



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



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
DELEGACIÓN SUR DEL DISTRITO FEDERAL
UNIDAD MÉDICA DE ALTA ESPECIALIDAD
CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES "DR. BERNARDO SEPÚLVEDA"

TÍTULO
**"CONCENTRACIONES SÉRICAS DE DÍMERO D EN EL PACIENTE CRÍTICO
CON COVID 19 Y SU ASOCIACIÓN CON SOBREVIDA"**

TESIS
QUE PARA OBTENER EL DIPLOMA DE ESPECIALIDAD EN
MEDICINA CRÍTICA.

PRESENTA:
DRA. DAMARIS DAYANE PENAGOS FLORES

TUTOR:
DRA LAURA ROMERO GUTIÉRREZ

CO-TUTOR
DR. SALVADOR CALLEJA ALARCÓN

CIUDAD DE MÉXICO

AGOSTO 2022



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.

ACTA DEL COMITÉ LOCAL DE INVESTIGACIÓN

DIRECTOS

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
DIRECCIÓN DE PREVISIONES MÉDICAS

Instrumento de Aprobado

Comité Local de Investigación en Salud IMSS
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES Dr. BERNARDO SIQUEROS GUTIÉRREZ, CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI

Registro COPIRES 17 CE 09 005 834
Registro COASECITA CONASECITA 09 CEI 023 2057882
SECRETARÍA DE SALUD, 02 de febrero de 2022

Mtra. Laura Ramona Gutiérrez
PRESENTE

Tengo el agrado de notificarle, que el protocolo de investigación con título **CONCENTRACIONES SERICAS DE INÍMERO D EN EL PACIENTE CRIBED CON COVID 19 Y SU ASOCIACION LUN SOBREVIDA** que sometió a consideración para evaluación de esta Comisión, de acuerdo con las recomendaciones de sus integrantes y de los revisores, respecto con la validez científica y los requerimientos de ética y de investigación, por lo que el dictamen es **APROBADO**.

Número de Registro Investigaciones
R-2022-2481-033

De acuerdo a la normativa vigente, deberá presentar en fecha de esta ofe un Informe de seguimiento técnico acerca del desarrollo del protocolo a su cargo. Este dictamen tiene vigencia de un año, por lo que en caso de ser necesario, requerirá solicitar la reaprobación del Comité de Ética en Investigación, al término de la vigencia del mismo.

ATENTAMENTE

Dr. Carlos Frey Cuevas García
Presidente del Comité Local de Investigación en Salud No. 7621

Imprimir

IMSS
MEX 81807 Y 0002986040004

<https://sirecece.imss.gob.mx/21acde1a/protocolos/dictamen/40663>

1/1

**"CONCENTRACIONES SÉRICAS DE DÍMERO D EN EL PACIENTE CRÍTICO
CON COVID 19 Y SU ASOCIACIÓN CON SOBREVIDA"**

HOJA DE RECOLECCIÓN DE FIRMAS



DOCTORA

**VICTORIA MENDOZA ZUBIETA
JEFE DE LA DIVISION DE EDUCACION EN SALUD**



DOCTOR

**LUIS SANCHEZ HURTADO
JEFE DE SERVICIO DE LA TERAPIA INTENSIVA**



DOCTORA

**DRA LAURA ROMERO GUTIÉRREZ
PROFESOR TITULAR DE LA ESPECIALIDAD EN MEDICINA CRÍTICA**



DOCTOR

**DR. SALVADOR CALLEJA ALARCÓN
PROFESOR ADJUNTO DE LA ESPECIALIDAD EN MEDICINA CRÍTICA**

AGRADECIMIENTOS

Agradezco a todas las personas que se han involucrado en la realización de este trabajo, con su esfuerzo y dedicación me ayudaron a culminar mi formación como médico en medicina crítica.

De igual forma, agradezco a mis Directores de Tesis, Dra. Laura Romero Gutiérrez y el Dr. Salvador Calleja Alarcón; que gracias a sus consejos y correcciones hoy puedo culminar este trabajo. Al Dr. Luis Sánchez Hurtado por su apoyo incondicional para realizar este trabajo. A mis profesores que me han visto crecer, que gracias a sus conocimientos y aportaciones en mi formación como médico intensivista y persona me siento orgullosa de ser médico especialista en medicina crítica.

DEDICATORIA

Dedico este trabajo principalmente a Dios, por haberme dado la vida y permitirme el haber llegado hasta este momento tan importante de mi formación profesional. A mi madre, por ser el pilar más importante y por demostrarme siempre su cariño y apoyo incondicional; a mi padre, quien me enseñó a ser mejor persona cada día y a luchar por mis metas sin darme por vencida. Asimismo, agradezco infinitamente a mis Hermanas que con sus palabras me hacían sentir orgullosa de lo que soy y de lo que les puedo enseñar.

HOJA DE DATOS

DATOS DEL ALUMNO

Apellido paterno	Penagos
Apellido materno	Flores
Nombre(s)	Damaris Dayane
Teléfono	9613022038
Universidad	Universidad Nacional Autónoma de México
Facultad o Escuela	Facultad de Medicina
Especialidad	Medicina crítica
Número de cuenta	521212113
Correo electrónico	Dayane_0891@hotmail.com

DATOS DE LOS ASESORES

Apellido paterno	Romero
Apellido materno	Gutiérrez
Nombre(s)	Laura
Adscripción	Médico titular de la especialidad en medicina crítica en la Unidad de Cuidados Intensivos. UMAE Hospital de Especialidades “Dr. Bernardo Sepúlveda Gutiérrez” Centro Médico Nacional Siglo XXI IMS
Teléfono	5521046525
Correo electrónico	laurelesrg@gmail.com
Apellido paterno	Calleja
Apellido materno	Alarcón
Nombre(s)	Salvador
Adscripción	Médico adjunto de la especialidad en medicina crítica en la Unidad de Cuidados Intensivos. UMAE Hospital de Especialidades “Dr. Bernardo Sepúlveda Gutiérrez” Centro Médico Nacional Siglo XXI IMSS
Teléfono	55211045525
Correo electrónico	dr.scallejaca@gmail.com

ÍNDICE.

	Página
RESUMEN	8
MARCO TEÓRICO	10
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	15
JUSTIFICACIÓN	15
PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	16
OBJETIVOS	16
MATERIAL Y METODOLOGÍA	17
CONSIDERACIONES ÉTICAS	22
RECURSOS Y FINANCIAMIENTO	26
ANÁLISIS ESTADÍSTICO	27
RESULTADOS	28
DISCUSIÓN	36
CONCLUSIÓN	39
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	40
ANEXOS	43

CONCENTRACIONES SÉRICAS DE DÍMERO D EN EL PACIENTE CRÍTICO CON COVID 19 Y SU ASOCIACIÓN CON SOBREVIDA

RESUMEN

Título: Concentraciones séricas de Dímero D en el paciente crítico con COVID 19 y su asociación con sobrevida

Antecedentes: En diciembre del 2019, China reportó un brote de síndrome respiratorio agudo severo (SARS, por sus siglas en inglés) causado por un nuevo coronavirus, la cual ha sido designada por la Organización Mundial de la Salud (OMS) como enfermedad del coronavirus 2019 (COVID-19). Como una emergencia sanitaria mundial declarada como pandemia por la OMS, con un impacto importante en la sobrevida de los pacientes que presentan un estado clínico grave. La infección por SARS-CoV-2 parece producir un estado de hipercoagulabilidad sanguínea, ya que se han reportado alteraciones de la coagulación, nivel elevado de dímero D en gran proporción de pacientes e incremento gradual relacionados con la progresión de la enfermedad.

Objetivo del estudio: Determinar la asociación de las concentraciones séricas de Dímero D en el paciente crítico con COVID 19 y su sobrevida

Material y métodos: Se realizó un análisis descriptivo, observacional, transversal, de pacientes que ingresaron con diagnóstico de infección por SARS-CoV 2 y estado crítico a la unidad de cuidados intensivos COVID (UCI-COVID). Se compararon los niveles de Dímero D entre los pacientes que hayan sido egresados vivos y muertos con estadística paramétrica y no paramétrica.

Recursos e infraestructura. Se utilizó la información generada de la atención médica del instituto, recabada en los expedientes clínicos de los pacientes con

diagnóstico de SARS Cov 2; se incluyó en personal humano al investigador responsable y al personal del área de terapia intensiva

Experiencia del grupo de investigación. Médico intensivista con 20 años de antigüedad en el manejo de pacientes críticos de esta institución.

Consideraciones éticas: Dicho estudio estuvo de acuerdo con lo estipulado en el Reglamento de la ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud. Al tratarse de un estudio retrospectivo, transversal, descriptivo y observacional; la información se obtuvo de los expedientes clínicos que cumplieron los criterios de inclusión, sin implicar riesgo para el paciente, no se requirió consentimiento informado.

MARCO TEÓRICO

En diciembre del 2019, China reportó un brote de síndrome respiratorio agudo severo (SARS, por sus siglas en inglés) causado por un nuevo coronavirus en la provincia de Wuhan, la cual ha sido designada por la Organización Mundial de la Salud (OMS) como enfermedad del coronavirus 2019 (COVID-19) (1). Esta enfermedad se ha extendido mundialmente desde su aparición; hasta el momento existen cerca de 5 millones de personas infectadas y 315,000 fallecidos, y los números incrementan diariamente (2).

Para el 7 de enero de 2020, los científicos chinos habían aislado un nuevo coronavirus, (SARS-CoV-2; anteriormente conocido como 2019-CoV), Este nuevo coronavirus fue identificado como Síndrome respiratorio agudo severo Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) por el Comité Internacional de Taxonomía (3) Que luego fue designada enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19) en febrero de 2020 por la OMS (4).

En México se identificó el primer caso el 28 de febrero del 2020 y fue hasta el 30 de marzo del 2020, que el gobierno de México declara la emergencia sanitaria por causa de fuerza mayor a la epidemia de enfermedad generada por el virus SARS-CoV2, la cual se mantiene vigente hasta la fecha (5)

El síndrome respiratorio agudo severo CoV 2, el agente causante de COVID-19, es el séptimo miembro del CoV que se identifica y es estructuralmente similar al SARS-CoV, con los 2 virus compartiendo aproximadamente el 72% de su genoma.

El primer caso confirmado de COVID-19 en México se registró el 28 de febrero de 2020; sin embargo para el día 12 de enero 2022, se informaron a la OMS más de

15 millones de nuevos casos de COVID-19 en todo el mundo, con mucho, la mayor cantidad de casos informados en una sola semana, Sin embargo, el número de muertes semanales reportadas se ha mantenido estable desde octubre del año pasado, en un promedio de 48 mil muertes por semana. Para el 28 de enero de 2022, ha habido 364 191 494 casos confirmados de COVID -19, incluidas 5 631 457 muertes, según lo informado a la OMS (6)

El SARS-CoV-2 consta de cuatro glicoproteínas estructurales principales: pico (S), membrana (M), envoltura (E) y nucleocápside (N). Las proteínas M, E y N son críticas para el ensamblaje y liberación de partículas virales, mientras que la proteína S es responsable de la unión viral y la entrada a las células huésped (7) En el ser humano la proteína S se une al receptor de enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE 2) el cual se expresa en la superficie de órganos como el corazón, endotelio, hígado, riñón, pulmón y otros tejidos; de estos; las células alveolares tipo II incluyen 83% de las células presentadoras de ACE 2. Al llevarse a cabo la unión se inicia una inflamación localizada, activación endotelial, daño tisular y liberación desordenada de citocinas. (8) Después de la unión de la célula huésped, las membranas viral y celular se fusionan, lo que permite que el virus ingrese a la célula. Para muchos coronavirus, incluido el SARS-CoV, la unión de la célula huésped por sí sola es insuficiente para facilitar la fusión de la membrana, lo que requiere el cebado de la proteína S o la escisión por proteasas de la célula huésped o serina proteasas transmembrana (9)

Las manifestaciones clínicas más frecuentes en los pacientes con COVID-19 incluyen tos, disnea, fiebre, dolor de garganta, fatiga, mialgia y dolor de cabeza.

Además, algunos pacientes pueden presentar diarrea, vómitos, alteraciones del gusto y del olfato y, en pocos casos, dolor torácico pleurítico. (10)

El espectro de la enfermedad puede variar desde asintomático hasta infección a neumonía grave con síndrome de dificultad respiratoria aguda y muerte. (11)

La patología primaria es el SDRA, que se caracteriza por daño alveolar difuso que incluye membranas hialinas. El efecto citopático viral de los neumocitos implica un daño viral directo. Los estudios inmunológicos han demostrado que las citocinas proinflamatorias interleucina 6 (IL-6), IL-17A y el factor de necrosis tumoral α estaban elevados en la mayoría de los pacientes con resultados graves y la hipercoagulabilidad es una característica importante de la inflamación. Otros factores relacionados con el paciente, la neumonía y el SARS-CoV2 pueden conducir a un riesgo significativamente mayor de complicaciones tromboticas con la edad avanzada, el sexo masculino y la presencia de comorbilidades, especialmente en la hipertensión (12)

Dímero D

El dímero D, que comprende dos fragmentos D de la fibrina, se forma mediante la activación de la enzima plasmina. Esto indica la presencia de una fibrina demolida en el torrente sanguíneo. El dímero D representa la activación de los sistemas de coagulación y fibrinólisis. (13) Es un biomarcador de la formación y degradación de fibrina. Puede ser elevado no solo en pacientes con trombosis aguda, sino también entre los ancianos y en una variedad de enfermedades. (13)

Hace más de 30 años, se descubrió que el dímero D era un biomarcador fiable tanto de la activación de la coagulación como de la digestión de la fibrina. Desde

entonces, el dímero D se ha utilizado en varias condiciones clínicas. Más ampliamente, el dímero D se usa para descartar trombosis venosa profunda en pacientes con probabilidad clínica baja-media, donde el dímero D ahora se considera el estándar de oro bioquímico. La prueba del dímero D también es útil para evaluar el riesgo de trombosis recurrente y para guiar la terapia anticoagulante, para diagnosticar y controlar la coagulación intravascular diseminada, para predecir y manejar las complicaciones trombóticas en pacientes con infecciones graves y sepsis (14)

Dímero D y Covid 19

Desde el brote de la enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19) en todo el mundo, los estudios de diferentes países han encontrado consistentemente niveles elevados de dímero D en pacientes con neumonía por SARS-COV-2. (15)

Además, varios estudios también demostraron que un mayor nivel de dímero D se asoció con la mortalidad hospitalaria. (16) En esta serie de 41 pacientes hospitalizados, los valores de D-dímero en los pacientes con una enfermedad grave fueron hasta cinco veces superiores que en aquellos que no ingresaban en la unidad de cuidados intensivos (mediana 2,4 mg/L; rango IQ: 0,6 a 14,4 mg/L frente a 0,5 mg/L; rango QR: 0,3 a 0,8 mg/L; $P = 0,004$). (17),

En una serie de 183 paciente se describieron valores de D-dímero de hasta 3,5 veces mayores entre los pacientes que fallecían a consecuencia de su enfermedad (mediana 2,12 mg/L; rango IQ: 0,77 a 5,27 mg/L frente a 0,6 mg/L; rango QR: 0,35 a 1,29 mg/L; $P < 0,001$). (18)

En una serie de 138 pacientes hospitalizados a consecuencia de la COVID-19, estos mostraron unos valores de D-dímero 2,5 veces superiores en los pacientes ingresados en UCI (mediana 4,14 mg/L; rango IQ: 1,91 a 13,2 mg/L frente a 1,66 mg/L; rango QR: 1,01 a 2,85 mg/L; $P < 0,001$). (19)

Se han investigado las características clínicas de los pacientes con COVID 19, en muchos estudios hasta el momento, y el identificar un valor de concentración de dímero D, en nuestra población, se buscó para evaluar si presenta asociación a una alta mortalidad. Sin embargo, además se reconoció las variables confusoras, se identificó pronósticos para aplicarlo en nuestros objetivos terapéuticos

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La infección por SARS-CoV 2 es un problema de salud de importancia en la actualidad, ya que representa la condición sanitaria que ha generado un gran número de casos, con una mortalidad importante, por lo que es importante tener predictores tempranos, para realizar una valoración inicial del pronóstico de los pacientes que ingresan a terapia intensiva, y hasta el momento se ha demostrado que el aumento de las tasas de dímero D tiene una relación significativa con la mortalidad, y en nuestra unidad hospitalaria ha tenido un importante número de pacientes con infección por SARS-CoV2 confirmado en estado crítico con por lo que se buscó corroborar con los datos de nuestra unidad hospitalaria sobre las concentraciones séricas de dímero D en el paciente crítico con covid 19 y su sobrevida

JUSTIFICACIÓN

La infección por SARS-CoV 2, ha causado una pandemia mortal, y representa la condición sanitaria más importante de las últimas décadas, en pacientes con COVID-19, se sugirió un aumento de cuatro veces en el nivel de dímero D como un buen predictor de mortalidad en COVID-19, por lo que fue importante realizar el análisis de los datos de las muestras tomadas en nuestra unidad, además, de que los datos recolectados corresponden a población mexicana.

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN.

¿Cuál es la asociación de las concentraciones séricas de dímero D en el paciente crítico con covid 19 y su sobrevida?

Hipótesis

La concentración sérica de dímero D mayor a 500 ul se asocia a con una mayor mortalidad en pacientes críticos con covid 19

Hipótesis Nula

La concentración sérica de dímero D mayor a 500 ul no se asocia a una mayor mortalidad en pacientes críticos con covid 19

OBJETIVOS DEL ESTUDIO

OBJETIVO GENERAL:

- Determinar la asociación de las concentraciones séricas de dímero D en el paciente crítico con covid 19 y su sobrevida

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Determinar la asociación de las concentraciones séricas de dímero D en el paciente crítico con covid 19
- Determinar la sobrevida del paciente crítico con covid 19
- Determinar las variables confusoras que modifiquen la sobrevida en paciente crítico con covid 19
- Determinar las variables confusoras que modifiquen las concentraciones séricas de dímero D

MATERIAL Y METODOLOGÍA

Lugar donde se desarrolló el estudio:

Hospital de Especialidades “Dr. Bernardo Sepúlveda Gutiérrez” Centro Médico Nacional Siglo XXI

- Nivel de atención: tercero
- Forma en que los pacientes acuden a la unidad: espontánea, referencia de segundo nivel de atención de unidades médicas adscritas.

Diseño del estudio:

- Por finalidad del estudio: Descriptivo
- Por control del factor de estudio: Observacional
- De acuerdo con la medición de variables en la secuencia del tiempo: Transversal
- De acuerdo con la cronología: Retrospectivo
- Aleatorización: Ninguna.

UNIVERSO DE TRABAJO

Pacientes con neumonía SARS-Cov2 confirmadas ingresados a la unidad de cuidados al Hospital “Dr. Bernardo Sepúlveda Gutiérrez”

1. Tamaño de la muestra

Por conveniencia

2. Técnica de muestreo.

Se realizó por muestreo simple y se consideraron todos los pacientes mayores de 65 años que ingresaron a cargo de la unidad de cuidados intensivos.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN / EXCLUSIÓN/ELIMINACIÓN.

Criterios de inclusión

- Pacientes con diagnóstico confirmado por PCR de SARVS COV 2 en estado crítico que cuente con al menos una determinación de Dímero D dentro de las primeras 48 horas

Criterios de Exclusión

- Paciente que re-ingresaron a unidad de terapia intensiva de COVID

Criterios de eliminación

- Pacientes embarazadas
- Pacientes con Coagulopatía diagnosticada previamente

DISEÑO DE LA INVESTIGACIÓN

La presente tesis se realizó en la Unidad de Cuidados Intensivos del Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI “Dr. Bernardo Sepúlveda Gutiérrez” una vez que fue aprobado el protocolo de estudio por el Comité de Ética en Investigación y Comité de Investigación en Salud. Se tomaron los datos clínicos y bioquímicos a partir de la base de datos de los pacientes críticos a cargo de la UCI y de los expedientes clínicos físicos y electrónicos de cada paciente. Se registraron fechas de inicio de síntomas, fechas de ingreso a hospital, fechas de ingreso a terapia intensiva, las variables demográficas, comorbilidades. Se registró la presencia de estado de choque, necesidad de ventilación mecánica y terapia de reemplazo renal al ingreso a UCI. Finalmente se registraron la fecha de egreso de terapia intensiva y la condición clínica en la que egresaron.

DEFINICIÓN DE LAS VARIABLES PRINCIPALES

Variables independientes

Variable	Tipo de variable	Definición conceptual	Definición operacional	Escala medición	Fuente de información	Unidad de medición
Dímero D	independiente	El dímero-D es el principal producto de la degradación de la fibrina por la plasmina y es generado en el paso final de la formación de trombos (20)	Medición más reciente de dímero-D antes de la toma de radiografía	Cuantitativa, de razón	Expediente clínico.	µg/L. Se considerará lo escrito en el expediente clínico en las primeras 48 horas

Variable	Tipo de variable	Definición conceptual	Definición operacional	Escala medición	Fuente de información	Unidad de medición
----------	------------------	-----------------------	------------------------	-----------------	-----------------------	--------------------

Sobrevivida	Dependiente	Acción y efecto de vivir después un evento específico(20)	Caso confirmado que vive después de la confirmación de presencia de COVID-19.	Cualitativa, nominal, dicotómica.	Lo referido en el expediente clínico.	Sobrevivió No sobrevivió
-------------	-------------	---	---	-----------------------------------	---------------------------------------	-----------------------------

Variables secundarias y confusoras

Variable	Tipo de variable	Definición conceptual	Definición operacional	Escala medición	Fuente de información	Unidad de medición
Edad	Demográfica	Tiempo que una persona ha vivido desde que nació (20)	Edad que refiere el paciente medida en años.	Cuantitativa, de razón.	Expediente clínico.	Edad en años referida por el paciente o la obtenida del expediente clínico.
Sexo	Demográfica	Conjunto de caracteres anatómofisiológicos que	Sexo referido por el paciente o	Cualitativa, nominal, dicotómica	Expediente clínico.	Mujer Hombre

		distinguen al macho de la hembra entre los individuos de una misma especie (20).	escrito en el expediente clínico			
Comorbilidad es Índice de Charlson	Confusora	La presencia de enfermedades coexistentes o adicionales con referencia a un diagnóstico inicial	Registro de enfermedades consideradas limitantes en la escala funcional	Cualitativa discreta	Expediente clínico	Números enteros
Gravedad de la enfermedad	Confusora	Grado en que la enfermedad pone en riesgo la vida del enfermo	Grado de gravedad de la enfermedad, medido mediante la escala APACHE-II	Cualitativa	Expediente clínico	Puntos
Difusión orgánica	Confusora	Función anormal de los órganos corporales	Presencia de alteraciones de la función de los órganos corporales mediante la escala SOFA	Cuantitativa	Expediente clínico	Puntos
Fiebre	secundarias	Respuesta adaptativa del organismo que consiste en un aumento de la temperatura corporal por encima del valor normal	Aumento de la temperatura corporal por encima del valor normal en grados centígrados.	Cualitativa, nominal, dicotómica.	Lo referido por el paciente o en el expediente clínico.	Ausencia Presencia
Tos	Secundarias	Mecanismo protector que se produce como respuesta a la irritación de los nervios o receptores de la tos con el objetivo de limpiar la laringe y la tráquea de partículas, facilitando su secreción	Presencia de signo de tos en el paciente.	Cualitativa, nominal, dicotómica.	Lo referido por el paciente o en el expediente clínico.	Ausencia Presencia
Tiempo transcurrido desde hospitalización	Secundarias	Intervalo de tiempo desde el inicio de una actividad, hasta el final de la misma	Cantidad de días que han pasado desde la hospitalización hasta el momento en el se realizó la	Cuantitativa, de razón.	Número de días transcurridos según lo referido por el paciente y escrito en	

			primera toma de dímero D		el expediente clínico.	
Saturación de oxígeno		Prueba que mide la cantidad de oxígeno que llevan los glóbulos rojos	Hace referencia a la medición de cantidad de oxígeno más reciente antes de la toma de radiografía.	Cuantitativa, de razón.	SpO ₂	
Temperatura	Secundarias	Estado de calor del cuerpo humano	Hace referencia a la medición de temperatura más reciente antes de la toma de radiografía.	Cuantitativa, de razón.	Se considerará lo escrito en el expediente clínico.	Temperatura en grados centígrados.
Frecuencia cardíaca	Secundarias	Número de veces que el corazón late durante un minuto	Hace referencia a la medición de frecuencia cardíaca más reciente antes de la toma de radiografía.	Cuantitativa, de razón.	Se considerará lo escrito en el expediente clínico.	Frecuencia cardíaca en latidos por minuto
Escala SOFA al ingreso	Secundarias	La escala pronóstica SOFA (Sequential Organ Failure Assessment score) es un sistema sencillo para identificar la disfunción secuencial de órganos fundamentales que se compone de la suma del puntaje obtenido de la evaluación de seis órganos.	Puntuación más reciente en la escala de SOFA a la toma de concentración de Dímero D.	Cuantitativa, intervalar.	Puntaje. Se considerará lo escrito en el expediente clínico.	
Anosmia	secundarias	Incapacidad total para detectar olores (30)	Presencia de anosmia en el paciente.	Cualitativa, nominal, dicotómica	Lo referido por el paciente o en el expediente clínico.	Ausencia Presencia

ASPECTOS ÉTICOS

Esta tesis se realizó con la previa aprobación del Comité Local de Ética e Investigación del Hospital de Especialidades “Dr. Bernardo Sepúlveda Gutiérrez” CMN Siglo XXI en el área de terapia intensiva. La infección por SARS COV 2 con una alta mortalidad se volvió objetivo de estudio para el desarrollo de escalas y marcadores pronósticos que logran una predicción de la evolución de esta. En esta tesis se consideró que hay una asociación de las concentraciones séricas de dímero D en el paciente crítico con covid 19 y su sobrevida, el propósito del presente estudio fue determinar si las concentraciones de dímero D se asocia a la sobrevida de los pacientes con covid 19, y así desarrollar a futuro un marcador pronóstico con el objetivo final reconocer el riesgo de morbi-mortalidad de estos pacientes.

De acuerdo a la **Declaración de Helsinki** de 1975, promulgada por la Asociación Médica Mundial, cuyos principios éticos, tal como el respeto por el individuo citado en el Artículo 8, su derecho a la autodeterminación y el derecho a tomar decisiones informadas (Artículos 20, 21 y 22) incluyendo la participación en la investigación, tanto al inicio como durante el curso de la investigación, haciendo hincapié en el deber del investigador hacia el paciente, como lo estipula el Artículo 4, el bienestar del sujeto debe ser siempre precedente sobre los intereses de la ciencia o de la sociedad dispuesto en el Artículo 5, y las consideraciones éticas estipuladas en el Artículo 9, es deber del médico proteger la vida, la salud, la dignidad, la integridad, el derecho a la autodeterminación, la intimidad y la confidencialidad de la información personal de las personas que participan en investigación.

Conforme a normas éticas, basadas en el trabajo de la Comisión Nacional para la Protección de los Sujetos Humanos ante la Investigación Biomédica y de Comportamiento (1974-1978) que el Departamento de Salud, Educación y Bienestar de los Estados Unidos de Norteamérica publica en 1978 bajo el nombre de **Informe Belmont: "Principios éticos y pautas para la protección de los seres humanos en la investigación"**, el cual explica y unifica los principios éticos básicos que se detallan a continuación:

1. **Respeto a la Autonomía**; el cual permitió que los sujetos que ingresaron al estudio lo hagan de forma voluntaria y con información adecuada, sin repudiar sus juicios, ni negarle la libertad de actuar sobre la base de estos, con contribución en el estudio, en caso de así solicitarlo, recalcando la confidencialidad de la información proporcionada.
2. **No maleficencia**: se realizó un análisis riesgo/beneficio ante el riesgo de daño moral no contemplado que eventualmente pudieran perjudicar directa o indirectamente al paciente participante durante o posterior a la realización de la encuesta.
3. **Beneficencia**: todo participante se trató éticamente respetando sus condiciones, haciendo esfuerzos para asegurar su bienestar, defendiendo sus derechos.
4. **Justicia**: con procedimientos razonables y bien considerados para asegurarse que se realizaron las evaluaciones correctamente a los participantes, en igualdad de condiciones, evitando bajo toda circunstancia, procedimientos de riesgo, por motivos de raza, sexo, estado de salud mental, equidad de género con oportunidades de mejora de forma equitativa.

Según el Reglamento de la **Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud**, última reforma DOF 02-04.2014. TÍTULO SEGUNDO De los Aspectos Éticos de la Investigación en Seres Humanos, CAPÍTULO I el cual establece Disposiciones Comunes conforme a los siguientes artículos:

- Artículo 13.- Que toda investigación en la que el ser humano sea sujeto de estudio deberá prevalecer el criterio del respeto a su dignidad y la protección de sus derechos y bienestar.
- En el Artículo 14.- Que expone las bases en las que deberá desarrollarse la investigación, adaptándose a los principios científicos y éticos que justifican la investigación médica, con su posible contribución a la solución de problemas de salud y al desarrollo de nuevos campos de la ciencia médica; realizándose sólo cuando el conocimiento que se pretenda producir no pueda obtenerse por otro medio idóneo, contando con el consentimiento informado

del sujeto en quien se realizará la investigación, o de su representante legal, y ser realizada por profesionales con conocimiento y experiencia para cuidar la integridad del ser humano, bajo la responsabilidad de una institución de atención a la salud y la supervisión de las autoridades sanitarias competentes, que cuente con los recursos humanos y materiales necesarios, que garanticen el bienestar del sujeto de investigación, previo dictamen favorable de los Comités de Investigación, de Ética en Investigación y de Bioseguridad, en los casos que corresponda.

- El Artículo 17, enfatiza, como riesgo de la investigación la probabilidad de que el sujeto de investigación sufra algún daño como consecuencia inmediata o tardía del estudio, acorde al diseño del protocolo, debido a que es un estudio retrospectivo es un estudio sin riesgo.
- Artículo 20, el cual especifica, la realización del estudio de investigación siempre y cuando exista el consentimiento informado, autorizando su participación en la investigación, con pleno conocimiento de la naturaleza de los procedimientos y riesgos a los que se someterá, con la capacidad de libre elección y sin coacción alguna.
- Artículo 21. Que para que el consentimiento informado se considere existente, el sujeto de investigación o, en su caso, su representante legal deberá recibir una explicación clara y completa, de tal forma que pueda comprenderla.
- Y conforme al Artículo 22, que establece los requisitos para el consentimiento informado, el cual debe ser elaborado por el investigador principal, señalando la información a que se refiere el artículo anterior y atendiendo a las demás disposiciones jurídicas aplicables; revisado y, en su caso, aprobado por el Comité de Ética en Investigación de la institución de atención a la salud; indicando los nombres y direcciones de dos testigos y la relación que éstos tengan con el sujeto de investigación; en caso de que el sujeto de investigación no supiere firmar, imprimirá su huella digital y a su nombre firmará otra persona que él designe, y se extenderá por duplicado, quedando un ejemplar en poder del sujeto de investigación o de su representante legal.

Dado que se trató de un estudio de carácter retrospectivo clasificado según el artículo 17 como un estudio sin riesgo, no requirió de consentimiento informado. Basado en la **NOM-012-SSA2-2012, Criterios para la Ejecución de Proyectos de Investigación para la Salud en Seres Humanos**, norma que es de observancia obligatoria que establece los criterios normativos de carácter administrativo, ético y metodológico, que en correspondencia con la Ley General de Salud y el Reglamento en materia de investigación para la salud, establecen los requerimientos mínimos para investigación y realización de protocolos de investigación. La misma refirió como requisitos la Autorización de una investigación para la salud en seres humanos por la institución, contar con Carta de consentimiento informado en materia de investigación, la aprobación por los comités en materia de investigación para la salud, garantizar que no expone al sujeto de investigación a riesgos innecesarios y que los beneficios esperados son mayores que los riesgos, inherentes a la maniobra experimental. Además, establece que en todo protocolo se debe estimar su duración, por lo que es necesario que se anoten las fechas tentativas de inicio y término, así como el periodo calculado para su desarrollo; la justificación para la realización de protocolos debe incluir la información y elementos técnicos suficientes para suponer, que los conocimientos que se pretenden adquirir, no es posible obtenerlos por otro medio, haciendo necesaria la investigación.

-Conforme a la **Ley General de Transparencia y Acceso a la Información Pública** título primero en donde se establecen las disposiciones generales en el Capítulo I, que tiene como Objeto de la Ley establecer los principios, bases generales y procedimientos para garantizar el derecho de acceso a la información en posesión de cualquier autoridad, entidad, órgano y organismo de los poderes Legislativo, Ejecutivo y Judicial, órganos autónomos, partidos políticos, fideicomisos y fondos públicos, así como de cualquier persona física, moral o sindicato que reciba y ejerza recursos públicos o realice actos de autoridad de la Federación, las Entidades federativas y los municipios.

RECURSOS Y FINANCIAMIENTO

RECURSOS FÍSICOS

El Hospital de Especialidades “Dr. Bernardo Sepúlveda Gutiérrez” y la unidad de cuidados intensivos contaron con los equipos necesarios que se requirieron para la realización de este proyecto.

RECURSOS HUMANOS.

El investigador responsable, en este proyecto tiene experiencia en el manejo con pacientes críticos.

MATERIALES

Computadora personal, acceso a internet, programa de Microsoft office (Excel, Word); paquetería de SPSS. Expedientes electrónicos de pacientes ingresados en el área de unidad de cuidados intensivos COVID.

FINANCIAMIENTO

No se requirió financiamiento, de la institución o aportación económica de alguna organización externa.

FACTIBILIDAD

El Hospital de Especialidades, UMAE CMNSXXI, IMSS es centro de referencia para atención de pacientes críticamente enfermos con COVID, contando con la infraestructura y los recursos humanos necesarios para la atención y determinación de críticamente pacientes críticamente enfermos con COVID.

PLAN DE ANÁLISIS ESTADÍSTICO.

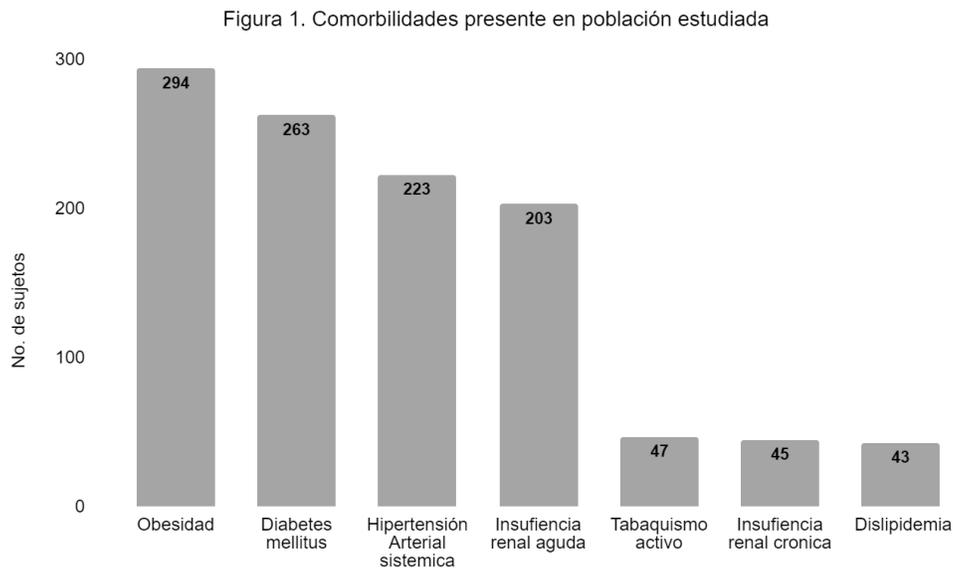
Para el análisis de los datos se utilizó estadística descriptiva para la presentación de los datos. Las variables nominales y/o categóricas se expresaron como porcentajes. Las variables continuas como promedio \pm desviación estándar para los datos paramétricos y como medianas con rango intercuartil (RIC) para los no paramétricos. Se determinó la normalidad de los datos mediante la prueba de Kolmogorov-Smirnof. Se utilizó la prueba T de Student para la comparación de los datos paramétricos y la prueba U de Mann-Whitney para comparar los no paramétricos y se utilizó la prueba Chi² para comparar las variables categóricas. El análisis de asociación se realizó mediante la determinación de razón de momios (OR) utilizando una regresión logística múltiple, y se realizó un análisis sobrevida mediante la construcción de las curvas de Kaplan Meier. En todos los casos, un valor de $p < 0.05$ será considerado estadísticamente significativo. El análisis de los datos se realizó utilizando el Statistical Package for Social Science versión 24.0 para Windows (IBM SPSS Statistics v.20.0 para Windows, Armonk, NY).

Tamaño de muestra.

Se calculó el tamaño de muestra mediante la fórmula de una proporción para una población finita, considerando el total de ingresos por COVID crítico a la UCI durante las 3 primeras olas, con una sobrevida estimada de 33%, se requerirá de 237 pacientes como mínimo para este estudio.

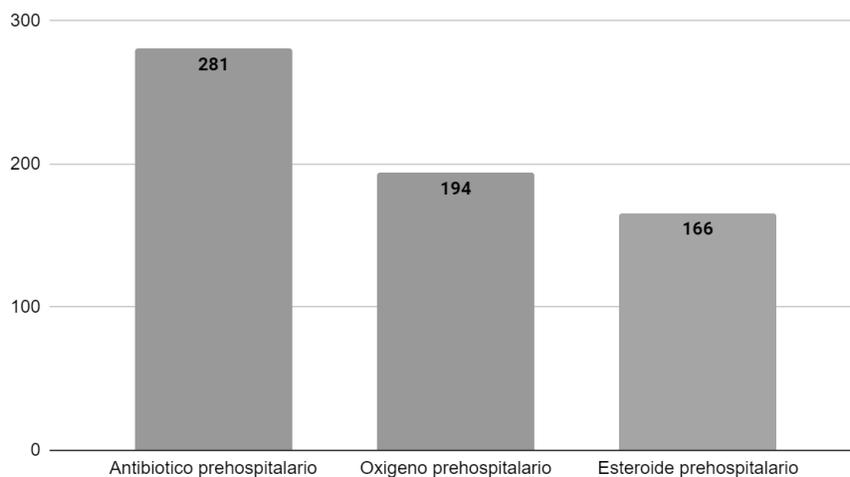
RESULTADOS

La población estudiada fue un total de 635 pacientes con ventilación mecánica invasiva, de los cuales un 64.3% (n=408) fueron hombres, y un 35.7% (n= 227) mujeres, con una edad promedio de 59 años de edad de ambos grupos estudiados, la edad en el grupo de fallecidos fue de 56 años, con un rango intercuartilar IC (45-66), se identificó un total de 449 defunciones lo que representa un total por 70.7%. De las principales comorbilidades identificadas, se encontró a la obesidad en el 58.7% (n=294), diabetes mellitus 41.6% (n=263), hipertensión arterial sistémica 35.3% (n=223), insuficiencia renal aguda 32.1% (n=203), como se muestra en la figura 1.



En relación al manejo prehospitalario que los pacientes estudiados, se encontró que un 44.3% (n=281) pacientes refirieron antibióticos, un 30.6% (n=194) utilizaron oxígeno en domicilio y un 26,1% (n=166) usaron esteroides, como se muestra en la figura 2.

Figura 2. Manejo prehospitalario de pacientes estudiados



Sin embargo encontramos que el uso de esos manejos prehospitalarios, no impactaron en la supervivencia de los pacientes estudiados, ya que en los paciente con uso de antibióticos, se murieron en un 42.6% (n=80), los que utilizan oxígeno en domicilio con una mortalidad del 29.8% (n=56) y en los que usaron esteroides una mortalidad del 25% (n=47), sin tener relevancia en el desenlace final como se muestran en las figuras 3, 4 y 5.

Figura 3. Manejo prehospitalario con antibioticos

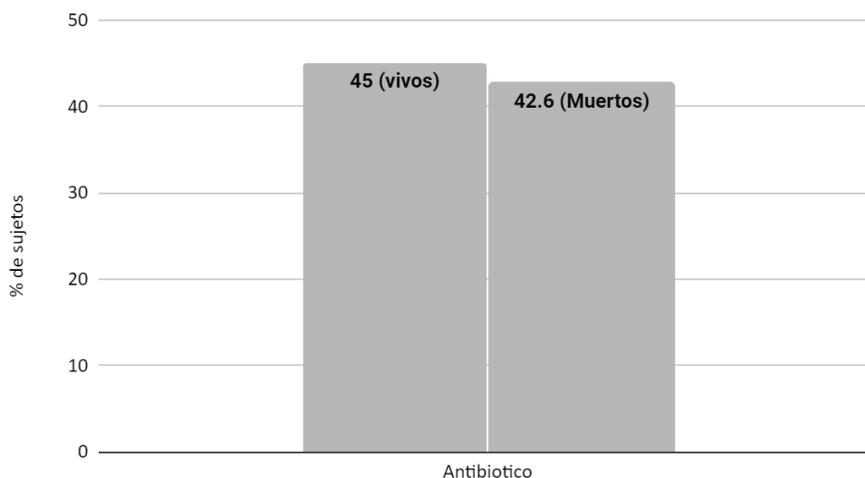


Figura 4. Manejo Prehospitalario con oxígeno

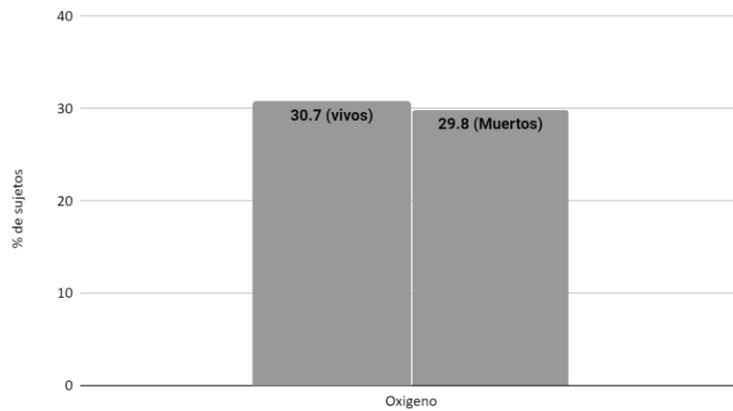
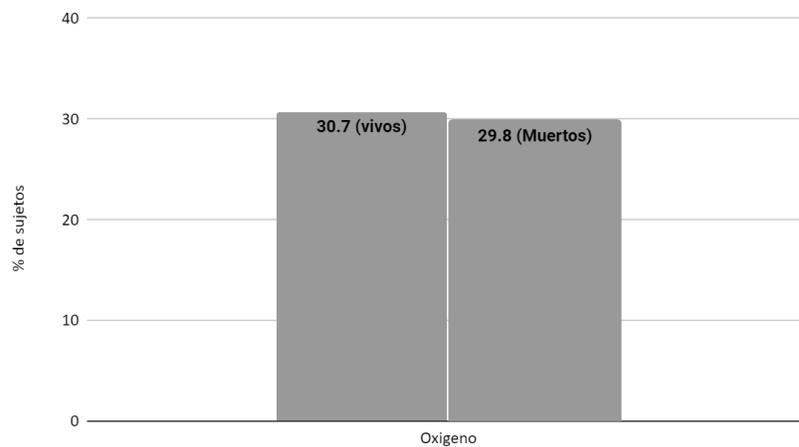
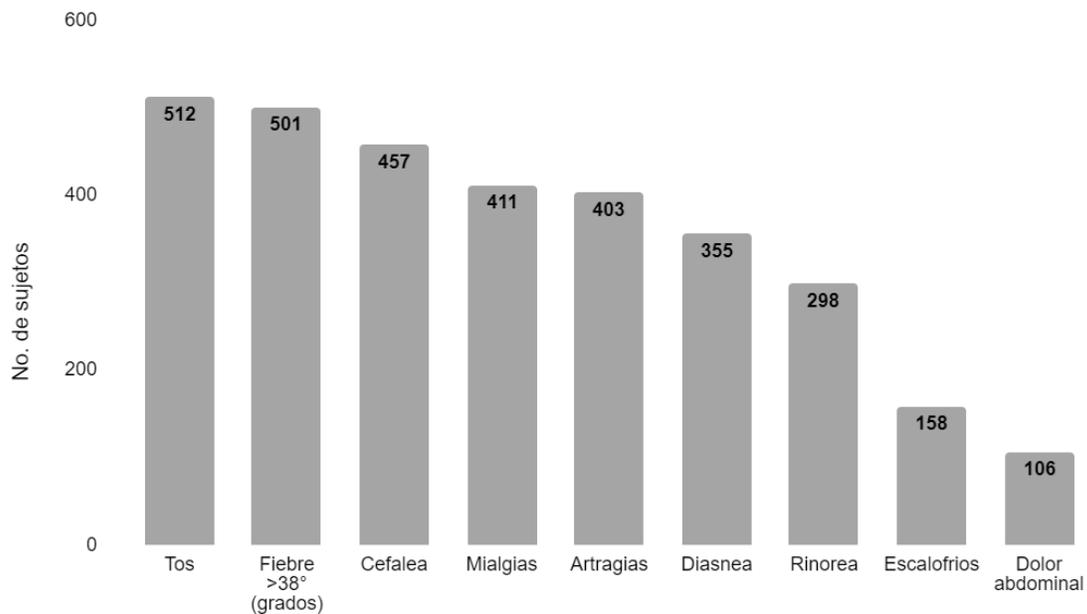


Figura 5. Manejo prehospitalario con oxígeno



De los principales síntomas encontrados en nuestra población estudiada los principales fueron tos hasta en un 80.2% (n=512), Fiebre mayor a 38° en un 78.9% (n=501), cefalea en un 72% (n=457), mialgias en un 64.7% (n=411), artralgias 63.5% (n=403), y disnea en un 55.9% (n=355) como se demuestra en la figura 6.

Figura 6. Síntomas iniciales de población estudiada



La severidad de la enfermedad aguda por APACHE-II en la población estudiada fue en un promedio en general de 19 puntos en promedio, y de SOFA al ingreso de 13 puntos, se realizaron la comparación entre los grupos de vivos y muertos, en la cual se encontró que en el grupo de fallecidos, un puntaje de APACHE-II fue de 14 puntos, (IC 11-19), y SOFA de 11 puntos (IC 6-13 puntos), sin embargo los pacientes que sobrevivieron se reportaron con mayor disfunción orgánica a u ingreso con un APACHE 19 puntos, (IC 16-22) y SOFA 14 puntos (IC 13-15 puntos), (P.0.0001).

Tabla 1. Características basales demográficas y clínicas de sujetos con estado a su egreso				
	Todos	Vivos	Muertos	p
n (%)	635	188	449	
Sexo n (%)				
Hombre n (%)	408(64.3)	155 (34.5)	73 (38.8)	0.3
Mujeres n (%)	227 (35.7)	294 (65.5)	115 (61.2)	0.0001
Edad (años)	59(49-68)	61 (51-69)	56 (45-66)	
Diabetes mellitus n (%)	263(41.6)	184 (40.9)	81 (42.8)	0.67
Obesidad	294(58.7)	209 (59.4)	86 (57.3)	0.67
Enfermedad arterial periférica n(%)	3(0.5)	1 (0.2)	2 (1.1)	0.21*
Enfermedad vascular cerebral n (%)	1(0.2)	1 (0.2)	0	1 *
Demencia n (%)	1(0.2)	0	1 (0.5)	0.29
Epilepsia n (%)	6(0.9)	3 (0.7)	3 (1.6)	0.36
Enfermedad de tejido conectivo n (%)	1(0.2)	1 (0.2)	0	1*
Hipotiroidismo n (%)	6(0.9)	3 (0.7)	3 (1.6)	0.37
Asma	7(1.1)	6 (1.3)	1 (0.5)	0.68
Inmunosupresión n (%)	1(0.2)	1 (0.2)	0	1
RCP previo al ingreso n (%)	1(0.2)	1 (0.2)	1	1
Insuficiencia cardíaca	12(1.9)	10 (2.2)	2 (1.1)	0.52
Enfermedad respiratoria crónica (%)	8(1.3)	8 (1.8)	0	0.11
Hipertensión Arterial n (%)	223(35.3)	160 (35.8)	63 (33.7)	0.61
Dislipidemia n (%)	43(6.8)	36 (8)	7 (3.7)	0.05
Anemia hemolítica	1(0.2)	1 (2.2)	0	1
Cardiopatía isquémica / IAM n (%)	2(0.3)	2 (0.4)	0	1
Insuficiencia renal aguda	203(32.1)	151 (33.8)	52 (27.8)	0.14
Insuficiencia renal crónica n (%)	45(7.1)	34 (7.4)	13 (6.4)	0.66
Cirrosis hepática n(%)	1(0.2)	1 (0.2)	0	1
Trasplante	2(0.3)	1 (0.2)	1(0.5)	0.5
Tuberculosis	3(0.5)	1 (0.2)	2 (1.1)	0.21
Tumor sólido / Metástasis n (%)	12(1.9)	8 (1.8)	4(2.1)	0.52
Tabaquismo activo	47(7.4)	40 (9)	7 (3.7)	0.02
Leucemia n (%)	1(0.2)	1(0.2)	0	1
Úlcera gastroduodenal n (%)	9(1.4)	6 (1.3)	3(1.6)	0.73
Peso kg	78(67-90)	78 (67-91)	78 (67-89)	0.9
IMC	28.4(24.73-33.56)	28.34 (24.69-33.61)	28.47 (29.95-33.18)	0.72
Oxígeno pre hospitalario n(%)	194(30.6)	138 (30.7)	56 (29.8)	0.81
Esteroides pre hospitalario n(%)	166(26.1)	119 (26.5)	47 (25)	0.69
Antibiótico pre hospitalario n(%)	281(44.3)	202 (45)	80 (42.6)	0.57
Inicio súbito de síntomas n(%)	262(41.3)	181 (40.3)	82 (43.6)	0.44
Ataque al estado general n(%)	333(52.4)	249 (55.5)	85 (45.2)	0.02
APACHE	19(15-21)	19 (16-22)	14 (11-19)	0.0001
SOFA INGRESO	13(12-14)	14 (13-15)	11 (6-13)	0.0001
Presión arterial media	97(89-106)	98 (89-107)	95 (90-103)	0.11

Frecuencia respiratoria	22(18-26)	22 (18-25)	22 (18.5-266)	0.13
Uso de vasopresor	178(28)	125 (27.8)	54 (28.7)	0.82
TLC	27(4.3)	18 (4)	9 (4.8)	0.65

n : número; Kg kilogramo; cm: centímetro; EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica;; UCI: Unidad de cuidados intensivos Chi cuadrada °; U de Mann Whitney*.

En la tabla 2, se muestran los resultados de laboratorio iniciales de los pacientes estudiados entre los pacientes vivos y muertos, observamos que la PaO₂ en promedio de ambos grupos fue de 54 (IC 34-69), se encontró una PaO₂ de 50.75 (IC 30.33-66) en el grupo de vivos, sin embargo con mejor PaO₂ en el grupo de fallecidos con una PaO₂ 62.1 (IC 43.5-74.65) con una P 0.002. La concentración sérica de neutrófilos fue mayor en el grupo de vivos con 10.30 (IC 6.78-14.47) con una P 0.006.

En esta serie de 635 pacientes con COVID-19 grave, no se encontró mayor diferencia entre los valores de D-dímero entre pacientes que fallecieron y los que sobrevivieron con niveles de Dímero D en ambos grupos con un promedio de 1.87 (0.95-3.9), en el grupo de vivos con 2.2 (1.01-3.86) y en el grupo de muertos con 1.52 (0.92-2.5), sin tener una diferencia significativa para predecir la mortalidad (P 0.5).

	Todos	VIVOS	MUERTOS	p
pH (%)	7.38(7.31-7.43)	7.39 (7.28-7.44)	7.39 (7.39-7.42)	0.15
Kirby inicial (%)	144(92.7-217.25)	139 (89.35-188.5)	139 (82.5-243)	0.67
PaO ₂ (%)	54(34-69)	50.75 (30.33-66)	62.1 (43.5-74.65)	0.002
PaCO ₂ (%)	38.9(32.8-46.92)	38.1 (31.85-46.9)	39 (32.9-50.8)	0.19
HCO ₃ (%)	22.90(19.90-26.1)	22.35 (18.65-26)	22.4 (19.35-24.7)	0.14
Peor Kirby en 24 horas (%)	40(28.2-68.5)	142.4 (87-223.7)	152 (96.2-252.5)	0.66
Leucocitos (103/L)	11.90(8.98-15.78)	11.75 (8.55-16.35)	11.2 (8.66-14.22)	0.52
Hemoglobina (g/dL)	13.90(12.0- 15.70)	14.7 (12.6 -16-2)	14.6 (12.15-16.1)	0.78
Hematocrito (%)	44.20(37.78-50.54)	47.7 (39.4-59.9)	47.3 (39.55-50.7)	0.83
Plaquetas (109/μL)	286(195-378)	270.5 (205.5-365.5)	278 (229.5-387)	0.62
Neutrófilos (103/μL)	9.85(6.99-12.90)	10.30 (6.78-14.47)	9.18 (5.87-11.56)	0.006
Linfocitos (103/μL)	0.85(0.64-1.23)	0.88 (0.65-1.26)	0.89 (0.69-1.17)	0.05
Glucosa mg/dl	136(103-188)	136 (106-182.5)	136.5 (103.5-200.5)	0.58
Urea mg/dl.	51.40(36.40-79.50)	51.4 (36.4-71.7)	47.1 (31.55-78.3)	0.83
Creatinina (mg/dL)	0.89(0.71-1.64)	0.89 (0.73-1.33)	0.91 (0.73-1.70)	0.34

Bilirrubina total (mg/dL)	0.69(0.50-0.96)	0.75 (0.53-1.01)	0.56 (0.38-0.81)	0.02
LDH (mg/dL)	465(354-642)	468 (364-647.5)	456 (343-582.5)	0.16
Albúmina (mg/dL)	3.1(2.7-3.4)	3.1 (2.75-3.30)	3.2 (2.65-3.6)	0.26
Sodio mEq/L	140(137-143)	140 (137-144)	138.5 (135.5-142)	0.002
Cloro mEq/L	103(101-107)	102 (100-105.5)	103 (100.5-108)	0.06
Potasio mEq/L	4.4(3.9-5.0)	4.3 (3.9-4,8)	4.3-(3.85-4.9)	0.23
INR	1.14(1.07-1.24)	1.12 (1.01-1.21)	1.11 (1.06-1.25)	0.21
Fibrinógeno (mg/dL)	705(578-794)	676 (558-787)	734 (599.5-814)	0.79
Dímero D (µg/mL)	1.87(0.95-3.9)	2.2 (1.01-3.86)	1.52 (0.92-2.5)	0.5
Ferritina	1090(647-1753)	1040 (611.3-1542)	1012.05-(555.3-1563)	0.72
n : número; Kg kilogramo; cm: centímetro; EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica;; UCI: Unidad de cuidados intensivos * Chi cuadrada; + Exacta de Fisher ° U de Mann Whitney. Unidad de Cuidados Intensivos, VCM: Volumen Corpuscular Medio, HCM: Hemoglobina Corpuscular Media, CMHC: Concentración de Hemoglobina Corpuscular Media, RDW: Ancho de Distribución Eritrocitaria, VPM: Volumen Plaquetario Medio, BUN: Nitrógeno Ureico en Sangre, LDH: Lactato Deshidrogenasa, TTP: Tiempo de Tromboplastina Parcial, TP: Tiempo de Protrombina, pO2: presión parcial de Oxígeno.				

A pesar de que no se observó diferencia significativa por la condición de egreso de UCI en relación a los niveles séricos de dímero D, se evaluó su capacidad de discriminación, mediante una curva ROC, buscando un punto de corte útil. Así mismo se comparó con las escalas de SOFA y APACHE II. En relación al dímero D, se encontró con un punto de corte de Dímero D ≤ 1.96 , con una sensibilidad de 59.02% y una especificidad del 50.00%. En cuanto a la escala de SOFA se encontró un punto de corte ≤ 11 una sensibilidad del 60.11 y especificidad del 90.42; y para la escala de APACHE-II ≤ 14 una sensibilidad del 53.72 y una especificidad del 95.10, como se muestra en la figura 7.

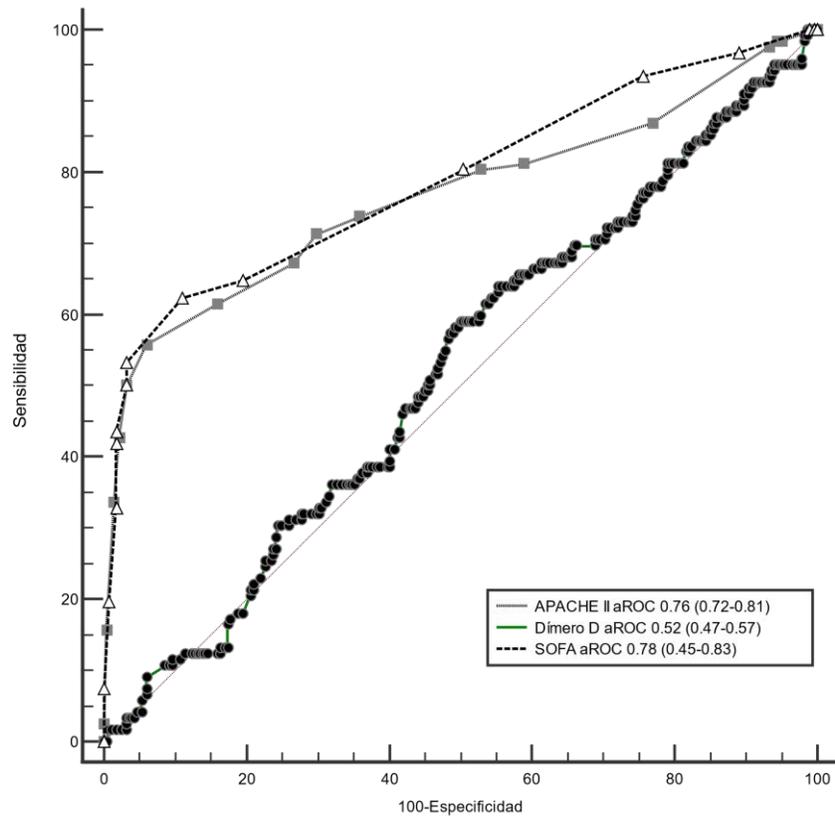


Figura 7. Curva ROC para Dímero D y escalas de severidad y disfunción orgánica para predecir el riesgo de muerte en UCI.

DISCUSIÓN

Desde que se inició la situación de emergencia pandémica, fue de gran importancia científica analizar la capacidad discriminativa de biomarcadores hematológicos, bioquímicos, inflamatorios e inmunológicos en pacientes con y sin las formas severas o fatales de COVID-19.

En nuestro análisis que incluyó un total de 635 pacientes con ventilación mecánica invasiva, un 64.3% fueron hombres, con una edad promedio de 59 años \pm 17.5 años de edad, y en el estudio de Li, H incluyeron un total de 2467 pacientes hospitalizados con COVID-19, con 51,4% hombres y una edad promedio de 59,0 \pm 14,4 años, de los cuales los pacientes graves fueron un número de 707 personas, que necesitaron ventilación mecánica invasiva, sus principales comorbilidades encontradas en su población fueron como primer lugar hipertensión arterial en un 36.2% (n=892), posteriormente diabetes mellitus con 18.2% (n=449), y antecedentes de enfermedad cardiovascular y cerebrovascular, un 15.3% (n=378) en comparación con nuestra población estudiada de las principales comorbilidades identificadas, fue obesidad en el 58.7% (n=294), diabetes mellitus 41.6% (n=263), hipertensión arterial sistémica 35.3% (n=223), encontrándose un similar en nuestra población estudiada de las principales comorbilidades.

La mortalidad encontrada en nuestra población estudiada fue de un 70.7%, en comparación con el estudio de Cidade que se reportó una mortalidad hospitalaria global del 23,7 % (28 pacientes), sin embargo este se realizó en una población de 118 pacientes admitidos en UCI de los cuales el 56,6% (n=43) fueron pacientes con ventilación mecánica (20).

Otro estudio realizado en Francia, Bélgica y Suiza, de 4643 pacientes con una edad mediana de edad 63 \pm 8.5, admitidos en la UCI, de los cuales 2635 (63%) pacientes fueron intubados durante las primeras 24 h, se reportó una mortalidad del 75% (n=957). (21) En el estudio de revisión de tasas de mortalidad, realizados en 110 estudios, 38.2% (n=42) se realizaron en Asia, 1 de los cuales era transcontinental con África, de Europa 28.2% (n=31), en Norteamérica 30.9% (n=34), y 3 estudios fueron multicontinentales, ninguno en América del Sur o Australia, con un total de 34.112 pacientes, de los cuales 18.475 recibieron IMV, se reportó una mortalidad

del 44.5% (n=8.223) (22) Otro estudio realizado en buenos aires argentina, con reporte de 168 pacientes críticamente enfermos con una mediana de 67 años \pm 8.5, de los cuales 40.5% (n=68) recibieron ventilación mecánica invasiva con una mortalidad del 67.4% (n=31). (23)

En estudio transversal a nivel nacional, con datos de alta hospitalaria francesa con un total de 45409 pacientes que ingresaron en la UCI, con una mediana de edad 67 años \pm 12, de los cuales se reportó ventilación mecánica invasiva 55%; con reporte de una mortalidad global del 31%. (24)

Otro estudio importante realizado en nueve hospitales del área de Seattle con pacientes que ingresaron en la unidad de cuidados intensivos, con 24 pacientes con Covid-19 confirmado, una edad media de 64 ± 18 años, de los cuales 75% (n=18 pacientes) necesitó ventilación mecánica con una mortalidad del 50% (n=12). (25) Con todos estos estudios realizados en diferentes países, con población que ingresó a unidad de cuidados intensivos y que amerito manejo con ventilación mecánica, nuestra mortalidad es muy alta, como la de estos estudios reportados.

En el estudio realizado en En un hospital de Wu Han previamente comentado, incluyeron pacientes leve-moderado, graves y críticos, el dímero D tenía una distribución con valores medianos de 0,43 mg/L (0,21–0,91 mg/L). Entre sus pacientes hospitalizados, un total de 1100 (44,6%) tenían niveles elevados de dímero D ($\geq 0,50$ mg/L), de sus principales conclusiones se describió que los pacientes con COVID-19 con dímero D $\geq 0,50$ mg/L tenían un riesgo sustancialmente alto de resultados hospitalarios adversos en comparación con los pacientes con dímero D $< 0,50$ mg/L, especialmente en los ancianos. En nuestro estudio realizado encontramos que en ambos grupos vivos y sobrevivientes no se encontró mayor diferencia entre los valores de D-dímero, pero se encontró un promedio de 1.87 (0.95-3.9) de ambos grupos, identificando un promedio de 2.2 (1.01-3.86) en los sobrevivientes y en el grupo de muertos con 1.52 (0.92-2.5), sin tener una diferencia significativa para predecir la mortalidad (P 0.5). En ambos grupos de nuestro estudio con un nivel elevados de dímero D ($\geq 0,50$ mg/L) (26)

En el estudio de Cidade, su principal objetivo fue describir el dímero D al ingreso en pacientes graves con COVID19 en la UCI y su papel predictivo en los resultados y

la mortalidad, fue un estudio cohorte retrospectivo de pacientes adultos ingresados en la UCI, que incluyeron 118 pacientes con una edad media 63,3 (\pm 13,1) años, con un 73,7% de sexo masculino, un índice de masa corporal medio de 28,2 (\pm 4,9) comparado con el índice de masa corporal en nuestro estudio que fue en promedio 28.4 (\pm 4.4), en su estudio se dividieron 3 grupos: (1) Grupo de valores más bajos (< 3 veces el valor del rango normal, grupo de valores intermedios (D- dímero \geq 3 veces y <10 veces VRN) y grupo de mayor valor (\geq 10 veces VRN), en sus resultados (N = 73 grupo de valores bajos, N = 31 grupo de valores intermedios, N = 11 grupo de valores altos). La mortalidad no fue diferente entre los grupos ($p = 0,51$). La tendencia de mortalidad hospitalaria no difiere entre los grupos (21% en el grupo de valores más bajos frente al 25,8% en el grupo de valores intermedios frente al 36,4% en el grupo de valores más altos). grupo, $p = 0,510$). (27).

En diversos estudios se identificó que un nivel más elevado de Dímero D en aquellos pacientes fallecidos comparado con el de los supervivientes, sin embargo, hay que resaltar que dichos trabajos están sujetos a sesgo por factores de confusión tras no ajustar los resultados en poblaciones diferentes. De acuerdo al estudio de ponti et al el dímero D parece aumentar con frecuencia en pacientes con COVID-19 (36–43%) y puede estar relacionado con complicaciones graves y muerte. Sin embargo, actualmente la interpretación del dímero D durante el seguimiento de la enfermedad no está clara, ya que puede no estar directamente relacionado con la gravedad de la enfermedad. Es importante destacar que una de las limitaciones de este estudio fue que se utilizó la medición inicial del paciente a su ingreso, encontramos que en varios estudios se reportó que los niveles de dímero D alcanzan su punto máximo aproximadamente 5 días después de la hospitalización y son más altos en pacientes con enfermedades graves o en aquellos que fallecieron posteriormente (27)

A pesar del valor pronóstico demostrado del dímero D en el contexto de COVID-19, el Comité Científico y de Normalización (SSC) sobre fibrinólisis de la Sociedad Internacional de Trombosis y Hemostasia ha abordado recientemente varios problemas relacionados con la utilización del dímero D. Dado que el nivel de dímero D suele estar elevado en pacientes con COVID-19 y el límite de dímero D

convencional de 0,5 µg/ml puede tener una especificidad inadecuada para predecir resultados adversos en pacientes con COVID-19. Por lo que no existe un consenso claro sobre el punto de corte óptimo del dímero D para los pacientes con COVID-19 que estratifican el riesgo de mayor mortalidad. (28)

Dentro de las limitaciones de este estudio se puede señalar que solo se realizó en un centro hospitalario, siendo un centro hospitalario de referencia y de alta especialidad. Con un enfoque en las necesidades de atención crítica de los pacientes con la mayor gravedad de la enfermedad, con una mortalidad elevada de acuerdo a sus escalas pronósticas a su ingreso, además la principal desventaja es que solo se consideró la medición inicial de dímero D de la población estudiada, Finalmente, es posible que los pacientes en estado crítico, se asemeja a la experiencia en otros países, con una alta mortalidad, con una edad promedio similar, que cursaron con enfermedad grave y requirieron ventilación mecánica invasiva, resaltando dentro de nuestros resultados, las principales comorbilidades de nuestra población, y la importancia de continuar con el uso de la escala de severidad APACHE II y de disfunción orgánica de SOFA como buenos predictores de mortalidad y así mejorar la atención crítica a medida a nuestros pacientes.

CONCLUSIONES

La mortalidad en el paciente crítico con ventilación mecánica y COVID-19 es alta. El dímero D inicial en este grupo de pacientes no fue buen predictor de la mortalidad hospitalaria. La escala de severidad APACHE II y de disfunción orgánica de SOFA son buenos predictores de mortalidad.

BIBLIOGRAFÍA.

1. Guan W-J, Ni Z-Y, Hu Y, Liang W-H, Ou C-Q, He J-X, et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med* [Internet]. 2020 Feb; Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32109013>
2. Dong E, Du H, Gardner L. An interactive web-based dashboard to track COVID-19 in real time. *Lancet Infect Dis*. 2020;0(0).
3. Poder ejecutivo consejo de salubridad general. 2020;2(62):6500.
4. Prado-Galbarro FJ, Sanchez-Piedra C, Gamiño-Arroyo AE, Cruz-Cruz C. Determinants of survival after severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 infection in Mexican outpatients and hospitalised patients. *Public Health*. 2020;189:66–72.
5. World Health Organization. WHO Director-General’s opening remarks at the media briefing on COVID-19 – 28 enero 2022 [Internet]. 2022 [cited 2022]. Available from: <https://covid19.who.int/>
6. Bohn MK, Hall A, Sepiashvili L, Jung B, Steele S, Adeli K. Pathophysiology of COVID-19: Mechanisms underlying disease severity and progression. *Physiology*. 2020;35(5):288–301.
7. Masters PS. The Molecular Biology of Coronaviruses. *Adv Virus Res*. 2006;65(January):193–292.
8. Narasaraju T. Histopathologic changes and SARS-CoV-2 immunostaining in the lung of a patient with COVID-19. *Ann Intern Med*. 2020;173(4):323–4.
9. Shahid Z, Kalayanamitra R, McClafferty B, Kepko D, Ramgobin D, Patel R, et al. COVID-19 and Older Adults: What We Know. *J Am Geriatr Soc*. 2020;68(5):926–9.
10. Landi F, Barillaro C, Bellieni A, Brandi V, Carfi A, D’Angelo M, et al. The New Challenge of Geriatrics: Saving Frail Older People from the SARS-COV-2 Pandemic Infection,. *J Nutr Heal Aging*. 2020;24(5):466–70.
11. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. 2020;395(10223):497–506.

12. Guan W, Ni Z, Hu Y, Liang W, Ou C, He J, et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med.* 2020;382(18):1708–20.
13. Weitz, J. I., Fredenburgh, J. C., & Eikelboom, J. W. (2017). A Test in Context: D-Dimer. *Journal of the American College of Cardiology*, 70(19), 2411–2420.
14. Favresse, J., Lippi, G., Roy, P. M., Chatelain, B., Jacqmin, H., Ten Cate, H., & Mullier, F. (2018). D-dimer: Preanalytical, analytical, postanalytical variables, and clinical applications. *Critical reviews in clinical laboratory sciences*, 55(8), 548–577.
15. Cui S, Chen S, Li X, Liu S, Wang F. Prevalence of venous thromboembolism in patients with severe novel coronavirus pneumonia. *J. Thromb. Haemost.* 2020;18:1421–1424. doi: 10.1111/jth.14830.
16. Halaby R, Popma CJ, Cohen A, et al. D-Dimer elevation and adverse outcomes. *J Thromb Thrombolysis.* 2015;39(1):55-59. doi:10.1007/s11239-014-1101-6
17. Huang, C., Wang, Y., Li, X., Ren, L., Zhao, J., Hu, Y., ... Cao, B. (2020). Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *The Lancet.* doi:10.1016/s0140-6736(20)30183-5
18. Tang, N., Li, D., Wang, X., & Sun, Z. (2020). Abnormal Coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. *Journal of Thrombosis and Haemostasis.*
19. Rubio-Jurado B, Salazar-Páramo M. Conceptos generales sobre dímero-D, coagulación y patología trombótica. *El Resid.* 2011;6(1):51–8.
20. COVID-ICU Group on behalf of the REVA Network and the COVID-ICU Investigators. *Clinical characteristics and day-90 outcomes of 4244 critically ill adults with COVID-19: a prospective cohort study. Intensive Care Med.* 2021;47(1):60-73.
21. Tsikala Vafea M, Zhang R, Kalligeros M, Mylona EK, Shehadeh F, Mylonakis E. *Mortality in mechanically ventilated patients with COVID-19: a systematic review. Expert Rev Med Devices.* 2021;18(5):457-471.
22. Carboni Bisso I, Huespe I, Lockhart C, et al. *Clinical characteristics of critically ill patients with COVID-19. Características clínicas de los pacientes críticos*

- con COVID-19. *Medicina (B Aires)*. 2021;81(4):527-535
23. Guillon A, Laurent E, Godillon L, Kimmoun A, Grammatico-Guillon L. In-hospital mortality rates of critically ill COVID-19 patients in France: a nationwide cross-sectional study of 45 409 ICU patients. *Br J Anaesth*. 2021;127(5):e180-e182.
24. Bhatraju PK, Ghassemieh BJ, Nichols M, et al. Covid-19 in Critically Ill Patients in the Seattle Region - Case Series. *N Engl J Med*. 2020;382(21):2012-2022.
25. Li, H., Chen, S., Wang, S., Yang, S., Cao, W., Liu, S., Song, Y., Li, X., Li, Z., Li, R., Liu, X., Wang, C., Chen, Y., Xie, F., He, Y., & Liu, M. (2022). Elevated D-dimer and Adverse In-hospital Outcomes in COVID-19 Patients and Synergism with Hyperglycemia. *Infection and drug resistance*, 15, 3683–3691.
26. Cidade, J. P., Coelho, L., Costa, V., Morais, R., Moniz, P., Morais, L., Fidalgo, P., Tralhão, A., Paulino, C., Nora, D., Valerio, B., Mendes, V., Tapadinhas, C., & Póvoa, P. (2022). Predictive value of D-dimer in the clinical outcome of severe COVID19 patients: Are we giving it too much credit?. *Clinical and applied thrombosis/hemostasis : official journal of the International Academy of Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis*, 28, 10760296221079612.
27. Gorog, D. A., Storey, R. F., Gurbel, P. A., Tantry, U. S., Berger, J. S., Chan, M. Y., Duerschmied, D., Smyth, S. S., Parker, W., Ajjan, R. A., Vilahur, G., Badimon, L., Berg, J., Cate, H. T., Peyvandi, F., Wang, T. T., & Becker, R. C. (2022). Current and novel biomarkers of thrombotic risk in COVID-19: a Consensus Statement from the International COVID-19 Thrombosis Biomarkers Colloquium. *Nature reviews. Cardiology*, 19(7), 475–495.
28. Chi, G., Montazerin, S. M., & Lee, J. J. (2021). Independent and incremental prognostic value of D-dimer in hospitalized COVID-19 patients. *Future virology*, 10.2217/fvl-2021-0161.

ANEXO: HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

CONCENTRACIONES SÉRICAS DE DIMERO D EN EL PACIENTE CRÍTICO CON COVID 19 Y SU SOBREVIVENCIA					
NSS.	EXPEDIENTE:				
Fecha de ingreso a hospital:			Fecha de ingreso a UCI:		
EDAD:			(1) Hombre	(2) Mujer	
Características clínicas.					
Fiebre >38°	Si	No	Diarrea	Si	No
Tos	Si	No	Cianosis	Si	No
Escalofríos	Si	No	Lumbalgia	Si	No
Disnea	Si	No	Mialgia	Si	No
Cianosis	Si	No	Artralgia	Si	No
Dolor abdominal	Si	No	Rinorrea	Si	No
Conjuntivitis	Si	No	Disgeusia	Si	No
Polipnea	Si	No	Anosmia	Si	No
Comorbilidades					
Diabetes	Si	No	Hipertensión Arterial	Si	No
Complicación crónica de DM	Si	No	Dislipidemia	Si	No
Enfermedad arterial periférica	Si	No	Insuficiencia cardíaca IV	Si	No
Enfermedad vascular cerebral	Si	No	Cardiopatía isquémica /IAM	Si	No
Demencia	Si	No	Insuficiencia renal crónica	Si	No
Epilepsia	Si	No	Insuficiencia hepática aguda	Si	No
Enf. Tejido conectivo	Si	No	Cirrosis hepática	Si	No
Hipotiroidismo	Si	No	Lupus	Si	No
inmunosupresión	Si	No	Infección VIH /SIDA	Si	No
RCP previo a ingreso	Si	No	Tumor solido /metástasis.	Si	No

Linfoma	Si	No	Leucemia	Si	No
Enf. Respiratoria crónica	Si	No	Úlcera gastroduodenal	Si	No

Severidad de la enfermedad al ingreso a UCI					
APACHE II			SOFA		
Valores de laboratorio al ingreso a UCI					
Leucocitos totales		() No tiene	TP		() No tiene
Hemoglobina		() No tiene	TTP		() No tiene
Hematocrito		() No tiene	INR		() No tiene
Plaquetas		() No tiene	Fibrinógeno		() No tiene
Neutrófilos totales		() No tiene	Dímero D al ingreso		() No tiene
Linfocitos totales		() No tiene	Dímero D al egreso		() No tiene
Monocitos totales		() No tiene	Urea mg/dL		() No tiene
Eosinófilos totales		() No tiene	Glucosa mg/dL		() No tiene
Basófilos totales		() No tiene	Potasio mEq		() No tiene
Creatinina sérica mg/dL		() No tiene	Sodio mEq		() No tiene
Proteína C reactiva		() No tiene	Bilirrubinas totales mg/dL		() No tiene
LDH		() No tiene	Ferritina		() No tiene
Ph		() No tiene	Procalcitonina		() No tiene
Lactato al ingreso		() No tiene	Proteína C Reactiva		() No tiene
Albumina		() No tiene			
Condiciones agudas agredas.					
Índice de kirby inicial		Al ingreso		Al egreso	
Lesión renal aguda		Si (1)		No (0)	

Estado de choque	Si (1)	No (0)
Ventilación mecánica	Fecha Inicio	Fecha de término
Amerito terapia lenta continua	Fecha de inicio	Fecha de término
Días de sedación	Fecha de inicio	Fecha de término
Bloqueador neuromucucular	No(1) SI (2)	Cuantos días
Días en UCI COVID	Fecha de ingreso	Fecha de Egreso
Condiciones de egreso		
Condición clínica de egreso de UCI	Vivo (0)	Muerto (1)
Fecha de egreso:		

CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES.

		Nov 2021	Dic 2021	Enero 2022	Feb 2022	Marzo 2022	Abril 2022	Mayo 2022	junio 2022	Julio 2022	Agosto 2022	Sep 2022
P R O T O C O L O	Selección y delimitación del tema búsqueda de información bibliográfica.	Realizado										
	Desarrollo del protocolo de investigación.		Realizado									
I N V E S T I G A C I O N	Ajuste de acuerdo con profesores.			Realizado								
	Revisión de protocolo.				Realizado							
	Ingreso de protocolo a SIRELCIS					Realizado						
	Autorización de protocolo.						Realizado					
	Recolección de datos recolectado.							En proceso	En proceso	En proceso	En proceso	
	Redacción de informe final.								Realizado			
	Conclusiones.									Realizado		
	Revisión final de asesores.										Realizado	
	Presentación de examen final.											En proceso

Realizado



En proceso

