

**UNIVERSIDAD PRIVADA ANTENOR ORREGO**

**FACULTAD DE MEDICINA HUMANA**

**PROGRAMA DE ESTUDIO DE MEDICINA HUMANA**



**TESIS PARA OPTAR EL TÍTULO PROFESIONAL DE MÉDICO CIRUJANO**

---

“ VALORES SÉRICOS ELEVADOS DE DÍMERO D COMO FACTOR DE RIESGO PARA INFECCIÓN GRAVE POR COVID19 EN EL HOSPITAL JOSE CAYETANO HEREDIA DE PIURA ENTRE MARZO Y DICIEMBRE DEL 2020 ”

---

**Área de Investigación:**

Medicina Interna y Enfermedades transmisibles

**Autor:**

José Luis Banda Moreno

**Jurado Evaluador:**

**Presidente:** Dávila Carbajal, Christian Luis

**Secretario:** Oliva Berru, Hudson

**Vocal:** Moreno Niño, Mario Arturo

**Asesor:**

Fajardo Arriola, Carlos Eduardo

**Código Orcid:** <https://orcid.org/0000-0002-0740-0301>

**PIURA-PERÚ**

**2023**

**Fecha de Sustentación:** 11/07/2023

# Valores Séricos Elevados de Dímero D como factor de Riesgo para infección grave por Covid19

## INFORME DE ORIGINALIDAD

2%

INDICE DE SIMILITUD

3%

FUENTES DE INTERNET

0%

PUBLICACIONES

0%

TRABAJOS DEL ESTUDIANTE

## FUENTES PRIMARIAS

1	<a href="https://hdl.handle.net">hdl.handle.net</a> Fuente de Internet	1%
2	<a href="https://repositorio.ucv.edu.pe">repositorio.ucv.edu.pe</a> Fuente de Internet	1%
3	<a href="https://repositorio.unp.edu.pe">repositorio.unp.edu.pe</a> Fuente de Internet	1%

Excluir citas Activo

Excluir coincidencias < 1%

Excluir bibliografía Activo

ASESOR: FAJARDO ARRIOLA CARLOS EDUARDO  
DNI: 02841944  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0740-0301>  
FIRMA:

AUTOR: BANDA MORENO JOSÉ LUIS  
DNI: 71410034  
FIRMA:



CARLOS FAJARDO ARRIOLA  
MEDICINA INTERNA  
CMP- 35354 - RNE. 30651



## Declaración de originalidad

Yo, FAJARDO ARRIOLA CARLOS EDUARDO, docente del Programa de Estudio de Medicina Humana o de Postgrado, de la Universidad Privada Antenor Orrego, asesor de la tesis de investigación titulada “VALORES SÉRICOS ELEVADOS DE DÍMERO D COMO FACTOR DE RIESGO PARA INFECCIÓN GRAVE POR COVID19 EN EL HOSPITAL JOSE CAYETANO HEREDIA DE PIURA ENTRE MARZO Y DICIEMBRE DEL 2020”, autor BANDA MORENO JOSÉ LUIS, dejo constancia de lo siguiente:

- El mencionado documento tiene un índice de puntuación de similitud de 2%. Así lo consigna el reporte de similitud emitido por el software Turnitin (15-07-2023)
- He revisado con detalle dicho reporte y la tesis, y no se advierte indicios de plagio.
- Las citas a otros autores y sus respectivas referencias cumplen con las normas establecidas por la Universidad.

Piura, 15 de julio del 2023

ASESOR: FAJARDO ARRIOLA CARLOS EDUARDO  
DNI: 02841944  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0740-0301>  
FIRMA:



CARLOS FAJARDO ARRIOLA  
MEDICINA INTERNA  
CMP: 35354 - RNE. 30651

AUTOR: BANDA MORENO JOSÉ LUIS  
DNI: 71410034  
FIRMA:



## **DEDICATORIA**

La presente Tesis está dedicada a Mis padres Gilberto y Silvia quienes me han apoyado siempre a lo largo de mi carrera y me han incentivado siempre ha ser una mejor persona y un buen profesional.

A mi pequeño, José Alejandro, Por ser la razón de mi motivación diaria para cumplir mis objetivos y por ser quien le da sentido a todo lo que he logrado y lograre.

A mis hermanos, Miguel y Carlos, por siempre tener palabras de aliento en los momentos difíciles y a todas aquellas personas que siempre creyeron en mí.

## **AGRADECIMIENTOS**

Agradezco a Dios por darme la vida y permitir que haya podido concluir mis estudios de pregrado.

A mis padres, porque sin ellos nada de lo que he podido lograr hasta ahora sería posible y porque es gracias a ellos que he podido estudiar la carrera que siempre quise.

A Jose Alejandro, porque gracias a él aprendí a ser más responsable en todos los sentidos de mi vida y porque es por él mi motivación más grande.

A Nathaly, por siempre apoyarme en los momentos más difíciles y creer en mí.

A mis hermanos, tíos y abuela por los consejos y el apoyo constante a lo largo de mi carrera.

A mis Docentes, por enseñarme y guiarme con su ejemplo a ser un buen profesional y en especial a mi Asesor por permitirme poder concluir este trabajo.

## RESUMEN

**Objetivo:** Determinar si los valores elevados de Dímero D son un factor de riesgo para una infección Grave de Covid 19 en comparación con valores normales de Dímero D en pacientes hospitalizados por Covid 19.

**Material y métodos:** Para la realización de este estudio se empleó un diseño observacional, analítico, retrospectivo de Casos y controles, usando como población de estudio a aquellos pacientes infectados por Covid 19, que fueron hospitalizados en el Hospital III José Cayetano Heredia de la región Piura entre marzo del 2020 a diciembre del 2020. La unidad de análisis fueron las historias clínicas de dicho centro de salud, los casos fueron aquellos pacientes que desarrollaron una evolución desfavorable de la infección por covid 19 y nuestros controles fueron aquellos pacientes que cursaron con una enfermedad leve, obteniendo 28 casos y 56 controles, pareados por edad, sexo y presencia de obesidad. Se usó una ficha de recolección de datos validada por expertos. Tras la obtención de datos se procedió al análisis de los mismos mediante el programa estadístico Stata Versión 1.6.

**Resultados:** Los niveles elevados de ferritina (Coeficiente= +0.003, IC95%= +0.001 — +0.004;  $p=0.030$ ) y PCR (Coeficiente= +0.002, IC95%= +0.001 — +0.003;  $p<0.001$ ) tuvieron una asociación estadísticamente significativa para una evolución desfavorable a la infección por covid 19. De igual manera el pertenecer a una zona rural (OR=2.75, IC95%=1.61 — 4.71;  $p<0.001$ ) y el mayor número de días en hospitalización (Coeficiente= +0.051, IC95%= +0.01 — +0.09;  $p=0.016$ ) se asoció significativamente a infección severa por Covid 19. Los niveles elevados de Dímero D no tuvieron asociación significativa.

**Conclusiones:** El provenir de una zona rural, un mayor número de días en hospitalización, y los niveles séricos de Ferritina y PCR fueron factores de riesgo para infección grave por Covid 19. Los valores elevados de Dímero D no fueron un factor de riesgo para infección grave por Covid 19.

**Palabras clave:** Dímero D, factor de riesgo, Covid 19, Mortalidad, morbilidad, infección severa.

## ABSTRACT

**Objective:** To determine if elevated D-Dimer values are a risk factor for a Severe Covid 19 infection compared to normal D-Dimer values in patients hospitalized for Covid 19.

**Material and methods:** To carry out this study, an observational, analytical, retrospective design of Cases and controls was used, using as a study population those patients infected with Covid 19, who were hospitalized at Hospital III José Cayetano Heredia in the region. Piura between March 2020 and December 2020. The unit of analysis was the medical records of said health center, the cases were those patients who developed an unfavorable evolution of the covid 19 infection and our controls were those patients who had a mild disease, obtaining 28 cases and 56 controls, matched by age, sex and presence of obesity. A data collection form validated by experts was used. After obtaining the data, they were analyzed using the statistical program Stata Version 1.6.

**Results:** High levels of ferritin (Coefficient= +0.003, CI95%= +0.001 — +0.004; p=0.030) and CRP (Coefficient= +0.002, CI95%= +0.001 — +0.003; p=<0.001) had a statistically significant association for an unfavorable evolution of covid 19 infection. Likewise, belonging to a rural area (OR=2.75, CI95%=1.61 — 4.71; p=<0.001) and the greater number of days in hospital (Coefficient = +0.051, CI95%= +0.01 — +0.09; p=0.016) was significantly associated with severe Covid 19 infection. High levels of D-dimer had no significant association.

**Conclusions:** Coming from a rural area, a greater number of days in hospital, and serum levels of Ferritin and CRP were risk factors for severe infection by Covid 19. High values of D-dimer were not a risk factor for infection. Serious for Covid 19.

**Keywords:** Dimer D, risk factor, Covid 19, Mortality, morbidity, severe infection.

## INDICE

DEDICATORIA.....	2
AGRADECIMIENTOS .....	3
RESUMEN .....	4
ABSTRACT .....	5
INDICE .....	6
1 INTRODUCCIÓN .....	7
2 ENUNCIADO DEL PROBLEMA.....	19
3 OBJETIVOS.....	19
3.1 General .....	19
3.2 Específicos.....	19
4 HIPÓTESIS.....	19
5 MATERIAL Y MÉTODOS.....	20
5.1 Diseño de estudio .....	20
5.2 Población, muestra y muestreo.....	20
5.2.1 Población:.....	20
5.2.2 Muestra:.....	20
5.2.3 Muestreo.....	23
5.3 Definición operacional de variables.....	25
5.4 Procedimientos y técnicas.....	29
5.4.1 Procedimiento.....	29
5.4.2 Técnicas para la recolección de datos.....	30
5.5 Plan de análisis de datos .....	31
5.6 Aspectos éticos.....	32
6 RESULTADOS.....	34
7 DISCUSIÓN .....	39
8 LIMITACIONES.....	44
9 CONCLUSIONES .....	46
10 RECOMENDACIONES.....	47
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....	48
ANEXOS .....	53

## 1 INTRODUCCIÓN

Nuestra actualidad sanitaria a nivel mundial y como país, se ha visto afectada por una nueva pandemia desde finales del año 2019. La infección por el Virus SARS-COV2 tuvo su aparición en el año ya mencionado, en Wuhan, una ciudad del estado chino, desde entonces esta se extendió por toda Europa y posteriormente al resto de continentes al no ser contenida de manera satisfactoria en su lugar de origen. La organización mundial de la salud (OMS) se pronunció, comunicando que esta nueva enfermedad sería ahora catalogada como Pandemia un 11 de marzo del 2020 (1). Esta llegó a Latinoamérica aproximadamente en febrero del 2020, e ingresó a nuestro país en marzo del 2020. Desde entonces el gobierno peruano dispuso medidas sanitarias con el objetivo de que el impacto en nuestro sistema de salud sea lo menos nocivo posible, sin embargo, la alarmante rapidez con la que se propagó la pandemia, sumado a un precario sistema de salud generalizado provocó el colapso de hospitales y centros de salud alrededor del país.

La enfermedad es causada por un virus ARN monocatenario que pertenece al género Betacoronavirus y a la familia Coronaviridae, en esta familia encontramos además al Síndrome respiratorio agudo grave (SARS-Cov), un Betacoronavirus, y al Síndrome respiratorio grave asociado al medio oriente (MERS), un Alfacoronavirus (2). Una vez que se logró secuenciar el genoma de este nuevo coronavirus, se le denominó SARS-COV 2 debido al parecido genético con el SARS-Cov. Históricamente se ha descrito que los coronavirus son capaces de

infectar a una gran gama de vertebrados, entre ellos el humano, es por ello que se teoriza que la enfermedad tiene un origen zoonótico (3), sin embargo, la relación causal precisa y/o Directa con el humano no se conoce con exactitud, no obstante, distintos estudios consideran a los murciélagos como huéspedes naturales y reservorio principal de Coronavirus en los humanos.

Esta familia de Virus empezó a tener relevancia sanitaria gracias a los brotes del SARS-Cov y el MERS en los años 2003 y 2012 respectivamente, si bien causaron muertes humanas, estas ocurrieron en gran parte en oriente, propagándose por contacto entre personas a través de gotas de Flügge o aerosoles; causando infección de las vías aéreas superiores e insuficiencia respiratoria lo cual llevaba a la muerte.

Estudios recientes del genoma vírico del SARS-Cov2 han podido dar una explicación al hecho de que este nuevo coronavirus tenga una mayor tasa de virulencia; en general se han planteado 2 factores importantes. El primero, son las mutaciones que ha adquirido en la región que se acopla al receptor, lo que genera una mayor afinidad por la enzima convertidora de angiotensina 2 (ECA), en comparación con el SARS-Cov. El segundo factor, la proteína pico del virus posee un sitio de escisión polibásico funcional (Furina), en la unión de S1 y S2, las 2 subunidades del pico tienen un Rol Crucial en la determinación de la infectividad viral y el rango de huéspedes (4). El virus utiliza la vía endocítica y luego, al formarse el complejo endosoma-lisosoma, su unión genera una acidificación del PH en el interior del complejo, lo cual ayuda a la degradación de la envoltura viral, liberándose así el ARN

viral, que al tener un sentido positivo entra directamente en la fase de replicación y traducción, siendo expulsados nuevos viriones por exocitosis.

Una vez liberados estos nuevos virus, activan el sistema inmune huésped, generando así una producción de citocinas que conllevan a su vez a una respuesta inflamatoria, lo que a su vez genera mayor activación celular y por ende una mayor producción de citocinas, generando una “tormenta de citosinas” en menor o mayor medida. Todo ello desemboca en un daño tisular y es lo que conlleva al paciente a complicarse a nivel respiratorio pudiendo evolucionar hasta un fallo multiorgánico y el posterior fallecimiento (5).

En la actualidad se habla de un periodo de incubación que varía entre 1 a 14 días, con un pico a los 4 o 5 días (3). Una vez instalados los síntomas el tiempo medio hasta una posible recuperación es en promedio de 2 semanas cuando la afección ha sido inocua y de 3-6 semanas cuando la afección ha sido grave (6). No obstante, hay reportes de casos que hablan de meses. A nivel mundial se habla de una tasa de mortalidad varía de manera exponencial, sin embargo, según la OMS, las estimaciones inferidas de la tasa de letalidad por infección variaron del 0,00% al 1,63%. (7) En nuestro país la tasa de mortalidad se encuentra entre una de las más elevadas a nivel latinoamericano, si bien no hubo una tasa de mortalidad uniforme para cada región de nuestro país, la OMS muestra datos alarmantes sobre la incidencia y el número de fallecidos por covid 19; En Perú, del 3 de enero de 2020 al 17 de mayo

de 2023 se han registrado 4.505.220 casos confirmados de COVID-19 con 220.516 muertes, reportados a la OMS. (8)

A día de hoy, en nuestro medio, para el diagnóstico de infección por SARS-Cov2 se utilizan 4 tipos de pruebas diagnósticas, todas sobre una base en la clínica, lo cual es de suma importancia ya que nos permite monitorizar a cada individuo. (4)

- Técnica molecular: para la detección de ARN viral en una muestra de hisopado faríngeo, mediante la prueba de Reacción en cadena de polimerasa con transcriptasa inversa (RT-PCR), siendo el Gold Estándar en el Diagnóstico.
- Pruebas Antigénicas: Detectan los antígenos virales mediante una muestra de hisopado faríngeo. Para el Diagnóstico de infección actual sobre todo en pacientes sintomáticos.
- Pruebas serológicas: Identifican la presencia de Ac contra el SARS-Cov2, tanto IgM como IgG. Para el diagnóstico de infección previa (de al menos 3 o 4 semanas). Actualmente con casi nula utilidad y en desuso.
- Obtención de imágenes: La Tomografía computarizada (TC) de tórax se utiliza actualmente para una detección de Covid 19 en pacientes con afección moderada a severa, por lo general se presentan opacidades en Vidrio esmerilado bilateralmente.

El tratamiento de base en estos pacientes es sintomático y solo bajo ciertas circunstancias, como el paso a un estado inflamatorio o protrombótico. Se recomienda el uso de antibióticos, corticoides y/o anticoagulantes de acuerdo a las diferentes guías clínicas publicadas

en distintas partes del mundo. Actualmente no existe ningún fármaco o esquema de tratamiento específico aceptado para tratar el Covid 19, no obstante, como se mencionó anteriormente existen fármacos que son utilizados para tratar a estos pacientes, aun cuando estos fármacos se encuentran en fases de estudio; así tenemos:

- inhibidores de la ARN polimerasa dependiente de ARN
  - Remdesivir, un análogo de adenosina que retrasa y termina prematuramente las cadenas de ARN viral, inhibiendo así su replicación. La revista The New England Journal of Medicine reportó que el primer caso de covid 19 en EE. UU fue tratado adecuadamente con este fármaco (9). Actualmente se encuentra en fase 3 de ensayos clínicos en EE.UU. No obstante, en mayo del 2020, la FDA autorizó su uso de emergencia en el tratamiento contra el Covid 19. (10)
  - Ribavirina, Un análogo de guanosina, que inhibe la síntesis de proteínas, la síntesis y replicación de ARN viral. Actualmente se encuentra en Fase 3 y 4 en combinación con otros fármacos para el tratamiento de pacientes con Covid 19. (11)
- Inhibidores de la proteasa viral
  - Lopinavir/Ritonavir, son antirretrovirales usados en el tratamiento para el VIH, sin embargo, existen estudios que reportan una eficacia contra los virus SARS y

MERS, por ende, también se encuentran en fases de investigación. (12)

- Atazanavir, un antirretroviral usado en el tratamiento para el VIH. Se encuentra actualmente en ensayos clínicos de Fase 2 para el manejo del SARS-CoV 2 en combinación con otros fármacos. (13)

- Inhibidor de entrada viral

- Hidroxicloroquina, Un agente inmunosupresor usada para enfermedades autoinmunes ha reportado la capacidad de inhibir la glucosilación terminal del receptor de la Enzima convertidora de angiotensina 2 (ECA2), inhibiendo de esta manera la entrada adherencia, infección y progresión de la infección por el SARS-CoV 2 (14). Este fármaco aprobado para su uso en pacientes covid en marzo del 2020 por la FDA, sin embargo, posteriormente se reportaron efectos adversos como Paro cardíaco y arritmias ventriculares. (15)

- Ivermectina. Es un antiviral y antiparasitario, usado ampliamente en nuestro país para tratar pacientes covid, incluso como un tratamiento preventivo, sin embargo, a pesar de estar aún en estudios de ensayos clínicos (16), los resultados preliminares reportan que no existe significancia estadística en el tratamiento del Covid 19 ni en la prevención de la misma (17).

- Moduladores inmunes
  - Interferón alfa, este es un modulador de la inmunidad, por lo cual disminuye la respuesta inflamatoria del organismo frente al patógeno. Actualmente se encuentra en ensayos clínicos como un candidato potencial en el tratamiento del Covid 19 (18).
- Anticuerpos monoclonales
  - Tocilizumab: es un fármaco inmunosupresor, el cual ha reportado resultados que lo catalogan como un prometedor tratamiento para pacientes con Covid 19 críticamente enfermos, a pesar de encontrarse aún en estudios (19).
- Suplementos nutricionales
  - Vitamina C (Ac. Ascórbico): refuerza la inmunidad induciendo la síntesis de citocinas y proliferación celular. Su uso en pacientes críticos por Covid 19 aún está en estudios (20).
  - Ácido Fólico: es un compuesto importante para la rápida proliferación celular, en la actualidad se encuentra en estudio su uso en con la azitromicina y la hidroxiclороquina (21).
- Otros
  - Azitromicina: Es un antibiótico, que interfiere con la síntesis de proteínas bacterianas y la traducción del ARNm. Es ampliamente usada en nuestro medio para

tratar a los pacientes con Covid 19, sin embargo, este fármaco se encuentra aún en ensayos clínicos (22).

- Metilprednisolona: Este es un fármaco antiinflamatorio usada en la actualidad para tratar pacientes con Covid 19 en estadio proinflamatorio o estado crítico, no obstante, su uso aún se encuentra en ensayos clínicos de fase 2 y 3 (21).

Las vacunas contra el Covid 19 son un tema de suma relevancia en la actualidad, ya que estas son un punto de partida para poder hacer frente a esta pandemia buscando disminuir la tasa de mortalidad que conlleva el Sars-Cov 2; en este sentido el desarrollo de una vacuna eficaz es primordial para controlar su transmisión. Para que una población determinada tenga una protección adecuada contra este virus, la OMS ha indicado que la gran mayoría de las personas deben llegar a una “inmunidad colectiva o inmunidad de grupo” y esto se puede lograr gracias a una vacunación adecuada (23).

La primera vacuna aprobada por la OMS fue la vacuna Comirnaty desarrollada por Pfizer/ BioNTech (24); posteriormente en abril del 2020 se agregó a la lista de vacunas, la vacuna mRNA-1273 de Moderna Inc (25). Ambas vacunas están basadas en ARNm, y ambas reportaron una eficacia aproximada al 95% en los ensayos clínicos de fase 3. A principios del año 2021 ambas vacunas fueron aprobadas por la FDA para la vacunación en los EE.UU. En lo que respecta a América Latina los primeros países en iniciar la vacunación de sus ciudadanos fueron Argentina, Chile, Costa Rica y

México a finales de diciembre del 2020 (26). En cuanto a Perú, las campañas de vacunación se iniciaron en febrero del 2021. Es importante recalcar que las vacunas tienen diferentes mecanismos de acción de acuerdo a la empresa que las produce, así tenemos vacunas basadas en ARNm, basadas en ADN, Vacunas de vectoriales virales, vacunas basadas en subunidades proteicas, vacunas inactivadas y vacunas reutilizadas, sin embargo, no todas han sido aprobadas para su uso en la población, la mayoría aún se encuentra en fases de estudio. (27,28)

A día de hoy existen multiplicidad de estudios que informan de la relación existente entre algunos biomarcadores séricos y la mayor probabilidad de una evolución grave y/o muerte a causa de Covid 19. Dentro de estos biomarcadores, el Dímero D, un metabolito que resulta de la degradación de la fibrina, ha sido objeto de estudio en diversos artículos médicos, donde se observa una relación entre la elevación de sus valores y un aumento del riesgo a presentar una enfermedad severa por Covid 19 y/o muerte, sin embargo no hay un punto de corte con respecto a un valor sérico que ejerza significancia en el pronóstico de los pacientes, es por ello que este estudio es relevante y novedoso, pues uno de los objetivos es identificar el valor sérico de Dímero D con mayor asociación a la morbimortalidad por el SARS-Cov2 al valorar el pronóstico de los pacientes.

En un estudio de revisión de enero del 2021 choongho L. clasificó la progresión patológica de la enfermedad en 3 fases, una fase pulmonar, donde la infección causa neumonía intersticial y síndrome

de dificultad respiratoria aguda (SDRA); una fase proinflamatoria, donde las células inmunes responden a la infección resultando en un daño pulmonar primario y una tormenta de citosinas y por último una fase protrombótica, donde existe una tendencia a la formación de trombos y agregación plaquetaria generalizada. Con base en lo anterior expuesto el Dímero D puede ser usado como un biomarcador de pronóstico (5).

Arsalan S. y col. publicaron un estudio de casos y controles en enero del 2021 para identificar los rasgos clínicos y laboratoriales de los pacientes que no sobrevivieron en comparación con los sobrevivientes al SARS-Cov2. Para ello se evaluaron los registros médicos de 103 pacientes covid 19 no sobrevivientes (casos) y 147 sobrevivientes (controles) que ingresaron al hospital universitario de Razi en Irán del 21 de abril al 21 de agosto de 2020. Se encontró que los niveles elevados de Dímero D (mediana de 5,18 ug/dl) tuvieron aproximadamente 5 veces más (OR=5.68; IC del 95%= 2,22-14,29) probabilidades de morir debido al covid 19 (29).

En una revisión sistemática de mayo del 2020, hecha por M. Sakka y col. Se buscó una asociación existente entre los valores séricos de Dímero D y la mortalidad en pacientes ingresados por covid 19. Para ello se consideraron 6 estudios que inscribieron a 1355 pacientes hospitalizados con covid 19 moderado a crítico, 391 fueron no sobrevivientes y 964 fueron sobrevivientes. Al combinar los resultados se encontró que los niveles de Dímero D eran más altos en los no sobrevivientes en comparación con los sobrevivientes. La

diferencia media estandarizada (DME) en los niveles de Dímero D entre ambos grupos fue de 3,59 ug/dl (IC del 95%; 2,79 – 4,40 ug/dl), indicando así que los niveles de Dímero D están significativamente asociados con el riesgo de mortalidad en pacientes con covid 19. (30)

Yumeng Y. y col. En un estudio de casos y controles en julio del 2020 para evaluar el uso del Dímero D como biomarcador de gravedad de la enfermedad por covid 19. Analizaron las características clínicas y radiológicas de 248 casos de covid 19, donde se informó que el nivel medio del Dímero D de los no sobrevivientes (n=17; 6,21 ug/dl) era significativamente mayor que el de los sobrevivientes (n=231; 1,02 ug/dl). La regresión multivariable reveló que al ingreso el Dímero D > 2 ug/dl se relacionó con mayores probabilidades de mortalidad [OR 10,17 (IC del 95%: 1,10-94,38), P = 0,041]. (31)

Tang N. y col. En su estudio “Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia”, analizó retrospectivamente los resultados de 183 pacientes con neumonía por covid 19, mostrando que el grupo de los sobrevivientes (162) tuvieron niveles significativamente menores de Dímero D en comparación con los no sobrevivientes (21) con 0,61 ug/dl y 2,12 ug/dl respectivamente. (32)

En mayo del 2020 Yong Li con el objetivo de evaluar los cambios dinámicos de los niveles de Dímero D durante la infección por covid 19, realizó un estudio descriptivo de 57 pacientes con neumonía asociada a covid 19 y 46 pacientes con neumonía bacteriana

adquirida en la comunidad (NAC), observando que al ingreso los pacientes con covid registraban medidas más altas de Dímero D, en comparación con los pacientes sin covid. (33)

## **2 ENUNCIADO DEL PROBLEMA**

¿Son los valores elevados de Dímero D un factor de riesgo para una infección grave de Covid 19 en comparación con valores normales de Dímero D en pacientes hospitalizados por Covid 19?

## **3 OBJETIVOS**

### **3.1 General**

Determinar si los valores séricos elevados de Dímero D son un factor de riesgo para una evolución grave en pacientes hospitalizados por Covid 19.

### **3.2 Específicos**

- Describir la asociación de los diferentes valores elevados de Dímero D y su relación con la mortalidad de la enfermedad.
- Establecer un listado de los factores de riesgo de gravedad más comunes a nivel clínico del grupo de fallecidos
- Establecer un listado de los factores de riesgo de gravedad más comunes a nivel clínico del grupo de sobrevivientes
- Documentar las cualidades Clínicas y laboratoriales entre los Hospitalizados con Covid 19.

## **4 HIPÓTESIS**

- Hipótesis nula

Los valores séricos elevados de Dímero D no son un factor de riesgo para una infección grave por Covid 19 en comparación con valores séricos normales de Dímero D en pacientes Covid 19.

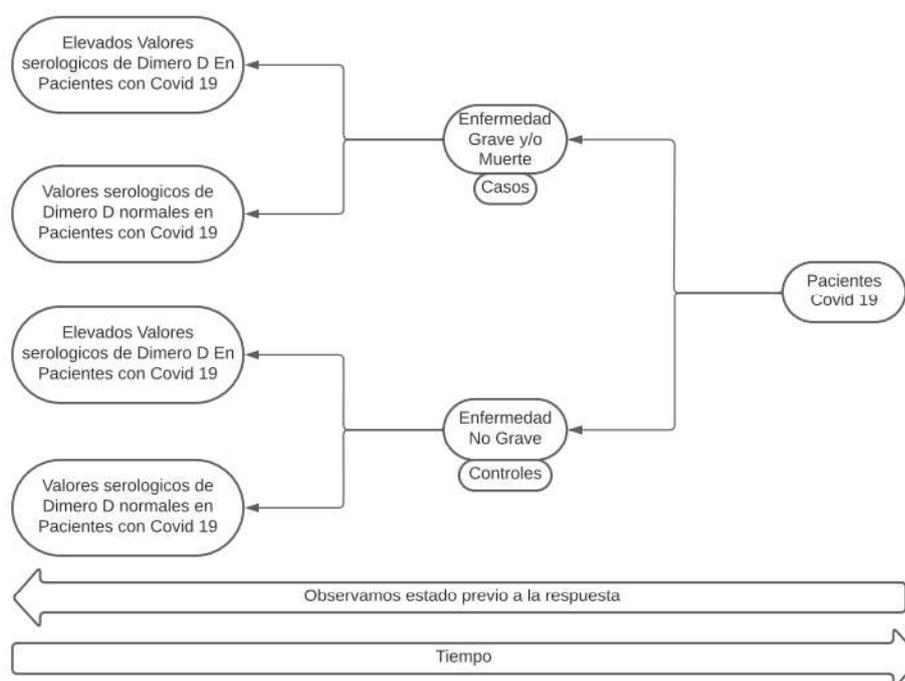
- Hipótesis alternativa

Los valores séricos elevados de Dímero D son un factor de riesgo para una infección grave por Covid 19 en comparación con valores séricos normales de Dímero D en pacientes Covid 19.

## 5 MATERIAL Y MÉTODOS

### 5.1 Diseño de estudio

Estudio de tipo observacional analítico de diseño de casos y controles.



### 5.2 Población, muestra y muestreo

#### 5.2.1 Población:

Pacientes hospitalizados por Covid 19 en el Hospital III José Cayetano Heredia de la región Piura y su extensión, la villa "La videnita", entre marzo del 2020 a diciembre del 2020.

#### 5.2.2 Muestra:

Pacientes con datos completos en historias clínicas. Se realizó un apareamiento entre casos y controles según edad, sexo y obesidad.

## ❖ Criterios de inclusión

### Casos

- Pacientes con diagnóstico clínico, serológico, molecular o imagenológico de Covid 19.
- Pacientes internados en el hospital Cayetano Heredia de Piura y su extensión, la villa “La videnita”, entre las fechas establecidas previamente
- Pacientes con un diagnóstico de curso grave de la enfermedad.
- Pacientes que fallecieron a causa del covid 19 durante su estadía en el centro de salud.
- Pacientes con valores de Dímero D > 1000 ug/dl registrado en su historia clínica.
- Pacientes con covid 19 en cualquier fase y/o etapa de la enfermedad.
- Pacientes de cualquier género, cualquier origen étnico y cualquier estrato social.

### Controles

- Pacientes con diagnóstico clínico, serológico, molecular o imagenológico de Covid 19.
- Pacientes internados en el hospital Cayetano Heredia de Piura y su extensión, la villa “La videnita”, entre las fechas establecidas previamente
- Pacientes con un diagnóstico de curso leve de la enfermedad y/o que fueron dados de alta.
- Pacientes que fallecieron a causa del covid 19 durante su

estadía en el centro de salud.

- Pacientes con valores de Dímero D registrados en su historia clínica.
- Pacientes con covid 19 en cualquier fase y/o etapa de la enfermedad.
- Pacientes de cualquier género, cualquier origen étnico y cualquier estrato social.

❖ **Criterios de exclusión:**

Casos y controles

- Pacientes sin análisis de Dímero D documentado en su historia clínica.
- Pacientes que no cuentan con los datos completos de la ficha de recolección de datos de nuestro estudio.
- Pacientes mayores de 70 años de edad.
- Pacientes con antecedente de Embolia pulmonar o Trombosis venosa profunda confirmada por estudios clínicos y de imagen.
- Pacientes con neoplasias de cualquier tipo.
- Pacientes con Cirugía o traumatismo dentro de los 30 días previos a la hospitalización.
- Pacientes embarazadas.
- Pacientes con enfermedades terminales.
- Pacientes diagnosticados de covid 19 que fallecieron por otras causas documentadas en las historias clínicas, durante su estancia hospitalaria.

### 5.2.3 Muestreo

- **Unidad de análisis:** Se estudiaron de manera individual cada paciente con infección por Covid 19, que fue hospitalizados en el Hospital III José Cayetano Heredia de la región Piura.
- **Unidad de muestreo:** Se tomarán como unidad de muestreo las Historias clínicas individuales documentadas en la base de datos del centro de salud seleccionado.

- **Tamaño de muestra**

Tamaño de muestra para estudios prospectivos, comparativo de medias, grupos independientes (HJA., 1999)

$$n_1 = \left( \frac{z_{1-\alpha/2} + z_{1-\beta}}{d} \right)^2 \frac{(\tau + \phi) \sigma_1^2}{\phi} + \frac{(\tau^2 + \phi^3) z_{1-\alpha/2}^2}{2\phi(\tau + \phi)^2}, \text{ si las varianzas son distintas}$$

$$n_2 = \phi n_1$$

**Donde:**

- $\sigma_i^2$  es la varianza esperada en la población  $i$ ,  $i=1,2$ ,
- $\tau = \frac{\sigma_2^2}{\sigma_1^2}$
- $d$  es la diferencia esperada entre las dos medias,
- $\phi$  es la razón entre los dos tamaños muestrales,
- $z_{1-\alpha/2} = 1,96 =$  Coeficiente de confiabilidad del 95 %
- $z_{1-\beta} = 1,2816 =$  Coeficiente asociado a una potencia de la prueba del 90 %

Cálculo de la muestra: Uso del programa Epidat 4.2 (Referencia: An investigation of risk factors of in-hospital death due to COVID-19: a case-control study in Rasht, Iran Arsalan Salari<sup>1</sup> & Marjan Mahdavi-Roshan<sup>1,2</sup> & Zeinab Ghorbani<sup>1,2</sup> & Seyede Sahere Mortazavi<sup>3</sup> & Mona Naghshbandi<sup>1</sup> & Farsima Faraghnia<sup>1</sup> & Morteza Rahbar Taramsari<sup>4</sup> & Zahra Ahmadnia<sup>1</sup>)

**Datos:**

Varianzas:	Distintas
Diferencia de medias a detectar:	2,000
Desviación estándar esperada:	
Población 1:	2,000
Población 2:	3,180
Razón entre tamaños muestrales:	2,00
Nivel de confianza:	95,0%

**Resultados:**

Potencia (%)	Tamaño de la muestra		
	Población 1	Población 2	Total
90,0	25	50	75

**Se necesitará 25 pacientes con enfermedad grave y/o muerte y 50 sin enfermedad grave y/o muerte, en total 75 pacientes covid-19.**

- **Tipo de muestreo y método de elección:** La población a estudiar deberá ser seleccionada mediante métodos de muestreo, que para este caso se utilizara un muestreo no probabilístico por conveniencia, esto debido a que una vez aplicado los criterios de inclusión y exclusión, junto con los criterios de apareamiento de ambos grupos, nuestra población de estudio se vio drásticamente reducida, lo cual se tomó como una ventaja, pudiendo incluir en el estudio más del 95% de la población total después de aplicar los criterios ya mencionados.

### 5.3 Definición operacional de variables

VARIABLE	TIPO	ESCALA DE MEDICION	DEFINICION OPERACIONAL	DIMENSIONES	INDICADORES	INSTRUMENTO
<b>INTERVINIENTES</b>						
Genero	Cualitativo	Nominal	Rasgos físicos de nacimiento y genitalidad que caracterizan al paciente.	Sexo	Masculino- Femenino	Ficha de Datos para la investigación
Edad	Cuantitativo	Discreta	Pacientes Mayores de 18 años hasta los 70 años.	Número de años	18-70 años	Ficha de Datos para la investigación
Procedencia	Cualitativo	Nominal	Lugar de procedencia del paciente. Urbano: Zona de alta densidad demográfica, que las principales actividades económicas sean las del sector industrial y de servicios. Rural: Zona de baja densidad demográfica, desarrollo actividades económicas ligadas al sector primario	Urbano - Rural	0 -1	Ficha de Datos para la investigación

Método Diagnóstico	Cualitativo	Nominal	Método empleado por el personal de salud para realizar el diagnóstico de covid 19.	Clinico - Serológico	0 - 1	Ficha de Datos para la investigación
Tiempo de enfermedad	cuantitativo	Discreta	Periodo de Tiempo desde aparición de síntomas hasta el alta Médica.	Días	≥ 1 Días	Ficha de Datos para la investigación
Tiempo de Hospitalización	Cuantitativo	Discreta	Periodo de tiempo desde el ingreso y/o admisión al hospital hasta la alta médica.	Días	≥ 1 Días	Ficha de Datos para la investigación
Estancia en UCI	Cuantitativo	Discreta	Periodo de tiempo del paciente en el área UCI del Hospital.	Días	≥ 1 Días	Ficha de Datos para la investigación
<b>DEPENDIENTE</b>						
Covid 19	Cualitativo	Nominal	Historia clínica: Exámenes serológicos, moleculares y/o pruebas de imagen para covid	Si - No	0- 1	Ficha de Datos para la investigación
Enfermedad Grave	Cualitativo	Nominal	Pacientes con mal pronóstico, sustentado en: Evolución Tórpida, Compromiso Pulmonar ≥ 90%, Ex. Laboratorio patológicos (Acidemia marcada y sostenida) y Score Apache y SOFA.	Si - No	0-1	Ficha de Datos para la investigación
Complicaciones	Cualitativo	Ordinal		Síndrome de Dificultad Resp.- Insuf. Renal- Insuf. Cardiaca- Neumonía	0-1-2-3-4-5-6	Ficha de Datos para la investigación

Enfermedad No Grave/Leve	Cualitativo	Nominal	Pacientes sin mal Pronóstico. Aquellos que no cumplen criterios de definición para Enfermedad Grave.	-Derrame pleural- Otros Si - No	0-1	Ficha de Datos para la investigación
<b>INDEPENDIENTE</b>						
Valores de Dímero D	Cuantitativo	Continua	Metabolito resultado de la degradación de la fibrina, la cual participa en la formación del coagulo, y que es escindido por la plasmina, dando como producto el Dímero D, el cual puede medirse en Sangre. Definido como elevado, con valores de Dímero D > 1000 ug/dl para este estudio.	ug/dL	> 1000	Ficha de Datos para la investigación
Valores de Ferritina	Cuantitativa	Continua	Proteína que almacena hierro intracelular, catalogada como un reactante de Fase aguda.	mg/dL	≥ 1	Ficha de Datos para la investigación
Valores de Proteína C Reactiva (PCR)	Cuantitativa	Continua	Proteína plasmática circulante catalogada como reactante de fase aguda de la inflamación.	mg/dL	≥ 1	Ficha de Datos para la investigación

Cuadro Clínico	Cualitativo	Ordinal	signos y Síntomas referidos por el paciente a su ingreso al hospital	Fiebre- Tos- Disnea- Odinofagia- Rinorrea- Diarrea- Vómitos- Mialgias- Cefalea- Malestar general- Artralgias- taquipnea- Anosmia- Ageusia- Otros.	0-1-2-3-4-5-6-7- 8-9-10-11-12-13 -14-15	Ficha de Datos para la investigación
Hallazgos de laboratorio al ingreso al hospital.	Cualitativo	Nominal	Metabolitos serológicos como Dimero D, Ferritina y PCR el día de ingreso del paciente o hasta 3 Días después de su ingreso	Si – No	0 -1	Ficha de Datos para la investigación
Evolución	Cualitativo	Nominal	Condición final del paciente Hospitalizado.	Alta - Defunción	0 -1	Ficha de Datos para la investigación
Comorbilidades	Cualitativo	Ordinal	Historia antecedentes patológicos	Hipertensión Arterial - Diabetes- Enf. Cardiovasculares- Enf. Pulmonar crónica- Obesidad- Insuf. Renal Crónica- Otros	0 -1-2-3-4-5-6-7	Ficha de Datos para la investigación

## 5.4 Procedimientos y técnicas

### 5.4.1 Procedimiento

- La Investigación se inició el mes de enero del 2022 en el Hospital Nivel III José Cayetano Heredia de Piura.
- Posterior a una reunión con el equipo de investigación se planeó utilizar una ficha de recolección de datos (Anexo 1), basado en un trabajo de investigación anterior (46), lo cual permitió hacer dicha recolección de información de manera más precisa y optimizando el tiempo.
- Se solicitó autorización al director(a) del Hospital antes mencionado (Anexo 2), posterior a ello y con la autorización adecuada (Anexo 3) se dio inicio a la ejecución del proyecto de investigación.
- Se buscó dentro de los expedientes médicos de los pacientes que fueron atendidos en este centro de salud, con las características de nuestros casos y controles ideales.
- Se verificó en el historial médico los resultados analíticos de diagnóstico para Covid 19 y demás variables, y posterior a ello se procedió a recolectar los datos.
- Una vez obtenidos nuestros datos se realizó la repartición de las historias clínicas que serían integradas en nuestro estudio por medio de un muestreo por conveniencia, debido a la población drásticamente reducida por nuestros criterios de inclusión y exclusión.

- Se realizó un emparejamiento entre casos y controles según edad, sexo y obesidad, las cuales teóricamente tienen implicancia en el resultado final.

#### 5.4.2 Técnicas para la recolección de datos

Se han empleado como técnica el uso de una ficha de recopilación de datos (Anexo N° 01) para la revisión documentaria de las historias clínicas, de esta manera la toma de datos se sintetizó y se sistematizó, de manera que la recolección de datos fue más factible de la fuente primaria de información. Se tomaron en cuenta datos como método de diagnóstico, edad, sexo, fecha de inicio de enfermedad, cuadro clínico, tiempo de hospitalización, hallazgos de laboratorio, entre otros.

La recolección de datos se llevó a cabo en la oficina de la Unidad de admisión, registros médicos, referencia y contrareferencia, con la asesoría del jefe de la misma unidad, el Dr. Carlos More Coronado, quien nos proporcionó las facilidades para el acceso a las historias clínicas virtuales a través de una cuenta de Essalud. La recolección de datos se llevó a cabo de lunes a sábado en horario de 2 pm a 6 pm durante todo el mes de febrero del 2022.

La lista de pacientes que fueron seleccionados para nuestro estudio fue proporcionada por la unidad antes

mencionada tomando en cuenta los criterios de inclusión y exclusión del estudio, lo cual hizo más fácil la búsqueda de pacientes. Primero se obtuvieron los casos y posteriormente con los criterios de emparejamiento (edad, sexo y obesidad) se buscaron y obtuvieron los controles adecuados.

En marzo y con todos los datos obtenidos, ingresamos los mismos a un Excel, posterior a ello, estos fueron ingresados al programa Stata v 1.6 para su análisis, obteniendo los resultados que páginas más adelante se muestran.

#### 5.5 Plan de análisis de datos

El análisis de este estudio planteo recolectar datos y variables que luego serán ingresados para su estudio, en el programa estadístico Stata V1.6. Los datos obtenidos de las historias clínicas fueron ingresados a una hoja de cálculo de Microsoft Excel con el fin de almacenarlos y darle un orden determinado a estos, y de simplificar el análisis posterior de los mismos.

##### **Estadística descriptiva:**

Para este estudio se buscó realizar un análisis descriptivo con las variables cuantitativas y cualitativas más relevantes de nuestra población en estudio. Usamos la frecuencia relativa para representar nuestras variables cualitativas; por otra parte, las variables cuantitativas se expresaron mediante la media y mediana.

##### **Estadística analítica:**

Para el estudio de nuestros factores de riesgo se realizó un análisis Bivariable mediante regresión logística con las variables que teóricamente tienen influencia directa en el resultado. De esta manera se buscó ajustar las posibles variables confusoras dentro del estudio y así informar la influencia del Dímero D en el resultado final. Sin embargo, posterior a ello no se realizó un análisis multivariable como se propuso en el proyecto debido a que en el análisis bivariable las variables en estudio no mostraron asociación.

#### 5.6 Aspectos éticos

La realización de este proyecto de investigación se realizó tomando en cuenta la normativa de ética en medicina para la recopilación y el estudio de datos, se le solicitó la autorización al comité de ética para la investigación perteneciente a la universidad privada Antenor Orrego y de la institución de salud ya mencionada, resguardando la intimidad y confidencialidad de la población de estudio anteriormente descrita.

Tomamos en cuenta el cuidado estricto en cuanto a los nombres, apellidos y cualquier otra identificación de cada paciente a la hora de presentar este proyecto de investigación, para de esta manera evitar cualquier problema de confidencialidad o de cualquier ámbito legal; Ya que esto forma parte del derecho a la privacidad de cada paciente que fue incluido en este estudio. Además, se tomó en cuenta la declaración de Helsinki y la Ley general de salud (D.S. 017-2006-SA y D.S. 006-2007-SA).

Las consideraciones éticas fueron:

- Respeto estricto por el anonimato de los pacientes que se tomaron en cuenta y que fueron seleccionados para este estudio durante la recopilación de datos.
- Selección igualitaria de los pacientes, sin importar características como procedencia, aspectos culturales, raciales o de clase social, teniendo únicamente en cuenta los criterios de selección planteados durante el proyecto de este estudio.
- Consideración adecuada de los lineamientos de la ética médica en cuanto a los principios bioéticos de beneficencia y no maleficencia, tomando en cuenta que este estudio no tiene beneficio alguno más allá de la investigación científica (34).
- Aprobación del comité de bioética en investigación UPAO mediante: Resolución del comité de bioética N° 1828-2021-FMEHU-UPAO.

## 6 RESULTADOS

En el presente estudio se incluyó a un grupo de 56 pacientes con infección por COVID-19 que desarrollaron enfermedad leve, y otro grupo de 28 pacientes que desarrollaron enfermedad grave. Todas las tomas de muestra para el dímero D se realizaron durante el estadio II (fase pulmonar) de la enfermedad. Se encontró que en ambos grupos la cantidad de varones estuvo representada por las 3/4 partes de pacientes, la media de edad fue de  $53.2 \pm 11.3$  años en el grupo de casos leves, y  $54.4 \pm 12.5$  años en el grupo de casos graves. Por otro lado, se encontró que en el grupo de casos leves 9 de cada 10 pacientes tenían procedencia urbana y del grupo de casos graves 6 de cada 10 pacientes tenían procedencia urbana. Al evaluar el método diagnóstico de la enfermedad se obtuvo que en ambos grupos los 3/4 se diagnosticaron por método serológico. Dentro de las comorbilidades se encontró que cerca de la cuarta parte de pacientes en ambos grupos tuvieron comorbilidades como diabetes mellitus tipo 2, obesidad e hipertensión arterial. Respecto al tiempo de hospitalización se encontró que los pacientes que pertenecieron a los casos graves tuvieron una media de días de hospitalización mayor con un  $21 \pm 17.7$  días frente a al grupo de casos leves con  $13 \pm 8.9$  días. Así mismo se encontró que solo el grupo de casos graves fueron ingresado a la Unidad de Cuidados Intensivos teniendo una estancia de internamiento de  $15.5 \pm 16.1$  días. Finalmente se reportó la condición de egreso de los pacientes en ambos grupos, teniendo como resultado que en el grupo de casos leves el 100% fueron dados de alta, mientras que para el grupo de casos graves el 50% fallecieron. (Tabla 1)

**Tabla 1.** Características demográficas y clínicas de pacientes según gravedad de infección por COVID-19

Variable	Casos leves		Casos graves	
	n	%	n	%
<b>Sexo</b>				
Masculino	40	71.4	20	71.4
Femenino	16	28.6	8	28.6
<b>Edad</b>				
Media (DE) años	53.2 (11.3)		54.4 (12.5)	
<b>Procedencia</b>				
Urbano	50	89.3	16	57.1
Rural	6	10.7	12	42.9
<b>Método de diagnóstico</b>				
Clínico	14	25	7	25.0
Serológico	42	75.0	21	75.0
<b>Comorbilidades</b>				
No	14	25.0	8	28.6
Si	42	75.0	20	71.4
<b>Tiempo de hospitalización</b>				
Media (DE) días	13 (8.9)		21 (17.7)	
<b>Estancia en UCI</b>				
Media (DE) días	0 (0)		15.5 (16.1)	
<b>Condición de egreso</b>				
Alta	56	100.0	14	50.0
Fallecido	0	0.0	14	50.0

DE: Desviación estándar, UCI: Unidad de Cuidados Intensivos

Al evaluar los niveles de los marcadores séricos inflamatorios, se encontró que fueron mayores en el grupo de casos graves en comparación al grupo de casos leves. Se evaluaron los niveles de Ferritina ( $1688.7 \pm 5888.4$  vs.  $1328.9 \pm 667.4$ ), Proteína C Reactiva ( $27920.8 \pm 21817.8$  vs.  $3280.7 \pm 11693.5$ ) y Dímero D ( $2991.4 \pm 6980.9$  vs.  $1777.3 \pm 2181.8$ ) (Tabla 2)

**Tabla 2.** Marcadores séricos inflamatorios séricos de pacientes según gravedad de infección por COVID-19

Variable	Casos leves				Casos graves			
	M	DE	Mín.	Máx.	M	DE	Min	Máx.
<b>Ferritina (ng/mL)</b>	1328. 9	667.4	120. 2	2000	1688.7	5888.4	2.8	4471 7
<b>PCR (mg/dL)</b>	3280. 7	11693. 5	0.9	44676	27920. 8	21817. 8	0.2	4482 3
<b>Dímero D (µg/ml)</b>	1777. 3	2181.8	190	9750. 0	2991.4	6980.9	100	3473 0

M=Media, DE=Desviación estándar, PCR=Proteína C Reactiva

Al realizar el análisis bivariado entre los factores incluidos en el estudio y la presencia de gravedad de casos con COVID-19, se encontró una asociación estadística con los siguientes factores: el pertenecer a una zona rural (ORc=2.75, IC95%=1.61 — 4.71;  $p<0.001$ ), el mayor número de días de hospitalización (Coeficiente= +0.051, IC95%= +0.01 — +0.09;  $p=0.016$ ), niveles elevados de ferritina (Coeficiente= +0.003, IC95%= +0.001 — +0.004;  $p=0.030$ ), y niveles elevados de PCR (Coeficiente= +0.002, IC95%= +0.001 — +0.003;  $p<0.001$ ). En el resto de factores no se encontró asociación (Tabla 3)

**Tabla 3.** Factores asociados a gravedad de infección por COVID-19

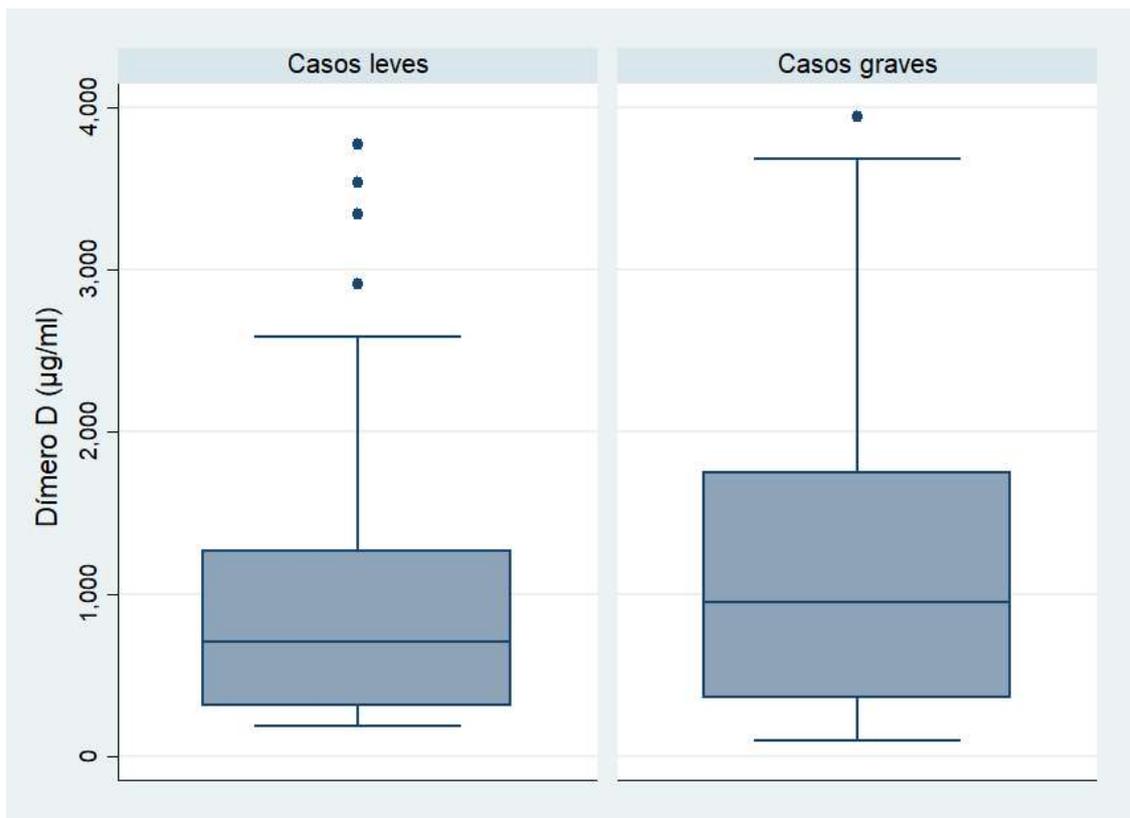
Variable	Casos leves		Casos graves		$p^a$	ORc	IC 95%	$p^c$
	n	%	n	%				
<b>Sexo</b>								
Masculino	40	71.4	20	71.4	0.900	Ref.	0.51 — 1.95	0.900
Femenino	16	28.6	8	28.6		1.00		
<b>Edad</b>								
Media (DE) años	53.2 (11.3)		54.4 (12.5)		0.509 <sub>b</sub>	+0.008	-0.03 — +0.048	0.665
<b>Procedencia</b>								
Urbano	50	89.3	16	57.1	<b>0.001</b>	Ref.	1.61 — 4.71	<b>&lt;0.001</b>
Rural	6	10.7	12	42.9		2.75		
<b>Método de diagnóstico</b>								
Clínico	14	25	7	25.0	0.900	Ref.	0.49 — 2.01	0.900
Serológico	42	75.0	21	75.0		1.00		
<b>Comorbilidades</b>								
No	14	25.0	8	28.6	0.726	Ref.	0.46 — 1.71	0.722
Si	42	75.0	20	71.4		0.88		
<b>Tiempo de hospitalización</b>								
Media (DE) días	13 (8.9)		21 (17.7)		<b>0.034</b> <sub>b</sub>	+0.051	+0.01 — +0.09	<b>0.016</b>
<b>Estancia en UCI</b>								
Media (DE) días	0 (0)		15.5 (16.1)		—			
<b>Condición de egreso</b>								
Alta	56	100.0	14	50.0	—			
Fallecido	0	0.0	14	50.0				
<b>Marcadores inflamatorios</b>								
Ferritina (ng/mL)	1328.9	667.4	1688.7	5888.4	<b>0.013</b> <sub>b</sub>	+0.003	+0.001 — +0.004	<b>0.030</b>
PCR (mg/dL)	3280.7	11693.5	27920.8	21817.8	<b>0.009</b> <sub>b</sub>	+0.002	+0.001 — +0.003	<b>&lt;0.001</b>
Dímero D (µg/ml)	1777.3	2181.8	2991.4	6980.9	0.838 <sub>b</sub>	+0.001	-0.001 — +0.001	0.280

DE: Desviación estándar, ORc: Razón de odds cruda, IC 95%: Intervalo de confianza al 95%,  $p$ : valor de significancia estadística, PCR: Proteína C Reactiva

<sup>a</sup>Determinado mediante la prueba de Chi-cuadrado <sup>b</sup>Determinado mediante la prueba de Kruskal wallis

<sup>c</sup>Determinado mediante regresión logística haciendo uso de la familia Binomial

En el siguiente gráfico se muestra un diagrama de cajas representando los valores de Dímero D en ambos grupos de pacientes estudiados (Casos leves vs. Casos graves), y se evidencia gráficamente que no existe una diferencia entre ambos grupos. (Gráfico 1) **Figura 1.** Diagrama de cajas de los valores de Dímero D en ambos grupos de estudio



## 7 DISCUSIÓN

El presente estudio tuvo la finalidad de determinar la asociación directa entre los niveles elevados de dímero D al ingreso de la hospitalización de pacientes Covid 19 con una mayor probabilidad de enfermedad grave y/o fallecimiento. En este sentido, se discutirán los principales hallazgos: Tanto en el grupo de casos como de los controles la mayor parte de pacientes fueron varones (tres cuartos) y solo un cuarto fueron pacientes femeninos. Lo cual se asemeja al estudio de **Tang N.**(32) donde se reporta que dentro del grupo de los casos, los 2/3 de los pacientes fueron varones, sin embargo en el grupo de los controles esta asociación se equilibró con aproximadamente el 50% para ambos sexos. Por otra parte la relación en torno al sexo presentado en este estudio difiere con el estudio de **Arsalan S.**(29) donde se reporta una relación de acuerdo al sexo similar para ambos grupos de estudio. Adicionalmente, el estudio de **Bechmann N.**(35) refiere evidencia de que el dimorfismo sexual en COVID-19 tiene implicaciones potenciales que deben considerarse en el tratamiento de COVID-19 y el seguimiento de pacientes, en este sentido los pacientes varones tendrían mayor susceptibilidad a infectarse y generar una enfermedad grave. Asimismo, la media de edad fue de  $53 \pm 11.3$  años y  $54.4 \pm 12.5$  años en el grupo de casos y controles respectivamente. Esto se contrapone a lo señalado por **Arsalan S,** (29) donde el grupo de casos fue significativamente mayor a los controles (Media =  $62.87 (16.74)$  vs  $57.33 (16.07)$  años), estas cifras de media de edad en nuestro estudio podrían deberse al tipo de muestreo realizado (por conveniencia) y al tipo de estudio, ya que al

seleccionar primero los casos y estos ser escasos, y debido a los criterios de inclusión y exclusión, la búsqueda de controles adecuados se vuelve compleja y está regido por el apareamiento del estudio.

Al evaluar la procedencia de la población de estudio, se obtuvo que dentro de los pacientes con enfermedad leve 9 de cada 10 tenían procedencia urbana y en el grupo de enfermedad grave 6 de cada 10 tienen procedencia urbana; a continuación al realizar el análisis bivariado de los factores incluidos en este estudio y la presencia de gravedad de los casos con covid 19, se encontró que el pertenecer a una zona rural tenía asociación significativa para desarrollar una enfermedad grave con un OR:2.75, IC: 95% (1.61 - 4.71), valor P: 0.001. Esto contrasta con el estudio cuantitativo transversal realizado por **Lopez M. et al.** (36) El cual informo que la mortalidad es mayor en zonas costeras con gran afluencia de población. Esto es también referido en un estudio de **George J.** (37) donde se reporta mayor mortalidad en las metrópolis brasileñas. Sin embargo creemos que es importante tener en cuenta que las zonas rurales de nuestro medio en general tienen elevadas tasas de malnutrición y difícil acceso a centros de salud, lo cual se vio agravado durante el estado de emergencia por el Covid 19 ya que hubo escases de productos de primera necesidad y transporte, esto podría haber acentuado patologías prevalentes de estas zonas que sumado a un sistema de salud colapsado y precario, podrían a su vez haber tenido como consecuencia una mayor susceptibilidad a la enfermedad por covid 19 en este grupo de pacientes.

En cuanto a las comorbilidades se encontró que cerca de la cuarta parte de pacientes de ambos grupos tuvieron comorbilidades como diabetes mellitus tipo 2, obesidad e hipertensión, sin embargo, ninguna de estas fue estadísticamente significativa. Al respecto esta falta de asociación armoniza con lo expuesto por **Tang N.** (32) y col en su estudio, donde no se muestra una asociación significativa (P: 0.156) de las enfermedades de base con los grupos de sobrevivientes y no sobrevivientes; resultados similares a los reportados por **Yumeng Y y Col.** (31)

Respecto al tiempo de hospitalización se encontró que los pacientes que pertenecieron a los casos graves tuvieron una media de días de hospitalización mayor al del grupo de casos leves, con  $21 \pm 17.7$  días y  $13 \pm 8.9$  días respectivamente. Esto se contrapone con el estudio realizado por **Arsalan S.** (29) el cual presenta una media de 7 días para ambos grupos. El tiempo de hospitalización prolongado podría asociarse a una mayor morbimortalidad en pacientes Covid 19 debido a una mayor exposición a agentes infecciosos o a consecuencias del estado de postración prolongada, sobretodo en pacientes hospitalizados en UCI. El estudio de **Nenshan chen.**(38) Informo que los pacientes con estancia hospitalaria prolongada reportaron coinfecciones bacterianas y micóticas, las cuales incluían a *K. pneumoniae*, *A. Flavis*, *C. glabrata* y *C. albicans*. Esto agravado por una alta tasa de resistencia en la población estudiada, situación muy acentuada en nuestro medio. Debemos tener en cuenta además que nuestro estudio considera la estancia en UCI como parte del periodo hospitalario. Aquellos pacientes que estuvieron hospitalizados en UCI tuvieron un periodo de

internamiento de  $15.5 \pm 16.1$  días, estos forman parte solo del grupo de los casos, por ello no se formula un análisis estadístico respecto a estos datos. No obstante, en el estudio de **Fei Zhou** (39) no se refiere significancia estadística en relación a hospitalización en UCI en aquellos pacientes que sobrevivieron y los que no.

En lo que respecta a los marcadores séricos inflamatorios de los pacientes según el grado de severidad de la infección por covid 19, al realizar el análisis Bivariado se encontró que los niveles elevados de ferritina (OR: 0.003, IC: 95% (0.001-0.004) y valor  $P= 0.030$ ) y los niveles elevados de PCR (OR:0.002, IC: 95% (0.001-0.003) y valor  $P=0.001$ ) poseen una asociación estadística con la presencia de la enfermedad grave. Esto concuerda con múltiples estudios como el de **XinGuan**(40) quien en su cohorte informo que tanto la ferritina como los valores de PCR elevados están fuertemente asociados a malos resultados y muerte, donde los pacientes graves mostraron una elevación mucho más marcada al compararse con los casos moderados, por lo tanto ambos biomarcadores son candidatos para predecir una progresión de la Covid 19 a enfermedad crítica. Por su parte **Ruchong Chen** (41) reporto que tanto a PCR como la ferritina mostraron una tendencia significativamente creciente con una condición más severa de la enfermedad ( $P<0.010$ ). **Youley Tjendra** (42) en su Revisión sistemática refiere que estos biomarcadores inflamatorios marcadamente elevados se asocian a una enfermedad grave y a un mayor riesgo de desarrollar sepsis. Por último, en el estudio de **Dora M.** (43) realizado en Paraguay, un país con características

sociodemográficas similares al Perú, informo que tanto los valores séricos elevados de PCR y ferritina se asociaron a mortalidad en los pacientes evaluados, sin embargo, dicho estudio solo muestra una asociación estadística clara en el caso de la Ferritina ( $P=0.004$ ) mas no en el caso del PCR ( $P=0.055$ ), lo cual difiere en este último biomarcador con lo anteriormente expuesto.

Con referencia al Biomarcador dímero D, nuestro estudio no encontró asociación significativa al análisis Bivariado entre este y el riesgo elevado para progresar hacia una enfermedad grave (OR: +0.001, IC: 95% (-0.001 - +0.001) y un valor  $P=0.280$ ), por este motivo no se realizó un análisis multivariado como se propuso en un principio dentro del apartado de Análisis estadístico de este estudio. Esto Contrasta con los estudios tomados en cuenta como antecedentes para la realización de este estudio, sin embargo, se debe tomar en consideración que dichos estudios se realizaron con una población amplia, a una mayor escala y generalmente fueron estudios multicentricos. A pesar de ello existen estudios que reportaron resultados similares a los nuestros con respecto al Dímero D, tal es el caso del metaanálisis llevado a cabo por **Brandon M.**(44) quien no encontró una clara asociación estadística entre los valores elevados de dímero D y un curso progresivo grave de la covid 19 ( $P=0.05$ ) aunque si lo encontraron para otros biomarcadores séricos como la ferritina. Por su parte **Nestor C.** (45) en su estudio reporto que los valores elevados de Dímero D no fueron relevantes como predictor de enfermedad grave por covid 19 ( $P=0.157$ ). Por lo expuesto anteriormente podríamos inferir que si bien existe una mayor cantidad de

estudios que reportaron una asociación significativa entre los valores elevados de dímero d las probabilidades de una enfermedad grave por covid 19, la mayor parte de estos fueron realizados en el continente asiático, incluyendo en su estudio una población muy heterogénea, algunos incluso con pacientes que aún no eran dados de alta; asimismo estos evaluaron sólo la presencia o no de valores anormales de Dímero D en los pacientes en estado grave, mas no incluyeron dentro de su metodología el cribado de estos valores al inicio de la hospitalización, por lo cual estos valores elevados podrían ser simplemente un reflejo del estado critico y/o complicaciones adquiridas u otras causas.

## **8 LIMITACIONES**

El estudio presentado corresponde a un diseño observacional, retrospectivo y analítico de casos y controles, en tal sentido sólo podrá verificarse entre las variables en estudio una condición de asociación, pero no podrá documentarse la condición de causa efecto.

También es importante mencionar que al ser un estudio basado netamente en las historias clínicas documentadas en los centros de salud ya mencionados, este estudio está sujeto a la calidad y veracidad de la información proporcionada por aquellos médicos que atendieron y evaluaron a estos pacientes, pudiéndose haber pasado por alto datos de relevancia, como comorbilidades, adicciones o antecedentes importantes de estos pacientes o el mismo registro de historias clínicas podría haber tenido errores, lo cual da cierto sesgo a este estudio.

La representatividad de este estudio es otra limitante importante ya que solo se incluyeron a pacientes hospitalizados en el Hospital III José

Cayetano Heredia de Piura y su extensión la Villa “La videnita”, no se incluyeron aquellos pacientes de otras sedes ni aquellos que fueron atendidos por consulta sin llegar a hospitalizarse por ende podría existir cierto sesgo de representatividad. Sin embargo, debemos resaltar que, si bien el estudio tuvo un muestreo no probabilístico por conveniencia, este si tuvo una gran representatividad dentro de la población total que cumplían los criterios de inclusión.

Otra de las limitaciones de este estudio fue la falta de datos completos o toma de muestras de laboratorio de Dímero D y otros metabolitos, esto debido que durante el periodo de tiempo en que fueron hospitalizados estos pacientes hubo en muchas ocasiones una falta de reactivo, lo cual reducía en gran cantidad los pacientes que podían entrar en este estudio.

Por último, una limitación importante fue el limitado acceso y/o poca disponibilidad a las historias clínicas virtuales, ya que estas eran el único registro médico de la población a estudiar.

## 9 CONCLUSIONES

- ❖ Los valores elevados de Dímero D al inicio de la hospitalización no son un factor de riesgo asociado a una evolución desfavorable y/o Grave por covid 19.
- ❖ Dado que no se halló significancia estadística entre valores por encima de 1 mg/dl Dímero D, no fue estadísticamente relevante categorizar los valores de Dímero D con un respectivo porcentaje y/o probabilidad de mortalidad por la infección del SARS- CoV2.
- ❖ Los factores de riesgo con asociación estadística, pero con una evolución desfavorable de la infección por Covid 19 fueron, una procedencia rural de los pacientes y los valores elevados de PCR y ferritina dentro de los exámenes auxiliares de los mismos.
- ❖ Dentro de nuestra población, las características tanto clínicas como laboratoriales fueron presentadas en la tabla 1 y 2 de nuestro estudio; donde resaltan la procedencia del paciente y los valores séricos de la ferritina y el PCR.

## 10 RECOMENDACIONES

- ❖ Realizar estudios analíticos a mayor escala incluyendo un grupo poblacional más amplio, tomando en cuenta a pacientes de toda la región, tanto de hospitales de Essalud y Minsa.
- ❖ Indagar sobre otros factores de riesgo que puedan estar involucrados en el desarrollo de la morbimortalidad por covid 19.
- ❖ Investigar la repercusión que las vacunas han tenido en la protección de los pacientes con Covid 19 y su correlación con los reactantes de fase aguda, entre ellos el Dímero D.
- ❖ Fomentar la investigación científica en los profesionales de salud, ya que nuestro medio es carente de estudios con una metodología adecuada que puedan aportar datos relevantes al estudio de diversas patologías.
- ❖ Crear conciencia en los profesionales de salud en cuanto a la realización estricta de documentar todos los datos de importancia en la evolución de nuestros pacientes, ya que estos serán objeto de estudio para posteriores investigaciones. Esto fue un problema a la hora de incluir pacientes a nuestro estudio ya que muchas historias clínicas presentaban datos incompletos, o estudios no realizados.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Actualización Epidemiológica: Enfermedad por coronavirus (COVID-19) - 15 de enero de 2021 - OPS/OMS | Organización Panamericana de la Salud [Internet]. [citado 14 de marzo de 2021]. Disponible en: <https://www.paho.org/es/documentos/actualizacion-epidemiologica-enfermedad-por-coronavirus-covid-19-15-enero-2021>
2. Majumder J, Minko T. Recent Developments on Therapeutic and Diagnostic Approaches for COVID-19. *AAPS J*. 5 de enero de 2021;23(1):14.
3. Mishra SK, Tripathi T. One year update on the COVID-19 pandemic: Where are we now? *Acta Tropica*. 1 de febrero de 2021;214:105778.
4. Asselah T, Durantel D, Pasmant E, Lau G, Schinazi RF. COVID-19: Discovery, diagnostics and drug development. *Journal of Hepatology*. 1 de enero de 2021;74(1):168-84.
5. Lee C, Choi WJ. Overview of COVID-19 inflammatory pathogenesis from the therapeutic perspective. *Arch Pharm Res*. enero de 2021;44(1):99-116.
6. ITCoronavirus.pdf [Internet]. [citado 13 de marzo de 2021]. Disponible en: <https://www.mscbs.gob.es/profesionales/saludPublica/ccayes/alertasActual/nCov/documentos/ITCoronavirus.pdf>
7. WHO | Infection fatality rate of COVID-19 inferred from seroprevalence data [Internet]. WHO. World Health Organization; [citado 13 de marzo de 2021]. Disponible en: <http://www.who.int/bulletin/volumes/99/1/20-265892/en/>
8. Peru: WHO Coronavirus Disease (COVID-19) Dashboard [Internet]. [citado 13 de marzo de 2021]. Disponible en: <https://covid19.who.int>
9. Holshue ML, DeBolt C, Lindquist S, Lofy KH, Wiesman J, Bruce H, et al. First Case of 2019 Novel Coronavirus in the United States. *N Engl J Med*. 5 de marzo de 2020;382(10):929-36.
10. Han Y, Wang Z, Ren J, Wei Z, Li J. Potential inhibitors for the novel coronavirus (SARS-CoV-2). *Briefings in Bioinformatics*. 22 de marzo de 2021;22(2):1225-31.
11. Khalili JS, Zhu H, Mak NSA, Yan Y, Zhu Y. Novel coronavirus treatment with ribavirin: Groundwork for an evaluation concerning COVID-19. *J Med Virol*. 10 de abril de 2020;10.1002/jmv.25798.
12. Uzunova K, Filipova E, Pavlova V, Vekov T. Insights into antiviral mechanisms of remdesivir, lopinavir/ritonavir and

chloroquine/hydroxychloroquine affecting the new SARS-CoV-2. *Biomed Pharmacother.* noviembre de 2020;131:110668.

13. Fintelman-Rodrigues N, Sacramento CQ, Ribeiro Lima C, Souza da Silva F, Ferreira AC, Mattos M, et al. Atazanavir, Alone or in Combination with Ritonavir, Inhibits SARS-CoV-2 Replication and Proinflammatory Cytokine Production. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy.* 64(10):e00825-20.
14. Wang M, Cao R, Zhang L, Yang X, Liu J, Xu M, et al. Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro. *Cell Res.* marzo de 2020;30(3):269-71.
15. Zang Y, Han X, He M, Shi J, Li Y. Hydroxychloroquine use and progression or prognosis of COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacol.* 1 de abril de 2021;394(4):775-82.
16. Caly L, Druce JD, Catton MG, Jans DA, Wagstaff KM. The FDA-approved drug ivermectin inhibits the replication of SARS-CoV-2 in vitro. *Antiviral Research.* 1 de junio de 2020;178:104787.
17. Merck Statement on Ivermectin use During the COVID-19 Pandemic [Internet]. Merck.com. [citado 30 de julio de 2021]. Disponible en: <https://www.merck.com/news/merck-statement-on-ivermectin-use-during-the-covid-19-pandemic/>
18. Lee JS, Shin EC. The type I interferon response in COVID-19: implications for treatment. *Nat Rev Immunol.* octubre de 2020;20(10):585-6.
19. Fu B, Xu X, Wei H. Why tocilizumab could be an effective treatment for severe COVID-19? *J Transl Med.* 14 de abril de 2020;18:164.
20. Baladia E, Pizarro AB, Ortiz-Muñoz L, Rada G. Vitamin C for COVID-19: A living systematic review. *Medwave.* 28 de julio de 2020;20(6):e7978.
21. Tu YF, Chien CS, Yarmishyn AA, Lin YY, Luo YH, Lin YT, et al. A Review of SARS-CoV-2 and the Ongoing Clinical Trials. *International Journal of Molecular Sciences.* enero de 2020;21(7):2657.
22. Oldenburg CE, Doan T. Azithromycin for severe COVID-19. *The Lancet.* 3 de octubre de 2020;396(10256):936-7.
23. Inmunidad colectiva, confinamientos y COVID-19 [Internet]. [citado 29 de julio de 2021]. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/q-a-detail/herd-immunity-lockdowns-and-covid-19>
24. Enfermedad por el coronavirus (COVID-19): Vacunas [Internet]. [citado 29 de julio de 2021]. Disponible en:

[https://www.who.int/es/news-room/q-a-detail/coronavirus-disease-\(covid-19\)-vaccines](https://www.who.int/es/news-room/q-a-detail/coronavirus-disease-(covid-19)-vaccines)

25. Wang F, Kream RM, Stefano GB. An Evidence Based Perspective on mRNA-SARS-CoV-2 Vaccine Development. *Med Sci Monit* [Internet]. 21 de abril de 2020 [citado 29 de julio de 2021];26. Disponible en: <https://www.medscimonit.com/abstract/index/idArt/924700>
26. Cronología: Rastreado el camino hacia la vacunación en América Latina [Internet]. AS/COA. [citado 29 de julio de 2021]. Disponible en: <https://www.as-coa.org/articles/cronologia-rastreando-el-camino-hacia-la-vacunacion-en-america-latina>
27. Bennet BM, Wolf J, Laureano R, Sellers RS. Review of Current Vaccine Development Strategies to Prevent Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *Toxicol Pathol.* octubre de 2020;48(7):800-9.
28. Dutta AK. Vaccine Against Covid-19 Disease – Present Status of Development. *Indian J Pediatr.* octubre de 2020;87(10):810-6.
29. Salari A, Mahdavi-Roshan M, Ghorbani Z, Mortazavi SS, Naghshbandi M, Faraghnia F, et al. An investigation of risk factors of in-hospital death due to COVID-19: a case-control study in Rasht, Iran. *Ir J Med Sci* [Internet]. 15 de enero de 2021 [citado 13 de marzo de 2021]; Disponible en: <http://link.springer.com/10.1007/s11845-020-02455-5>
30. Sakka M, Connors JM, Hékimian G, Martin-Toutain I, Crichi B, Colmegna I, et al. Association between D-Dimer levels and mortality in patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19): a systematic review and pooled analysis. *JMV-Journal de Médecine Vasculaire.* 1 de septiembre de 2020;45(5):268-74.
31. Yao Y, Cao J, Wang Q, Shi Q, Liu K, Luo Z, et al. D-dimer as a biomarker for disease severity and mortality in COVID-19 patients: a case control study. *Journal of Intensive Care.* 10 de julio de 2020;8(1):49.
32. 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.* abril de 2020;18(4):844-7.
33. Li Y, Zhao K, Wei H, Chen W, Wang W, Jia L, et al. Dynamic relationship between D-dimer and COVID-19 severity. *Br J Haematol* [Internet]. julio de 2020 [citado 13 de marzo de 2021];190(1). Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/bjh.16811>
34. World Health Organization y Council for International Organizations of Medical Sciences - 2017 - International ethical guidelines for health-related.pdf [Internet]. [citado 17 de febrero de 2022]. Disponible en:

[https://cioms.ch/wp-content/uploads/2017/12/CIOMS-EthicalGuideline\\_SP\\_INTERIOR-FINAL.pdf](https://cioms.ch/wp-content/uploads/2017/12/CIOMS-EthicalGuideline_SP_INTERIOR-FINAL.pdf)

35. Bechmann N, Barthel A, Schedl A, Herzig S, Varga Z, Gebhard C, et al. Sexual dimorphism in COVID-19: potential clinical and public health implications. *Lancet Diabetes Endocrinol.* marzo de 2022;10(3):221-30.
36. López MGF, Tarazona AS, Cruz-Vargas JADL. Distribución regional de mortalidad COVID-19 en Perú: Regional distribution of COVID-19 mortality in Peru. *Revista de la Facultad de Medicina Humana* [Internet]. 24 de febrero de 2021 [citado 17 de junio de 2022];21(2). Disponible en: <https://revistas.urp.edu.pe/index.php/RFMH/article/view/3721>
37. Sousa GJB, Garces TS, Cestari VRF, Moreira TMM, Florêncio RS, Pereira MLD. Estimation and prediction of COVID-19 cases in Brazilian metropolises. *Rev Latino-Am Enfermagem* [Internet]. 26 de junio de 2020 [citado 17 de junio de 2022];28. Disponible en: <http://www.scielo.br/j/rlae/a/4CrffCHXJDc7knVDz9CwDrt/?lang=en>
38. Chen N, Zhou M, Dong X, Qu J, Gong F, Han Y, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet.* 2020;395(10223):507-13.
39. 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):1054-62.
40. Guan X, Zhang B, Fu M, Li M, Yuan X, Zhu Y, et al. Clinical and inflammatory features based machine learning model for fatal risk prediction of hospitalized COVID-19 patients: results from a retrospective cohort study. *Annals of Medicine.* 1 de enero de 2021;53(1):257-66.
41. Chen R, Sang L, Jiang M, Yang Z, Jia N, Fu W, et al. Longitudinal hematologic and immunologic variations associated with the progression of COVID-19 patients in China. *Journal of Allergy and Clinical Immunology.* julio de 2020;146(1):89-100.
42. Tjendra Y, Al Mana AF, Espejo AP, Akgun Y, Millan NC, Gomez-Fernandez C, et al. Predicting Disease Severity and Outcome in COVID-19 Patients: A Review of Multiple Biomarkers. *Archives of Pathology & Laboratory Medicine.* 1 de diciembre de 2020;144(12):1465-74.
43. Montiel D, Torres E, Acosta A, Sobarzo P, Pérez H, Ávalos D, et al. Características clínicas, laboratoriales y predictores de mortalidad de pacientes con COVID-19 internados en el Hospital Nacional. *Revista*

científica ciencias de la salud - ISSN: 2664-2891. 31 de mayo de 2021;3(1):26-37.

44. Henry BM, Oliveira MHS de, Benoit S, Plebani M, Lippi G. Hematologic, biochemical and immune biomarker abnormalities associated with severe illness and mortality in coronavirus disease 2019 (COVID-19): a meta-analysis. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (CCLM)*. 1 de julio de 2020;58(7):1021-8.
45. Calderón-Esquivel N, Vázquez-Flores AD, González-Chon O, García-Briones A, Gutiérrez-Villaseñor AO, Romero-González JP, et al. Correlación de variables ecocardiográficas y biomarcadores en pacientes graves con COVID-19. *Cirugía y cirujanos*. febrero de 2021;89(1):57-62.
46. Mamani SC, Cecilia G. Características epidemiológicas, clínicas y factores asociados a infección por covid-19 en pacientes hospitalizados en el Hospital III Es Salud Puno en el periodo de abril a julio del 2020. Universidad Nacional del Altiplano [Internet]. 5 de octubre de 2020 [citado 29 de julio de 2021]; Disponible en: <http://repositorio.unap.edu.pe/handle/UNAP/14982>

## ANEXOS

### ANEXO N°1

#### “FICHA DE RECOLECCIÓN DE DATOS” (46)

1. Nombre:
2. N° Historia Clínica: DNI:
3. Método de Diagnóstico empleado: .....
4. Edad.....años
5. Sexo: Masculino ( ) Femenino ( )
6. Procedencia: Urbano ( ) Rural ( )
7. Comorbilidades:
  - Hipertensión arterial ( )
  - Enfermedad pulmonar crónica ( )
  - Asma ( )
  - Diabetes mellitus ( )
  - Otro: .....
  - Obesidad ( )
  - Insuficiencia renal crónica ( )
  - VIH ( )
8. Fecha Probable de inicio de enfermedad: ...../...../.....(día/mes/año)
9. Cuadro clínico
  - Fiebre ( )
  - Tos ( )
  - Disnea ( )
  - Odinofagia ( )
  - Rinorrea ( )
  - Diarrea ( )
  - Náuseas y vómitos ( )
  - Cefalea ( )
  - Malestar General ( )
  - Ageusia ( )
  - Anosmia ( )
  - Taquipnea ( )
  - Artralgias ( )
  - Mialgias
  - Otro:.....
10. Fecha de Ingreso: ...../...../.....(día/mes/año)
11. Motivo de Hospitalización: Covid 19 ( ) Otro ( )
12. Lugar de hospitalización: Hospitalización ( ) UCI ( )
  - Otro: .....
13. Hallazgos de laboratorio
  - PCR valor ..... mg/dL
  - Ferritina valor.....mg/dL
  - Dímero D valor ..... ug/dL
14. Complicaciones
  - Síndrome de dificultad respiratoria ( )
  - Insuficiencia renal ( )
  - Insuficiencia cardíaca ( )
  - Neumonía ( )
  - Otro:.....
15. Duración de la Enfermedad ..... Días
16. Duración de la hospitalización ..... Días
17. Estancia en UCI .....Días
18. Condición Final: Alta ( ) Defunción ( )

## ANEXO N°2

“Carta de permiso al Director del Hospital III EsSalud José Cayetano Heredia”

**ASUNTO: SOLICITO AUTORIZACIÓN PARA EJECUTAR PROYECTO DE TESIS**

**Dra. Milagritos Sánchez Reto**  
**Director(a) del “Hospital III Essalud José Cayetano Heredia de Piura”**

De mi especial consideración.

Yo, José Luis Banda Moreno, Estudiante de la Facultad de Medicina Humana de la Universidad Privada Antenor Orrego - Filial Piura. Identificado con DNI N° 71410034, expongo lo siguiente:

Es grato dirigirme a usted para expresarle mi cordial saludo y al mismo tiempo comunicarle que habiendo recibido la RESOLUCIÓN N° 1828-2021-FMEHU-UPAO que aprueba el proyecto de tesis titulado: “VALORES SÉRICOS ELEVADOS DE DÍMERO D COMO FACTOR DE RIESGO PARA INFECCIÓN GRAVE POR COVID-19”, solicito autorización para ejecutar mi proyecto de tesis al director del Hospital Regional José Cayetano Heredia, Dra. Milagritos Sánchez Reto. Solicito permiso para tener acceso a las Historias Clínicas del Servicio de Hospitalización, Medicina General y del Servicio de Unidad de Cuidados Intensivos de dicho establecimiento y así poder recolectar los datos necesarios para fines de la ejecución de mi proyecto de tesis.

Agradezco de antemano su atención a la presente.

Piura, 04 de Setiembre de 2021

Atentamente



-----  
José Luis Banda Moreno  
71410034  
jbandam1@upao.edu.pe

## ANEXO N°3

### “APROBACION PARA ACCESO A HISTORIAS CLINICAS”



“Año del Bicentenario del Perú: 200 años de Independencia”  
“Decenio de la Igualdad de Oportunidades para Mujeres y Hombres”

#### MEMORANDO N° 266-UCID-RAPI-ESSALUD-2021

**PARA:** DRA. MILAGRITOS SÁNCHEZ RETO  
Directora del Hospital III José Cayetano Heredia  
Red Asistencial Piura

**DE:** DR. CARLOS EDUARDO CRUZ MICHILOT  
Jefe de la Unidad de Capacitación, Investigación y Docencia

**ASUNTO:** Facilidades para ejecución de proyecto de tesis.

**REF.:** Nota N° 020-CI-RAPI-ESSALUD-2021.

**FECHA:** Piura, 09 de noviembre de 2021.



Es grato dirigirme a usted, en relación al documento de la referencia, y a la vez hago de su conocimiento que el Proyecto de Investigación titulado: “VALORES SÉRICOS ELEVADOS DE DÍMERO D COM FACTOR DE RIESGO PARA INFECCIÓN GRAVE POR COVID-19” teniendo como autor al alumno: **BANDA MORENO, JOSE LUIS**, ha pasado el proceso de revisión del Comité Institucional de Ética en Investigación de la Red, estando apto para su ejecución, según normas Institucionales Vigentes.

Sin otro particular, me despido de usted cordialmente y es propicia la ocasión para expresarle los sentimientos de mi especial consideración.

Cordialmente,

  
CARLOS E. CRUZ MICHILOT  
JEFE DE UNIDAD DE CAPACITACIÓN  
INVESTIGACIÓN Y DOCENCIA  
RED ASISTENCIAL PIURA  


CECM/ywh  
Folio: 01

NIT.: 1286	2021	4611
------------	------	------

[www.essalud.gob.pe](http://www.essalud.gob.pe)

Av. Independencia  
Urb. Miraflores  
Castilla - Piura  
Tel.: 287970

## ANEXO N°4

### “RESOLUCION DEL COMITÉ DE BIOETICA”



**UPAO**

VICERRECTORADO DE INVESTIGACION  
Comité de Bioética

#### RESOLUCIÓN COMITÉ DE BIOÉTICA N°0058-2022-UPAO

Trujillo, 09 de marzo de 2022

**VISTO**, el correo electrónico de fecha 08 de marzo de 2022 presentado por la Escuela Profesional de Medicina Humana, quien solicita autorización de el (la) alumno (a) BANDA MORENO JOSE LUIS para realización de investigación, y;

#### **CONSIDERANDO:**

Que por correo electrónico, se solicita que a el (la) alumno (a) BANDA MORENO JOSE LUIS se le de conformidad a su proyecto de investigación, de conformidad con el Reglamento del Comité de Bioética en Investigación de la UPAO.

Que en virtud de la Resolución Rectoral N° 3335-2016-R-UPAO de fecha 7 de julio de 2016, se aprueba el Reglamento del Comité de Bioética que se encuentra en la página web de la universidad, que tiene por objetivo su aplicación obligatoria en las investigaciones que comprometan a seres humanos y otros seres vivos dentro de estudios que son patrocinados por la UPAO y sean conducidos por algún docente o investigador de las Facultades, Escuela de Posgrado, Centros de Investigación y Establecimiento de Salud administrados por la UPAO.

Que en el presente caso, después de la evaluación del expediente presentado por la Escuela Profesional de Medicina Humana, el Comité Considera que el mencionado proyecto no contraviene las disposiciones del mencionado Reglamento de Bioética, por tal motivo es procedente su aprobación.

Estando a las razones expuestas y de conformidad con el Reglamento de Bioética de Investigación;

#### **SE RESUELVE:**

**PRIMERO: APROBAR** el proyecto de investigación: VALORES SÉRICOS ELEVADOS DE DíMERO D COMO FACTOR DE RIESGO PARA INFECCIÓN GRAVE POR COVID19.

**SEGUNDO: DAR** cuenta al Vicerrectorado de Investigación.

**REGÍSTRESE, COMUNÍQUESE Y ARCHÍVESE.**

*Dr. José Guillermo González Cabeza*  
Presidente del Comité de Bioética  
UPAO