



GOBIERNO DE LA
CIUDAD DE MÉXICO



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

SECRETARIA DE SALUD DE LA CIUDAD DE MÉXICO
DIRECCIÓN DE FORMACIÓN, ACTUALIZACIÓN MÉDICA E
INVESTIGACIÓN

CURSO UNIVERSITARIO DE ESPECIALIZACIÓN EN MEDICINA
INTERNA

**PREVALENCIA DE COAGULACIÓN INTRAVASCULAR DISEMINADA EN
PACIENTES CON COVID-19 EN EL SERVICIO DE MEDICINA INTERNA
DEL HOSPITAL DE ESPECIALIDADES DR. BELISARIO DOMÍNGUEZ**

TRABAJO DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA
PRESENTADO POR:
EDWIN ARIEL MORALES MIRANDA

PARA OBTENER EL GRADO DE ESPECIALISTA EN
MEDICINA INTERNA

DIRECTOR DE TESIS
DRA. GABRIELA OLGUÍN CONTRERAS

MARZO 2022- FEBRERO 2023.
CIUDAD DE MÉXICO, 2023



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.

7
1
2



GOBIERNO DE LA
CIUDAD DE MÉXICO



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

SECRETARIA DE SALUD DE LA CIUDAD DE MÉXICO
DIRECCIÓN DE FORMACIÓN, ACTUALIZACIÓN MÉDICA E
INVESTIGACIÓN

CURSO UNIVERSITARIO DE ESPECIALIZACIÓN EN MEDICINA
INTERNA

**PREVALENCIA DE COAGULACIÓN INTRAVASCULAR DISEMINADA EN
PACIENTES CON COVID-19 EN EL SERVICIO DE MEDICINA INTERNA
DEL HOSPITAL DE ESPECIALIDADES DR. BELISARIO DOMÍNGUEZ**

TRABAJO DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA
PRESENTADO POR:
EDWIN ARIEL MORALES MIRANDA

PARA OBTENER EL GRADO DE ESPECIALISTA EN
MEDICINA INTERNA

DIRECTOR DE TESIS
DRA. GABRIELA OLGUÍN CONTRERAS

MARZO 2022- FEBRERO 2023.



GOBIERNO DE LA
CIUDAD DE MÉXICO



**Prevalencia de Coagulación Intravascular Diseminada en pacientes
con COVID-19 en el servicio de Medicina Interna del Hospital de
Especialidades Dr. Belisario Domínguez.**

Autor: Dr. Edwin Ariel Morales Miranda

Vo. Bo.

Dra. Gabriela Olguín Contreras

Profesor Titular del Curso de Especialización en Medicina Interna
Hospital de Especialidades de la Ciudad de México
Dr. Belisario Domínguez

Vo. Bo.

Dra. Lilia Elena Monroy Ramírez de Arellano

Directora de Formación, Actualización Médica e Investigación
Secretaría de Salud de la Ciudad de México



SECRETARÍA DE SALUD DE LA
CIUDAD DE MÉXICO
DIRECCIÓN DE FORMACIÓN,
ACTUALIZACIÓN MÉDICA E
INVESTIGACIÓN



GOBIERNO DE LA
CIUDAD DE MÉXICO



Dra. Gabriela Olguín Contreras
Directora de Tesis
Servicio de Medicina Interna
Hospital de Especialidades de la Ciudad de México
Dr. Belisario Domínguez

AGRADECIMIENTOS.

A Liliana, Ariel, y Edgar, en estricto orden de aparición, por todo el apoyo, amor y enseñanzas desde el primer día, siendo la luz que iluminó mi camino todos los días.

A las familias Morales López y Miranda Chavarría, por haberme guiado y cuidado en todo mi camino.

A Fernanda, por su apoyo y amor incondicional desde el primer día. Un paso más juntos.

Un especial agradecimiento a Coral, Xochipilli y Benjamín, por su maravillosa amistad y compañía en este largo camino.

ÍNDICE	PÁGINA
I) Introducción.....	10
II) Marco Teórico y Antecedentes.....	11
III) Planteamiento del Problema.....	18
IV) Pregunta de investigación.....	18
V) Justificación.....	18
VI) Hipótesis.....	19
VII)Objetivos.....	19
VIII) Metodología.....	19
a. Tipo de estudio y diseño de estudio.....	19
b. Población de estudio.....	20
c. Tamaño de muestra.....	20
d. Variables.....	21
IX) Resultados.....	25
X) Discusión.....	26
XI) Conclusiones.....	27
XII)Bibliografía.....	27
XIII) Tablas.....	29
Tabla 1. Frecuencia de comorbilidades en coagulación intravascular diseminada.....	29
Tabla 2. Prevalencia de coagulación intravascular diseminada.....	29

Tabla 3. Prevalencia de coagulación intravascular diseminada en diabetes tipo e hipertensión arterial sistémica.....	29
Tabla 4. Razón de riesgos de hipertensión arterial sistémica.....	29
Tabla 5. Razón de riesgos de diabetes tipo 2.....	30
XIV) Figuras.....	30
Figura 1. Frecuencia de hipertensión arterial sistémica de la población en estudio.....	30
Figura 2. Frecuencia de diabetes tipo 2 en la población en estudio.....	31
Figura 3. Prevalencia de coagulación intravascular diseminada en hipertensión arterial sistémica.....	32
Figura 4. Prevalencia de coagulación intravascular diseminada en diabetes tipo 2.....	32
Figura 5. Escala ISTH- DIC.....	33
XV) Anexos.....	34
Anexo 1. Tabla de recolección de datos.....	34
Anexo 2. Solicitud de exención de consentimiento informado.....	35
Anexo 3. Abreviaturas.....	36

I. INTRODUCCIÓN

CORONAVIRUS

Los coronavirus son miembros de la subfamilia Coronavirinae en la familia Coronaviridae, y son encargados de infectar únicamente en este subtipo a los mamíferos y en particular al ser humano. Se han dividido en ciertos subgrupos (alfacoronavirus, betacoronavirus) dentro de los cuales hay variación acerca del mamífero al cual infectan, sin embargo, se ha documentado ampliamente que producen usualmente enfermedad respiratoria en los seres humanos, y enfermedad gastrointestinal en el resto de los animales. Los dos virus más patogénicos de esta familia son: el virus del Síndrome Respiratorio de Oriente Medio (MERS-CoV), y el virus del Síndrome Respiratorio Agudo Severo (SARS-CoV), el cual fue descrito por primera vez en China en el año 2003.

Previamente no eran considerados como altamente patogénicos para el ser humano; eran agentes causales de infecciones respiratorias leves en personas sin inmunocompromiso, hasta la aparición del Síndrome Respiratorio Agudo Severo en el año 2002 y su diseminación en el año 2003 en la provincia de Guandong en China. 10 años después de la aparición de esta variante, surgió una nueva llamada Síndrome Respiratorio de Oriente Medio (MERS- CoV).

A finales de 2019 se reportó la aparición de una nueva enfermedad respiratorias de etiología desconocida, en la ciudad de Wuhan, en la provincia de Hubei en China, la cual repentinamente se extendió por todo el país rápidamente, y posteriormente a otros países del mundo, aumentando el número de casos de manera exponencial, en una cantidad aun mayor que en el 2003 con la epidemia de SARS. A este nuevo virus se le denomina SARS COV-2 y fue el causante de una nueva enfermedad conocida como COVID-19, que posteriormente se transformó en una emergencia sanitaria mundial.

EPIDEMIOLOGÍA

El 30 de enero de 2020 la Organización Mundial de la Salud declaró la nueva enfermedad como una emergencia sanitaria mundial. Para el 11 de febrero de 2020 el Centro de Control de Enfermedades de China ya contaba con 72 314 casos reportados, y el 11 de febrero de 2020 se declaró como pandemia. Posterior a la incursión del virus en China, se observó una rápida diseminación del virus por todo el continente europeo y la costa mediterránea, sobresaliendo los casos de España, Estados Unidos e Italia, con alrededor de 1 400 000 de casos confirmados, y mas de 90 000 muertes para abril de 2020.

El primer caso detectado de la enfermedad detectado en México ocurrió el 27 de febrero de 2020 en el Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias en la Ciudad de México, en una paciente con antecedente de un viaje reciente a la región de Lombardía, Italia, que en aquel momento era el principal lugar de origen de los casos. El primer fallecimiento en nuestro país ocurrió el 18 de marzo de 2020 en la ciudad de México, y el 24 de marzo de 2020 se decretó la fase 2 de emergencia sanitaria. La propagación de la enfermedad abarcó prácticamente todos los estados de la república, con mayor incidencia en los estados del norte del país tales como Sinaloa y Baja California.

Para el 14 de mayo de 2020, de acuerdo a la Secretaría de Salud se contaba ya con 40 186 casos confirmados, mas de 24 000 casos sospechosos, y 9378 casos activos en el país. Así mismo se reportó 4220 casos en número de fallecimientos, con una tasa de mortalidad de 10.4%. Sin embargo, la cantidad total de casos y de fallecimientos se encuentra infraestimada debido a la poca cantidad de pruebas diagnósticas empleadas de forma oportuna en nuestro país.

II. MARCO TEÓRICO Y ANTECEDENTES

COAGULACIÓN INTRAVASCULAR DISEMINADA

DEFINICIÓN

La Coagulación Intravascular Diseminada (CID) se define como un síndrome caracterizado por activación sistémica de la coagulación, que comprende depósito generalizado de fibrina y por tanto, la formación de microtrombos vasculares en toda la circulación. Este fenómeno conduce a una alteración de la perfusión orgánica y finalmente a falla orgánica múltiple. Durante el proceso de coagulación existe un consumo aumentado de factores pro y anticoagulantes, por lo que existirá un déficit de estas proteínas indispensables para el proceso de coagulación; esta es la razón de la gran cantidad de fenómenos tromboembólicos y hemorrágicos en esta enfermedad.

EPIDEMIOLOGÍA

La incidencia y mortalidad de la coagulación intravascular diseminada varia acorde a la región, país, presentación, factores desencadenantes, criterios diagnósticos, lugar de tratamiento y desordenes concomitantes. Con el paso del tiempo la mortalidad secundaria a esta enfermedad ha descendido. Un estudio epidemiológico del Ministerio de Salud de Japón, muestra que la mortalidad secundaria a CID era de 65% en 1992 y ha descendido a 56% en 1998. En el mismo tema en Estados Unidos ha disminuido la mortalidad de 76% en 2004 a 51% en el 2010.

La coagulación intravascular diseminada es una complicación frecuente del Síndrome de Respuesta Inflamatoria Sistémica (SIRS); dicha entidad es secundaria a causas infecciosas (sepsis) y no infecciosas (trauma), por lo que ambas son entidades asociadas a la CID. En el contexto infeccioso la mortalidad por CID y sepsis suele ser de 38.4%. De acuerdo con los criterios diagnósticos empleados la incidencia de CID puede variar desde 45 hasta 17%.

ETIOLOGÍA

Esta entidad nunca ocurre por si sola porque siempre ocurre secundaria a un desorden concomitante, y se asocia a un conjunto de entidades clínicas que implican activación inflamatoria sistémica. Las infecciones de cualquier localización y origen, ya sea bacteriano, viral, parasitario y la consecuente sepsis y choque séptico conllevan la producción aumentada y liberación de citocinas proinflamatorias.

Tumores malignos pueden incrementar la incidencia de CID por el aumento en la expresión de factores tisulares, micropartículas y factores procoagulantes de las células tumorales, y usualmente se presentan en mayor medida eventos trombóticos que hemorrágicos. Otras causas son las de índole obstétrico y de trauma, en el cual se desencadena una activación desmedida del sistema de coagulación, y fibrinólisis acelerada secundaria a la respuesta inflamatoria durante el evento agudo. Sin embargo, esta última causa es polémica y no se ha logrado definir si pertenece al espectro de la coagulación intravascular diseminada, o puede tratarse como una entidad independiente conocida como coagulopatía secundaria a trauma.

FISIOPATOLOGÍA

Las múltiples anormalidades del sistema de coagulación que suceden en el contexto de un paciente con coagulación intravascular diseminada, implican dos vertientes, la hipercoagulación y la hiperfibrinólisis, secundarias a las causas ya explicadas. Si la hiperfibrinólisis es dominante en este contexto, el síntoma primario será la hemorragia. Esta clase de CID es conocida como de predominio de hiperfibrinólisis y es observada mayormente en paciente con malignidades como la leucemia promielocítica aguda, enfermedades obstétricas y aneurismas.

En el lado contrario cuando el factor de hipercoagulación es predominante, ocurre falla orgánica múltiple. Por lo que a esta clase de CID se le denomina de predominio de hipercoagulación y predomina la falla orgánica. Este tipo de CID se observa principalmente en causas infecciosas y predominantemente sepsis. En este subgrupo sucede un aumento del inhibidor tipo 1 del activador del plasminógeno, lo que provoca producción desmedida de citocinas proinflamatorias y lipopolisacáridos en sangre. Además, aumentan los niveles de NETs (trampas extracelulares de neutrófilos), encargadas de liberar DNA a través de enzimas tales como histonas que se encargan de promover la agregación plaquetaria; elastasas, y catepsina G que ayudan a neutralizar y eliminar patógenos en el organismo; sin embargo, en este contexto promueven la formación de trombos mediante la eliminación del inhibidor de la vía del factor tisular.

Cuando los dos vectores antes descritos se complementan y son lo suficientemente fuertes, sucede sangrado masivo, el cual persiste y puede ocasionar muerte si no es tratado a tiempo. Este patrón se denomina de sangrado masivo o de tipo consuntivo y, es observado con frecuencia en casos postquirúrgicos y en aquellos con enfermedades obstétricas previas. Otro patrón frecuente de la enfermedad es aquel en que los dos vectores predominantes son débiles y no presentan manifestaciones clínicas, sin embargo, son observadas alteraciones laboratoriales. Este último patrón se denomina como no sintomático o pre-CID.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

El cuadro clínico presente en esta enfermedad, comprende un espectro amplio, que abarca desde el sangrado masivo hasta la trombosis. El sangrado puede presentarse desde los sitios de punción únicamente, hasta hemorragia masiva, y aunque esta solo es una de las manifestaciones de la CID, también ocurre trombosis microvascular que desencadena en falla orgánica múltiple. La expresión mas representativa de la enfermedad se encuentra en la piel como púrpura fulminante que se presenta como

sangrado subcutáneo y, también implica aparición de trombosis y disminución de aporte sanguíneo.

Es importante mencionar que además de las manifestaciones clínicas antes mencionadas, el resto de ella dependerá en gran medida de la causa desencadenante de la CID y el contexto clínico de cada paciente. Esta es una de las razones por las que el diagnóstico temprano de la enfermedad se retrasa con cierta frecuencia y por lo cual se prefiere emplear ciertas escalas diagnósticas para una detección oportuna de la enfermedad, aunque estas no sean usadas en todos los casos.

ABORDAJE DIAGNÓSTICO

No existe un estudio de laboratorio por si solo que sea capaz de diagnosticar Coagulación Intravascular Diseminada; por lo que es importante realizar un examen físico completo, considerar e individualizar el contexto clínico de cada paciente, generando así una sospecha diagnóstica que se sustentará en los estudios de laboratorio que haya disponibles. Así mismo la CID es un estado dinámico, y por lo tanto los resultados de laboratorio obtenidos pueden verse afectados por la causa desencadenante. De cualquier manera, la presencia de resultados de laboratorio, que sean repetidos y comprobados en un paciente que cuenta con una entidad clínica directamente asociada a la presencia de CID, puede ser usado para realizar el diagnóstico de esta enfermedad, con bastante eficacia en la mayoría de los casos; este concepto ha sido usado para la construcción de ciertas escalas diagnósticas.

Los estudios de laboratorio empleados para el abordaje diagnóstico de CID deben reflejar los cambios en la función hemostática y mantenerse acorde al curso natural del enfermo en estado crítico por cualquiera de sus causas. Los siguientes casos proveen de información importante acerca del consumo de factores de coagulación y su activación además de la formación de productos derivados de la fibrina.

- Plaquetas: una reducción del recuento plaquetario es un signo altamente sensible de CID. La presencia de trombocitopenia menor a $50 \times 10^9 / L$ en aproximadamente el 50% de los casos. Esto tiene una fuerte asociación con la existencia de marcadores de generación de trombina, lo que conlleva consumo plaquetario. Es importante mencionar que una sola determinación no es totalmente válida, ya que pueden existir casos con un recuento normal o normal bajo de plaquetas.

- **Productos de degradación de la fibrina y Dímero D:** La formación de estos productos son un indicador de la actividad fibrinolítica, la cual es detectada mediante inmunoensayo (ELISA) o examen de aglutinación en látex. El dímero D (epítipo relacionado a la degradación de la plasmina) se encuentra elevado en casos de CID. Sin embargo, los productos de degradación de la fibrina, incluyendo el dímero D no deben usarse aislados para el diagnóstico de CID. Además, al no haber un punto de corte bien definido con valor diagnóstico y al ser influenciado en casos de enfermedad hepática y renal, el ensayo de dímero D debe ser interpretado en base al contexto clínico de cada caso. Otro marcador es el monómero de fibrina soluble (SF) con sensibilidad de 90-100% pero pobre especificidad.
- **Tiempos de coagulación:** el TP (tiempo de protrombina) y TTPa (tiempo de tromboplastina parcial activada) se encuentran prolongados hasta en 60% de los casos de CID en algún momento del curso de la enfermedad, debido al consumo de factores de coagulación y síntesis inadecuada de los mismos, debido a afectación hepática, deficiencia de vitamina K, etcétera. Un resultado normal de estos estudios no excluye la activación del sistema de coagulación.
- **Fibrinógeno:** actúa como un reactante de fase aguda, sin embargo, sus niveles pueden permanecer en niveles normales, por un largo periodo de tiempo en caso de no haber alto consumo de este. En este contexto se sugiere realizar mediciones seriadas de fibrinógeno, lo que dará más información y pistas diagnósticas.
- **Perfiles hemostáticos:** Nuevos métodos de detección basados en las técnicas de elastografía, han logrado detectar alteraciones en el sistema hemostático. Aun cuando estos exámenes se encuentran anormales en paciente con presencia de sepsis, no tienen sensibilidad y especificidad adecuada, además de no estar disponibles en todos los centros hospitalarios.
- **Otros marcadores:** son observables, disminución en los niveles de anticoagulantes naturales tales como la proteína C, y la antitrombina. Aun cuando estos parámetros son muy útiles no se encuentran disponibles fácilmente. También se encuentran niveles bajos de la proteína ADAMST13, aumento de trombosmodulina, y factor de von Willebrand; esto es frecuente en la CID, y tienen significancia pronóstica.

Dicho esto, es importante mencionar que ningún estudio de laboratorio por sí solo para realizar diagnóstico de CID. Mas bien, acorde a las guías mas importantes de esta enfermedad, debe usarse la combinación de varios resultados de laboratorio, para detectar y estadificar la CID.

SISTEMAS DE PUNTUACIÓN

Actualmente no existe un sistema de puntuación superior a los otros que defina con es la coagulación intravascular diseminada, y como diagnosticarla en pacientes con choque séptico, lo cual ha creado una gran confusión entre los profesionales de la salud. Debemos resaltar que estas herramientas nos aproximan a realizar un diagnóstico adecuado y pronto, además de que para emplearlas se debe tomar en cuenta el contexto clínico de cada paciente, el juicio del médico tratante, y los recursos con los que se cuente en la unidad hospitalaria, y de esa manera seleccionar el sistema de puntuación mas adecuado, ya que todos sufren de ciertas imperfecciones.

Lo primero es recordar que estos sistemas de puntuación no logran detectar la CID en etapas tempranas o también llamado pre-CID (en el cual el sistema de coagulación está activo pero compensado). Enseguida, los sistemas de puntuación no discriminan si la enfermedad se encuentra en un patrón protrombótico u otro hemorrágico, ante lo cual el tratamiento empleado es distinto; y, el desempeño diagnóstico de los sistemas, es variable, acorde a la causa desencadenante de la CID, además de la dificultad de repetir exámenes de coagulación, ya que estos son costosos.

Tres sistemas de puntuación distintos son usados en la actualidad y han incorporado exámenes de coagulación similares; estos sistemas tienen los siguientes nombres: Japanese Ministry Health, Labour and Welfare (JMHLW), Japanese Association of Acute Medicine (JAAM) e International Society of Thrombosis and Haemostasis (ISTH-DIC).

- Puntuación ISTH (International Society of Thrombosis and Haemostasis).

El puntaje ISTH fue creado por primera vez en el año 2001 en el cual este comité recomendó el uso de un sistema de puntuación para el diagnóstico de CID. El sistema de puntuación evalúa 4 aspectos indispensables, los cuales reflejan los cambios fisiopatológicos y alteraciones en el sistema de coagulación.

Se baso en un inicio en el sistema de puntuación japonés debido a los parámetros utilizados y su correlación entre un puntaje alto y la mortalidad asociada. Los 4

parámetros evaluados detectan cambios en el sistema de coagulación y acorde a los resultados se logra realizar un mejor abordaje y, discriminar entre si presenta coagulación intravascular diseminada o no.

El sistema de puntuación de la ISTH sobre la CID ha demostrado ser lo suficientemente sensible para detectar este estado patológico secundario a causas infecciosas y no infecciosas. Después de compararse contra consensos de expertos en la materia se demostró que cuenta con una sensibilidad para detectar CID de 91% y especificidad de 97%. Así mismo se ha demostrado una extensa correlación entre un puntaje mas alto para CID y la mortalidad por esta causa, visto en ciertos estudios. Por cada punto adicional en el puntaje de CID se asocia a un aumento en la mortalidad.

La puntuación de la ISTH puede calcularse en el momento del ingreso del paciente en estado crítico, y posteriormente revalorarse a las 48 horas de la primera evaluación. Para cada ámbito se asigna una puntuación de 0 a 2 y en un caso de 0 a 3 puntos. En caso de un puntaje mayor o igual a 5 puntos se es compatible con CID y deberá repetirse la evaluación diariamente. En caso de un puntaje menor a 5 puntos no es sugestivo de CID y deberá repetirse la evaluación cada 48 horas. La mortalidad de estos pacientes con el uso de esta herramienta se ha estimado hasta en 43 a comparación de quienes no tienen CID. Entre las ventajas a considerar se encuentra la facilidad para realizarse, los parámetros a evaluar, lo que permite que pueda realizarse rápidamente junto a la cama del paciente y únicamente requiriendo el expediente clínico.

- Puntuación JAAM-DIC (Japanese Asociation of Acute Medicine)

El sistema de puntuación de la asociación japonesa de medicina aguda tiene algunos antecedentes. Desarrollado previamente por el ministerio japonés de salud, el sistema de puntuación de dicha institución tenía como finalidad obtener un diagnóstico temprano de la coagulación intravascular diseminada, sin embargo los parámetros a evaluar en esta escala involucraban otros conceptos, tal como el del síndrome de respuesta inflamatoria sistémica.

En el año 2016 se realizó una nueva revisión del sistema de puntuación, llegando a un consenso y naciendo el sistema de puntuación de la sociedad japonesa de medicina aguda. Consta de la evaluación de 4 puntos, que involucran el funcionamiento del sistema de coagulación y la presencia de afección sistémica; tiempo de protrombina, recuento plaquetario, productos de degradación de la fibrina y cumplir al menos 3

criterios correspondientes al síndrome de respuesta inflamatoria sistémica. Un puntaje igual o mayor a 4 puntos, se considera sugestivo de coagulación intravascular diseminada.

Este sistema de puntuación es útil para detectar CID en el contexto de un paciente con sepsis grave, en estadios mas tempranos de la enfermedad, y en ciertos escenarios con mayor facilidad (sobre todo en pacientes con falla orgánica múltiple). Sin embargo ya que ningún sistema de puntuación es preferido por encima de los demás la recomendación consta de usar uno o mas sistemas de puntuación, y acorde al razonamiento de cada médico tomar una decisión que ayude a mejorar las condiciones del paciente.

III. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

A finales del año 2019, una nueva enfermedad de etiología en ese momento desconocida hizo su aparición en el escenario internacional, provocando una emergencia sanitaria a nivel mundial. La COVID-19 provoco un gran desconcierto en toda la comunidad sanitaria internacional debido al desconocimiento de la enfermedad, y aun cuando ya existen en el mercado vacunas que previenen la aparición de infección grave por SARS COV-2, la presencia de pacientes en estado crítico que desarrollan coagulación intravascular diseminada es desconocido, por lo que la instauración de un algoritmo diagnóstico y tratamiento oportunos puede retrasarse de no tener las herramientas para el diagnóstico de esta enfermedad, aun cuando ya existe una correlación entre las alteraciones del sistema de coagulación y la infección por SARS COV-2. La identificación y caracterización adecuada de los pacientes en estado crítico con COVID-19 es de suma importancia para identificar la presencia de coagulación intravascular diseminada.

IV. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN.

¿Cuál es la prevalencia de coagulación intravascular diseminada en pacientes en estado crítico por COVID-19 en el servicio de Medicina Interna del Hospital de Especialidades Dr. Belisario Domínguez?

V. JUSTIFICACIÓN.

Realizar el diagnóstico de esta enfermedad en este estudio es posible mediante el uso de la escala ISTH-DIC, para lo cual únicamente se requerirá el uso de marcadores de

laboratorio disponibles en esta unidad hospitalaria, los cuales son de fácil acceso, y bajo costo, y con los que puede realizarse la escala ISTH-DIC en poco tiempo, por lo que la realización del presente estudio es factible.

A pesar de existir evidencia escasa en la literatura mundial, de manera empírica hemos observado en el servicio de Medicina Interna del Hospital de Especialidades Dr. Belisario Domínguez alteraciones clínicas y de laboratorio sugestivas de coagulación intravascular diseminada, y aunado a las escalas diagnósticas ya existentes y descritas, la realización de este estudio será de gran utilidad para el médico para lograr un diagnóstico y tratamiento oportunos.

VI. HIPÓTESIS

Existe una alta prevalencia de coagulación intravascular diseminada en pacientes adultos hospitalizados por COVID-19 del Hospital de Especialidades de la Ciudad de México Dr. Belisario Domínguez.

VII. OBJETIVOS

GENERAL

- Identificar la prevalencia de coagulación intravascular diseminada en pacientes hospitalizados con COVID-19 del Hospital de Especialidades de la Ciudad de México Dr. Belisario Domínguez.

ESPECÍFICOS

- Determinar la relación entre coagulación intravascular diseminada y COVID-19.
- Determinar la relación entre coagulación intravascular diseminada y comorbilidades.

VIII. METODOLOGÍA

1.-Tipo y diseño de estudio.

- Área de investigación: Clínica, servicios de la salud.
- Diseño del estudio: Estudio observacional, descriptivo, transversal, retrospectivo.

2.- Población en estudio.

- 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.
- Tipo de universo: Infinito.
- Sujeto de estudio: Pacientes con diagnóstico de infección por SARS-CoV-2 confirmada hospitalizados en el servicio de Medicina Interna, del periodo comprendido de 01 de Junio de 2020 a 31 de Diciembre de 2020.

3.-Tamaño de la muestra: Se realizo cálculo del tamaño de la muestra con programa libre Simple Size Calculator considerando los siguientes valores

Alfa: 0.05

P (tomado de 14): 0.71

Delta: 0.05

Obteniendo una n de: 34

4.- Muestreo. Muestreo no probabilístico, intencionado

5.- Criterios de selección

Criterios de inclusión.

- Pacientes mayores de 18 años.
- Pacientes con infección por SARS-CoV-2 confirmada por laboratorio.
- Pacientes hospitalizados en el servicio de Medicina Interna.
- Pacientes hospitalizados en el periodo de 01 de Junio de 2020 al 31 de Diciembre de 2020.
- Pacientes egresados por defunción o mejoría clínica.

Criterios de exclusión.

- Pacientes embarazadas.
- Pacientes cuya completa atención haya sido en Urgencias o Terapia Intensiva.

- Pacientes referidos de otras unidades médicas con manejo avanzado de la vía aérea y uso de vasopresores.
- Pacientes egresados por "Alta voluntaria"

Criterios de eliminación.

- Pacientes en los que no se obtuvo información completa.
- Pacientes sin expediente físico o electrónico.

5.- Variables

- Independiente: COVID-19
- Dependiente: Coagulación Intravascular diseminada
- Covariables: Características demográficas, clínicas y laboratorio (Edad, sexo, antecedentes personales patológicos y no patológicos).

Variables Independientes

Variable	Tipo de Variable	Definición operativa	Escala	Calificación
COVID-19	Cualitativa	Paciente con prueba positiva para SARS COV-2 al ingreso hospitalario.	Nominal dicotómica	Si/No
Escala ISTH-DIC	Cuantitativa Continua	ISTH-DIC score al ingreso hospitalario.	# puntos	Cuestionario

Variables Dependientes

Variable	Tipo de Variable	Definición operativa	Unidad de Medida	Calificación
Coagulación intravascular	Cualitativa	Paciente con coagulación	Nominal Dicotómica	Si/ No

diseminada		intravascular diseminada al ingreso hospitalario.		
------------	--	--	--	--

Covariables: Características Clínicas y Demográficas

Variable	Tipo de Variable	Definición operativa	Unidad de Medida	Instrumento de medición
Edad	Cuantitativa discreta	Tiempo cronológico de vida cumplido por el paciente.	# Años	Cuestionario
Sexo	Cualitativa nominal dicotómica	Condición del paciente que lo define como femenino o masculino	Femenino o Masculino	Cuestionario
Escolaridad	Cuantitativa discreta	Grado escolar máximo aprobado por el paciente	# Años	Cuestionario
Índice de masa corporal	Cuantitativa continua	Referente a la relación de peso entre la talla al cuadrado del paciente	# kg/m ²	Cuestionario
Tabaquismo	Cualitativa nominal dicotómica	Referente al hábito de fumar tabaco del paciente	Si/No	Cuestionario
Alcoholismo	Cualitativa nominal dicotómica	Referente al antecedente del consumo de bebidas alcohólicas del paciente	Si/No	Cuestionario
Uso de drogas	Cualitativa	Uso de otras	Si/No	Cuestionario

	nominal dicotómica	drogas diferentes al tabaco o alcohol.		
Comorbilidades	Cualitativa nominal	Presencia de enfermedades adicionales en relación con el diagnóstico inicial.	Nominal	1.-Diabetes 2.- Hipertensión 3.-Enfermedad coronaria 4.-Enfermedad renal crónica 5.- Asma 6.- Hipotiroidismo

6.- Recolección de datos

Se utilizo el censo diario de Medicina Interna para seleccionar a los pacientes con infección por SARS-CoV-2. Se notifico por parte del servicio de Epidemiología los casos confirmados por laboratorio. Se solicitaron los expedientes clínicos de estos pacientes, se tomaron datos de acuerdo con indicaciones médicas, notas médicas, estudios de laboratorio. Los datos obtenidos fueron utilizados para realizar el score ISTH-DIC para determinar la presencia de coagulación intravascular diseminada al ingreso hospitalario. Se vació la información obtenida en cada caso en una lista de recolección de datos. (Anexo 1)

Plan de Análisis Estadístico

- Estadística Descriptiva: Se calcularán las frecuencias para las variables cualitativas. Para las variables cuantitativas se aplicarán medidas de dispersión.
- Estadística inferencial. Se realizará análisis multivariable.
- Programa estadístico: Se utilizará el programa IBM SPSS Statistics.
- Se considerará el valor de p menor a 0.05.

Consideraciones y aspectos éticos

- Esta investigación se realizó de acuerdo con el protocolo aprobado por la junta de revisión institucional y con lo siguiente:
- Los principios éticos de consenso derivados de las directrices internacionales, incluida la Declaración de Helsinki y Directrices éticas internacionales del Consejo de Organizaciones Internacionales de Ciencias Médicas . Directrices de Buenas Prácticas Clínicas del Consejo Internacional de Armonización.
- Reglamento de la Ley General de Salud en materia de investigación para la salud.
- El investigador fue responsable de lo siguiente.
- Notificar hallazgos de seguridad importantes.
- Supervisión de la realización del estudio en el sitio y cumplimiento de los requisitos de reglamentación aplicables.
- Divulgación de información financiera El investigador no tuvo intereses económicos durante y después de la finalización del estudio.
- Riesgo: El presente estudio se considera sin riesgo de acuerdo al artículo 17 del reglamento de la Ley General de Salud en materia de investigación.
- Consentimiento informado: Se solicitará al comité de ética en investigación del Hospital de Especialidades de la Ciudad de México Dr. Belisario Domínguez la exención del consentimiento informado ya que se trata de un estudio retrospectivo. (ver Anexo 2). El investigador principal y sus participantes declaran y garantizan la privacidad y el uso correcto de los datos personales usados en el presente estudio.
- El presente protocolo de investigación será revisado y dictaminado por el H. Comité de Ética del Hospital de Especialidades de la Ciudad de México Dr. Belisario Domínguez

CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

- Planeación: Enero 2022
- Redacción de protocolo de investigación: Febrero – Mayo 2022
- Presentación a comité de Ética e Investigación: Junio 2022
- Dictamen: Junio 2022
- Recolección de datos: Julio 2022
- Análisis estadístico: Agosto 2022.
- Entrega de tesis: Septiembre 2022.

IX. RESULTADOS

Se estudiaron 134 casos confirmados de infección por SARS-COV 2, de los cuales 40 casos fueron se excluyeron del estudio por no cumplir con los criterios de selección o tener los siguientes criterios: paciente embarazada, paciente que cumplió totalmente su atención en el servicio de urgencias o terapia intensiva, pacientes referidos de otras unidades médicas con manejo avanzado de la vía aérea o pacientes egresados mediante alta voluntaria.

1.- Características demográficas.

De la población en estudio (n=94), la mediana de edad fue de 60 años (DE= 14.32), el 62.8% eran hombres (n=59), el 37.2% eran mujeres (n=35), el 100% de la población en estudio presentaba comorbilidades (n=94), de las cuales las más frecuentes fueron diabetes tipo 2 (50%) e hipertensión arterial sistémica (47.9%). (Ver tabla 1) (Ver figura 1, ver figura 2). De la población en estudio el 80.9% (n=76), presentaba ventilación mecánica invasiva al momento del ingreso hospitalario.

2.- Prevalencia de coagulación intravascular diseminada.

Del total de la población en estudio (n=94), se obtuvieron 34 pacientes (n=34) con infección por SARS COV-2 que presentaban criterios compatibles con coagulación intravascular diseminada, es decir, un puntaje mayor o igual a 5 puntos en la escala ISTH-DIC. La prevalencia de coagulación intravascular diseminada en pacientes con COVID-19 fue de 36.17% (valor de p: 0.0073) de acuerdo con el score de Wilson (IC: 27.18-46.25). (Ver tabla 2)

La prevalencia de coagulación intravascular diseminada en pacientes con COVID-19 y que presentaban diabetes tipo 2 (n=47) es de 40.4% (n=19) con un valor de p de 0.18 (IC: 27.6-54.66). Así mismo la prevalencia de coagulación intravascular diseminada en pacientes con COVID-19 y que presentaban hipertensión arterial sistémica (n=45) es de 26.6% (n=12) con un valor de p de 0.0017 (IC: 15.97-41.04) (Ver tabla 3) (Ver figura 3, ver figura 4)

3.- Razón de riesgos

Se realizó la razón de riesgos en pacientes con coagulación intravascular documentada en los siguientes grupos: pacientes con Diabetes tipo 2, y pacientes con hipertensión arterial sistémica, obteniendo los siguientes datos:

Dentro del grupo de pacientes con antecedente de hipertensión arterial sistémica que presentaron coagulación intravascular diseminada, se encontraron 12 pacientes que cumplieron con los criterios requeridos. Se realizó razón de riesgos usando el programa Open Epi. La razón de riesgos en este grupo de pacientes fue de 0.59. Es decir. Los pacientes con hipertensión arterial sistémica con COVID-19 tienen 0.59 veces más riesgo de presentar coagulación intravascular diseminada que los pacientes sin diabetes tipo 2. (ver tabla 4)

Dentro del grupo de pacientes con antecedente de diabetes tipo 2 que presentaron coagulación intravascular diseminada, se encontraron 19 pacientes que cumplieron con los criterios requeridos. Se realizó razón de riesgos usando el programa Open Epi. La razón de riesgos en este grupo de pacientes fue de 1.267. Es decir. Los pacientes con diabetes tipo 2 con COVID-19 tienen 1.267 veces más riesgo de presentar coagulación intravascular diseminada que los pacientes sin diabetes tipo 2. (Ver tabla 5)

X. DISCUSIÓN

La finalidad del presente estudio fue determinar la prevalencia de coagulación intravascular diseminada en pacientes con COVID-19, por lo que se decidió el uso de la escala ISTH-DIC, la más aceptada para la detección de la enfermedad en cuestión al momento de la realización del estudio. La prevalencia de la enfermedad reportada en la literatura no tiene una tendencia homogénea, es decir, no existe un consenso acerca de la aparición de la enfermedad. Dentro del presente se encontró una prevalencia de coagulación intravascular diseminada de 36.17% con un valor de p de 0.0073, es decir, estadísticamente significativo.

La mediana de edad de la población en estudio fue de 60 años. Como objetivos específicos se buscó determinar la relación entre la coagulación intravascular diseminada y las comorbilidades de cada paciente, predominantemente Diabetes tipo 2 e Hipertensión Arterial Sistémica. Se determinó en pacientes con diabetes tipo 2 y CID una razón de riesgos de 1.267, es decir, 1.267 veces más riesgo de presentar CID que en los pacientes sin diabetes tipo 2. En el caso de los pacientes con hipertensión arterial sistémico, la razón de riesgos fue de 0.59.

Durante el periodo de estudio se buscó la presencia de coagulación intravascular diseminada en pacientes con COVID-19. Del total de la población en estudio, 76 pacientes (80.9%) requirieron ventilación mecánica invasiva. Por lo que consideramos que nuestra investigación concentra un mayor número de pacientes graves o en estado crítico, lo que pudiera ser una razón para la presencia de la enfermedad en estos pacientes. Recordemos que la presencia de coagulación intravascular diseminada es motivo de gravedad y en la mayoría de los casos de mortalidad asociada a la patología de base.

Como parte de las fortalezas del estudio: los datos obtenidos acerca de la prevalencia de la coagulación intravascular diseminada en pacientes con COVID-19 son escasas en la literatura mundial, y en el caso de la literatura médica mexicana es prácticamente nula. Así mismo no se tiene documentado la relación entre las comorbilidades y la presencia de coagulación intravascular diseminada en esta enfermedad hasta la fecha por lo que el presente estudio aporta información muy valiosa que ayudará en la detección oportuna de la enfermedad.

Entre las limitaciones del estudio: aun cuando la muestra del estudio fue de 94 pacientes, los estudios reportados al momento en la literatura mundial, los estudios que preceden a la presente investigación contaron con un mayor número de pacientes. Para poder tener una mayor validez estadística debería replicarse la presente investigación usando otro diseño metodológico (estudio de casos y controles).

XI. CONCLUSIONES

La población en estudio posee una prevalencia alta de coagulación intravascular diseminada en pacientes con COVID-19 en comparación con los estudios previos de la literatura mundial. Algunos factores asociados a la presencia de coagulación intravascular diseminada fueron: sexo masculino, diabetes tipo 2 e hipertensión arterial sistémica. Por lo tanto, la prevalencia de coagulación intravascular diseminada en pacientes con COVID-19 fue alta.

XII. BIBLIOGRAFÍA

- 1.- Gando, Satoshi. (2016). Disseminated intravascular coagulation. *Nature Reviews*, 2, 1,16.
- 2.- British Society of Haematology. (2009). Guidelines for the diagnosis and management of disseminated intravascular coagulation. *British Journal of Hematology*, 145, 24-33.

- 3.- Helms, Julie. (2020). Performances of disseminated intravascular coagulation scoring systems in septic shock patients. *Annals of Intensive Care*, 10, 1,7.
- 4.- Wada, Hideo. (2014). Diagnosis and treatment of disseminated intravascular coagulation (DIC) according to four DIC guidelines. *Journal of Intensive Care*, 2, 1-8.
- 5.- Rik Gerritsen. (2020). Disseminated Intravascular Coagulation. *Journal of the European Society of Intensive Care Medicine*, 1, 1-27
- 6.- Larsen, J.. (2021). Disseminated intravascular coagulation diagnosis: Positive predictive value of the ISTH score in a Danish population. *Res Pract Thromb Haemost.*, 5, 1-9.
- 7.- Iba, T. . (2019). Advance in the Management of Sepsis-Induced Coagulopathy and Disseminated Intravascular Coagulation. *Journal of Clinical Medicine*, 8, 1-16.
- 8.- Asakura, H,. (2016). Proposal for new diagnostic criteria for DIC from the Japanese Society on Thrombosis and Hemostasis. *Thrombosis Journal*, 14, 2,13.
- 9.- Squizzato, A.. (2020). Underlying disorders of disseminated intravascular coagulation: Communication from the ISTH SSC Subcommittees on Disseminated Intravascular Coagulation and Perioperative and Critical Care Thrombosis and Hemostasis. *Journal of the International Society on Thrombosis and Haemostasis*, 18, 2400-2407.
- 10.- Anwar, N. (2021). Can disseminated intravascular coagulation scores predict mortality in COVID-19 patients?. *Journal of Taibah University Medical Sciences*, 1, 596-604.
- 11.- Suzuki,K.. (2018). A re-evaluation of the D-dimer cut-off value for making a diagnosis according to the ISTH overt-DIC diagnostic criteria: communication from the SSC of the ISTH. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*,, 16, 1442-1444.
- 12.- Levi, M. (2020). Coronavirus Disease 2019 Coagulopathy: Disseminated Intravascular Coagulation and Thrombotic Microangiopathy—Either, Neither, or Both. *Semin Thromb Hemost*, 46, 781-784
- 13.- Cui, J. (2019). Origin and evolution of pathogenic coronaviruses. *Nature Reviews*, 17, 181-193.
- 14.- Asakura, H. (2020). COVID-19-associated coagulopathy and disseminated intravascular coagulation. *International Journal of Haematology*, 1, 1-13
- 15.- Jackson, N. (2020). Identification of hemostatic markers that define the pre-DIC state: A multi-center observational study. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 18, 2524–2531
- 16.- Ksiazek TG, et al. A novel coronavirus associated with severe acute respiratory syndrome. *N. Engl. J. Med.* 2003;348:1953–196

XIII. TABLAS

Tabla 1. Frecuencia de comorbilidades en coagulación intravascular diseminada.

Variable	Frecuencia	Porcentaje	Valor p
Diabetes tipo 2	47	50%	<0.001
Hipertensión arterial sistémica	45	47.9%	<0.001

Tabla 2. Prevalencia de coagulación intravascular diseminada

Variable	Total	Prevalencia	Valor P
Coagulación intravascular diseminada	34	36.17%	0.0073

Tabla 3. Prevalencia de coagulación intravascular diseminada en diabetes tipo e hipertensión arterial sistémica.

Variable	Total (n=94)	Frecuencia	Valor de P
DT2	47	19 (40.4%)	0.18
HAS	45	12 (26.6%)	0.0017

Tabla 4. Razón de riesgos de hipertensión arterial sistémica.

Razón de riesgos HAS

Recuento

		CID		Total
		0	1	
HAS	0	27	22	49
	1	33	12	45
Total		60	34	94

Tabla 5. Razón de riesgos de diabetes tipo 2.

Razón de riesgos DT2 Y CID

Recuento

		CID		Total
		0	1	
DT2	0	32	15	47
	1	28	19	47
Total		60	34	94

XIV. FIGURAS

Figura 1. Frecuencia de hipertensión arterial sistémica de la población en estudio.

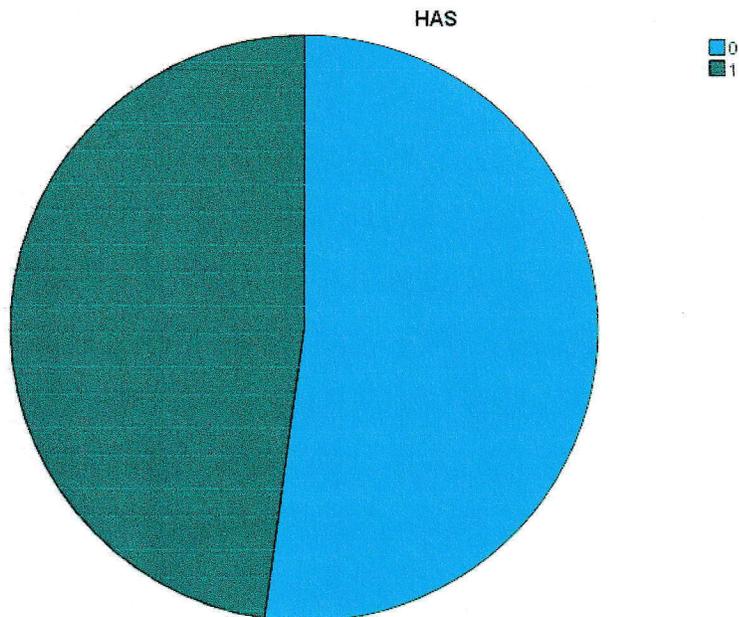


Figura 2. Frecuencia de diabetes tipo 2 en la población en estudio.

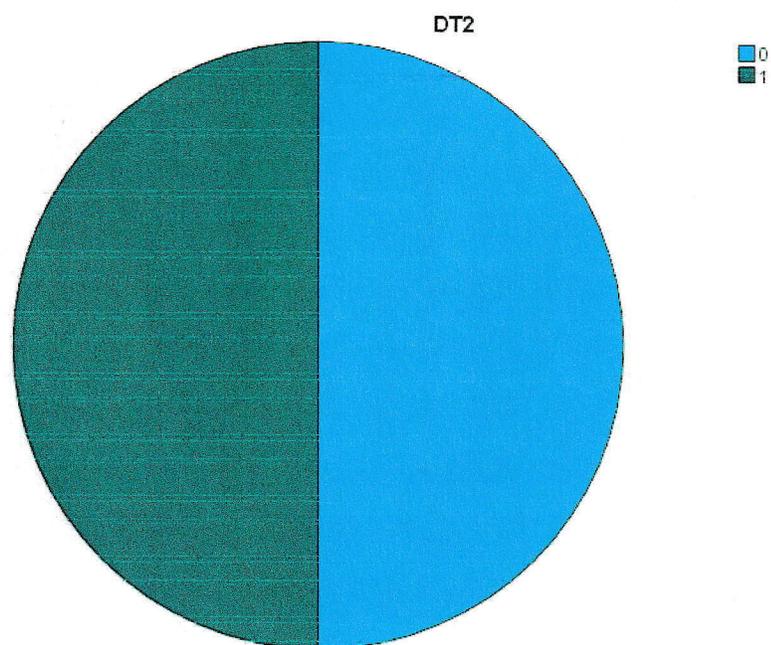


Figura 3. Prevalencia de coagulación intravascular diseminada en hipertensión arterial sistémica.

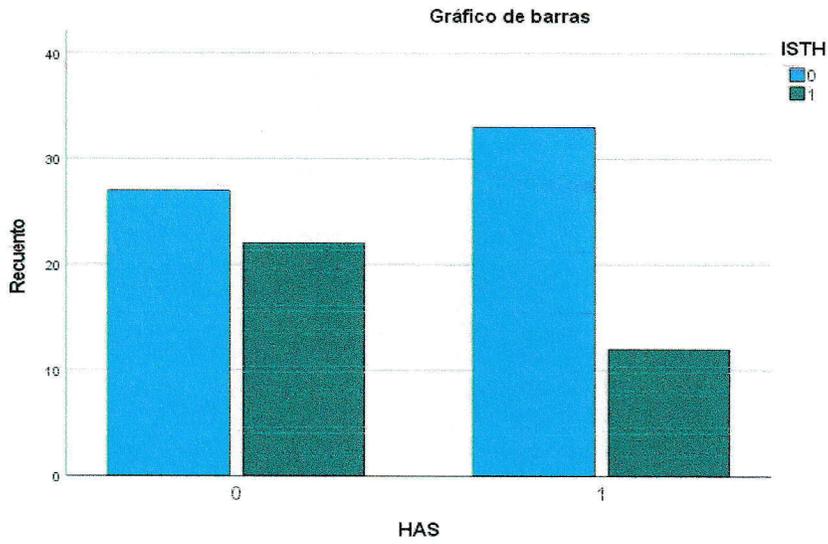


Figura 4. Prevalencia de coagulación intravascular diseminada en diabetes tipo 2.

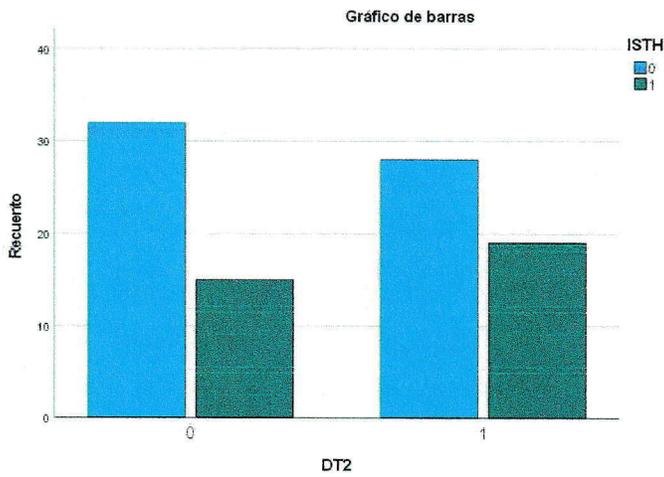


Figura 5. Escala ISTH- DIC

TABLE 1 ISTH DIC score algorithms used in the study

	ISTH-DIC score	
	Value	Score
International normalized ratio Reference range <1.2	<1.3	0
	1.3-1.6	1
	>1.6	2
Fibrin D-dimer (mg/L) Reference range: age-specific*	<0.8	0
	≥0.8-8.0	2
	>8.0	3
Platelet count (10 ⁹ /L) Reference range 145-400	>100	0
	50-100	1
	<50	2
Fibrinogen (μmol/L) Reference range: 5.5-12	≥2.94 (equivalent to ≥1 g/L)	0
	<2.94 (equivalent to <1 g/L)	1

Abbreviation: DIC, disseminated intravascular coagulation.

*18-55 years:<0.50, 55-65 years:<0.60, 65-75 years:<0.70, 75-85 years:<0.80, 85-95 years: <0.90.

Fuente: Larsen, J.. (2021). Disseminated intravascular coagulation diagnosis: Positive predictive value of the ISTH score in a Danish population. *Res Pract Thromb Haemost.*, 5, 1-9.



GOBIERNO DE LA
CIUDAD DE MÉXICO



XV. ANEXOS

Anexo 1

Tabla de Recolección de datos

	Edad	Sexo	IMC	Tabaquismo	Alcoholismo	Comorbilidades

Anexo 2

SOLICITUD DE EXENCIÓN DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

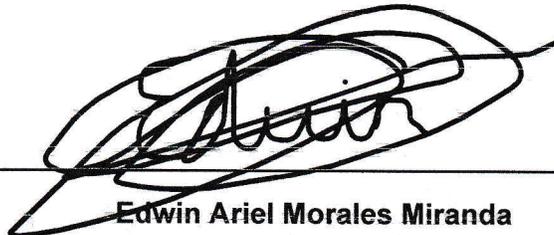
Comité de Ética en Investigación

PRESENTE

Por medio de la presente, solicito de la manera mas atenta se considere la exención del proceso de consentimiento informado para la realización del protocolo de investigación "Prevalencia de Coagulación Intravascular Diseminada en paciente con COVID-19 en el servicio de Medicina Interna del Hospital de Especialidades Dr. Belisario Domínguez" considerando que la propuesta de investigación:

	La investigación se realizará utilizando una base de datos existente en el servicio de Medicina Interna del Hospital de Especialidades Dr. Belisario Domínguez.
X	La investigación es sin riesgo o con riesgo mínimo.
X	El diseño de estudio es retrospectivo.
X	El investigador declara el conocimiento y cumplimiento del Reglamento de la Ley Federal de Protección de Datos Personales en Posesión de Particulares.

Atentamente



Edwin Ariel Morales Miranda

Investigador Principal

Anexo 3. Abreviaturas

CID: Coagulación Intravascular Diseminada

COVID-19: Coronavirus Disease-19

DIC: Coagulación Intravascular Diseminada

DT2: Diabetes tipo 2

HAS: Hipertensión Arterial Sistémica