	1.28
947	64.36%	62.5%	66.33%	60.44%	0.2686	0.714	1.27
951	63.37%	62.5%	65.98%	59.78%	0.2587	0.714	1.26
954	62.38%	62.5%	65.62%	59.14%	0.2488	0.714	1.25
955	61.39%	62.5%	65.26%	58.51%	0.2389	0.714	1.24
962	61.39%	63.64%	65.96%	58.95%	0.2502	0.714	1.25
1000	61.39%	64.77%	66.67%	59.38%	0.2616	0.714	1.26
1050	60.4%	64.77%	66.3%	58.76%	0.2517	0.714	1.25
1090	60.4%	65.91%	67.03%	59.18%	0.2631	0.714	1.26
1130	60.4%	68.18%	68.54%	60%	0.2858	0.714	1.29
1140	59.41%	68.18%	68.18%	59.41%	0.2759	0.714	1.28
1150	59.41%	69.32%	68.97%	59.8%	0.2872	0.714	1.29
1160	59.41%	70.45%	69.77%	60.19%	0.2986	0.714	1.30
1170	58.42%	71.59%	70.24%	60%	0.3001	0.714	1.30
1180	57.43%	71.59%	69.88%	59.43%	0.2902	0.714	1.29
1250	57.43%	72.73%	70.73%	59.81%	0.3015	0.714	1.30
1400	57.43%	73.86%	71.6%	60.19%	0.3129	0.714	1.31
1460	57.43%	75%	72.5%	60.55%	0.3243	0.714	1.32
1540	57.43%	76.14%	73.42%	60.91%	0.3356	0.714	1.34
1560	57.43%	77.27%	74.36%	61.26%	0.3470	0.714	1.35
1640	56.44%	77.27%	74.03%	60.71%	0.3371	0.714	1.34
1650	55.45%	77.27%	73.68%	60.18%	0.3272	0.714	1.33
1660	54.46%	77.27%	73.33%	59.65%	0.3173	0.714	1.32
1780	54.46%	78.41%	74.32%	60%	0.3286	0.714	1.33
1800	54.46%	79.55%	75.34%	60.34%	0.3400	0.714	1.34
1890	53.47%	80.68%	76.06%	60.17%	0.3415	0.714	1.34
1900	52.48%	81.82%	76.81%	60%	0.3429	0.714	1.34

1960	52.48%	82.95%	77.94%	60.33%	0.3543	0.714	1.35
1970	52.48%	84.09%	79.1%	60.66%	0.3657	0.714	1.37
1990	52.48%	85.23%	80.3%	60.98%	0.3770	0.714	1.38
2130	51.49%	85.23%	80%	60.48%	0.3671	0.714	1.37
2220	51.49%	86.36%	81.25%	60.8%	0.3785	0.714	1.38
2270	50.5%	87.5%	82.26%	60.63%	0.3800	0.714	1.38
2280	49.5%	87.5%	81.97%	60.16%	0.3700	0.714	1.37
2290	48.51%	87.5%	81.67%	59.69%	0.3601	0.714	1.36
2340	47.52%	87.5%	81.36%	59.23%	0.3502	0.714	1.35
2380	46.53%	87.5%	81.03%	58.78%	0.3403	0.714	1.34
2450	45.54%	87.5%	80.7%	58.33%	0.3304	0.714	1.33
2520	43.56%	87.5%	80%	57.46%	0.3106	0.714	1.31
2522	42.57%	87.5%	79.63%	57.04%	0.3007	0.714	1.30
2550	41.58%	87.5%	79.25%	56.62%	0.2908	0.714	1.29
2570	40.59%	87.5%	78.85%	56.2%	0.2809	0.714	1.28
2590	40.59%	88.64%	80.39%	56.52%	0.2923	0.714	1.29
2720	39.6%	88.64%	80%	56.12%	0.2824	0.714	1.28
2780	38.61%	88.64%	79.59%	55.71%	0.2725	0.714	1.27
2850	38.61%	89.77%	81.25%	56.03%	0.2839	0.714	1.28
2860	37.62%	89.77%	80.85%	55.63%	0.2740	0.714	1.27
2880	36.63%	89.77%	80.43%	55.24%	0.2641	0.714	1.26
2930	36.63%	90.91%	82.22%	55.56%	0.2754	0.714	1.28
2940	35.64%	90.91%	81.82%	55.17%	0.2655	0.714	1.27
2950	34.65%	90.91%	81.4%	54.79%	0.2556	0.714	1.26
2971	33.66%	90.91%	80.95%	54.42%	0.2457	0.714	1.25
2980	32.67%	90.91%	80.49%	54.05%	0.2358	0.714	1.24
3221	31.68%	90.91%	80%	53.69%	0.2259	0.714	1.23
3240	30.69%	90.91%	79.49%	53.33%	0.2160	0.714	1.22
3330	30.69%	92.05%	81.58%	53.64%	0.2274	0.714	1.23
3350	29.7%	92.05%	81.08%	53.29%	0.2175	0.714	1.22
3370	28.71%	92.05%	80.56%	52.94%	0.2076	0.714	1.21
3380	27.72%	92.05%	80%	52.6%	0.1977	0.714	1.20
3400	26.73%	92.05%	79.41%	52.26%	0.1878	0.714	1.19
3490	25.74%	92.05%	78.79%	51.92%	0.1779	0.714	1.18
3550	25.74%	93.18%	81.25%	52.23%	0.1892	0.714	1.19
3580	24.75%	93.18%	80.65%	51.9%	0.1793	0.714	1.18
3620	23.76%	94.32%	82.76%	51.88%	0.1808	0.714	1.18

3650	22.77%	95.45%	85.19%	51.85%	0.1823	0.714	1.18
3670	20.79%	95.45%	84%	51.22%	0.1625	0.714	1.16
3680	20.79%	96.59%	87.5%	51.52%	0.1738	0.714	1.17
3850	19.8%	96.59%	86.96%	51.2%	0.1639	0.714	1.16
3880	18.81%	96.59%	86.36%	50.9%	0.1540	0.714	1.15
4030	17.82%	96.59%	85.71%	50.6%	0.1441	0.714	1.14
4100	16.83%	96.59%	85%	50.3%	0.1342	0.714	1.13
4170	15.84%	96.59%	84.21%	50%	0.1243	0.714	1.12
4410	14.85%	96.59%	83.33%	49.71%	0.1144	0.714	1.11
4500	13.86%	96.59%	82.35%	49.42%	0.1045	0.714	1.10
4550	12.87%	96.59%	81.25%	49.13%	0.0946	0.714	1.09
4630	10.89%	96.59%	78.57%	48.57%	0.0748	0.714	1.07
4720	9.9%	96.59%	76.92%	48.3%	0.0649	0.714	1.06
4740	8.91%	96.59%	75%	48.02%	0.0550	0.714	1.06
4760	8.91%	97.73%	81.82%	48.31%	0.0664	0.714	1.07
5000	7.92%	97.73%	80%	48.04%	0.0565	0.714	1.06

La Tabla 9 muestra los valores de la cohorte en la curva ROC para mortalidad, la mejor sensibilidad y especificidad conjunta se obtiene a partir de valores entre 473 y 500 mg/dl. La sensibilidad más alta que se obtienen con valores de 100 mg/dl, se encuentra cerca de estos parámetros, los cuales reportan sensibilidad de entre 91 y 90%. La especificidad por arriba del 90% se obtiene con valores a partir de 2930 mg/dl.

**Tabla 10. Análisis de Supervivencia**

Nivel de Dímero D	Eventos	Events	rmean	se_rmean	Media	Intervalo de Confianza 95%	
						Mínimo	máximo
DD2130=0	124.0	49	28.3	2.49	26.00	15.00	51.0
DD2130=1	65.0	52	11.5	1.23	8.00	6.00	14.0

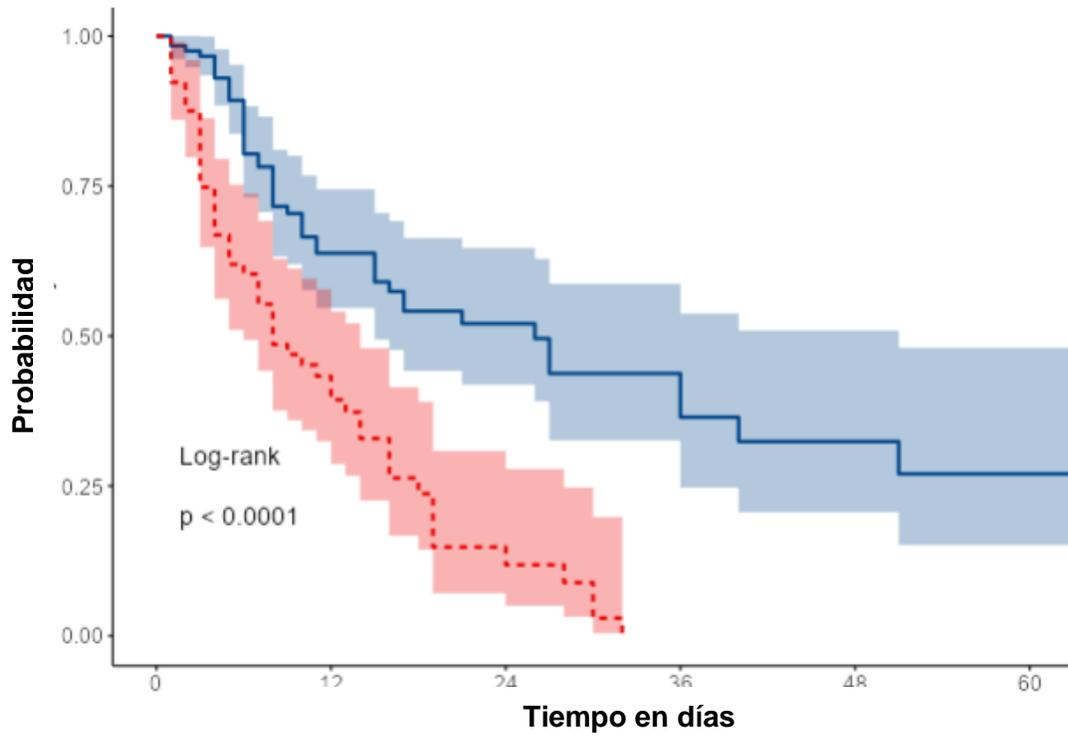
**Tabla 11. Regresión de Cox. Dímero D 2130**

Cox Table- DD2130

		Todos	HR (Univariable)
DD2130	0	124 (100.0)	-
	1	65 (100.0)	2.86 (1.91-4.28, p<0.001)

En la tabla 8 y 9 encontramos el análisis univariable de los valores ajustados con tiempo según la regresión de Cox con un valor de 2130 mg/dl , Hazar Radio 2.82 y p con significancia estadística.

**Grafica 3. Análisis de Supervivencia**



## XI. DISCUSION

Este estudio se llevó a cabo en pacientes de una cohorte con Neumonía por el virus SARS-CoV-2, con un seguimiento retrospectivo, caracterizado por obtención de datos a partir del Sistema de Administración Médica e Información Hospitalaria (SAMIH) por un sólo investigador. En dicha cohorte, se recabaron los datos descritos de acuerdo a los criterios de inclusión para el periodo de tiempo determinado, para la evaluación prospectiva de múltiples desenlaces clínicos, de laboratorio y desenlaces reportados por el paciente, mediante la ficha de recolección de datos (Anexo 2). A su ingreso a la cohorte y de manera característica, los pacientes tuvieron diagnóstico confirmado por el SARS-CoV-2, en su mayoría fueron hombres quienes presentaron los valores de Dímero D más alto y la mayor mortalidad, con una media de edad de 55 años. Durante el análisis prospectivo, en el grupo de mayor incidencia, la patología más reportada fue Diabetes Mellitus tipo 2 en asociación a factores de riesgo como tabaquismo y alcoholismo, de lo que deduce la clara incidencia del síndrome metabólico en el desenlace de mortalidad, nuestra población de pacientes está constituida fundamentalmente por mestizos mexicanos, en quienes se ha descrito comorbilidades metabólicas particulares en su frecuencia y presentación. No se encontró para nuestra cohorte asociación con elevación de la creatinina o hiperuricemia, los cuales había formado parte de los objetivos secundarios.

En la literatura existen estudios que han evaluado en diferentes poblaciones con neumonía por SARS-CoV-2 las alteraciones en los valores de Dímero D; sin embargo, no existe un estudio con población mexicana que establezca un punto de corte. El punto de corte encontrado en nuestro estudio piloto fue de 500 mg/dl con lo que se dividió a los pacientes en expuesto y no expuesto, con el objetivo de valorar mortalidad como desenlace. El resultado de tomar este valor en la cohorte arrojó una sensibilidad de 90.1% y una especificidad del 37.5%. La especificidad cercana al 80% se alcanzó con 1890 mg/dl de Dímero D con una especificidad de 80.68% y con valores de 2930 mg/dl se obtienen especificidad de 90.91%. De acuerdo a la elevación del Dímero D, encontramos peores desenlaces, aumento en los días de estancia hospitalaria así como necesidad de intubación oro traqueal. Ajustando nuestros resultados en las curvas de Kaplan Meyer, se encontró la relación de mortalidad y tiempo para un valor determinado de Dímero d, con un punto de

corte mayor a 2000 mg/dl, lo que se asoció a mayor mortalidad, el análisis univariable de los valores ajustados con tiempo según la regresión de Cox arrojó un valor de 2130 mg/dl y un Hazard Ratio asociado a riesgo de 2.82 con una p con significancia estadística. Los valores con especificidad más elevada ajustada a tiempo son similares, por lo que podemos elegir 2000 mg/dl como el punto con mayor especificidad y un HR asociado a riesgo con significancia estadística.

Nuestro estudio tiene limitaciones que a continuación mencionamos, En primer lugar, únicamente estamos presentando los datos de un número limitado de pacientes (191 pacientes), con lo cual los datos deben de ser interpretados con cautela, por otra parte, existe un sesgo de participación de los pacientes, debido a que no todos los pacientes en el tiempo determinado de estudio se incluyeron, esto fue por no contar con el diagnóstico con prueba de laboratorio PCR o tomografía, sabiendo que otros pacientes con el diagnóstico por neumonía por SARS-CoV-2 llegaron a nuestra unidad hospitalaria y no fueron diagnosticados antes del alta o el fallecimiento. También, únicamente analizamos y comparamos aquellas variables con las que contábamos y desconocemos el papel y comportamiento que pudieran tener otras variables no evaluadas (como los niveles de albúmina sérica y citocinas pro inflamatorias). Finalmente, nuestra población de pacientes está constituida fundamentalmente por mestizos mexicanos, en quienes se ha descrito comorbilidades metabólicas particulares en su frecuencia lo puede afectar la distribución de la composición corporal por lo tanto nuestros resultados no deben de generalizarse a la población mundial de pacientes.

## **XII. CONCLUSIONES**

El Dímero si se asocia a mortalidad asociado a Neumonía por Sars Cov-2, con un valor para la población mexicana con sensibilidad de 500 mg/dl. Sin embargo, el valor que más se asocian a mortalidad fue 2000 mg/dl con incremento en los días de estancia hospitalaria y peores desenlaces clínicos, como necesidad de intubación oro traqueal con un HR 2.82 y una especificidad de 90.91%.

La población más afectada fueron los varones de mediana edad en asociación con Hipertensión arterial sistémica, Diabetes Mellitus tipo 2 aunado a Tabaquismo y Alcoholismo.

### XIII. BIBLIOGRAFÍA

- [1] B. Debuc y D. M. Smadja, “Is COVID-19 a New Hematologic Disease?”, *Stem Cell Rev. Reports*, pp. 2–6, 2020, doi: 10.1007/s12015-020-09987-4.
- [2] N. Tang, D. Li, X. Wang, y Z. Sun, “Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia”, *J. Thromb. Haemost.*, vol. 18, núm. 4, pp. 844–847, 2020, doi: 10.1111/jth.14768.
- [3] C. Biscayart, P. Angeleri, S. Lloveras, T. do S. S. Chaves, P. Schlagenhauf, y A. J. Rodríguez-Morales, “The next big threat to global health? 2019 novel coronavirus (2019-nCoV): What advice can we give to travellers? – Interim recommendations January 2020, from the Latin-American society for Travel Medicine (SLAMVI)”, *Travel Med. Infect. Dis.*, vol. 33, núm. February, 2020, doi: 10.1016/j.tmaid.2020.101567.
- [4] D. R. J. Arachchilage y M. Laffan, “Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia”, *J. Thromb. Haemost.*, vol. 18, núm. 5, pp. 1233–1234, 2020, doi: 10.1111/jth.14820.
- [5] K. Ramanathan *et al.*, “the COVID-19 resource centre - inc”, núm. January, pp. 19–21, 2020.
- [6] “Since January 2020 Elsevier has created a COVID-19 resource centre with free information in English and Mandarin on the novel coronavirus COVID- 19 . The COVID-19 resource centre is hosted on Elsevier Connect , the company ’ s public news and information ”, núm. January, 2020.
- [7] B. Hu, H. Guo, P. Zhou, y Z. L. Shi, “Characteristics of SARS-CoV-2 and COVID-19”, *Nat. Rev. Microbiol.*, núm. December, 2020, doi: 10.1038/s41579-020-00459-7.
- [8] A. Akram y N. Mannan, “Molecular Structure, Pathogenesis and Virology of SARS-CoV-2: A Review”, *Bangladesh J. Infect. Dis.*, vol. 7, núm. November 2002, pp. S36–S40, 2020, doi: 10.3329/bjid.v7i0.46799.
- [9] R. Lu *et al.*, “Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding”, *Lancet*, vol. 395, núm. 10224, pp. 565–574, 2020, doi: 10.1016/S0140-6736(20)30251-8.
- [10] G. Lippi y M. Plebani, “Laboratory abnormalities in patients with COVID-2019 infection”, *Clin. Chem. Lab. Med.*, vol. 58, núm. 7, pp. 1131–1134, 2020, doi: 10.1515/cclm-2020-0198.

- [11] C. Huang *et al.*, “Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China”, *Lancet*, vol. 395, núm. 10223, pp. 497–506, 2020, doi: 10.1016/S0140-6736(20)30183-5.
- [12] W. Guan *et al.*, “Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China”, *N. Engl. J. Med.*, vol. 382, núm. 18, pp. 1708–1720, 2020, doi: 10.1056/nejmoa2002032.
- [13] N. Tang, H. Bai, X. Chen, J. Gong, D. Li, y Z. Sun, “Anticoagulant treatment is associated with decreased mortality in severe coronavirus disease 2019 patients with coagulopathy”, *J. Thromb. Haemost.*, vol. 18, núm. 5, pp. 1094–1099, 2020, doi: 10.1111/jth.14817.
- [14] J. Poissy *et al.*, “Pulmonary Embolism in Patients with COVID-19: Awareness of an Increased Prevalence”, *Circulation*, vol. 142, núm. 2, pp. 184–186, 2020, doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.047430.
- [15] D. Wichmann *et al.*, “Autopsy Findings and Venous Thromboembolism in Patients With COVID-19: A Prospective Cohort Study”, *Ann. Intern. Med.*, vol. 173, núm. 4, pp. 268–277, 2020, doi: 10.7326/M20-2003.
- [16] J. Helms *et al.*, “High risk of thrombosis in patients with severe SARS-CoV-2 infection: a multicenter prospective cohort study”, *Intensive Care Med.*, vol. 46, núm. 6, pp. 1089–1098, 2020, doi: 10.1007/s00134-020-06062-x.
- [17] A. Olivás-Martínez *et al.*, “In-hospital mortality from severe COVID-19 in a tertiary care center in Mexico City; causes of death, risk factors and the impact of hospital saturation”, *PLoS One*, vol. 16, núm. 2 February, pp. 1–17, 2021, doi: 10.1371/journal.pone.0245772.

## INDICE DE TABLAS

### INDICE

Tabla 1	Comparación de las características al ingreso a la cohorte.....	22
Tabla 2	Comparación de comorbilidades.....	24
Tabla 3	Valores de Dímero D según grupo de exposición .....	25
Tabla 4	Tabla de contingencia.....	26
Tabla 5	Test $\chi^2$ .....	26
Tabla 6	Medidas comparativas.....	26
Tabla 7	Curva ROC .....	27
Tabla 8	Curva ROC combinada .....	27
Tabla 9	Curva ROC desglose .....	29
Tabla 10	Análisis de Supervivencia.....	34
Tabla 11	Regresión de Cox.....	34

## **ANEXOS**

### **ANEXO 1. Estudio piloto.**

#### **Estudio Piloto**

Dado que se desconoce la prevalencia exacta de la variable independiente en nuestra población, se realiza estudio piloto para establecer el punto de corte con la especificidad más baja y la sensibilidad más alta acorde a nuestra población. De acuerdo al valor obtenido, se dividirá a los sujetos en expuestos y no expuestos, definiendo a través de esta muestra el riesgo de exposición en expuestos y no expuestos.

#### **1. Diseño del Estudio Piloto**

##### **a. Características Metodológicas del estudio**

Área de Investigación: Clínica

Diseño del estudio: Estudio Piloto: Cohorte Histórica. De tipo observacional, analítico y retrospectivo

##### **b. Definición del Universo**

Tipo de Universo: Finito

Se elegirán 30 pacientes que hayan ingresaron al Hospital de Especialidades Dr. Belisario Domínguez de Marzo del 2020 a Agosto del 2020 con diagnóstico de Infección por SARS-Cov2 mediante tomografía y prueba PCR

##### **c. Criterios de Inclusión**

- Edad igual o mayor a 18 años cumplidos
- Diagnóstico de Infección por SARS-Cov2 por Tomografía

- Registro de peso y talla en expediente electrónico
- Pacientes con dímero D al ingreso

Variable	Tipo	Definición	Escala De Medición	Calificación
dímero D	Cuantitativa	Producto de degradación de la fibrina ante la disolución de un coagulo	Continua	mg/dl

- Pacientes con toma de dímero D durante su estancia hospitalaria
- Pacientes con toma de Creatinina , Glucosa, PCR, Pro calcitonina, VSG

#### **d. Criterios de Exclusión**

- Pacientes embarazadas o puérperas
- Pacientes ingresados que solicitaron alta voluntaria
- Pacientes trasladados a otra unidad hospitalaria

#### **e. Criterios de Eliminación**

- Ninguno

#### **f. Diseño de la muestra**

Se elegirán 30 pacientes que hayan ingresaron al Hospital de Especialidades Dr. Belisario Domínguez de Marzo del 2020 a Agosto del 2020 con diagnóstico de Infección por SARS-Cov2 mediante tomografía y prueba PCR.

### **3. Determinación de las variables**

#### **3.2 Recolección de datos**

Mediante la revisión del expediente clínico SAMIH, se buscaron 29 pacientes que cumplirán con los criterios de inclusión ya definidos y se vació la información recolectada de cada caso en una lista de recolección de datos. Los pacientes posteriormente formaran parte de nuestro universo.

### 3.2.2 Procesamiento estadístico y análisis

#### 3.3 Plan de tabulación

Los datos obtenidos de la recolección de datos se capturaron en una base electrónica de Excel y posteriormente se creó una base de datos a través del programa SPSS para el análisis estadístico, elaboración de tablas y gráficos.

#### 3.4 Plan de análisis

**Estadística descriptiva.** Variables cualitativas frecuencias y proporciones. Variables cualitativas media, mediana, desviación estándar y rango.

**Estadística analítica:** Se realizará una curva ROC para determinar el umbral óptimo de dímero D que predice mortalidad, mediante el índice de Youden.

En una tabla de contingencia se determinará, de acuerdo con el umbral previo, el RR que relacione el riesgo en expuestos y no expuestos para la variable dependiente muerte, con intervalos de confianza al 95%.

### 3. Resultados

Se obtuvo una muestra de 29 pacientes de los cuales 10 pacientes fueron egresados (34.48%) y 9 pacientes fallecieron. De la muestra citada se obtienen valores de dímero D

entre 99 mg/dl como valor mínimo y 5000 mg/dl como valor máximo, los cuales fueron tabulados estableciendo dos grupos: Defunción y Mejoría (Tabla 1).

**TABLA 1. DIMERO D \* DEFUNCION**

Positivo si es mayor o igual que <sup>a</sup>	Sensibilidad	1 - Especificidad
162.00	1.000	1.000
172.00	1.000	.947
215.00	1.000	.895
263.50	1.000	.842
297.50	1.000	.789
323.50	1.000	.737
382.50	1.000	.684
466.50	1.000	.632
525.50	1.000	.579
553.50	.889	.579
685.50	.889	.526
844.00	.889	.474
904.50	.889	.421
940.50	.889	.368
1016.50	.778	.368
1125.00	.778	.316
1165.00	.778	.263
1315.00	.667	.263
1620.00	.667	.211
2060.00	.667	.158
2640.00	.556	.158
2960.00	.444	.158
3265.00	.333	.158

3610.00	.222	.158
3675.00	.222	.105
4115.00	.111	.105
4645.00	.000	.105
4870.00	.000	.053
5001.00	.000	.000

a. El menor valor de corte es el valor de contraste observado mínimo menos 1, mientras que el mayor valor de corte es el valor de contraste observado máximo más 1. Todos los demás valores de corte son la media de dos valores de contraste observados ordenados y consecutivos.

De donde se obtiene una Curva ROC con un área bajo la curva de 0.772 (Tabla 2) con un error de tipo alfa del 90% y error de tipo beta de 80%, con un intervalo de confianza del 95% para dímero D, con un límite inferior de 595 mg/dl y un límite superior de 949 mg/dl.

Según se muestra en la curva ROC, la sensibilidad más alta y la especificidad -1 más baja (punto de Youden) se obtiene para un valor de dímero D de 525.5 mg/dl

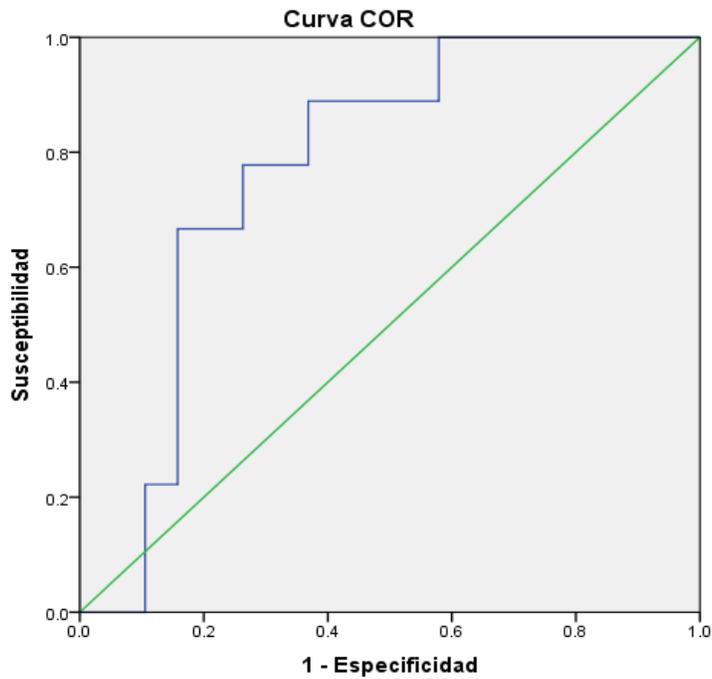
**TABLA 2. ÁREA BAJO LA CURVA**

Variables resultado de contraste: 99.

Área	Error típ. <sup>a</sup>	Sig. asintótica <sup>b</sup>	Intervalo de confianza asintótico al 95%	
			Límite inferior	Límite superior
.772	.090	.022	.595	.949

a. Bajo el supuesto no paramétrico verdadera =0,5

b. Hipótesis nula: área



### GRAFICA I. CURVA ROC

Según el resultado de la curva ROC se establece como umbral de referencia asociado a mortalidad 500 mg/dl de dímero D.

Se divide la muestra según el valor umbral, definiendo a los sujetos como expuestos a aquellos con un valor mayor a 500 mg/dl de dímero D y no expuestos a aquellos con valor de dímero D menor a de 500 mg/dl.

De lo anterior se obtienen 20 pacientes expuestos (68.9%) y 9 no expuestos (31.03%) con estos datos se procede al cálculo de la muestra del estudio de cohorte.

## ANEXO 2. Ficha de recolección de datos

Ficha de recolección de datos			
Nombre:			
Edad:	Sexo: F M	Expediente:	Fecha: / /
Fecha de Nacimiento : / /		Peso: Talla:	IMC:
Embarazo: Si No		Uso de Anticoagulante actualmente: Si No	
Puerperio: Si No		¿Cuál?	
Traslado o alta voluntaria: Si No			
Motivo de ingreso:		Pb neumonía COVID-19: Si No	
Prueba SARS-Cov2 : Si No		Fecha : / /	Resultado: (-) (+)
Tomografía de tórax : Si No		Fecha : / /	Resultado: (-) Corrad:
Fecha de ingreso a urgencias : / /		Servicio de estancia Hospitalaria: ( ) URG ( ) MI ( ) QX ( ) GI ( ) UTI	
Días de estancia en urgencias:		Días de estancia hospitalización:	
Días totales de estancia hospitalaria:			
Manejo avanzado de la vía aérea : Si No		Fecha de IOT: / /	Días de IOT:
Motivo de egreso: ( ) Mejoría ( ) Defunción			
<b>LABORATORIOS AL INGRESO</b>			
Dímero D:		Fecha: / /	
Creatinina:		Fecha: / /	
Glucosa:		Fecha: / /	
PCR:		Fecha: / /	
Pro calcitonina:		Fecha: / /	
VSG:		Fecha: / /	

IOT: Intubación Orotraqueal

## ANEXO III: Solicitud de exención de consentimiento informado



GOBIERNO DE LA  
CIUDAD DE MÉXICO



20 DE ABRIL DEL 2021

### SOLICITUD DE EXENCIÓN DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

Comité de Ética en Investigación

PRESENTE

Por medio de la presente, solicito de la manera más atenta se considere la exención del proceso de consentimiento informado para la realización del protocolo de investigación “Dímero d como predictor de mortalidad en pacientes con infección por el virus SARS-Cov2, del servicio de medicina interna del hospital de especialidades Dr. Belisario Domínguez” con número de registro 510-010-017-21. Considerando que la propuesta de investigación:

1.	La investigación se realizará utilizando la base de datos Sistema de Administración Médica e Información Hospitalaria (SAMIH) del Hospital de Especialidades DR. Belisario Domínguez.
2.	La investigación es sin riesgo
3.	El diseño de estudio es una Cohorte retrospectiva.
4.	El investigador declara el conocimiento y cumplimiento del Reglamento de la Ley Federal de Protección de Datos Personales en Posesión de Particulares.

Atentamente

Dra. Zenteno Alvarado Edia

Investigador principal