

UCUENCA

Universidad de Cuenca

Facultad de Ciencias Médicas

Carrera de Laboratorio Clínico

**Dímero D en pacientes con SARS-Cov2 del Hospital Universitario del Río,
Cuenca 2020-2021**

Trabajo de titulación previo a la
obtención del título de Licenciado
en Laboratorio Clínico


Autor:

Lesslie Lisseth García Reinoso

Genesis Abigail Guzmán Campoverde

Director:

Diana Isabel Espinoza Pesantez

ORCID:  0000-0001-6056-2222

Cuenca, Ecuador

2024 - 03 - 11

Resumen

El coronavirus es un virus con forma esférica dando así la apariencia de una corona compuesta por glicoproteínas sobre la envoltura, se distingue por la síntesis de factores inflamatorios de manera excesiva, generando una tormenta inflamatoria, ejecutando afecciones multiorgánicas, problemas hepáticos, neurológicos, cardíacos y alteraciones en la coagulación, denominándose a esta última afección con el término de inmunotrombosis para describir el desempeño entre el sistema inmune - coagulación, como respuesta a la infección por microorganismos y de evitar su propagación; al activarse indiscriminadamente estos mecanismos como resultado de una infección sistémica, se producen coagulopatías. Metodología: Este estudio fue de tipo descriptivo, transversal, retrospectivo, se analizaron los valores de Dímero D en pacientes con SARS-CoV-2 que acudieron al Hospital Universitario del Río, Cuenca 2020-2021; el universo y muestra estuvo comprendido por pacientes con SARS-CoV-2 que se hayan realizado determinación de Dímero D, los datos recolectados fueron analizados en los programas Microsoft Excel y SPSS versión 25 y mediante tablas simples y cruzadas. Los resultados demostraron que de 476 pacientes con SARS-CoV-2, el 30,5% presentó valores aumentados de Dímero D mayor a 501 ng/ml, siendo predominante en personas mayores a 71 años con un 46,90%, sexo hombres con 61,38% en el área de hospitalización con 50,34%.

Palabras clave: dímero d, sars-cov-2, covid-19



El contenido de esta obra corresponde al derecho de expresión de los autores y no compromete el pensamiento institucional de la Universidad de Cuenca ni desata su responsabilidad frente a terceros. Los autores asumen la responsabilidad por la propiedad intelectual y los derechos de autor.

Repositorio Institucional: <https://dspace.ucuenca.edu.ec/>

Abstract

The coronavirus is a spherical virus similar to a crown formed by glycoproteins on the envelope. It is characterized by excessive production of inflammatory factors, which leads to an inflammatory storm, causing multi-organ conditions and liver, neurological, and cardiac problems and alterations in coagulation. The latter condition is called immunothrombosis, meaning the performance of the immune system - coagulation, as a response to infection by microorganisms and to prevent its spread. When these mechanisms are indiscriminately activated as a result of a systemic infection, coagulopathies occur.

Methodology: This is a retrospective, cross-sectional, and descriptive study. D-Dimer tests in patients with SARS-CoV-2, who received medical care at Hospital Universitario del Río, in Cuenca, from 2020 to 2021, were analyzed. The universe and the sample both comprised patients with SARS-CoV-2 who had undergone D-Dimer tests. Data was analyzed using Microsoft Excel and IBM SPSS v25 software and simple and contingency tables. Results showed that out of 476 patients with SARS-CoV-2, 30.5% reported increased D-Dimer levels, over 501 ng/ml, mostly affecting people over 71 years of age (46.90%); males (61.38%); hospitalization area (50.34%).

Keywords: dimmer d, sars-cov-2, covid-19



The content of this work corresponds to the right of expression of the authors and does not compromise the institutional thinking of the University of Cuenca, nor does it release its responsibility before third parties. The authors assume responsibility for the intellectual property and copyrights.
Institutional Repository: <https://dspace.ucuenca.edu.ec>

Índice de contenido

Capítulo I	11
1.1 Introducción.....	11
1.2 Planteamiento del problema de investigación	13
1.3 Justificación.....	15
Capítulo II	17
2. Fundamento teórico.....	17
2.1 Generalidades.....	17
2.2 La COVID-19	17
2.3 Estructura del SARS-CoV-2.....	17
2.4 Factores de riesgo	20
2.5 Dímero D	22
2.6 Alteraciones relacionadas a niveles aumentados de dímero D por SARS-CoV-2... 22	
2.7 Diagnóstico en el Laboratorio.....	24
Capítulo III	27
3. Objetivos del estudio	27
3.1 Objetivo general	27
3.2 Objetivos específicos.....	27
Capítulo IV	28
4. Diseño metodológico	28
4.1 Diseño del estudio.....	28
4.2 Área de estudio.....	28
4.3 Universo y muestra	28
4.4 Criterios de inclusión y exclusión	28
4.5 Variables de estudio.....	28
4.6 Operacionalización de variables (Anexo A).....	28
4.7 Métodos, técnicas e instrumentos para recolección de datos.....	28
4.8 Procedimientos	29
4.9 Plan de tabulación y análisis	29
4.10 Consideraciones bioéticas	29
4.11 Recursos materiales y humanos	30
Capítulo V	32
5. Resultados	32

Capítulo VI	36
6. Discusión.....	36
7. Capítulo VII	38
7.1 Conclusiones.....	38
7.2 Recomendaciones.....	39
Referencias	40
Anexos	47
Anexo A: Operacionalización de variables.....	47
Anexo B: Formulario de recolección de datos.....	49
Anexo D: Carta de interés	51
Anexo E: Oficio recibido.	52
Anexo F: Análisis de URKUND.....	53

Índice de tablas

Tabla 1. Caracterización de pacientes con SARS-CoV-2 según las variables de estudio...	32
Tabla 2. Frecuencia de valores de Dímero D en pacientes con SARS-CoV-2.....	33
Tabla 3. Correlación de pacientes con SARS-CoV-2 y Dímero D aumentado, según la edad	33
Tabla 4. Correlación de pacientes con SARS-CoV-2 y Dímero D aumentado, según el sexo	34
Tabla 5. Correlación de pacientes con SARS-CoV-2 y Dímero D aumentado, según área hospitalaria.....	34

Agradecimiento

Quiero expresar mi profundo agradecimiento a Dios, fuente de fortaleza y sabiduría, por ser mi guía a lo largo de este arduo viaje académico, porque siempre en medio de los desafíos y las incertidumbres me inspiro a seguir adelante recordando que cada logro es un regalo divino.

A mis padres, gracias infinitas por su amor constante, paciencia y aliento. Su apoyo fue mi roca durante los momentos desafiantes, sus palabras de motivación y consejos fueron luz en las adversidades, son mi motor de vida y mi claro ejemplo de que siempre hay que luchar por lo que se quiere conseguir.

A mi hermano, gracias por ser mi compañero de vida y siempre encontrar un motivo para sacarme una sonrisa. A mis abuelitas y especialmente a mi abuelito que está en el cielo Papito Sergio gracias por ser un ejemplo de humildad y calidez, a mis demás familiares gracias por estar siempre presentes. A mis compañeros y amigos por hacer de este viaje un poco más llevadero

A mi novio por ser mi paz y calma en los momentos difíciles, por enseñarme a que vale la pena luchar por cumplir mis sueños.

A mi amiga y compañera de tesis Lesslie, por estar junto a mi desde el primer día de clases, por los momentos y experiencias que llevaré en mi corazón toda la vida

A mi tutora de tesis Diana Espinoza, por ser ejemplo de calidad humana, su apoyo y guía han sido fundamentales durante todo este proceso.

Genesis Abigail Guzmán Campoverde

Dedicatoria

Dedico este trabajo a Dios por darme fuerzas y brindarme la capacidad de perseverar en este viaje académico, por la inspiración que proviene de su amor incondicional y ser mi luz en los momentos de duda.

A mis padres Thelmo y Norma, quienes han sido mis guías y fuentes de inspiración, sin ustedes nada de esto sería posible, gracias por nunca dudar de lo que soy capaz, por sus palabras de aliento, cada logro alcanzado en mi vida es un reflejo de la base sólida que ustedes han construido en mí, espero ser su orgullo siempre porque los amo con todo mi corazón

A mi amor y compañero de mi vida David, tú amor y comprensión han sido la motivación que necesitaba para alcanzar mis metas, gracias por creer en mí incluso cuando yo dudaba, por celebrar mis triunfos y apoyarme en mis desafíos, sin ti nada hubiese sido igual, te admiro, te amo y te respeto eternamente.

Todo esto es por ustedes y para ustedes, espero que este sea el primero de muchos triunfos que pueda dedicarles.

Genesis Abigail Guzmán Campoverde

Agradecimiento

El camino que inició hace ya más de cuatro años, estuvo lleno de ilusión, desilusión, amistad, paciencia, retos, mucho esfuerzo y durante una pandemia mundial con clases virtuales, pero de por medio nunca faltó Dios a quien le agradezco infinitamente por guiarme y haberme embarcado en este viaje que hoy empieza a dar sus frutos y que lo puedo compartir con mis seres queridos.

Gracias a mi bella madre Marianita por todas tus oraciones que hiciste durante mis exámenes, para que me vaya bien, por acompañarme en mis desvelos, tú nunca faltaste y por levantarte temprano a hacerme tu rico cafecito, gracias infinitas. A mis amigas y compañeros de clase con quienes se compartieron dudas, pero sobre todo risas.

Agradezco a mi novio Esteban por sus palabras de apoyo, consejos, estar presente y pendiente siempre, por su amor y cariño que, aunque él no lo sepa me ayudaron a tener paz y calma en los momentos difíciles.

A mi querida amiga y compañera de tesis Génesis por su amistad y congeniar desde el día uno de universidad, por el gran equipo que se formó y por todos los momentos compartidos que siempre atesoraré y recordaré. A la carrera de Laboratorio Clínico de la Universidad de Cuenca, por acogernos y permitir nuestra formación profesional, para aquellos docentes que guiaron nuestro aprendizaje y dejaron alguna huella motivacional, gracias a cada uno de ustedes. Un especial agradecimiento a mi tutora de tesis Mgs. Diana Espinoza que aceptó dirigirnos, por el tiempo y paciencia dedicado hacia nosotras para poder culminar nuestro proyecto de investigación, además de ser una gran profesional es una gran persona que sabe llegar y enseñar a quien esté a su alrededor.

Lesslie Lisseth García Reinoso

Dedicatoria

El presente trabajo está principalmente dedicado a Dios, por ser quien guía y protege mi vida, así también me da la fuerza para seguir adelante y cumplir cada objetivo que me he propuesto. A través de esta linda profesión permíteme ser tus manos e intermediaria con el resto de personas que necesitan de ti y poder ayudarlos, pues este fue mi propósito desde el inicio.

A mi madre bella que sin necesitar de nadie más me ha brindado una carrera universitaria, pero sobre todo me ha dado una vida feliz junto a ella y ha estado para mi cuando más la he necesitado, todo lo que soy hoy, es por ti; espero te sientas muy orgullosa de mi porque mis triunfos son los tuyos, te amo mami.

Para mi novio Esteban por brindarme su apoyo incondicional, comprensión y un lugar de tranquilidad cuando alrededor es caótico, estuviste desde el inicio y ahora me acompañas en el final de mi carrera, le pido a Dios que siga guiando nuestra relación.

A mi primito Johnny por ser quien me brindó consejos, me distraía con sus bromas y ser el hermano que no tuve.

Y, por último, me dedico este logro a mí, por creer de lo que soy capaz, por mi resiliencia en tiempos difíciles, demostrándome que sí existe la luz al final del túnel, encontrando la manera de seguir para adelante y ver el resultado de que todo ha valido la pena.

Lesslie Lisseth García Reinoso

Lesslie Lisseth García Reinoso - Genesis Abigail Guzmán Campoverde

Capítulo I

1.1 Introducción

En el mes de diciembre del año 2019, en la ciudad de Wuhan, en China una nueva cepa de coronavirus fue reconocida como causante de infecciones del tracto respiratorio (1). Investigaciones demostraron una similitud en su estructura a los diferentes coronavirus principalmente al SARS-CoV, que causa la enfermedad del COVID-19, ambos virus se fijan al receptor de la enzima convertidora de angiotensina 2 (ECA2) la misma que se encuentra en los neumocitos de tipo II e invaden las células epiteliales que expresan el receptor como de glándulas salivales, mucosa oral, pulmones, etc (2). Sin embargo, el 9 de enero de 2020 mediante secuenciación del ácido ribonucleico (ARN) se determinó que se trataba de un nuevo tipo de coronavirus, recibiendo el nombre de SARS-CoV-2. El enigma conocido en ese periodo como COVID-19 se propagó rápidamente a lo largo del mundo, declarado como pandemia el 11 de marzo del año 2020, por la Organización Mundial de la Salud (OMS) (2).

El SARS-CoV-2 pertenece a la familia de los *Coronaviridae*, subfamilia *Coronavirinae* se caracterizan por ser virus encapsulados con un diámetro de 60-140 nm, con una cadena de ARN no segmentado, positivo y largo, presenta 4 géneros: alfa, beta, delta y gamma, siendo los dos primeros lo más importantes para el ser humano; infectan y causan enfermedades que provocan un resfriado con síntomas como: fiebre, tos y dolor de cabeza, llegando a producir afecciones más severas (dificultad para respirar y pérdida del habla) (3). Además, puede presentar problemas hepáticos, neurológicos, cardíacos y alteraciones en la coagulación, denominándose a esta última afección con el término de inmunotrombosis para describir el desempeño entre el sistema inmune- coagulación, como respuesta a la infección por microorganismos y de evitar que se propaguen. Al activarse indiscriminadamente estos mecanismos como resultado de una infección sistémica, se produce el conocido cuadro de coagulación intravascular diseminada (CID), patología que el SARS-CoV-2 causa en las personas infectadas, caracterizándose por la presencia de varios depósitos de fibrina en la circulación, como consecuencia se presenta un daño orgánico que empeora el pronóstico de los pacientes por lo que varios estudios han demostrado una conexión entre la severidad de la coagulopatía y la disfunción orgánica (4,5).

De acuerdo a la OMS a nivel mundial hasta el 6 de abril de 2023 se han registrado, un total de 762.201.169 casos confirmados de SARS-CoV-2, de los cuales 6.893.190 fallecieron. De acuerdo con la Organización Panamericana de la Salud (OPS), en el continente americano

existen 191,528,275 casos acumulados de COVID-19 y un total de 2,939,206 de defunciones (6). En Ecuador según el Ministerio de Salud Pública (MSP) se han confirmado 1,059,529 de casos acumulados en el periodo 2020-2022, en tanto que las defunciones se encuentran en un total de 36,017 (7).

En el año 2020 se realizó un estudio en Holanda, con 184 pacientes que se encontraban en la unidad de cuidados intensivos diagnosticados con neumonía relacionadas con la COVID-19, se determinó que un 20% presentaba alteraciones en la coagulación (8). En Wuhan, China de 81 pacientes que manifestaban enfermedades similares, el 25% presentaron incidencia de coágulos (8). En otro estudio epidemiológico realizado durante los 2 primeros meses de la pandemia en China, de un total de 560 pacientes, 260 (46,6%), presentaron valores de Dímero D elevados (≤ 250 ng/ml) (9).

Diversas publicaciones señalan al Dímero D como un posible predictor del grado de severidad y hasta muerte en los pacientes con infección por SARS-CoV-2 (9); al ser el Dímero D una mezcla heterogénea de productos de desgaste producidos por la digestión de la fibrina por plasmina que no se detecta en sangre, pero sí los fragmentos moleculares solubles de alto peso molecular que contienen Dímero D. Por lo que el incremento de sus valores depende de la coagulación y la fibrinólisis, el factor XIIIa (factor estabilizador de la fibrina) y la plasmina. (10). La proteína S del virus SARS-CoV-2 comparte afinidad por el receptor ECA2, que se encuentra principalmente en los neumocitos tipo II (corazón, riñón, y endotelio vascular). La ECA2 cumple un papel importante en la regulación de la inmunidad innata, cuando esta enzima disminuye como sucede en casos de infección por COVID-19, aumenta el riesgo de inmunotrombosis (11).

En los pacientes con COVID-19 se han reportaron complicaciones a nivel cardiovascular como: enfermedad tromboembólica, arritmia, insuficiencia cardiaca aguda, infarto de miocardio, miocarditis, la cuales conllevan a un cuadro más severo de la enfermedad. La hipoxia y la respuesta inflamatoria junto a los cambios hemodinámicos secundarios al proceso de la enfermedad forman parte del mecanismo de repercusión negativo sobre el estado de salud del sistema cardiovascular, dando como resultado una lesión cardiaca de tipo aguda (12).

1.2 Planteamiento del problema de investigación

La COVID-19 fue declarada por la OMS como una emergencia sanitaria originada por el SARS-CoV-2, como una pandemia a nivel mundial; este virus se diseminó fuera de los pulmones hacia otros órganos, afectando principalmente al corazón, hígado, riñones y partes del sistema neurológico (13,14).

En el Hospital Universitario 12 de octubre de Madrid se realizó un estudio en 106 pacientes con SARS-CoV-2 que además presentaban complicaciones trombóticas, de los cuales 25 pacientes fallecieron demostrando un incremento en valores de Dímero D, por lo que gracias a este y varios estudios se ha descubierto que el SARS-CoV-2 produce trastornos de la coagulación especialmente en pacientes graves (15). La infección induce a un estado de hipercoagulabilidad produciendo coagulopatías, así como niveles elevados de Dímero D por lo que ha sido empleado por distintas instituciones de salud como un predictor para determinar el estado protrombótico, severidad de la enfermedad, el riesgo de que una persona con el virus ingrese a la unidad de cuidados intensivos y con incremento del riesgo de mortalidad (15).

En un estudio realizado en China en un total de 201 pacientes con casos confirmados de COVID-19, se demostró que 44 de ellos fallecieron con la enfermedad, en comparación a los 40 que sobrevivieron; así también en otro estudio en 274 pacientes con COVID-19 se evidenció que en 113 de ellos hubo un incremento de Dímero D con valores superiores a 21 $\mu\text{g/mL}$ (16). A lo largo del año 2020 se realizaron otros estudios en pacientes con casos confirmados de COVID-19; en donde Zhou F incluyó a 191 personas y determinó que los niveles de Dímero D se encontraban $>1,0 \mu\text{g/ml}$ y Tang con 183 pacientes el valor resultó $> 3.0 \mu\text{g/ml}$; se concluyó que los valores permanecen elevados tanto en personas estables, severos e incluso en aquellos que no lograron sobrevivir (17,18).

En Lima, Perú se realizó un estudio Lozano Y. y Palacios E. en la que se evaluó 76 pacientes en una clínica de la ciudad esto en el 2020, quienes aportaron que no solo el Dímero D aumenta sus valores en pacientes graves que ingresan a Unidad de Cuidados Intensivos (UCI); sino también otros analitos como lactato deshidrogenasa (DHL) y proteína C reactiva. Sin embargo, lo que sí se pudo evidenciar y ayudó al personal de salud es el hecho de que los valores aumentados de Dímero D están dados por un estado de hipercoagulabilidad explicada por la respuesta proinflamatoria que produce el virus de manera agresiva (19,20).

Pregunta de investigación

Con base a estudios antes mencionados, se ve la necesidad plantear la siguiente interrogante: ¿Existe variación de los niveles de Dímero D en pacientes con SARS-CoV-2 que acudieron al Hospital Universitario del Río, Cuenca 2020 - 2021?.

1.3 Justificación

De acuerdo a datos publicados por la OPS, en la pandemia ocasionada por el SARS-CoV-2, hasta el día 21 de marzo de 2023, se presentaron un total de 760.613,435 casos de la COVID-19, de ellos 6.876,007 han fallecido a causa de la enfermedad (20,21). Se ha evidenciado que en pacientes con infección por SARS-CoV-2, se eleva la fibrina dando como resultado el incremento de Dímero D, cumpliendo la función indicador serológico de la activación de la cascada de la coagulación y también del sistema fibrinolítico. En caso de producirse una infección se genera la fibrinólisis sistémica que se forman en la microvasculatura pulmonar y en los trombos venosos, estos se originan a partir de la fibrina, la misma que se deposita en el espacio aéreo alveolar de los pacientes con cuadros clínicos que presentan la COVID-19 (22).

Una cuantificación de Dímero D se utiliza como un factor excluyente de diagnóstico de embolia pulmonar (EP), trombosis venosa profunda (TVP) y corroborar un cuadro de coagulación intravascular diseminada. Los pacientes con TVP en estado grave o con condiciones fisiológicas como embarazo y patologías como inflamación, cirugía y cáncer presentan niveles altos de Dímero D (23). En el caso de la COVID-19 es un factor predisponente para que una persona presente trombosis tanto en arterias como en venas, razón por la cual las personas infectadas por SARS-CoV-2, tienen un riesgo del 25% de manifestar tromboembolismo venoso (TEV), TVP y EP. Pueden producir episodios de TEV, eventos patológicos como coagulación intravascular difusa (CID), inflamación excesiva por activación de macrófagos o tormenta de citoquinas, endotelial, hipoxia y una inmovilización (24,25,26).

El nivel de Dímero D es un analito empleado en el diagnóstico de pacientes con trombosis, estudios han demostrado un aumento en las concentraciones de Dímero D y fibrinógeno al inicio de la enfermedad causada por SARS-CoV-2, una elevación de 3 a 4 veces en los niveles de Dímero D se asocia con un mal pronóstico. Se mencionan también que enfermedades de base como el cáncer, la diabetes, accidentes cerebrovasculares y hasta el embarazo puede conllevar a una elevación del Dímero D en pacientes con COVID-19. Fue importante entonces analizar en una etapa inicial de la enfermedad los valores de Dímero D y otros indicadores implicados en la coagulación para el seguimiento y tratamiento de la enfermedad de COVID-19 (26).

Este estudio tuvo como finalidad analizar si existe o no alteraciones en los valores de Dímero D en pacientes con SARS-CoV-2 del Hospital Universitario del Río, debido a que el aumento del Dímero D es un factor pronóstico de gravedad que puede llevar a la muerte del paciente infectado además que en esta casa de salud no se ejecutaron estudios previos similares ni tampoco en la ciudad de Cuenca. El estudio respondió a las líneas de investigación del Ministerio de Salud Pública del Ecuador, al área de investigación número 6, enfermedades cardiovasculares y circulatorias; y Enfermedades respiratorias crónicas; también consta en las prioridades de las líneas de investigación planteadas por la Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad de Cuenca: COVID-19.

Capítulo II

2. Fundamento teórico

2.1 Generalidades

Durante diciembre del 2019 en la ciudad de Wuhan, China inició un brote respiratorio agudo donde las primeras personas infectadas por un β -coronavirus se ubicaban en un mercado mayorista de animales vivos y mariscos presentando síntomas como: tos seca, fiebre y dificultad para respirar, dado el acelerado aumento de casos se declaró como una pandemia. Aproximadamente después de haber transcurrido un mes se identificó a un nuevo tipo de coronavirus al cual se le nombró como coronavirus 2 del síndrome respiratorio agudo severo (SARS-CoV-2), causante de la enfermedad de COVID-19; el primer caso confirmado de COVID-19 en el Ecuador fue el 29 de febrero de 2020, según la OMS se han registrado un total 762.201.169 casos confirmados de los cuales 6.893.190 fallecieron por SARS-CoV-2 en el país (27,28).

2.2 La COVID-19

La COVID-19 es una enfermedad de origen vírica causada por el SARS-CoV-2, similar a la patología que causa el Síndrome respiratorio de Oriente Medio (MERS-CoV) y el Síndrome respiratorio agudo grave (SARS-CoV), todos ellos causados por virus que pertenecen a la familia de los Coronavirus, que se caracterizan por originar afecciones respiratorias en humanos, que van desde un resfriado hasta enfermedades más severas como: neumonía, problemas para respirar, fallo multiorgánico, afecciones cardíacas, coagulopatías, lesiones renales agudas, sobreinfección de tipo bacteriana o viral entre otras, incluso produciendo la muerte de la persona infectada (29,30).

2.3 Estructura del SARS-CoV-2

En cuanto a su conformación se describe como redonda u ovalada, con frecuencia polimórfica, pertenece a la familia *Coronaviridae*, subfamilia *Orthocoronavirinae*, y género *Betacoronavirus*. En su morfología se caracteriza por tener un genoma formado por ARN no segmentado, cadena simple de 27 a 32 kilobases y polaridad positiva, que codifica para 16 proteínas no estructurales. Su secuencia genética posee un 80% de similitud con su antecesor SARS-CoV, de esta manera también muta de patogenia, tiene un aspecto semejante a una corona solar con proyecciones gracias a sus proteínas de superficie, en donde se encuentra la proteína espiga (S) y se crea una estructura con forma de barra que se usa para tipificación, la proteína de la nucleocápside (N) captura el genoma viral y evitar

su desintegración, además se emplea como antígeno para diagnóstico. También existen otras proteínas como las de envoltura (E) y de membrana (M), siendo la primera la más abundante, en tanto que la E se caracteriza por ser hidrofóbica y por último posee dímeros de proteína de hemaglutinina esterasa (HE) que permiten la entrada de células mediadas por la proteína S y favorece la propagación del virus a través de la mucosa (31).

2.3.1 Replicación del SARS-CoV-2

La replicación de este virus inicia principalmente con la penetración a la célula epitelial de las vías respiratorias (neumocitos tipo II) y neumocitos alveolares de tipo 2, adicionalmente se encuentran en tejidos extrapulmonares como el corazón, endotelio, riñones e intestinos, en donde su genoma por la acción de la enzima del gen que codifica para la enzima replicasa genera proteínas de tipo no estructurales (Nsps), sucesivo de genomas estructurales y accesorios (32,33). El gen replicasa es el que codifica dos marcos de lectura, rep1a y rep2b, se traduce en dos poliproteínas (pp1a y pp1ab), los polipéptidos son procesados por la proteasa de tipo 3C y la tipo papaína las cuales son llamadas proteasas virales, el rompimiento genera 15 o 16 Nsps de virus que se establecen en un complejo unido a la membrana que exhibe una variedad de actividades enzimáticas (33).

El genoma de ARN de cadena positiva se emplea como molde para generar la cadena negativa; las enzimas producidas por el gen replicasa utilizan ARN negativo como patrón para diseñar piezas superpuestas de ARN mensajero (ARNm) que se traducen en proteínas de tipo estructural, se piensa que la producción de estas moléculas de ARN individuales contribuye a los eventos de recombinación entre el genoma viral y la diversidad genética. Durante la replicación en el cuerpo humano, la proteína N viral se añade al genoma y la proteína M se une al retículo endoplásmico (ER). Los ARN mensajeros y las proteínas de la nucleocápside luego se combinan para formar el virión. Las partículas virales ingresan al llamado complejo intermediario retículo endoplasmático - aparato de Golgi, y desde este compartimiento, las vesículas que contienen viriones se fusionan con la membrana plasmática, recolectando así partículas virales completas, que al liberarse continúan infectando nuevas células (33).

2.3.2 Patología del SARS-CoV-2

La patogenia causada por el SARS-CoV-2 puede resumirse en tres fases: en la primera el virus en la mucosa respiratoria se replica y produce viremia, en esta etapa los signos y síntomas son similares a los de una infección respiratoria que incluye: fiebre, tos seca, diarrea y vómito, es importante mencionar que suele aparecer una disminución de linfocitos (linfopenia); en la segunda fase la infección se localiza en el pulmón, la persona persiste con

tos y fiebre se presenta una neumonía que puede ser leve o grave con hipoxia y taquipnea, hay un marcado aumento en los niveles de Dímero D y linfopenia, desde aquí la evolución es favorable con la eliminación del virus y progresiva desaparición de los síntomas, de lo contrario el paciente entra en una tercera fase en donde manifiesta dificultad para respirar y un cuadro de respuesta inflamatoria sistémica que conlleva a los siguientes síntomas: hipotermia, taquicardia, taquipnea e hipotensión que en casos más severos puede llegar a choque séptico con fallo multiorgánico, coagulación intravascular diseminada, hipotensión refractaria e isquemia principalmente en extremidades, se produce la elevación de marcadores inflamatorios (ferritina, proteína C reactiva, etc.) (34).

SARS-CoV-2 se ha manifestado con un amplio espectro, iniciando desde no presentar síntomas hasta situaciones más severas en donde la persona infectada necesita de cuidados intensivos y puede llegar hasta la muerte; un estudio menciona que los síntomas más frecuentes son fiebre en (68,7 %), disnea (31%), dolor de garganta (24,1%), diarrea (14%), escalofríos (27%), vómitos (6%) y dolor cabeza (8%), si la infección se expande a los pulmones provoca en ocasiones neumonía la cual puede ser moderada o grave en caso de que la enfermedad evolucione se presenta insuficiencia respiratoria en donde se necesitará ventilación mecánica se presenta además coagulación intravascular, shock séptico y fallo multiorgánico (fallo renal) (35).

2.3.3 Respuesta inmune frente a infección por SARS-CoV-2

La primera línea de defensa del cuerpo humano cuando se infecta por un virus está en manos de la inmunidad innata que actúa rápidamente y es mediada por receptores celulares conocidos como componentes virales, que cumplen la función de activar la producción de interferón de tipo uno y citocinas proinflamatorias proceso denominado como “tormenta de citocinas”. En los coronavirus, el genoma viral de ARN y el ARN bicatenarios de carga negativa junto a los ARNs de carga positiva son reconocidos por los genes TLR3 y TLR7 que se les conoce como receptores intracelulares en el endosoma y por los genes helicasas similares al gen I (RIG-I) y el gen 5 asociado a la diferenciación de melanoma (MDA5). Los interferones tienen la función de frenar la replicación del virus en las células infectadas. Al producirse la respuesta inflamatoria se promueve la salida de los leucocitos en los vasos sanguíneos mismos que se acumulan en tejidos infectados, se origina también una agresión del tejido propio, como resultado las células inflamatorias liberan radicales citotóxicos (36).

La respuesta de la inmunidad específica está a cargo de los linfocitos T (inmunidad celular) y B (respuesta de anticuerpos), actuando rápidamente en la eliminación del virus, pero para

desarrollarse tarda más tiempo, porque conlleva interacciones celulares y mecanismos de multiplicación, activación y diferenciación de linfocitos. Sin embargo, otros no tienen la eficacia e incluso algunos ayudan a que el virus ingrese a las células sin tener receptores para el mismo, pero presentan receptores para la parte específica de las inmunoglobulinas, proceso que realizan los neutrófilos, macrófagos y algunos linfocitos. En este mecanismo se determina qué anticuerpos ayudan a la infección de células inmunitarias, descrito en personas con la COVID-19 y se ha vinculado con la regulación de las respuestas del sistema inmunológico. La inmunidad de tipo celular genera células T citotóxicas que se encargan de destruir las células infectadas que posteriormente expresan antígenos virales. Contribuyen a la tormenta de citocinas los linfocitos T, sin embargo, por el suceso de que en la fase dos y tres presentaron linfopenia, se menciona que los principales responsables de la respuesta inflamatoria son los macrófagos y células dendríticas (37,38).

Se debe tener en cuenta la relevancia de los factores genéticos en el curso de la enfermedad, es fundamental dentro del receptor del virus la variante genética, para determinar menor o mayor afinidad y eficacia del ingreso del virión a la célula, se produce un polimorfismo en el receptor para la parte de inmunoglobulinas constante, cuya función es actuar como facilitadores de la infección (39).

2.4 Factores de riesgo

El SARS-CoV-2 no actúa de la misma manera en todas las personas, generalmente los adultos mayores sufren más la enfermedad y presentan una mala evolución, además se ha comprobado que la COVID-19 repercute más en hombres que en mujeres y que en niños o adolescentes la enfermedad se produce más leve o de manera asintomática; el mecanismo de transmisión del SARS-CoV-2 se da a través de la expulsión de pequeñas partículas líquidas que una persona emana de la nariz y la boca al toser, hablar, cantar, estornudar y respirar por tres vías como: vía aérea, contacto directo y contactos con superficies infectadas. Para que la persona desarrolle la enfermedad dependerá de su estado inmunológico y de la cantidad de microorganismos que se expulsen al aire (40).

Entre los factores de riesgo determinantes para saber cómo influye la enfermedad en los pacientes se mencionan los siguientes: enfermedades cardiovasculares (hipertensión, cardiopatías), respiratorias crónicas (EPOC), renales, neurológicas (Alzheimer), diabetes, cáncer, personas inmunosuprimidas (pacientes oncológicos y trasplantados) y con sobrepeso u obesidad (41).

2.4.1 Edad

La relación entre mortalidad y morbilidad por COVID-19 y su relación con la edad avanzada es de gran magnitud, se correlaciona con la manifestación de ECA2. Un estudio reveló que la edad media es de 50 años en donde se observó una elevación en la complicación por COVID-19. Por el contrario, en niños y jóvenes la muerte por COVID-19 no es frecuente ya que su sistema inmune actúa de manera más eficaz en la eliminación del virus (42). De acuerdo al Ministerios de Salud y el departamento de Protección Social se reparte en cinco grupos etarios a la población que son primera infancia (0-5 años), infantes (6-11 años), adolescentes (12-18 años), jóvenes (19-26 años), adultos (27-59 años), personas de la tercera edad (60 años en adelante) (43).

Investigaciones realizadas en 12 hospitales de España, Alemania, Italia y Estados Unidos con 1.306 pacientes diagnosticados con COVID-19, determinaron que la edad media de los pacientes que presentaron TEV con valores de Dímero D elevado fue de 60-62 años aproximadamente (44).

2.4.2. Sexo

En Ecuador en el año 2021 se realizó un estudio, mediante datos obtenidos por el MSP, evidenciándose que del 21 de febrero de 2020 al 9 de julio del 2021 se confirmaron 467.073 casos de COVID-19 por medio de la técnica de reacción en la cadena de la polimerasa con reverso transcripción (RT-PCR), de los cuales se reportó 21.803 defunciones con un predominio en el género masculino con un 64,78% en relación al femenino con un 35,22%, esto podría deberse a que los hombres expresan mayor cantidad en los pulmones del receptor ECA2 lo cual es perjudicial para el tejido pulmonar en caso de presentar una infección (45).

Un estudio en 2020 del grupo de Registro Informatizado de Pacientes con Enfermedad TromboEmbólica (RIETE) demostraron que de 171 pacientes con embolia pulmonar y 161 con trombosis junto a una infección por COVID-19, el género masculino presenta un mayor riesgo de padecer enfermedades relacionadas a la coagulación con un porcentaje del 62% en comparación a las mujeres con un 38% (46).

2.4.3. Área hospitalaria

Diversos estudios realizados durante el año 2020 indicaron que la elevación en sangre de los niveles de Dímero D fueron un factor pronóstico importante en el diagnóstico de enfermedades relacionadas a la coagulación mayoritariamente en pacientes que se encontraban en hospitalización o en UCI; en un estudio realizado en ese año con 44 pacientes

diagnosticados con la COVID-19 que presentaron tromboembolia venosa, el 29% de los pacientes se encontraban en UCI y un 17% se encontraban en hospitalización logrando así relacionar el aumento de Dímero D con el riesgo de mortalidad (47).

2.5 Dímero D

La Hemostasia es un mecanismo fisiológico que se encarga de proteger al cuerpo de la pérdida de sangre como consecuencia de una lesión en la pared de los vasos sanguíneos, cuyo objetivo es cerrar el vaso dañado mediante la acción pro coagulantes y anticoagulantes que deben estar en equilibrio luego de que se ha limitado la lesión. El sistema hemostático está compuesto por una compleja red de componentes cuya función termina con la formación de un coágulo sanguíneo (48).

El Dímero D es el producto final de la degradación de fibrina, trombina, factor XIIIa y plasmina la cual sirve como indicador en la activación de la coagulación y del sistema fibrinolítico. En la actualidad se considera el análisis de DD como prueba convencional para el diagnóstico de TVP y de tromboembolia pulmonar (TP). Las causas de estos procesos pueden ser: hereditarias como adquiridas. En las causas hereditarias se deben a mutaciones en los factores de coagulación (mutación del gen G1691a del factor V, gen G20210A de la protrombina) y deficiencia de proteína C, S y de la antitrombina III que se lo conoce como anticoagulantes naturales (49).

La valoración de DD es muy útil dentro de los procesos inflamatorios, en el embarazo, cáncer, una cirugía, infarto agudo de miocardio, en pacientes sanos también puede encontrarse un DD aumentado como respuesta fisiológica ante un ejercicio intenso realizado un día antes, una condición frecuente es en el caso de enfermedad tromboembólica venosa la cual es una afectación en donde un coágulo se ubica en lo profundo de la vena, una embolia pulmonar se produce cuando se obstruye arteria en el pulmón, una coagulación intravascular diseminada producida por la diseminación de coágulos por todo el cuerpo (50).

2.6 Alteraciones relacionadas a niveles aumentados de dímero D por SARS-CoV-2

2.6.1 Coagulación Intravascular Diseminada

La fisiopatología del SARS-CoV-2 inicia con la infección que se da en los receptores ECII presentes en la superficie de las células, específicamente en los neumocitos de tipo 2 aunque también en los miocitos cardíacos, células del sistema nervioso, renal, digestivo y endotelial en donde causa una respuesta inflamatoria activando los macrófagos como un síndrome de

activación macrofágica además se produce una proliferación descontrolada de células T e hipersecreción de citocinas proinflamatorias, interferón, factor de necrosis tumoral, interleucinas (IL-6, IL-1 β) y activación del complemento, componentes que generan un daño endotelial el cual como consecuencia responderá con adhesión y activación plaquetaria generando cambios morfológicos (pseudópodos) y modificando su superficie (IIIa- GP IIb), lo que favorece la interacción con el fibrinógeno para la formación de los agregados plaquetarios primarios. Así mismo, la elevación de calcio en el citosol de la plaqueta ocasiona una activación de tipo enzimática, lo que hace que se liberen los gránulos generando una mayor activación-agregación. La trombina es liberada por las plaquetas en pequeñas cantidades, que es un potente agregante capaz de hacerlo incluso en ausencia de ADP o tromboxano A₂ (51,52).

La sobreactivación de macrófagos no solo expone a la fosfatidilserina en la superficie de las células endoteliales mononucleares, lo que va ocasionar un lecho trombogénico, sino que además produce expresión del factor tisular en la superficie celular, que una vez que se expone se unirá al factor VII y a su vez lo activará. El complejo formado, factor tisular-factor VIIa activará de forma directa al factor X, transformándose en Xa el cual junto a su cofactor Va, calcio y los fosfolípidos de membrana, formarán el complejo protrombinasa que cumple la función de transformar la protrombina en trombina. Por retroalimentación, simplificará el proceso y la agregación plaquetaria. El consumo de plaquetas, el estado de hiperinflamación descontrolada, el daño endotelial, la hiperfibrinólisis y el detrimento en los factores de la anticoagulación y coagulación, establecen el concepto de hemostasiopatía aumento los niveles de dímero D en las personas afectadas (51,52).

2.6.2 Trombosis venosa profunda (TVP) y Tromboembolismo pulmonar (TEP)

Otras de las alteraciones que se presentan en la coagulación es la trombosis venosa profunda (TVP) y el tromboembolismo pulmonar (TEP) las cuales han ido ganando relevancia dentro de los modelos fisiopatológicos aceptados acerca de la infección por SARS-CoV-2. En la actualidad se considera que el estado de protrombina causada por la infección por el virus tiene una relación directa y de gran importancia con el daño agudo en el pulmón, las complicaciones de la infección, incluso la muerte (53).

Varios marcadores de la coagulación como el DD son un apoyo para poder considerar la infección como un factor de riesgo de trombosis, las alteraciones del endotelio, función y flujo plaquetario que conducen a una trombosis tanto venosa como arterial. Un nivel elevado de dímero D puede estar asociado como factor a padecer de TVP. Puede relacionarse por

elevados niveles de fibrinógeno adjudicado a un síndrome de respuesta inflamatoria sistémica por la activación de la coagulación sanguínea (54).

2.7 Diagnóstico en el Laboratorio

2.7.1 Técnicas de detección del SARS-CoV-2

Las técnicas de laboratorio para la identificación de una infección por SARS-CoV-2, buscan la determinación en la muestra del enfermo algunos elementos como antígenos y secuencias de genes; también existen determinaciones indirectas que se fundamentan en detectar los anticuerpos específicos ubicados en la persona infectada cuando su sistema inmune responde. Se pueden emplear muestras de secreciones respiratorias como aspirado endotraqueal, muestras nasofaríngeas, lavado broncoalveolar o un broncoaspirado (55).

2.7.2 Diagnóstico molecular: RT-PCR en tiempo real (Reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa inversa)

El SARS-CoV-2 es un virus con genoma ARN, por lo tanto, la RT-PCR es un método de laboratorio utilizada para reconocer, determinar y cuantificar el ARN empleado como modelo para la producción de ADN complementario (ADNc) el cual sirve de modelo para la reacción en tiempo real de la PCR (56).

Bajo la aprobación de la OMS la RT-PCR según sus etapas consta de tres pasos: transporte y recolección de muestras, purificación y extracción del ARN, ampliación y por último cuantificación (57).

Mediante un hisopado nasofaríngeo para obtener la muestra, el método tradicional para la extracción y purificación del ARN involucra la eliminación de grasas y proteínas mediante una extracción orgánica, luego se centrifuga para limpiar el ARN, el mismo ya purificado se enlaza con una combinación de: nucleótidos (dNTP), tapón, cebador directo e inverso, ADN polimerasa, sonda y transcriptasa inversa (RT); la mezcla bien homogenizada se introduce en una lámina especial de PCR y se coloca en un termociclador, posteriormente se ejecutan tres procesos: (a) Formación de híbridos de ARN/ADN mediante transcripción inversa. (b) Desnaturalización, aquí se inactiva la transcripción inversa y se destruyen los híbridos quebrados por alta temperatura (95 ° C°). (c) El ADN se alinea con el primer directo y la sonda formada por la disminución de la temperatura a 36 C°. (d) Alargamiento, con el objetivo de sintetizar una cadena complementaria nueva, aquí la temperatura es dependiente del ADN polimerasa que se utiliza. Al finalizar el proceso se tiene como resultado un nuevo ADN de doble cadena (58).

Normalmente se necesita de 30 a 45 series de PCR para determinar microorganismos, mediante señales fluorescentes es que se detectan estos genomas virales con el uso de las sondas, la cual es una hebra con pigmentos fluorescentes en 5' y con un extintor en 3'. Por excitación seguido de la liberación por rotura de la polimerasa el fluorocromo emite fluorescencia además una cámara acoplada que determina señales. Es directamente proporcional la intensidad de fluorescencia determinada al número de ADN del virus formado luego de cada ciclo (58).

En un estudio de Corman et al, se encontraron secuencias conservadas en 3 regiones: envoltura del virus (gen E), nucleocápside (gen N) y el gen RdRP mediante las secuencias del genoma de algunos virus productores de SARS. Se puede determinar el resultado de la amplificación con el uso de sondas TaqMan o tintes de inserción de ADN, además, se logrará establecer periodos de umbral de amplificación con el objetivo de distinguir los resultados negativos de los positivos. Los fluorocromos que se utilizan para distintas dianas son: ROX (gen E), JOE o VIC (gen RdRP) y FAM (gen N). El Ct o umbral de ciclo se establece por la cantidad de series de PCR, fundamental para reportar una señal perceptible de fluorescencia por arriba del umbral de señal de fluorescencia (59).

Un valor de Ct menor o igual a 38 es indicativo de que la muestra es positiva así no se demuestre un gráfico de amplificación por parte del control interno, ya que en ocasiones no amplifica acertadamente por causa del aumento en el número de copias iniciales de ácidos nucleicos. Un Ct mayor a 40 clínicamente se considera negativo, por otro lado, un Ct entre 37 y 40 es considerado dudoso y se repite la prueba (59).

En la actualidad mediante la RT-PCR se ha determinado que el virus se puede detectar 48 horas antes de que inicien los síntomas. Hasta 12 o 14 días (al menos 6 o 7 días en especímenes provenientes del tracto respiratorio superior (hisopado orofaríngeo o nasofaríngeo), hasta 20 días o más en muestras recolectadas del tracto respiratorio inferior como el aspirado traqueal el lavado broncoalveolar, el esputo, etc (60).

2.7.3 Antígeno para SARS-CoV-2

Además, para la detección de SARS-CoV-2, se puede emplear pruebas de detección de antígenos virales en donde se detecta el antígeno N que es la proteína de la cápside ya que la misma presenta abundancia en el virión con 1000 copias que forman parte de la nucleocápside helicoidal, facilita su proceso de extracción el hecho de ser una proteína que

está en la parte interna del virión y no se encuentra unida a la membrana, en algunos casos se suele detectar también la proteína espiga S1 y S2 (61).

Se ejecuta mediante un procedimiento de inmunocromatografía de tipo sándwich basado en la determinación a través de una prueba inmunocromatográfica de flujo lateral. Se usa un cartucho desechable de plástico con pocillos tanto de tampones como de muestras además una banda de nitrocelulosa que contiene anticuerpos específicos inmóviles contra complejos de antígenos conjugados con anticuerpos y una línea de control donde se detienen los anticuerpos específicos contra anticuerpos conjugados. Luego de la obtención de muestra respiratoria mediante hisopado nasal-nasofaríngeo, se coloca en el pocillo que realiza la prueba, los resultados se interpretan luego de 10-30 minutos, se obtiene un resultado positivo en los siete primeros días desde la infección o en los cinco primeros días con síntomas (62).

2.8 Determinación de Dímero D

Existen diferentes ensayos para la determinación de la concentración plasmática de DD que utilizan distintas sensibilidades, métodos y diferentes anticuerpos especialmente monoclonales anti-D-Dímero que es determinado para la región del enlace cruzado de DD lo que facilita su obtención (63).

Se puede clasificar estos métodos en dos grandes grupos:

1. Semicuantitativos: Son ensayos de agregación plaquetaria con anticuerpos monoclonales contra epítomos DD específicos que no se ven afectados por los productos de degradación del fibrinógeno. Son rápidos y económicos, pero carecen de la sensibilidad para descartar tromboembolismo venoso (TEV); sólo pueden utilizarse como marcador de formación de fibrina y posterior seguimiento de otro tipo de patologías como la coagulopatía de consumo o la coagulación intravascular diseminada (63).
2. Cuantitativos: Son muy específicos, sensibles y tienen diferentes principios de medición. El primer método reconocido como referencia es el inmunoensayo enzimático; sin embargo, existen otros métodos con diferentes puntos finales, como la inmunofluorescencia, la inmunoturbidimétrica o la inmunofluorescencia, entre otros (64).

Capítulo III

3. Objetivos del estudio

3.1 Objetivo general

Describir los valores de Dímero D en pacientes con SARS-CoV-2, que acudieron al Hospital Universitario del Río, Cuenca 2020-2021.

3.2 Objetivos específicos

- Caracterizar a la población de estudio de acuerdo a las variables establecidas.
- Indicar los valores de Dímero D en pacientes con SARS-CoV-2.
- Relacionar los resultados obtenidos, con las variables demográficas de: edad, sexo y área hospitalaria.

Capítulo IV

4. Diseño metodológico

4.1 Diseño del estudio

Estudio descriptivo, transversal, retrospectivo.

4.2 Área de estudio

Se llevó a cabo en el laboratorio del Hospital Universitario del Río, provincia del Azuay, cantón Cuenca, ubicado en la Avenida 24 de Mayo y Avenida de las Américas.

4.3 Universo y muestra

El universo y muestra estuvo conformada por todos los resultados de exámenes de pacientes con diagnóstico de SARS-CoV-2, con resultados de Dímero D en el Hospital Universitario del Río, 2020-2021.

4.4 Criterios de inclusión y exclusión

➤ **Criterios de Inclusión:**

- Resultado de exámenes de pacientes con detección positiva en la prueba para SARS-CoV-2 y con resultados de determinación de Dímero D.
- Base de datos anonimizada que cumplan con los datos sociodemográficos establecidos

➤ **Criterios de Exclusión**

- Pacientes que solo tengan resultados de anticuerpos para SARS-CoV-2

4.5 Variables de estudio

1. SARS-CoV-2: PCR: Detectado o No detectado, Antígeno: Positivo o Negativo
2. Dímero D: Aumentado o normal
3. Edad: Años cumplidos.
4. Sexo: Hombre o Mujer.
5. Área hospitalaria: UCI, Consulta Externa, Hospitalización y Emergencia

4.6 Operacionalización de variables (Anexo A)

4.7 Métodos, técnicas e instrumentos para recolección de datos

Método: Se revisó registros existentes mediante la observación de datos digitales anonimizados del laboratorio clínico de Hospital Universitario del Río

Técnicas: La información de los pacientes se obtuvo mediante la base de datos del Laboratorio Clínico del Hospital Universitario del Río, mismo que proporciono solo los datos que se necesitan para las variables sin ningún tipo de identificación, con el objetivo de garantizar la anonimidad de los pacientes

Instrumentos: Formulario de recolección de datos creado por las autoras (Anexo B)

4.8 Procedimientos

Autorización: Se solicitó el permiso mediante oficio, en el departamento de docencia e investigación y el laboratorio clínico del Hospital Universitario del Río, mediante oficio.

Capacitación: Capacitación en el manejo de base digitales como SPSS Statistics 25 versión libre, artículo científicos y revisión de fuentes bibliográficas

Supervisión: El proyecto de investigación fue supervisado por la tutora Mgs. Diana Espinoza, docente de la Universidad de Cuenca de la carrera de Laboratorio Clínico.

4.9 Plan de tabulación y análisis

Para la tabulación y análisis de los datos se utilizó el programa estadístico IBM SPSS Statistics 25 versión libre, y para la edición de tablas estadísticas que reflejan los resultados obtenidos se usó Microsoft Excel. Las variables cuantitativas y cualitativas se representan mediante tablas simples y cruzadas

4.10 Consideraciones bioéticas

El proyecto de investigación fue enviado a Comité de Bioética en Investigación del Área de la Salud y el Consejo Directivo de la Facultad de Ciencias Médicas, para su análisis y aprobación, con las siguientes condiciones éticas necesarias:

- **Confidencialidad:** Los datos fueron solicitados en relación a las variables, estos mismos fueron anónimos, sin ningún tipo de información que permite la identificación de los pacientes; los datos obtenidos de esta investigación permanecieron con absoluta confidencialidad, manteniendo el anonimato, de las identidades de base de datos utilizados y siendo accesibles solo para personas que estén a cargo de este estudio, según lo expresado en el Acuerdo Ministerial 5216 para el Manejo de

información confidencial en el Sistema Nacional de Salud del Ecuador siguiendo lo señalado en los siguientes enunciados.

Artículo 7: “ El uso de documentos que contengan información de salud no se podrá autorizar para fines diferentes a los concernientes a la atención de las/los usuarios/usuarias, evaluación de la calidad de los servicios, análisis estadísticos, investigación y docencia. Toda persona que intervenga en su elaboración o tenga acceso a su contenido está obligada a guardar la confidencialidad respecto a la información.”

Artículo 12: “ En el caso de historias clínicas cuyo uso haya sido autorizado por la/el usuario respectivo para fines de investigación o docencia, la identidad del/a usuario/a deberá ser protegido sin que pueda ser revelada por ningún concepto”

- **Balance riesgo-beneficio:** La investigación tendrá un riesgo mínimo, referente a la posibilidad muy reducida de que datos pudieran filtrarse a terceras personas y puede ser utilizada con otros fines.

El beneficio del estudio permitirá obtener estadísticas actualizadas del aumento de Dímero D en pacientes con SARS-CoV-2, siendo un aporte importante a los profesionales de la salud.

- **Conflicto de intereses:** Las investigadoras declaran no tener ningún conflicto de interés, ya sea de tipo personal, económico, político o financiero que pueda influir en su juicio, así como tampoco beneficio de fuentes externas que pudieran tener interés en la información que se obtuvo del estudio.
- **Idoneidad del investigador:** Las investigadoras al ser estudiantes de la carrera de Laboratorio Clínico y cumplir con el avance académico establecido, están en la capacidad de desarrollar el estudio.

4.11 Recursos materiales y humanos

- **RECURSOS:**

Recursos humanos

Directos

Investigadores del estudio:

Lesslie Lisseth García Reinoso.

Génesis Abigail Guzmán Campoverde.

Director de tesis: Mgs. Diana Isabel Espinoza Pesantez

Indirectos

Director del Hospital Universitario del Río: Dr. Oscar Miguel Chango.

Jefa del Laboratorio Clínico del Hospital Universitario del Río: Lic. Elizabeth Jiménez.

Presupuesto

Rubro	Valor Unitario	Valor total
Transporte	\$40.00	\$80.00
Resmas de papel Bond A4	\$4.00	\$8.00
Copias	\$0.05	\$20.00
Impresiones	\$48.00	\$96.00
Anillados	\$3.00	\$24.00
Otros		\$150.00
Total		\$378.00

Capítulo V

5. Resultados

Tabla 1. Caracterización de pacientes con SARS-CoV-2 según las variables de estudio

Variables de Estudio		N°	%
Edad	0-10	2	0,4%
	11-20	7	1,5%
	21-30	22	4,6%
	31-40	62	13,0%
	41-50	78	16,4%
	51-60	71	14,9%
	61-70	102	21,4%
	Mayor a 71	132	27,7%
	Total	476	100%
Sexo	Hombre	294	61,8%
	Mujer	182	38,2%
	Total	476	100%
Área hospitalaria	Consulta externa	261	54,8%
	Emergencia	52	10,9%
	Hospitalización	139	29,2%
	UCI	24	5,0%
	Total	476	100%

Fuente: Base de datos anonimizada del Laboratorio del Hospital Universitario del Río

Elaborado por: Lesslie García y Genesis Guzmán

Análisis: De los 476 pacientes con SARS-CoV-2, el grupo etario con mayor frecuencia es en personas mayores a 71 años con un 27,7%, seguido del grupo de 61-70 años con el 21,4%. En cuanto al sexo, es más frecuente en hombres con un 61,8%, en comparación de mujeres con un 38,2%. De acuerdo al área hospitalaria el 54,8% corresponde al área de consulta externa, seguido de hospitalización con un 29,2 %, emergencia con 10,9 % y UCI con un 5%.

Tabla 2. Frecuencia de valores de Dímero D en pacientes con SARS-CoV-2

Valores de Dímero D	SARS-CoV-2	
	N°	%
Menor a 500 ng/ml	331	69,5%
Mayor a 501 ng/ml	145	30,5%
Total	476	100%

Fuente: Base de datos anonimizada del Laboratorio del Hospital Universitario del Río

Elaborado por: Lesslie García y Genesis Guzmán

Análisis: De los 476 pacientes con SARS-CoV-2, el 69,5% presentan valores menores a 500 ng/ml de Dímero D considerados como normales, mientras que el 30,5% presentó valores superiores a los 500 ng/ml.

Tabla 3. Correlación de pacientes con SARS-CoV-2 y Dímero D aumentado, según la edad

Edad	Valores de Dímero D mayores a 501 ng/ml	
	N°	%
0-10	2	1,37%
11-20	0	0%
21-30	1	0,69%
31-40	12	8,28%
41-50	14	9,66%
51-60	14	9,66%
61-70	34	23,44%
Mayor a 71	68	46,90%
Total	145	100%

Fuente: Base de datos anonimizada del Laboratorio del Hospital Universitario del Río

Elaborado por: Lesslie García y Genesis Guzmán

Análisis: De los 145 pacientes con SARS-CoV-2 que presentan valores aumentados de Dímero D, el grupo etario con más frecuencia es en mayores de 71 años con un 46,90%, seguido de 61-70 años con un 23,44%.

Tabla 4. Correlación de pacientes con SARS-CoV-2 y Dímero D aumentado, según el sexo

Sexo	Valores de Dímero D mayores a 501 ng/ml	
	N°	%
Hombre	89	61,38%
Mujer	56	38,62%
Total	145	100%

Fuente: Base de datos anonimizada del Laboratorio del Hospital Universitario del Río

Elaborado por: Lesslie García y Genesis Guzmán

Análisis: Los pacientes con SARS-CoV-2 que presentan valores aumentados de Dímero D, son hombres con un 61,38% seguido de mujeres un 38,62%.

Tabla 5. Correlación de pacientes con SARS-CoV-2 y Dímero D aumentado, según área hospitalaria.

Área hospitalaria	Valores de Dímero D mayores a 501 ng/ml	
	N°	%
Consulta externa	44	30,34%
Emergencia	14	9,66%
Hospitalización	73	50,34%
UCI	14	9,66%
Total	145	100%

Fuente: Base de datos anonimizada del Laboratorio del Hospital Universitario del Río

Elaborado por: Lesslie García y Genesis Guzmán

Análisis: De acuerdo al área hospitalaria, los pacientes con SARS-CoV-2 con valores de Dímero D aumentado son principalmente del área de hospitalización con un 50,34%, emergencia y UCI presentaron un 9,66% en cada área respectivamente.

Capítulo VI

6. Discusión

Según datos del año 2020 publicados por la Organización Panamericana de la Salud (OPS), se evidenció que el 66% de la población infectada por SARS-Cov-2 eran adultos mayores de 60 años (65); datos que se asemejan a los del estudio en el cual el 49,1% son personas mayores de 60 años.

Acorde al informe del MSP del Ecuador acerca de la situación epidemiológica a nivel nacional de la COVID-19, en el periodo 2020 a 2021 se reportó que un 51% eran hombres y un 49% eran mujeres lo que indica que no existe una diferencia significativa entre ambos sexos (66). En otro estudio realizado en Colombia por Ariel Cortez y colaboradores se demostró que el 53,9% eran hombres y el 46,1% mujeres, estos datos son diferentes con los obtenidos en el estudio en donde el 61,8% de los pacientes son hombres y el 38,2% mujeres. Iwasaki et al en el año 2020 realizó un estudio en el Hospital Yale New Haven de Estados Unidos en donde se indica que la mayor frecuencia de SARS-CoV-2 en hombres con respecto a mujeres podría deberse a que en los hombres poseen una activación débil de células tipo T en comparación de las mujeres; así mismo en los hombres los niveles de proteínas inflamatorias suelen ser muy elevados, cuando estas son rápidamente liberadas y dañan al sistema inmune generando una variación en el propio organismo (68).

Durante el año 2020 alrededor del mundo se ejecutaron diversas investigaciones en distintos países en pacientes con SARS-CoV-2, por ejemplo en Italia de 1591 pacientes positivos para SARS-CoV-2, el 9% ingresaron a la UCI (69); en España de 5094 pacientes con SARS-CoV-2, el 7,4% se encontraban en UCI (70); datos similares a los obtenidos en el estudio donde el 5,0% de los pacientes con SARS-CoV-2 corresponde al área de UCI y el 54,8% al área de consulta externa; cabe destacar que las investigaciones antes mencionadas no indican la frecuencia en las demás áreas hospitalarias.

Guan N y colaboradores en el año 2020, realizaron un estudio con 1099 pacientes con SARS-CoV-2 de distintos hospitales del territorio Chino, evidenciando que el 59,6% tenía niveles aumentados de Dímero D (71). Datos que difieren de los obtenidos en el presente estudio donde el 30,5% de los pacientes con SARS-CoV-2 presentaron elevación en los niveles de Dímero D (mayor a 501 ng/ml).

En doce hospitales de varios países entre ellos España, Italia, Alemania y Estados Unidos se realizó una investigación con 1306 pacientes con SARS-CoV-2 y niveles aumentados de

Dímero D, evidenciando que el 62% eran hombres con una edad media de 62 años (72); así mismo otro estudio realizado por la Sociedad Española de Medicina Interna con 1386 pacientes obtuvieron resultados similares, con un 57,1% de hombres con una edad media de 68 años (73); estos resultados son similares a los del estudio en el cual el 61,38% fueron hombres, mayores de 60 años.

Lodigiani en el año 2020 en China realizó un estudio con 388 pacientes con SARS-CoV-2 y valores aumentados de Dímero D, de los cuales 327 pacientes correspondían al área de hospitalización (74). Estos datos son similares a los obtenidos en el estudio ya que de 145 pacientes 73 se encontraban en el área de hospitalización. En otro estudio realizado por Rosa C y colaboradores en el Hospital Universitario Austral se evidencio que, de 246 pacientes, el 16% ingresaron a UCI (75) datos que difieren en el estudio ya que en UCI se presentaron el 9,66%.

7. Capítulo VII

7.1 Conclusiones

De acuerdo con los resultados obtenidos en la presente investigación realizada en el Hospital Universitario del Río, Cuenca 2020-2021 se concluye lo siguiente:

Las personas con SARS-CoV-2, fueron principalmente mayores de 60 años siendo más frecuente en hombres que en mujeres correspondientes al área de consulta externa seguido de hospitalización y un importante porcentaje en UCI 5,0%. La frecuencia de niveles elevados de Dímero D en pacientes con SARS-CoV-2 fue del 30,5%. Los pacientes con SARS-CoV-2 y con valores de Dímero D aumentados fueron hombres mayores a 60 años, demostrando que a mayor edad mayor es el riesgo de presentar complicaciones trombóticas, cuando existe una infección SARS-CoV-2, encontrándose además en el área de hospitalización 50,34% y un importante porcentaje 9,66% en UCI.

7.2 Recomendaciones

- Para evitar el contagio por SARS-CoV-2 y otras afecciones virales, la OMS recomienda usar adecuadamente la mascarilla, lavado constantemente de manos y utilizar alcohol para desinfectar las superficies que pudiesen encontrarse contaminadas.
- Este estudio podría complementarse con otros en el cual se analicen los tiempos y factores de coagulación, una biometría hemática completa que permita confirmar el diagnóstico y mejorar el manejo del paciente evitando futuras complicaciones
- Después de realizar una revisión bibliográfica se ha definido que existen otras alteraciones como por ejemplo digestivas, hepáticas, etc., por lo que sería importante realizar más investigaciones y estudios relacionados a este problema.

Referencias

1. Investigación RS. Importancia del dímero D en pacientes COVID-19 [Internet]. ▷ RSI - Revista Sanitaria de Investigación. 2023 [citado 5 de abril de 2023]. Disponible en: <https://revistasanitariadeinvestigacion.com/importancia-del-dimero-d-en-pacientes-covid-19/>
2. Similitudes y diferencias entre el Síndrome respiratorio agudo severo y la COVID-19. | Denis Rodríguez | Revista Cubana de Pediatría [Internet]. [citado 8 de abril de 2023]. Disponible en: <https://revpediatria.sld.cu/index.php/ped/article/view/1223/640>
3. Quiroz Carrillo CG, Pareja Cruz A, Valencia Ayala E, Enríquez Valencia YP, De León Delgado J, Aguilar Ramírez P, et al. Un nuevo coronavirus, una nueva enfermedad: COVID-19. Horizonte Médico (Lima) [Internet]. abril de 2020 [citado 5 de abril de 2023];20(2). Disponible en: http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S1727-558X2020000200011&lng=es&nrm=iso&tlng=pt
4. Coronavirus [Internet]. [citado 5 de abril de 2023]. Disponible en: <https://www.who.int/es/health-topics/cholera/coronavirus>
5. Cohen, E. (23 de abril de 2020). Los médicos intentan comprender por qué ven coágulos de sangre 'sin precedentes' entre los pacientes de covid-19. CNN. Recuperado el 15 de Julio de 2020, de <https://cnnespanol.cnn.com/2020/04/23/los-medicos-intentan-comprender-por-que-ven-coagulos-de-sangre-sin-precedentes-entre-los-pacientes-de-covid-19/>
6. Brote de enfermedad por el Coronavirus (COVID-19) - OPS/OMS | Organización Panamericana de la Salud [Internet]. [citado 8 de abril de 2023]. Disponible en: <https://www.paho.org/es/temas/coronavirus/brote-enfermedad-por-coronavirus-covid-19>
7. WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard [Internet]. [citado 8 de abril de 2023]. Disponible en: <https://covid19.who.int>
8. Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, et al. Características clínicas de la enfermedad por coronavirus 2019 en China. *N Engl J Med.* 2020; 382 (18):1708-1720. 10.1056/NEJMoa2002032. [Artículo gratuito de PMC] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
9. Grafital. Coagulación, Dímero D y COVID-19 [Internet]. Sociedad Española de Trombosis y Hemostasia. 2020 [citado 5 de abril de 2023]. Disponible en: <https://www.covid-19.seth.es/coagulacion-dimero-d-y-covid-19/>
10. Riley RS, Gilbert AR, Dalton JB, Pai S, McPherson RA. Widely Used Types and Clinical Applications of D-Dimer Assay. *Lab Med.* mayo de 2016;47(2):90-102.

11. Levi M, Thachil J, Iba T, Levy JH. Coagulation abnormalities and thrombosis in patients with COVID-19. *The Lancet Haematology*. 1 de junio de 2020;7(6): e438-40.
12. Gómez-Tejeda JJ, Hernández-Pérez C, Aguilera-Velázquez Y. Afectación del sistema cardiovascular en la infección por SARS-CoV-2. *Univ Méd Pinareña* [Internet]. 2020 [citado: 8 de abril de 2023]; 16(3): e521. Disponible en: <http://www.revgaleno.sld.cu/index.php/ump/article/view/521>.
13. Coronavirus [Internet]. [citado 5 de abril de 2023]. Disponible en: <https://www.who.int/es/health-topics/cholera/coronavirus>
14. Mora AS, Castillo AS, Ellis CG. SARS-CoV-2: la nueva pandemia. *Revista Médica Sinergia*. 1 de julio de 2020;5(7): e538-e538.
15. Moreno G, Carbonell R, Bodí M, Rodríguez A. Revisión sistemática sobre la utilidad pronóstica del dímero-D, coagulación intravascular diseminada y tratamiento anticoagulante en pacientes graves con COVID-19. *Med Intensiva*. 1 de enero de 2021;45(1):42-55.
16. Risk Factors Associated with Acute Respiratory Distress Syndrome and Death in Patients with Coronavirus Disease 2019 Pneumonia in Wuhan, China | Critical Care Medicine | JAMA Internal Medicine | JAMA Network [Internet]. [citado 18 de abril de 2023]. Disponible en: <https://jamanetwork.com/journals/jamainternalmedicine/article-abstract/2763184>
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. *The Lancet*. marzo de 2020;395(10229):1054-62.
18. Tang N, Li D, Wang X, Sun Z. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2020;18(4):844-7.
19. Medina Lucero R. Dímero-D como marcador de severidad en Covid-19. *iMedPub Journalist*. 27 de enero de 2022;18.1 ... 1518:4.
20. Aguilar GF, Alverca C, Alayo C, Alvarado J, Amaya A, Asto H, et al. Dímero D como indicador de mortalidad en adultos con COVID-19. *Rev méd Trujillo*. 5 de abril de 2021;5.
21. Pan American Health Organization (PAHO). Weekly COVID-19 Epidemiological Update - Region of the Americas. 2023.
22. Tello-González A, Rubio-Jurado B, Íñiguez-Franco P, Reboloso E, Cruz DEG, Salazar-Páramo M, et al. Conceptos generales sobre dímero-D, coagulación y patología trombótica. 2011;6.

23. Utilidad diagnóstica del dímero D cuantitativo [Internet]. [citado 11 de abril de 2023]. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-02892020000400004.
24. Cui S, Chen S, Li X, et al. Prevalence of venous thromboembolism in patients with severe novel coronavirus pneumonia. *J Thromb Haemost.* 18(6), 1421-1424 (2020).
25. Deep Vein Thrombosis in Hospitalized Patients With COVID-19 in Wuhan, China | *Circulation* [Internet]. [citado 11 de abril de 2023]. Disponible en: https://www.ahajournals.org/doi/full/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.046702?rfr_dat=cr_pub++0pubmed&url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori%3Arid%3Acrossref.org
26. Klok FA, Kruip MJHA, van der Meer NJM, Arbous MS, Gommers DAMPJ, Kant KM, et al. Incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19. *Thromb Res.* julio de 2020; 191:145-7.
27. 1. Díaz-Castrillón FJ, Toro-Montoya AI. SARS-CoV-2/COVID-19: el virus, la enfermedad y la pandemia. *Med Lab.* 5 de mayo de 2020;24(3):183-205.
28. Brote de enfermedad por el Coronavirus (COVID-19) - OPS/OMS | Organización Panamericana de la Salud [Internet]. [citado 1 de junio de 2022]. Disponible en: <https://www.paho.org/es/temas/coronavirus/brote-enfermedad-por-coronavirus-covid-19>
29. Coronavirus - OPS/OMS | Organización Panamericana de la Salud [Internet]. [citado 5 de abril de 2023]. Disponible en: <https://www.paho.org/es/temas/coronavirus>
30. Speth MM, Singer-Cornelius T, Oberle M, Gengler I, Brockmeier SJ, Sedaghat AR. Olfactory Dysfunction and Sinonasal Symptomatology in COVID-19: Prevalence, Severity, Timing, and Associated Characteristics. *Otolaryngol--head neck surg.* julio de 2020;163(1):114-20.
31. Maguiña Vargas C, Gastelo Acosta R, Tequen Bernilla A, Maguiña Vargas C, Gastelo Acosta R, Tequen Bernilla A. El nuevo Coronavirus y la pandemia del Covid-19. *Revista Médica Herediana.* abril de 2020;31(2):125-31.
32. Aguilar-Gamboa FR, Vega-Fernández JA, Suclupe-Campos DO. SARS-CoV-2: mucho más que un virus respiratorio. *Revista Archivo Médico de Camagüey* [Internet]. abril de 2021 [citado 10 de mayo de 2023];25(2). Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S1025-02552021000200014&lng=es&nrm=iso&tlng=es
33. Arandia-Guzmán J, Antezana-Llaveta G. SARS-CoV-2: estructura, replicación y mecanismos fisiopatológicos relacionados con COVID-19. *Gaceta Médica Boliviana.* diciembre de 2020;43(2):170-8.

34. Siddiqi HK, Mehra MR. COVID-19 illness in native and immunosuppressed states: A clinical–therapeutic staging proposal. *The Journal of Heart and Lung Transplantation*. 1 de mayo de 2020;39(5):405-7.
35. Ruiz-Bravo A, Jiménez-Valera M, Ruiz-Bravo A, Jiménez-Valera M. SARS-CoV-2 y pandemia de síndrome respiratorio agudo (COVID-19). *Ars Pharmaceutica* (Internet). junio de 2020;61(2):63-79.
36. Shi Y, Wang Y, Shao C, Huang J, Gan J, Huang X, et al. COVID-19 infection: the perspectives on immune responses. *Cell Death Differ*. mayo de 2020;27(5):1451-4.
37. Li X, Geng M, Peng Y, Meng L, Lu S. Molecular immune pathogenesis and diagnosis of COVID-19. *Journal of Pharmaceutical Analysis*. 1 de abril de 2020;10(2):102-8
38. Anticuerpos contra el síndrome respiratorio agudo severo Coronavirus Spike desencadenan la infección de células inmunitarias humanas a través de una vía FcγR independiente del pH y la cisteína proteasa [Internet]. [citado 18 de abril de 2023]. Disponible en: <https://journals.asm.org/doi/epub/10.1128/JVI.00671-1>
39. Ciaglia E, Vecchione C, Puca AA. COVID-19 infection and the predictive ACE2 soluble levels: the favourable protection of children and women. *Front Pediatr*. 2020. doi: 10.3389/fped.2020.00206
40. ¿Cómo se transmite el COVID-19? | Noticias ONU [Internet]. 2020 [citado 5 de abril de 2023]. Disponible en: <https://news.un.org/es/story/2020/07/1477231>
41. Pérez C. FACTORES DE RIESGO EN LA ENFERMEDAD POR SARS-CoV-2 (COVID-19). Madrid: Instituto de Salud Carlos III; 2020 jun p. 9.
42. Murillo DB, Villafuerte KM, Villafuerte VQ. Morbimortalidad de COVID-19 y su asociación a indicadores demográficos en América Latina. *Revista Científica FIPCAEC* (Fomento de la investigación y publicación científico-técnica multidisciplinaria) ISSN: 2588-090X Polo de Capacitación, Investigación y Publicación (POCAIP). 19 de noviembre de 2022;7(4):240-56.
43. Ciclo de Vida [Internet]. Gov.co. [citado el 5 de mayo de 2023]. Disponible en: <https://www.minsalud.gov.co/proteccion-social/Paginas/cicloVida.aspx>
44. Riesgo trombótico y COVID-19: revisión de la evidencia actual para una mejor aproximación diagnóstica y terapéutica - PMC [Internet]. [citado 5 de mayo de 2023]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7457904/>
45. Gubbels Bupp MR. Sex, the aging immune system, and chronic disease. *Cell Immunol* [Internet]. 2015; 294 (2): 102–10. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0008874915000295>.
46. Monreal A. Los pacientes de Covid-19 con un D-dímero muy elevado tienen un mayor riesgo de sufrir una enfermedad tromboembólica venosa [Internet]. *Trombo*. 2020

- [citado 5 de mayo de 2023]. Disponible en: <https://trombo.info/los-pacientes-de-covid-19-d-dimero-muy-elevado-tienen-mayor-riesgo-de-enfermedad-tromboembolica-venosa/>
47. Sáenz Morales OA, Rubio AM, Yomayusa N, Gamba N, Garay Fernández M. Coagulopatía en la infección por el virus SARS-CoV-2 (COVID-19): de los mecanismos fisiopatológicos al diagnóstico y tratamiento. *Acta Colombiana de Cuidado Intensivo*. 2022;22(1):44-54.
 48. Miguel Morales Maydelin, Agramonte Llanes Olga M., Tamayo Rodríguez Yadira. Utilidad diagnóstica del dímero D cuantitativo. *Rev cubana Hematol Inmunol Hemoter* [Internet]. 2020 dic [citado 2023 Abr 09]; 36(4): e1144. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-02892020000400004&Ing=es. Epub 01-Dic-2020.
 49. Parakh RS, Sabath DE. Venous Thromboembolism: Role of the Clinical Laboratory in Diagnosis and Management. *J Appl Lab Med*. 2019 Mar;3(5):870- 82. DOI: <http://10.1373/jalm.2017.025734>
 50. Le Gal G, Righini M, Roy PM, Sanchez O, Aujesky D, Perrier A, et al. Value of D-dimer testing for the exclusion of pulmonary embolism in patients with previous venous thromboembolism. *Arch Intern Med*. 2006Jan23;166(2):176- 80. DOI: <http://10.1001/archinte.166.2.176>
 51. Asakura H, Ogawa H. COVID-19-associated coagulopathy and disseminated intravascular coagulation. *Int J Hematol*. 2021;113(1):45-57.
 52. Alteraciones de la coagulación en la COVID-19 [Internet]. [citado 20 de octubre de 2023]. Disponible en: https://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2444-054X2020000600787
 53. Zhai Z, Li C, Chen Y, Gerotziapas G, Zhang Z, Wan J. et al. Prevention and treatment of venous thromboembolism associated with coronavirus disease 2019 infection: a consensus statement before guidelines. *Thromb Haemost*. 2020; 120:937-48.
 54. Adam SS, Key NS, Greenberg CS. D-dimer antigen: current concepts and future prospects. *Blood*. 26 de marzo de 2009;113(13):2878-87.
 55. Franco-López Á, Escribano Poveda J, Vicente Gilabert N, Franco-López Á, Escribano Poveda J, Vicente Gilabert N. Tromboembolismo Pulmonar en los pacientes con COVID-19. Angiografía con tomografía computarizada: resultados preliminares. *Journal of Negative and No Positive Results*. 2020;5(6):616-30.
 56. Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC). Recomendaciones institucionales. Documento de posicionamiento de la SEIMC sobre

- el diagnóstico microbiólogo de COVID-19. 2020. https://seimc.org/contenidos/documentoscientificos/recomendaciones/seimc-rc-2020-Posicionamiento_SEIMC_diagnostico_microbiologico_COVID19.pdf (acceso 13/04/2023)
57. Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades. CDC 2019-novel Coronavirus (2019-nCoV) Real-Time RT-PCR Diagnostic Panel, Instructions for Use. Atlanta: CDC; 2020. Disponible en: <https://www.fda.gov/media/134922/download>.
58. Directrices de Laboratorio para la Detección y Diagnóstico de la Infección con el Nuevo Coronavirus 2019 (2019nCoV). <https://www.paho.org/es/documentos/directriceslaboratorio-para-deteccion-diagnostico-infeccion-con-nuevo-coronavirus-2019>
59. Wiersinga, W. J., Rhodes, A., Cheng, A. C., Peacock, S. J., & Prescott, H. C. (2020). Pathophysiology, transmission, diagnosis, and treatment of coronavirus disease 2019 (COVID-19): a review. *Jama*, 324(8), 782-793.
60. Martín, J., Tena, N., & Asuero, A. G. (2021). Current state of diagnostic, screening and surveillance testing methods for COVID-19 from an analytical chemistry point of view. *Microchemical Journal*, 167, 106305.
61. Corman, V.M. et al. (2020). Detection of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) by real-time PCR. *Eurosurveill.*; 25(3):2000045.
62. García F, Melón S, Navarro D, Paño JR, Galán JC. Organización del diagnóstico de SARS-CoV-2 y estrategias de optimización.
63. CDC Centers for Diseases Control and Report. Interim Guidance for Rapid Antigen Testing for SARS-CoV-2 | CDC [Internet]. [cited 2020 Sep 30]. Available from: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/lab/resources/antigen-tests-guidelines.html>
64. Greenberg CS, Devine DV, McCrae KM. Measurement of plasma fibrin D-dimer levels with the use of a monoclonal antibody coupled to latex beads. *Am J Clin Pathol*, 1987; 87:94-100.
65. Las personas mayores de 60 años han sido las más afectadas por la COVID-19 en las Américas - OPS/OMS | Organización Panamericana de la Salud [Internet]. [citado 19 de diciembre de 2023]. Disponible en: <https://www.paho.org/es/noticias/30-9-2020-personas-mayores-60-anos-han-sido-mas-afectadas-por-covid-19-americas>
66. MSP_ecu_cvd19_datos_epi_20211207.pdf [Internet]. [citado 4 de diciembre de 2023]. Disponible en: https://www.salud.gob.ec/wp-content/uploads/2021/12/MSP_ecu_cvd19_datos_epi_20211207.pdf

67. Cortés AE, García-Ubaque JC, Becerra CE. Comportamiento por sexo y género de la pandemia de COVID-19 en Colombia. *Rev salud pública*. 3 de febrero de 2023;22:575-81.
68. Lucas C, Wong P, Klein J, Castro TBR, Silva J, Sundaram M, et al. Longitudinal analyses reveal immunological misfiring in severe COVID-19. *Nature*. Agosto de 2020;584(7821):463-9.
69. Grasselli G, Zangrillo A, Zanella A, Antonelli M, Cabrini L, Castelli A, et al. Baseline Characteristics and Outcomes of 1591 Patients Infected With SARS-CoV-2 Admitted to ICUs of the Lombardy Region, Italy. *JAMA*. 28 de abril de 2020;323(16):1574-81.
70. ISCiii - Red Nacional de Vigilancia epidemiológica. Informe sobre la situación de COVID19 en España. Disponible en: <https://www.isciii.es/QueHacemos/Servicios/VigilanciaSaludPublica/RENAVE/Enfermedades/Transmisibles/Documents/INFORMES/Informes20/COVID19/Informe20nC2BA2026.20Situ>.
71. Moreno G, Carbonell R, Bodí M, Rodríguez A. Revisión sistemática sobre la utilidad pronóstica del dímero-D, coagulación intravascular diseminada y tratamiento anticoagulante en pacientes graves con COVID-19. *Med Intensiva*. 1 de enero de 2021;45(1):42-55.
72. Proaño R. Características clínicas de 99 pacientes hospitalizados con neumonía por infección de Coronavirus 2019, desde el 15 de marzo hasta el 31 de mayo del 2020. *Práctica Familiar Rural* [Internet]. 22 de noviembre de 2020 [citado 12 de diciembre de 2023];5(3). Disponible en: <https://practicafamiliarrural.org/index.php/pfr/article/view/182>
73. Médica G. Dímero D, predictor de episodios trombóticos en pacientes COVID-19 [Internet]. *Gaceta Médica*. 2021 [citado 12 de diciembre de 2023]. Disponible en: <https://gacetamedica.com/investigacion/dimero-d-predictor-de-episodios-tromboticos-venosos-en-pacientes-covid-19-gracias-a-una-investigacion-de-la-semi/>
74. Tang N, Li D, Wang X, Sun Z. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. abril de 2020;18(4):844-7.
75. ROSA C, ZIRPOLI M, SUELDO E, ARIAS M, CERESETTO J, DUBOSCQ C. Estudio comparativo de 4 métodos de Dímero D en una serie de muestras de pacientes COVID-19. *septiembre de 2021*;25(3):11.

Anexos

Anexo A: Operacionalización de variables

Variables	Definición	Dimensión	Indicador	Escala
SARS-CoV-2	Es una especie de virus patógeno de la familia <i>Coronaviridae</i> y el agente causal de la COVID-19	Biológico	Base de datos del laboratorio	Positivo Negativo Detectado No detectado
Dímero D	Un compuesto de proteína que se forma cuando un coágulo de sangre se disuelve en el cuerpo.	Valores de: Dímero D en	Base de datos del laboratorio	Valores de referencia: Normal: 0-500 ng/ml Aumentado: >500 ng/ml
Edad	Periodo de tiempo que el individuo ha vivido desde su nacimiento hasta la fecha actual	Años cumplidos	Base de datos del laboratorio	0 - 10 años 11 - 20 años 21 - 30 años 31 - 40 años 41 - 50 años 51 - 60 años 61 - 70 años > 70 años

Sexo	Condición biológica que permite distinguir entre hombres y mujeres	Fenotipo	Base de datos de laboratorio	Hombre Mujer
Área Hospitalaria	Agrupación de recursos asistenciales que provienen de distintos servicios que atienden patologías afines además garantizan una respuesta integral al paciente	Área	Base de datos de laboratorio	UCI Consulta externa Hospitalización Emergencia

Anexo B: Formulario de recolección de datos.

<p style="text-align: center;">UNIVERSIDAD DE CUENCA</p> <p style="text-align: center;">FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS</p> <p style="text-align: center;">CARRERA DE LABORATORIO CLÍNICO</p> <p style="text-align: center;">“DÍMERO D EN PACIENTES CON SARS-COV-2 QUE ACUDIERON AL HOSPITAL UNIVERSITARIO DEL RÍO, CUENCA 2020-2021”</p> <p>Objetivo: Analizar los valores de Dímero D en pacientes con SARS-Cov-2, que acudieron al Hospital Universitario del Río, Cuenca 2020-2021.</p> <p>Formulario Nro. ____</p> <p>Marcar con una X</p> <p>Periodo: 2020 _____ 2021 _____</p> <p>Datos demográficos</p> <p>Edad: ____ años</p> <p>Sexo: Hombre ____ Mujer ____</p> <p>Área Hospitalaria:</p> <p>UCI ____</p> <p>Consulta externa ____</p> <p>Hospitalización. ____</p> <p>Emergencia ____</p> <p>Diagnóstico de laboratorio</p> <p>SARS-CoV-2 Antígeno:</p> <p>Positivo ____ Negativo ____</p> <p>SARS-CoV-2 PCR:</p> <p>Detectado ____ No detectado ____</p> <p>Dímero D</p> <p>_____ (ng/mL)</p>

Anexo C: Oficio de autorización.

UCUENCA

UNIVERSIDAD DE CUENCA
FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS
CARRERA DE LABORATORIO CLÍNICO

Cuenca, 15 de septiembre del 2023

Sr. Med.

Oscar Miguel Chango Sigüenza
Director del Hospital Universitario del Río

Su despacho. -

De nuestra consideración

Con un cordial saludo nos dirigimos a usted, **Genesis Abigail Guzmán Campoverde** con C.I. 0105546220 y **Lesslie Lisseth García Reinoso** con C.I. 0350086179, estudiantes de la carrera de Laboratorio Clínico de la Universidad de Cuenca, con la finalidad de solicitar de la manera más comedida, su autorización para que podamos acceder a la base de datos que maneja el Laboratorio Clínico del Hospital Universitario del Río, con el objetivo de recolectar la información necesaria para realizar el proyecto de investigación, aprobada por la Universidad de Cuenca y titulado como: "Dímero D en pacientes con SARS-CoV-2 que acudieron al Hospital Universitario del Río, Cuenca 2020-2021"; dirigido por la Msc. Diana Espinoza, previo a la obtención del título de Licenciados en Laboratorio Clínico. Además, mediante el presente documento nos comprometemos que toda la información recolectada de los pacientes se utilizará explícitamente en el estudio investigativo y bajo absoluta confidencialidad, por lo que no se revelará ninguna información que permita identificar al paciente o causar daño en este.

La investigación proporcionará datos importantes sobre la casuística de nuestra población y tendrá relevancia científica.

Por la favorable acogida, expresamos nuestros agradecimientos.

Atentamente,


Genesis Abigail Guzmán Campoverde
C.I. 0105546220
Autor de la investigación


Lesslie Lisseth García Reinoso
C.I. 0350086179
Autora de la investigación



Anexo D: Carta de interés

**Carta de interés institucional para estudios observacionales, estudios de intervención y ensayos clínicos en seres humanos****A QUIEN PUEDA INTERESAR**

Por medio de la presente manifiesto que el proyecto titulado: **DÍMERO D EN PACIENTES CON SARS-CoV 2 QUE ACUDIERON AL HOSPITAL UNIVERSITARIO DEL RÍO, CUENCA 2020-2021**, es de interés institucional por los resultados que se pueden generar de este proyecto para el Hospital Universitario del Río, tomando en cuenta que este estudio se pretende realizar con la finalidad de analizar si existe o no alteraciones en los valores de Dímero D en pacientes con SARS-CoV 2, debido a que en esta casa de salud no se han ejecutado estudios previos similares ni tampoco en la ciudad de Cuenca. Por lo tanto, el estudio responde a las líneas de investigación del Ministerio de Salud Pública del Ecuador (MSP), al área de investigación número 6, enfermedades cardiovasculares y circulatorias; y 12, Enfermedades respiratorias crónicas; también consta en las prioridades de las líneas de investigación planteadas por la Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad de Cuenca: COVID-19.

Informó también que la participación del Hospital Universitario del Río, es libre y voluntaria; y, que en caso de solicitar datos anonimizados o seudonimizados el Hospital Universitario del Río cuenta con la capacidad de entregar los datos de manera anonimizada o seudonimizada según lo establecido en la Ley Orgánica De Protección De Datos Personales.

Además, los investigadores han manifestado que cuentan con los insumos necesarios para la ejecución del proyecto de Investigación. Por tanto, el Hospital Universitario del Río no contempla algún tipo de financiamiento para el desarrollo de este estudio.

Se aclara que este documento no constituye la autorización, ni la aprobación del proyecto, o del uso de insumos o recursos humanos de la institución. Además, se informa que una vez que la investigación sea aprobada por un Comité de Ética de Investigación en Seres Humanos autorizado por el Ministerio de Salud Pública, el Investigador principal podrá solicitar los datos de los sujetos de estudio o datos de salud anonimizados o seudonimizado, debiendo adjuntar el protocolo de investigación aprobado y la carta de aprobación emitida por el CEISH.

En caso de que el investigador requiera de talento humano o insumos de un establecimiento público sanitario para la ejecución de un proyecto de investigación, debe suscribir un convenio según como lo determine establecimiento público sanitario, en base a lo establecido en el Acuerdo Ministerial No. 00011 -2020, "Reglamento de suscripción y ejecución de convenios del MSP", publicado en Registro oficial – Edición especial No. 590 de 20 de mayo de 2020. Cabe señalar que el proyecto de investigación previo a la suscripción del convenio deberá contar con la aprobación de un CEISH aprobado por MSP.

Cuenca, 31 de marzo del 2023

2

Dr. Óscar Miguel Chango
Director del Hospital Universitario del Río



Dirección: Av. El Paraíso s/n. junto al Hospital Vicente Corral Moscoso. Telf: 593-7-4051000 Ext.: 3165

Web: www.ceish.ucuenca.edu.ec

Correo: ceish@ucuenca.edu.ec

Cuenca - Ecuador

Anexo E: Oficio recibido.

UCUENCA

UNIVERSIDAD DE CUENCA
FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS
CARRERA DE LABORATORIO CLÍNICO

Cuenca, 28 de septiembre del 2023

Lcda.

Elizabeth Jiménez

Jefa de laboratorio del Hospital Universitario del Río

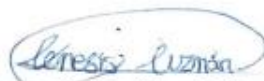
De nuestra consideración

Con un cordial saludo nos dirigimos a usted, **Genesis Abigail Guzmán Campoverde** con C.I. **0105546220** y **Lesslie Lisseth García Reinoso** con C.I. **0350086179**, estudiantes de la carrera de Laboratorio Clínico de la Universidad de Cuenca, con la finalidad de solicitar de la manera más comedida, su autorización para que podamos acceder a la base de datos que maneja el Laboratorio Clínico del Hospital Universitario del Río, con el objetivo de recolectar la información necesaria para realizar el proyecto de investigación, aprobada por la Universidad de Cuenca y titulado como: "Dímero D en pacientes con SARS-CoV-2 que acudieron al Hospital Universitario del Río, Cuenca 2020-2021"; dirigido por la Msc. Diana Espinoza, previo a la obtención del título de Licenciados en Laboratorio Clínico. Además, mediante el presente documento nos comprometemos que toda la información recolectada de los pacientes se utilizará explícitamente en el estudio investigativo y bajo absoluta confidencialidad, por lo que no se revelará ninguna información que permita identificar al paciente o causar daño en este.

La investigación proporcionará datos importantes sobre la casuística de nuestra población y tendrá relevancia científica.

Por la favorable acogida, expresamos nuestros agradecimientos.

Atentamente,



Genesis Abigail Guzmán Campoverde

C.I. 0105546220

Autor de la investigación



Lesslie Lisseth García Reinoso

C.I. 0350086179

Autora de la investigación

HOSPITAL
UNIVERSITARIO
DEL RÍO

Lcda. Elizabeth Jiménez
LABORATORIO CLÍNICO
REG. M.S.P. 1007-11106855
CP 445 C.I.: 0104725940

R. 5/10/23

Anexo F: Análisis de URKUND.

Dimero 02

INFORME DE ORIGINALIDAD

4%

INDICE DE SIMILITUD

2%

FUENTES DE INTERNET

0%

PUBLICACIONES

2%

TRABAJOS DEL ESTUDIANTE

FUENTES PRIMARIAS

1

dspace.ucuenca.edu.ec

Fuente de Internet

2%

2

Submitted to Universidad Anahuac México Sur

Trabajo del estudiante

2%

Excluir citas

Apagado

Excluir coincidencias < 2%

Excluir bibliografía

Apagado

