

**República Dominicana
UNIVERSIDAD IBEROAMERICANA – UNIBE**



**Facultad de Ciencias de la Salud
Escuela de Medicina
Trabajo Profesional Final para optar por el título de Especialista en
Emergencia y Desastres**

**INCIDENCIA DE DIMERO-D ELEVADO EN PACIENTES CON INFECCIÓN POR COVID-19 EN
LA SALA DE EMERGENCIAS DEL HOSPITAL GENERAL DE LA PLAZA DE LA SALUD EN EL
PERIODO DE ABRIL 2020 A ABRIL 2021**

Realizado por:

Silvio E. Genao Zorrilla MD 19-1124

Escania Reynoso MD 19-1128

Asesorado por:

Dra. Violeta González Pantaleón, asesor metodológico

Dr. Jorge Encarnación, asesor científico

Los conceptos expuestos en la presente investigación son de
la exclusiva responsabilidad de los autores.

Santo Domingo, Distrito Nacional
Junio de 2023

Contenido

Resumen	5
Abstract	6
Agradecimientos.....	8
Introducción	10
Capítulo 1 El Problema.....	14
1.1 Planteamiento del problema.....	14
1.2 Preguntas de investigación.....	15
1.3 Objetivos del estudio.....	16
1.3.1 Generales	16
1.3.2 Específicos	16
1.4 Justificación	17
1.5 Limitaciones	18
Capítulo 2 Marco Teórico.....	20
2.1 Antecedentes.....	20
2.2 Marco conceptual	23
2.3 Marco contextual	41
Capítulo 3 Diseño metodológico	44
3.1 Contextualización.....	44
3.2 Tipo de estudio	45
3.3 Variables y su operacionalización	45
3.4 Métodos y técnicas de investigación	45
3.5 Instrumento de recolección de la información	46
3.6 Aspectos éticos	46
3.7 Universo y muestra	46
3.7.1 Identificación del marco muestral.....	46
3.7.2 Criterios de inclusión.....	47
3.7.3 Criterios de exclusión.....	47
3.8 Procedimiento para el procesamiento y análisis de datos	47
3.8.1 Plan de tabulación y análisis estadístico.....	47
Capítulo 4 Resultados	49
4.1 Análisis.....	49
Capítulo 5 Discusión.....	57
5.1 Conclusiones.....	61

Capítulo 6 Recomendaciones	63
Anexo 1 BBDD Universo	64
Anexo 2 Certificados de Ética de la investigación	65
Anexo 3 Instrumento de recolección de la información	67
Anexo 4 Ilustraciones	68
Anexo 5 Distribución grafica del universo	70
Bibliografía	72

Resumen

El presente trabajo busca evidenciar en una población de pacientes con infección por COVID-19 cuáles de ellos presentan elevación del marcador de lesión vascular Dimero-D mientras eran atendidos en la sala de emergencias del Hospital General de la Plaza de la Salud en el periodo abril 2020 a abril 2021 y así determinar cuál fue su incidencia.

El método para llegar a este objetivo consistió en la recolección de los datos proporcionados por el departamento de laboratorio clínico de donde se extrajeron las bases de datos de todas las analíticas diagnósticas para COVID-19 en conjunto con las analíticas sanguíneas de Dimero-D que fueron realizadas en la sala de emergencias en el periodo de tiempo anteriormente dicho para identificar los pacientes con diagnóstico de COVID-19 positivo y que a los mismos se le haya realizado el marcador de lesión vascular Dimero-D y así pudimos identificar una muestra de 47 pacientes que cumplen con los criterios de inclusión, para poder identificar la incidencia en esta población de elevación del marcador de lesión vascular Dimero-D.

Conclusión, este estudio tuvo como resultado que de todos los pacientes que presentaron infección aguda por COVID-19 y se le realizó prueba de marcador vascular Dimero-D el 60% de ellos tenían elevación de la misma por encima de su valor de referencia y el sexo masculino fue el que presentó la mayoría de estos casos con un 54%.

Palabras Claves: Infección por COVID-19, Dimero-D

Abstract

The present work seeks to demonstrate in a population of patients with COVID-19 infection which of them present elevation of the Dimer-D vascular lesion marker while they were treated in the emergency room of the General Hospital of Plaza de la Salud in the period April 2020 to April 2021 and thus determine what its incidence was.

The method to achieve this objective consisted of collecting the data provided by the clinical laboratory department from which the databases of all the diagnostic tests for COVID-19 were extracted together with the Dimer-D blood tests that were performed in the emergency room in the aforementioned period of time to identify patients with a positive diagnosis of COVID-19 and who have undergone the Dimer-D vascular lesion marker and thus we were able to identify a sample of 47 patients that meet the inclusion criteria, in order to identify the incidence in this population of elevation of the Dimer-D vascular lesion marker.

Conclusion, this study resulted in that of all the patients who presented acute infection by COVID-19 and underwent a Dimero-D vascular marker test, 60% of them had an elevation of it above its reference value and the male sex was the one that presented the majority of these cases with 54%.

Keywords: COVID-19 infection, Dimer-D

Agradecimientos

A mi familia por el apoyo incondicional, ya que nunca me permites que me desvíe del norte para llegar a la meta, en especial al Ing. Silvio Antonio Genao Chalas que fue fuente de orientación para la realización de este trabajo.

A La Dra. Paola Antonia Garcés García, por el apoyo proporcionado en estos años de formación académica.

A los asesores, por su ayuda y orientación, en particular a la Dra. Violeta González y al Dr. Jorge Encarnación por su paciencia y sabiduría.

Al Hospital General de la Plaza de la Salud que sirvió de segundo hogar en este camino de superación personal y profesional.

Silvio E. Genao Z. MD

A Dios a mis padres y hermana, mis hijos que han sido mi mayor motor, mis amigos/as por cada consejo y a quienes me aguantaron por mucho y me aguantaran más porque esta amistad no termina jamás, mis 7 compañeros, equipo de enfermería mil gracias, equipo de imágenes y laboratorio y a nuestros superiores por cada consejo y enseñanza.

Escania Reynoso MD

Introducción

El presente trabajo busca revelar la importancia de detectar la elevación significativa del marcador de lesión vascular (Dímero-D) para identificar las potenciales complicaciones vasculares y estandarizar un marcador de valor pronostico a pacientes que cursan con una infección viral por COVID-19 la cual es de importante repercusión a nivel mundial, para eficientizar su manejo y disminuir la mortalidad de la misma (Rosa, C., 2020), ya que en los últimos años la sociedad médica a nivel mundial ha sido puesta a prueba en el manejo de enfermedades virales que por conocimiento general entendemos que tienen la particularidad de provocar daños inespecíficos debido a la característica del agente, que se comporta de manera diferente por la respuesta de defensa del sistema inmunológico que invade (González, 2020).

Debido a la respuesta inmunológica tendremos pacientes con síntomas y signos similares pero otros con síntomas y signos diferentes; estados de gravedad desiguales (Francisco Javier Díaz-Castrillón, Ana Isabel Toro-Montoya, 2020), por esto interpretamos que es importante utilizar un marcador pronostico que también nos orienta al probable desarrollo de alguna complicación vascular estimulada por esta infección viral.

Por las probables complicaciones vasculares que pueden presentar los pacientes con infección por COVID-19 nos enfocaremos en las lesiones vasculares por formación de trombos, que por la naturaleza del órgano afectado abre una gran variedad de complicaciones multisistemicas y que potencialmente pueden conllevar a la inhabilitación del paciente (Francisco Javier Díaz-Castrillón, Ana Isabel Toro-Montoya, 2020) lo que representaría un potencial problema de salud pública si afecta a un importante número de la población.

Por esto inferimos que las lesiones vasculares son importantes y deben ser identificadas de manera aguda ya que su manejo no asertivo puede conllevar consecuencias graves a nivel sistémico.

La organización mundial de la salud define la infección por COVID 19 como “La enfermedad por coronavirus (COVID-19) es una enfermedad infecciosa causada por el virus SARS-CoV-2”. (Organización Mundial de la Salud, 2020)

La organización panamericana de la salud define al coronavirus como: “Un virus de una amplia familia que pueden causar diversas afecciones, desde el resfriado común hasta

enfermedades más graves, como ocurre con el coronavirus causante del síndrome respiratorio de Oriente Medio (MERS-CoV) y el que ocasiona el síndrome respiratorio agudo severo (SRAS-CoV)”. (Organización Panamericana de la Salud, 2023)

Un nuevo coronavirus es una nueva cepa de coronavirus que no se había identificado previamente en el ser humano. El nuevo coronavirus, que ahora se conoce con el nombre de 2019-nCoV o COVID-19, no se había detectado antes de que se notificara el brote en Wuhan (China) en diciembre de 2019 (Centers for Disease Control and Prevention, 2021).

La mayoría de las personas infectadas por el virus experimentarán una enfermedad respiratoria de leve a moderada y se recuperarán sin requerir un tratamiento especial. Sin embargo, algunas enfermarán gravemente y requerirán atención médica. Las personas mayores y las que padecen enfermedades subyacentes, como enfermedades cardiovasculares, diabetes, enfermedades respiratorias crónicas o cáncer, tienen más probabilidades de desarrollar una enfermedad grave y presentar alguna complicación vascular agregada (Centers for Disease Control and Prevention, 2021). Cualquier persona, de cualquier edad, puede contraer la COVID-19 y enfermar gravemente o morir.

Por esta situación se nos ha despertado el interés en estudiar el marcador de lesión vascular (Dimero-D) por medio de estudios sanguíneos que se puede realizar en sala de emergencias en busca de identificar potenciales lesiones vasculares y utilizarlo como marcador pronóstico de estos pacientes y poder iniciar tratamiento inmediatamente y disminuir la mortalidad de esta enfermedad.

La enfermedad vascular consiste en un daño u obstrucción en los vasos sanguíneos las arterias y venas. Las arterias y venas son las que transportan sangre hacia y desde los músculos de los brazos y las piernas y los órganos del abdomen, cabeza hasta el corazón en un circuito cerrado venoso arterial (Principios de Medicina Interna T.R. Harrison, 2009).

La enfermedad vascular puede también afectar a las arterias que llevan sangre a la cabeza provocando enfermedad de las arterias carótidas. Cuando la enfermedad vascular afecta sólo a las arterias y no a las venas, se denomina enfermedad arterial. Los principales signos y síntomas de la enfermedad vascular dependiendo del vaso sanguíneo afectado (arterias o venas) son los coágulos sanguíneos, la hinchazón (inflamación) y el estrechamiento y la obstrucción de las arterias puede provocar isquemia a los tejidos circundantes o hasta provocar acumulo de factores de lesión

vascular causando formación de trombos que puede desprenderse y continuar afectando a distancia por émbolos causando múltiples focos de lesiones en diferentes sistemas, que al mismo tiempo el sujeto se encuentra afectado por una enfermedad viral que provoca alteraciones inmunológicas y metabólicas la combinación de ambas condiciones puede comprometer significativamente la capacidad de respuesta del organismo (Principios de Medicina Interna T.R. Harrison, 2009).

Ya que entendemos que la importancia de la relación pacientes COVID-19 positivos y elevación del marcador de lesión vascular Dimero-D, nos puede proporcionar información vital para el manejo y determinar el pronóstico de estos pacientes en busca de eficientizar su cuidado. (Rosa, C., 2020)

Capítulo 1

El problema

Capítulo 1 El Problema

1.1 Planteamiento del problema

La determinación de la incidencia del marcador vascular (Dimero-D) elevado en pacientes con infección por COVID-19 en la sala de emergencias del Hospital General de la Plaza de la Salud no ha sido registrado todavía, para llegar a esta meta debemos contemplar algunos patrones para realizar este estudio.

1. En sala de emergencias el marcador vascular periférico utilizado es el Dimero-D, el cual permite orientar el probable desarrollo de lesiones vasculares que pudieran provocar lesiones tromboticas y como esta infección viral tiene una predisposición a la afectación pulmonar entendemos que es de importante relevancia determinarlo y así cuantificar la probabilidad de que estos pacientes puedan desarrollar un síndrome de distrés respiratorio agudo del adulto (SDRA) por un tromboembolismo pulmonar (TEP) o coagulación intravascular diseminada (CID), que pudiera comprometer la irrigación a otros órganos. (Rosa, C., 2020)
2. Sabemos que estas lesiones vasculares pueden ser causadas por reacción natural del organismo a medida que pasan los años debido a la degradación natural del tejido vascular, pero por la infección por COVID-19 las mismas pueden desencadenarse de manera abrupta, por lo que nos enfocaremos en el rango de edad de 18 a 65 años ya que entendemos que el valor predictivo del Dimero-D puede ser mayor en estos pacientes y representaría mayor valor para este estudio (Rosa, C., 2020).
3. Queremos acreditar que a pesar de ser una enfermedad viral que tiene una mayor probabilidad de agravarse por la edad y las comorbilidades, el sexo es un factor determinante para desarrollar enfermedades vasculares por lo que identificar cuál de los dos géneros tienen una mayor predisposición a desarrollar estas lesiones durante la infección por el COVID-19 es de importante relevancia (Francisco Javier Díaz-Castrillón, Ana Isabel Toro-Montoya, 2020).
4. También como en nuestra sala de emergencias tenemos una amplia selección de pacientes con comorbilidades (léase pacientes con condiciones oncológicas, hematológicas, infecciosas, inmunosuprimidos, nefrológicas etc.) es importante utilizar un marcador pronóstico extra para estos pacientes y así buscar la eficientización de los casos para decidir manejo y destino ya que pueden presentar una mayor probabilidad de desarrollar lesiones vasculares por la infección por COVID-19. (Rosa, C., 2020)

1.2 Preguntas de investigación

A pesar de que esta infección por COVID-19 ha sido estudiada a nivel mundial entendemos que en nuestro país todavía existe cabida para la expansión en la información de esta condición por lo que la falta de estudios de esta patología es que nos ha llevado a tomar la decisión de aportar algo nuevo, y poder expandir nuestros conocimientos del diagnóstico y manejo de esta condición, por lo tanto tenemos como propósito contribuir con estos datos estadísticos de estos pacientes manejados en la sala de emergencias del Hospital General de la Plaza de la Salud en el periodo de abril 2020 – abril 2021 y para cumplir con ese objetivo debemos realizarnos las siguientes preguntas.

- ¿Cuál es la incidencia del Dímero-D elevado en pacientes de 18 a 65 años con infección por COVID-19 en la sala de emergencias del Hospital General de la Plaza de la Salud en el periodo abril 2020 hasta abril 2021?
- ¿Cómo se comportan las características demográficas (edad y sexo) en relación con la elevación del marcador vascular (Dímero-D) en pacientes con infección por COVID-19?
- ¿Qué tan elevado estaba el Dímero-D en los pacientes admitidos con infección por COVID-19?
- ¿Cómo se encontraban los niveles de Dímero-D en los pacientes que fallecieron?

1.3 Objetivos del estudio

1.3.1 Generales

- Determinar la incidencia del marcador vascular (Dimero-D) elevado en pacientes de 18 a 65 años con infección por COVID-19 atendidos en la sala de emergencias del Hospital General de la Plaza de la Salud en el periodo de abril 2020 a abril 2021.

1.3.2 Específicos

- Identificar cuál de las características demográficas (sexo) presenta mayor tendencia a desarrollar alteración del marcador de lesión vascular Dimero-D en pacientes con infección por COVID-19.
- Determinar cuáles pacientes por rango de edad de 18 a 65 años presentan la tendencia a desarrollar alteración del marcador de lesión vascular Dimero-D en pacientes con infección por COVID-19.
- Establecer cuales pacientes que presentaron elevación del marcador vascular (Dimero-D) y fueron admitidos en algún centro de salud, para así pronosticar su valor predictivo en pacientes con infección por COVID-19.
- Establecer la relación del rango de elevación del Dimero-D y la indicación de ingreso hospitalario en los pacientes con infección por COVID-19.
- Correlacionar la elevación del Dimero-D y las muertes en pacientes con infección por COVID-19

1.4 Justificación

La cuantificación de este marcador de lesión vascular en pacientes con infección por COVID-19 es importante investigar porque entendemos que todo paciente con alguna lesión vascular presenta una condición que le compromete la irrigación de sus tejidos lo que provoca una situación que puede arriesgar el balance del mismo. (Rosa, C., 2020)

Lo que nos pudiera orientar como valor pronóstico de bienestar de los pacientes, por lo que cuando se agrega una infección viral que tiene una predisposición a elevar marcadores inflamatorios se le suma una importante probabilidad a desarrollar estas lesiones vasculares, y así podremos determinar cuántos de estos tendrán una disminución significativa de las expectativas de vida por la instauración de esta nueva condición al cuadro clínico infeccioso; estos pacientes que ya se encuentran en un estado fisiológico comprometido es importante determinar esta incidencia ya que nos permitirá afrontar cada caso de manera específica, agregando un valor pronostico a cada uno y así contrarrestar o evitar una complicación mayor que pueda terminar comprometiendo más la calidad de vida o aumentando la tasa de mortandad. (Rosa, C., 2020)

Los pacientes quienes cursan con la infección por COVID-19 y presenten elevación de este marcador de lesión vascular podrán recibir tratamiento inicial efectivo para disminuir la probabilidad de que estas lesiones vasculares afecten los tejidos y esta relación podrá servir de valor predictivo extra para la necesidad de determinar el ingreso hospitalario de los mismos. (Rosa, C., 2020)

1.5 Limitaciones

Dentro de las limitaciones de este trabajo es importante destacar que en el Hospital General de la Plaza de la Salud no existe un organismo que unifique toda la información de los pacientes, por lo que tuvimos que acudir a más de un departamento. En nuestro caso las analíticas sanguíneas fueron proporcionadas por el departamento de laboratorio clínico y el destino logístico de los pacientes fue proporcionado por la Gerencia de Calidad lo que ocasiona que la información no sea completa y deba ser unificada dependiendo de lo que se busque.

También que cuando ocurre un cambio de sistema como ocurrió entre Lolcli y SAP (software de gestión hospitalaria), las bases de datos no son compatibles y cuando se necesita buscar información la misma esta fraccionada y debe ser unificada lo que puede provocar pérdida de información, a pesar de que los departamentos pertinentes hagan lo posible para evitarlo.

Facilitar la forma de como se conoce el lugar donde se realizó alguna analítica sanguínea en el sistema Probeta, sea ambulatorio, planta, unidad de cuidados intensivos (UCI), emergencia, para identificar de manera sencilla y que no se pierda la línea de inicio del cuidado del paciente ya que dependiendo de dónde se indica la prueba puede cambiar la información en la base de datos de alguna investigación.

Una de las limitaciones para cumplir con los objetivos de este estudio fue que el destino logístico de los pacientes con infección por COVID 19 que cursaron con ingreso no todos fueron en nuestro centro y por ello hay información que no se tuvo acceso a ella como las defunciones de los pacientes referidos, también en el aspecto de los pacientes ingresados en nuestro centro encontramos difícil de identificar si los mismo fueron manejados por planta o por unidad de cuidados intensivos (UCI) ya que la unidad de COVID 19 de nuestro centro fue manejada por el departamento de cuidados intensivos, por lo que nos vimos en la obligación de solo hacer la indicación de ingreso, egreso o referimiento sin la distinción de si el paciente fue ingresado a unidad de cuidados intensivos (UCI) o a planta.

Capítulo 2

Marco Teórico

Capítulo 2 Marco Teórico

2.1 Antecedentes

El Dímero-D (DD) es el principal biomarcador específico de la formación y degradación de los coágulos de fibrina, utilizado como herramienta pronóstica del desarrollo de la enfermedad en pacientes COVID-19. Estudios preliminares realizados por (Rosa, C., 2020), donde los hallazgos afirmaron que la mayoría de muertes causadas por el SARS-CoV-2, se asocian frecuentemente a la presencia de alteraciones en la coagulación, relacionadas con la progresión y gravedad de la enfermedad; incluso, demostraron que los pacientes pueden tener un Dímero-D elevado con 46,4%, siendo esta tasa mayor en pacientes con enfermedad grave (59,6%). Un estudio adicional, observó un nivel elevado de Dímero-D con el progreso de la gravedad del paciente, lo cual reflejaría su papel como factor predictivo en la evolución de la enfermedad. Lo mencionado anteriormente propone que el uso del valor elevado del Dímero-D podría ser un factor pronóstico de gravedad en pacientes COVID-19. (Rosa, 2020), por lo que se nos despertó el interés de conocer cómo se comporta nuestra población en la misma condición.

En el mismo sentido, un estudio reportó que de 138 pacientes quienes mostraron un valor de Dímero-D elevado, siendo aproximadamente 2,5 veces superior en aquellos que requirieron cuidados intensivos (Rosa, C., 2020). De igual manera, otro estudio realizado con 221 pacientes, se evidenció que el nivel de Dímero-D fue hasta 2,4 veces más predominante en aquellos con mayor compromiso de gravedad; así como un análisis superior, que extrajo datos de 1099 pacientes COVID-19 de 552 hospitales de 30 territorios chinos, identificó un aumento significativo de valores de Dímero-D en los pacientes con mayor gravedad. Tales estudios remarcan que el nivel elevado de Dímero-D parece estar relacionado con el pronóstico de gravedad en los pacientes COVID-19.

También en otro estudio se evidencio que los eventos trombóticos venosos (TEV) y el Dímero-D plasmático elevado son frecuentes en los pacientes con infección por COVID-19. Por lo que la determinación del valor de corte del Dímero-D al ingreso intrahospitalario en pacientes con COVID-19.es relevante conocerlo.

Debido a esto se realizó un estudio retrospectivo multicéntrico que analiza el valor de corte del Dímero-D al ingreso para predecir los eventos trombóticos venosos e intensidad de anticoagulación a lo largo de la hospitalización en pacientes con infección por COVID-19. Donde se dieron a conocer que de Entre 9386 pacientes, el 2,2% tenía eventos trombóticos venosos: el 1,6%

embolismo pulmonar (EP), el 0,4% trombosis venosa profunda (TVP) y el 0,2 % ambos. (García-Cervera, C., Giner-Galvañ, V., Wikman-Jorgensen, P. et al., 2021)

Un valor de corte de Dímero-D de 1,1 µg/ml mostró una especificidad del 72 %, una sensibilidad del 49 %, un valor predictivo positivo (VPP) del 4 % y un valor predictivo negativo (VPN) del 99 % para los eventos tromboticos venosos (TEV) intrahospitalaria. (García-Cervera, C., Giner-Galvañ, V., Wikman-Jorgensen, P. et al., 2021)

Un valor de corte de 4,7 µg/ml mostró una especificidad del 95 %, una sensibilidad del 27 %, un VPP del 9 % y un VPN del 98 %. (García-Cervera, C., Giner-Galvañ, V., Wikman-Jorgensen, P. et al., 2021)

La mortalidad global fue proporcional al valor de Dímero-D, con la incidencia más baja para cada categoría de Dímero-D dependiendo de la intensidad de la anticoagulación: 26,3 % para aquellos con Dímero-D >1,0 µg/ml tratados con dosis profiláctica, 28,8 % para Dímero-D para pacientes con Dímero-D >2,0 µg/ml tratados con dosis intermedia y 31,3% para aquellos con Dímero-D >3,0 µg/ml y anticoagulación total. (García-Cervera, C., Giner-Galvañ, V., Wikman-Jorgensen, P. et al., 2021)

Por esto en pacientes con COVID-19, se puede considerar un valor de Dímero-D superior a 3,0 µg/ml para detectar eventos tromboticos venosos (TEV) y considerar la anticoagulación de dosis completa y manejar de manera intrahospitalaria.

En otro estudio realizado el 25 de marzo al 5 de julio de 2020, con 1306 pacientes hospitalizados con COVID-19 y niveles elevados de dímero D se sometieron a pruebas de TEV en 12 centros. En total, 171 de 714 (24 %) tenían embolismo pulmonar (EP) y 161 de 810 (20 %) tenían trombosis venosa profunda (TVP). (Ido Weinberg, Carmen Fernández-Capitán, Manuel Quintana-Díaz, et al., 2021)

Donde la mayoría de los pacientes con eventos tromboticos venosos (TEV) eran hombres (62%), con una edad media fue de 62 ± 15 años, lo que nos hace pensar que a medida que aumenta la edad hay mayor probabilidad de desarrollar estas lesiones en pacientes con infección por COVID-19. (Ido Weinberg, Carmen Fernández-Capitán, Manuel Quintana-Díaz, et al., 2021).

Los pacientes hospitalizados con COVID-19 y niveles de dímero D >20 veces mayor al rango normal superior tenían un mayor riesgo de TEV. Esto puede ayudar a identificar qué pacientes podrían beneficiarse del uso de dosis de anticoagulantes superiores a las recomendadas para la profilaxis de la TEV. (Ido Weinberg, Carmen Fernández-Capitán, Manuel Quintana-Díaz, et al., 2021)

Finalmente, podemos concluir que el nivel elevado de Dímero-D usado como factor pronóstico de gravedad en pacientes COVID-19, podría permitir identificar el avance de la complicación de la enfermedad y brindar muchos beneficios para establecer soluciones terapéuticas oportunas. Sin embargo, se necesita mayor evidencia de estudios científicos superiores que respalden dicha asociación. (Rosa, 2020)

2.2 Marco conceptual

2.2.1 Definición de virus

La palabra “virus” proviene del griego “*íός*”, que significa “toxina”. Sin embargo, los antiguos griegos no fueron los descubridores de estos pequeños agentes infecciosos. El primer acercamiento de los médicos a los virus fue, en el siglo XIX, gracias a la teoría germinal de las enfermedades de Louis Pasteur. Él había estado trabajando con la enfermedad de la rabia y sabía que la enfermedad se transmitía a humanos por la mordedura de un perro infectado. Sin embargo, Pasteur era incapaz de ver el agente infeccioso, así que elaboró una teoría donde postulaba que las enfermedades estaban causadas por “pequeños agentes infecciosos” que se reproducían en el interior de un enfermo y se propagaban a otra persona, haciéndola enfermar. (González, 2020)

El primer virus que se describió como tal fue el virus del mosaico del tabaco, en 1899. En aquel momento, el microbiólogo Martinus Beijerinck estaba estudiando los experimentos del biólogo ruso Dimitri Ivanovski en plantas de tabaco. El problema de la teoría de Martinus Beijerinck es que pensaba que los virus tenían naturaleza líquida, no particulada. Según él, eso era lo que permitía a los virus burlar el filtro Chamberland e infectar nuevas células. El mismo año en el que Beijerinck postuló su teoría, 1899, Wendell Stanley demostró que se trataba de agentes infecciosos particulados. (González, 2020)

“Vivimos en un planeta de virus”. Esta afirmación pudo parecer demasiado provocadora cuando en 2011 Carl Zimmer la utilizó como punto de partida para su libro *Un planeta de virus*. Ahora, en 2020, puede parecer premonitoria, después de que el nuevo coronavirus SARS-CoV-2 haya logrado infectar a humanos y extenderse rápidamente por todo el mundo, provocando una pandemia que ha cambiado nuestras vidas. Pero independientemente de que esta afirmación suene provocadora o premonitoria, lo cierto es que cada vez tiene más fundamento científico. (Doménech, 2020)

Un reciente estudio estima en 10 quintillones (un 1 seguido de 31 ceros: 10³¹) el número de virus individuales que existen en la Tierra. Eso los convierte no solo en el tipo de organismo más abundante de nuestro planeta. Realmente están en todas partes. En cualquier ecosistema terrestre o marino, e incluso a muchos metros bajo tierra, en unas extrañas cuevas llenas de gigantescos cristales. Todo está impregnado de estos organismos tan diminutos que hasta hace 121 años ignorábamos su existencia, pues no pueden verse con microscopios ópticos. “Durante miles de años

solo supimos de los virus por sus efectos en la enfermedad y en la muerte. Solo muy recientemente [a finales del siglo XIX] fuimos capaces de conectar esos efectos con su causa”, afirma Zimmer en su exitoso libro de divulgación para acercarse a la ciencia de la virología. (Doménech, 2020)

“Los virus son unos actores invisibles pero dinámicos en la ecología de la Tierra. Mueven ADN entre especies, proporcionan nuevo material genético para la evolución y regulan vastas poblaciones de organismos — explica Judy Diamond, directora del proyecto “Un mundo de virus”— . Cuando consideramos cómo cada animal, planta o microbio ha ido tomando forma a lo largo de la historia de la evolución, debemos tener en cuenta el determinante papel jugado por los diminutos y poderosos virus”. Según esta investigadora, la virología no solo nos puede ayudar a luchar contra esta y futuras pandemias, sino a entender nuestra evolución. (Doménech, 2020)

2.2.2. Generalidades de los virus

Los virus son parásitos intracelulares extremos: solo son capaces de reproducirse si entran dentro de una célula de un ser vivo y toman el control de sus mecanismos biológicos, convirtiéndola en una fábrica de viriones —las partículas víricas individuales, que básicamente están formados por un puñado de genes (en forma de ADN o ARN), rodeados por una cápsula de proteínas—. El descubrimiento de esta composición y forma de reproducción de los virus nos ha llevado a ver a los virus como “ladrones de genes celulares”, asumiendo su origen como subproductos de los genomas de las células de las bacterias, hongos, plantas, animales y demás organismos vivos que infectan. Su evolución se explicaría entonces porque en ese proceso de multiplicación los virus reclutan genes de la célula infectada. (Doménech, 2020)

2.2.3 Clasificación de los virus

El Sistema de Clasificación de Baltimore fue propuesto por David Baltimore. Está basada en el tipo de ácido nucleico de los virus (ADN o ARN) y su modo de expresión génica; en otras palabras, se clasifica según su material genético. (Peralta, 2023)

Si has visto el ciclo de los virus, habrás observado que el proceso de replicación de los virus difería en función de su grupo

- Grupo I: Virus DNA bicatenario (virus dsDNA)
- Grupo II: Virus DNA monocatenario (virus ssDNA)
- Grupo III: Virus RNA bicatenario (virus dsRNA)

- Grupo IV: Virus RNA monocatenario positivo (virus ssRNA(+)) “Familia Coronaviridae”
- Grupo V: Virus RNA monocatenario negativo (virus (-)ssRNA)
- Grupo VI: Virus RNA monocatenario retrotranscrito (virus ssRNA-RT)
- Grupo VII: Virus DNA bicatenario retrotranscrito (virus dsDNA-RT)

2.2.3.1 Grupo IV: Virus RNA monocatenario positivo (virus ssRNA(+))

Son virus RNA de una cadena. Los virus de este grupo se replican en el citoplasma; a diferencia de los virus DNA, no son tan dependientes del huésped, ni usan DNA intermedio para replicarse. Su cadena de RNA tiene polaridad positiva lo que significa que son idénticos al mRNA viral, así que pueden ser traducidos inmediatamente por el hospedador. (Peralta, 2023)

El Grupo IV de la clasificación de Baltimore lo ocupan los virus de ARN monocatenario positivo. Este tipo de virus organiza su material genético en moléculas de ARN monocatenario en sentido positivo. En este tipo de virus es muy importante la polaridad del ARN. ¿Por qué? Muy sencillo. Porque los virus de ARN monocatenario positivo tienen la misma polaridad que el ARNm celular, así que llegan con ventaja a la célula y pueden ser traducidos directamente. Forman parte de este tipo de virus el virus de la hepatitis A, de la fiebre amarilla, el resfriado común, el coronavirus recientemente descubierto SARS-CoV-2 o el conocido virus del mosaico del tabaco. (González, 2020)

Los virus se diseminan de muchas maneras diferentes y cada tipo de virus tiene una forma de transmitirse. Llamamos vectores de transmisión a los organismos vivos que los transportan de una persona a otra, o de un animal a una persona (o viceversa). Los virus que afectan a los vegetales se propagan frecuentemente por insectos que se alimentan de savia, como los áfidos, mientras que los que afectan a animales suelen propagarse por medio de insectos hematófagos. Existen otros que no precisan de vectores: el virus de la gripe (ortomixovirus) y el del resfriado común (rinovirus y coronavirus) se propagan por el aire a través de los estornudos y la tos; los norovirus son transmitidos por vía fecal-oral, o por contacto con manos, alimentos y agua contaminados. Los rotavirus se dispersan a menudo por contacto directo con niños infectados. El VIH es uno de los muchos virus que se transmiten por contacto sexual o por exposición a sangre infectada. (Sepkowitz, Junio de 2001) (Weiss, Mayo de 1993) (Cecil, 1988)

No todos los virus provocan enfermedades; muchos se reproducen sin causar ningún daño al organismo infectado. Algunos, como el VIH, pueden producir infecciones permanentes o crónicas

cuando el virus continúa multiplicándose en el cuerpo, evadiendo los mecanismos de defensa del huésped. En los animales, en cambio, es frecuente que las infecciones víricas den lugar a una respuesta inmunitaria que confiere una inmunidad permanente a la infección. Eso es lo que se pretende (y se suele) lograr con las vacunas. Con ellas se puede llegar a erradicar una enfermedad, como ha ocurrido con la viruela. Los microorganismos como las bacterias también tienen defensas contra las infecciones víricas, conocidas como sistemas de restricción-modificación. Los antibióticos no tienen efecto sobre los virus, pero se han desarrollado medicamentos antivirales para tratar algunas infecciones. (Sepkowitz, Junio de 2001) (Weiss, Mayo de 1993) (Cecil, 1988)

2.2.4 Coronavirus

La corona virus pertenece a la familia Coronaviridae, con cápside helicoidal y envoltura (75-160 nm). Recibe el nombre de «corona» debido a las espículas o proyecciones causadas por las glucoproteínas de la envoltura, que le proporcionan un aspecto semejante a una corona en las imágenes al microscopio electrónico. (Clínica Universidad de Navarra, 2023)

El genoma está formado por una hebra de RNA monocatenario de sentido positivo de unas 30 Kb. Son virus de la clase IV según la clasificación de Baltimore. Como la mayoría de los virus con genoma RNA, se replican en el citoplasma de la célula hospedadora. La envoltura se forma a partir del retículo endoplasmático rugoso. Normalmente, infectan las células epiteliales del tracto respiratorio superior y pueden infectar al hombre, ratón, cerdo, perro, vaca y rata. Son la causa de hasta un 15% de los catarros comunes y también se han asociado a gastroenteritis. (Clínica Universidad de Navarra, 2023)

El COVID-19 (enfermedad del coronavirus 2019) es una enfermedad causada por un virus llamado nCOVID-19 o SARS-CoV-2 y fue descubierta en diciembre del 2019 en Wuhan, China, es muy contagioso y se ha propagado rápidamente en todo el mundo. (Centers for Disease Control and Prevention, 2021)

Los síntomas más frecuentes del COVID-19 son respiratorios, muy parecidos a los de un resfriado, influenza o neumonía. El COVID-19 puede atacar a otras partes de su organismo además de sus pulmones y sistema respiratorio. Otras partes de su cuerpo también pueden verse afectadas por la enfermedad. (Centers for Disease Control and Prevention, 2021)

- La mayoría de las personas con COVID-19 tienen síntomas leves, pero algunas se enferman gravemente.
- Algunas personas, incluso aquellas con síntomas leves o sin síntomas, pueden sufrir afecciones posteriores al COVID-19 o "COVID-19 persistente".
- Los adultos mayores y las personas con ciertas afecciones subyacentes y otras condiciones tienen mayor riesgo de enfermarse gravemente a causa del COVID-19.
- Cientos de miles de personas murieron a causa del COVID-19 en los Estados Unidos.
- Las vacunas contra el COVID-19 son seguras y efectivas. Las vacunas le enseñan a nuestro sistema inmunitario a combatir el virus que causa el COVID-19. (Centers for Disease Control and Prevention, 2021)

2.2.5 Generalidades acerca del SARS-CoV-2

El virus que causa el COVID-19 es el nCOVID-19 o SARS-CoV-2. Es parte de la familia de coronavirus, que incluyen virus comunes que causan diversas enfermedades, desde resfriados hasta enfermedades más graves (pero menos frecuentes) como el síndrome respiratorio agudo grave (SARS, por sus siglas en inglés) y el síndrome respiratorio de Oriente Medio (MERS, por sus siglas en inglés). Como muchos otros virus respiratorios, los coronavirus se propagan rápidamente a través de las gotitas respiratorias que proyecta desde su boca o nariz al respirar, toser, estornudar o hablar. (Centers for Disease Control and Prevention, 2021)

La palabra corona ("crown" en inglés) se refiere a la apariencia de los coronavirus por las proteínas S o espigas que sobresalen. Las proteínas S son importantes para la biología de este virus. La proteína S es la parte del virus que se adhiere a la célula humana para infectarla y esto permite que se replique dentro de la célula y se propague a otras células. Algunos anticuerpos pueden protegerlo del SARS-CoV-2 porque atacan estas proteínas S. Debido a la importancia de esta parte específica del virus, los científicos que secuencian el virus en sus investigaciones monitorean de manera constante las mutaciones que causan cambios en la proteína S, a través de un proceso llamado vigilancia genómica. (Centers for Disease Control and Prevention, 2021)

A medida que se producen cambios genéticos en el virus con el tiempo, el virus SARS-CoV-2 empieza a crear linajes genéticos. Al igual que el árbol genealógico de una familia, el virus SARS-CoV-2 tiene una disposición similar. A veces, las ramas del árbol tienen diferentes características que cambian la forma en la que se propaga el virus, o la gravedad de la enfermedad que causa, o

la efectividad de los tratamientos. Los científicos llaman "variantes" a los virus con estos cambios. Siguen siendo SARS-CoV-2, pero pueden actuar de otra forma. (Centers for Disease Control and Prevention, 2021)

2.2.6 Patogenia

El SARS-CoV-2 entra a la célula utilizando como receptor a la enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE2), al igual que el virus SARS-CoV, causante del SARS; sin embargo, la afinidad del SARS-CoV-2 por la ACE2 es de 10 a 20 veces mayor que la del SARS-CoV. (Francisco Javier Díaz-Castrillón, Ana Isabel Toro-Montoya, 2020)

La ACE2 se encuentra presente en mayores cantidades en el riñón, los pulmones y el corazón y participa en la transformación de la angiotensina I en angiotensina II. Se ha observado que los casos graves de COVID-19 presentan niveles de angiotensina II altos, y que sus niveles se correlacionan con la carga viral y el daño pulmonar. (Francisco Javier Díaz-Castrillón, Ana Isabel Toro-Montoya, 2020)

Por otra parte, se ha observado que el SARS-CoV-2 induce la producción de daño cardíaco agudo e insuficiencia cardíaca, con un aumento en los niveles de troponina asociados a una mayor mortalidad. En un estudio reciente llevado a cabo por Guo y colaboradores, se encontró que de 187 pacientes con diagnóstico confirmado de COVID-19, el 27,8% tenía daño cardíaco asociado a la infección. La alta incidencia observada de síntomas cardiovasculares parece relacionada con la respuesta inflamatoria sistémica. Se sugiere que, en gran parte, la virulencia asociada a la infección por SARS-CoV-2 es debida a su poderosa capacidad de activar una respuesta inmune, con una cascada de citoquinas inflamatorias, como uno de los mecanismos para el daño a nivel de órganos. (Francisco Javier Díaz-Castrillón, Ana Isabel Toro-Montoya, 2020)

2.2.7 Replicación viral

Al llegar a la célula blanco, la proteína S se une al receptor en la célula, la enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE2). La proteína S es luego clivada por una proteasa celular (TMPRSS2), en dos subunidades, S1 y S2. La subunidad S1 contiene el dominio de unión al receptor (RBD, del inglés, Receptor Binding Domain), en tanto que la subunidad S2 contiene el péptido para la fusión a la membrana celular. Luego de su entrada a la célula, mediante la formación de un endosoma, el virus es desenvuelto y el RNA viral es liberado al citoplasma, para iniciarse en los ribosomas la

traducción. De los genes ORF 1a y 1b en sus proteínas, las cuales realizan la replicación del genoma viral. Las proteínas estructurales codificadas hacia el extremo 3' son traducidas a partir de mRNAs transcritos desde la hebra de polaridad negativa que se forma durante la replicación del genoma viral. Estas proteínas estructurales son posteriormente ensambladas con el genoma viral, en las membranas celulares internas del retículo endoplasmático y aparato de Golgi, formándose las nuevas partículas virales. Finalmente, las vesículas que contienen los nuevos viriones se fusionan con la membrana celular para liberar los virus al exterior de la célula, proceso llamado exocitosis. (Francisco Javier Díaz-Castrillón, Ana Isabel Toro-Montoya, 2020)

2.2.8 Epidemiología

A la fecha, abril 24 de 2020, se han confirmado más de 2,6 millones de casos de COVID-19 a nivel mundial, con un estimado de 180.000 muertes y más de 700.000 pacientes recuperados, números que cambian día a día, y que pueden ser monitoreados en tiempo real en el sitio web de la Universidad Johns Hopkins, o con el Worldometer. (Francisco Javier Díaz-Castrillón, Ana Isabel Toro-Montoya, 2020)

2.2.9 Contacto

La principal vía de transmisión del virus es de persona a persona, mediante el contacto directo, gotas de saliva, fómites y posiblemente por aerosoles. La permanencia viable del virus en superficies se ha estimado hasta de 3 días, dependiendo del inóculo, muy similar a la del virus causante del SARS. (Clínica Universidad de Navarra, 2023)

El COVID-19 se propaga cuando una persona infectada exhala gotitas y partículas respiratorias muy pequeñas que contienen el virus. Estas gotitas y partículas respiratorias pueden ser inhaladas por otras personas o depositarse sobre sus ojos, nariz o boca. En algunas circunstancias, pueden contaminar las superficies que tocan. Cualquier persona infectada por el COVID-19 puede propagar la enfermedad, incluso si NO presenta síntomas. (Clínica Universidad de Navarra, 2023)

Un contacto es una persona que haya tenido exposición a un caso probable o confirmado en los dos días previos o en los 14 días posteriores al comienzo de los síntomas de este caso, de una de las siguientes formas:

- Contacto cara a cara con un caso probable o confirmado a menos de un metro de distancia y por más de 15 minutos.
- Contacto físico directo con un caso probable o confirmado.
- Estar al cuidado de un paciente con enfermedad COVID-19 probable o confirmada, sin utilizar el equipo de protección adecuado.
- Cualquier otra situación señalada como un riesgo a nivel local.

Recientemente se ha encontrado evidencia de excreción fecal del virus, lo cual sugiere que la transmisión por vía entero-fecal también sea posible. De igual forma, se ha reportado transmisión del virus a partir de casos asintomáticos. (Clínica Universidad de Navarra, 2023)

2.2.10 Definición de los casos:

De acuerdo con la OMS, las definiciones de los casos se establecen de la siguiente manera:

2.2.10.1 Caso sospechoso:

Paciente con enfermedad respiratoria aguda (con fiebre y al menos un signo o síntoma de enfermedad respiratoria, como tos, disnea, etc.), Y con historia de viaje o de residencia en un área en la que se haya reportado transmisión comunitaria de COVID-19, en los 14 días previos a la aparición de los síntomas. Paciente con enfermedad respiratoria aguda, Y que haya estado en contacto con un caso probable o confirmado de COVID-19, en los 14 días previos a la aparición de los síntomas. Paciente con enfermedad respiratoria aguda grave (con fiebre, y al menos un signo o síntoma de enfermedad respiratoria severa, como tos, disnea, etc.), Y que requiera hospitalización, Y que no tenga otra alternativa diagnóstica que pueda justificar la clínica. (Francisco Javier Díaz-Castrillón, Ana Isabel Toro-Montoya, 2020)

2.2.10.2 Caso probable:

Caso sospechoso con resultados no concluyentes en las pruebas para la detección de SARS-CoV-2, caso sospechoso en quien no se haya podido realizar una prueba diagnóstica. (Francisco Javier Díaz-Castrillón, Ana Isabel Toro-Montoya, 2020)

2.2.10.3 Caso confirmado:

Paciente con prueba positiva de laboratorio para SARS-CoV-2, sin importar su situación clínica. (Francisco Javier Díaz-Castrillón, Ana Isabel Toro-Montoya, 2020)

El periodo de incubación es variable, pero generalmente dura de 2 a 7 días, aunque a veces puede ser hasta de 2 semanas; esto sugiere un periodo de cuarentena ideal mínimo de 14 días. Se han establecido modelos matemáticos que asumen que la transmisión comienza entre 1 y 2 días antes del inicio de los síntomas. La enfermedad parece afectar un poco más a hombres que a mujeres, la mayoría de los afectados tienen edades que varían entre 30 y 79 años en el 87% de los casos, y se ha observado una menor susceptibilidad a COVID-19 en los menores, con tasas de enfermedad del 1% en los niños y jóvenes menores de 19 años, a pesar de tener cargas virales altas cuando se infectan. Se estima que aproximadamente entre el 7% y el 10% de los casos progresan a enfermedad severa, y que la tasa de letalidad pueda estar entre 1% y 3%, aunque estas tasas varían dependiendo de las comorbilidades en los pacientes y de la ubicación geográfica; sin embargo, estas tasas son estimadas con base en el número de muertes al presente y en el número de casos confirmados actuales. (Francisco Javier Díaz-Castrillón, Ana Isabel Toro-Montoya, 2020)

2.2.11 Manifestaciones clínicas

El curso de la COVID-19 es variable y va desde la infección asintomática hasta la neumonía grave que requiere ventilación asistida y es frecuentemente fatal (TABLA DE MA CLX). La forma asintomática y las presentaciones leves son más comunes en niños, adolescentes y adultos jóvenes, en tanto que las formas graves se observan más en los mayores de 65 años y en personas con condiciones crónicas como diabetes, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, enfermedad cardiovascular o cerebrovascular, e hipertensión, entre otras. (Francisco Javier Díaz-Castrillón, Ana Isabel Toro-Montoya, 2020)

Los síntomas más comunes, fiebre y tos, están presentes en la mayoría de los pacientes, pero no en todos los casos sintomáticos. La fiebre puede ser alta y prolongada, lo que se asocia a desenlace desfavorable. La tos puede ser seca o productiva con igual frecuencia, y a veces se acompaña de hemoptisis. La fatiga es común, y las mialgias y la cefalea ocurren entre el 10% y 20% de los casos. La disnea se ha reportado con frecuencias muy variables, desde 8% hasta más del 60%, dependiendo de los criterios de inclusión de cada estudio; la disnea puede aparecer desde el

segundo día, pero puede tardar hasta 17 días, y dicha aparición tardía parece asociarse a desenlaces más graves. Otros síntomas de afectación del tracto respiratorio alto, como dolor de garganta, congestión nasal y rinorrea, se presentan en menos del 15% de los casos. (Francisco Javier Díaz-Castrillón, Ana Isabel Toro-Montoya, 2020)

Las manifestaciones gastrointestinales, como náuseas, vómito, malestar abdominal y diarrea, se presentan tempranamente entre el 10% y 20% de los pacientes. La anorexia se manifiesta en uno de cada cuatro casos, y es más frecuente a partir de la segunda semana de la enfermedad. Estos síntomas digestivos se correlacionan con mayor frecuencia de detección y mayor carga viral en materia fecal. Las alteraciones de los sentidos del gusto (ageusia) y del olfato (anosmia) también son frecuentes. (Francisco Javier Díaz-Castrillón, Ana Isabel Toro-Montoya, 2020)

Entre las complicaciones más comunes de la COVID-19 se menciona la neumonía, presente virtualmente en todos los casos graves, el síndrome de dificultad respiratoria del adulto (SDRA), la miocarditis, el daño renal agudo y las sobreinfecciones bacterianas, frecuentemente en la forma de choque séptico. Los trastornos de la coagulación, expresados por la prolongación del tiempo de protrombina, el aumento del dímero D y la disminución en el recuento de plaquetas, han llevado a pensar que la coagulación intravascular diseminada es uno de los fenómenos comunes en los casos graves, por lo que algunos recomiendan anticoagulación temprana. (Francisco Javier Díaz-Castrillón, Ana Isabel Toro-Montoya, 2020)

El compromiso de múltiples órganos se expresa por la alteración de las pruebas bioquímicas, como la elevación de las aminotransferasas, deshidrogenasa láctica, creatinina, troponinas, dímero-D, proteína C reactiva y procalcitonina. (Francisco Javier Díaz-Castrillón, Ana Isabel Toro-Montoya, 2020)

2.2.12 Diagnóstico

Al inicio del brote epidémico se utilizó la secuenciación del genoma viral como método diagnóstico, pero esta técnica es costosa y poco práctica para el procesamiento de grandes cantidades de muestras. Inicialmente también se desarrolló una prueba de ELISA para detectar IgM e IgG contra la proteína de la nucleocápside viral del SARSCoV-2, pero tiene el inconveniente de que puede arrojar resultados falsos positivos al detectar anticuerpos contra otros coronavirus que

causan resfriado común. También se han desarrollado pruebas serológicas rápidas con sensibilidades y especificidades variables.

Las pruebas de ELISA basadas en la nucleoproteína (N) y en la proteína S de unión al receptor, parecen ser más prometedoras. En general, los estudios realizados hasta ahora, muestran que la seroconversión (IgM e IgG) ocurre en los primeros 7 días de iniciados los síntomas en el 40% a 50% de los pacientes, y para el día 15 en casi el 100% de ellos, aunque los resultados arrojan gran variabilidad en cuanto al momento de aparición de los anticuerpos, sensibilidad y especificidad. Para el diagnóstico de rutina hoy en día, se utiliza la búsqueda del RNA viral en las muestras de secreciones respiratorias, saliva y de hisopado nasal o faríngeo, mediante la prueba de reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa reversa en tiempo real (rRT-PCR). Se han desarrollado pruebas para detectar los genes RdRP y E del genoma viral, con el fin de hacerlas más específicas para el SARS-CoV-2. Otras pruebas moleculares se enfocan en el gen N, el cual, junto con los anteriormente mencionados, son los genes que se predicen como más estables. (Francisco Javier Díaz-Castrillón, Ana Isabel Toro-Montoya, 2020)

Se ha demostrado que la carga viral por rRT-PCR es alta en la mayoría de los pacientes desde el inicio o incluso desde antes de la aparición de los síntomas, haciendo pico después de 3 a 5 días, para luego comenzar a disminuir de forma significativa alrededor del día 10, para bajar a niveles no detectables alrededor del día 21, aunque se observa variabilidad no solo a nivel individual, sino entre las diferentes muestras en un mismo paciente. Además, se ha reportado que pacientes dados de alta por tener la rRT-PCR negativa, han regresado por recaídas varios días después y han vuelto a ser positivos por esta prueba. En efecto, varios trabajos muestran que la excreción viral puede ser intermitente, ya sea por la persistencia del virus en órganos, una posible reinfección o por resultados falsos negativos en la rRT-PCR, lo que ha llevado a darse la recomendación de no dar de alta al paciente, a menos que sea negativo en dos muestras tomadas en diferentes días en algunos centros. También se ha encontrado que la carga viral de pacientes asintomáticos y sintomáticos tiene valores similares. Estos hallazgos podrían explicar en gran parte la facilidad con la cual esta infección se transmite, dificultando unas medidas de control eficiente, diferente al distanciamiento social. (Francisco Javier Díaz-Castrillón, Ana Isabel Toro-Montoya, 2020)

Aunque la rRT-PCR es una prueba muy sensible, también tiene limitaciones. Entre ellas, su resultado depende de que las muestras tengan suficiente cantidad de RNA viral, la pequeña ventana de detección a partir de las muestras de hisopados nasofaríngeos, la diferencia en los límites de

detección de acuerdo con los primeros utilizados, los falsos positivos por la contaminación de las muestras durante su procesamiento, y la variabilidad en la excreción viral en cada paciente, demostrada en resultados negativos de la prueba, intercalados con resultados positivos en un mismo paciente. Esto hace que una prueba serológica bien fundamentada sea una necesidad como prueba complementaria a la molecular. Además, serviría para evaluar a aquellos contactos con casos sospechosos o probables, e incluso confirmados, que estén cumpliendo cuarentena en sus hogares, al igual que para los estudios epidemiológicos, y eventualmente para evaluar la eficacia de las vacunas. (Francisco Javier Díaz-Castrillón, Ana Isabel Toro-Montoya, 2020)

La interpretación de los resultados de la prueba molecular y serológica, realizadas de forma paralela; la prueba molecular demuestra ser la ideal en la fase temprana, en tanto que la serológica demuestra mayor utilidad en la fase más avanzada. Sin embargo, debido a que en muchas instancias es difícil determinar en qué fase se encuentra el paciente, la combinación de ambas pruebas mejoraría la probabilidad de un diagnóstico eficaz y oportuno de la infección. (Francisco Javier Díaz-Castrillón, Ana Isabel Toro-Montoya, 2020)

En cuanto a las pruebas inespecíficas de laboratorio clínico, se ha encontrado que la linfopenia es uno de los hallazgos más típicos, en particular de los linfocitos T. La mitad de los pacientes muestran también aumento de las enzimas hepáticas alanino aminotransferasa (ALT) y aspartato aminotransferasa (AST), y un gran porcentaje de los afectados presentan niveles altos de proteína C reactiva, Dímero D, y de las enzimas lactato deshidrogenasa (LDH) y creatina quinasa (CPK), además de aumento del tiempo de protrombina (TP). Citoquinas como la interleuquina (IL)-6, la IL-10 y el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α), también se encuentran usualmente elevadas, de acuerdo con el estado inmune del paciente; vale la pena mencionar que esta respuesta inmune del paciente es de vital importancia para la resolución de la enfermedad, a la vez que contribuye con la inmunopatogénesis asociada, si no es regulada en forma precisa. (Francisco Javier Díaz-Castrillón, Ana Isabel Toro-Montoya, 2020)

Los hallazgos radiográficos en el tórax pueden tomar el patrón de opacidad en vidrio esmerilado, infiltrados irregulares en uno o ambos campos pulmonares, y menos frecuentemente, infiltrado intersticial. En la tomografía es aún más común encontrar imágenes en vidrio esmerilado, infiltrados, engrosamiento de los septos y consolidaciones. (Francisco Javier Díaz-Castrillón, Ana Isabel Toro-Montoya, 2020)

2.2.13 Dímero-D

El Dímero-D es una mezcla heterogénea de productos de degradación generados a partir de la digestión de la fibrina por la plasmina. Dado que el Dímero D resulta de la acción secuencial de la trombina, el Factor XIIIa y la plasmina, es un importante biomarcador de activación de la coagulación y la fibrinólisis, disponible en los laboratorios. (Rosa, C., 2020)

Los pacientes con COVID-19 pueden presentar en su evolución una coagulopatía (coagulopatía asociada al COVID-19 o CAC) que se caracteriza por un estado protrombótico. El Dímero D está demostrando ser un biomarcador de laboratorio de utilidad pronóstica al ingreso y durante la internación como marcador de severidad de la enfermedad. (Rosa, C., 2020)

Diferentes estudios han encontrado niveles de Dímero D elevados de forma significativa en pacientes con COVID-19 grave, en comparación con aquellos cuyos síntomas fueron más leves y con los sujetos sanos. En la carta al lector de Lippi y Plebani acerca de las anomalías del laboratorio en pacientes con la infección por COVID-19 publicada en febrero del 2020, los autores recopilaron los distintos reportes conocidos hasta ese momento, que hablaban de un aumento del Dímero D entre un 36-43%. Guan y col, presentaron en New England Journal of Medicine (NEJM) un estudio retrospectivo con 1099 pacientes de 552 hospitales de China, en donde analizaron las características clínicas de la enfermedad provocada por el COVID-19. Los niveles de Dímero D se encontraron elevados en el 46% de todos los pacientes, en el 60% de los pacientes que presentaron enfermedad severa y en el 69% de los pacientes que alcanzaron el punto final primario compuesto: admisión en unidad de cuidados intensivos (UCI), requerimiento de ventilación mecánica o muerte. (Rosa, C., 2020)

2.2.13.1 ¿En dónde se genera el Dímero D en pacientes COVID-19?

Recordemos que la vida media de este biomarcador es de 6 a 8 h, con una depuración principalmente renal y por el sistema retículo-endotelial (SRE). En individuos normales hay niveles detectables de Dímero D, ya que entre el 2 a 3% del fibrinógeno es convertido en fibrina. Un aumento de este biomarcador puede ser tanto fisiológico como patológico. En neonatos, personas de edad avanzada y embarazadas se encuentran niveles normalmente superiores a los valores de referencia de adultos. (Rosa, C., 2020)

En situaciones patológicas asociadas a trombosis, como el accidente cerebrovascular (ACV), la trombosis venosa profunda (TVP), tromboembolismo pulmonar (TEP) y la coagulación intravascular diseminada (CID) vamos a encontrar niveles muy elevados de Dímero D, que dependen del potencial fibrinolítico y del tiempo transcurrido desde la trombosis. (Rosa, C., 2020)

Otras numerosas situaciones no relacionadas a trombosis en las que está aumentado este biomarcador son: hemorragia, cáncer, síndrome de distrés respiratorio, hemólisis, enfermedad renal, enfermedad hepática, falla cardíaca congestiva, infección, cirugía reciente, trauma, quemaduras, artritis reumatoidea y en pacientes internados. (Rosa, C., 2020)

En lo que respecta a la fisiopatología de la infección por el virus SARS-CoV-2, se postula que el Dímero D aumenta por la fibrinólisis sistémica de los coágulos formados en la microvasculatura pulmonar y los eventuales trombos venosos (fuente intravascular) y además también se generarían a partir de la digestión de la fibrina que se deposita en el espacio aéreo alveolar de los pacientes con cuadros severos de COVID-19 (fuente extravascular). De esta forma se explicarían los muy elevados niveles de este biomarcador que han sido reportados. También hay que considerar que estos pacientes pueden presentar al ingreso algunas de las comorbilidades o situaciones mencionadas que producen una elevación per se del Dímero D. (Rosa, C., 2020)

2.2.13.2 Las consideraciones preanalíticas para la toma de muestra del Dímero D

- La muestra puede ser plasma o sangre entera extraída por aguja, sistema con vacío o punción digital.
- De acuerdo a los requerimientos del método se puede utilizar citrato de sodio 3,2%, EDTA o heparina como anticoagulante.
- El procesamiento, transporte y almacenamiento: según la norma CLSI H21 para estudios de coagulación.
- El Dímero D es estable a temperatura ambiente entre 4 y 24 horas según distintos autores.
- La muestra se puede almacenar hasta 24 meses a -24°o -70°C, sin embargo, por la situación clínica en que se realiza la determinación, debería ser informada idealmente antes de la hora. (Rosa, C., 2020)

2.2.13.3 ¿Cómo se mide el Dímero D en el laboratorio?

Existen numerosos métodos en el mercado con distintos formatos y fundamentos. Hay ensayos cualitativos, semicuantitativos y cuantitativos. También se clasifican en métodos utilizados en los laboratorios y de tipo “Point of Care Test” (POCT) o “al pie de cama”. En la actualidad existen más de 30 diferentes ensayos y todos utilizan anticuerpos monoclonales para la detección de los Dímeros D, que pueden tener diferente especificidad para los distintos productos de degradación que resultan de la digestión de la fibrina y que reaccionan contra epitopes específicos con la fibrina entrecruzada. Lo que se mide en un ensayo de Dímero D no es una molécula única, sino un conjunto heterogéneo de entidades liberadas por la plasmina de la fibrina y que contienen los dominios D adyacentes entrecruzados. (Rosa, C., 2020)

De acuerdo a los resultados de la encuesta sobre Dímero D en Latinoamérica presentados en el XXVI Congreso del Grupo CLAHT de Costa Rica en 2019, los ensayos de laboratorio más utilizados en nuestro medio son los inmunturbidimétricos (62%) y enzimoimmunoensayos con fluorescencia ELFA (Enzyme-Linked Immunofluorescence Assay) (14%). (Rosa, C., 2020)

En los pacientes con COVID-19 se requiere contar en el laboratorio con un método de Dímero D cuantitativo con un rango reportable adecuado, ya que se observan resultados muy elevados en los pacientes severos. El médico debe conocer si el ensayo está aprobado para ser utilizado en la exclusión de TEV o sólo como ayuda en el diagnóstico. (Rosa, C., 2020)

2.2.13.4 Valor pronóstico del Dímero D en los pacientes COVID-19

En la siguiente tabla, adaptada del consenso de expertos publicado en el Journal of American College of Cardiology (JACC) en abril del 2020, se presenta un resumen de algunas de las series de casos que habían sido reportadas por distintos autores, con los resultados obtenidos en China. Se muestran los valores de las medianas de Dímero D, expresadas en mg/L, que en distintos escenarios de comparación permiten diferenciar entre pacientes severos vs no severos, que requirieron admisión en UCI vs No UCI y sobrevivientes vs No sobrevivientes. (Rosa, C., 2020)

En la última columna se incluye el resultado de un metaanálisis realizado a partir de 4 estudios y publicado por Lippi y Favaloro¹¹, en donde encontraron que un Dímero D de 3.0 mg/L (6 veces el límite superior normal) podría ser considerado como valor de corte de severidad de la enfermedad. (Rosa, C., 2020)

En el estudio de cohorte retrospectivo publicado por Zhou y col, analizaron el curso clínico y los factores de riesgo para mortalidad de 191 pacientes internados con COVID-19 en China. Encontraron que en un análisis multivariado los pacientes con un Dímero D >1 ug/ml al ingreso (2 veces el valor superior normal) tenían 18 veces más riesgo de mortalidad. (Rosa, C., 2020)

En abril 2020, Zhang y col, presentaron los resultados de un estudio más riguroso para definir la utilidad del Dímero D para predecir mortalidad hospitalaria en COVID-19. En los 343 pacientes analizados, encontraron que la mortalidad hospitalaria fue significativamente mayor en pacientes con Dímero D ≥ 2.0 $\mu\text{g/ml}$ (4 veces el valor superior normal) al ingreso, que en aquellos que tenían Dímero D < 2.0 $\mu\text{g/ml}$ al ingreso. (Rosa, C., 2020)

En conclusión, de estos estudios demostraron que el Dímero D en pacientes con COVID-19 se asocia a mayor gravedad, progresión de la enfermedad, síndrome de distrés respiratorio agudo (SDRA) y muerte (calidad de la evidencia baja). Y se recomienda que se deben monitorizar los niveles de Dímero D al ingreso y cada 24-48 h, como herramienta en la evaluación del pronóstico y de la progresión de la enfermedad. (Rosa, C., 2020)

En resumen, los autores declaran que el nivel de Dímero D parece estar asociado con el pronóstico en pacientes con COVID-19, como predictor de gravedad e incluso de mortalidad. No obstante, dado que la mayoría de los estudios hasta el momento publicados fueron realizados en China y con población muy heterogénea en cuanto a la gravedad, con posible sesgo de selección y factores de confusión, se requiere mayor evidencia científica para confirmar dicha asociación. ⁽¹¹⁾

2.2.13.5 Dinámica del Dímero D en la evolución de pacientes COVID-19

En el análisis de los resultados de dos estudios retrospectivos observacionales publicados por Zhou y col¹² (n=191) y Tang y col¹⁸ (n=183), se logra apreciar como el Dímero D aumenta progresivamente en los pacientes que llegan a estadios severos y no sobreviven, con respecto a los que sobreviven y presentan buena evolución y recuperación de la enfermedad. (Rosa, C., 2020)

¿Qué dice la guía de diagnóstico, prevención y tratamiento de Venous Thromboembolism (TEV) en COVID-19 que surge del consenso de expertos de la ISTH con respecto a Dímero D?

- En lo que respecta al diagnóstico de TEV en pacientes hospitalizados COVID-19, declara que puede NO ser un predictor confiable de TEV, sino más bien un marcador de mal pronóstico.
- NO recomienda el screening de rutina de TEV basado en niveles elevados de Dímero D.

- En cuanto a la profilaxis de TEV en pacientes hospitalizados COVID-19 NO internados en UCI: la estratificación de riesgo de TEV para pacientes hospitalizados COVID-19 requiere más estudios, aunque el Dímero D mayor a 6 veces el límite superior normal, parece ser un consistente predictor de eventos tromboticos y de mal pronóstico.
- En cuanto a la profilaxis de TEV en pacientes hospitalizados COVID-19 en UCI: Dímero D >6 x LSN, Score de coagulopatía inducida por sepsis (SIC) ≥ 4 , proteína C reactiva, troponina y otros marcadores del score de coagulación intravascular diseminada (CID), tendrían un valor pronóstico negativo.
- En lo que respecta a tratamiento de TEV en pacientes hospitalizados COVID-19: los regímenes de tratamiento no deben cambiarse basándose únicamente en el Dímero D. (Rosa, C., 2020)

2.2.14 Tratamiento

Hasta el momento no hay un tratamiento antiviral específico aprobado por la FDA. Los pacientes con cuadros leves deben ser manejados sintómicamente y aislados en su casa. Los casos graves son aislados en los centros de atención, y el tratamiento es enfocado principalmente al alivio de los síntomas generales, la oxigenoterapia y, en los casos críticos, al soporte respiratorio, con o sin ventilación mecánica. Se han utilizado varios medicamentos antivirales; entre ellos, ribavirina, la combinación de lopinavir/ritonavir y remdesivir. Sin embargo, se deben esperar los resultados que arrojen los múltiples ensayos clínicos que se están llevando a cabo, antes de poderse determinar una terapia antiviral efectiva. De acuerdo con los estudios clínicos registrados en ClinicalTrials.gov, WHO ICTRP, EU Clinical Trials Register y en Cochrane Central Register of Controlled Trials, los tratamientos que se están evaluando incluyen los programas de prevención de la diseminación de la infección, la terapia con antivirales, antimaláricos (cloroquina e hidroxiclороquina), inmunomoduladores, y la terapia biológica con plasma de pacientes convalecientes, entre otros. También, se viene utilizando interferón beta (IFN- β), corticoides, antibióticos y vitamina C. Recientemente, se ha encontrado que la combinación de remdesivir con cloroquina tiene efecto inhibidor del virus in vitro. La FDA está actualmente motivando a las personas que se han recuperado totalmente de COVID-19, para que donen plasma, el cual puede ayudar de forma inmediata a la recuperación de pacientes. De manera similar, la EBA (del inglés, European Blood Alliance) ha comenzado una investigación con plasma convaleciente, al igual que varias entidades en nuestro medio, para evaluar la efectividad y seguridad del plasma convaleciente en

los pacientes afectados por COVID-19. (Francisco Javier Díaz-Castrillón, Ana Isabel Toro-Montoya, 2020)

2.2.15 Vacuna

Desde el inicio de la aparición del SARS-CoV-2, a nivel mundial se está trabajando en el desarrollo de una vacuna efectiva y segura contra el virus, y los esfuerzos se han enfocado en la proteína S, que es la que se une al receptor celular, la ACE2, en los pulmones, como ya se mencionó. Entre las opciones se encuentran las que utilizan la proteína S recombinante purificada y fragmentos de mRNA o DNA de la proteína S que puedan inducir la formación de anticuerpos. (Francisco Javier Díaz-Castrillón, Ana Isabel Toro-Montoya, 2020)

2.3 Marco contextual

El estudio tuvo como escenario geográfico el Hospital General de la Plaza de la Salud, ubicado en la Avenida Ortega y Gasset, Ensanche La Fe, Santo Domingo, Distrito Nacional de la República Dominicana, el cual se encuentra delimitado al este con la avenida Ortega y Gasset, al oeste con la calle Pepillo Salcedo, al norte con la calle Lic. Arturo Logroño y al sur con la avenida San Martín y se utilizará como ventana de tiempo el periodo de 1 año entre las fechas abril 2020 a abril 2021.

2.3.1 Historia sobre Hospital General de la Plaza de la Salud

Tanto las edificaciones, sus instalaciones y equipos adquiridos, fueron financiados con fondos del estado dominicano. A mediados del año 1996, los tres edificios que conforman el Hospital estaban terminados en su obra civil y gran parte de sus instalaciones y equipos se encontraban en vías de ser habilitados. (Hospital General de la Plaza de la Salud, 2023)

Previo a la inauguración oficial de la obra, el 10 de agosto de 1996, el Poder Ejecutivo emitió dos decretos: el primero, creando el Patronato para la administración del Centro de Diagnóstico, Medicina Avanzada y Telemedicina (CEDIMAT), y el segundo, para regir el Hospital General de la Plaza de la Salud. Ambos patronatos están compuestos por miembros exoficio del sector oficial, profesionales de la medicina, educadores, empresarios y religiosos. (Hospital General de la Plaza de la Salud, 2023)

El personal médico ha sido conformado por especialistas, sub-especialistas y médicos generales o internos, agrupados en Departamentos: Medicina interna, Cirugía General, Ginecología Obstetricia, Gastroenterología y Endoscopía, Pediatría, Enseñanza e Investigación, Traumatología y Ortopedia. Los Servicios Especiales son: Diagnósticos por Imágenes, Anatomía Patológica, Geriátría, Medicina Física y Rehabilitación, Odontología, Laboratorio y Banco de Sangre, Cardiología, Onco Hematología, Oftalmología, Patología Mamaria, Emergencias, Atención Primaria, enfermería, farmacia, alimentación y trabajo social. (Hospital General de la Plaza de la Salud, 2023)

El Hospital ha sido concebido como una institución médico-asistencial del más alto nivel científico que se pueda ofrecer en el país. Las inversiones que se han hecho en su construcción y equipamiento, y la presencia de un cuerpo de médicos especialistas capacitados, la mayoría de ellos entrenados en importantes centros médicos de América y Europa, avalan la calidad de la

atención a los pacientes y lo definen como un centro de referencia nacional con proyección internacional. (Hospital General de la Plaza de la Salud, 2023)

Por otro lado, el departamento de emergencia ofrece servicios de emergencia las 24 horas del día y los 7 días a la semana por especialistas de medicina de emergencias. Cuentan con personal de apoyo como médicos residentes, enfermeras, auxiliares de trasportes y todo lo necesario para estudios de laboratorio e imágenes que aseguran una adecuada continuidad en la atención médica. (Hospital General de la Plaza de la Salud, 2023)

El equipo de emergencia trabaja en conjunto con especialistas de guardia en el hospital por varias especialidades: cirujanos obstetras, pediatras, intensivistas, médicos familiares, ortopedas, cuenta con una sala de 30 camas divididas en emergencia de adultos, pediátrica y ginecología/obstetricia la cual está equipada con todos los equipos necesarios para la atención al usuario. (Hospital General de la Plaza de la Salud, 2023)

Área para clasificación de los pacientes que nos visitan en base de sus síntomas de presentación (triage) y tomas de decisiones clínicas protocolizadas.

- Sala de reanimación
- Sala de aislamiento (pediátrica y adultos)
- Sala de observación
- Servicios diagnósticos auxiliares (laboratorios e imágenes)
- Recursos tecnológicos accesibles
- Equipo multidisciplinario de apoyo al servicio.

Capítulo 3

Diseño metodológico

Capítulo 3 Diseño metodológico

3.1 Contextualización

El presente trabajo de investigación fue realizado en el Hospital General de la Plaza de la Salud específicamente en la sala de emergencias, donde se reciben pacientes con condiciones multifactoriales y los mismos debe ser atendidos de manera protocolar para eficientizar el uso de los recursos, pero en este caso nos enfocaremos en los pacientes con infección por COVID 19, para revelar la importancia de detectar la elevación del marcador de lesión vascular (Dímero-D) y así poder identificar posibles lesiones vasculares y estandarizar esto como probable marcador de valor pronostico en estos pacientes.

El enfoque de este estudio es identificar realmente cómo se comporta este marcador de lesión vascular en los pacientes con infección por COVID 19 que acudieron a nuestra sala de emergencias, ya que el criterio popular en nuestro país refiere que este marcador vascular tiene un gran valor predictivo y de pronostico en los pacientes que cursan con esta infección, entonces para poder evidenciar esta hipótesis debemos identificar cómo se comporta este marcador de lesión vascular en la población anteriormente dicha para luego enfocarnos en los pacientes con un rango de edad optimo ya que entendemos que este marcador de lesión vascular puede ser inespecífico en pacientes mayores de 65 años (Ido Weinberg, Carmen Fernández-Capitán, Manuel Quintana-Díaz, et al., 2021) y por esto ubicaremos una muestra en el rango de edad de 18 a 65 años, también entendemos que por las comorbilidades de los pacientes los resultados de este marcador pudieran no ser directamente proporcionales a la infección por COVID-19 pero en el contexto de sala de emergencias donde nuestro objetivo es identificar el valor pronostico que se refiere a si el paciente ameritaría ser, ingresado, referido o egresado, entendemos que esta no sería una limitante sino un apoyo extra para determinar el destino final de nuestros pacientes.

Debido a esto entendemos que es importante identificar cómo se comporta este marcador de lesión vascular en los pacientes con infección por COVID 19 sin limitación de comorbilidades ya que en la vida real no podremos sesgar los pacientes que atendemos en nuestra sala de emergencias donde llegan pacientes con múltiples condiciones y también buscamos despertar el interés de nuestros colegas de otras ramas de la medicina que busquen especificar cómo se comporta este marcador en paciente son infección por COVID 19 en situaciones más únicas.

Para esto realizamos una investigación bibliográfica explicando los dos pilares de este trabajo el virus Sars-cov-2 y el marcador de lesión vascular Dimero-D para poder entender la importancia de la relación entre ellos.

3.2 Tipo de estudio

Se realizó un estudio no experimental, descriptivo en el cual se determinó el marcador de lesión vascular Dimero-D elevado en pacientes sintomáticos con infección por COVID 19 y se utilizó como valor pronóstico para estos pacientes y de probable desarrollo de lesiones vasculares los cuales fueron evaluados en la sala de emergencias del Hospital General de la Plaza de la Salud en el periodo abril 2020 a abril 2021.

3.3 Variables y su operacionalización

Variable	Tipo y subtipo	Definición	Indicador
Edad	Cuantitativa- discreta	Tiempo que ha transcurrido desde el nacimiento de una persona.	Número de años cumplidos
Sexo	Cualitativa - nominal	Características biológicas y fisiológicas que definen a hombres y mujeres	Masculino Femenino
Dimero-D	Cuantitativa - continua	Estudio sanguíneo utilizado como marcador de lesión vascular por formación y remoción de trombos en sala de emergencias.	Valor cuantitativo medido en $\mu\text{g/ml}$ o $\mu\text{g UEF/ml}$
Antígeno o PCR COVID 19	Cualitativa - nominal	Estudio analítico de hisopado de mucosa orofaríngea para detectar presencia del virus SARS-COV-2 en la mucosa orofaríngea	Positivo Negativo
Destino del paciente	Cualitativa - nominal	Destino geográfico del paciente durante su cuidado clínico.	Egreso Ingreso Sala Clínica o Unidad intensiva Traslado a Centro receptor Fallecimiento

3.4 Métodos y técnicas de investigación

Se realizó por método de investigación científica un estudio transversal, revisando los records a disposición de todos los pacientes que acudieron a sala de emergencias del Hospital General de la Plaza de la Salud en el periodo abril 2020 hasta abril 2021, a quienes se le realizaron pruebas analíticas para identificar infección por COVID 19 y Dimero-D, en busca de identificar el valor pronóstico y predictivo de estos pacientes para el probable desarrollo de lesiones vasculares, para luego extraer una muestra en el rango de edad de 18 a 65 años de edad, en busca de identificar un mayor valor predictivo de estas referencias entre el Dimero-D y la infección de COVID-19.

3.5 Instrumento de recolección de la información

Para la recolección de la información se diseñó un formulario estandarizado por parte del sustentante, otros colaboradores y se validó con expertos investigadores en hoja 8.5*11 con rubros referentes a: número de record o episodio, datos demográficos como (edad y sexo), información general (nombre, apellido), cuantificación de marcador vascular (Dimero-D), resultado de prueba de antígeno o PCR de detección de virus de Sars-cov-2.

3.6 Aspectos éticos

Dado que en este estudio se estuvo manejando información personal de carácter sensitivo, procederemos a registrar los nombres de los sujetos involucrados en él, pero no se publicarán los mismos. Por esta razón, supliremos los números de episodios o records para garantizar la veracidad de los datos recopilados de modo que cualquier necesidad de confirmación pueda hacerse, previa autorización de la gerencia de enseñanza e investigación del Hospital General de la Plaza de la Salud y del comité de ética de UNIBE.

3.7 Universo y muestra

El universo estaba contenido por todos los pacientes sintomáticos con diagnóstico de infección por COVID 19 por analíticas de laboratorio a quienes se le realizaron Dimero-D evaluados en la sala de Emergencias del Hospital General de la Plaza de la Salud en el periodo abril 2020 a abril 2021.

3.7.1 Identificación del marco muestral

Para poder detectar este grupo de pacientes debemos iniciar buscando en las bases de datos del Departamento de laboratorio clínico todas las analíticas diagnósticas para COVID-19 positivos en combinación con todas las analíticas sanguíneas de Dimero-D realizados en la sala de emergencias del Hospital General de la Plaza de la Salud en el periodo abril 2020 hasta abril 2021, también en el Departamento de gerencia de calidad debemos revisar sus bases de datos para saber cuál fue el destino logístico de estos pacientes, léase si el mismo fue ingresado a nuestro centro o referido a otro centro o egresado de manera ambulatoria o si el mismo falleció para poder identificar el marco muestral y luego conseguir extraer la muestra que cumpla con los criterios de inclusión.

Del total de 522 pacientes que cursan una infección aguda por COVID-19 que lo obtenemos de la sumatoria de los antígenos COVID-19 positivos y las PCR COVID-19 positivos. Se determinará a quienes de este grupo se les realizó el Dímero-D. De este grupo de pacientes solo se le realizó Dímero-D a 81 pacientes y estos cumplen con los criterios de inclusión de estar cursando con una infección aguda por COVID-19 y haberse realizado analíticas sanguíneas de Dímero-D durante su estadía en la sala de emergencias del Hospital General de la Plaza de la Salud en el periodo de abril 2020 hasta abril 2021, y representa nuestro universo de donde extraeremos nuestra muestra.

3.7.2 Criterios de inclusión

- Todo paciente en el rango de edad de 18 a 65 años con prueba positiva para infección por COVID-19 evaluados en la sala de emergencias del Hospital General de la Plaza de la Salud en el periodo abril 2020 a abril 2021, que también se le haya realizado marcador de lesión vascular (Dímero-D) durante su evaluación.

3.7.3 Criterios de exclusión

- Todo paciente que no cumpla con todos los criterios de inclusión o cuyo record no este accesible por cualquier motivo o circunstancia a revisión.

3.8 Procedimiento para el procesamiento y análisis de datos

Con la información obtenida se realizaron las bases de datos en Microsoft Excel 365 con las variables a estudiar y se realizaron los análisis correspondientes según las preguntas de investigación. Para este análisis y esquema de gráficos se usaron los Softwares Microsoft Excel 365.

3.8.1 Plan de tabulación y análisis estadístico

La tabulación y el procesamiento de los datos se realizarán mediante la hoja electrónica de Microsoft Excel 365. Se organizarán los datos en cuadro y tablas, para obtener el tamaño del universo. Se mostrarán los gráficos los porcentajes de las variables de una misma categoría en una misma figura. Se presentarán las diferentes comparaciones de variables por gráficas, para así poder analizar los datos estadísticos.

Capítulo 4

Resultados

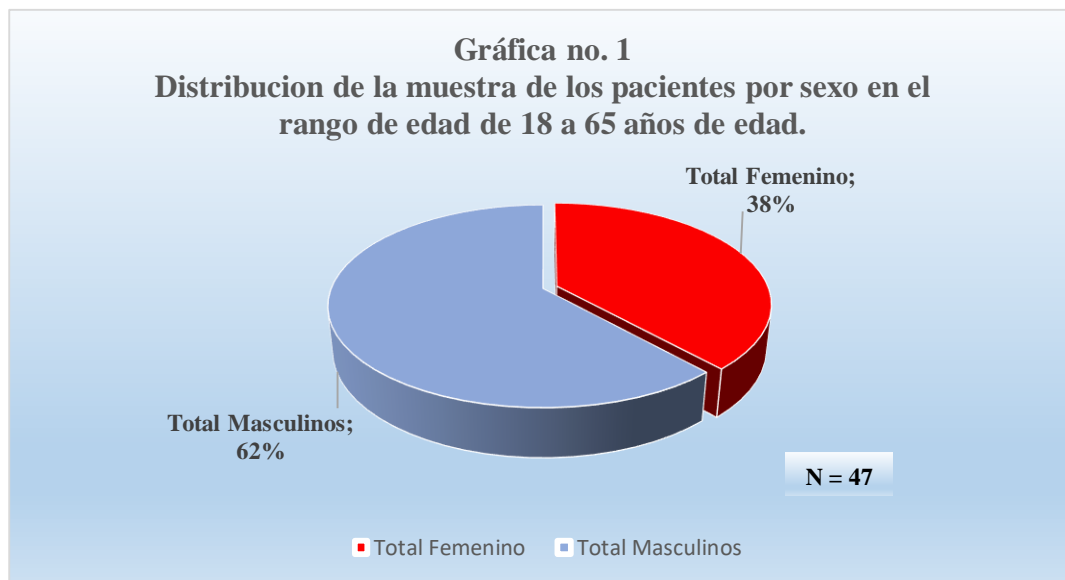
Capítulo 4 Resultados

4.1 Análisis

Con la información obtenida de la BBDD del universo iniciaremos la presentación de nuestros hallazgos de manera sistemática para poder alcanzar los objetivos propuestos en este trabajo de investigación.

Iniciamos por mencionar nuestro universo que son 81 pacientes para, luego extraer la muestra, la cual es de 47 pacientes que cumplen con todos los criterios de inclusión, léase que acudieron a nuestra sala de emergencias en el Hospital General de la Plaza de la Salud en el periodo de abril 2020 a abril 2021 a quienes se le realizaron analíticas diagnósticas para infección aguda por COVID-19 los cuales resultaron positivos en las mismas, en el rango de edad de 18 a 65 años y a quienes también se le realizaron analíticas sanguíneas de Dímero-D y así evidenciar si esta infección provocó alguna lesión vascular para descubrir la relación que tiene la infección por COVID-19 al desarrollo de lesiones vasculares.

Primero debemos identificar como se distribuye esta muestra cuando el sexo es el factor influyente.

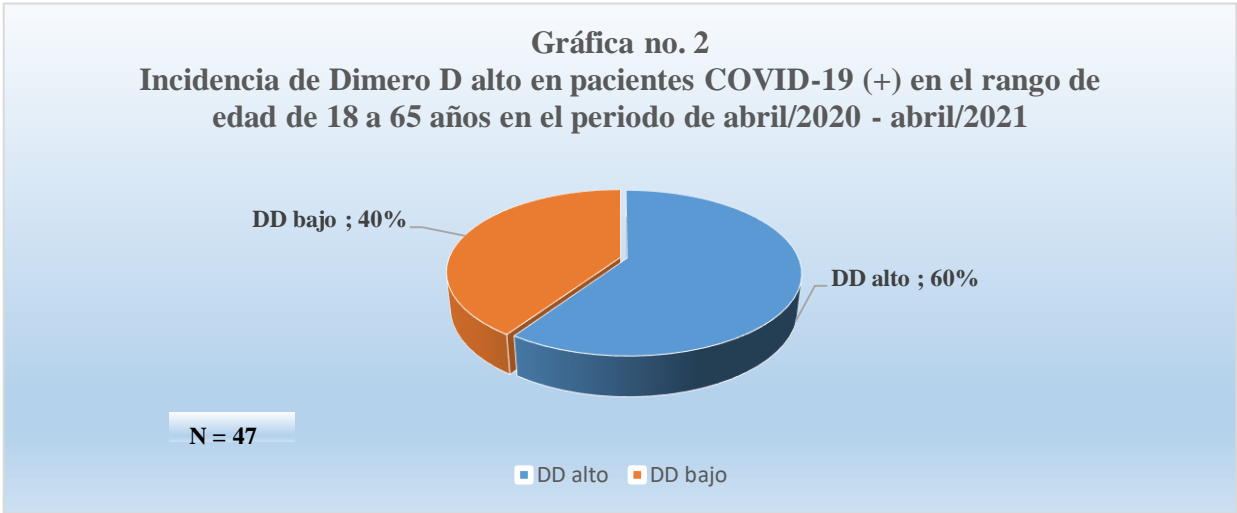


Fuente: BBDD universo

Encontramos que en la muestra tenemos una distribución por sexo de 29 pacientes masculinos representando un 62% y tenemos 18 pacientes femeninos representando un 38%, que

al comparar con el universo encontramos que se mantiene la misma tendencia en el porcentaje de pacientes identificados por el sexo y en el rango de edad de 18 a 65 años.

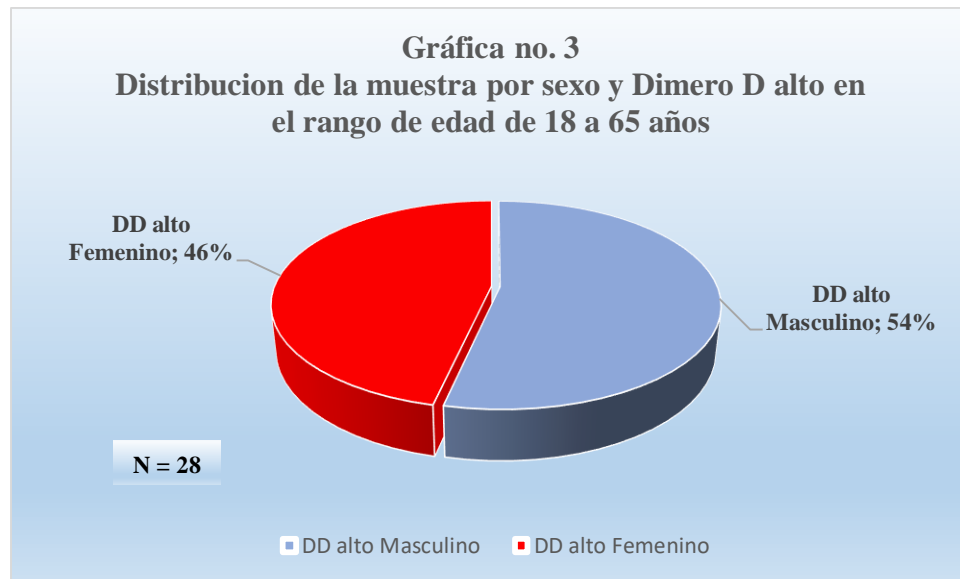
Ahora presentaremos la distribución de los pacientes COVID (+) con Dimero-D alto por el rango de edad de 18 a 65 años.



Fuente: BBDD universo

Lo que reflejamos es que del total de los 47 pacientes que cumplen con todos los criterios de inclusión, 28 de estos resultaron con elevación del Dimero-D representando un 60% y 19 pacientes no presentaron elevación representando un 40%, que al comparar con el universo identificamos un aumento de un 3% de los pacientes con Dimero-D bajo, que es porque el rango de edad por encima de 65 años presentó una mayor incidencia de elevación del Dimero-D.

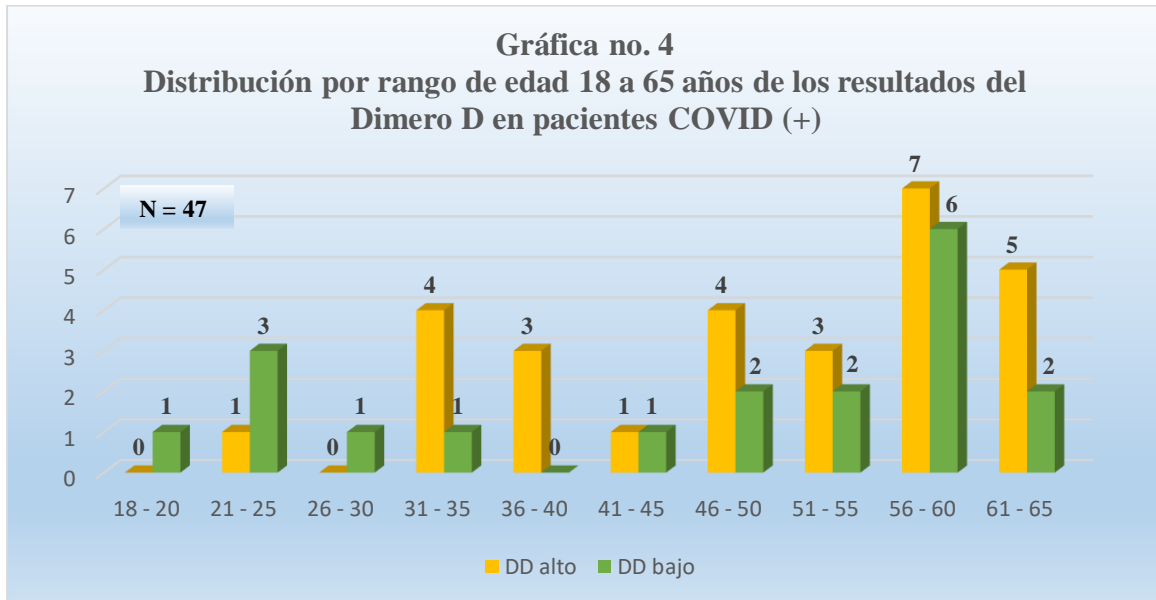
A continuación, mostraremos cómo se comporta la muestra cuando la misma es segmentada por el género y por los pacientes con elevación del Dímero-D.



Fuente: BBDD universo

La distribución por sexo de los pacientes con elevación del Dímero-D fue de 15 pacientes masculinos representando un 54% y 13 pacientes femeninas representando un 46%.

Ahora señalaremos como se distribuyen los pacientes en nuestra muestra cuando se hace la comparativa de los resultados de las analíticas sanguíneas de Dimero-D.



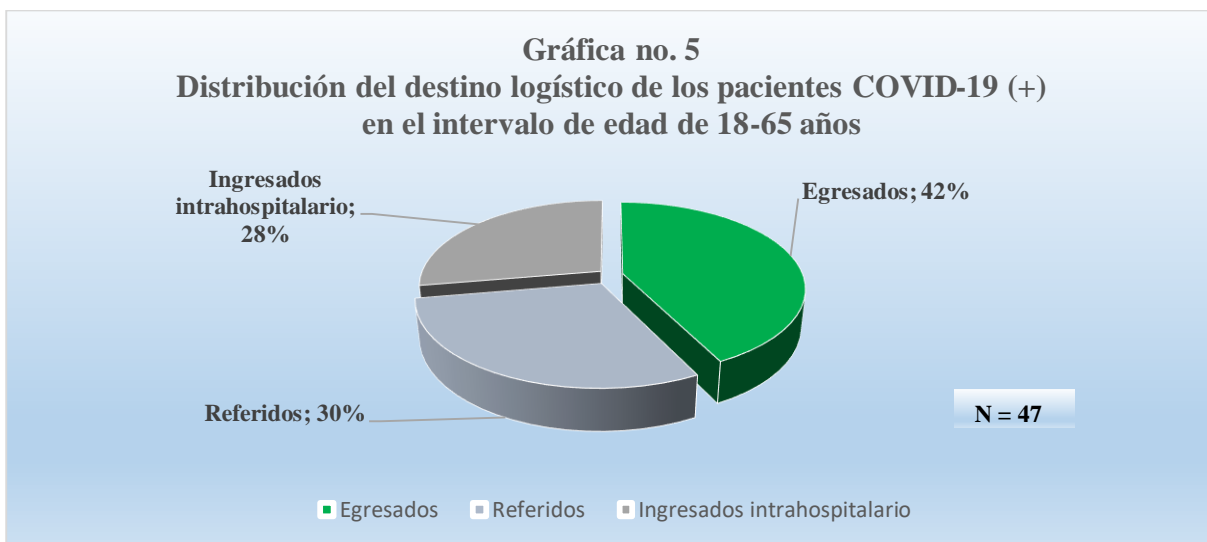
Fuente: BBDD universo

El rango de edad estudiado fue de los 18 hasta los 65 años porque entendemos que a medida que la edad avanza aumenta la probabilidad de lesiones vasculares por el deterioro del endotelio vascular y no solamente por la infección por COVID-19 por esta razón nos enfocamos en este rango de edad y logramos evidenciar la tendencia de que después de los 46 años hay un aumento significativo de la cantidad de los pacientes con elevación del Dimero-D, ya que tenemos 31 pacientes atendidos después de los 45 años de los cuales 19 de ellos presentaron elevación del Dimero-D representando un 62% y 12 no presentaron elevación representando un 38%, que cuando comparamos con los pacientes de 45 años para abajo encontramos un total de 16 pacientes atendidos y dentro de esta población evidenciamos que solo 9 presentaron elevación del Dimero-D representando un 56% y 7 presentaron el Dimero-D bajo representando un 44%, donde se evidencia un aumento de un 4% en lo pacientes que no elevaron el Dimero -D, lo que nos hace pensar que la edad es un factor de protección para la tendencia de elevar el Dimero-D en los pacientes COVID positivos.

En relación con los pacientes por debajo del rango de edad de 30 años el hallazgo de elevación del Dímero-D es casi nulo solo encontramos un caso.

En el rango de edad donde se evidencia mayor incidencia de elevación del Dímero-D fue en 56 a 60 años donde figuran 7 pacientes.

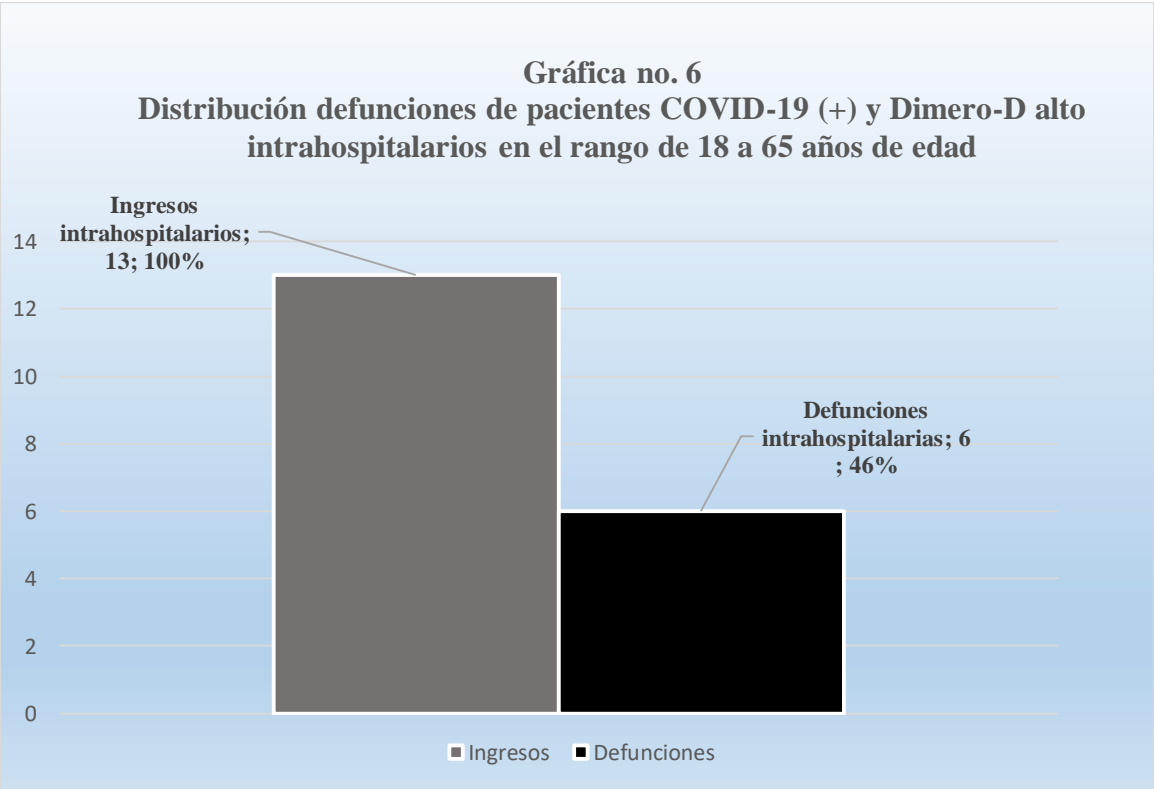
Por medio de la base de datos proporcionada por el Departamento de Gerencia de Calidad, donde identificamos los destinos logísticos de los pacientes con infección por COVID-19 que cumplen con todos los criterios de inclusión se muestran a continuación.



Fuente: BBDD universo

El destino logístico de los pacientes que cursaron con una infección aguda por COVID-19 en el periodo de abril 2020 a abril 2021 se presentó de la siguiente manera del total de 47 paciente 27 pacientes requirieron ser internados para manejo intrahospitalario en nuestro centro o referidos a otro centro y los restantes 20 pacientes pudieron ser manejados de manera ambulatoria lo que nos evidencio que el 58% de todos los pacientes que acudieron a nuestra sala de emergencias en el periodo de abril 2020 hasta abril 2021 necesitaron cuidados intrahospitalarios para así disminuir la morbi/mortalidad.

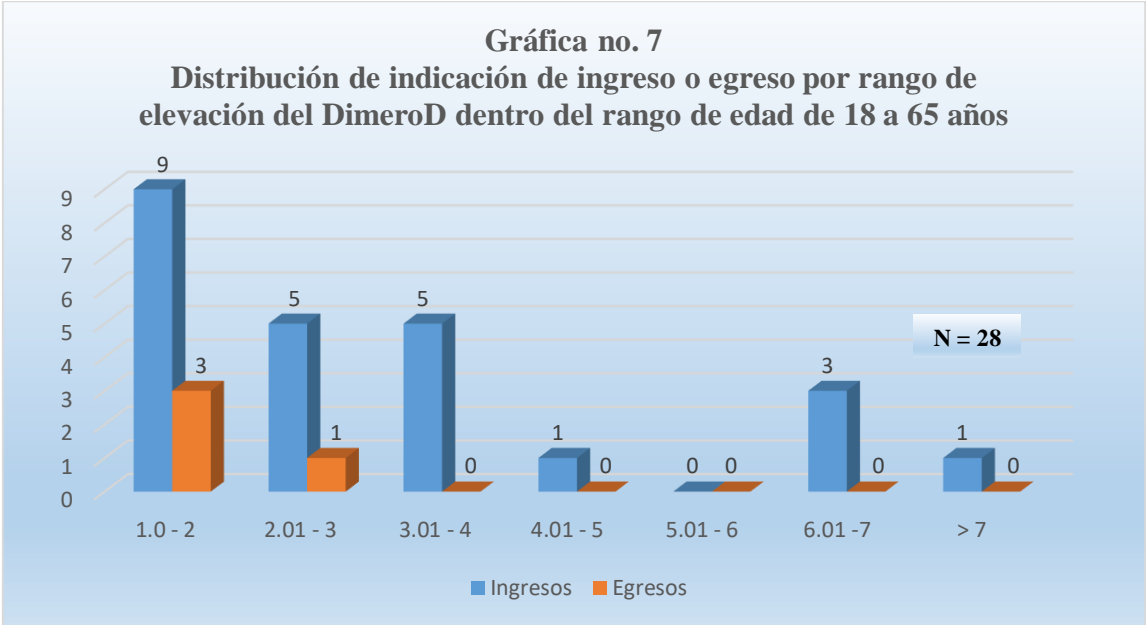
De los ingresos en nuestro centro 10 pacientes presentando elevación del Dimero-D representando un 77% y 3 pacientes no presentaron elevación del Dimero-D representando un 23% por lo que entendemos que el marcador de lesión vascular Dimero-D tiene un alto valor pronostico y buscamos evidenciar cuantos fueron los fallecidos.



Fuente: BBDD universo

Encontramos que de todos los pacientes que cursaron con un ingreso en nuestro centro, que fueron 13 pacientes de estos 6 fallecieron en la unidad de COVID representando un 46% lo cual es una cifra elevada, por lo que entendemos que la infección por COVID-19 y las enfermedades asociadas a esta condición tiene una alta tasa de mortalidad sin importar el rango de edad.

Por ultimo buscamos mostrar cual fue la distribución de la muestra cuando los pacientes presentaron elevación del Dimero-D y cuantas veces estuvo elevado por encima de su rango de normalidad esta prueba para la decisión de ingreso y así encontrar un valor predictivo de la misma.



Fuente: BBDD universo

Lo que encontramos fue que del total de 28 pacientes que presentaron una elevación del Dimero-D fueron admitidos a un centro de salud 24 de estos representando un 86% y 4 fueron manejados de manera ambulatoria representando un 14%.

Capítulo 5

Discusión

Capítulo 5 Discusión

Para poder lograr el objetivo principal de este estudio de llegar a conocer la incidencia de elevación del Dímero-D en pacientes con infección por COVID-19 que fueron atendidos en el Hospital General de la Plaza de la Salud en el periodo de abril 2020 hasta abril 2021 en el rango de edad de 18 a 65 años, se debieron cumplir las siguientes pautas.

Necesitábamos identificar todos los pacientes que cursaron con un diagnóstico de infección por COVID-19 por analíticas diagnósticas de antígenos o cualquier tipo de PCR COVID-19, a los cuales se le realizaron analíticas sanguíneas de Dímero-D mientras eran atendidos en la sala de emergencias en el periodo antes dicho, así pudimos hacer los análisis transversales con las diferentes analíticas para poder identificar cuáles de los pacientes que presentaban una infección aguda por COVID-19 tuvieron elevación del Dímero-D por encima del rango de normalidad del mismo y así poder establecer la incidencia, en nuestro universo de 81 pacientes.

Para luego extraer una muestra y hacer nuestras inferencias. Lo que evidenciamos es que del total de los 47 pacientes representados en la muestra que cumplen con todos criterios de inclusión, 28 de estos resultaron con elevación del Dímero-D representando un 60% y 19 pacientes no presentaron elevación del Dímero-D representando un 40%, lo que nos informa que cuando un paciente presenta infección por COVID-19 tiene un 60% de probabilidad de desarrollar alguna lesión vascular que le eleva el Dímero-D, lo cual le aumenta la morbi/mortalidad por esta condición aguda; y cuando lo comparamos con el universo encontramos que la tendencia es relativamente igual y entendemos que la razón de la ligera disminución de 3% en los pacientes con el Dímero-D alto es porque nos estamos enfocando en un rango de edad menor de los 65 años lo que corrobora nuestro pensar de que la edad es un factor determinante para la elevación del Dímero-D.

La distribución por sexo de los pacientes con elevación del Dímero-D en el rango de edad de 18 a 65 años fue de 15 pacientes masculino representando un 54% y 13 pacientes femeninas representando un 46%, lo que nos indica que en el sexo masculino se evidencia una mayor probabilidad de desarrollar elevación del Dímero-D en relación al sexo femenino, entendemos que esto es solo porque son la mayoría de pacientes atendidos, pero cabe destacar que al comparar la muestra con el universo la distribución por sexo de los pacientes con elevación del Dímero-D es relativamente igual, pero se evidencia un ligero aumento en la incidencia de pacientes femeninas con elevación del Dímero-D en un 3% a pesar de que no hay un aumento en la cantidad de estas

pacientes, pero al presentar un aumento del Dímero-D, nos hace pensar que puede haber un aumento en la tendencia de elevar el Dímero-D en estas pacientes y representaría mayor riesgo a desarrollar estas lesiones vasculares, que los pacientes masculinos.

También tenemos que destacar que si el Dímero-D se eleva debemos saber en qué nivel esta su elevación, porque dependiendo de la cantidad que esta prueba este elevada esto aumentará proporcionalmente la probabilidad de estar produciendo daño endotelial provocando lesiones vasculares y esto se puede utilizar como valor pronóstico y predictivo en la infección aguda por COVID-19 y así poder iniciar tratamiento asertivo para disminuir la morbi/mortalidad de estos pacientes.

Lo que reportamos fue que del total de 28 pacientes que presentaron una elevación del Dímero-D en el rango de edad de 18 a 65 años fueron admitidos a un centro de salud 24 de estos pacientes con una distribución de 10 ingresos intrahospitalarios en nuestro centro y 14 referimientos a otros centro representando un 86% y 4 fueron manejados de manera ambulatoria representando un 14%, pero es importante destacar que los que presentaron una elevación 3 veces mayor a su valor de referencia fueron admitidos a nuestro centro de salud o referidos a otro centro, pero también evidenciamos que 4 pacientes que presentaron elevación del Dímero-D fueron manejados de manera ambulatoria y esta elevación se encontraba por debajo del rango de elevación de 3 veces por encima del valor de referencia proporcionado por el laboratorio, lo que nos hace pensar que cuando un paciente presenta una elevación del Dímero-D 3 veces por encima de su valor de referencia normal es indicativo su ingreso intrahospitalario ya que se pronostican potenciales complicaciones vasculares y su manejo debe ser más íntegro y estos datos son concordantes con estudios previos realizados por (Rosa, C., 2020) donde concluyen que el nivel elevado de Dímero-D usado como factor pronóstico de gravedad en pacientes COVID-19, podría permitir identificar el avance de la complicación de la enfermedad y brindar muchos beneficios para establecer soluciones terapéuticas oportunas.

En algunos casos referían que si el nivel de elevación estaba 3 veces por encima de valor de referencia necesitaban ingreso en UCI y en otros casos hasta 6 veces por encima, se utilizaba como indicador de mal pronóstico para estos pacientes y debían ser investigados más a fondo para descartar tromboembolismo venoso como se indicó en el estudio de (García-Cervera, C., Giner-Galvañ, V., Wikman-Jorgensen, P. et al., 2021), donde en pacientes internos en unidades de COVID que presentaban una elevación del Dímero D 6 veces por encima del valor de referencia que en su

estudio es de 500 µg/ml estos eran paciente que presentaban una alta probabilidad a desarrollar trombosis venosa que pudiera evolucionar a un tromboembolismo pulmonar y un síndrome de distrés respiratorio, aumentando significativamente la mortalidad y por esto era indicativo iniciar medicación anticoagulante de manera inmediata.

La tasa de mortalidad del COVID-19 siempre fue cambiante porque en un inicio se desconocían las causas de muertes de muchos pacientes hasta que se regularizo y se identificó un común denominador en el virus SARS-CoV-2 como la causa de estas muertes que eventualmente se convirtió en la pandemia que cursamos. En nuestro estudio se evidencio que dentro de los pacientes que cursaron con un ingreso intrahospitalario en el periodo de abril 2020 a abril 2021 en el rango de edad de 18 a 65 años en nuestra unidad COVID que fueron 13 pacientes de estos 10 pacientes presentaron elevación del Dimero-D y 3 no presentaron elevación del Dimero-D 6 fallecieron representando un 46% lo cual es una cifra elevada, por lo que entendemos que la infección por COVID-19 y las enfermedades asociadas a esta condición tiene una alta tasa de mortalidad sin importar el rango de edad y estos datos son concordantes con lo reportado por (Statista Research Department, 2022) donde ellos estipulan que en el año 2020, la principal causa de muerte en los Estados Unidos de América fueron las enfermedades del corazón. Con el 20,6% de los fallecimientos y que la infección por COVID-19 se convirtió en la tercera mayor causa de muerte entre los estadounidenses, alcanzando una cuota de casi el 10,5%. Por eso entendemos que se debe continuar investigado esta condición en búsqueda de mejorar, estandarizar el manejo de la misma y así disminuir la tasa de mortalidad.

Es importante describir que de los pacientes ingresados en nuestro centro que no presentaron elevación del Dimero-D ninguno falleció.

Cuando se inició la tabulación de los datos de los pacientes con elevación del Dimero-D organizados por los rangos de edades se identificó una tendencia particular que no se esperaba que fue que hay un aumento significativo en la frecuencia de los pacientes que elevan el Dimero-D entre los rangos de edad de 26 a 45 años que no son edades envejecientes donde encontramos 11 pacientes de los cuales 8 presentaron elevación del Dimero-D representando un 73% y 3 no presentaron elevación del Dimero-D representando un 27% y entendemos que esto puede ser producto de la infección por COVID-19, otra comorbilidad y no solo por la edad porque al comparar con el rango de edad de 46 a 65 años que es un rango de edad mayor donde entendemos que debería haber una mayor incidencia de elevación del Dimero-D los hallazgos fueron diferentes a lo

que se esperaba ya que hay 31 pacientes de los cuales 19 presentaron elevación del Dímero-D representando un 61% y 12 pacientes no presentaron elevación del Dímero-D representando un 39%, lo que nos hace cuestionar que el Dímero-D si puede aumentar a medida que la edad avanza pero también hay que identificar más factores que puedan inferir en esta condición porque a pesar de contener un alto número de pacientes se evidencia que el Dímero-D esta elevado pero no proporcionalmente con la edad, lo que nos hace pensar en que se debe continuar investigando con más factores influyentes para así poder acumular mayor información, también entendemos que los virus provocan reacciones inmunológicas diferentes dependiendo del huésped al cual invaden provocando cuadros clínicos diferentes aun en poblaciones que tengan características similares (Francisco Javier Díaz-Castrillón, Ana Isabel Toro-Montoya, 2020) por lo que en este caso pudiera ser la razón por la cual se evidencian esta alteración en la tendencia.

5.1 Conclusiones

La incidencia en la muestra de Dímero-D elevado en pacientes en el rango de edad de 18 a 65 años con infección por COVID-19 en el periodo de abril 2020 a abril 2021 fue mayor que la mitad de los casos, representando un 60%.

De los pacientes con infección por COVID-19 que presentaron elevación del Dímero-D en la muestra no hubo mucha diferencia en el sexo, solo una ligera tendencia hacia el sexo masculino, representando un 54%.

En nuestra muestra de 47 pacientes, Solo 27 requirieron ser internados representando más de la mitad de los casos con un 58% y los restantes 20 pacientes pudieron ser manejados de manera ambulatoria, representando un 42%.

Del total de 28 pacientes que presentaron una elevación del Dímero-D, fueron admitidos a un centro de salud 24 de estos representando un 86% y 4 fueron manejados de manera ambulatoria representando un 14%, lo que nos infiere que la mayoría de los casos ameritaron ser ingresados.

Del total de los 13 pacientes internados en nuestro centro 6 de estos fallecieron representando un 46%, casi la mitad de los casos.

En el rango de edad donde se evidencia mayor incidencia de elevación del Dímero-D fue en 56 a 60 años donde figuran 7 pacientes.

En los pacientes en el rango de edad de 21 a 25 años solo se encontró un caso de elevación del Dímero-D.

Capítulo 6

Recomendaciones

Capítulo 6 Recomendaciones

Como se mencionó en la introducción del presente trabajo, la importancia de detectar la elevación del Dímero-D en pacientes que cursan con una infección viral por COVID-19 es de suma relevancia para poder identificar las potenciales complicaciones vasculares que esta infección conlleva y poder disminuir la morbi/mortalidad de estos pacientes por lo que recomendamos que a todo paciente que este cursando con una infección por COVID-19 y encuentre por encima de los 31 años se le debe determinar este marcador vascular.

Se debe implementar que a todo paciente que presenta una elevación del Dímero-D 3 veces por encima de su valor de referencia de base es indicativo para manejo intrahospitalario, ya que el mismo si presenta otras comorbilidades es un marcador de mal pronóstico.

Se debe implementar que a todo paciente que presenta una elevación del Dímero-D 6 veces por encima de su valor de referencia y no presente contraindicación para anticoagulación es indicativo inicio de la misma.

Se recomienda que además de realizar el marcador de lesión vascular Dímero-D en los pacientes COVID-19 sería adecuado realizarles marcadores infecciosos como (Procalcitonina, Proteína C reactiva, Velocidad de eritrosedimentación, Ferritina sérica) o citoquinas inflamatorias como (Factor de necrosis tumoral alfa), ya que esto pudiera aumentar el valor predictivo positivo del Dímero-D.

También se recomienda que se debe seguir investigando esta patología en busca de hacer asociaciones con enfermedades vasculares específicas como eventos cerebro vasculares (EVC) o síndrome coronario agudo tipo (IAM), en busca de minimizar la mortalidad de los pacientes con infección por COVID-19.

Anexo 1 BBDD Universo

ORDEN PACIENTE	ORDEN LOLCLI	HISTORIA PACIENTE	EDAD	SEXO	FECHA	ANALISIS	RESULTADOS	UNIDAD	Nivel DD	DD X	DD alto 18 a 65	DD > 65	Defunciones	Ingresos	Egresos	Referimientos
2676864	3323868	562827	90	M	11/1/2021	DIMERO D -	0.52	µg UEF/ml	alto	1.04						1
2709679	3365474	26901	89	M	15/2/2021	DIMERO D (I	1175.00	ng/mL	alto	2.35						
2714686	3371898	306935	88	M	20/2/2021	DIMERO D -	2.30	µg UEF/ml	alto	4.6			26901	26901	306935	
2674831	3321362	399669	86	M	9/1/2021	DIMERO D -	1.47	µg UEF/ml	alto	2.94						1
2676469	3323343	969897	86	M	11/1/2021	DIMERO D -	0.80	µg UEF/ml	alto	1.6			969897	969897		
2677809	3325159	1236276	86	F	12/1/2021	DIMERO D -	3.18	µg UEF/ml	alto	6.36						1
2689435	3339591	115095	85	M	25/1/2021	DIMERO D -	0.38	µg UEF/ml	bajo	0.76			115095	115095		
2559553	3177151	298057	85	M	20/8/2020	DIMERO D (I	975.00	ng/mL	alto	1.95					298057	
2691890	3342830	341343	83	M	27/1/2021	DIMERO D -	3.94	µg UEF/ml	alto	7.88						1
2691802	3342728	713179	82	F	27/1/2021	DIMERO D -	0.36	µg UEF/ml	bajo	0.72						1
2718733	3377049	195072	81	F	25/2/2021	DIMERO D -	8.61	µg UEF/ml	alto	17.22			195072	195072		
2587279	3211682	223679	81	F	25/9/2020	DIMERO D (I	14578.00	ng/mL	alto	29.16			1	223679	223679	
2690508	3341026	92823	80	F	26/1/2021	DIMERO D -	1.07	µg UEF/ml	alto	2.14						1
2588448	3212967	178790	80	M	27/9/2020	DIMERO D (I	1011.00	ng/mL	alto	2.02						1
2686458	3336108	200621	79	F	21/1/2021	DIMERO D -	0.41	µg UEF/ml	bajo	0.82						1
2708515	3363989	270006	78	M	13/2/2021	DIMERO D (I	499.00	ng/mL	bajo	1.00				270006		
2677893	3325259	763712	78	M	12/1/2021	DIMERO D -	2.98	µg UEF/ml	alto	5.96			763712	763712		
2680969	3329230	1237564	78	M	15/1/2021	DIMERO D (I	3844.00	ng/mL	alto	7.69			1237564	1237564		
2689338	3339498	1239527	78	F	25/1/2021	DIMERO D -	2.09	µg UEF/ml	alto	4.18						1
2663518	3307345	343264	77	M	23/12/2020	DIMERO D -	0.15	µg UEF/ml	bajo	0.3						1
2548220	3162927	1199690	76	M	5/8/2020	DIMERO D -	2.89	µg UEF/ml	alto	5.78			1199690	1199690		
2674786	3321318	1235906	76	M	9/1/2021	DIMERO D -	0.55	µg UEF/ml	alto	1.1			1	1235906		
2676512	3323381	1236012	75	F	11/1/2021	DIMERO D -	0.37	µg UEF/ml	bajo	0.74						1
2714399	3371619	491323	73	M	20/2/2021	DIMERO D -	0.32	µg UEF/ml	bajo	0.64						1
2667058	3311603	921018	73	F	29/12/2020	DIMERO D -	0.60	µg UEF/ml	alto	1.2			1			1
2680068	3328105	1237290	72	M	14/1/2021	DIMERO D -	0.23	µg UEF/ml	bajo	0.46						1
2553494	3169548	309681	71	F	12/8/2020	DIMERO D -	0.19	µg UEF/ml	bajo	0.38						1
2545746	3159520	883987	71	F	2/8/2020	DIMERO D -	5.99	µg UEF/ml	alto	11.98						1
2606235	3234820	1194221	70	F	17/10/2020	DIMERO D -	0.51	µg UEF/ml	alto	1.02			1	1194221		
2705837	3360550	1244449	69	M	11/2/2021	DIMERO D (I	2460.00	ng/mL	alto	4.92			1			1
2690532	3341056	81862	68	M	26/1/2021	DIMERO D -	0.17	µg UEF/ml	bajo	0.34						1
2695061	3346865	295961	68	M	30/1/2021	DIMERO D -	0.32	µg UEF/ml	bajo	0.64						1
2544904	3158593	465441	67	M	31/7/2020	DIMERO D -	3.84	µg UEF/ml	alto	7.68					465441	
2559798	3177455	1107146	67	F	20/8/2020	DIMERO D (I	1427.00	ng/mL	alto	2.85			1	1107146	1107146	
2663517	3307344	1233232	65	F	23/12/2020	DIMERO D -	1.56	µg UEF/ml	alto	3.12			1			1
2702426	3356114	463262	64	F	7/2/2021	DIMERO D (I	501.00	ng/mL	alto	1.00			1			1
2543519	3156920	1198835	64	M	29/7/2020	DIMERO D -	0.59	µg UEF/ml	alto	1.18				1198835		
2697855	3350402	1242113	64	M	2/2/2021	DIMERO D -	0.45	µg UEF/ml	bajo	0.9						1
2652745	3293899	605564	63	M	11/12/2020	DIMERO D (I	97851.00	ng/mL	alto	195.70			1			1
2564153	3182850	1021178	63	M	26/8/2020	DIMERO D (I	3263.00	ng/mL	alto	6.53			1	1021178	1021178	
2702562	3356249	171831	61	F	7/2/2021	DIMERO D (I	228.00	ng/mL	bajo	0.46						1
2678770	3326386	356961	60	M	13/1/2021	DIMERO D -	0.27	µg UEF/ml	bajo	0.54						1
2659164	3301997	1190430	60	M	18/12/2020	DIMERO D (I	690.00	ng/mL	alto	1.38			1			1
2685245	3334557	1238604	60	M	19/1/2021	DIMERO D (I	432.00	ng/mL	bajo	0.86						1
2690452	3340949	308305	59	M	26/1/2021	DIMERO D -	1.56	µg UEF/ml	alto	3.12			1			1
2677898	3325260	351832	59	F	12/1/2021	DIMERO D -	0.85	µg UEF/ml	alto	1.7			1			1
2679739	3327607	516092	57	M	14/1/2021	DIMERO D -	0.19	µg UEF/ml	bajo	0.38						1
2681211	3329544	1237615	57	F	15/1/2021	DIMERO D (I	975.00	ng/mL	alto	1.95			1			1
2686602	3336245	1238403	57	M	21/1/2021	DIMERO D -	0.57	µg UEF/ml	alto	1.14			1			1
2687084	3336851	130349	56	M	22/1/2021	DIMERO D -	0.48	µg UEF/ml	bajo	0.96						1
2669577	3314526	206553	56	F	3/1/2021	DIMERO D -	1.96	µg UEF/ml	alto	3.92			1	206553	206553	
2695057	3346861	974154	56	M	30/1/2021	DIMERO D -	0.16	µg UEF/ml	bajo	0.32						1
2668995	3313931	1234531	56	F	1/1/2021	DIMERO D -	1.16	µg UEF/ml	alto	2.32			1			1
2678846	3326499	1236932	56	M	13/1/2021	DIMERO D -	0.27	µg UEF/ml	bajo	0.54						1
2674801	3321332	369025	55	M	9/1/2021	DIMERO D -	3.06	µg UEF/ml	alto	6.12			1	369025	369025	
2694182	3345861	5819	54	M	29/1/2021	DIMERO D -	0.28	µg UEF/ml	bajo	0.56						1
2708335	3363814	990875	54	M	13/2/2021	DIMERO D (I	690.00	ng/mL	alto	1.38			1			1
2689575	3339728	375102	53	M	25/1/2021	DIMERO D -	0.54	µg UEF/ml	alto	1.08			1	375102	375102	
2707994	3363360	632949	51	M	13/2/2021	DIMERO D (I	310.00	ng/mL	bajo	0.62				632949		
2703548	3357580	1243686	50	F	8/2/2021	DIMERO D (I	606.00	ng/mL	alto	1.21			1			1
2643288	3281828	1197123	49	M	1/12/2020	DIMERO D (I	992.00	ng/mL	alto	1.98			1	1197123	1197123	
2702394	3356084	421800	48	F	7/2/2021	DIMERO D (I	265.00	ng/mL	bajo	0.53						1
2619781	3252362	353614	47	M	3/11/2020	DIMERO D -	0.49	µg UEF/ml	bajo	0.98					353614	
2686286	3335938	1020662	47	F	20/1/2021	DIMERO D (I	834.00	ng/mL	alto	1.67			1			1
2686811	3336457	1239030	47	M	22/1/2021	DIMERO D -	1.02	µg UEF/ml	alto	2.04			1	1239030		
2491075	3098918	1186305	44	F	1/5/2020	DIMERO D (I	759.00	ng/mL	alto	3.27			1			1
2709662	3365446	199785	41	F	15/2/2021	DIMERO D (I	476.00	ng/mL	bajo	0.95						1
2619779	3252360	12100	40	F	3/11/2020	DIMERO D -	0.66	µg UEF/ml	alto	1.32			1			1
2682888	3331440	383168	37	F	17/1/2021	DIMERO D (I	1350.00	ng/mL	alto	2.70			1			1
2709005	3364469	1067809	37	M	14/2/2021	DIMERO D (I	1269.00	ng/mL	alto	2.54			1			1
2659037	3301812	351086	34	M	18/12/2020	DIMERO D (I	124.00	ng/mL	bajo	0.25					351086	
2700005	3353261	362412	34	F	4/2/2021	DIMERO D -	0.91	µg UEF/ml	alto	1.82			1			1
2686345	3335997	1237834	34	M	20/1/2021	DIMERO D -	1.01	µg UEF/ml	alto	2.02						1
2665332	3309238	264726	33	F	8/7/2020	DIMERO D (I	1084.00	ng/mL	alto	4.67			1	264726		
2668944	3313879	1233447	33	M	1/1/2021	DIMERO D -	3.09	µg UEF/ml	alto	6.18			1	1233447		
2686732	3336377	375604	29	F	21/1/2021	DIMERO D -	0.37	µg UEF/ml	bajo	0.74						1
2720981	3379580	1249144	23	M	28/2/2021	DIMERO D -	0.16	µg UEF/ml	bajo	0.32						1
2721066	3379660	1249144	23	M	28/2/2021	DIMERO D -	0.20	µg UEF/ml	bajo	0.4						1
2686349	3336001	1093377	21	F	20/1/2021	DIMERO D -	0.46	µg UEF/ml	bajo	0.92						1
2685705	3335202	1233304	21	M	20/1/2021	DIMERO D (I	1518.00	ng/mL	alto	3.04			1	1233304	1233304	
2626152	3260386	5792	20	M	12/11/2020	DIMERO D -	0.13	µg UEF/ml	bajo	0.26						1

Anexo 2 Certificados de Ética de la investigación



CERTIFICACIÓN EN ÉTICA DE INVESTIGACIÓN

Nombre Completo	Silvio Ernesto Genao Zorrilla
Matrícula o código institucional	000000
Carrera/Posición:	Postgrado en Medicina
Estado del examen	Aprobado
Número de Certificación	DIAIRB2023-0063
Fecha	Monday, April 10, 2023

Firma CEI

Michael A. Alcántara-Minaya, MD
Coordinador Comité de Ética
Vicerrectoría de Investigación e Innovación
Universidad Iberoamericana (UNIBE)





CERTIFICACIÓN EN ÉTICA DE INVESTIGACIÓN

Nombre Completo Escania Mayerlin Reinoso Sánchez
Matrícula o código institucional 000000
Carrera/Posición: Postgrado en Medicina
Estado del examen Aprobado
Número de Certificación DIAIRB2023-0126
Fecha Monday, April 10, 2023

Firma CEI

Michael A. Alcántara-Minaya, MD
Coordinador Comité de Ética
Vicerrectoría de Investigación e Innovación
Universidad Iberoamericana (UNIBE)



Anexo 3 Instrumento de recolección de la información

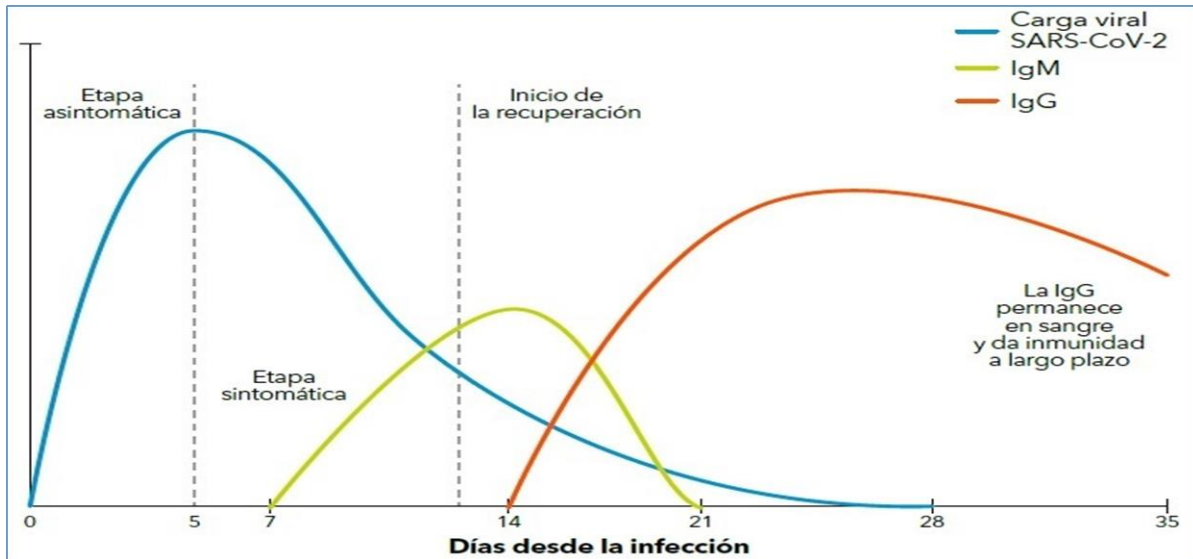
Incidencia de Dímero-D elevado en pacientes con infección por COVID-19 evaluados en la sala de emergencias del Hospital General de la Plaza de la Salud en el periodo abril 2020 a abril 2021.

Este formulario se realizó con fines académicos. Se mantendrá de manera confidencial la información médica de cada paciente, tomándose en consideración las recomendaciones y las normas de ética médica señaladas y aprobadas por el comité de bioética del Hospital General de la Plaza de la Salud.

Datos Generales	
# Episodio o Record:	_____
Nombres y Apellidos:	_____ Edad: _____ Sexo: _____
Valor Cuantitativo de Dímero-D:	_____ $\mu\text{g/ml}$
Valor Cualitativo de Antígeno o PCR para Sars-Cov-2:	<u>Positivo o Negativo</u>
Destino Logístico del paciente:	Ingreso _____
	Egreso _____
	Fallecimiento _____
	Referimiento _____

Anexo 4 Ilustraciones

Ilustración 1: Detección de la carga viral y los anticuerpos generados en la historia natural de la infección por COVID 19



Fuente: Francisco Javier Diaz-Castrillon (2020)

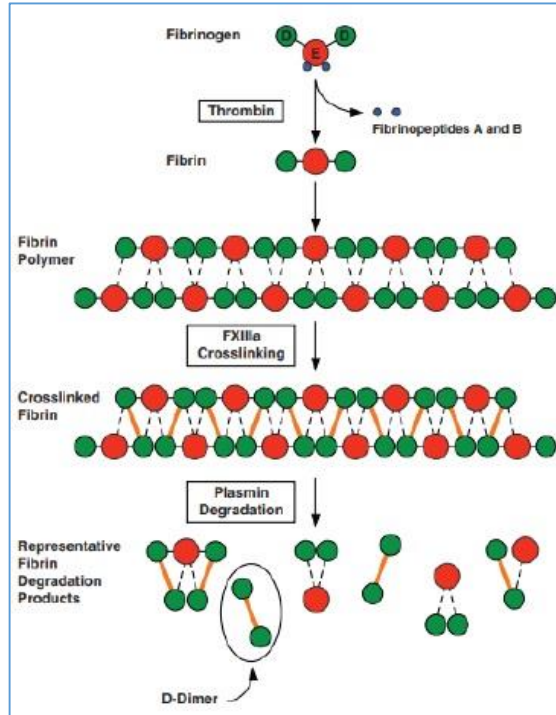
Ilustración 2: Interpretación de los resultados de la rRT-PCR y las pruebas serológicas determinadas de forma paralela

Resultados de las pruebas			Interpretación clínica
rRT-PCR	IgM	IgG	
+	-	-	El paciente puede estar en la etapa temprana de la infección
+	+	-	El paciente puede estar en una etapa intermedia de la infección
+	+	+	El paciente está en la etapa tardía, pero aún activa de la infección
+	-	+	El paciente puede estar en la etapa tardía o recurrente de la infección
-	+	-	El paciente puede estar en la etapa intermedia de la infección y el resultado de la rRT-PCR puede ser falso negativo
-	-	+	El paciente puede tener una infección resuelta o antigua
-	+	+	El paciente puede estar en la etapa de recuperación de la infección o el resultado de la rRT-PCR puede ser falso negativo

rRT-PCR: reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa reversa en tiempo real

Fuente: Francisco Javier Diaz-Castrillon (2020)

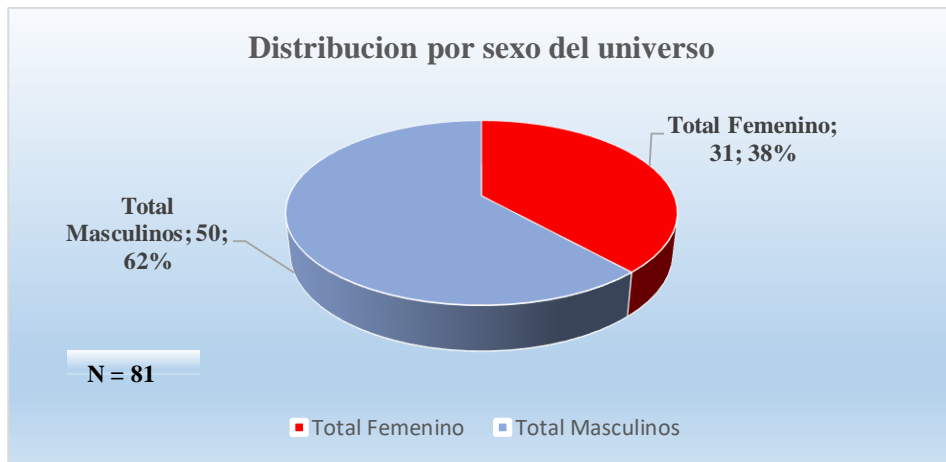
Ilustración 3: Representación gráfica de la producción del Dimero-D



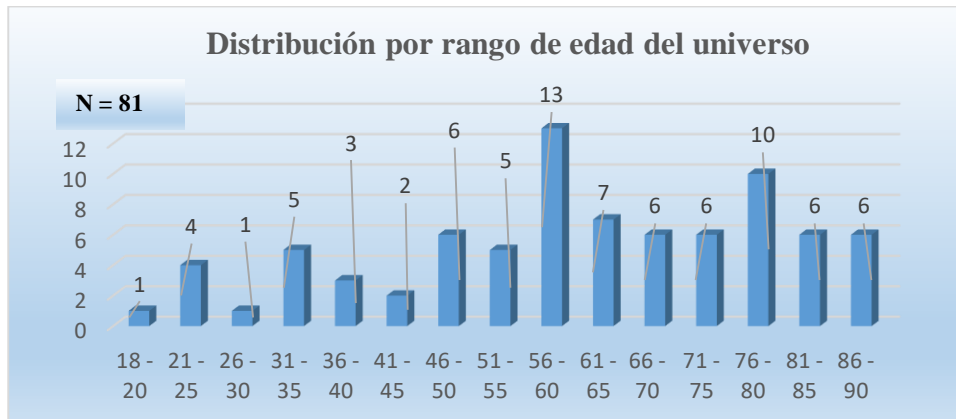
Fuente: Francisco Javier Diaz-Castrillon (2020)

Anexo 5 Distribución grafica del universo

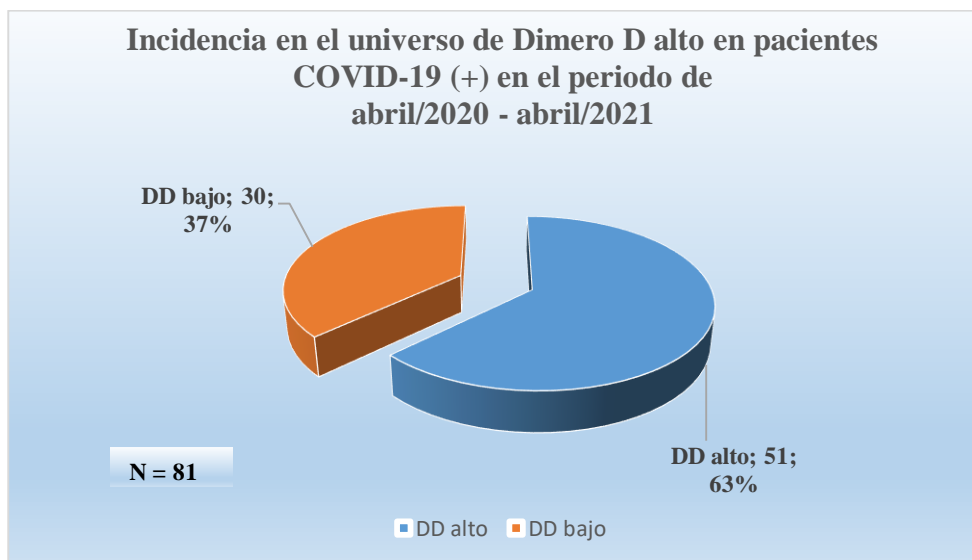
A continuación, hacemos una representación gráfica del universo.



Fuente: BBDD universo



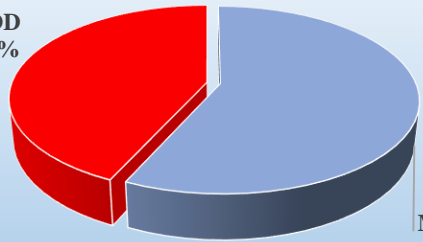
Fuente: BBDD universo



Fuente: BBDD universo

Distribución en el universo por sexo del Dímero D alto

Femenino DD alto; 22; 43%



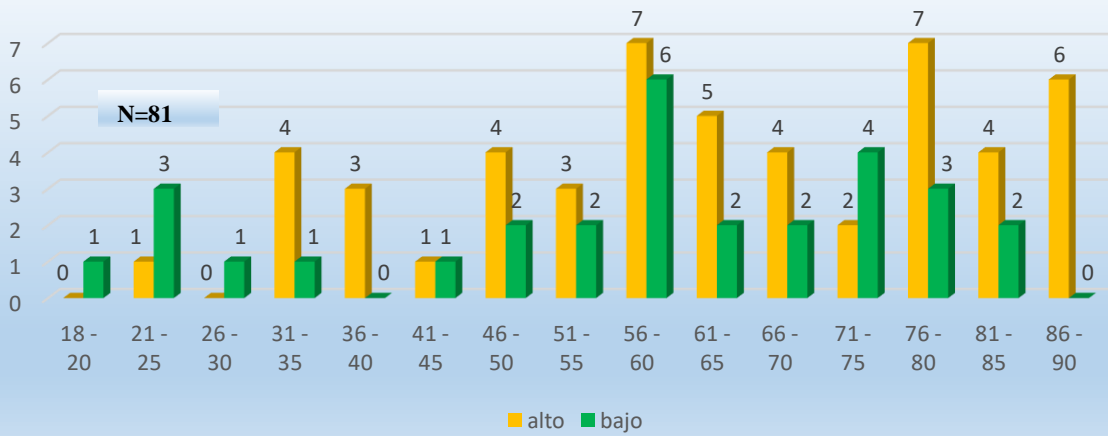
Masculino DD alto; 29; 57%

N = 51

■ Masculino DD alto ■ Femenino DD alto

Fuente: BBDD universo

Distribución del universo por rango de edad y resultado del Dímero D



Fuente: BBDD universo

Bibliografía

- Cecil, R. (1988). *Textbook of Medicine: Saunders*. pp. 1523, 1799. ISBN 0721618480. Philadelphia: Saunders. pp. 1523, 1799. ISBN 0721618480.
- Centers for Disease Control and Prevention. (2021, Noviembre). <https://www.cdc.gov>. Retrieved from <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/your-health/about-covid-19/basics-covid-19.html>
- Clínica Universidad de Navarra. (2023). <https://www.cun.es>. Retrieved from <https://www.cun.es/diccionario-medico/terminos/coronavirus>
- Doménech, F. (2020, Octubre 26). <https://www.bbvaopenmind.com>. Retrieved from <https://www.bbvaopenmind.com/ciencia/investigacion/origen-de-los-virus-enigma-ayudara-entender-evolucion/>
- Francisco Javier Díaz-Castrillón, Ana Isabel Toro-Montoya. (2020). <https://docs.bvsalud.org>. Retrieved from <https://docs.bvsalud.org/biblioref/2020/05/1096519/covid-19.pdf>
- García-Cervera, C., Giner-Galvañ, V., Wikman-Jorgensen, P. et al. (2021). Estimation of Admission D-dimer Cut-off Value to Predict Venous Thrombotic Events in Hospitalized COVID-19 Patients. *Analysis of the SEMI-COVID-19 Registry. J GEN INTERN MED* 36, 3478–3486, <https://doi.org/10.1007/s11606-021-07017-8>.
- González, R. M. (2020, Marzo 4). <https://genotipia.com/>. Retrieved from https://genotipia.com/virus_1/
- Hospital General de la Plaza de la Salud. (2023, Enero 27). <https://hgps.org.do/es>. Retrieved from <https://hgps.org.do/es/historia>
- Ido Weinberg, Carmen Fernández-Capitán, Manuel Quintana-Díaz, et al. (2021). Systematic testing for venous thromboembolism in hospitalized patients with COVID-19 and raised D-dimer levels. *Thrombosis Update, Volume 2, 100029, ISSN 2666-5727*, <https://doi.org/10.1016/j.tru.2020.100029>, <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2666572720300298>.
- Organización Mundial de la Salud. (2020, Noviembre 10). <https://www.who.int/es>. Retrieved from <https://www.who.int/es/emergencias/diseases/novel-coronavirus-2019/question-and-answers-hub/q-a-detail/coronavirus-disease-covid-19>
- Organización Panamericana de la Salud. (2023, Enero). <https://www.paho.org/es>. Retrieved from <https://www.paho.org/es/temas/coronavirus>
- Peralta, C. G. (2023, Enero). <http://microbiologia.net>. Retrieved from <https://microbiologia.net/virus/clasificacion-sistema-baltimore>
- Principios de Medicina Interna T.R. Harrison. (2009). *Principios de Medicina Interna T.R. Harrison*. Mexico D.F.: McGraw-Hill Interamericana.
- Rosa, C. (2020, Septiembre). <https://www.grupocaht.com>. Retrieved from Rosa, C. (Septiembre de 2020). <https://www.https://www.grupocaht.com/wp-content/uploads/2020/10/DD-y-COVID-19-DMT-Set-2020.pdf>
- Rosa, E. V.-d. (2020, Diciembre). *Dímero D como factor pronóstico de gravedad en pacientes COVID-19*. Retrieved from <http://www.scielo.org.pe>: http://www.scielo.org.pe/scielo.php?pid=S2227-47312020000400459&script=sci_arttext

Sepkowitz, K. A. (Junio de 2001). AIDS--the first 20 years. *N. Engl. J. Med.* 344 (23): 1764-72. PMID 11396444. doi:10.1056/NEJM200106073442306.

Statista Research Department. (2022, Agosto 10). <https://es.statista.com>. Retrieved from <https://es.statista.com/estadisticas/598705/distribucion-de-las-principales-causas-de-muerte-en-eeuu/>

Weiss, R. A. (Mayo de 1993). How does HIV cause AIDS? *Science (journal)* 260 (5112): 1273-9. PMID 8493571.