

UNIVERSIDAD PRIVADA ANTENOR ORREGO
FACULTAD DE MEDICINA HUMANA
PROGRAMA DE ESTUDIO DE MEDICINA HUMANA



TESIS PARA OPTAR EL TÍTULO PROFESIONAL DE MÉDICO CIRUJANO

Mortalidad asociada a la elevación de dímero D en pacientes covid-19 en el Hospital Alta Complejidad Virgen de la Puerta de abril - diciembre 2020

Área de investigación:

Enfermedades infecciosas y tropicales

Autor:

Torres Heredia, Giancarlo Aarón

Jurado evaluador:

Presidente: Yan Quiroz, Edgar Fermín

Secretario: Huamán Saavedra, Juan Jorge

Vocal: Contreras García, Carmen Adriana

Asesor:

Rodríguez Chávez, Luis Ángel

Código orcid: <https://orcid.org/0000-0001-7704-2530>

TRUJILLO - PERÚ

2024

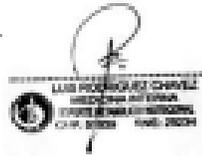
Fecha de sustentación: 30/03/24

8. TESIS - TORRES HEREDIA.docx

INFORME DE ORIGINALIDAD

10%	9%	3%	3%
INDICE DE SIMILITUD	FUENTES DE INTERNET	PUBLICACIONES	TRABAJOS DEL ESTUDIANTE

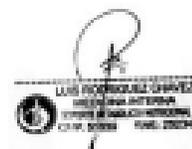
FUENTES PRIMARIAS

1	repositorio.upao.edu.pe Fuente de Internet		4%
2	hdl.handle.net Fuente de Internet		2%
3	Submitted to Universidad Autónoma de Ica Trabajo del estudiante		1%
4	repositorio.unesum.edu.ec Fuente de Internet		1%
5	dgsa.uaeh.edu.mx:8080 Fuente de Internet		1%
6	dspace.ucuenca.edu.ec Fuente de Internet		1%
7	repositorio.uas.edu.mx Fuente de Internet		1%
8	cardiolatina.com Fuente de Internet		1%

Excluir citas Activo

Excluir bibliografía Activo

Excluir coincidencias < 1%



DECLARACIÓN DE ORIGINALIDAD

Yo, Luis Ángel Rodríguez Chávez, docente del Programa de Estudio de Medicina Humana, de la Universidad Privada Antenor Orrego, asesor de la tesis de investigación titulada "**Mortalidad asociada a la elevación de dímero D en pacientes covid-19 en el Hospital Alta Complejidad Virgen de la Puerta de abril - diciembre 2020**", autor **Giancarlo Aarón Torres Heredia**, dejo constancia de lo siguiente:

- El mencionado documento tiene un índice de puntuación de similitud de 10%. Así lo consigna el reporte de similitud emitido por el software Turnitin el lunes 01 de abril de 2024.
- 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.

Trujillo, 01 de abril de 2024

ASESOR

Dr. Rodríguez Chávez, Luis Ángel

DNI: 41480446

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7704-2530>

FIRMA:



LUIS RODRIGUEZ CHAVEZ
MEDICINA INTERNA
SOPORTE METABOLICO/NUTRICIONAL
C.M.P. 51839 RNE: 25234

AUTOR

Torres Heredia, Giancarlo Aarón

DNI: 71208487

FIRMA:



DEDICATORIA

A Dios, ya que, gracias a nuestro señor, estoy logrando una de las metas más importantes de mi vida. A mi familia, por enseñarme a no rendirme, por estar siempre a mi lado en cada triunfo y también en cada fracaso

A mis amigos que, han compartido conmigo sus conocimientos, ideas y alegrías, enseñándome el valor del esfuerzo y la perseverancia. Gracias por ser parte de mi vida y de mi camino.

Sin su constante aliento y motivación, este camino hubiera sido más difícil de transitar, si es que no hubiera contado con su incesante aliento y motivación, cada uno ha sido un pilar único e importante en mi vida. Aprecio su confianza en mí y por ayudarme a seguir adelante.

AGRADECIMIENTO

No ha sido sencillo el trayecto hasta ahora, ha sido un proceso complejo la ejecución de esta tesis, y sé muy bien que no habría sido logrado sin el respaldo de personas que han sido fundamentales en mi vida.

En primer lugar, a Dios, quien siempre me ha guiado en esta vida y me ha brindado cada día una oportunidad de ser una mejor versión de mí mismo; A mis padres, Tania Heredia y Máximo Torres, quienes han sido mi mayor apoyo durante toda mi carrera universitaria. Agradezco profundamente por brindarme su constante aliento en cada uno de mis proyectos académicos, por ser mi fuente de inspiración y nunca darme la espalda.

En segundo lugar, a mi asesor de tesis, el doctor Luis Rodríguez Chávez, quien me brindó su experiencia, conocimiento y sabiduría en todo momento. Gracias por su paciencia, su dedicación y su orientación, sin las cuales este trabajo no habría sido posible.

ÍNDICE

DEDICATORIA	4
AGRADECIMIENTO	5
RESUMEN.....	7
ABSTRACT.....	8
I. INTRODUCCIÓN	9
II. ENUNCIADO DEL PROBLEMA	13
III. HIPÓTESIS	13
IV. OBJETIVOS.....	14
4.1. OBJETIVO GENERAL:.....	14
4.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS:	14
V. MATERIAL Y MÉTODOS.....	15
5.1 DISEÑO DE ESTUDIO.....	15
5.2 POBLACIÓN, MUESTRA Y MUESTREO.....	15
5.3 CRITERIOS DE SELECCIÓN.....	15
5.4 MUESTRA.....	16
5.5 DEFINICIÓN OPERACIONAL DE VARIABLES:	18
5.6 PROCEDIMIENTOS Y TÉCNICAS:	23
5.7 PLAN DE ANÁLISIS DE DATOS:.....	23
5.8 ASPECTOS ÉTICOS:	24
VII. DISCUSION:	30
VIII. CONCLUSION:	33
IX. RECOMENDACIONES:.....	33
X. LIMITACIONES:	33
XI. BIBLIOGRAFÍA:	35
XII. ANEXOS.....	40

RESUMEN

Objetivo: El objetivo del trabajo de investigación fue determinar si el dímero D elevado está asociado a la mortalidad en pacientes hospitalizados con SARS-CoV-2.

Materiales y métodos: Cohorte retrospectivo. Tomó como muestra a 121 pacientes diagnosticados con SARS-CoV-2 hospitalizados en el Hospital Alta Complejidad Virgen De La Puerta, en el periodo de 01 de abril al 31 de diciembre del año 2020, empleándose historias clínicas y análisis de laboratorio, se aplicó estadística descriptiva y analítica basada en las pruebas Chi cuadrado y T Student.

Resultados: Se incluyeron en el estudio un total de 121 pacientes. El valor de corte usado para el dímero D es de 1.0 ug/mL. Durante la hospitalización ocurrieron un total de 67 muertes, de ellos los pacientes con dímero D >1.0 ug/mL, tuvieron una mayor asociación a la mortalidad en comparación de aquellos con dímero D \leq 1.0 ug/mL. (IC 95%; p=0,012). Dentro de otros factores asociados a mortalidad encontramos a la ferritina sérica (IC 95%; p= 0,037), la necesidad de ventilación mecánica, saturación de oxígeno anormal, valores elevados de fibrinógeno, además se evidenció que, dentro de las comorbilidades, la hipertensión arterial es la única variable que se encontró asociada a mortalidad (IC 95% 0,41 – 0,59; p=0,036). Mientras que no se encontraron asociados a la mortalidad, el estado nutricional (IC 95% 0,41 – 0,74; p = 0,296), estancia hospitalaria (IC 95% 5,9 – 9,6; p= 0.054), el recuento de plaquetas, índice linfocitos/neutrófilo y proteína C reactiva.

Conclusiones: Se encontró que los niveles de ingreso de dímero D de más de 1.0 ug/mL está asociado a mortalidad, además, la hipertensión arterial, el fibrinógeno elevado, la ferritina sérica elevada, la necesidad de ventilación mecánica y los valores disminuidos de pulsioximetría son factores que también se encuentran asociados a mortalidad en pacientes hospitalizados por SARS-CoV-2.

Palabras claves: Dímero D, Mortalidad, SARS-CoV-2, Factores predictivos, Biomarcadores.

ABSTRACT

Objective: The objective of the research work was to determine whether the elevated Dimer D is associated with mortality in hospitalized patients with SARS-COV-2.

Materials and methods: retrospective cohort. He took 121 patients diagnosed with SARS-COV-2 hospitalized at the High Hospital Virgen de la Puerta complexity, in the period from April 1 to December 31, 2020, using medical records and laboratory analysis, statistics were applied Descriptive and analytical based on the Chi Cuadrado and T Student tests.

Results: A total of 121 patients were included in the study. The cutting value used for Dimer D is 1.0 UG/ml. During hospitalization, a total of 67 deaths occurred, of them patients with dimer $d > 1.0$ ug/ml, had a greater association to mortality compared to those with a day of $d \leq 1.0$ ug/ml. (95%IC; P = 0.012). Within other factors associated with mortality we find serum ferritin (95%IC; p = 0.037), the need for mechanical ventilation, abnormal oxygen saturation, high fibrinogen values, also evidenced that, within comorbidities, hypertension arterial is the only variable that was found associated with mortality (95% IC 0.41 - 0.59; p = 0.036). While they were not found associated with mortality, nutrition platelet count, lymphocyte index/neutrophil and reactive C protein.

CONCLUSIONS: It was found that the levels of Dimer D of more than 1.0 UG/mL is associated with mortality, in addition, arterial hypertension, high fibrinogen, high serum ferritin They are factors that are also associated with mortality in hospitalized patients by SARS-COV-2.

Keywords: Dimer D, Mortality, Sars-COV-2, Predictive Factors, Biomarkers.

I. INTRODUCCIÓN

En el año 2019, específicamente, en diciembre, empezó un brote de neumonía en la ciudad de Wuhan (China), generada por un patógeno llamado SARS-CoV-2, el cual es un virus que, hasta la actualidad, es causa de numerosos casos de mortalidad y enfermedad por este virus ^(1,2).

La neumonía por el SARS-CoV-2, llega a ser grave y provoca un daño alveolar difuso, además altera el intercambio de gases. Diferentes estudios han señalado efectos extrapulmonares del virus ⁽¹⁾ y es probable que este fenómeno se observe debido a la acumulación de efectos de la respuesta hiperinflamatoria del cuerpo ⁽³⁾.

Debido al gran número de muertes alrededor del mundo por el SARS-CoV-2, múltiples investigaciones publicadas se centraron en pruebas diagnósticas, clínica, epidemiología con el fin de obtener un tratamiento, sin embargo, identificar marcadores de letalidad, puede ser de mucha utilidad para evaluar los pronósticos de los pacientes, la gravedad de su enfermedad e incluso tomar decisiones terapéuticas más adecuadas e individualizadas ⁽⁴⁾.

Diferentes estudios reportaron que las manifestaciones más graves son causadas debido a una respuesta inmune exagerada con una producción descontrolada de citocinas inflamatorias, incluida la IL-6, lactato deshidrogenasa (LDH), dímero D, ferritina y procalcitonina (PCT), las cuales se han encontrado asociadas en pacientes con daño pulmonar y muerte por el SARS-CoV-2 ^(4,5).

La identificación temprana y la atención de apoyo pueden reducir eficazmente la incidencia de enfermedades graves persistentes y la mortalidad hospitalaria ⁽⁵⁾. Resulta conveniente conocer el pronóstico del paciente con SARS-CoV-2. Más recientemente, según diversos estudios, se han encontrado con frecuencia valores de dímero D elevados como predictores de mortalidad, lo que nos indica que este biomarcador tiene un buen potencial para determinar gravedad

(4,7,9).

En diversos estudios se menciona que, en pacientes con SARS-CoV-2, con una sintomatología de leve a moderado se ha encontrado que la elevación de dímero D se da en un 46,4%, y en pacientes con sintomatología grave por SARS-CoV-2, llega hasta 59.6% ^(8,9); es más la Sociedad de Hemostasia y Trombosis lo incluye como “marcador de procesos trombóticos” en SARS-CoV-2 ⁽¹⁰⁾.

En relación con la hipótesis de que pacientes con SARS-CoV-2 que tienen niveles elevados de dímero D en el momento de la admisión tengan una probabilidad sustancialmente mayor para mortalidad, se sostiene que el dímero D existe como fragmento formado durante la desintegración del coágulo por medio de plasmina, como resultado, la elevación de este marcador podría implicar fibrinólisis activa como signo indirecto de coagulación intravascular diseminada incipiente y enfermedad trombótica, y tal vez el desarrollo de sepsis, como se observa en la presentación de formas severas de SARS-CoV-2; también se sugiere que las personas con SARS-CoV-2 agudo tienen un riesgo elevado de embolia pulmonar y trombosis venosa profunda durante el curso de la enfermedad, la predicción de la mortalidad utilizando los niveles de dímero D en el momento de la admisión hospitalaria requiere una interpretación cautelosa ^(3,12).

La elevación en la concentración de dímero D es debido a la inflamación en infecciones virales, daño en las células endoteliales, a la formación elevada de trombina, además, aumento de las morbilidades subyacentes seguidas de estancia hospitalaria e hipoxia que conduce a la elevación en viscosidad y la señalización dependiente de factor de transcripción que aumenta los trastornos de la coagulación, por ello es importante el conocimiento de este biomarcador y su evaluación temprana ⁽¹²⁾.

Litao Zhang y colaboradores realizaron un estudio con diseño cohorte retrospectivo, para evaluar si la elevación de dímero D en pacientes con SARS-

CoV-2 está asociado con la mortalidad; este estudio se realizó con fines pronósticos. Se recopilaron los niveles de dímero D en los eventos de admisión y muerte para calcular el punto de corte óptimo utilizando curvas de características operativas del receptor. Según el punto de corte, los sujetos se dividieron en dos grupos. Luego se comparó la mortalidad intrahospitalaria entre dos grupos para evaluar el valor predictivo del nivel de dímero D. Se concluyó que el dímero D al ingreso mayor de 2.0 $\mu\text{g} / \text{mL}$ estaba relacionado con la mortalidad (HR: 51.5; IC: 95 % 12.9-206.7; $P < 0.001$) ⁽¹³⁾.

Por otro lado, Anying Cheng y colaboradores realizaron un estudio con diseño cohorte retrospectivo, para evaluar si el dímero D elevado y el nitrógeno ureico en sangre está relacionado con la mortalidad en los pacientes con SARS-CoV-2, con la finalidad de predecir su evolución. El diagnóstico y los tipos clínicos del SARS-CoV-2 se clasificaron de acuerdo con las guías clínicas vigentes. Las clasificaciones clínicas fueron las siguientes: (I) casos leves, fiebre, síntomas del tracto respiratorio y estudios de imagen que muestran neumonía; (II) casos severos, con cualquiera de los siguientes: (a) taquipnea (b) pulsioximetría $\leq 93\%$; y (c) hipoxemia y (III) casos críticos, alguna de las siguientes condiciones: (a) insuficiencia respiratoria que requiera ventilación mecánica; (b) shock; y (c) admisión en la Unidad de Cuidados Intensivos requerida por SDOM. En cuanto a los 305 enfermos con SARS-CoV-2, 85 (27,9%) fallecieron y 220 (72,1%) fueron dados de alta del hospital. Entre el grupo de no sobrevivientes, 4 pacientes (4,7%) fueron clasificados como tipo leve 5 (5,9%) como moderado y 76 (89,4%) como casos severos al ingreso. En este estudio, se concluyó que los niveles elevados de BUN y dímero D, se asociaron con la mortalidad hospitalaria, Según la mediana de BUN y dímero D, $\text{BUN} \geq 4,6 \text{ mmol} / \text{L}$ combinado con $\text{dímero D} \geq 0,845 \mu\text{g} / \text{ml}$ fueron predictores significativos de mortalidad por todas las causas en función a la edad, sexo, comorbilidad, TFGe y PCR. (HR ajustado = 1.11; IC 95% 1.08-1.14; $P < 0.0001$) ⁽¹⁴⁾.

También, Mikami Takahisa y colaboradores realizaron un estudio con diseño cohorte retrospectiva, para evaluar y describir predictores de letalidad. De

esta cohorte de 858 pacientes, (13.2%) fallecieron, 52 pacientes (1.9%) ambulatorio y 806 pacientes (21.7%) hospitalizados. En este estudio retrospectivo, se obtuvieron los siguientes datos, el aumento de mortalidad hospitalaria se asocia a dímero D elevado, la disminución de la mortalidad hospitalaria se asoció con el uso de hidroxiclороquina. El punto de corte de dímero D es mayor de 2 mcg / ml (HR: 1.19; IC: 95% 1.02-1.39; $P < 0.001$) ⁽¹⁵⁾.

Chilimuri Sridhar y colaboradores realizaron un estudio que se originó en Nueva York con diseño cohorte retrospectiva, para encontrar predictores de mortalidad en pacientes adultos admitidos al hospital con SARS-CoV-2. En este estudio ingresaron a este estudio un total de 375 pacientes, de los cuales 215 (57%) sobrevivieron y 160 (43%) murieron durante la hospitalización. La mayoría de los pacientes fueron hombres (63%). La hipertensión (60%) se destaca como la comorbilidad más común seguida de diabetes mellitus (47%), enfermedad cardiovascular (17%), enfermedad renal crónica (17%). La edad avanzada, los niveles de admisión de dímero D de más de 1000 ng / ml, la PCR de más de 200 mg / L y la linfopenia se asociaron con letalidad en SARS-CoV-2. (HR: 1.04; IC: 95%, aumento de 1.01-1.06 por año; $P < 0.0001$) ⁽¹⁶⁾

Zhou Fei y sus colaboradores realizaron un estudio con diseño cohorte retrospectiva y multicéntrica, para evaluar predictores de letalidad en SARS-CoV-2. En este estudio incluyeron a todos los ingresados al hospital con SARS-CoV-2 (≥ 18 años), en una muestra de 191 pacientes, se encontró que 91 pacientes (48%) presento comorbilidades hipertensión (30%), diabetes (19%) y la enfermedad coronaria (8%). En este artículo se encontró que los factores de riesgo de personas con SARS-CoV-2, era de aquellos pacientes que ingresaban al hospital con una avanzada edad, un score SOFA más alta y la elevación del dímero D, su punto de corte es mayor a 1 $\mu\text{g} / \text{ml}$. (HR: 18.42; IC: 95%, 2.64-128.55; $P = 0.0033$) ⁽¹⁷⁾

Chaomin wu y sus colaboradores realizaron un estudio con diseño cohorte retrospectivo, el cual evaluaron desenlaces adversos en 201 pacientes con SARS-CoV-2 con distress respiratorio agudo o fallecidos encontrando que aquellos

pacientes que desarrollaron un SDRA y fallecieron, se les encontró con niveles de dímero D, mayores a 0.52 ug/ml. (IC del 95%, 0,21-0,94 $\mu\text{g} / \text{ml}$; $p < 0,001$)⁽¹⁷⁾.

Al conocer que esta enfermedad generada por el SARS-CoV-2 tiene una alta virulencia y tasa de mortalidad, junto con un enorme impacto en la salud de la población como con la economía, resulta de gran interés encontrar un predictor de mortalidad económico y de fácil acceso que permita al personal médico tomar mejores decisiones para cada paciente. Para ello contamos con una gran cantidad de pacientes hospitalizados por SARS-CoV-2 y asimismo con los recursos necesarios para llevar a cabo este estudio, del cual existe poca información publicada hasta el momento y no implica ningún tipo de riesgo para el paciente ni para el examinador, por lo tanto, se considera que es ético y de beneficio obtener una forma de monitorizar a aquellos pacientes con alto riesgo de mortalidad. Por eso, se realiza este estudio con el fin de investigar si la elevación del dímero D está relacionado a la mortalidad de los pacientes con SARS-CoV-2 ingresados al Hospital Alta Complejidad Virgen De La Puerta e identificar el punto de cohorte que corresponda a nuestra realidad, con el fin de mejorar la supervivencia y generar nuevos conocimientos en el campo de estudio.

II. ENUNCIADO DEL PROBLEMA

¿La mortalidad está asociada a la elevación de dímero D en pacientes con SARS-CoV-2 en el Hospital Alta Complejidad Virgen De La Puerta de abril - diciembre 2020?

III. HIPÓTESIS

- **H₀**: La mortalidad no está asociada a la elevación de dímero D en pacientes hospitalizados con SARS-CoV-2 en el Hospital Alta Complejidad Virgen De La Puerta de abril - diciembre 2020.
- **H₁**: La mortalidad está asociada a la elevación de dímero D en pacientes hospitalizados con SARS-CoV-2 en el Hospital Alta Complejidad Virgen De La Puerta de abril - diciembre 2020.

IV. OBJETIVOS

4.1. OBJETIVO GENERAL:

- Determinar si la mortalidad está asociada a la elevación de dímero D en pacientes hospitalizados con SARS-CoV-2 en el Hospital Alta Complejidad Virgen De La Puerta de abril - diciembre 2020.

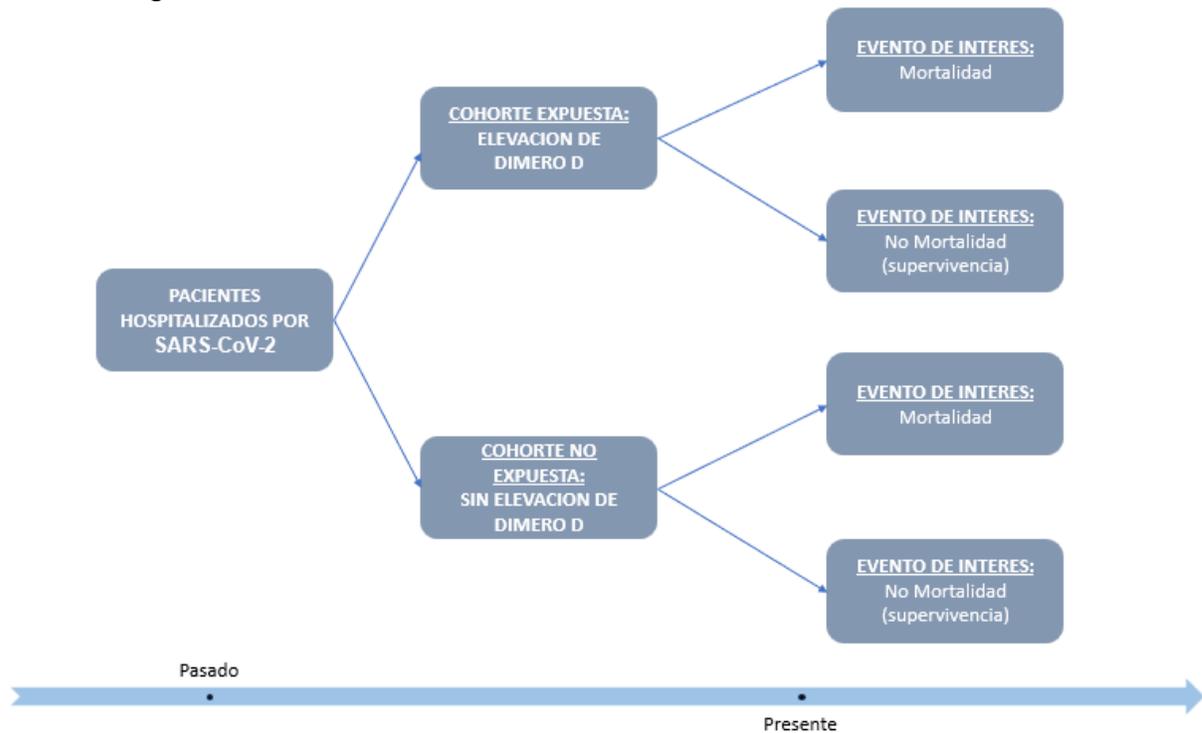
4.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS:

- Determinar la frecuencia de mortalidad en pacientes hospitalizados por SARS-CoV-2 en el Hospital Alta Complejidad Virgen De La Puerta de abril - diciembre 2020 con dímero D elevado.
- Determinar la frecuencia de mortalidad en pacientes hospitalizados por SARS-CoV-2 en el Hospital Alta Complejidad Virgen De La Puerta de abril - diciembre 2020 sin dímero D elevado.
- Comparar la frecuencia de mortalidad en pacientes hospitalizados por SARS-CoV-2 en el Hospital Alta Complejidad Virgen De La Puerta de abril - diciembre 2020 con y sin elevación de dímero D, ajustado por variables intervinientes.
- Comparar la frecuencia de mortalidad en pacientes hospitalizados por SARS-CoV-2 en el Hospital Alta Complejidad Virgen De La Puerta de abril - diciembre 2020 con y sin elevación de dímero D.

V. MATERIAL Y MÉTODOS

5.1 DISEÑO DE ESTUDIO

El estudio corresponde a una cohorte retrospectiva, representada por el siguiente modelo.



5.2 POBLACIÓN, MUESTRA Y MUESTREO

Población Diana: Pacientes hospitalizados con SARS-CoV-2.

Población Estudio: Pacientes diagnosticados con SARS-CoV-2, hospitalizados en el Hospital Alta Complejidad Virgen De La Puerta, en el periodo de 01 de abril al 31 de diciembre del año 2020 y cumplan los criterios de selección.

5.3 CRITERIOS DE SELECCIÓN

A. Criterios de inclusión

- Pacientes hospitalizados con diagnóstico de SARS-CoV-2 confirmado por una prueba molecular (RT-PCR) y/o por prueba serológica de detección de anticuerpos (IgM, IgG o IgG/IgM).
- Pacientes mayores de 18 años.
- Pacientes de ambos sexos.

- Pacientes con historias clínicas completas.

B. Criterios de exclusión:

- Pacientes gestantes.
- Pacientes que salgan de la fecha de estudio del 1 de abril al 31 de diciembre del año 2020.
- Paciente con neoplasia malignas.
- Paciente con tratamiento anticoagulante previo ingreso a hospitalización.
- Paciente con sobreinfección bacteriana o viral.
- Pacientes sin valores de dímero D hasta las 72 horas del ingreso a hospital.
- Pacientes sin resultados definitivos (supervivencia o muerte)

5.4 MUESTRA

Unidad de muestreo: Historia Clínica de pacientes diagnosticados con SARS-CoV-2, hospitalizados en el Hospital Alta Complejidad Virgen De La Puerta, en el en el periodo de 01 de abril al 31 de diciembre del año 2020

Unidad de análisis: Pacientes diagnosticados con SARS-CoV-2, hospitalizados en el Hospital Alta Complejidad Virgen De La Puerta, en el periodo de 01 de abril al 31 de diciembre del año 2020.

Tamaño muestral: Se estimó través de una fórmula para estudios de cohorte que compara dos proporciones independientes. **FÓRMULA**

$$n_1 = \frac{\left(z_{1-\alpha/2} \sqrt{(1+\phi)\bar{P}(1-\bar{P})} + z_{1-\beta} \sqrt{\phi P_1(1-P_1) + P_2(1-P_2)} \right)^2}{\phi(P_1 - P_2)^2}; n_2 = \phi n_1$$

Tamaños de muestra para aplicar el test χ^2 con la corrección por continuidad de Yates (χ_c^2) o el test exacto de Fisher:

$$m_1 = \frac{n_1}{4} \left[1 + \sqrt{1 + \frac{2(1+\phi)}{\phi n_1 |P_1 - P_2|}} \right]^2; m_2 = \phi m_1$$

Donde:

- P_i es la proporción esperada en la población i , $i=1, 2$,
- ϕ es la razón entre los dos tamaños muestrales,
- $\bar{P} = \frac{P_1 + \phi P_2}{1 + \phi}$.

- n_1 ó m_1 es el tamaño de la muestra de expuestos,
- n_2 ó m_2 es el tamaño de la muestra de no expuestos,
- P_1 es el riesgo en expuestos,
- P_2 es el riesgo en no expuestos,
- P_1 y P_2 se relacionan con RR del modo siguiente: $P_1 = P_2RR$, $P_2 = \frac{P_1}{RR}$,
- ϕ es la razón entre el tamaño muestral de no expuestos y el de expuestos.
- $Z_{(1-\alpha/2)} = 1.96$ coeficiente de confiabilidad al 95% de confianza
- $Z_{1-\beta} = 1.2816$ coeficiente asociado a la potencia de prueba del 90%

Datos:

- $P_1 = 39.9\%$ (Pacientes con SARS-CoV-2 fallecidos con dímero D elevado)
- $P_2 = 10.9\%$ (Pacientes con SARS-CoV-2 fallecidos con dímero D no elevado)
- $\Phi = 2.25$ (Número de cohorte expuesta con respecto a la no expuesta)

Datos:

Riesgo en expuestos:	39,900%
Riesgo en no expuestos:	10,900%
Riesgo relativo a detectar:	3,661
Razón no expuestos/expuestos:	2,25
Nivel de confianza:	95,0%

Resultados:

Potencia (%)	Tamaño de la muestra*		
	Expuestos	No expuestos	Total
90,0	37	84	121

*Tamaños de muestra para aplicar el test χ^2 con la corrección por continuidad de Yates (χ^2).

MUESTREO: Muestreo probabilístico, aleatorio simple. Muestreo para estudio de cohortes.

MUESTRA: La muestra está conformada por 121 pacientes diagnosticados con SARS-CoV-2 hospitalizados en el Hospital Alta Complejidad Virgen De La Puerta, en el periodo de en el periodo de 01 de abril al 31 de diciembre del año 2020. ⁽¹¹⁾ **(VER ANEXO 3)**

5.5 DEFINICIÓN OPERACIONAL DE VARIABLES:

Variable	Tipo	Escala de medición	Indicador	Índice
Variable de Exposición:				
DÍMERO-D	CUANTITATIVO	ESCALA DE RAZÓN	ANALISIS DE LABORATORIO	0= Normal ≤ 1.0 ug/mL o 1000 ng/ml 1= Elevado > 1.0 ug/mL o 1000 ng/ml ⁽¹⁶⁾
Variable de Respuesta:				
MORTALIDAD	CUALITATIVO	ESCALA NOMINAL DICOTOMICA	HISTORIA CLINICA	1=MUERTO 0=VIVO
Variables Intervinientes:				
HIPERTENSION ARTERIAL	CUALITATIVA	ESCALA NOMINAL DICOTÓMICA	HISTORIA CLINICA	SI=1 NO=0
ESTADO NUTRICIONAL	CUALITATIVA	ESCALA ORDINAL	HISTORIA CLINICA	OBESIDAD =2 SOBREPESO=1 NORMAL =0
DISLIPIDEMIA	CUALITATIVA	ESCALA NOMINAL DICOTÓMICA	HISTORIA CLINICA	SI=1 NO=0
DIABETES MELLITUS TIPO II	CUALITATIVA	ESCALA NOMINAL DICOTÓMICA	HISTORIA CLINICA	SI=1 NO=0
INSUFICIENCIA RENAL AGUDA	CUALITATIVA	ESCALA NOMINAL DICOTÓMICA	HISTORIA CLINICA	SI=1 NO=0
ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA	CUALITATIVA	ESCALA NOMINAL DICOTÓMICA	HISTORIA CLINICA	SI=1 NO=0
ENFERMEDADES TIROIDEAS	CUALITATIVA	ESCALA NOMINAL DICOTÓMICA	HISTORIA CLINICA	SI=1 NO=0
ASMA	CUALITATIVA	ESCALA NOMINAL DICOTÓMICA	HISTORIA CLINICA	SI=1 NO=0
ENFERMEDADES CARDIACAS NO HIPERTENSIVAS	CUALITATIVA	ESCALA NOMINAL DICOTÓMICA	HISTORIA CLINICA	SI=1 NO=0
ENFERMEDADES REUMATOLOGICAS	CUALITATIVA	ESCALA NOMINAL DICOTÓMICA	HISTORIA CLINICA	SI=1 NO=0

FIBROSIS PULMONAR	CUALITATIVA	ESCALA NOMINAL DICOTÓMICA	HISTORIA CLINICA	SI=1 NO=0
EDAD	CUANTITATIVA	ESCALA DE RAZON	HISTORIA CLINICA	Años
SEXO	CUALITATIVA	ESCALA NOMINAL	REGISTRO EN HISTORIA CLÍNICA	MASCULINO=2 FEMENINO= 1
RECuento PLAQUETAS	CUANTITATIVA	ESCALA DE RAZON	HEMOGRAMA DE HISTORIA CLINICA	Valor obtenido de células/ mm ³
RECuento DE LINFOCITOS	CUANTITATIVA	ESCALA DE RAZON	HEMOGRAMA DE HISTORIA CLINICA	Valor obtenido en Células / mm ³
PRESIÓN ARTERIAL DE OXÍGENO (PaO ₂)	CUANTITATIVA	ESCALA DE RAZON	EXAMEN DE GASES ARTERIALES	Valor obtenido en mmHg
LACTATO DESHIDROGENASA	CUANTITATIVA	ESCALA DE RAZON	ANALISIS DE LABORATORIO	Valor obtenido en U/L
PRUEBA DE PROTEÍNA C REACTIVA	CUANTITATIVA	ESCALA DE RAZON	ANALISIS LABORATORIO	Unidades expresadas en mg/dl
TROPONINA	CUANTITATIVA	ESCALA DE RAZON	ANALISIS DE LABORATORIO	Valor obtenido en ng/ml
INDICE NEUTROFILO / LINFOCITO	CUALITATIVA	ESCALA ORDINAL	CANTIDAD DE NEUTRÓFILOS SOBRE LINFOCITOS	Valor numérico de Cociente neutrófilos entre linfocitos Elevado >=3,3 Bajo <3,3
FIBRINÓGENO	CUANTITATIVA	ESCALA DE RAZON	ANALISIS DE LABORATORIO	Valor obtenido en mg/dl
FERRITINA SÉRICA	CUANTITATIVA	ESCALA DE RAZON	ANALISIS DE LABORATORIO	Valor obtenido en ug/L
ESTANCIA HOSPITALARIA	CUANTITATIVA	ESCALA DE RAZON	HISTORIA CLINICA	Días desde el ingreso hasta el egreso hospitalario
VENTILACIÓN MECÁNICA	CUALITATIVA	ESCALA NOMINAL	HISTORIA CLINICA	SI =1 NO = 0

SATURACIÓN DE OXÍGENO AL INGRESO	CUALITATIVA	ESCALA ORDINAL	HISTORIA CLINICA	< 93%: NO NORMAL ≥ 93%: NORMAL
SEVERIDAD DE ENFERMEDAD	CUALITATIVA	ESCALA ORDINAL	DIRECTRICES DE DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO DE LA NEUMONÍA POR CORONAVIRUS (6.ª ED.) DE LA COMISIÓN NACIONAL DE SALUD DE CHINA.	Leve= 1 Moderado=2 Severo=3 Critico= 4

Variable	Definición conceptual	Definición operacional
DÍMERO D	El dímero D es un producto de degradación de fibrina proteolizado por la plasmina ⁽²¹⁾ .	Dicho dato será tomado del análisis de laboratorio en la Historia clínica dentro de las primeras 24 horas. Será elevado si es mayor a 1.0 ug/mL y normal si es menor a este valor.
MORTALIDAD	Corresponde al deceso del usuario independientemente del momento en que ocurra ⁽³⁶⁾ .	Perdida de funciones vitales Dicho dato será tomado con la presencia de certificado de defunción en la Historia clínica
HIPERTENSION ARTERIAL	Es un trastorno donde se observa que los vasos sanguíneos presentan una tensión elevada persistente ⁽³⁷⁾ .	Dicho diagnóstico será tomado de la historia clínica, según aumento de la presión arterial medida dos veces separadas en días distintos, con lecturas por encima de 140/90 mmHg o de algún diagnóstico previo
ESTADO NUTRICIONAL	Es la situación de salud y bienestar que determina la nutrición en una persona o colectivo ⁽³¹⁾ .	Dicho dato será tomado de la historia clínica, calculando el IMC o de algún diagnóstico previo.
DISLIPIDEMIA	Es una enfermedad donde se observa niveles elevados de colesterol y/o triglicéridos en sangre ⁽²⁵⁾ .	Dicho dato será tomado de los exámenes de laboratorio de la Historia clínica, si existe uno de los siguientes: Niveles en sangre, en ayunas, de colesterol >180 mg/dl y/o HDL < 40 mg/dl, y/o LDL >130 mg/dl, y/o Triglicéridos > 150 mg/dl
INSUFICIENCIA RENAL AGUDA	Reducción de la función renal en menos de 48 horas.	Dicho dato será tomado de la Historia clínica, si existe uno de los siguientes: Creatinina > 1.5 mg/dl, flujo urinario < 400 ml en 24 horas, Oligoanuria

DIABETES MELLITUS TIPO II	Es aquella enfermedad caracterizada por hiperglucemia como consecuencia de un problema en la acción de la insulina.	Dicho dato será tomado de la Historia clínica, si existe uno de los siguientes: . Glicemia (en cualquier momento) \geq 200 mg/dl, asociada a síntomas clásicos (poliuria, polidipsia, baja de peso) o dos o más glicemias \geq 126 mg/dl o respuesta a la sobrecarga a la glucosa alterada con una glicemia a los 120 minutos post sobrecarga \geq 200 mg/dl o Hemoglobina glicosilada $>$ 6.5% o Diagnóstico previo ingreso hospitalario.
ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA	Reducción mantenida de la función renal por más de 3 meses, evidenciado por una VFG por debajo de 60ml/min/1.73m ² o por evidencias de daño renal estructural o funcionales ⁽⁴⁰⁾ .	Dicho dato será tomado de la Historia clínica por diagnóstico previo de esta enfermedad.
ENFERMEDADES TIROIDEAS	Alteración de las hormonas tiroideas producido por una disfunción de la glándula tiroidea.	Dicho dato será tomado de la Historia clínica.
ASMA	Trastorno respiratorio crónico que afecta vías aéreas y se caracteriza por síntomas recurrente y variables.	Dicho dato será tomado de la Historia clínica.
ENFERMEDADES CARDIACAS NO HIPERTENSIVAS	Patologías cardiacas no causadas por la presión arterial alta.	Dicho dato será tomado de la Historia clínica.
ENFERMEDADES REUMATOLÓGICAS	Conjunto de enfermedades que afectan principalmente al sistema osteomuscular	Dicho dato será tomado de la Historia clínica.
FIBROSIS PULMONAR	Trastorno que se caracteriza en la cicatrización del intersticio pulmonar.	Dicho dato será tomado de la Historia clínica.
EDAD	Tiempo en años que el individuo nace hasta la actualidad ⁽³⁾ .	Dicho dato será tomado de la Historia clínica
SEXO	Rasgos fenotípicos del individuo ⁽³⁾	Dicho dato será tomado de la Historia clínica

RECUEENTO DE LINFOCITOS	Conteo de elementos formes sanguíneos de línea blanca ⁽¹⁷⁾ .	Dicho dato se obtendrá mediante el hemograma de la Historia clínica dentro de las primeras 24 horas.
RECUEENTO DE PLAQUETAS	Conteo de elementos formes sanguíneos de línea megacariocítica ⁽¹⁸⁾ .	Dicho dato se obtendrá mediante el hemograma de la de la Historia clínica dentro de las primeras 24 horas.
PRESIÓN ARTERIAL DE OXÍGENO (PaO ₂)	Presión parcial de oxígeno ⁽¹⁹⁾ .	Dicho dato se obtendrá mediante el AGA de la Historia clínica dentro de las primeras 24 horas.
PRUEBA DE PROTEÍNA C REACTIVA	Proteína de tipo inflamatoria aguda ⁽¹⁹⁾	Se obtendrá mediante el análisis de sangre en las primeras 24 horas.
LACTATO DESHIDROGENASA	Enzima que interviene en reacciones metabólicas celulares ⁽²⁰⁾ .	Dicho dato será tomado del análisis de laboratorio en la Historia clínica dentro de las primeras 24 horas.
TROPONINA	Marcador de injuria miocárdica ⁽²¹⁾ .	Dicho dato será tomado del análisis de laboratorio en la Historia clínica dentro de las primeras 24 horas.
INDICE NEUTROFILO/ LINFOCITO	Es un marcador efectivo de inflamación ⁽²¹⁾ .	Recuento absoluto de neutrófilos dividido por el recuento de linfocitos. Dicho dato será tomado de la Historia clínica en las primeras 24 horas.
FIBRINÓGENO	Proteína que participa en la formación de trombos ⁽²²⁾ .	Dicho dato será tomado del análisis de laboratorio en la Historia clínica dentro de las primeras 24 horas.
FERRITÍNA SERICA	Es una de las formas de almacenamiento de hierro en el organismo ⁽²²⁾ .	Dicho dato será tomado del análisis de laboratorio en la Historia clínica dentro de las primeras 24 horas.
USO DE VENTILACIÓN MECÁNICA	Soporte mecánico de la función respiratoria	Parámetros del ventilador: -Si/No
ESTANCIA HOSPITALARIA	Tiempo transcurrido desde que el paciente ingresó al hospital hasta su salida.	Días registrados en la historia clínica del paciente.
SEVERIDAD DE ENFERMEDAD	Indica gravedad de la enfermedad que aumenta el riesgo de mortalidad en el paciente.	Se calculará con las directrices de diagnóstico y tratamiento de la neumonía por coronavirus (6.ª ed.) de la Comisión Nacional de Salud de China. ^(32, 33)

5.6 PROCEDIMIENTOS Y TÉCNICAS:

En este estudio se incluyeron pacientes con diagnóstico de SARS-CoV-2 hospitalizados en el Hospital Alta Complejidad Virgen De La Puerta durante el periodo de abril - diciembre 2020. Se inició solicitando la autorización a la Facultad de Medicina de la Universidad Privada Antenor Orrego para la ejecución de este proyecto. Una vez que se obtuvo la autorización, se procedió con la autorización al acceso de esta información del Seguro Social de Salud- Es Salud- Hospital Alta Complejidad Virgen De La Puerta, con el fin de obtener la base de datos para la ejecución del proyecto (**VER ANEXO 1**).

Se identificó el omnímodo de pacientes ingresados al hospital con diagnóstico de SARS-CoV-2 basándose en el CIE-10 que se haya registrado en la historia clínica electrónica de Es Salud - Hospital Alta Complejidad Virgen De La Puerta durante el periodo de abril - diciembre 2020. Se procedió con la depuración de la base de datos, eliminando a aquellos pacientes que no cumplen con los criterios de inclusión y quienes fueron atendidos fuera del periodo designado para este estudio.

Se generó una lista final de pacientes hospitalizados por SARS-CoV-2, quienes, si cumplen los criterios de inclusión en el periodo indicado, por lo que se procedió a la revisión de las historias clínicas electrónicas para la recolección de datos de laboratorio y clínico de cada paciente, para después inscribirlos a la ficha de recolección de datos (**VER ANEXO 2**).

Por último, se completó los datos requeridos en nuestra base de datos de Excel para su respectivo análisis estadístico.

5.7 PLAN DE ANÁLISIS DE DATOS:

El registro de datos se analizó en el paquete SPSS V. 26

a) Estadística descriptiva: Se obtuvo la media, mediana y desviación estándar para variables cuantitativas, así como distribución de frecuencias, porcentajes para variables cualitativas, presentando los datos en cuadros de entrada simple y doble; y gráficos.

b) Estadística Analítica: Se aplicó la prueba Chi Cuadrado (X^2) y T student para variables cuantitativas, solo en aquellas con una distribución normal; y las que no contaron con tal distribución, se utilizó pruebas no paramétricas. Las asociaciones se consideraron significativas si el margen

de error es menor de 5% ($p < 0.05$). Y para las variables que resultaron de asociación estadística significativa se realizó un análisis multivariado con regresión logística binomial para considerar asociación de variables.

5.8 ASPECTOS ÉTICOS:

El presente trabajo es un estudio de tipo retrospectivo, y para el desarrollo de este, se contó con la autorización del comité de investigación y ética de la Universidad Privada Antenor Orrego mediante la Resolución N°0413-2022-FMEHU-UPAO (**VER ANEXO 3**). Además, se baso en los principios éticos dados en la declaración de Helsinki II tomando en cuenta los numerales 8, 11, 12, 14, 22, 23 y 24 ⁽³²⁾. La misma importancia se le tomó en cuenta a la Ley General de Salud N° 2684237, artículo 25, donde se recalca la confidencialidad de la información del paciente mencionando que la información obtenida de las historias clínicas de los pacientes se mantiene de forma anónima y el artículo 63, donde recalca que se debe respetar la confidencialidad del acto médico y del registro clínico ⁽³³⁾.

En este estudio no se requirió del consentimiento informado del paciente o apoderado para obtener dichos datos. Sin embargo, este estudio respeto la confidencialidad de la información adquirida de las Historias Clínicas (de acuerdo con las normas de Buenas Prácticas Clínicas), no siendo expuestas a terceros (de acuerdo con la Pauta 18 de CIOMS, Ley General de Salud).

VI. RESULTADOS:

Tabla 1.

Análisis de las características basales en pacientes hospitalizados con diagnóstico de enfermedad por SARS-CoV-2.

	Total (n=121)	Muerte (n=67)	Sobreviviente (n=54)	Valor p
Edad	66,9 (59,0 – 75,0)	69,8 (62,0 – 80,0)	63,2 (57,5 – 70,2)	,001*
Sexo	-	-	-	,062
Femenino	35 (28,9%)	24 (35,8%)	11 (20,4%)	-
Masculino	86 (71,1%)	43 (64,2%)	43 (79,6%)	-
Dímero D	-	-	-	,000*
Normal (≤ 1 ug/ml)	84 (69,4%)	8 (11,9%)	45 (83,3%)	-
Elevado (> 1 ug/ml)	37 (30,6%)	59 (88,1%)	9 (16,7%)	-
Hipertensión Arterial	60 (49,6%)	41 (61,2%)	19 (35,2%)	,004*
Estado Nutricional	-	-	-	,023*
Normal	86 (71,1%)	42 (62,7%)	44 (81,5%)	-
Obesidad	35 (28,9%)	25 (37,3%)	10 (18,5%)	-
Dislipidemia	4 (3,3%)	2 (3,0%)	2 (3,7%)	,826
Diabetes 2	28 (23,1%)	14 (20,9%)	14 (25,9%)	,514
Insuficiencia Renal Aguda	1 (0,8%)	1 (1,5%)	-	,367
Enfermedad Renal Crónica	8 (6,6%)	7 (10,4%)	1 (1,9%)	,059
Hipotiroidismo	5 (4,1%)	3 (4,5%)	2 (3,7%)	,832
Asma	-	-	-	-
Enfermedades Cardíacas Hipertensivas	2 (1,7%)	2 (3,0%)	-	,200
Enfermedades Reumatológicas	-	-	-	-
Fibrosis Pulmonar	-	-	-	-
Recuento Plaquetas	279,3 (186,5 – 363,0)	267,1 (181,0 – 341,0)	294,2 (194,5 – 373,7)	,186
Recuento Linfocitos	0,96 (0,60 – 1,23)	0,92 (0,59 – 1,18)	1,0 (0,60 – 1,34)	,323
Presión Arterial de Oxígeno	36,1 (31,9 – 39,6)	36,0 (31,1 – 39,4)	36,1 (33,0 – 39,2)	,934
Prueba de Proteína C Reactiva	136,4 (40,9 – 203,2)	156,2 (51,6 – 210,7)	111,6 (22,3 – 162,3)	,067

Índice Neutrófilo/Linfocito	-	-	-	,437
Bajo <3,3	3 (2,5%)	1 (1,5%)	2 (3,7%)	-
Elevado ≥3,3	118 (97,5%)	66 (98,5%)	52 (96,3%)	-
Fibrinógeno	424,9 (344,4 – 491,5)	448,0 (362,0 – 532,0)	396,1 (325,7 – 450,5)	,020*
Ferritina Sérica	1250,3 (531,4 – 1735,6)	1662,4 (743,5 – 2000,0)	738,8 (363,0 – 957,6)	,000*
Estancia Hospitalaria	23,8 (10,0 – 29,5)	20,7 (7,0 – 28,0)	27,7 (12,7 – 32,5)	,054
Ventilación Mecánica	33 (27,3%)	-	33 (61,1%)	,000*
Saturación de Oxígeno (Ingreso)	-	-	-	,000*
≥ 93%: Normal	28 (23,1%)	5 (7,5%)	23 (42,6%)	-
< 93%: No Normal	93 (76,9%)	62 (92,5%)	31 (57,4%)	-

Nota. Fuente: Ficha de recolección de datos de pacientes con SARS-CoV-2 en el Hospital Alta Complejidad Virgen de la Puerta de abril - diciembre 2020.

Se evidencia que el promedio de edad de pacientes (69,8) fue mayor que el de los pacientes que sobrevivieron (63,2), por lo que, a mayor edad avanzada, mayor mortalidad, $p=0,001$.

En lo que respecta al sexo, se denota que el 64,2% de los pacientes que fallecieron fueron varones, pero no implica una relación estadísticamente significativa con la mortalidad, $p=,062$.

Se evidencio que el 88,1% de pacientes que fallecieron presento un nivel elevado de dímero D, y es destacable que hay una relación estadísticamente significativa entre ambos aspectos, $p=0,000$.

Se identificó la presencia de hipertensión arterial en el 61,2% de los casos que resultaron en fallecimiento, lo que se refleja en una relación significativa entre ambos aspectos, $p=0,004$.

Es evidenciable que, de los pacientes fallecidos, el 62,7% de los pacientes mantuvo un estado nutricional normal, mientras que el 37,3% restante presentó obesidad. En el mismo sentido, se observa una relación estadística entre ambos aspectos, $p=,023$.

Es notable que solo el 3% de los pacientes que fallecieron presentaron dislipidemia, por lo que tampoco se refleja en una relación significativa, $p=,826$.

El 20,9% de los pacientes fallecidos presentaron diabetes tipo 2, la cual no presenta una relación significativa con la mortalidad, $p=,514$.

Solo el 1,5% de los casos de insuficiencia renal aguda resultó en fallecimiento, por lo que tampoco se refleja una relación estadística significativa, $p=,367$.

El 10,4% de los pacientes fallecidos presentaron una enfermedad renal crónica, la cual tampoco se relaciona con la mortalidad, $p=,059$.

Con relación al hipotiroidismo, solo el 4,5% de los pacientes fallecidos presentó esta condición, por lo que tampoco supone una relación estrecha, $p=,832$.

Solo el 3% de los pacientes fallecidos presentaron enfermedades cardíacas, por lo que no se evidencia una relación con la mortalidad, $p=,200$.

En promedio, los pacientes fallecidos presentaron un recuento de plaquetas de 267,1. En tal sentido, no se evidenció relación con la mortalidad, $p=,186$.

En promedio, los pacientes fallecidos presentaron un recuento de linfocitos de 0,92. Asimismo, no se evidenció relación con la mortalidad, $p=,323$.

En promedio, los pacientes fallecidos presentaron una presión arterial de oxígeno de 36,0. A su vez, no se evidenció relación con la mortalidad, $p=,934$.

El índice promedio de la prueba de proteína C reactiva fue de 156,2. Además, no se evidenció una relación con la mortalidad, $p=,067$.

El 98,5% de los pacientes fallecidos presentó un índice elevado de neutrófilo/linfocito, sin embargo, no implicó una posible relación con la mortalidad, $p=,437$.

El valor promedio del fibrinógeno en pacientes fallecidos es de 448,0. Además, se comprobó la existencia de una relación estrecha con la mortalidad, $p=0,20$.

De igual manera, la ferritina sérica tuvo un promedio de 1662,4 en personas fallecidas. A su vez, presenta una relación significativa con la mortalidad, $p=0,000$.

Los pacientes que fallecieron tuvieron una estancia hospitalaria de 20 días en promedio, no obstante, no implicó una relación estadística con la mortalidad.

El 27,3% de la totalidad de los pacientes fue puesto en ventilación mecánica, y también expresa una relación estadística con la mortalidad, $p=,000$.

El 92,5% de los pacientes fallecidos presentó una saturación de oxígeno anormal, por lo que también denota una relación con la mortalidad, $p=,000$.

El 98,5% de los pacientes fallecidos presentó un estado crítico de la enfermedad, lo cual se refleja en la relación estrecha que guarda con la mortalidad, $p=,000$.

Tabla 2.*Factores asociados a la mortalidad en pacientes hospitalizados por SARS-CoV-2.*

	Valor p	Exp(B)
Edad	,011*	1,123
Dímero D	,012	,81
Hipertensión Arterial	,036*	,094
Estado Nutricional	,296	-
Fibrinógeno	,024	,72
Ferritina Sérica	,037	,76
Ventilación Mecánica	,996	-
Saturación de Oxígeno (Ingreso)	,042	,85

Nota. Fuente: Ficha de recolección de datos de pacientes con SARS-CoV-2 en el Hospital Alta Complejidad Virgen de la Puerta de abril - diciembre 2020.

Según el modelo de regresión logística binaria efectuado, se evidencia que la edad es un factor predictivo de la mortalidad ($p=,011$) en pacientes hospitalizados por SARS-CoV-2, de modo que, cuanto mayor sea la edad del paciente, existen 1,123 más posibilidades de que fallezca por esta condición.

En lo que respecta a la exposición a dímero D, este representa un factor predictivo de mortalidad, ($p=,012$).

Respecto a la hipertensión arterial, se evidencia que es un factor predictivo de mortalidad ($p=,036$), no obstante, su efecto no es muy significativo.

Con relación al estado nutricional, este no representa un factor predictivo de mortalidad, $p=,296$.

En lo que refiere a la presencia de fibrinógeno, este representa un factor predictivo de mortalidad, $p=,024$.

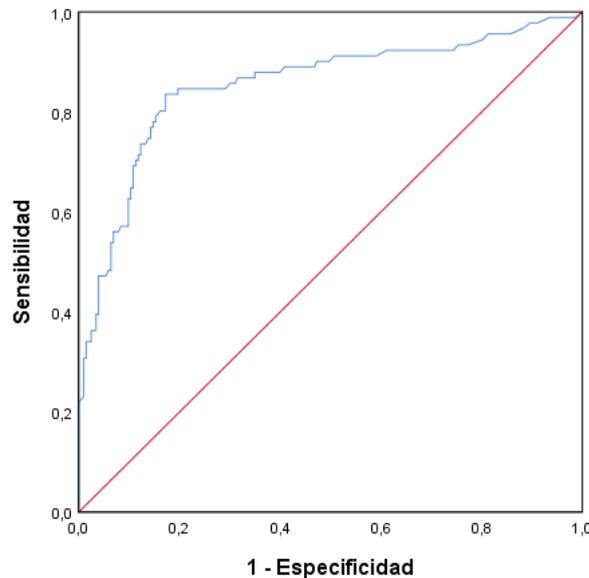
Con respecto a la ferritina sérica, esta representa un factor predictivo de mortalidad, $p=,037$.

La exposición a la ventilación mecánica no representa un factor predictivo de mortalidad, $p=,996$.

La presencia de saturación de oxígeno representa un factor predictivo de mortalidad, $p=,042$.

Tabla 3.

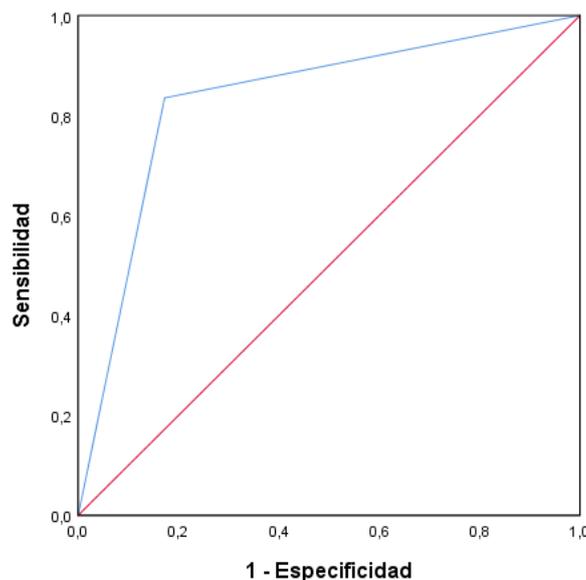
Discriminación del dímero D en pacientes fallecidos por SARS-CoV-2 del Hospital Alta Complejidad Virgen de la Puerta mediante la curva ROC. (Área bajo curva: 0,854, I.C. 95%; 0,801 – 0,907; valor p= 0,000).



Nota. Fuente: Ficha de recolección de datos de pacientes con SARS-CoV-2 en el Hospital Alta Complejidad Virgen de la Puerta de abril - diciembre 2020.

Tabla 4.

Discriminación del punto de corte > 1.0 ug/ml del dímero D en pacientes fallecidos por SARS-CoV-2 del Hospital Alta Complejidad Virgen de la Puerta mediante la curva ROC. (Área bajo curva: 0,831, I.C. 95%; 0,778 – 0,885; valor p= 0,000).



Nota. Fuente: Ficha de recolección de datos de pacientes con SARS-CoV-2 en el Hospital Alta Complejidad Virgen de la Puerta de abril - diciembre 2020.

VII. DISCUSION:

El mecanismo por el cual el virus SARS Cov-2 promueve la trombosis aún no se comprende bien y se han propuesto muchas teorías; alguna sugiere un desequilibrio entre la inflamación y la coagulación, donde la lesión endotelial sigue a la activación del sistema inmunológico innato después de la invasión viral, con formación excesiva de trombina y al consiguiente desequilibrio entre trombosis y fibrinólisis; por otro lado la respuesta inmune hiperinflamatoria, conocida como tormenta de citoquinas, aumenta el daño endotelial y la trombosis posterior al liberar cininas de las células del músculo liso vascular las cuales aumentan la permeabilidad de los vasos sanguíneos, lo que provoca más inflamación y angioedema; esto conllevaría al desarrollo o exageración de la hipoxia en pacientes con SARS-CoV-2; en otro enfoque se plantea que la hipoxia podría desencadenar trombosis en casos de infección por SARS-CoV-2 de moderado a grave⁽³⁴⁾. El dímero D se ha utilizado tradicionalmente como marcador del estado de coagulopatía de un paciente; y puede vincularse al mecanismo de hipoxia en pacientes con infección por SARS-Cov-2; al respecto se ha reportado evidencia de que los niveles altos de dímero D al ingreso se asocian con altas tasas de intubación y mal pronóstico de los pacientes con SARS-CoV-2 enfatizando la recomendación respecto al uso de este marcador para predecir los resultados de estos pacientes como por ejemplo las probabilidades de requerir oxigenación temprana⁽³⁵⁾.

En la Tabla 1 realizamos el análisis bivariado de los factores propuestos; encontrando que el tener mayor edad, el dímero D elevado, la hipertensión arterial, el fibrinógeno elevado, la ferritina sérica elevada, la necesidad de ventilación mecánica y los valores disminuidos de pulsioximetría son factores asociados a mortalidad en pacientes hospitalizados por SARS-CoV-2. Esto resulta coincidente con lo expuesto por Zhou F, en China el 2020, donde hacen especial mención que la edad avanzada se encuentra asociada a la mortalidad (OR: 1,10, IC del 95%: 1,03–1,17, aumento por año; $p=0,0043$) ⁽¹⁷⁾; de igual manera se encontró que Ribeiro A, et al en Brasil el 2022 quienes encontraron que la hipertensión arterial es factor de riesgo para mortalidad en pacientes con SARS-CoV-2 ⁽³⁷⁾; también con lo reportado por Hung K, en China en el 2022 quienes reportan al fibrinógeno elevado como pronóstico de evolución adversa en

infecciones por SARS-CoV-2 ⁽³⁸⁾; así mismo han congruencia con lo expuesto por Ahmed S, en Arabia en el 2021 quienes señalan a la ferritina como predictor de mortalidad en infecciones por SARS-CoV-2 ⁽³⁹⁾; y finalmente observamos coincidencia con lo expuesto por Ikram A, quienes reconocen a la pulsioximetría como predictor de mortalidad en pacientes con SARS-CoV-2 ⁽³⁹⁾.

En relación con la variable independiente Dímero D; encontramos coincidencia con lo reportado por Chilimuri S, en Nueva York en el 2020 quienes en un estudio con diseño cohorte retrospectivo, en pacientes con diagnóstico confirmado de SARS-CoV-2, quienes se dividieron en dos grupos según los niveles de dímero D; compararon los resultados obtenidos entre los dos grupos encontrando que el dímero D al ingreso >1000 ng/ml estaba relacionado con la mortalidad (OR 3,16; IC 95 %, 1,75–5,73; $p < 0,0001$) ⁽¹⁶⁾; por otro lado nuestros resultados concuerdan con los reportado por Cheng A, en China en el 2020 quienes realizaron un estudio con diseño cohorte retrospectivo, en 305 pacientes, observando que el BUN $\geq 4,6$ mmol / L combinado con dímero D $\geq 0,845$ μ g / ml fueron predictores significativos de mortalidad por todas las causas en función a la edad, sexo, comorbilidad, TFGe y PCR. (HR ajustado = 1.11; IC 95% 1.08-1.14; $P < 0.0001$) ⁽¹⁴⁾; también verificamos coincidencia con lo reportado por Kalabin A, en el 2021 quienes, en un estudio retrospectivo, analizaron a los pacientes que tenían SARS-CoV-2 confirmado; observando que la proteína C reactiva no se encontraba estadísticamente significativo asociado a la mortalidad, (OR 1,21, IC 95% 0,96.-1,51, $p = 0,06$) ⁽⁴⁰⁾.

En la Tabla 2 se realiza el análisis multivariado de las variables propuestas como asociadas al desenlace adverso; encontrando que el tener mayor edad, el dímero D elevado, la hipertensión arterial, el fibrinógeno elevado, la ferritina sérica elevada y los valores disminuidos de pulsioximetría son factores asociados a mortalidad en pacientes hospitalizados por SARS-CoV-2.

En este contexto verificamos similitud con lo expuesto por Sridhar C, en Arabia en el 2021 quienes en un diseño cohorte retrospectiva, en 888 pacientes con SARS-CoV-2, de los cuales 215 (57%) sobrevivieron y 160 (43%) murieron durante la hospitalización; observando que los niveles de admisión de dímero D más de 1000 ng / ml se asociaron con letalidad en SARS-CoV-2. (HR: 1.04; IC:

95%; $p < 0.0001$) ⁽¹⁶⁾; consideramos la coincidencia con lo reportado por Zhou F, en China en el 2021 quienes en un diseño de cohorte retrospectiva incluyeron a todos los ingresados al hospital con SARS-CoV-2 (≥ 18 años), en una muestra de 191 pacientes, observando que la elevación del dímero D, con un punto de corte mayor a 1 $\mu\text{g} / \text{ml}$. se asoció con mortalidad (HR: 18.42; IC: 95%, 2.64-128.55; $P = 0.0033$) ⁽¹⁷⁾ y finalmente mencionamos la semejanza con lo expuesto por Wu C, en China en el 2021 quienes en un diseño cohorte retrospectivo, evaluaron desenlaces adversos en 201 pacientes con SARS-CoV-2, observando que los pacientes que desarrollaron SDRA y fallecieron, presentaron niveles de dímero D, elevados (IC del 95%, 0,21-0,94 $\mu\text{g} / \text{ml}$; $p < 0,001$) ⁽¹⁸⁾.

En la Tabla 3 y 4 se realiza las curvas ROC, donde se evidencia que el dímero D discrimina bien un paciente con SARS-CoV-2 fallecido a un no fallecido (AUC: 0,854, I.C. 95%; 0,801 – 0,907; $p = 0,000$), tal como el estudio de Gao, Y. y colaboradores en el 2020, donde se encuentra que al igual que nuestro estudio, el dímero D discrimina bien la asociación de mortalidad en un paciente con SARS-CoV-2 (AUC: 0,750, I.C. 95%; 0,595 – 0,869; $p = 0,0053$) ⁽¹⁹⁾. Como se ha podido evidenciar, existen diferentes estudios donde se observaron diferentes puntos de corte del dímero D, pero en solo dos resaltantes utilizaron la curva ROC, para así darle mayor validez a dicho punto de corte ^(11,19). En nuestro estudio se muestra que el punto de corte usado de 1 $\mu\text{g}/\text{ml}$, tiene un AUC: 0,831, I.C. 95%; 0,778 – 0,885; valor $p = 0,000$, lo cual nos demuestra que es un valor que discrimina bien a los pacientes fallecidos por SARS-CoV-2, tal como se observa en el estudio de Gao, Y. y Zhang, L. ^(11,19).

Hay varias razones por las que los niveles elevados de dímero D pueden indicar la gravedad de la enfermedad en este grupo de pacientes; las posibles teorías sugieren una respuesta inflamatoria agravada y respuesta antiinflamatoria inadecuada, que podrían causar un estado endotelial disfuncional conduciendo a un estado protrombótico, por otro lado es posible además de que los pacientes con SARS-CoV-2 grave a menudo son pacientes de mayor edad y tienen comorbilidades que inducen un estado de hipercoagulabilidad; de cualquier modo los niveles de dímero D aumentan significativamente en pacientes críticos o graves en comparación con pacientes con compromiso leves o moderado.

VIII. CONCLUSION:

La elevación del dímero D superior a 1.0 ug/mL se presenta como un factor predictivo de mortalidad ($p=0,012$) según el modelo.

IX. RECOMENDACIONES:

A pesar de que varios marcadores biomédicos no presentan relaciones estadísticamente significativas con la mortalidad, se recomienda una evaluación integral de estos factores en la práctica clínica. La combinación de múltiples indicadores puede proporcionar una visión más completa y precisa del riesgo de mortalidad en pacientes con SARS-CoV-2.

X. LIMITACIONES:

La investigación presentó diversas limitaciones que deben ser consideradas al interpretar sus resultados. En primer lugar, existió un sesgo de selección, ya que la muestra se conformó exclusivamente por pacientes ingresados en un hospital específico, lo que restringió la generalización de los hallazgos a poblaciones más amplias y diversos entornos médicos. Además, debido a la dinámica de la pandemia por el SARS-CoV-2, generó que se agotaran algunos recursos, como los reactivos de laboratorio, lo que afectaba al número de pacientes estudiado y la representatividad de los resultados.

La complejidad de las variables biomédicas abordadas en el estudio, algunas de las cuales son multifactoriales, podría haber limitado la completa comprensión de las relaciones causales mediante el análisis estadístico. La falta de detalles clínicos específicos sobre ciertos factores, como la presencia de comorbilidades, y la heterogeneidad de tratamientos recibidos por los pacientes también constituyen limitaciones que afectan la interpretación detallada de los resultados. Asimismo, la investigación podría no haber considerado algunos posibles factores que generen confusión, y la ausencia de variables socioeconómicas y ambientales podría haber afectado la comprensión de las disparidades en los resultados.

El posible sesgo de información inherente a registros médicos y las limitaciones del modelo de regresión logística binaria utilizado son aspectos adicionales a tener en cuenta. La falta de validación externa de los resultados en cohortes independientes también redujo la robustez y aplicabilidad general de las conclusiones. En conjunto, estas limitaciones subrayaron la necesidad de interpretar los resultados con cautela y resaltaron áreas clave para futuras investigaciones que contribuyan a una comprensión más completa de los factores asociados a la mortalidad en pacientes con SARS-CoV-2.

XI. BIBLIOGRAFÍA:

1. World Health Organization. Novel Coronavirus (2019-nCoV) Situation Report 1. Geneva: World Health Organization; 2020. https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situationreports/20200121-sitrep-1-2019-ncov.pdf?sfvrsn=20a99c10_4.
2. Phelan AL, Katz R, Gostin LO. The novel Coronavirus originating in Wuhan, China: Challenges for global health governance. JAMA [Internet]. 2020;323(8):709. Available at: <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2760500> doi:10.1001/jama.2020.1097
3. Wan W. WHO declares a pandemic of Coronavirus disease COVID-19. The Washington Post. <https://www.washingtonpost.com/health/2020/03/11/who-declares-pandemic-coronavirus-disease-covid-19/> Published March 11, 2020. Accessed March 29, 2020.
4. Tezcan ME, Dogan Gokce G, Sen N, Zorlutuna Kaymak N, Ozer RS. Baseline electrolyte abnormalities would be related to poor prognosis in hospitalized coronavirus disease 2019 patients. New Microbes New Infect [Internet]. 2020;37(100753):100753. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.nmni.2020.100753>. PMID: 32904987. PMCID: PMC7462442
5. Piera Carbonell A, Frías Vargas M, García Vallejo O, García Lerín A, Cabrera Ferriols MA, Peiró Morant J, et al. COVID-19 and thromboprophylaxis: recommendations for our clinical practice in Primary Care. Semergen [Internet]. 2020 ;46(7):479–86. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.semerg.2020.07.007>. PMID: 33046353. PMCID: PMC7500906.
6. González-Castro A, Escudero-Acha P, Peñasco Y, Leizaola O, Martínez de Pinillos Sánchez V, García de Lorenzo A. Intensive care during the 2019 coronavirus epidemic. Med Intensiva [Internet]. 2020 ,44(6):351–62 Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.medin.2020.03.001> PMID: 327271070
7. Pascual Gómez NF, Monge Lobo I, Granero Cremades I, Figuerola Tejerina A, Ramasco Rueda F, von Wernitz Teleki A, et al. Potential biomarkers predictors of mortality in COVID-19 patients in the Emergency Department. Rev Esp Quimioter [Internet]. 2020 ;33(4):267–73. Disponible en:

<http://dx.doi.org/10.37201/req/060.2020>.

PMCID: PMC7374038.

PMID: 32657550.

8. Eastin C, Eastin T. Clinical characteristics of Coronavirus disease 2019 in China. *J Emerg Med* [Internet]. 2020;58(4):711–2. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jemermed.2020.04.004> PMCID: PMC7266766
9. Giannis D, Ziogas IA, Gianni P. Coagulation disorders in coronavirus infected patients: COVID-19, SARS-CoV-1, MERS-CoV and lessons from the past. *J Clin Virol* [Internet]. 2020 ;127(104362):104362. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jcv.2020.104362> PMCID: PMC7195278
10. Barrett CD, Moore HB, Yaffe MB, Moore EE. ISTH interim guidance on recognition and management of coagulopathy in COVID-19: A comment. *J Thromb Haemost* [Internet]. 2020 ;18(8):2060–3. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1111/jth.14860>
11. Zhang L, Yan X, Fan Q, Liu H, Liu X, Liu Z, et al. D-dimer levels on admission to predict in-hospital mortality in patients with Covid-19. *J Thromb Haemost* [Internet]. 2020 ;18(6):1324–9. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1111/jth.14859>. PMCID: PMC7264730
12. Farooqi H, Firdous S, Kazmi S, Anwer A, Bashir A, Abideen ZU. Elevated D-Dimer levels are strongly associated with High Mortality Rate in COVID-19 patients. An observational Study. *Pakistan BioMedical Journal* [Internet]. 2022 ;5(1):83–9. Disponible en: DOI: <https://doi.org/10.54393/pbmj.v5i1.166>
13. Zhang L, Yan X, Gong Y, Zhang Z. Response to ‘The association between D-dimer in COVID-19 patients and mortality remains beset of uncertainties’. *J Thromb Haemost* [Internet]. 2020 ;18(8):2070–1. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1111/jth.14979>
14. Cheng A, Hu L, Wang Y, Huang L, Zhao L, Zhang C, et al. Diagnostic performance of initial blood urea nitrogen combined with D-dimer levels for predicting in-hospital mortality in COVID-19 patients. *Int J Antimicrob Agents* [Internet]. 2020 ;56(3):106110. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2020.106110> PMCID: PMC7377803
15. Mikami T, Miyashita H, Yamada T, Harrington M, Steinberg D, Dunn A, et al. Risk factors for mortality in patients with COVID-19 in New York city. *J Gen Intern Med* [Internet]. 2021 ;36(1):17–26. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1007/s11606-020-05983-z>. PMCID: PMC7325642

16. Chilimuri S, Sun H, Alemam A, Manthri N, Shehi E, Tejada J, et al. Predictors of mortality in adults admitted with COVID-19: Retrospective cohort study from New York city. *West J Emerg Med* [Internet]. 2020 ;21(4):779. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.5811/westjem.2020.6.47919> PMID: PMC7390589
17. 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* [Internet]. 2020;395(10229):1054–62. Disponible en: [http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736\(20\)30566-3](http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736(20)30566-3) PMID: PMC7270627
18. Wu C, Chen X, Cai Y, Xia J, Zhou X, Xu S, et al. Risk factors associated with acute respiratory distress syndrome and death in patients with Coronavirus disease 2019 pneumonia in Wuhan, China. *JAMA Intern Med* [Internet]. 2020 ;180(7):934. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1001/jamainternmed.2020.0994> PMID: PMC7070509
19. Gao Y, Li T, Han M, Li X, Wu D, Xu Y, et al. Diagnostic utility of clinical laboratory data determinations for patients with the severe COVID-19. *J Med Virol* [Internet]. 2020;92(7):791–6. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1002/jmv.25770>.
20. López-Reyes R, Oscullo G, Jiménez D, Cano I, García-Ortega A. Riesgo trombótico y COVID-19: revisión de la evidencia actual para una mejor aproximación diagnóstica y terapéutica. *Arch Bronconeumol* [Internet]. 2021 ;57:55–64. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.arbres.2020.07.033>. PMID: PMC7457904
21. Simadibrata DM, Lubis AM. D-dimer levels on admission and all-cause mortality risk in COVID-19 patients: a meta-analysis. *Epidemiol Infect* [Internet]. 2020 ;148(e202). Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1017/s0950268820002022>. PMID: PMC7487805
22. Shi L, Wang Y, Wang YD, Duan GC, Yang HY. D-dimer is associated with the risk of mortality in Coronavirus Disease 2019 patients. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2020 Aug;24(16):8576-8579. http://dx.doi.org/10.26355/eurrev_202008_22655 PMID: 32894563.
23. Mejía F, Medina C, Cornejo E, Morello E, Vásquez S, Alave J, Schwalb A, Málaga G. Clinical features and prognostic factors related to mortality in hospitalized adult patients with COVID-19 in a public hospital in Lima, Peru [Internet]. *SciELO Preprints*. 2020. Disponible en: <https://doi.org/10.1590/SciELOPreprints.858>
24. Kit BK, Kuklina E, Carroll MD, Ostchega Y, Freedman DS, Ogden CL. Prevalence

- of and trends in dyslipidemia and blood pressure among US children and adolescents, 1999-2012. *JAMA Pediatr* [Internet]. 2015;169(3):272. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1001/jamapediatrics.2014.3216>
25. Fan B, Chong V, Chan S, Lim G, Lim K, Tan G et al. Hematologic parameters in patients with COVID-19 infection. *American Journal of Hematology* [Internet]. 2020;95(6). Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1002/ajh.25774>
26. Chen F-F, Zhong M, Liu Y, Zhang Y, Zhang K, Su D-Z, et al. The characteristics and outcomes of 681 severe cases with COVID-19 in China. *J Crit Care* [Internet]. 2020; 60:32–7. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jcrc.2020.07.003>
27. 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* [Internet]. 2020 ;71(15):762–8. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1093/cid/ciaa248>. PMID: PMC7108125
28. Azkur AK, Akdis M, Azkur D, Sokolowska M, van de Veen W, Brügger M-C, et al. Immune response to SARS-CoV-2 and mechanisms of immunopathological changes in COVID-19. *Allergy* [Internet]. 2020 ;75(7):1564–81. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1111/all.14364> PMID: PMC7272948. PMID: 32396996
29. Taghizadeh-Hesary F, Akbari H. The powerful immune system against powerful COVID-19: A hypothesis. *Med Hypotheses* [Internet]. 2020 ;140(109762):109762. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.mehy.2020.109762>
30. Ministerio de Salud. Guía Técnica para la valoración nutricional antropométrica de la persona adulta. Lima: MINSa; 2012. Disponible en: <https://alimentacionsaludable.ins.gob.pe/sites/default/files/2017-02/GuiaAntropometricaAdulto.pdf>
31. Echeverría B C, Goic G A, Lavados M M, Quintana C V, Rojas O A, Serani M A, et al. Diagnóstico de muerte. *Rev Med Chil* [Internet]. 2004;132(1). Disponible en: <http://dx.doi.org/10.4067/s0034-98872004000100015>
32. Manzini JL. Declaración DE Helsinki: Principios éticos para la investigación médica sobre sujetos humanos. *Acta Bioeth* [Internet]. 2000 ;6(2):321–34. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.4067/S1726-569X2000000200010>
33. LEY N o 26842 – LEY GENERAL DE SALUD.pdf [Internet]. [citado 27 de julio de 2020]. Disponible en: <http://www.digemid.minsa.gob.pe/UpLoad/UpLoaded/PDF/LEYN26842.pdf>

34. Qiu T, Liang S, Dabbous M, Wang Y, Han R, Toumi M. Chinese guidelines related to novel coronavirus pneumonia. *J Mark Access Health Policy* [Internet]. 2020 ;8(1):1818446. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1080/20016689.2020.1818446> PMID: 33133431; PMCID: PMC7580738.
35. Ozen M, Yilmaz A, Cakmak V, Beyoglu R, Oskay A, Seyit M, et al. D-Dimer as a potential biomarker for disease severity in COVID-19. *Am J Emerg Med* [Internet]. 2021 ;40:55–9. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ajem.2020.12.023> PMID: 33348224; PMCID: PMC7837156.
36. Shi Y, Yu X, Zhao H, Wang H, Zhao R, Sheng J. Host susceptibility to severe COVID-19 and establishment of a host risk score: findings of 487 cases outside Wuhan. *Crit Care* [Internet]. 2020 ;24(1). Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1186/s13054-020-2833-7> PMCID: PMC7081524. PMID: 32188484
37. Williams B, Mancia G, Spiering W, Agabiti Rosei E, Azizi M, Burnier M, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J* [Internet]. 2018 ;39(33):3021–104. Disponible en: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy339>
38. Rozman C. Cardellach F. *Medicina Interna Farreras Rozman*. 16ta ed. Buenos Aires. Elsevier 2008. Disponible en: https://books.google.com.py/books?id=zDI_DAAAQBAJ&printsec=frontcover&hl=es#v=onepage&q&f=false.
39. Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, Zhang Y (lucy), Castro AF III, Feldman HI, et al. A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Ann Intern Med* [Internet]. 2009;150(9):604. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.7326/0003-4819-150-9-200905050-00006>
40. Kalabin A, Mani VR, Valdivieso SC, Donaldson B. Does C reactive protein/Albumin ratio have prognostic value in patients with COVID-19. *J Infect Dev Ctries* [Internet]. 2021;15(08):1086–93. Disponible en: <https://doi.org/10.3855/jidc.14826>

XII. ANEXOS

ANEXO N°01

SOLICITUD PARA EVALUACIÓN DE PROYECTO DE INVESTIGACIÓN

Trujillo, _____.

Jefe de la Oficina de Capacitación, Investigación y Docencia.
Hospital Alta Complejidad Virgen De La Puerta
EsSalud.

Presente. -

Asunto: Solicitud de evaluación y aprobación de proyecto de investigación

De mi consideración:

Es grato dirigirme a usted para saludarlo cordialmente y a su vez solicitarle la evaluación del Proyecto de investigación denominado “**Mortalidad asociada a la elevación de dímero D en pacientes COVID-19 hospitalizados en el Hospital Alta Complejidad Virgen De La Puerta, en el periodo de de abril - diciembre 2020**”, por parte del Comité de Investigación y Comité Institucional de Ética en Investigación, así como la presentación ante la gerencia/dirección para su aprobación.

Se trata de un estudio de tipo cohorte retrospectiva, observacional, cuyo investigador principal es alumno de la Facultad de Medicina Humana de la Universidad Privada Antenor Orrego. El proyecto se llevará a cabo con las historias clínicas de pacientes egresados del Servicio de Cuidados Intensivos e Intermedios del Hospital, para lo cual necesitare el permiso respectivo para la revisión de las historias clínicas seleccionadas.

Sin otro particular, hago propicia la ocasión para renovarle los sentimientos de mi especial consideración.

Atentamente,

Torres Heredia Giancarlo Aarón
DNI: 71208487

ANEXO N°02
FICHA PARA RECOLECCIÓN DE DATOS

“Mortalidad asociada a la elevación de dímero D en pacientes COVID-19 hospitalizados en el Hospital Alta Complejidad Virgen De La Puerta, en el periodo de 01 de abril al 31 de diciembre del año 2020.”

FICHA N° _____

NÚMERO DE HISTORIA CLÍNICA _____

FECHA _____

NÚMERO DE DNI _____

VARIABLE	PRESENTACIÓN	DATOS COMPLEMENTARIOS
DÍMERO D	Elevado () Bajo ()	<i>Fecha de hemograma:</i>
		<i>Recuento absoluto de dímero D:..... ng/mL o ug/mL</i>
MORTALIDAD	Si () No ()	<i>Fecha de fallecimiento:</i>
		<i>Causa de muerte:</i>
COMORBILIDADES	Enfermedad renal crónica: Si () No () Hipertensión arterial: Si () No () Obesidad: Si () No () Diabetes mellitus: Si () No ()	<i>¿Qué comorbilidades presenta?</i>
EDAD	<45 años () >45 años ()	<i>Edad:</i>
SEXO	MASCULINO () FEMENINO ()	
RECuento PLAQUETAS	<i>Recuento absoluto de Plaquetas:..... células/mm³</i>	
RECuento DE LINFOCITOS	<i>Recuento absoluto de Linfocitos:..... células/mm³</i>	
PRUEBA DE PROTEÍNA C REACTIVA	<i>Recuento absoluto de Proteína C reactiva.....mg/dl</i>	

TROPONINA	<i>Recuento absoluto de Troponina:..... ng/mL</i>	
INDICE NEUTROFILO / LINFOCITO (INL)	<i>Recuento absoluto de neutrófilos: células/mm³</i> <i>INL:</i>	
FIBRINÓGENO	<i>Recuento absoluto de Fibrinógeno:..... mg/dl</i>	
FERRITINA SÉRICA	<i>Recuento absoluto de Ferritina Sérica:..... ug/L</i>	
PRESIÓN ARTERIAL DE OXÍGENO (PaO₂)	<i>.....mmHg</i>	
VENTILACIÓN MECÁNICA	SI () NO ()	
ESTANCIA HOSPITALARIA	<i>FECHA DE INGRESO HOSPITALARIO:</i> <i>FECHA DE EGRESO HOSPITALARIO:</i> <i>ESTANCIA HOSPITALARIA: días</i>	
SATURACIÓN DE OXÍGENO AL INGRESO	< 93%: () ≥ 93%: ()	¿Cuál es su saturación de oxígeno? ¿Normal o No Normal? %
SEVERIDAD DE ENFERMEDAD	Leve: () Moderado: () Severo: ()	¿Cuál es su puntuación según las directrices de diagnóstico y tratamiento de la neumonía por coronavirus (6.ª ed.) de la Comisión Nacional de Salud de China? ¿Leve, Moderado, Severo?

ANEXO N°03



Trujillo, 07 de noviembre de 2022

VISTO, la solicitud de fecha 04 de noviembre de 2022 presentada por el (la) alumno (a) TORRES HEREDIA GIANCARLO AARÓN, quien solicita autorización para realización de investigación, y;

CONSIDERANDO:

Que por solicitud, el (la) alumno (a) TORRES HEREDIA GIANCARLO AARÓN solicita 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 el (la) alumno (a), el Comité Considera que el 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: MORTALIDAD ASOCIADA A LA ELEVACIÓN DE DÍMERO D EN PACIENTES COVID-19 EN EL HOSPITAL ALTA COMPLEJIDAD VIRGEN DE LA PUERTA DE ABRIL - DICIEMBRE 2020.

SEGUNDO: DAR cuenta al Vicerrectorado de Investigación.

REGÍSTRESE, COMUNÍQUESE Y ARCHÍVESE.

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

ANEXO N°04

TAMAÑO DE MUESTRA

Table 1. Summary of 182 patients with COVID-19.

Variables	Total	D-dimer < 1.5µg/ml	D-dimer ≥ 1.5 µg/ml	p value*
		N = 126	N = 56	
Age (Mean ±SD)	58.16±15.65	55.67±15.89	63.75±13.63	0.001
Age ≥60 years (n)	90	53	37	0.003
Patients with Underlying conditions (n)	87	59	28	0.692
Diabetes Mellitus	50	32	18	0.347
Hypertension	55	38	17	0.979
COPD	7	3	4	0.204
Hypothyroidism	12	9	3	0.758
Death n(%)	34 (18.7%)	10 (7.9%)	24 (42.9%)	<0.001
Discharged n(%)	148 (81.3%)	116 (92.1%)	32 (57.1%)	
D-dimer (Mean±SD)	1.48±2.08	0.44±0.36	3.83±2.42	
D-dimer (Range)	0.02->10	0.02-1.48	1.52->10	
Mean duration of stay in days (Mean±SD) †	10.59±6.53	10.03±5.54	12.65±9.18	0.165

*Independent sample t-test, Chi-squared test, Fisher's exact test, and Mann-Whitney U test were used as appropriate.

†Among individuals routinely discharged from the hospital (n = 146).

	DÍMERO D ELEVADO		
	si	no	
Muertes			
Si	24	10	
No	32	116	
	56	126	
P1=	42.9%	-3%	39.9%
P2=	7.9%	3%	10.9%
Φ=	2.25		

Se hizo un ajuste de ±3% en los valores del artículo, para tener un mayor número de tamaño muestral.

ANEXO N°05

EVIDENCIA DE PROCESAMIENTO ESTADÍSTICO

Archivo Editar Ver Datos Transformar Analizar Gráficos Utilidades Ampliaciones Ventana Ayuda

Visible: 26 de 26 variables

	DIMEROD	MUERTE	EDAD	SEXO	HIPERTENSIO NARTERIAL	ESTADONUTRI CIONAL	DISLIPIDEMIA	DIABETESMEL LITUS2	INSUFICIENCIA RENALAGUDA	ENFERMEDAD RENALCRÓNICA	HIPOTIRODIS MO	ASMA
1	Elevado	Muerto	73	Femenino	No	Normal	No	No	No	No	No	No
2	Elevado	Vivo	58	Masculino	No	Normal	No	Sí	No	No	No	No
3	Elevado	Vivo	62	Masculino	Sí	Obesidad	Sí	No	No	No	No	No
4	Elevado	Vivo	68	Femenino	No	Normal	No	No	No	No	No	No
5	Elevado	Muerto	69	Masculino	No	Normal	No	No	No	No	No	No
6	Elevado	Vivo	61	Masculino	No	Normal	No	No	No	No	No	No
7	Elevado	Vivo	59	Masculino	No	Normal	No	No	No	No	No	No
8	Elevado	Vivo	64	Masculino	Sí	Normal	No	No	No	No	No	No
9	Elevado	Vivo	43	Masculino	No	Normal	No	No	No	No	No	No
10	Elevado	Vivo	59	Femenino	Sí	Obesidad	No	No	No	No	No	No
11	Elevado	Vivo	80	Masculino	Sí	Normal	No	No	No	No	No	No
12	Elevado	Vivo	50	Masculino	No	Normal	No	No	No	No	No	No
13	Elevado	Vivo	55	Masculino	No	Normal	No	Sí	No	No	No	No
14	Elevado	Vivo	42	Masculino	No	Obesidad	No	No	No	No	No	No
15	Elevado	Vivo	66	Masculino	No	Normal	No	No	No	No	No	No
16	Elevado	Muerto	81	Masculino	No	Normal	No	No	No	No	No	No
17	Elevado	Vivo	69	Masculino	No	Obesidad	No	No	No	No	No	No
18	Elevado	Muerto	61	Masculino	Sí	Normal	No	No	No	No	No	No
19	Elevado	Vivo	75	Femenino	No	Obesidad	No	Sí	No	No	No	No
20	Elevado	Vivo	60	Masculino	Sí	Normal	No	Sí	No	No	No	No
21	Elevado	Vivo	71	Masculino	Sí	Normal	No	No	No	No	No	No
22	Elevado	Muerto	81	Masculino	Sí	Normal	No	No	No	Sí	No	No
23	Elevado	Vivo	60	Femenino	No	Normal	No	No	No	No	No	No
24	Elevado	Vivo	74	Masculino	No	Normal	No	Sí	No	No	No	No
25	Elevado	Vivo	67	Masculino	No	Normal	No	No	No	No	No	No
26	Elevado	Vivo	66	Femenino	Sí	Normal	No	No	No	No	No	No

Vista de datos Vista de variables

IBM SPSS Statistics Processor está listo Unicode:ON

Archivo Editar Ver Datos Transformar Insertar Formato Analizar Gráficos Utilidades Ampliaciones Ventana Ayuda

de varianzas prueba t para la igualdad de medias

		F	Sig.	t	gl	Sig. (bilateral)	Diferencia de medias	Diferencia de error estándar	95% de intervalo de confianza de la diferencia	
									Inferior	Superior
EDAD	Se asumen varianzas iguales	4,577	,034	,936	119	,351	2,025	2,165	-2,261	6,312
	No se asumen varianzas iguales			1,025	86,183	,308	2,025	1,977	-1,904	5,955
R. PLAQUETAS	Se asumen varianzas iguales	,811	,370	-,004	119	,997	-,095	22,153	-43,960	43,770
	No se asumen varianzas iguales			-,004	59,198	,997	-,095	23,739	-47,593	47,403
R. LINFOCITOS	Se asumen varianzas iguales	1,259	,264	,329	119	,743	,03359	,10207	-,16852	,23571
	No se asumen varianzas iguales			,319	63,996	,751	,03359	,10545	-,17706	,24425
PaCO2	Se asumen varianzas iguales	1,709	,194	-,111	119	,912	-,15408	1,38467	-2,89587	2,58771
	No se asumen varianzas iguales			-,126	93,472	,900	-,15408	1,22398	-2,58451	2,27635
R. PCR	Se asumen varianzas iguales	1,025	,313	,538	119	,592	14,20243	26,40630	-38,08468	66,48954
	No se asumen varianzas iguales			,459	50,084	,648	14,20243	30,93797	-47,93574	76,34060
FIBRINOGENO	Se asumen varianzas iguales	,025	,876	3,458	119	,001	79,97647	23,13112	34,17456	125,77839
	No se asumen varianzas iguales			3,501	70,980	,001	79,97647	22,84069	34,43321	125,51973
FERRITINA SERICA	Se asumen varianzas iguales	3,240	,074	2,725	119	,007	629,26473	230,88674	172,08593	1086,44354
	No se asumen varianzas iguales			3,091	94,077	,003	629,26473	203,56203	225,09185	1033,43762
ESTANCIA HOSPITALARIA	Se asumen varianzas iguales	,884	,349	,475	119	,635	1,876	3,946	-5,937	9,690
	No se asumen varianzas iguales			,516	84,140	,607	1,876	3,637	-5,356	9,108

IBM SPSS Statistics Processor está listo Unicode:ON

PRESUPUESTO

CLASIFICADOR DE GASTOS	DESCRIPCIÓN	CANTIDAD	PRECIO UNITARIO	PRECIO TOTAL
2.3.15.12: PAPELERIA EN GENERAL, UTILES Y MATERIALES DE OFICINA	Paquete de medio millar de hojas bond A4 de 80 g	2	S/. 11.00	S/. 22.00
	Paquete de 25 fólderes manila A4	1	S/. 12.00	S/. 12.00
	Repuestos de tinta de impresora negra y a color	4	S/. 40.00	S/. 160.00
	Lapiceros	5	S/. 2.00	S/. 10.00
	Corrector	1	S/. 3.00	S/. 3.00
	Lápices	2	S/. 1.00	S/. 2.00
	Borrador	1	S/. 2.00	S/. 2.00
	Memoria usb 64 Gb	2	s/40.00	S/40.00
	Anillado de proyecto	1	S/5.00	S/5.00
	2.3.18.21: MATERIAL, INSUMOS, INSTRUMENTAL Y ACCESORIOS MEDICOS, QUIRURGICOS, ODONTOLOGICOS Y DE LABORATORIO	Mascarillas N95	8	S/10.00
2.3.21.21: PASAJES Y GASTOS DE TRANSPORTE	Transporte	20	S/2.00	S/20.00
2.3.22.23:				

SERVICIO DE INTERNET	Servicio de Internet	4 meses	S/. 50.00	S/200.00
2.3.27.42: SERVICIOS DE PROCESAMIENTO DE DATOS E INFORMATICA	Asesoría de Licenciado en Estadística	1	S/. 100.00	S/. 100.00
2.6.61.32: SOFTWARE	IBM SPSS Statistics versión 26.0	1	S/. 50.00	S/. 50.00
2.3.22.21: SERVICIO DE TELEFONIA MOVIL	Telefonía y datos móviles	4 meses	S/. 25.00	S/. 100.00
2.3.21.299: OTROS GASTOS	Grabado de proyecto en CD	1	S/4.00	S/4.00
Inversión total (S/.)				S/. 810.00

CRONOGRAMA

		Personas responsables	2022			2023					
	ETAPAS		Oct	Nov	Dic	En	Feb	Mar	Abr	May	Jun
1	Elaboración del Proyecto	Investigador Asesor	X								
2	Presentación del Proyecto	Investigador Asesor		X							
3	Revisión bibliográfica	Investigador Asesor			X						
4	Reajuste y validación de instrumentos	Investigador Asesor				X					
5	Trabajo de campo y captación de la información	Investigador Asesor					X	X			
6	Procesamiento de datos	Investigador Asesor							X		
7	Análisis e interpretación de datos	Investigador Asesor								X	

8	Elaboración del informe	Investigador Asesor										X
	DURACION DEL PROYECTO	Investigador Asesor	1	2	3	4	5	6	7	8	9	
PERIODO DE ACTIVIDADES PROGRAMADAS POR MES												