



# BUAP

Benemérita Universidad Autónoma de Puebla  
Facultad de Medicina  
UMAE Hospital de especialidades de Puebla  
Centro Médico Nacional Gral. De Div. Manuel Ávila Camacho

## **DÍMERO D Y ASOCIACIÓN CON MORTALIDAD EN PACIENTES CON COVID-19 QUE INGRESAN A LA UNIDAD DE CUIDADOS INTENSIVOS DEL CENTRO MÉDICO NACIONAL “MANUEL ÁVILA CAMACHO”.**

Tesis para obtener el Diploma de Especialidad en:

**Medicina del Enfermo en Estado Crítico**

Presenta:

**Daniel Villanueva Peñaloza**

Directores

**DRA. Norma Lorena Nieto Flores**

**DR. Daniel Erasmo Meléndez Mena**

REGISTRO NACIONAL R-2021-2101-

HEROICA PUEBLA DE ZARAGOZA, ENERO 2022



## Aprobaciones (SIRELCIS)



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL  
DIRECCIÓN DE PRESTACIONES MEDICAS



### Dictamen de Aprobado

Comité Local de Investigación en Salud 2101.  
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CENTRO MEDICO NACIONAL GRAL. DIV. MANUEL AVILA CAMACHO

Registro COFEPRIS 17 CI 21 114 055  
Registro CONBIOÉTICA CONBIOETICA 21 CEI 002 2018073

FECHA Miércoles, 22 de septiembre de 2021

Dr. Daniel Erasmo Melendez Mena

**PRESENTE**

Tengo el agrado de notificarle, que el protocolo de investigación con título **Dímero D y asociación con mortalidad en pacientes con COVID-19 que ingresan a la Unidad de Cuidados Intensivos del Centro Médico Nacional "Manuel Ávila Camacho"** que sometió a consideración para evaluación de este Comité, de acuerdo con las recomendaciones de sus integrantes y de los revisores, cumple con la calidad metodológica y los requerimientos de ética y de investigación, por lo que el dictamen es **A P R O B A D O**.

Número de Registro Institucional

R-2021-2101-097

De acuerdo a la normativa vigente, deberá presentar en junio de cada año 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. JOSE ALVARO PARRA SALAZAR**  
Presidente del Comité Local de Investigación en Salud No. 2101

Empírica

**IMSS**

SEGURIDAD Y SALUD PARA TODOS

# Dictamen de Comité de Ética



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL  
DIRECCIÓN DE PRESTACIONES MÉDICAS



## Dictamen de Aprobado

Comité de Ética en Investigación 21018  
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CENTRO MÉDICO NACIONAL GRAL. DR. MANUEL ÁVILA CAMACHO

Registro COFOPRO 17 CI 21 114 055  
Registro CONBOÉTICA CONBOÉTICA 23 CEI 002 2698973

FDMA México, 22 de septiembre de 2021

**Dr. Daniel Erasmo Melendez Mena**


**PRESENTE**

Tengo el agrado de notificarle, que el protocolo de investigación con título **Dímero D y asociación con mortalidad en pacientes con COVID-19 que ingresan a la Unidad de Cuidados Intensivos del Centro Médico Nacional "Manuel Ávila Camacho"** que sometió a consideración para evaluación de este Comité, de acuerdo con las recomendaciones de sus integrantes y de los revisores, cumple con la calidad metodológica y los requerimientos de ética y de investigación, por lo que el dictamen es **APROBADO**:

Número de Registro Institucional  
Sin número de registro

De acuerdo a la normativa vigente, deberá presentar en junio de cada año 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

  
**M.C. Georgina Guadalupe Quiroz Bayardo**  
Presidente del Comité de Ética en Investigación No. 21018

Original

**IMSS**

SECRETARÍA DE SALUD



**GOBIERNO DE  
MÉXICO**

DIRECCIÓN DE PRESTACIONES MÉDICAS  
UNIDAD DE ATENCIÓN MÉDICA  
COORDINACIÓN DE UNIDADES MÉDICAS DE  
ALTA ESPECIALIDAD



CENTRO MÉDICO NACIONAL  
"GRAL. DE DIV. MANUEL ÁVILA CAMACHO"  
UNIDAD MÉDICA DE ALTA ESPECIALIDAD  
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES DE PUEBLA  
DIRECCIÓN DE EDUCACIÓN E INVESTIGACIÓN EN SALUD

PUEBLA, PUE., A 03 febrero, 2022

**AUTORIZACION DE IMPRESIÓN DE TESIS DE ESPECIALIDAD**

LOS ASESORES: Norma Lorena Nieto Flores  
Daniel Erasmo Meléndez Mena

DE LA TESIS TITULADA:  
Dímero D y asociación con mortalidad en pacientes con  
COVID-19 que ingresan a la Unidad de Cuidados Intensivos  
del Centro Médico Nacional "Manuel Ávila Camacho"

REALIZADA POR EL MÉDICO RESIDENTE:  
Daniel Villanueva Peralzoza

DE LA ESPECIALIDAD:  
Medicina del Enfermo del Estado Crítico

HACEMOS CONSTAR QUE ESTE TRABAJO CIENTÍFICO HA SIDO REVISADO Y AUTORIZADO EN EL SIRELCIS  
CON NÚMERO DE REGISTRO NACIONAL: R-2021-2101-097

**AUTORIZAMOS SU IMPRESIÓN**

(NOMBRE, FIRMA Y FECHA)

03/02/22

Daniel Erasmo Meléndez Mena  
(NOMBRE, FIRMA Y FECHA)

Dra. Norma Lorena Nieto Flores  
Medicina Crítica  
Cod. Prof. 5401214  
Cod. Ep. 09262175

(NOMBRE, FIRMA Y FECHA)

03/02/22

(NOMBRE, FIRMA Y FECHA)



CARTA COMPROMISO

Puebla, Puebla, a 11 de Enero de 2022.

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL  
PRESENTE

El (la) suscrito (a) Daniel Villarueva Penaloza, en mi calidad de estudiante y habiendo sido beneficiario de la residencia médica de Medicina del Entorno en Edo Crítico de fecha Marzo 2020 Feb 2022 y estando cursando la (el) (maestría/doctorado/residencia) en UMAE Puebla, manifiesto bajo protesta de decir verdad que soy autor del trabajo de Tesis titulado Dimero D y asociación con mortalidad en pacientes con COVID-19 que ingresan a la Unidad de Cuidados Intensivos del Centro Médico Nacional "Manuel Ávila Camacho"

\_\_\_\_\_, el cual ha sido asesorado por el (los) doctor

(es) Norma Lorena Nieto Flores, Dr Daniel Erasmo Meléndez Mena en las instalaciones del Instituto Mexicano del Seguro Social. Por tanto, para fines de divulgación y publicación sobre la metodología, resultados y/o otra información desarrollada durante el proyecto, reconozco que deberé contar con la autorización escrita de todos los autores.

Asimismo, manifiesto que en caso de que el presente trabajo implique derechos de propiedad industrial e intelectual como resultado de su desarrollo, tomando en consideración que será producto de una investigación practicada en las instalaciones del Instituto y con pacientes, equipos, materiales y diversos instrumentos de su propiedad, se reconoce como legítimo propietario de dicha novedad al Instituto Mexicano del Seguro Social; en donde el suscrito participa en colaboración con mi (los) asesor (es), por lo que mi colaboración y derechos estará sujeta al porcentaje de autoría que corresponda a mi participación en relación con los demás autores en colaboración.

Atentamente

Nombre y firma

## **Dedicatoria**

Quiero dedicar esta tesis a mis padres Lucio Villanueva y Victoria Peñaloza por qué ellos me han dado la herramientas necesarias para poder salir adelante, siendo mi principal cimiento para construcción para mi vida personal, gracias a sus consejos, su apoyo incondicional y su paciencia, todo lo que soy es gracias a ellos, siempre han guiado mis pasos desde mis primeros años de vida, hasta la fecha, a pesar de la distancia aún siguen guiando mis pasos, conduciéndome por el mejor camino de la vida.

Igual forma menciono agradecer a mi hermana Selene Villanueva por su apoyo, cuidado que ha tenido conmigo, consejos que siempre me brindaron día a día en el transcurso de cada año de mi carrera profesional.

A los familiares, amigos queridos por creer en mí, gracias a su afecto, compañerismo, amistad y apoyo moral han aportado un alto porcentaje a mis ganas de salir adelante en mi carrera profesional, nunca faltó un consejo por alguno de ellos cuando más lo necesite, aportando alegría cuando se requirió, y por qué no también al compartir los momentos difícil a lo largo de estos días.

Daniel Villanueva Peñaloza

## **Agradecimientos**

Gracias a Dios por permitir una oportunidad de continuar con mi vida académica, haber encontrado el espíritu y la fortaleza para seguir adelante sin desfallecer, a pesar de todos los tropiezos y dificultades que he tenido y enfrentado a lo largo de esta etapa de mi vida académica.

A mis padres por el apoyo brindado, cariño y motivación siempre orientándome hacia la lucha por mis ideales, guiándome siempre a vivir plenamente y bajo el calor de los principios y valores humanos.

A profesores que hicieron posible en esta etapa de formación académica, de enseñarme el profesionalismo, bases académicas y técnicas que son útiles para llevar acabo el trato medico paciente. Doctores adscritos por su paciencia, acompañamiento, asesoría y consejos.

A mi director de Tesis Doctor Daniel Erasmo Meléndez Mena, titular de área de enseñanza del Hospital Centro Médico Nacional “Manuel Ávila Camacho”, mi asesora de Tesis Dra. Norma Lorena Nieto Flores por haberme guiando para el desarrollo de investigación, por su calidad humana y experiencia académica transmitida a lo largo de este proyecto, mostrando la importancia de investigación médica.

A todos GRACIAS.

## RESUMEN

**Título.** Dímero D y asociación con mortalidad en pacientes con COVID-19 que ingresan a la Unidad de Cuidados Intensivos del Centro Médico Nacional “Manuel Ávila Camacho”

**Autores.** Nieto Flores NL, Meléndez Mena DE, Villanueva Peñaloza D<sup>2</sup>.

<sup>1</sup> Médico especialista en Medicina del Enfermo en Estado Crítico, CMN MAC, IMSS.

<sup>2</sup> Médico residente del curso de especialidad en Medicina del Enfermo en Estado Crítico, CMN MAC, IMSS.

**Antecedentes.** La elevación constante del dímero D en todos los pacientes hospitalizados con COVID-19 ha llevado a algunos médicos a utilizar este marcador para decidir la anticoagulación de baja o alta intensidad en función del aumento de veces de los dímeros. Se ha observado que muchos pacientes con COVID-19 presentan dímeros D muy elevados, hallazgos que se ha postulado que reflejan la carga tromboembólica subyacente y que se han asociado con un aumento de la mortalidad entre dichos pacientes.

**Objetivo.** Identificar el dímero D y su asociación con mortalidad en pacientes con COVID-19 que ingresan a la Unidad de Cuidados Intensivos del Centro Médico Nacional “Manuel Ávila Camacho”.

**Material y métodos.** Se llevó a cabo un estudio observacional, descriptivo, retrospectivo y transversal en el CMN UMAE MAC, donde se captaron las determinaciones de dímero D a ingreso y a las 72 horas de los pacientes con COVID-19.

**Resultados.** A partir del análisis de 70 pacientes, se registró dímero D al ingreso de  $2407.9 \pm 40.823$  ng/ml, a las 72 horas de  $23.52 \pm 4210.9$  ng/ml y a los 7 días de  $1422.7 \pm 1643.0$  ng/ml. La mortalidad se generó en un promedio de  $14.6 \pm 7.8$  días, ocurriendo el 18.57% en los primeros 7 días y el 81.43% de los 7 a 14 días. El dímero D reveló moderada capacidad de predicción para el dímero D al ingreso con la mortalidad a los 14 días (AUC 0.539, IC 95% 0.347-0.731,  $p=0.661$ ), así como para el valor de dímero D a los 7 días con la mortalidad a los 14 días (AUC 0.584, IC 95% 0.412-0.756,  $p=0.349$ )

**Conclusiones.** El dímero D no se correlaciona, no se logró obtener mayores probabilidades de muerte intrahospitalaria a los 7 ni a los 14 días.

**Palabras clave.** COVID-19, Dímero D, mortalidad.



## Summary

**Title.** D-dimer and association with mortality in patients with COVID-19 admitted to the Intensive Care Unit of the “Manuel Ávila Camacho” National Medical Center

**Authors.** Nieto Flores NL<sup>1</sup>, Meléndez Mena DE, Villanueva Peñaloza D<sup>2</sup>.

<sup>1</sup>Specialist in Medicine for the Critically Ill Patient, CMN MAC, IMSS.

<sup>2</sup>Resident physician of the specialty course in Medicine for the Critically Ill, CMN MAC, IMSS.

**Background.** The constant elevation of D-dimer in all hospitalized COVID-19 patients has led some clinicians to use this marker to decide on low- or high-intensity anticoagulation based on the fold magnification of the dimers. It has been observed that many patients with COVID-19 have very high D-dimers, findings that have been postulated to reflect the underlying thromboembolic load and that have been associated with an increase in mortality among these patients.

**Target.** To identify the D-dimer and its association with mortality in patients with COVID-19 who were admitted to the Intensive Care Unit of the “Manuel Ávila Camacho” National Medical Center.

**Material and methods.** An observational, descriptive, retrospective and cross-sectional study was carried out at the CMN UMAE MAC, where D-dimer determinations were captured at admission and at 72 hours of patients with COVID-19.

**Results.** From the analysis of 70 hot peppers, a D-dimer was recorded at admission of  $2407.9 \pm 40.823$  ng/ml, at 72 hours of  $23.52 \pm 4210.9$  ng/ml and at 7 days of  $1422.7 \pm 1643.0$  ng/ml. Mortality was generated in an average of  $14.6 \pm 7.8$  days, occurring in 18.57% in the first 7 days and 81.43% in the 7 to 14 days. The complete D-dimer moderate predictability for the D-dimer at admission with mortality at 14 days (AUC 0.539, 95% CI 0.347-0.731,  $p = 0.661$ ), as well as for the D-dimer value at 7 days with mortality at 14 days (AUC 0.584, 95% CI 0.412-0.756,  $p = 0.349$ )

**Conclusions.** D-dimer was neither correlated nor able to predict higher probabilities of in-hospital death at 7 or 14 days.

**Keywords.** *COVID-19, D-Dimer, mortality.*

## **Abreviaturas**

**CID.** Coagulación intravascular diseminada

**COVID-19.** Coronavirus 2019

**MERS-CoV.** Síndrome respiratorio de Oriente Medio

**SARS.** Síndrome respiratorio agudo severo

**SDRA.** Síndrome de dificultad respiratoria aguda

**UCI.** Unidad de cuidados intensivos

**VWF.** Factor vonWillebrand

## Índice

Dictamen de Comité de Investigación	II
Dictamen de Comité de Ética	III
Hoja de autorización de impresión de tesis	IV
Carta compromiso residente	V
Dedicatoria	VI
Agradecimientos	VII
Resumen	VIII
Marco teórico	1
Justificación	8
Planteamiento del problema	9
Hipótesis	10
Objetivos	11
Material y métodos	12
Resultados	24
Discusión	30
Conclusión	33
Bibliografía	34
Anexos	38

## **Relación de tablas**

<b>Tabla 1.</b> Definición operacional de las variables de estudio.	17
<b>Tabla 2.</b> Características generales de pacientes seleccionados durante el periodo de estudio.	24
<b>Tabla 3.</b> Seguimiento del estado de salud en <b>los</b> pacientes seleccionados durante el periodo de estudio.	25
<b>Tabla 4.</b> Correlación entre las determinaciones de dímero D y la mortalidad en <b>los</b> pacientes seleccionados durante el periodo de estudio.	27
<b>Tabla 5.</b> Análisis del área bajo la curva COR de las determinaciones de dímero D y la mortalidad en los pacientes seleccionados durante el periodo de estudio.	27

# MARCO TEÓRICO

## Antecedentes generales

La enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19)<sup>1</sup>, se ha confirmado en más de 200 países y territorios siendo caracterizada como una pandemia por la Organización Mundial de la Salud (OMS) el 7 de abril de 2020 y a medida que esta emergencia de salud mundial pone a prueba la resiliencia de los sistemas de salud en todo el mundo, los sistemas de salud y los profesionales de salud deben contar con pruebas de alta calidad para identificar sus riesgos más importantes y priorizar los recursos donde más se necesitan<sup>2</sup>.

Es una enfermedad infecciosa importante que pone en grave peligro la vida y la salud de las personas debido a su alta incidencia y alta infectividad. Aproximadamente el 81% de los pacientes con infección son leves. Sin embargo, el 14% se han reportado graves y el 5% críticos. En donde los pacientes con enfermedad grave tienen una alta mortalidad y un mal pronóstico<sup>3</sup>. Sin embargo, la tasa de mortalidad exacta de la infección por COVID-19 no se ha estimado con precisión, posiblemente debido al infradiagnóstico, ya que muchos pacientes con síntomas leves no buscan atención médica y porque muchos pacientes todavía están en tratamiento. No obstante, se cree que la mortalidad general oscila entre el 2.3 y el 12.8%<sup>4</sup>.

Dentro de la fisiopatología del síndrome de distres respiratorio agudo severo asociado a SARS-CoV-2 es un coronavirus ARN monocatenario que ingresa a la célula humana principalmente a través de la unión a la enzima convertidora de angiotensina 2 (ECA 2), expresada en cantidades aumentadas en la célula alveolar del pulmón, miocitos cardíacos, endotelio vascular y otras células<sup>5</sup>.

La infiltración a pulmones por COVID-19 parece tener características distintivas en comparación con la neumonía convencional. Es evidente que los pacientes con COVID-19 desarrollan una respuesta del huésped descontrolada y desregulada, que da como resultado

una liberación excesiva de muchas citocinas y quimiocinas inflamatorias como TNF- $\alpha$ , IL-1, IL-6 e IL-8. La liberación de estas moléculas induce un cuadro similar al síndrome de activación de los macrófagos, que hace que las células endoteliales, los macrófagos y los neutrófilos expresen el factor tisular dentro de los pulmones, lo que a su vez inicia y aumenta aún más la coagulopatía pulmonar y la trombosis microvascular. La elevación del dímero D y FSP en pacientes con COVID-19 refleja la inmunotrombosis inducida por PIC<sup>4</sup>.

Mientras tanto, los datos internacionales emergentes y acumulativos de las observaciones clínicas continúan contribuyendo a la comprensión de la fisiopatología subyacente y apuntan hacia una coagulopatía distintiva asociada con casos graves de COVID-19<sup>6</sup>.

Dentro de su cuadro clínico, el espectro de la enfermedad causada por SARS-CoV-2 es amplio, desde la infección asintomática hasta el síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA) con alta mortalidad<sup>7</sup>. Los síntomas comunes son fiebre, tos, fatiga, dificultad para respirar y pérdida del olfato y el gusto. Aunque la mayoría de las personas tienen síntomas leves, algunas pueden desarrollar SDRA causado por tormentas de citocinas, insuficiencia multiorgánica, choque séptico y coagulopatía con un período de incubación conocido que va de dos a catorce días<sup>8</sup>.

Mientras tanto, el curso clínico de esta enfermedad respiratoria se complica hasta en un 15% de los pacientes infectados por la aparición de neumonía intersticial, evolucionando hacia un SDRA que requiere ventilación mecánica (VM) o ingreso en la unidad de cuidados intensivos (UCI), y suele acompañarse de neumonía con falla multiorgánica<sup>9</sup>.

Nuestro estudio hace enfoque en la coagulopatía, manifestación común en pacientes críticamente enfermos con COVID-19. La trombosis extensa en vasos pequeños y la microvasculatura en pulmones y órganos extrapulmonares (sistémica) puede ocurrir en la mayoría de las muertes y ha sido confirmado histológicamente<sup>10</sup>. Los primeros estudios mostraron que la incidencia de tromboembolismo venoso (TEV) en pacientes hospitalizados

con COVID-19 puede ser tan alta como 25%, y estudios más recientes han indicado que esto puede expandirse a otras complicaciones trombóticas macrovasculares, como una prevalencia de émbolos pulmonares más alta de lo esperado en pacientes con COVID-19<sup>11</sup>.

Sin embargo, la hipercoagulabilidad debida a una neumonía viral grave no es nueva. Esta mayor incidencia de TEV en pacientes con COVID-19 es similar a la observada en pacientes con otras neumonías epidémicas por coronavirus, incluido el síndrome respiratorio agudo severo (SARS) y el síndrome respiratorio de Oriente Medio (MERS-CoV). La influenza H1N1 conlleva un riesgo 18 veces mayor de desarrollar TEV en comparación con los pacientes críticamente enfermos con SDRA sin infección por influenza H1N1<sup>12</sup>.

Algunos autores han descrito que los episodios trombóticos y hemorragias ocurren a menudo en sujetos con constituciones débiles, múltiples factores de riesgo y comorbilidades. Por lo que resultan de particular interés los diversos biomarcadores de coagulación inflamatorios circulantes que participan directamente en la coagulación, con especial atención a la fibrina (ogen), el dímero D, la selectina P y el factor vonWillebrand (VWF). Un elemento central de la actividad de estos biomarcadores son sus receptores y vías de señalización en células endoteliales, plaquetas y eritrocitos<sup>13</sup>.

En la actualidad hay datos de que los parámetros de coagulación, en particular los niveles de dímero D, son significativos para la mortalidad en COVID-19 y que los pacientes con COVID-19 tienen un mayor riesgo de trombosis arterial y venosa<sup>14, 15</sup>, pero la implicación clínica de estos sigue siendo difícil de alcanzar.

Esto podría explicarse debido a la activación de los procesos de coagulación alcanza su punto máximo en la coagulación intravascular diseminada (CID), que parecía ocurrir antes de la muerte de la mayoría de los pacientes COVID-19 positivos<sup>16</sup>. De hecho, estos pacientes pueden evolucionar a sepsis, que es una de las causas más comunes de CID. La CID es el resultado de la activación de monocitos y células endoteliales para liberar citocinas después de una lesión, con expresión de factor tisular y secreción de factor von Willebrand. La

circulación de trombina libre, no controlada por anticoagulantes naturales, puede activar las plaquetas y estimular la fibrinólisis. En las últimas etapas, los niveles de marcadores relacionados con la fibrina (dímero D y FDP) están moderada o marcadamente elevados en todas las muertes, lo que sugiere una activación de la coagulación común y una condición de hiperfibrinólisis secundaria<sup>17</sup>.

La coagulopatía y los niveles elevados de dímero D se reconocieron como factores de pronóstico temprano en Wuhan, China, como acompañantes de los casos de pacientes con COVID-19 más graves<sup>18</sup>. El dímero D en pacientes COVID-19, debido al importante papel que juega la trombosis en el fomento de una progresión clínica adversa, la identificación de predictores precoces y precisos de un peor resultado parece, por tanto, fundamental para establecer su utilidad para la detección, el tratamiento clínico y la prevención de complicaciones graves más apropiado en pacientes con infección por SARS-CoV-2 y en COVID-19, el dímero D está elevado en el 36% de los casos con un nivel promedio de 0.9 mg/L<sup>19</sup>.

El dímero D, un producto de degradación de la fibrina, es un fragmento de proteína relativamente pequeño que está presente en la sangre después de la degradación de los coágulos sanguíneos por fibrinólisis<sup>16</sup>. Es una prueba cuantitativa útil para el diagnóstico y la predicción de la recurrencia de TEV. También es un marcador temprano sensible de CID pero con baja especificidad<sup>4</sup>.

Estudios recientes indican que las muertes por enfermedad grave por SARS-CoV-2 se asocian de forma frecuente a la presencia de coagulopatía y CID, y que un valor elevado del dímero D, superior a 1 µg/ml, se asocia con mayor mortalidad<sup>20</sup>.

Algunas de las preguntas desconcertantes a este respecto son ¿cuáles pueden ser las razones de una elevación tan marcada en los dímeros D y puede tener algún propósito "útil" además del pronóstico?<sup>21</sup>. Sin embargo, no sabemos si es un efecto directo del virus SARS-CoV-2 o refleja la activación del sistema de coagulación en respuesta a la gravedad de la



afección<sup>4</sup> y a la fecha, la literatura aún está emergiendo y se reconoce que probablemente se requeriría una actualización<sup>22</sup>.

### **Antecedentes específicos**

El dímero D como marcador de mortalidad es un tema de reciente investigación en pacientes con SARS Cov-2, ya que se presenta una elevación constante del dímero D en todos los pacientes hospitalizados con COVID-19 lo que ha llevado a algunos médicos a utilizar este marcador para decidir la anticoagulación de baja o alta intensidad en función del aumento de veces de los dímeros D. Este enfoque probablemente se basa en la presunción de que todos los dímeros D provienen de la descomposición del coágulo, lo que puede no ser el caso en todos los pacientes<sup>23</sup>.

Más recientemente, según un estudio de análisis combinado, se encontraron con frecuencia valores aumentados de dímero D en pacientes con un COVID-19 grave, lo que sugiere que este biomarcador tiene un potencial prometedor para determinar la mortalidad<sup>24</sup>. Estudios también han informado un aumento del riesgo de mortalidad en pacientes con COVID-19 con niveles elevados de dímero D al ingreso<sup>25</sup>, por lo que comprender la variación y el perfil de biomarcadores específicos en función de diferentes resultados de COVID-19 ayudaría en el desarrollo de un enfoque de estratificación de riesgo para la atención de pacientes con esta enfermedad<sup>26</sup>.

Es crucial discriminar con precisión entre los sujetos con COVID-19 que tienen un alto riesgo de infección grave y orientar el uso de diferentes terapias en una etapa temprana<sup>27</sup>. Se ha demostrado que la función de coagulación anormal, incluido el dímero D elevado, es más común en pacientes fallecidos con COVID-19, y el aumento de las probabilidades de muerte intrahospitalaria se asoció con dímero D superior a 1  $\mu\text{g/ml}$ <sup>28, 29</sup>.

La enfermedad COVID-19 se ha asociado al desarrollo de coagulación intravascular diseminada, con asociación variable de mortalidad en distintos estudios, con un impacto pronóstico de nuestros pacientes<sup>20</sup>; como predictor de mortalidad en pacientes con COVID-19, una asociación como factor de riesgo entre los niveles de Dímero D al ingreso y el riesgo de mortalidad anudado con todas las causas en pacientes con COVID-19<sup>25</sup>.

Estudios previos que antecedieron la asociación del dímero D como factor pronóstico de mortalidad, epidemiológicamente se ha representado un papel crítico del daño manifestándose con trastornos de la coagulación identificados con frecuencia entre los pacientes con COVID-19, especialmente entre aquellos con enfermedad grave<sup>17</sup>.

En primer lugar, *Sakka et al*, encontraron que los niveles de dímero D eran más altos en los no supervivientes que en los supervivientes internos. La DME en los niveles de dímero D entre los no supervivientes y los supervivientes fue de 3.59 g/L (IC del 95%: 2.79 a 4.40 µg/L), y la puntuación Z para el efecto general fue de 8.74 ( $p < 0.001$ ), con una alta heterogeneidad entre los estudios. ( $I^2=95%$ )<sup>30</sup>.

Los primeros estudios de cohorte retrospectivos de pacientes con COVID-19 ingresados en el hospital informaron un aumento de los niveles basales de dímero D en el 36% al 43.6% de los casos, particularmente en pacientes ingresados en la UCI. En un análisis conjunto reciente de 4 estudios que incluyeron a 553 pacientes, los niveles iniciales de dímero D se asociaron con la gravedad de COVID-19. Si bien una cohorte retrospectiva de 183 pacientes con COVID-19 grave sugirió que en los casos más graves, los niveles altos de dímero D podrían estar relacionados con la CID, dos estudios prospectivos recientes que apuntan a caracterizar el perfil de coagulación de los pacientes con SDRA por COVID-19 con pruebas de coagulación estándar y viscoelástica reportaron un perfil procoagulante sin evidencia de CID<sup>31</sup>.

Por su parte, *Düz et al*, encontraron resultados agrupados de todos los estudios revelaron que las concentraciones de dímero D fueron significativamente más altas en

pacientes con COVID-19 más grave (DME: 2.32  $\mu\text{g/ml}$ ; IC del 95%, 0.72-3.92  $\mu\text{g/ml}$ ,  $p < 0.001$ ). Evaluamos a pacientes graves con niveles totales de dímero D. Las concentraciones de dímero D fueron significativamente más altas en pacientes graves en comparación con los pacientes con COVID-19 total (DME: 2.01  $\mu\text{g/ml}$ ; IC del 95%, 0.25 a 3.77  $\mu\text{g/ml}$ ,  $p = 0.08$ )<sup>8</sup>.

En otro estudio, *Oualim et al*, evaluaron el valor de corte óptimo para predecir la mortalidad en pacientes que utilizaron niveles de dímero D al ingreso fue 668 ng/ml (sensibilidad 90%, especificidad 63.3%, áreas bajo la curva ROC 0.775). En cuanto a los niveles de dímero D el día 5, fue de 1360 ng/ml (sensibilidad 100%, especificidad 88.6%, áreas bajo la curva ROC 0.946). El grupo con niveles de dímero D el día 5  $> 1360$  ng/ml (19 pacientes) tuvo una peor evolución y una mayor incidencia de mortalidad en comparación con el grupo con dímero D  $< 1360$  ng/ml (69 pacientes) (10/19 frente a 0/69,  $P = 0.0002$ )<sup>31</sup>.

Mientras que *Zhang et al*, al estudiar a 67 pacientes con dímero D  $\geq 2.0$   $\mu\text{g/mL}$  y 267 pacientes con dímero D  $< 2.0$   $\mu\text{g/mL}$  al ingreso. Se produjeron 13 muertes durante la hospitalización. Los pacientes con niveles de dímero D  $\geq 2.0$   $\mu\text{g/ml}$  tuvieron una mayor incidencia de mortalidad en comparación con aquellos que tenían niveles de dímero D  $< 2.0$   $\mu\text{g/ml}$  (12/67 frente a 1/267,  $p < 0.001$ ; razón de riesgo, 51.5; Intervalo de confianza del 95%, 12.9-206.7)<sup>32</sup>.

Estudios de *Grobler et al*, encontraron que los niveles de dímero D al ingreso con incrementos de cuatro veces podrían predecir eficazmente la mortalidad hospitalaria en pacientes con COVID-19. Favaloro y Thackil señalaron un dilema en el uso de dímero D o niveles de fibrinógeno como biomarcadores en 2020. Por lo que los autores argumentan que se debe tener cuidado con las unidades y utilizar ensayos estandarizados de dímero D y fibrinógeno al observar COVID- 19 datos de pacientes<sup>13</sup>.

## JUSTIFICACIÓN

La enfermedad por COVID-19 se manifiesta en forma heterogénea, las manifestaciones de la enfermedad van desde ser asintomática hasta complicaciones graves, desenlaces fatales culminando con la muerte.

En base a estudios que precedieron en comprender la patogenia de la enfermedad y los métodos para discernir y evaluar rápidamente la infección por COVID-19 están evolucionando y buscan los biomarcadores menos costosos, más rápidos y más fáciles de obtener. Conocer predictores de gravedad de la enfermedad COVID-19 para identificarlos y estratificar, podrían usarse tanto de manera pronóstica como terapéutica.

También, uno de los problemas clave ha sido el altísimo volumen de pacientes que acudieron a los centros de salud u hospitales durante el brote. Abruja claramente las capacidades humanas y mecánicas disponibles, especialmente la necesidad de apoyo en UCI. Como tal, las medidas de estratificación del riesgo serían claramente útiles. Por lo tanto, se necesitan con urgencia predictores tempranos y efectivos de los resultados clínicos para la estratificación del riesgo de los pacientes con COVID-19.

Por lo tanto, las elevaciones en los niveles de dímero D en pacientes con COVID-19 podrían ser útiles para identificar rápidamente a aquellos que tienen una enfermedad de alta gravedad, complicaciones pulmonares y riesgo de TEV en el contexto de un estado protrombótico. Esto si se fue benéfico a los pacientes con la estratificación del riesgo y la introducción temprana de medidas terapéuticas que podrían reducir la morbilidad y mortalidad relacionadas con COVID-19.

## **PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

La rápida propagación de la enfermedad por COVID-19 con una mortalidad que oscila entre el 2.3-12.8%, requiere la categorización inmediata de los pacientes en grupos de riesgo después del diagnóstico, para asegurar una asignación óptima de recursos. Por este motivo, se necesitan biomarcadores para identificar a los pacientes que sufrirán una progresión rápida de la enfermedad a complicaciones graves y muerte.

Actualmente, COVID-19 ha causado escasez de equipos de salud en todo el mundo, y la asignación de recursos escasos es problemática y presenta muchos problemas éticos. Para brindar el mayor beneficio a los pacientes con COVID-19, existe una necesidad creciente de asignar mejor estos recursos escasos.

El diagnóstico de una complicación trombótica pulmonar aguda en el contexto de COVID-19 puede ser un desafío debido a las similitudes de presentación, las consideraciones logísticas del diagnóstico en un paciente aislado por infección. Razones de control y los efectos de los errores cognitivos en el razonamiento diagnóstico y actualmente el nivel elevado de dímero D se ha considerado una característica de mal pronóstico para los pacientes con COVID-19.

Sin embargo, se necesitan más pruebas, basadas en sólidos análisis de rentabilidad para llegar a conclusiones definitivas sobre este tema, es innegable que la medición de rutina del dímero D puede ayudar actualmente a identificar los pacientes con COVID-19 con mayor riesgo de progresión desfavorable.

Aunado a esto, en este contexto de incertidumbre y ante la falta de un estudio de correlación entre el nivel de Dímero D y el factor de riesgo de mortalidad del paciente con infección al virus COVID 19, los médicos en atención del enfermo en estado crítico hemos recurrido a tratamientos anti trombotico para disminuir el factor pronóstico. La indicación de

anticoagulación precoz en la COVID-19 es un ejemplo de esta situación. Por lo que se plantea la siguiente pregunta:

¿Cuál es la asociación del dímero D y la mortalidad en pacientes con COVID-19 que ingresaron a la Unidad de Cuidados Intensivos del Centro Médico Nacional “Manuel Ávila Camacho”?.?

# HIPÓTESIS

## **Hipótesis de trabajo (Hi)**

El dímero D alto se asocia a mayor mortalidad en pacientes con COVID-19 que ingresan a la Unidad de Cuidados Intensivos del Centro Médico Nacional “Manuel Ávila Camacho”.

## **Hipótesis nula (H0)**

El dímero D alto no se asocia con mayor mortalidad en pacientes con COVID-19 que ingresan a la Unidad de Cuidados Intensivos del Centro Médico Nacional “Manuel Ávila Camacho”.

## OBJETIVOS

### General

- Determinar la asociación del dímero D con la mortalidad en pacientes con COVID-19 que ingresaron a la Unidad de Cuidados Intensivos del Centro Médico Nacional “Manuel Ávila Camacho”.

### Específicos

1. Identificar las características clínicas de los pacientes con COVID-19 que ingresaron a la Unidad de Cuidados Intensivos del Centro Médico Nacional “Manuel Ávila Camacho”.
2. Identificar el valor del dímero D en pacientes con COVID-19 que ingresaron a la Unidad de Cuidados Intensivos del Centro Médico Nacional “Manuel Ávila Camacho” al su ingreso.
3. Identificar el valor del dímero D en pacientes con COVID-19 que ingresaron a la Unidad de Cuidados Intensivos del Centro Médico Nacional “Manuel Ávila Camacho” a las 72 horas de su ingreso.
4. Conocer la mortalidad en pacientes con COVID-19 que ingresaron a la Unidad de Cuidados Intensivos del Centro Médico Nacional “Manuel Ávila Camacho” a los 7 días de su ingreso.
5. Evaluar los valores de dímero D y la mortalidad en pacientes con COVID-19 que ingresaron a la Unidad de Cuidados Intensivos del Centro Médico Nacional “Manuel Ávila Camacho”.



## **MATERIAL Y MÉTODOS**

### **Tipo de estudio**

- Tipo de estudio: Descriptivo
- Por tipo de intervención: Observacional
- Por la medición: Longitudinal
- Por la recolección de la información: Retrolectivo
- Por el tipo de población: Homodémico

### **Tiempo del estudio**

El presente se llevó a cabo durante el periodo de octubre 2020 a abril 2021.

### **Lugar de estudio**

Se trató de un estudio unicéntrico que para la presente investigación se tuvo como lugar de desarrollo el servicio de medicina del enfermo en estado crítico (UCI) de la UMAE CMN Manuel Ávila Camacho, del Instituto Mexicano del Seguro Social, en Puebla de Zaragoza.

## **Universo**

El universo del presente estudio comprendió a todos los pacientes que durante el periodo del 1 de octubre de 2020 al 30 de abril de 2021 acudieron a la UMAE CMN Manuel Ávila Camacho, en los se estableció el diagnóstico de infección por SARS-CoV-2 en base a los criterios establecidos por la OMS.

## **Unidades de observación**

Se procedió al seguimiento y selección y estudio de los pacientes que durante el periodo del 1 de octubre de 2020 al 30 de abril de 2021 acudieron a la UMAE CMN Manuel Ávila Camacho, en los se estableció el diagnóstico de infección por SARS-CoV-2 en base a los criterios establecidos por la OMS, que ingresaron al servicio de UCI con determinaciones de parámetros respiratorios analíticos, de imagen completos y registros útiles para la observación y análisis, con el fin de evitar sesgos de tipo de selección y observación.

## **Criterios de selección**

### **Criterios de inclusión**

- Pacientes de ambos sexos mayores de 18 años
- Con diagnóstico de síndrome de dificultad respiratoria aguda asociado con infección por SARS-CoV-2 en base a los criterios establecidos por la OMS.
- Con ingreso a la Unidad de Cuidados Intensivos para seguimiento y monitoreo estrecho
- Que cuenten con determinación analíticas de dímero D al ingreso y a las 72 horas.
- En los que se recabe seguimiento del estado de salud a los 7 días del ingreso.

### **Criterios de exclusión**

- Pacientes a los que se les diagnostique COVID-19 que recientemente experimentaron una infección pulmonar clínicamente definida atribuible a otras etiologías.
- Con tratamiento previo a su ingreso al servicio de UCI o procedentes de otra unidad.

### **Criterios de eliminación**

- Pacientes con registros insuficientes de los parámetros de estudio.
- Trasladados a otro servicio de UCI y/o unidad hospitalaria durante el periodo de estudio.
- Con pérdida de seguimiento del estado de salud en la unidad hospitalaria en la que se desarrolló el presente.

## **Muestreo y tamaño muestral**

Población que ingreso al servicio de Unidad de cuidados intensivos del Hospital especialidades Puebla derechohabiente del Instituto Mexicano del Seguro Social, los cuales cursaron con enfermedad por COVID 19, con estudios de laboratorio dímero D, cumpliendo con criterios de selección.

Por tratarse de un estudio retrospectivo, fue un tamaño de muestra conveniente a los expedientes ya reclutados en el servicio de terapia intensiva.

## Variables

**Tabla 1.** Definición operacional de las variables de estudio.

<b>Variable</b>	<b>Definición conceptual</b>	<b>Definición operativa</b>
<b>Independiente</b>		
<b>Mortalidad</b>	Falla del sistema respiratorio y circulatorio que produce parada combinada del sistema respiratorio y circulatorio que conduce a la muerte.	Determinada por la ocurrencia del fallecimiento del paciente y confirmada por el personal de salud
<b>Dependientes</b>		
<b>Dímero D</b>	Producto de degradación de la fibrina (FDP) que se libera a la circulación cuando el coágulo de sangre se disuelve a través de la fibrinólisis	De acuerdo al registro obtenido por las determinaciones analíticas disponibles en el servicio de UCI
<b>De descripción</b>		
<b>Edad</b>	Número de años vividos desde el nacimiento del individuo	De acuerdo con los registros del expediente clínico
<b>Género</b>	Conjunto de caracteres que diferencian al hombre de la mujer, que hacen referencia al género	Femenino Masculino
<b>Peso</b>	Longitud del individuo consignado en el expediente electrónico.	Kilogramos
<b>Talla</b>	Característica de los pacientes en cuanto a kilogramos de peso consignado en el expediente electrónico.	Metros
<b>Comorbilidades</b>	Conocimiento sobre su estado de salud, en relación con el padecimiento de otras patologías	Conocimiento sobre su estado de salud, en relación con el padecimiento de otras patologías.
<b>Frecuencia cardiaca</b>	Numero de latidos del corazón por minuto	De acuerdo al registro obtenido por el personal de salud al ingreso al servicio de UCI
<b>Frecuencia respiratoria</b>	Numero de respiraciones dadas por minuto	De acuerdo al registro obtenido por el personal de salud al ingreso al servicio de UCI
<b>Presión arterial sistólica (TAS)</b>	Presión arterial dada por la sístole	De acuerdo al registro obtenido por el personal de salud al ingreso al servicio de UCI

<b>Presión arterial media (TAM)</b>	Presión promedio en las grandes arterias durante el ciclo cardiaco calculada a partir de la siguiente formula $(PAS - PAD/3) + PAD$	De acuerdo al registro obtenido por el personal de salud al ingreso al servicio de UCI
<b>Temperatura</b>	Indicador que evalúa la regulación térmica de nuestro organismo	De acuerdo al registro obtenido por el personal de salud al ingreso al servicio de UCI
<b>Saturación parcial de oxígeno (SpO<sup>2</sup>)</b>	Concentración o proporción de oxígeno en la mezcla del aire inspirado mediante determinación capilar de la oxihemoglobina	De acuerdo al registro obtenido por las determinaciones analíticas y ventilatorias disponibles en el servicio de UCI
<b>Fracción inspiratoria de oxígeno (FiO<sup>2</sup>)</b>	Concentración o proporción de oxígeno en la mezcla del aire inspirado	De acuerdo al registro obtenido por las determinaciones analíticas y ventilatorias disponibles en el servicio de UCI
<b>Presión arterial de oxígeno (PaO<sup>2</sup>)</b>	Presión parcial de oxígeno disuelto en la sangre arterial	De acuerdo al registro obtenido por las determinaciones analíticas y ventilatorias disponibles en el servicio de UCI
<b>Relación SpO<sup>2</sup>/FiO<sup>2</sup></b>	También de nominado índice de saturación de oxigenación que mide cociente que mide indirectamente la lesión pulmonar	De acuerdo al registro obtenido por las determinaciones analíticas y ventilatorias disponibles en el servicio de UCI
<b>Ventilación mecánica invasiva</b>	Instalación de una vía aérea definitiva por medio de la ventilación mecánica invasiva	De acuerdo con la evidencia descrita en el expediente
<b>Relación PaO<sup>2</sup>/FiO<sup>2</sup></b>	También de nominado índice de Kirby que mide cociente que mide indirectamente la lesión pulmonar	De acuerdo al registro obtenido por las determinaciones analíticas y ventilatorias disponibles en el servicio de UCI
<b>Categoría CO-RADS 4</b>	Hallazgos con alta sospecha de COVID-19, incluye hallazgos de TC que pueden verse típicamente en COVID-19, sin embargo, pueden superponerse con otras causas de enfermedad viral neumonía	De acuerdo a la descripción radiológica por parte del especialista certificado
<b>Categoría CO-RADS 5</b>	Hallazgos de una sospecha muy alta de COVID-19, incluye los hallazgos típicos o clásicos. Estos incluyen GGO con presencia o ausencia de áreas de consolidación acompañantes	De acuerdo a la descripción radiológica por parte del especialista certificado

Variable	Tipo de variable	Escala de medición	Unidad de medida
<b>Independiente</b>			
<b>Mortalidad</b>	Cualitativa	Dicotómica. Nominal	1. Ausente 2. Presente
<b>Dependiente</b>			
<b>Dímero D</b>	Cuantitativa	Continua	En µg/ml
<b>De descripción</b>			
<b>Edad</b>	Cuantitativa	Discreta	En año
<b>Género</b>	Cualitativa	Dicotómica. Categórica	1. Femenino 2. Masculino.
<b>Peso</b>	Cuantitativa	Continua	En kilogramos
<b>Talla</b>	Cuantitativa	Continua	En metros
<b>Comorbilidades</b>	Cualitativa	Politómica Nominal	1. Diabetes Mellitus 2. Hipertensión arterial 3. Obesidad 4. Otros
<b>Frecuencia cardiaca</b>	Cuantitativa	Continua	Latidos por minuto
<b>Frecuencia respiratoria</b>	Cuantitativa	Continua	Respiraciones por minuto
<b>Presión arterial sistólica (TAS)</b>	Cuantitativa	Discreta	mmHg
<b>Presión arterial media (TAM)</b>	Cuantitativa	Continua	mmHg
<b>Temperatura</b>	Cuantitativa	Razón	°C
<b>Saturación parcial de oxígeno (SpO<sup>2</sup>)</b>	Cuantitativa	Razón	%
<b>Fracción inspiratoria de oxígeno (FiO<sup>2</sup>)</b>	Cuantitativa	Razón	%
<b>Presión arterial de oxígeno (PaO<sup>2</sup>)</b>	Cuantitativa	Razón	%
<b>Relación SpO<sup>2</sup>/FiO<sup>2</sup></b>	Cuantitativa	Continua	1. >350 2. 200-350 3. <200
<b>Ventilación mecánica invasiva</b>	Cualitativa	Dicotómica. Nominal	1. Ausente 2. Presente
<b>Relación PaO<sup>2</sup>/FiO<sup>2</sup></b>	Cuantitativa	Continua	1. >300 2. 200-300 3. <200
<b>Categoría CO-RADS 4</b>	Cualitativa	Dicotómica. Nominal	1. Ausente 2. Presente

<b>Categoría CO-RADS 5</b>	Cualitativa	Dicotómica. Nominal	1. Ausente 2. Presente
----------------------------	-------------	---------------------	---------------------------



## **Métodos de recolección**

Se llevó a cabo la investigación y se sometió el estudio a valoración por el CLIS. Una vez obtenido el registro por el comité de ética se obtuvo la información acerca de los pacientes hospitalizados en la UCI con el diagnóstico síndrome de dificultad respiratoria aguda asociado con infección por SARS-CoV-2 en base a los criterios establecidos por la OMS.

Para iniciar el procedimiento se procedió a la identificación de las unidades de observación elegibles durante el periodo de estudio en el servicio de UCI del Centro Médico Nacional “Manuel Ávila Camacho”.

Mediante un estudio descriptivo, observacional, longitudinal, retrospectivo, homodémico, obteniendo información en base al expediente clínico de cada paciente que cumplieron criterios de inclusión, se tomaron en cuenta las variables, con una adecuada categorización se diseñó una hoja de captura de datos (Véase apartado de Anexo 3. Instrumento de recolección), la cual se aplicó tras la identificación de las unidades de observación elegibles durante el periodo de estudio, a través de ella, se tomó la información de los pacientes que incluirá; edad, género, comorbilidades, severidad SDRA, características clínicas, datos de laboratorio (que incluyan dímero D al ingreso y a las 72 horas de este); comorbilidades que incluyen insuficiencia cardíaca congestiva, enfermedades pulmonares crónicas, enfermedad renal crónica, cirrosis hepática, diabetes mellitus, cáncer y afecciones inmunocomprometidas y hallazgos por imagen de la tomografía axial computarizada en base a las categorías del sistema CO-RADS.

Se seguirán todos los casos seleccionados a fin de registrar cambios significativos de su estado de salud, con enfoque en la progresión hacia la mortalidad, en base a las directrices actuales para el manejo de SARS-CoV-2, tomando del expediente clínico la fecha y hora del registro dentro de los primeros días posteriores a su ingreso al servicio de UCI.

Se realizó la recolección final de los datos observados y la información recolectada se integró en una base de datos estadística electrónica, realizando el análisis de datos y emitiendo las conclusiones de la presente investigación

Se revisaron los expedientes clínicos de pacientes que cumplieron con los criterios de selección, se diseñó una herramienta de recolección de modo lista de cotejo conformado por suficientes ítems con respuestas cerradas, abiertas y en escala (numérica, previamente descrita) definidas *a priori* por el investigador que reflejan en conjunto un dominio específico de contenido de lo que se medirá, a su vez reproducible y que, por tanto, no requiere llevar a cabo la su validación a través del análisis de confiabilidad o la aplicación de prueba piloto para lograr los objetivos del presente estudio. Se verterán los datos en el programa de Excel, para ser tabulado posteriormente en el programa de estadística SPSS v. 25 para Windows.

## **Análisis de los datos**

Fueron capturados los resultados recabados de las unidades de observación en una hoja de recolección electrónica (hoja(s) de cálculo) de Excel de Microsoft Office 2019 para Windows para desarrollar una base de datos suficiente y precisa para efectuar una vez concluida el análisis estadístico utilizando la paquetería IBM SPSS Statistics 24 en español.

Para el análisis estadístico, fueron utilizadas medidas de dispersión (desviación estándar), o de tendencia central (media, porcentaje), según se trate de variables paramétricas o no paramétricas); se efectuó el análisis estadístico correspondiente para una muestra (prueba de Chi-2, prueba binomial, prueba de Kolmogórov-Smirnov, según corresponda) y se elaboró en base a estos el análisis mediante estadística descriptiva.

Para el análisis estadístico de tipo inferencial, se determinó el valor de corte ideal para el dímero D a partir de la prueba del área bajo la curva e índice de Youden para obtener el valor de la prueba como marcador, donde se establecerá una significancia estadística a partir de 0.05., posteriormente se efectuó la prueba de asociación de Chi-2 además se determinó el coeficiente de probabilidad de muerte expresada a través de Odds Ratios (OR) entre las variables de estudio, con intervalo de confianza (IC) del 95% y utilizando significancia estadística a partir de un valor de punto crítico  $<0.05$ .

La presentación de los datos fue a través de herramientas de estadística descriptiva, a criterio del investigador, asimismo fueron utilizadas herramientas graficas generadas por medio del programa Excel de Microsoft Office 2019 para Windows como gráficos de pastel y barras a fin de dar la explicación más adecuada para el lector a quien va dirigido el presente estudio.

## RESULTADOS

En el presente fueron incluidos un total de 70 pacientes que ingresaron a la UCI de la UMAE CMN Manuel Ávila Camacho durante el periodo del periodo del 1 de octubre de 2020 al 30 de abril de 2021, que cumplieron con los criterios de selección.

En el presente resultados elegibles 70 casos, donde tras aplicar los criterios de selección, no fueron excluidos ningún caso, integrando para su análisis el 100% de la población muestreada. En la **Tabla 2** se muestran las características generales de la población seleccionada.

**Tabla 2.** Características generales de pacientes seleccionados durante el periodo de estudio.

	Media (n=70)	Desviación estándar	Porcentaje
<b>Edad</b>	59.0	12.6	
<b>Sexo</b>			
Femenino	18		25.71%
Masculino	52		74.29%
<b>Peso</b>	78.8	14.2	
<b>Talla</b>	158.2	22.1	
<b>Temperatura</b>	36.7	1.3	
<b>FC</b>	93.1	27.8	
<b>FR</b>	23.2	3.9	
<b>TAS</b>	136.0	176.4	
<b>TAD</b>	64.9	14.6	
<b>TAM</b>	82.0	16.6	
<b>SpO2/FiO2</b>	123.5	46.0	
<b>PaO2/FiO2</b>	105.3	41.2	
<b>Comorbilidades</b>			
<b>Diabetes Mellitus</b>	17		24.29%

<b>Dímero D (ingreso)</b>	2407.9	4082.3	
<b>Dímero D (72 horas)</b>	2352.7	4210.9	
<b>Dímero D (7días)</b>	1422.7	1643.0	

*Significación estadística con valores <0.05.*

Se identificó una edad promedio de 59.0±12.6 años, con una distribución por sexo que reveló predominio del sexo masculino (74.29% versus 25.71%). Por otra parte, se observa para el grupo de pacientes un peso promedio de 78.8±14.2 kilogramos, con una talla promedio de 158.2±22.1 centímetros. Se registraron las constantes vitales al ingreso y se describen en la **Tabla 2**.

Las variables respiratorias SpO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> y PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> informaron valores de 123.5±46.0 y 105.3±41.2, respectivamente. Identificaron que el dímero D reportado al ingreso fue de 2407.9±40.82.3 ng/ml, a las 72 horas de 23.52±4210.9 ng/ml y a los 7 horas de 1422.7±1643.0 ng/ml.

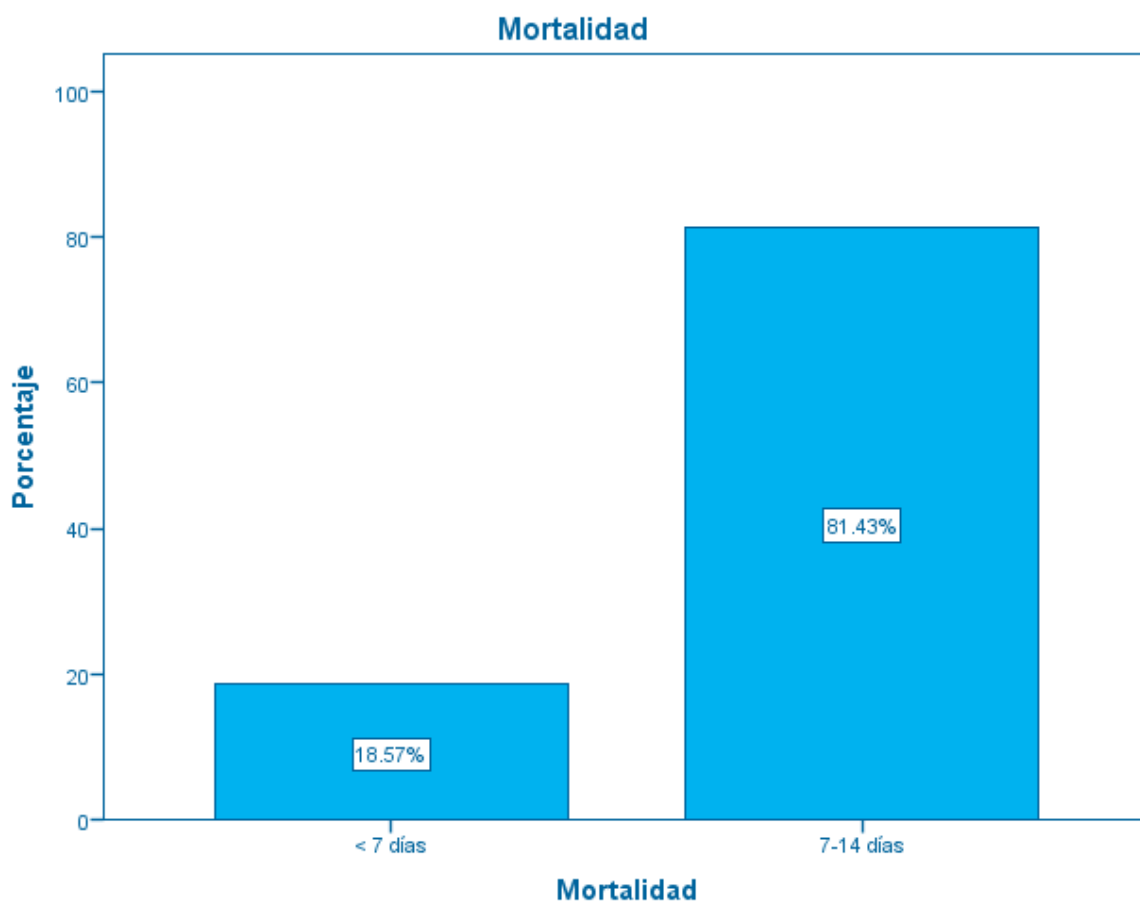
**Tabla 3.** Seguimiento del estado de salud en los pacientes seleccionados durante el periodo de estudio.

	<b>Media (n=70)</b>	<b>Desviación estándar</b>	<b>Porcentaje</b>
<b>Vasopresor/ inotrópico</b>	70		100.00%
<b>Ventilación mecánica</b>	70		100.00%
<b>Día de defunción</b>	14.6	7.8	
<b>Mortalidad</b>			
<b>&lt; 7 días</b>	13		18.57%
<b>7-14 días</b>	57		81.43%

*Significación estadística con valores <0.05.*

En la **Tabla 3** se registraron los hallazgos del seguimiento del estado de salud donde encontramos que el 100.0% de los pacientes requirieron de vasopresor/ inotrópico, así como de ventilación mecánica.

La mortalidad se generó en un promedio de  $14.6 \pm 7.8$  días, ocurriendo el 18.57% en los primeros 7 días y el 81.43% de los 7 a 14 días (**Figura 1**).



**Figura 1.** Mortalidad en los pacientes seleccionados durante el periodo de estudio por tiempo de desenlace.

En la **Tabla 4** se muestran los resultados del análisis de correlación de las determinaciones de dímero D y la mortalidad con hallazgos que muestra significancia estadística solo para las concentraciones de dímero D a las 72 horas, sin embargo con bajo grado de correlación con la mortalidad ( $R=0.299$ ,  $p=0.012$ ).

**Tabla 4.** Correlación entre las determinaciones de dímero D y la mortalidad en los pacientes seleccionados durante el periodo de estudio.

Correlaciones	Mortalidad	p-value
Dímero D (ingreso)	0.015	0.900
Dímero D (72 horas)	0.073	0.545
Dímero D (7días)	0.299*	0.012

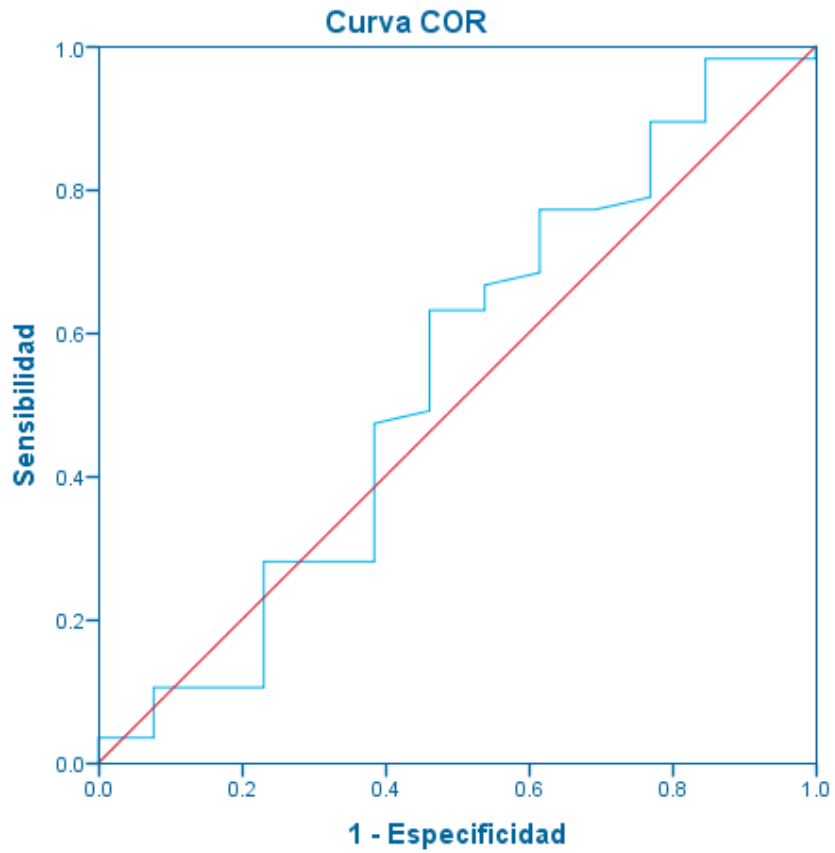
Significación estadística con valores  $<0.05$ .

Finalmente se evaluó la capacidad de la determinación del dímero D para predecir la mortalidad dentro de los primeros 7 días y entre los 7 y 14 días, encontrando moderada capacidad de predicción para el dímero D al ingreso con la mortalidad a los 14 días (AUC 0.539, IC 95% 0.347-0.731,  $p=0.661$ ) (**Figura 2**), así como para el valor de dímero D a los 7 días con la mortalidad a los 14 días (AUC 0.584, IC 95% 0.412-0.756,  $p=0.349$ ) (**Figura 3**), aunque ambos no fueron estadísticamente significativos (**Tabla 5**).

**Tabla 5.** Análisis del área bajo la curva COR de las determinaciones de dímero D y la mortalidad en los pacientes seleccionados durante el periodo de estudio.

	95% de intervalo de confianza asintótico			
	AUC	Límite inferior	Límite superior	p-value
Dímero D ingreso/mortalidad 7 días	0.461	0.269	0.653	0.661
Dímero D ingreso/mortalidad 14 días	0.539	0.347	0.731	0.661
Dímero D 72 horas/mortalidad 7 días	0.416	0.244	0.588	0.349
Dímero D 72 horas/mortalidad 14 días	0.584	0.412	0.756	0.349

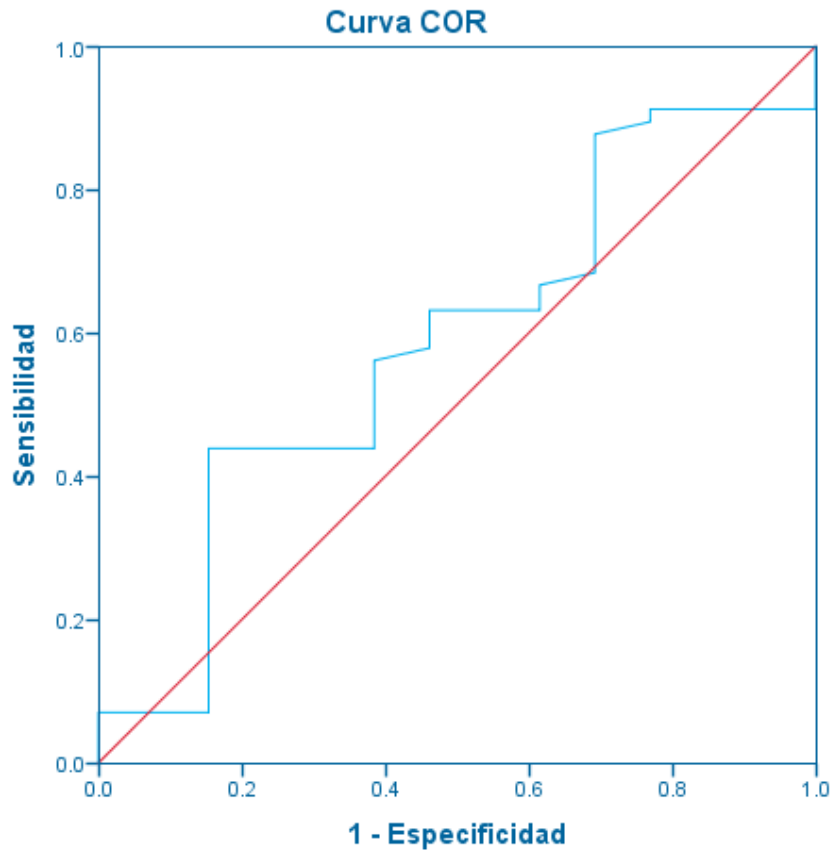
Significación estadística con valores  $<0.05$ .



Los segmentos de diagonal se generan mediante empates.

**Figura 2.** Diagrama del área bajo la curva COR de las determinaciones de dímero D al ingreso y la mortalidad a los 14 días en los pacientes seleccionados durante el periodo de estudio.





Los segmentos de diagonal se generan mediante empates.

**Figura 3.** Diagrama del área bajo la curva COR de las determinaciones de dímero D a las 72 horas y la mortalidad a los 14 días en los pacientes seleccionados durante el periodo de estudio.

## DISCUSION

Este estudio mostró que el dímero D al ingreso de 2407.93 ng/ml y en el día 3 mayor de 2352.7 ng/ml no se correlaciono ni fue capaz de predecir mayores probabilidades de muerte intrahospitalaria a los 7 ni a los 14 días en un grupo de pacientes con COVID-19. Confirmó que los niveles de dímero D predicen mejor la mortalidad a los 14 días. El estudio también estableció estos valores de corte para identificar en una etapa temprana a los pacientes con COVID-19 que podrían sufrir y tener un mal pronóstico.

Nuestros hallazgos están explicados por la dinámica del dímero D, que puede reflejar la gravedad y sus niveles aumentados se asocian con resultados adversos entre los pacientes con COVID-19. Los datos de la literatura reciente muestran que los valores del dímero D con frecuencia aumentan en pacientes con COVID-19 y que son incluso más altos en pacientes con COVID-19 grave que en aquellos con formas más leves.

Al comparar, se detectó una elevación del dímero D en los pacientes con COVID-19 en Wuhan, China<sup>7</sup>. *Huang et al* informaron datos clínicos y de laboratorio de 41 pacientes hospitalizados con COVID-19 confirmado y observaron que los valores de dímero D eran cinco veces más altos en aquellos con enfermedad grave (mediana: 2,4 mg/L; RIC: 0,6-14,4 mg/L) que en los que no lo tienen (mediana: 0,5 ng/ml; RIC: 0,3-0,8 mg/L;  $p < 0,004$ )<sup>6</sup>. *Tang et al*, encontraron que los no sobrevivientes tenían un dímero D significativamente más alto que el de los sobrevivientes<sup>4</sup>. *Wang et al* incluyeron 138 pacientes hospitalizados por COVID-19, los valores de dímero D fueron casi 2,5 veces más altos en pacientes con enfermedad grave que en aquellos sin<sup>8</sup>. *Zhou et al* estudiaron a 191 pacientes con COVID-19 y encontraron que los valores de dímero D eran casi nueve veces más altos en los pacientes que murieron que en los que sobrevivieron<sup>9</sup>. Ninguno de estos estudios proporciona un punto de corte bien evaluado para el dímero D.

En un estudio retrospectivo multicéntrico durante los dos primeros meses de la epidemia en China, 260 de 560 pacientes (46,4%) con infección por COVID-19 confirmada por laboratorio tenían dímero D elevado ( $\geq 500$  ng/ml). El límite (es decir, 500 ng/ml) se definió localmente. El riesgo de tener valores de dímero D superiores a 500 ng/ml fue más frecuente en pacientes con enfermedad grave que en aquellos sin<sup>10</sup>. *Zhang et al* extrajeron datos de 343 pacientes inscritos en Wuhan con COVID-19. El valor de corte de 2000 ng/ml (aumento de cuatro veces) para el dímero D se estableció mediante la curva ROC. Los niveles de dímero D  $\geq 2000$  ng/ml tuvieron una mayor incidencia de mortalidad en comparación con aquellos que tenían niveles de dímero D  $< 2000$  ng/ml<sup>11</sup>.

En el estudio de *Oualim et al*, un valor de corte claro (668 ng/ml al ingreso y 1360 ng/ml el día 5) para el dímero D fue bien establecido por la curva ROC. Encontraron que de los 10 no sobrevivientes con dímeros D superiores a 1360 ng/ml, tres pacientes no presentaban síntomas de gravedad al ingreso. Además, encontraron una correlación significativa entre los niveles de dímero D en el día 5 y los niveles de dímero D al ingreso. Esto significa que la medición en serie del dímero D ayudaría a reconocer en una etapa temprana a los pacientes con COVID-19 que podrían tener un pronóstico desfavorable. Hallazgos que difieren de los nuestros.

Los estudios actuales han demostrado que hasta el 20% de los pacientes con COVID-19 tienen una función de coagulación anormal<sup>10</sup>. La hipercoagulabilidad de la sangre aumentará el riesgo de trombosis y embolización visceral provocando isquemia e hipoxia, lo que conduce a la progresión de la enfermedad a enfermedad crítica o muerte. De hecho, la disección de un paciente crítico con Covid-19 mostró oclusión y formación de microtrombosis en pequeños vasos pulmonares<sup>15</sup>. *Tang et al* también informaron recientemente que la gran mayoría de los pacientes con COVID-19 que murieron durante la estancia hospitalaria cumplían los criterios para diagnosticar la coagulopatía inducida por sepsis o la CID (71,6 frente a 0,6% en los supervivientes)<sup>4</sup>. Para mejorar la precisión de las puntuaciones para la identificación de pacientes con alto riesgo de tromboembolismo venoso

(TEV), se realizó un modelo de evaluación de riesgo IMPROVE-VTE modificado que incluye los niveles de dímeros D junto con otros predictores clínicos de TEV<sup>16</sup>.

Este estudio tiene algunas limitaciones. Primero, la interpretación de nuestros hallazgos podría estar limitada por el tamaño de la muestra y el hecho de que fue un estudio retrospectivo. Sin embargo, creemos que teníamos suficiente información para encontrar diferencias significativas entre los grupos en la mortalidad.

En segundo lugar, puede que existieran datos no disponibles, pues se eliminaron del estudio aquellos pacientes sin mortalidad, sesgando el análisis de forma integral y esto podría haber contribuido a cambiar los resultados.

## **CONCLUSIÓN**

Este estudio mostró que el dímero D no se correlaciono ni fue capaz de predecir mayores probabilidades de muerte intrahospitalaria a los 7 ni a los 14 días en un grupo de pacientes con COVID-19.

## BIBLIOGRAFIA

1. Hayiroğlu Mİ, Çınar T, Tekkeşin Aİ. Fibrinogen and D-dimer variances and anticoagulation recommendations in Covid-19: current literature review. *Rev Assoc Med Bras* (1992). 2020;66(6):842–8.
2. Rod JE, Oviedo-Trespacios O, Cortes-Ramirez J. A brief-review of the risk factors for covid-19 severity. *Rev Saude Publica*. 2020;54:1–11.
3. Shang W, Dong J, Ren Y, Tian M, Li W, Hu J, et al. The value of clinical parameters in predicting the severity of COVID-19. *J Med Virol*. 2020;92(10):2188–92.
4. Hadid T, Kafri Z, Al-katib A. Coagulation and anticoagulation in COVID-19. *Blood Rev*. 2021;47:100761.
5. Gómez-Mesa JE, Galindo-Coral S, Montes MC, Martin AJM. Thrombosis and Coagulopathy in COVID-19. *Curr Probl Cardiol*. 2021;46(3):100742.
6. Breakey N, Escher R. D-dimer and mortality in COVID-19: A self-fulfilling prophecy or a pathophysiological clue? *Swiss Med Wkly*. 2020;150(21–22):1–7.
7. Alonso-Fernández A, Toledo-Pons N, Cosío BG, Millán A, Calvo N, Ramón L, et al. Prevalence of pulmonary embolism in patients with COVID-19 pneumonia and high D-dimer values: A prospective study. *PLoS One*. 2020;15(8 August 2020):1–15.
8. Düz ME, Balcı A, Menekşe E. D-dimer levels and COVID-19 severity : Systematic Review and Meta-Analysis. *Tuberk Toraks*. 2020;68(4):353–60.
9. Lippi G, Favaloro EJ. D-dimer is Associated with Severity of Coronavirus Disease 2019: A Pooled Analysis. *Thromb Haemost*. 2020;120(5):876–8.
10. Li Y, Zhao K, Wei H, Chen W, Wang W, Jia L, et al. Dynamic relationship between D-dimer and COVID-19 severity. *Br J Haematol*. 2020;190(1):e24–7.
11. Sivaloganathan H, Ladikou EE, Chevassut T. COVID-19 mortality in patients on anticoagulants and antiplatelet agents. *Br J Haematol*. 2020;190(4):e192–5.
12. Wool GD, Miller JL. The Impact of COVID-19 Disease on Platelets and Coagulation. *Pathobiology*. 2021;88(1):15–27.
13. Grobler C, Maphumulo SC, Grobbelaar LM, Bredenkamp JC, Laubscher GJ, Lourens PJ, et al. Covid-19: The rollercoaster of fibrin(ogen), d-dimer, von willebrand factor, p-

- selectin and their interactions with endothelial cells, platelets and erythrocytes. *Int J Mol Sci.* 2020;21(14):1–25.
14. Billett HH, Reyes-Gil M, Szymanski J, Ikemura K, Stahl LR, Lo Y, et al. Anticoagulation in COVID-19: Effect of Enoxaparin, Heparin, and Apixaban on Mortality. *Thromb Haemost.* 2020;120(12):1691–9.
  15. Fu J, Kong J, Wang W, Wu M, Yao L, Wang Z, et al. The clinical implication of dynamic neutrophil to lymphocyte ratio and D-dimer in COVID-19: A retrospective study in Suzhou China. *Thromb Res.* 2020;192(January):3–8.
  16. Paliogiannis P, Mangoni AA, Dettori P, Nasrallah GK, Pintus G, Zinellu A. D-dimer concentrations and covid-19 severity: A systematic review and meta-analysis. *Front Public Heal.* 2020;8(August):1–7.
  17. Ponti G, Maccaferri M, Ruini C, Tomasi A, Ozben T. Biomarkers associated with COVID-19 disease progression. *Crit Rev Clin Lab Sci.* 2020;0(0):389–99.
  18. Li C, Hu B, Zhang Z, Qin W, Zhu Z, Zhai Z, et al. D-dimer Triage for COVID-19. *Acad Emerg Med.* 2020;27(7):612–3.
  19. Lippi G, Favaloro EJ. D-dimer measurement in COVID-19: Silver bullet or clinical distraction? *Thromb Res.* 2020;196(XXXX):635–7.
  20. Moreno G, Carbonell R, Bodí M, Rodríguez A. Revisión sistemática sobre la utilidad pronóstica del dímero-D, coagulación intravascular diseminada y tratamiento anticoagulante en pacientes graves con. *Med Intensiva.* 2020;45(January):42–55.
  21. Thachil J, Agarwal S. Understanding the COVID-19 coagulopathy spectrum. *Anaesthesia.* 2020;75(11):1432–6.
  22. Favaloro EJ, Thachil J. Reporting of D-dimer data in COVID-19: Some confusion and potential for misinformation. *Clin Chem Lab Med.* 2020;58(8):1191–9.
  23. Thachil J, Longstaff C, Favaloro EJ, Lippi G, Urano T, Kim PY. The need for accurate D-dimer reporting in COVID-19: Communication from the ISTH SSC on fibrinolysis. *J Thromb Haemost.* 2020;18(9):2408–11.
  24. Naymagon L, Zubizarreta N, Feld J, Gerwen M Van, Alsen M, Thibaud S, et al. Admission D-dimer levels, D-dimer trends, and outcomes in COVID-19. *Thromb Res.* 2020;196:99–105.

25. Simadibrata DM, Lubis AM. D-dimer levels on admission and all-cause mortality risk in COVID-19 patients: A meta-Analysis. *Epidemiol Infect.* 2020;148:e202.
26. Malik P, Patel U, Mehta D, Patel N, Kelkar R, Akrmah M, et al. Biomarkers and outcomes of COVID-19 hospitalisations: systematic review and meta-analysis. *BMJ Evidence-Based Med.* 2021;26(3):107–8.
27. Thachil J. All those D-dimers in COVID-19. *J Thromb Haemost.* 2020;18(8):2075–6.
28. Yu H-H, Qin C, Chen M, Wang W, Tian D-S. D-dimer level is associated with the severity of COVID-19. *Thromb Res.* 2020;195:219–25.
29. Yu B, Li X, Chen J, Ouyang M, Zhang H, Zhao X, et al. Evaluation of variation in D-dimer levels among COVID-19 and bacterial pneumonia: a retrospective analysis. *J Thromb Thrombolysis.* 2020;50(3):548–57.
30. Sakka M, Connors JM, Hékimian G, Martin-Toutain I, Crichi B, Colmegna I, et al. Association between D-Dimer levels and mortality in patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19): a systematic review and pooled analysis. *JMV-Journal Med Vasc.* 2020;45(5):268–74.
31. Oualim S, Abdeladim S, Ouarradi A El, Bensahi I, Hafid S, Naitlho A, et al. Elevated levels of D-dimer in patients with COVID-19: prognosis value. *Pan Afr Med J.* 2020;35(Supp 2):105.
32. Zhang L, Yan X, Fan Q, Liu H, Liu X, Liu Z, et al. D-dimer levels on admission to predict in-hospital mortality in patients with Covid-19. *J Thromb Haemost.* 2020;18(6):1324–9.



## ANEXOS

### Anexo 1. Carta compromiso de confidencialidad

Puebla de Zaragoza, Puebla a Septiembre del 2021

Por medio de la presente el **Dr. Daniel Villanueva Peñaloza** y el Dra. Norma Lorena Nieto Flores, se comprometen a obtener exclusivamente los datos necesarios para esta investigación (registros de laboratorio y de estudios del expediente clínico y resguardar la confidencialidad de los mismos, los cuales fueron utilizados, en el Protocolo de Investigación que lleva por Título **dímero D y asociación con mortalidad en pacientes con COVID-19 que ingresan a la Unidad de Cuidados Intensivos del Centro Médico Nacional “Manuel Ávila Camacho”** y la recolección de los datos en mención se inició hasta contar con el dictamen de APROBADO por el comité correspondiente.

En caso de hacer uso indebido de la información, estoy consciente de que me haré acreedor (a) a la sanción que corresponda.

Daniel Villanueva Peñaloza

Norma Lorena Nieto Flores

Nombre y Firma del Tesista

Nombre y firma del Investigador principal

## **Anexo 2. Carta de no inconveniente por el directo de la unidad**

Puebla de Zaragoza, Puebla a Agosto del 2021

**Asunto.** Carta de no inconveniente para la realización de protocolo de investigación

**Sistema de Registro Electrónico de la Coordinación de Investigación en Salud (SIRELCIS).**

**Presente.**

Por medio del presente, me permito informar que **NO EXISTE INCONVENIENTE ALGUNO** para que se realice el protocolo de investigación que a continuación se describe, una que haya sido evaluado y aprobado por el Comité Local de Investigación en Salud y el Comité de Ética en Investigación que correspondan.

Título de la investigación.

**Dímero D y asociación con mortalidad en pacientes con COVID-19 que ingresan a la Unidad de Cuidados Intensivos del Centro Médico Nacional “Manuel Ávila Camacho”.**

Investigador principal

Dra Norma Lorena Nieto Flores

Médico especialista en Medicina del Enfermo en Estado Crítico

Investigación vacunada a tesis: **SI**

Alumno: Daniel Villanueva Peñaloza

Médico residente de segundo año del curso de la subespecialidad en Medicina del Enfermo en Estado Crítico

Sin más por el momento, agradezco su atención y envió un cordial saludo.

---

Dr.

Director Centro Médico Nacional “Manuel Ávila Camacho”

### Anexo 3. Instrumento de recolección de datos.

**Instrucciones.** Para ser llenado por el investigador

Folio de identificación \_\_\_\_\_

Edad \_\_\_\_\_ años

Sexo \_\_\_\_\_ Masculino \_\_\_\_\_ Femenino

Peso \_\_\_\_\_ kilogramos.

Talla \_\_\_\_\_ metros.

Temperatura \_\_\_\_\_ °C

FC \_\_\_\_\_ latidos por minuto

FR \_\_\_\_\_ respiraciones por minuto

TAS \_\_\_\_\_ mmHg

TAD \_\_\_\_\_ mmHg

TAM \_\_\_\_\_ mmHg

SpO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> \_\_\_\_\_

PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> \_\_\_\_\_

Dímero D (ingreso) \_\_\_\_\_ µg/ml

Dímero D (72 horas) \_\_\_\_\_ µg/ml

CO-RADS \_\_\_\_\_ CO-RADS 4 \_\_\_\_\_ CO-RADS 5

Ventilación mecánica \_\_\_\_\_ Si \_\_\_\_\_ No

Mortalidad a los 7 días \_\_\_\_\_ Si \_\_\_\_\_ No

Día de defunción \_\_\_\_\_

Responsable de la captura. Daniel Villanueva Peñaloza