



Diferencia de niveles de dímero D ante la presencia de hipoxemia severa en pacientes con neumonía por SARS-CoV-2 ingresados a terapia intensiva

Difference in D-dimer levels in the presence of severe hypoxemia in patients with SARS-CoV-2 pneumonia admitted to therapy intensive

Diferença nos níveis de dímero D na presença de hipoxemia grave em pacientes com pneumonia por SARS-CoV-2 internados em terapia intensiva

Gabriela Lizzette Ojeda Salazar,* Edgar Bravo Santibáñez,* Aarón Humberto Ramírez Mora,* Lucía López Arriaga,* Humberto Carmona Cuevas*

RESUMEN

Introducción: El SARS-CoV-2 se desconocía hasta el brote en Wuhan, China en diciembre de 2019, las características ultraestructurales de este virus con predisposición a receptores expresados en los neumocitos tipo II (CD209L y ECA2) resultan en daño alveolar difuso y un tercio de los pacientes con SARS-CoV-2 cumplen criterios de SIRA con hipoxemia severa. Tras el curso severo de la enfermedad y alta mortalidad se reportó en estudios la asociación del dímero D (DD) con casos graves y atribuyéndose al estado protrombótico de la enfermedad, contribuyendo directamente en ventilación mecánica prolongada y muerte.

Objetivo principal: Determinar los diferentes niveles de dímero D ante la presencia de hipoxemia severa en pacientes con neumonía por SARS-CoV-2 ingresados en la terapia intensiva.

Material y métodos: Estudio transversal comparativo retrospectivo unicéntrico, se revisaron expedientes de pacientes mayores de 18 años que ingresaron a la Unidad de Cuidados Intensivos con diagnóstico de neumonía por SARS-CoV-2; se tomaron en cuenta los valores de DD al ingreso, al séptimo día y la relación PaO_2/FiO_2 de gasometrías arteriales. Definimos hipoxemia severa PaO_2/FiO_2 menor de 150 mmHg y tras prueba U de Mann-Whitney se evaluaron niveles de DD, curva de ROC y AUC para punto de cohorte de DD y la asociación con terapia de aporte de oxígeno y su desenlace con OR e IC95%.

Resultados: Se estudiaron expedientes de 82 pacientes, 81.7% presentó hipoxemia severa al ingreso, y 74.4% al séptimo día; se reportó una mediana de DD de 1,410 ng/mL con hipoxemia severa y al séptimo día 2,238 ng/mL ($p = 0.001$). Curva ROC encontró DD 1,500 ng/mL como punto de cohorte asociado a hipoxemia severa (AUC: 0.808, IC al 95% 0.706-0.910). En escalas pronósticas reportó mayor puntuación, APACHE II (24 pts, $p = 0.036$), SOFA (12 pts, $p = 0.012$), y SAPS II (67 pts, $p \leq 0.0001$); así como en defunciones (81.6%, $p \leq 0.0001$, OR 16.50 IC al 95% 5.472-49.80).

Conclusión: Dímero D mayor y/o igual a 1,500 ng/mL se asocia con hipoxemia severa y con mayor mortalidad al séptimo día de estancia en UCI, indicándonos que el DD es un potencial marcador temprano y útil para guiar la terapéutica y evaluar el pronóstico del paciente.

Palabras clave: DD (Dímero D), SARS-CoV-2 (síndrome respiratorio agudo severo asociado al coronavirus), SIRA (síndrome de insuficiencia respiratoria aguda).

ABSTRACT

Introduction: SARS-CoV-2 was unknown until the outbreak in Wuhan, China in December 2019, the ultra-structural characteristics of this virus with predisposition to receptors expressed in type II pneumocytes (CD209L and ECA2), results in diffuse alveolar damage and a third of the patients with SARS-CoV-2 meet criteria for SIRA with severe hypoxemia. After the severe course of the disease and high mortality, the association of DD with severe cases was reported in studies and attributed to the prothrombotic state of the disease, directly contributing to prolonged mechanical ventilation and death.

* Hospital General León, León, Guanajuato.

Recibido: 29/09/2021. Aceptado: 08/02/2022.

Citar como: Ojeda SGL, Bravo SE, Ramírez MAH, López AL, Carmona CH. Diferencia de niveles de dímero D ante la presencia de hipoxemia severa en pacientes con neumonía por SARS-CoV-2 ingresados a terapia intensiva. Med Crit. 2022;36(3):161-167. <https://dx.doi.org/10.35366/105382>

Main objective: To determine the different levels of DD in the presence of severe hypoxemia in patients with SARS-CoV-2 pneumonia admitted to intensive care.

Material and methods: Cross-sectional retrospective single-center study, records of patients older than 18 years who were admitted to the intensive care unit with a diagnosis of SARS-CoV-2 pneumonia were reviewed; DD values on admission, on the seventh day and the PaO_2/FiO_2 ratio of arterial blood gases were considered. We defined severe hypoxemia PaO_2/FiO_2 less than 150 mmHg and after the Mann-Whitney U test, DD levels, ROC curve and AUC were evaluated for the DD cohort point and the association with oxygen supply therapy and its outcome with OR and HF 95%.

Results: Records of 82 patients were studied, 81.7% presented severe hypoxemia on admission, and 74.4% on the seventh day; A median DD of 1,410 ng/mL was reported with severe hypoxemia and 2,238 ng/mL on the seventh day ($p = 0.001$). ROC curve found DD 1,500 ng/mL as a cohort point associated with severe hypoxemia (AUC: 0.808, 95% CI 0.706-0.910). On prognostic scales I report a higher score, APACHE II (24 pts, $p = 0.036$), SOFA (12 pts, $p = 0.012$), and SAPS II (67 pts, $p \leq 0.0001$); as well as in deaths (81.6%, $p \leq 0.0001$, OR 16.50 95% CI 5.472-49.80).

Conclusion: DD greater than and/or equal to 1,500 ng/mL is associated with severe hypoxemia and higher mortality on the seventh day of stay in the ICU, indicating that DD is a potential early and useful marker to guide the therapy and evaluate the prognosis of the patient.

Keywords: DD (D-dimer), SARS-CoV-2 (severe acute respiratory syndrome associated with coronavirus), SIRA (acute respiratory distress syndrome).

RESUMO

Introdução: O SARS-CoV-2 era desconhecido até o surto em Wuhan, China, em dezembro de 2019, as características ultraestruturais desse vírus com predisposição a receptores expressos em pneumócitos tipo II (CD209L e ACE2), resultando em dano alveolar difuso e um terço dos pacientes com SARS-Cov-2 atendem aos critérios para SDRA com hipoxemia grave. Após o curso grave da doença e alta mortalidade, estudos relataram a associação do D-Di com casos graves e atribuindo-se ao estado pró-trombótico da doença, contribuindo diretamente para ventilação mecânica prolongada e óbito.

Objetivo principal: Determinar os diferentes níveis de dímero-D na presença de hipoxemia grave em pacientes com pneumonia por SARS-CoV-2 internados em terapia intensiva.

Material e métodos: Estudo transversal comparativo retrospectivo unicêntrico, foram revisados prontuários de pacientes maiores de 18 anos admitidos na unidade de terapia intensiva com diagnóstico de pneumonia por SARS-CoV-2; foram considerados os valores de D-Di na admissão, no sétimo dia e a relação PaO_2/FiO_2 da gasometria arterial. Definimos hipoxemia grave PaO_2/FiO_2 menor que 150 mmHg e após o teste U de Mann-Whitney, os níveis de D-Di, curva ROC e AUC foram avaliados para o ponto de coorte D-Di e a associação com oxigenoterapia e seu desfecho com OR e IC 95%.

Resultados: Foram estudados prontuários de 82 pacientes, 81.7% com hipoxemia grave na admissão e 74.4% no sétimo dia; relatou-se um D-Di médio de 1,410 ng/mL com hipoxemia grave e 2,238 ng/mL no sétimo dia ($p = 0.001$). A curva ROC encontrou D-Di 1,500 ng/mL como um ponto de coorte associado à hipoxemia grave (AUC: 0.808, IC 95% 0.706-0.910). Em escalas de prognóstico, APACHE II (24 pontos, $p = 0.036$), SOFA (12 pts, $p = 0.012$) e SAPS II (67 pts, $p \leq 0.0001$); bem como em óbitos (81.6%, $p \leq 0.0001$, OR 16.50, IC 95% 5.472-49.80).

Conclusão: O D-Di maior e/ou igual a 1,500 ng/ml está associada à hipoxemia grave e maior mortalidade no sétimo dia de internação na UTI, indicando que o D-Di é um potencial marcador precoce e útil para orientar a terapia e avaliar o prognóstico do paciente.

Palavras-chave: DD (Dímero-D), SARS-CoV-2 (síndrome respiratória aguda grave associada ao coronavírus), SIRA (síndrome de insuficiência respiratória aguda).

INTRODUCCIÓN

La reciente pandemia causada por un virus de la familia coronavirus, caracterizado por causar enfermedades en animales y humanos que ocasionan infecciones respiratorias desde el resfriado común hasta el síndrome respiratorio de Oriente Medio (MERS) y el síndrome respiratorio agudo severo (SARS).¹

El SARS-CoV se caracteriza por manifestaciones clínicas graves del tracto respiratorio inferior, que resulta en daño alveolar difuso, transmitido por secreciones respiratorias y del contacto directo de persona a persona. Tras la exposición del huésped al virus, este se une a las células que expresan los receptores del virus, la inmunohistoquímica mostró que el receptor CD209L se expresa en el pulmón humano en células alveolares tipo II y en mayor cantidad se expresa el receptor ACE2 (enzima convertidora de angiotensina) siendo ambos objetivos potenciales para el SARS-CoV.^{2,3}

Se presenta un nuevo brote por SARS-CoV el 31 de diciembre de 2019 en Wuhan, provincia de Hubei en China,⁴ el segundo por coronavirus, denominándose SARS-CoV-2; declarándose emergencia de salud pública por la OMS el 30 de enero de 2020.⁵ El primer caso confirmado en América el 21 de enero en la comunidad de Washington en América del norte, el 26 de febrero en Brasil,⁶ el 28 de febrero en México y el 15 de marzo del mismo año confirmados dos casos en León, Guanajuato.⁷

Esta enfermedad inicia con un cuadro infeccioso viral en vías respiratorias superiores, progresa y se disemina al tracto respiratorio inferior condicionando neumonía, considerándose adquirida en la comunidad, la respuesta al huésped es magnificada y llegando a manejarse en Unidades de Cuidados Intensivos.⁸

El Instituto Nacional de Salud la definió como neumonía grave por COVID-19 a los pacientes con infección por SARS-CoV-2 confirmada por la prueba PCR con $SpO_2 < 94\%$ en aire ambiente a nivel del mar, una relación entre la presión parcial arterial de oxígeno y la fracción de oxígeno inspirado (PaO_2/FiO_2) < 300 mmHg, frecuencia respiratoria > 30 respiraciones/min o infiltrados pulmonares $> 50\%$.⁹

Dado que la entrada del SARS-CoV-2 es principalmente a través del tracto respiratorio, la afectación del tracto respiratorio superior e inferior es la manifestación más común¹⁰ y aproximadamente un tercio de los pacientes hospitalizados con infección por SARS-CoV-2 cumplen los criterios para el síndrome de dificultad respiratoria aguda,¹¹ definido en 1994 por la Conferencia de Consenso Europeo-Estadounidense (AECC), mientras que la definición de Berlín fue desarrollada por un panel de expertos reunidos en 2011 (una iniciativa de la Sociedad Europea de Medicina de Cuidados Intensivos respaldada por la Sociedad Americana del Tórax y

la Sociedad de Medicina de Cuidados Críticos), la cual consta de tres categorías mutuamente excluyentes de SDRA basadas en el grado de hipoxemia: leve con $PaO_2/FiO_2 \leq 300$ hasta 200 mmHg, grado moderada con $PaO_2/FiO_2 \leq 200$ hasta 100 mmHg y severa con $PaO_2/FiO_2 \leq 100$ mmHg.¹²

Tras este brote de SARS-CoV-2 en Wuhan, China, se mostraron múltiples resultados de estudios donde se estimó que los factores de riesgo para predecir el curso grave de la enfermedad no eran sólidos; además el curso clínico y virológico de la enfermedad no se encontraban totalmente descritos.

En un estudio de cohorte retrospectivo en dos hospitales en Wuhan china realizado desde 29 de diciembre de 2019 al 1º de febrero de 2020, se reportó que edad avanzada, puntuación SOFA alta y dímero D $> 1 \mu\text{g/mL}$ al ingreso se asociaron como factores de riesgo para mortalidad; donde 90% de los pacientes con neumonía presentaban coagulación marcada por un aumento importante de dímero D y asociado a mortalidad en 28 días. Se encontró que los valores del dímero D eran nueve veces más altos en los pacientes que murieron, con una mediana 5.2 mg/L, y en los pacientes que sobrevivieron reportaron valores entre 0.3-1 mg con una mediana 0.6 mg/L, $p < 0.001$.¹³

En SARS-CoV-2 los parámetros de coagulación alterados y valores altos en dímero D se vieron asociados con casos graves de neumonía por coronavirus. En el estudio realizado del 7 al 19 de marzo de 2020, los pacientes ingresados por síndrome de dificultad respiratoria debido a COVID-19 en la Unidad de Cuidados Intensivos del Hospital Universitario de Padua, con un total de 30 pacientes, los valores de dímero D y fibrinógeno eran significativamente más elevados en ingresados con COVID-19 graves.

Se llegó a la conclusión de que la enfermedad por SARS-CoV-2 promueve la formación y el depósito de fibrina en los espacios alveolares e intersticiales, generando trombosis de la microcirculación y contribuye directamente en el empeoramiento de la insuficiencia respiratoria, provocando uso de ventilación mecánica prolongada, asociándolo a un mal pronóstico y muerte.¹⁴

En un Hospital Universitario de Wuhan, China del 1º de enero al 03 de febrero se realizó un estudio descriptivo incluyendo 183 pacientes, de los cuales no sobrevivieron 21, y en ellos se reportó dímero D con elevación hasta 5.27 u/dL con una media 2.12 u/dL; es decir, el dímero D se elevó hasta 3.5 veces en pacientes más graves y en los casos con enfermedad menos grave se reportó dímero D entre 0.35-1.29 mg/L con una mediana de 0.61 mg/L y una $p < 0.001$.¹⁵

En uno de los estudios realizados en el Hospital de Huang, Wuhan, se informó que en 41 pacientes hospitalizados con COVID-19 los valores de dímero D eran casi

cinco veces más altos en aquéllos con enfermedad grave con una mediana de 2.4 mg/L y en casos no graves se presentaron valores de dímero D desde 0.3-0.8 mg/L.¹⁶

En un estudio retrospectivo que incluyó 138 pacientes hospitalizados por COVID-19 se encontró que los valores reportados en casos más graves presentaron valores de dímero D elevados hasta 2.5 veces más, con medias de 4.14 mg/L, en contraste con los pacientes menos graves, en quienes los valores de dímero D se mantuvieron entre 1.01-2.85 mg/L con una mediana de 1.66 mg/L y una $p < 0.001$.¹⁷

Se informó en otro estudio, donde se extrajeron datos de 1,099 pacientes con infección por COVID-19 confirmada por laboratorio de 552 hospitales ubicados en 30 territorios chinos, el riesgo de tener valores de dímero D por encima del punto de corte (≥ 0.5 mg/L) fue más frecuente en pacientes con enfermedad grave en 59.6%, y en los que no tenían enfermedad grave apenas se elevó por encima de punto de corte en 43.2% $p = 0.002$.¹⁸

MATERIAL Y MÉTODOS

El siguiente es un estudio transversal comparativo retrospectivo; el universo estuvo conformado por los pacientes mayores de 18 años ambos sexos que ingresaron a la Terapia Intensiva Adultos del Hospital General León en León, Guanajuato, México, que cumplían con el diagnóstico de neumonía secundaria SARS-CoV-2. Este estudio fue evaluado ante un comité de ética en investigación y aprobado (Folio: PIHGL-CEIS-019-2021), el cual sigue los lineamientos de la declaración de STROBE.

El muestreo fue no probabilístico por casos consecutivos, definimos tamaño de muestra de acuerdo al cálculo con datos de estudio de Muhammad Sohaib y colaboradores, en donde establecieron que en los pacientes sin hipoxemia se reportó una media de dímero D 1.49 $\mu\text{g/mL}$ con DE de 2.13 y en los pacientes con hipoxemia una media de dímero D de 3.45 $\mu\text{g/mL}$ con DE de 2.76 para poner a prueba hipótesis de una cola, con un poder estadístico de 9% (beta de 10%), y nivel de confianza de 95% (alfa de 0.05%), se hace fórmula de dos medias con una población de 46 pacientes, se suman 10% de posibles pérdidas dando de total por grupo de 50 pacientes, y un total de 100 casos para todo el estudio.

Los criterios de inclusión que se tomaron en cuenta fueron expedientes de pacientes mayores de 18 años que presentaran diagnóstico de neumonía por SARS-CoV-2 con PCR positiva, que contaran con determinaciones de dímero D al ingreso a terapia intensiva y al día siete de estancia, así como que requirieran aporte de oxígeno con sistemas de alto flujo o ventilación mecánica invasiva. Se excluyeron todos los expedientes de casos que contaran con aumento de dímero D por otras

causas como hepatopatía, nefropatía, embarazo y/o puerperio, traumatismos, postquirúrgicos y neoplasias; así como todos los expedientes de aquéllos que cursaran con SDRA de origen no pulmonar, que ingresaran a terapia intensiva por otras patologías a tratar y que no cumplieran con una estancia mínima de siete días.

Análisis estadístico

Para la estadística inferencial en la prueba de hipótesis se realizará prueba t de Student o prueba U de Mann-Whitney (de acuerdo a pruebas de normalidad), para poder evaluar la diferencia en los niveles séricos de dímero D en la presencia o no de hipoxemia severa (pacientes con $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ menor de 150 mmHg como definición de hipoxemia severa) tanto el grupo del día cero como en el día siete.

Se dicotomizará el grado de hipoxemia en severo y no severo de acuerdo al punto de corte de 150 mmHg en la relación $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ y se realizará curva ROC para ver el mejor punto discriminatorio de los niveles séricos de dímero D para la predicción de hipoxemia severa.

De acuerdo con el punto de cohorte con la mejor AUC, se dicotomizarán los niveles de dímero D, y se evaluará el grado de asociación entre nivel de dímero D con presencia o ausencia de hipoxemia severa, y con presencia o ausencia de ventilación mecánica, presentando con OR e IC al 95%. Se realizará un análisis multivariado por prueba de regresión logística para valorar cuál de las variables se asocia con el desenlace. Toda $p \geq 0.05$ se tomará como estadísticamente significativa.

RESULTADOS

Se captaron un total de 137 pacientes ingresados en la Terapia Intensiva del Hospital General León en un periodo de abril de 2020 a febrero de 2021 con diagnóstico de neumonía por SARS-CoV-2. Tras la búsqueda de expedientes en un periodo de junio a julio 2021, se excluyeron 13 expedientes por no contar con criterios de inclusión y posteriormente se eliminaron 42 expedientes por no encontrarse en disponibilidad, dando un total de muestra de 82 pacientes; no se pudo completar la muestra ya que no había más casos para seleccionar de forma retrospectiva, siendo 82% de la muestra total calculada.

De la población en general, 74.4% (61 pacientes) fue del género masculino, la media (\pm DE) de edad fue de 53 años (± 12.5 años), al ingreso a la unidad se tuvo una mediana (RIQ) en la escala de APACHE II de 22 puntos (16.5-26 puntos), escala de SOFA 11 puntos (8-14.8 puntos), y en SAPS II de 61.5 puntos (50.2-69 puntos), se presentó una mediana en los niveles de dímero D al ingreso de 1,349 ng/mL (840-3,256 ng/mL), y al séptimo día fue de 2,134.4 ng/mL (833.7-3,758 ng/mL), 81.7% de los pacientes presentó hipoxemia severa

al ingreso, y 74.4% hipoxemia severa al séptimo día; 66% presentó lesión renal aguda durante su estancia, se tuvo una mortalidad de 57.3% en los pacientes con neumonía por SARS-CoV-2 (*Tabla 1*).

Tabla 1: Datos basales de la población estudiada. N = 82.

Género n (%)	
Masculino	61 (74.4)
Femenino	21 (25.6)
Edad años* [‡]	53 ± 12.5
Peso (kg) ^{§,¶}	85 (75-100)
Talla (m)* [‡]	1.7 (1.62)
IMC (kg/m ²)* [‡]	30.08 (25.9)
Comorbilidades n (%)	
Ninguna	24 (29.2)
Diabetes mellitus 2	39 (47.5)
HAS	37 (45.12)
Cardiopatía	2 (2.43)
Reumatológico	1 (1.21)
Escalas pronósticas ^{§,¶}	
Apache II	22 (16.5-26)
SOFA	11 (8-14.8)
SAPS II	61.5 (50.2-69)
Biomarcadores (ng/mL) ^{§,¶}	
Dímero D ingreso	1,349 (840-3,256)
Dímero D séptimo día	2,134.5 (833.7-3,758)
Ferritina ingreso	937.5 (518.2-1,000)
Ferritina séptimo día	870 (441.5-1,100)
Condiciones	
Hipoxemia severa ingreso n (%)	67 (81.7)
Hipoxemia séptimo día n (%)	61 (74.4)
LRA n (%)	54 (66)
Días UC ^{§,¶}	14 (9-18)
Desenlace n (%)	
Defunción	47 (57.3)
Egreso	35 (42.7)

Se describe como *media ± desviación estándar, §mediana (¶rangos intercuartiles). IMC = índice de masa corporal, HAS = hipertensión arterial sistémica, APACHE II = *Acute Physiology and Chronic Health Evaluation*, SOFA = *Sequential Organ Failure Assessment*, SAPS II = *Simplified Acute Physiology Score*, LRA = lesión renal aguda, UCI = Unidad de Cuidados Intensivos.

Como objetivo principal en los pacientes con hipoxemia severa al ingreso (PaO₂/FiO₂ menor de 150 mmHg) se tuvo una mediana de dímero D de 1,410 ng/mL y en los pacientes sin hipoxemia severa de 994 ng/mL (p = 0.288), en el séptimo día los casos con hipoxemia severa tuvieron una mediana de dímero D de 2,238 ng/mL y los pacientes sin hipoxemia severa una mediana de 824 ng/mL (p = 0.001) (*Tabla 2*).

Se realizó curva ROC encontrando 1,500 ng/mL como el mejor punto de cohorte del dímero D para la presencia de hipoxemia severa (AUC: 0.808, IC al 95% 0.706-0.910).

En el grupo de pacientes con dímero D mayor de 1,500 ng/mL 85.7% al ingreso presentaron hipoxemia severa contra 75.8% con dímero D menor de 1,500 (p = 0.253), en el séptimo día de estancia en la unidad en el grupo de dímero mayor de 1,500 ng/mL 89.8% tuvo hipoxemia severa, en comparación en 51.5% de los pacientes con dímero D menor de 1,500 ng/mL (p ≤ 0.0001) un análisis bivariado con OR 8.28 (IC al 95% 2.63-26.148) (*Tabla 3*).

Dado que en el séptimo día la diferencia de medianas en el dímero D y la asociación de hipoxemia severa con dímero D mayor de 1,500 ng/mL es significativa, realizamos una regresión lineal para ver la relación entre los niveles de la relación PaO₂/FiO₂ y los niveles de dímero D en el séptimo día con un coeficiente de -0.013 (p ≤ 0.0001, IC al 95% de -0.92 a -0.024) y con una R² de 0.395 para el dímero D como variable predictora (*Figura 1*).

Se tuvo un mayor porcentaje de fallecimientos en los pacientes con dímero D mayor de 1,500 ng/mL (81.6 vs 21.2%, p ≤ 0.0001, análisis bivariado OR 16.50 IC al 95% 5.472-49.80) (*Tabla 3*).

Como hallazgo interesante en los resultados entre los pacientes con hipoxemia severa al ingreso, la me-

Tabla 2: Evaluación de la asociación entre las variables dependientes con la presencia de hipoxemia severa en el ingreso y al séptimo día. Análisis multivariable por prueba de regresión logística.

	PaO ₂ /FiO ₂ < 150 (ingreso)	p	OR (IC al 95%)	PaO ₂ /FiO ₂ < 150 (séptimo día)	p	OR (IC al 95%)
Diabetes mellitus tipo 2	33 (49.3)	0.517	—	30 (49.2)	0.617	—
HAS	28 (41.8)	0.200	—	26 (42.6)	0.438	—
APACHE II	23 (19-27)	0.028	0.928 (0.815-1.057)	23 (19-26.5)	0.154	1.06 (0.915-1.248)
SOFA	12 (8.5-15)	0.009	0.826 (0.655-1.04)	12 (8.75-15)	0.009	0.96 (0.754-1.227)
SAPS II	63 (51-69.5)	0.029	1.032 (0.964-1.10)	62 (52-70)	0.007	0.95 (0.882-1.043)
Dímero ingreso	1,410 (921-3,191)	0.288	—	—	—	—
Dímero D al séptimo día	—	—	—	2,866 (1,151-4,718)	≤ 0.0001	—
Dímero D > 1,500 ingreso	42 (85.7)	0.253	1.74 (0.19-2.88)	—	—	—
Dímero D > 1,500 séptimo día	—	—	—	44 (89.7)	≤ 0.0001	5.42 (1.519-19.37)
Ferritina ingreso	998 (520-1000)	0.597	—	—	—	—
Ferritina séptimo día	—	—	—	969 (508-1,100)	0.004	—
Ferritina > 800 ingreso	40 (59.7)	0.005	6.81 (1.36-33.97)	—	—	—
Ferritina > 800 séptimo día	—	—	—	39 (63.9)	≤ 0.0001	4.66 (1.25-17.30)

OR = Odds ratio, IC al 95% = intervalo de confianza al 95%, HAS = hipertensión arterial sistémica, APACHE II = *Acute Physiology and Chronic Health Evaluation*, SOFA = *Sequential Organ Failure Assessment*, SAPS II = *Simplified Acute Physiology Score*.

Tabla 3: Comparación de la población entre los grupos: dímero D mayor de 1,500 ng/mL y dímero D menor de 1,500 ng/mL. N = 82.

	Dímero D > 1,500 (N = 49)	Dímero D < 1,500 (N = 33)	p
Género, n (%)			0.067*
Masculino	40 (81.6)	21 (64.3)	
Femenino	9 (18.4)	12 (36.4)	
Edad (años)	54 ± 11.8	51 ± 10.4	0.405‡
Peso (kg)	80 (72-100)	89 (76-103)	0.231§
Talla (metros)	1.66 ± 0.098	1.7 ± 0.10	0.590‡
IMC (kg/m ²)	31 ± 6.44	30.9 ± 6.27	0.250‡
DM2, n (%)	22 (44.9)	17 (51.5)	0.445*
HAS, n (%)	19 (38.8)	18 (54.5)	0.191*
APACHE II	24 (20-27)	19 (11.5-26)	0.036 §
SOFA	12 (9-15)	9 (7-13)	0.012 §
SAPS II	67 (53-71)	55 (33-63)	≤ 0.0001 §
Hipoxemia severa ingreso, n (%)	42 (85.7)	25 (75.8)	0.253*
Hipoxemia severa séptimo día, n (%)	44 (89.8)	17 (51.5)	≤ 0.0001 *
Relación PaO ₂ /FiO ₂	85 (69-115)	104 (67-146)	0.003 §
PaO ₂ , mmHg	73 (65-80)	80 (67-88)	0.058§
PaCO ₂ , mmHg	43 (35-53)	46 (39-52)	0.629§
LRA, n(%)	35 (71.4)	19 (57.6)	0.195*
Ventilación mecánica, n (%)	47 (96)	31 (94)	0.297*
Días UCI	13 (9-17)	14 (8-24)	0.534§
Desenlace, n (%)			≤ 0.0001 *
Defunción	40 (81.6)	7 (21.2)	
Egreso	9 (18.3)	26 (78.8)	

Se describe como media ± desviación estándar, mediana (rangos inter cuartiles). IMC = índice de masa corporal, DM2 = diabetes mellitus 2, HAS = hipertensión arterial sistémica, LRA = lesión renal aguda, APACHE II = *Acute Physiology and Chronic Health Evaluation*, SOFA = *Sequential Organ Failure Assessment*, SAPS II = *Simplified Acute Physiology Score*, * = χ^2 , ‡ = t de Student, § = Prueba U de Mann-Whitney.

diana de ferritina fue de 998 y la mediana de ferritina en los pacientes sin hipoxemia severa fue de 775 ($p = 0.597$), y en el séptimo día la mediana de ferritina en los pacientes con hipoxemia severa fue de 969 contra los 370 en los pacientes sin hipoxemia severa ($p = 0.033$), se realiza curva ROC encontrando que 800 es el mejor punto de corte para discriminar la presencia de hipoxemia severa, en el día del ingreso 59.7% de los pacientes con ferritina mayor de 800 se asociaba con hipoxemia severa ($p = 0.009$ análisis bivariado OR 5.92, IC al 95% 1.52-22.88), y 63.9% de los pacientes con ferritina mayor de 800 presentó hipoxemia severa en el séptimo día ($p = 0.001$, análisis bivariado OR 7.53, IC al 95% 2.25-25.17 (Figura 2).

Para observar la asociación entre diferentes variables predictoras con la presencia de hipoxemia severa, se realiza una regresión logística multivariable, encontrando que en el día del ingreso la ferritina mayor de 800 (OR 6.81, IC al 95% 1.36-33.97) fue la variable que se asocia de forma independiente con la presencia de hipoxemia severa; sin embargo, en el séptimo día de

estancia en la unidad, el dímero D mayor de 1,500 ng/mL se asoció de forma independiente con la presencia de hipoxemia severa (OR 5.42, IC al 95% 1.519 – 19.37) siendo superior a la ferritina mayor de 800 (OR 4.66, IC al 95% 1.25-17.30) (Tabla 2).

DISCUSIÓN

El inicio de esta enfermedad en diciembre de 2019 y tras la rápida propagación y evolución del proceso infeccioso hacia la gravedad con alta mortalidad reportada, condicionó la movilización del sector salud para diseñar estrategias preventivas y para disminuir la propagación de la misma, así como estrategias de tratamiento ante el comportamiento desconocido de esta entidad; este hecho motivó a generar múltiples

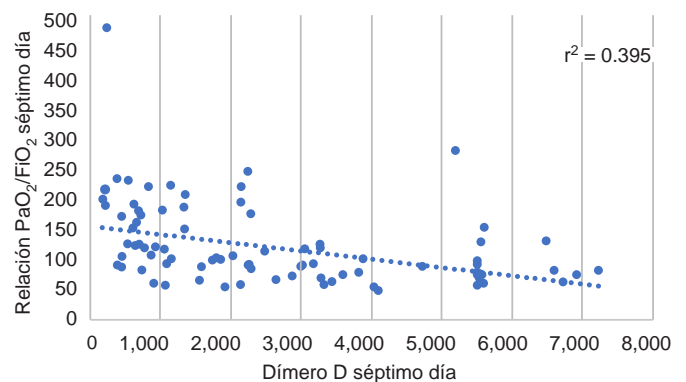


Figura 1: Gráfica de dispersión para valorar la relación PaO₂/ FiO₂ y los niveles de dímero D. Se observa una tendencia, con el aumento de los niveles de dímero D se presenta una disminución de los niveles de la relación PaO₂/ FiO₂.

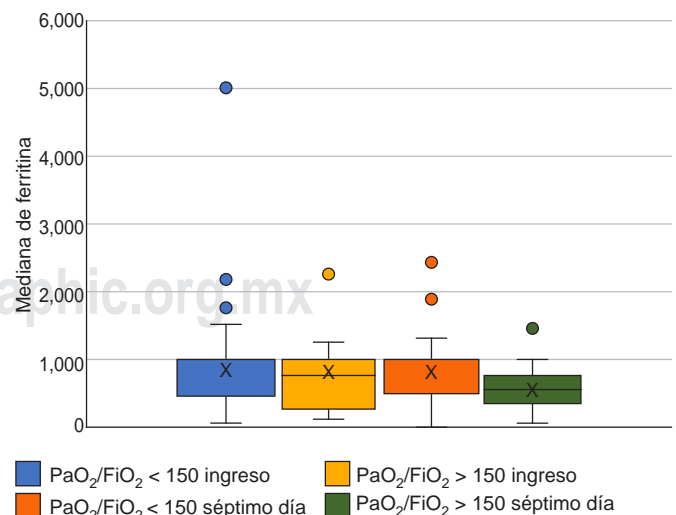


Figura 2: Diferencias de las medianas de los niveles de ferritina entre los pacientes con hipoxemia severa al ingreso y pacientes con hipoxemia al séptimo día.

estudios en los cuales se describen las características de los pacientes que la presentaban, evolución, factores de riesgo, así como anomalías bioquímicas y otros que nos permitirán predecir estados de gravedad temprana.

La característica de hipoxemia se clasifica basándose en la presión $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ menor de 150 mmHg mostrada en gasometría arterial, definiendo este valor como hipoxemia severa; al ingreso 81.7% de los pacientes presentó hipoxemia severa y 74.4% al séptimo día de ingreso. En un análisis retrospectivo,¹⁹ tomaron como punto de corte hipoxia con SatO_2 igual o menor de 90% sin oxígeno suplementario; 68.6% de los pacientes presentó SatO_2 menor de 90% tras proporcionar diferentes estrategias de aporte de oxígeno, asociándose de manera independiente con mortalidad ($p < 0.001$).

Los resultados de otros estudios coinciden en sus resultados sobre alteración en marcadores bioquímicos de la coagulación y directamente con productos de degradación de la fibrina como el dímero D.¹⁴ En este estudio de diseño transversal comparativo retrospectivo, de manera inicial observamos los diferentes valores de dímero D reportados en los pacientes, así como los niveles de hipoxemia basándonos en la relación $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$. El aumento variable del dímero D hasta en 43% de los casos positivos por SARS-CoV-2²⁰ y en 59.6% de su población estudiada que mostró enfermedad grave encontró dímero D por encima de su punto de corte (> 0.5 mg/dL).¹⁸

El resultado obtenido en este estudio reporta una media de dímero D 1,349 ng/mL al ingreso y 2,134.5 ng/mL al séptimo día.

Mediante una curva de ROC (AUC: 0.808, IC al 95% 0.706-0.910) se determinó como mejor punto de cohorte valores de dímero D iguales o mayores de 1,500 ng/mL ante la presencia de hipoxemia severa. Del total de la muestra, 59.7% reportó un dímero D por encima de este punto de corte.

Los datos mostrados en la revisión sobre las características y las alteraciones que mostraron los pacientes con COVID mostraron la relevancia y la evolución desfavorables de los mismos al presentar elevación del dímero D por encima del punto de cohorte de cada unidad hospitalaria estudiada.²¹

En cuanto a lo reportado en este estudio, encontramos que en el grupo de pacientes con dímero D mayor de 1,500 ng/mL se encontró relación estadísticamente significativa pronóstica reportando mayor puntuación en escalas APACHE II, SOFA y SAPS II. Se reporta en un análisis retrospectivo que valores por arriba de 1 $\mu\text{g}/\text{mL}$ (OR 20.04) al ingreso, así como puntuaciones elevadas en SOFA (OR 6.14) se asociaron con una mayor probabilidad de muerte ($p \leq 0.0001$).¹³

De igual manera, en el trabajo retrospectivo con muestra de 183 pacientes identificaron al dímero D como la mayor alteración en los parámetros asociados

a la coagulación y se vio relacionado directamente con mortalidad en casos con neumonía por COVID,¹⁷ así como en otra revisión,¹⁵ se encontró que los niveles de dímero D fueron mayores en pacientes no supervivientes que en los que sobrevivieron.

En el resultado de este estudio observamos la congruencia con la literatura descrita, encontrando que la medición de dímero D donde los resultados iguales y mayores de 1,500 ng/mL se asociaron con la evolución clínica y pronóstica de los pacientes con neumonía por SARS-CoV-2, reportando hipoxemia severa al séptimo día (89.8%, OR 5.42) y defunción 81.6% de los pacientes con un OR 16.5 y $p \leq 0.0001$.

Como hallazgo dentro de los resultados, se reportó una media de ferritina al ingreso de 937.5 ng/mL y al séptimo día de 870 ng/mL y tras una regresión logística multivariable se encontró que una ferritina mayor de 800 ng/mL (OR 6.81) al ingreso se asoció de manera independiente con hipoxemia severa. En una muestra de 452 pacientes, se obtuvo una media de ferritina de 800.4 $\mu\text{g}/\text{L}$ en los casos más severos,²² coincidiendo con otros, donde se reporta una media de 907.4 y 827 $\mu\text{g}/\text{L}$ respectivamente con una $p \leq 0.001$.^{23,24}

El mejor punto de corte tras una curva de ROC fue 800 ng/mL, tras un análisis univariado 59.7% de los casos al ingreso se asoció con hipoxemia severa ($p = 0.009$, OR 5.92) y al séptimo día 63.9% ($p = 0.0001$, OR 7.53).

Como limitaciones en esta investigación podemos puntualizar las siguientes: en primer lugar, la interpretación de los hallazgos podría ser limitada, ya que a ciencia cierta aún no se conoce completamente la fisiopatología y todos los factores que podrían intervenir en la evolución y pronóstico de esta nueva patología. En segundo lugar, el tamaño de muestra es pequeño con respecto a otras publicaciones reportadas. En tercer lugar, no se pudo llegar al 100% de la muestra inicialmente mencionada secundario al gran número de pacientes que tuvieron que ser excluidos al cumplir con criterios y al no tener posteriormente disponibilidad a los expedientes. En cuarto lugar, puede contar con un gran sesgo de selección debido a que es una investigación retrospectiva y se realizó en un solo centro.

Dentro de las fortalezas que se reflejan en esta investigación encontramos lo siguiente: 1) es el primer estudio en el cual se asocian los cambios en los valores de dímero D con hipoxemia severa; 2) el hecho de obtener un punto de corte de dímero D (igual y/o mayor de 1,500 ng/mL) asociado a hipoxemia severa ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ igual y/o menor de 150), nos brinda una ventana pronóstica inicial; 3) nos indica que un paciente con dímero D mayor de 1,500 ng/mL al séptimo día de estancia en Unidad de Cuidados Intensivos está asociada con una mortalidad de hasta 81.6%, y dado que es un estudio

altamente reproducible y en múltiples centros, nos brindaría un mayor panorama pronóstico del curso de la enfermedad en nuestra población.

CONCLUSIÓN

En los pacientes con hipoxemia severa por neumonía secundaria SARS-CoV-2 son mayores los niveles de dímero D en el séptimo día de estancia en la terapia intensiva del Hospital General de León. Además, un nivel de dímero D mayor de 1,500 ng/mL se asocia de forma independiente con hipoxemia severa en el séptimo día de estancia en la unidad de cuidados críticos, y se asocia con incremento en la mortalidad en los casos con neumonía secundaria a SARS-CoV-2.

AGRADECIMIENTOS

Agradezco a mis coautores y personal de Unidad de Cuidados Intensivos que hizo posible este trabajo.

REFERENCIAS

- World Health Organization. *Clinical management of severe acute respiratory infection when novel coronavirus (2019-nCoV) infection is suspected: interim guidance, 28 January 2020*. Available in: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/330893>
- Jeffers SA, Tusek SM, Gillim-Ross L, Hemmila EM, Achenbach JE, Babcock GJ, et al. CD209L (L-SIGN) is a receptor for severe acute respiratory syndrome coronavirus. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2004;101(44):15748-15753. doi: 10.1073/pnas.0403812101.
- Kuba K, Imai Y, Rao S, Gao H, Guo F, Guan B, et al. A crucial role of angiotensin converting enzyme 2 (ACE2) in SARS coronavirus-induced lung injury. *Nat Med*. 2005;11(8):875-879. doi: 10.1038/nm1267.
- World Health Organization. *Novel Coronavirus(2019-nCoV): situation report, 1*. 2020. Available in: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/330760>
- World Health Organization. *Novel Coronavirus(2019-nCoV): situation report, 10*. 2020. Available in: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/330775>
- World Health Organization. *2020. Coronavirus disease 2019 (COVID-19): situation report, 38*. 2020. Available in: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/331226>
- World Health Organization. *2020. Coronavirus disease 2019 (COVID-19): situation report, 40*. 2020. Available in: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/331351>
- Metlay JP, Waterer GW, Long AC, Anzueto A, Brozek J, Crothers K, et al. Diagnosis and treatment of adults with community-acquired pneumonia. An official clinical practice guideline of the ATS and IDSA. *Am J Respir Crit Care Med*. 2019;200(7):e45-e67. doi: 10.1164/rccm.201908-1581ST.
- National Institutes of Health. NIH covid-19 treatment guidelines. *Clinical spectrum of SARS-CoV-2 Infection*. 2020. Available in: <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/>
- Hu B, Guo H, Zhou P, Shi ZL. Characteristics of SARS-CoV-2 and COVID-19. *Nat Rev Microbiol*. 2021;19:141-154. Available in: <https://doi.org/10.1038/s41579-020-00459-7>
- Tzotzos SJ, Fischer B, Fischer H, Zeitlinger M. Incidence of ARDS and outcomes in hospitalized patients with COVID-19: a global literature survey. *Crit Care*. 2020;24:516. doi: 10.1186/s13054-020-03240-7.
- Ranieri VM, Rubenfeld GD, Thompson BT, Ferguson ND, Caldwell E, Fan E, et al. ARDS definition task force. Acute respiratory distress syndrome: the Berlin definition. *JAMA*. 2012;307:2526-2533.
- Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet*. 2020;395(10229):1054-1062. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30566-3.
- Spiezia L, Boscolo A, Poletto F, Cerruti L, Tiberio I, Campello E, et al. COVID-19-related severe hypercoagulability in patients admitted to intensive care unit for acute respiratory failure. *Thromb Haemost*. 2020;120(6):998-1000.
- Tang N, Li D, Wang X, Sun Z. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. *J Thromb Haemost*. 2020; 18(4):844-847. doi: 10.1111/jth.14768.
- Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. 2020;395(10223):497-506.
- Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X, Zhang J, et al. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China. *JAMA*. 2020;323(11):1061-1069. doi: 10.1001/jama.2020.1585.
- Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, Liang WH, Ou CQ, He JX, et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N Engl J Med*. 2020;382(18):1708-1720. doi: 10.1056/NEJMoa2002032.
- Xie J, Covassin N, Fan Z, Singh P, Gao W, Li G, et al. Association between hypoxemia and mortality in patients with COVID-19. *Mayo Clin Proc*. 2020;95(6):1138-1147. doi: 10.1016/j.mayocp.2020.04.006.
- Lippi G, Favaloro EJ. D-dimer is associated with severity of coronavirus disease 2019: a pooled analysis. *J Thromb Haemost*. 2020;120(5):876-878. doi: 10.1055/s-0040-1709650.
- Lippi G, Plebani M. Laboratory abnormalities in patients with COVID-2019 infection. *Clin Chem Lab Med*. 2020;58(7):1131-1134. doi: 10.1515/cclm-2020-0198.
- Qin C, Zhou L, Hu Z, Zhang S, Yang S, Tao Y, et al. Dysregulation of Immune Response in Patients With Coronavirus 2019 (COVID-19) in Wuhan, China. *Clin Infect Dis*. 2020;71(15):762-768. doi: 10.1093/cid/ciaa248.
- Ji D, Zhang D, Chen Z, Xu Z, Zhao P, Zhang M, et al. Clinical characteristics predicting progression of COVID-19. *Lancet*. 2020 doi: 10.2139/ssrn.3539674.
- Liu T, Zhang J, Yang Y, Ma H, Li Z, Zhang J, et al. The potential role of IL-6 in monitoring severe case of coronavirus disease. 2019. [Accessed on May 24, 2020] Available in: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.03.01.20029769v2>

Correspondencia:

Dra. Gabriela Lizzette Ojeda Salazar

E-mail: gabrielaojedasalazar@gmail.com