

## Asociación de las concentraciones de dímero D con la mortalidad en pacientes con neumonía por SARS-CoV-2

### Association between D-dimer levels and mortality in patients with pneumonia due to SARS-CoV-2.

Pedro Raymundo May Hernández,<sup>1</sup> Francisco Olán,<sup>1</sup> Éufrates Hernández Núñez,<sup>1</sup> Jahzeel Samir Rojas Guillén,<sup>1</sup> José Antonio Morales Contreras,<sup>2</sup> Manuel Alfonso Baños González<sup>2</sup>

#### Resumen

**OBJETIVO:** Evaluar si el dímero D medido en las primeras 24 horas de ingreso hospitalario es un predictor de mortalidad en pacientes con neumonía moderada a severa secundaria a la infección por el virus de SARS-CoV-2.

**MATERIALES Y MÉTODOS:** Estudio observacional, transversal y analítico realizado de julio de 2020 a julio de 2021 en pacientes mayores de 18 años que fueron hospitalizados con diagnóstico de neumonía por SARS-CoV-2, que contaban con medición de dímero D al ingreso hospitalario. Se evaluaron las concentraciones de dímero D y se dio seguimiento hasta el tipo de desenlace.

**RESULTADOS:** Se evaluaron 251 pacientes con diagnóstico de infección por SARS-CoV-2. El 60% de los pacientes eran hombres. Las comorbilidades más frecuentes fueron diabetes e hipertensión arterial. La mortalidad hospitalaria de estos pacientes fue del 42%. Además, la ventilación mecánica y las concentraciones elevadas de dímero D fueron predictores de la mortalidad, independientemente de las comorbilidades de los pacientes.

**CONCLUSIONES:** Las concentraciones elevadas de dímero D, determinadas en las primeras 24 horas de ingreso hospitalario, pueden predecir un peor desenlace clínico y la mortalidad de manera significativa.

**PALABRAS CLAVE:** Neumonía; ventilación mecánica; SARS-CoV-2; mortalidad.

#### Abstract

**OBJECTIVE:** To assess whether D-dimer measured in the first 24 hours of hospital admission is a prognostic predictor of mortality in patients with moderate to severe pneumonia secondary to infection with the SARS-CoV-2 virus.

**MATERIALS AND METHODS:** An observational, cross-sectional, and analytical study was carried out from July 2020 to July 2021 on hospitalized patients with a diagnosis of SARS-CoV-2 pneumonia and who had D-dimer measurements at hospital admission. We evaluated D-dimer levels and gave follow-up until the type of outcome.

**RESULTS:** We evaluated 251 patients diagnosed with SARS-CoV-2 infection; 60% of the patients were male. The most frequent comorbidities were diabetes and arterial hypertension. The hospital mortality of these patients was 42%. In addition, mechanical ventilation and elevated D-dimer levels were predictors of mortality, regardless of the patient's comorbidities.

**CONCLUSIONS:** Elevated levels of D-dimer, taken in the first 24 hours of hospital admission, can significantly predict a worse clinical outcome and mortality.

**KEYWORDS:** Pneumonia; Mechanical ventilation; SARS-CoV-2; Mortality.

<sup>1</sup> Servicio de Medicina Interna, Hospital Regional de Alta Especialidad Dr. Gustavo A. Rovirosa Pérez, Villahermosa, Tabasco, México.

<sup>2</sup> Departamento de Posgrado, División Académica de Ciencias de la Salud, Universidad Juárez Autónoma de Tabasco, México.

**Recibido:** 18 de mayo 2023

**Aceptado:** 4 de agosto 2023

#### Correspondencia

Manuel Alfonso Baños González  
manuel\_banos@hotmail.com

#### Este artículo debe citarse como:

May-Hernández PR, Olán F, Hernández-Núñez E, Rojas-Guillén JS, Morales-Contreras JA, Baños-González MA. Asociación de las concentraciones de dímero D con la mortalidad en pacientes con neumonía por SARS-CoV-2. Med Int Méx 2023; 39 (6): 864-872.

## ANTECEDENTES

El dímero D es un marcador de la degradación de fibrina que se forma por la acción secuencial de la trombina, el factor XIIIa y la plasmina. Generalmente, las concentraciones de dímero D pueden aumentar debido a la hiperactividad del sistema inmunitario y a la producción excesiva de citocinas. En consecuencia, al haber daño endotelial, se activa el sistema de la coagulación y se inhibe el sistema fibrinolítico. Por tanto, el incremento de las concentraciones séricas del dímero D podría indicar trombosis venosa profunda, embolia pulmonar o coagulación intravascular diseminada.<sup>1</sup>

Hace poco se describió que la infección por el virus del SARS-CoV-2 es capaz de mantener un estado de hipercoagulabilidad que conduce a concentraciones elevadas de factores de la coagulación procoagulantes aunado a la alteración de la homeostasis endotelial.<sup>2</sup>

Así pues, en la infección por SARS-CoV-2 se han propuesto diversos criterios pronósticos de severidad, que van desde la existencia de comorbilidades, hallazgos radiológicos y tomográficos, además de marcadores serológicos. Por ejemplo, la edad, las comorbilidades en el paciente y la elevación de ciertos parámetros bioquímicos se han asociado con la severidad y mal pronóstico.<sup>3</sup>

Entre los marcadores serológico, las concentraciones elevadas de dímero D en los pacientes con COVID-19 se han asociado con el ingreso a la unidad de cuidados intensivos (UCI), el uso de ventilación mecánica invasiva y la mortalidad.<sup>4</sup> Incluso, las concentraciones altas de dímero D son marcadores de mal pronóstico y riesgo de mortalidad en diferentes poblaciones.<sup>5</sup>

En particular, las concentraciones altas de dímero D se han reportado en pacientes mexicanos que fallecieron por COVID-19, en comparación con los que sobrevivieron a la enfermedad.<sup>6</sup> Además,

el dímero D fue una de las variables predictivas de mortalidad. Sorprendentemente, en pacientes mexicanos hospitalizados, previamente sanos, las concentraciones elevadas de dímero D se vincularon con la necesidad de ventilación mecánica invasiva.<sup>7</sup>

En este contexto, durante la pandemia de COVID-19, en el Hospital Regional de Alta Especialidad Dr. Gustavo A Rovirosa Pérez, se atendieron múltiples casos con todos los fenotipos de la enfermedad por SARS-CoV-2. Por tanto, es importante determinar los predictores de riesgo e identificar los factores de pronóstico de gravedad y de mortalidad en nuestra población. Asimismo, no contamos con estudios previos en la región tabasqueña que determinen parámetros predictores de mortalidad, por lo que el objetivo de este estudio fue evaluar si el dímero D medido en las primeras 24 horas de ingreso hospitalario es un predictor pronóstico de mortalidad en pacientes con neumonía moderada a severa secundaria a la infección por el virus de SARS-CoV-2.

## MATERIALES Y MÉTODOS

Estudio observacional, transversal y analítico, realizado en pacientes adultos que fueron hospitalizados en la unidad especializada COVID, con el diagnóstico de neumonía por SARS-CoV-2 en el Hospital Regional de Alta Especialidad Dr. Gustavo A Rovirosa Pérez de julio de 2020 a julio de 2021.

Se incluyeron retrospectivamente pacientes mayores de 18 años de edad hospitalizados, con prueba PCR positiva y con determinación de dímero D a su ingreso o en las primeras 24 horas que acudieron de manera espontánea o fueron referidos de otra institución médica. No se incluyeron los pacientes con prueba PCR negativa o con prueba positiva, pero con necesidad de intubación por causas diferentes a neumonía por SARS-CoV-2 y los pacientes con datos incompletos en el expediente clínico.

Se revisaron los expedientes clínicos de los pacientes que tuvieron diagnóstico de ingreso de neumonía por SARS-CoV-2 en el periodo de estudio y que cumplieron los criterios de inclusión para recolectar las variables clínicas, antropométricas, comorbilidades y su evolución hospitalaria. Se registró la severidad o gravedad y el motivo de alta como mejoría o defunción, así como los análisis de laboratorio, como la biometría hemática, química sanguínea, dímero D, procalcitonina y proteína C reactiva, que se realizaron en el laboratorio de análisis clínicos del hospital. Las pruebas de RT-PCR fueron procesadas en el Laboratorio de Salud Pública del estado de Tabasco. Los pacientes se dividieron en dos grupos, de acuerdo con el sexo, para analizar los datos clínicos y de laboratorio, y luego se dividieron según su evolución hospitalaria en vivos recuperados y muertos. Se consideró dímero D elevado cuando los valores eran mayores de 500 ng/mL y creatinina elevada con valores mayores de 1.5 mg/dL. Se definió paciente vivo recuperado al paciente con diagnóstico de ingreso de neumonía por SARS-CoV-2 que fue egresado por mejoría. Todos los datos se recolectaron y capturaron en una base de datos de Excel (Office).

### Consideraciones éticas

La información recopilada no atenta contra la integridad física o moral de los pacientes, ya que parte de ésta fue registrada de manera anónima para garantizar la preservación de la identidad de los participantes para los procedimientos. Asimismo, el estudio fue aprobado por el Comité de Ética e Investigación del hospital con número de registro JI-PG-138 en concordancia con la declaración de Helsinki.

### Análisis estadístico

Se realizó estadística descriptiva con medias y desviación estándar para variables cuantitativas o con medianas y valores mínimo y máximo

según su distribución, y valores absolutos y porcentajes para variables cualitativas. Además, se realizó una estadística inferencial comparando los grupos de acuerdo con el sexo y mortalidad con prueba  $\chi^2$  o prueba exacta de Fisher para variables categóricas. En cambio, para el análisis de variables numéricas y determinación de normalidad se realizó fórmula de Kolmogorov-Smirnov, curtosis y asimetría. No se realizó cálculo del tamaño de muestra, ya que se incluyeron todos los casos de manera consecutiva que cumplieron los criterios de inclusión.

Se compararon las variables cuantitativas entre dos grupos mediante la prueba t de Student para variables con distribución normal o U de Mann-Whitney para el análisis de pruebas no paramétricas. Los resultados se muestran mediante gráficos y tablas. Las variables significativas en el análisis bivariado de mortalidad se introdujeron a un modelo de regresión logística para determinar el efecto independiente de riesgo. Además, se analizó la influencia de la acumulación de comorbilidades o factores de riesgo en la letalidad. Se incluyeron intervalos de confianza al 95%. Se consideró significativo un valor de p menor a 0.05. El análisis estadístico se realizó con el paquete SPSS para Windows versión 22 (SPSS Inc.).

## RESULTADOS

De julio de 2021 a julio de 2022 se registraron 311 pacientes con diagnóstico de infección por SARS-CoV-2 confirmado por RT-PCR, de los que 60 se excluyeron por no cumplir con los criterios de inclusión; así pues, se evaluaron 251 pacientes (**Cuadro 1**), de los que 98 eran mujeres y 153 hombres. La edad promedio de la población fue de  $54.24 \pm 16.3$  años.

La mediana de tiempo desde el inicio de los síntomas al ingreso hospitalario fue de 8 días (0-19 días). El tiempo de estancia intrahospitalaria fue de 7 días (1-62). Asimismo, las enfermedades

**Cuadro 1.** Datos clínicos y antropométricos de pacientes con neumonía por SARS-CoV-2 acorde con el sexo

	Femenino N = 98	Masculino N = 153	Todos N = 251	Valor p
Edad, años	57.35 (16.5)	52.24 (16.3)	54.24 (16.3)	0.016
Diabetes	54 (55.1%)	56 (36.6%)	110 (43.8%)	0.004
Hipertensión	54 (55.1%)	52 (34%)	116 (46.2%)	0.024
Obesidad	32 (32.7%)	27 (17.6%)	59 (23.5%)	0.006
Enfermedad renal crónica	12 (12.2%)	13 (8.5%)	25 (9.9%)	0.333
Cardiopatías	5 (5.1%)	5 (3.3%)	10 (3.9%)	0.565
Asma	1 (1.0)	1(0.7%)	2 (0.7%)	0.750
SO <sub>2</sub> (%)	90 (90-95)	90 (90-95)	90 (90-95)	0.965
Ventilación mecánica	47 (48%)	72 (47%)	119 (47%)	0.889
Días de estancia hospitalaria	5 (1-48)	7 (1-62)	7 (1-62)	0.003
Días desde el inicio de los síntomas hasta su ingreso	8 (0-19)	8 (0-19)	8 (0-19)	0.350
Días desde el inicio de síntomas hasta su egreso	15 (2-55)	17 (1-69)	16 (1-69)	0.111

La edad se muestra en medias y desviación estándar. Se utilizó prueba  $\chi^2$  para comparar variables categóricas entre grupos y Kruskal-Wallis para comparar variables numéricas. Un valor de p menor de 0.05 se consideró significativo.

crónicas no transmisibles más frecuentes fueron la diabetes, la hipertensión arterial y la obesidad. Las mujeres de nuestra población tuvieron mayor edad, mayor prevalencia de diabetes tipo 2 (55.1%) e hipertensión arterial (55.1%) en comparación con los hombres (36.6 y 40.5%, respectivamente). Las comorbilidades menos frecuentes fueron la enfermedad renal crónica (10%), cardiopatías (4%) y asma (0.8%).

Con respecto a las variables bioquímicas medidas al ingreso hospitalario (**Cuadro 2**), el recuento leucocitario, las concentraciones séricas de glucosa, los reactantes de fase aguda como la proteína C reactiva, la ferritina sérica y el dímero D estuvieron por encima del límite superior normal de referencia. Al analizar de manera comparativa por sexo, la ferritina, la proteína C reactiva y la creatinina se observaron más elevadas en los hombres comparados con mujeres (valor p de 0.004, 0.012 y 0.012, respectivamente). No se observaron diferencias

en las concentraciones de dímero D en cuanto al sexo.

Por otra parte, la mortalidad hospitalaria en los pacientes con neumonía moderada a severa por SARS-CoV-2 fue del 42% (106/251). Como podemos observar en el **Cuadro 3**, las variables predictoras de la mortalidad en nuestra población fueron la mayor edad, la hipertensión, la obesidad, la enfermedad renal crónica, la existencia de 3 o más factores de riesgo cardiovascular, la necesidad de ventilación mecánica invasiva, las concentraciones altas de dímero D (> 500 ng/dL) y la creatinina elevada (> 1.5 mg/dL). No se observaron diferencias en mortalidad con respecto al sexo, a pesar de que las mujeres tenían mayor prevalencia de enfermedades crónicas no transmisibles en comparación con los hombres.

Para discriminar el efecto pronóstico independiente de cada variable con respecto a la

**Cuadro 2.** Variables bioquímicas de los pacientes con neumonía por SARS-CoV-2

Variable	Femenino N = 98	Masculino N = 153	Todos N = 251	Valor p
Dímero D (ng/mL)	604 (7-10,000)	510 (71-10,000)	517 (7-10,000)	0.49
Procalcitonina (ng/mL)	0.00 (0-98)	0.00 (0-100)	0.00 (0-100)	0.829
Ferritina (ng/mL)	482 (10-7860)	617 (14-1000)	570 (10-7680)	0.004
PCR (mg/dL)	10.5 (0.1-42)	15 (0.2-41)	13 (0.1-42)	0.012
Leucocitos (10 <sup>3</sup> /μL)	10 (1-104)	12 (3-292)	11 (1-292)	0.162
Neutrófilos (10 <sup>3</sup> /μL)	8.5 (1-96)	10 (1-85)	9 (1-96)	0.151
Linfocitos (10 <sup>3</sup> /μL)	1 (0.2-87)	1 (0.2-20)	1 (0.2-87)	0.150
Eosinófilos (10 <sup>3</sup> /μL)	0.0 (0.1-0.6)	0.0 (0.1-1.4)	0.0 (0.1-1.4)	0.864
Plaquetas (10 <sup>3</sup> /μL)	262 (11-680)	243 (47-760)	248 (11-760)	0.177
TP (segundos)	12 (8-23)	12 (10-20)	12 (8-23)	0.774
TTP (segundos)	29 (18-141)	31 (10-63)	31 (10-141)	0.355
Glucosa (mg/dL)	137 (59-988)	129 (44-656)	130 (44-988)	0.387
BUN (mg/dL)	19 (4-310)	17 (1-331)	18 (1-331)	0.678
Creatinina (mg/dL)	0.7 (0.1-22)	0.9 (0.9-24)	0.8 (0.1-24)	0.012
Urea (mg/dL)	38 (8-323)	38 (12-512)	38 (8-512)	0.744

Se utilizó prueba U de Mann-Whitney para comparar grupos.

TP: tiempo de protrombina; TTP: tiempo de tromboplastina parcial; BUN: nitrógeno ureico en sangre.

**Cuadro 3.** Variables predictoras de mortalidad en el análisis bivariado

	Vivos recuperados N = 145	Muertos N = 106	Todos N = 251	Valor p
Edad, media ± DE	51.4 ± 14	58.0 ± 17	54.2 ± 16	0.002
Sexo femenino	54 (37.2%)	44 (41.5%)	98 (39%)	0.494
Diabetes	61 (42.1%)	49 (46.2%)	110 (43.8%)	0.512
Hipertensión	59 (40.7%)	57 (53.8%)	116 (46.2%)	0.042
Obesidad	27 (18.6%)	32 (30.2%)	59 (23.5%)	0.033
Enfermedad renal crónica	8 (5.5%)	17 (16%)	25 (9.9%)	0.006
Cardiopatías	6 (4.1%)	4 (3.8%)	10 (3.9%)	0.688
Existencia de 3 o más factores de riesgo cardiovascular	17 (11.7%)	24 (22.6%)	41 (16.3%)	0.021
Asma	1 (0.7%)	1 (0.9%)	2 (0.7%)	0.823
Apoyo de ventilación mecánica	56 (38.6%)	63 (59.4%)	119 (47.4%)	0.001
Dímero D alto	58 (40%)	70 (66%)	128 (50.9%)	< 0.0001
Creatinina alta	17 (11.8%)	31 (29.8%)	48 (19.4%)	< 0.0001
Días desde el inicio de los síntomas hasta egreso, mediana (mínimo y máximo)	15 (2-69)	18 (1-47)	16 (1-69)	0.203

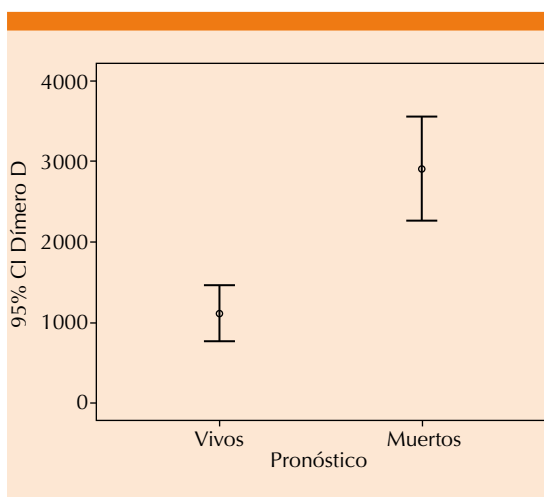
Se utilizó prueba  $\chi^2$  para comparar grupos. La creatinina se consideró alta cuando fue mayor de 1.5 mg/dL.

mortalidad, se realizó un modelo de regresión logística (**Cuadro 4**), en el que solo la ventilación mecánica invasiva y el dímero D alto fueron predictores independientes de la mortalidad hospitalaria en los pacientes con neumonía por SARS-CoV-2 (1.9; IC 1.09-3.48,  $p = 0.023$  y 2.4; IC 1.34-4.44,  $p = 0.004$ , respectivamente). En la **Figura 1** se muestran las concentraciones más

**Cuadro 4.** Análisis multivariado del riesgo de mortalidad hospitalaria

Variable	OR	IC95%	Valor p
Edad	1.0	1.00-1.04	0.031
Hipertensión	0.8	0.45-1.62	0.637
Obesidad	1.7	0.85-3.71	0.125
Enfermedad renal crónica	2.0	0.78-5.59	0.139
Existencia de 3 o más factores de riesgo cardiovascular	0.7	0.23-2.15	0.549
Ventilación mecánica	1.9	1.09-3.48	0.023
Dímero D alto	2.4	1.34-4.44	0.004
Creatinina alta	2.0	0.98-4.30	0.056

Se realizó análisis de regresión logística en las variables que fueron asociadas con mortalidad en el análisis bivariado. Un valor de  $p$  menor de 0.05 fue significativo.



**Figura 1.** Valores de medianas en pacientes de acuerdo con el pronóstico.

elevadas de dímero D en población recuperada comparada con los pacientes fallecidos por infección por SARS-CoV-2.

## DISCUSIÓN

En este estudio, los valores de dímero D al ingreso hospitalario se asociaron de manera independiente con mayor mortalidad hospitalaria. La muestra estudiada se caracterizó por adultos, predominantemente hombres, que se encontraban económicamente en edad productiva. No obstante, las mujeres incluidas en el estudio eran de mayor edad que los hombres y mostraron mayor prevalencia de comorbilidades, como diabetes e hipertensión. Posiblemente este fenómeno se debe a que las mujeres más jóvenes tienen un efecto protector por las hormonas sexuales femeninas y las enfermedades crónicas degenerativas aparecen de forma tardía en ellas. Sin embargo, la existencia de estos padecimientos no incrementó la mortalidad en las mujeres. Con respecto a los parámetros bioquímicos de interés, se observó mayor elevación de ferritina, proteína C reactiva y creatinina en los hombres. Sin embargo, no hubo diferencias al comparar las concentraciones de dímero D por sexo, a pesar de que el dímero D es una variable asociada con mortalidad. Asimismo, destacamos que los predictores independientes de mortalidad son la necesidad de ventilación mecánica invasiva y la elevación de dímero D ( $> 500$  ng/dL) en pacientes con COVID-19.

En general, las características sociodemográficas de nuestra población son similares a las de reportes descritos previamente por Cortes-Telles y colaboradores, quienes incluyeron 250 pacientes de la península de Yucatán, con media de  $54.3 \pm 15.3$  años y el 68% eran hombres. Incluso, la mortalidad de estos pacientes fue del 40.8%,<sup>6</sup> muy similar a la mortalidad de nuestro estudio (42%). En contraste, en otro estudio con pacientes mexicanos la mortalidad fue tan solo del 14%.<sup>7</sup> Posiblemente estas diferencias se deben

al periodo de inclusión de los pacientes. En algunos casos, los pacientes registrados fueron de 2020 a 2021,<sup>6,8</sup> al igual que nuestro estudio, en comparación con los que incluyeron pacientes únicamente de 2020.<sup>7</sup>

En relación con las alteraciones en los parámetros bioquímicos, otros estudios han asociado diversos biomarcadores como variables predictoras de mortalidad. Por ejemplo, está bien demostrado que la elevación de la proteína C reactiva, la procalcitonina, los leucocitos y el dímero D son mayores en los pacientes con infección por SARS-CoV-2, los cuales son factores que predisponen a mayor estancia intrahospitalaria y aumentan la probabilidad de muerte.<sup>3,4,5</sup>

En particular, el valor del dímero D se ha reportado en estudios internacionales como biomarcador de mortalidad. Chen y colaboradores mostraron la diferencia pronóstica que implica la elevación del dímero D al ingreso para predecir mortalidad. En otras palabras, las concentraciones del dímero D eran marcadamente mayores en pacientes fallecidos en comparación con pacientes recuperados (4.6 y 0.6  $\mu\text{g/mL}$ , respectivamente).<sup>4</sup> Yao y colaboradores encontraron que los valores mayores a 2.14  $\text{mg/dL}$  se asocian con mayor mortalidad (sensibilidad del 88% y especificidad del 71%, con área bajo la curva del 85%;  $\text{IC}_{95\%} = 0.77\text{-}0.92$ ). No obstante, la mortalidad fue del 6.9%.<sup>3</sup> Asimismo, Vidali y colaboradores encontraron una correlación entre el dímero D elevado y el incremento en la frecuencia de complicaciones y muerte.<sup>5</sup>

De igual manera, las concentraciones altas de dímero D se han reportado en varios estudios en pacientes mexicanos. Martínez-Guerra y su grupo demostraron que las concentraciones altas de dímero D ( $> 1000 \text{ ng/mL}$ ) son predictoras independientes de mortalidad o necesidad de ventilación mecánica invasiva en una población de adultos jóvenes (menores de 65 años), previamente reportados como sanos.<sup>9</sup> Asimismo,

Ordinola-Navarro y su grupo observaron que las concentraciones de dímero D permanecieron elevadas incluso a las 72 horas en los pacientes que fallecieron por COVID-19.<sup>10</sup> Por último, Ramírez-Plascencia y colaboradores informaron que los valores de dímero D mayores de 0.8  $\mu\text{g/mL}$  se asociaron con incremento de la mortalidad.<sup>11</sup> En contraste, un estudio realizado por Romero-Gameros reportó que no hubo diferencias en las concentraciones de dímero D en el momento del ingreso entre los supervivientes y no supervivientes de COVID-19 ( $1226.47 \pm 1176.60 \text{ ng/mL}$  vs  $1299.82 \pm 1685.18 \text{ ng/mL}$ , respectivamente).<sup>8</sup>

Sin embargo, al comparar los resultados de los estudios que han evaluado los parámetros bioquímicos como variables asociadas con mal pronóstico en pacientes con COVID-19, observamos que existen diferencias en los criterios de evaluación. En algunos casos, los parámetros se determinaron al momento de admisión y en días subsecuentes hasta el momento del alta por mejoría o defunción. Además, los valores de referencia y puntos de corte para establecer concentraciones altas de los biomarcadores difieren en cada estudio.<sup>6</sup>

Por otro lado, se sabe que las principales causas de mortalidad en pacientes en etapas finales de la enfermedad de COVID-19 pueden ser por daño a órgano pulmonar o extrapulmonar. Entre ellas, las complicaciones que peor pronóstico tienen son las pulmonares, cardíacas y neurológicas.<sup>12,13</sup>

En consecuencia, se han descrito diversas opciones de manejo. En la actualidad, existen más opciones de tratamientos específicos para evitar los casos severos de enfermedad y así disminuir la mortalidad. En este contexto, se ha reportado una reducción de la mortalidad en pacientes con dímero D elevado al recibir heparina durante su manejo hospitalario. Tang y colaboradores observaron que la heparina de bajo peso molecular se asoció con mejor pronóstico en pacientes con

la enfermedad severa y con dímero D mayor a 3.0 µg/mL (6 veces arriba del valor de referencia normal).<sup>14</sup>

A pesar de ello, es necesario identificar los predictores de mal pronóstico en pacientes con neumonía por SARS-CoV-2, ya que esto podría permitir un manejo más oportuno de las complicaciones tromboticas de la enfermedad.<sup>15</sup> Por ejemplo, la alta mortalidad observada en nuestros pacientes podría estar relacionada con las características de la COVID-19, la falta de conocimientos de los síntomas de gravedad en la población, una atención médica tardía y el uso de múltiples tratamientos sin prescripción médica. Asimismo, al ser el Hospital Rovirosa un hospital de referencia del estado de Tabasco que atiende un alto volumen de la población del estado y estado vecinos, las limitaciones de recursos materiales y recursos humanos disponibles para la atención médica podrían ser otros factores relacionados.

Zhou y colaboradores analizaron los factores de riesgo de mortalidad en pacientes adultos con COVID-19. Entre ellos, destacan la edad avanzada y la escala de severidad SOFA (*Sequential Organ Failure Assessment*, por sus siglas en inglés).<sup>16</sup> En nuestro estudio, otras variables que se relacionaron con mortalidad elevada fueron el antecedente de enfermedad renal crónica o elevación de azoados y la ventilación mecánica invasiva. De igual manera, Guan y colaboradores identificaron una relación entre concentraciones altas de dímero D y el ingreso a la unidad de cuidados intensivos, el uso de la ventilación mecánica y muerte.<sup>12</sup>

Es importante destacar las limitaciones de nuestro estudio. Primero, el periodo de estudio comprende de julio de 2020 a julio de 2021. Por tanto, hay que considerar las diferentes cepas circulantes de SARS-CoV-2 en nuestro estado, las cuales tienen diferentes tasas de mortalidad. Incluso, hay que considerar la curva de aprendizaje de los médi-

cos tratantes. En decir, el manejo y el tratamiento fueron cambiando a lo largo del tiempo, factores que posiblemente contribuyeron en la mortalidad y que no se consideraron variables en este estudio. Segundo, no se registraron las causas de fallecimiento en los pacientes ni se documentaron las causas cardiovasculares y cerebrovasculares, padecimientos frecuentes en pacientes con neumonía severa por SARS-CoV-2. Tampoco se incluyeron las características radiográficas ni tomográficas, que son variables de pronóstico. Por último, otros marcadores de inflamación, trombosis o ambas, como las troponinas, el péptido natriurético y las citocinas no se evaluaron en los pacientes. Por tanto, no se analizaron otros marcadores que podrían ser marcadores de pronóstico en estos pacientes. En consecuencia, se necesita realizar investigaciones adicionales para correlacionar la mortalidad y las diferentes variables faltantes y así determinar su relevancia en el ámbito clínico para el seguimiento de los pacientes con COVID-19.

En resumen, la adecuada valoración clínica, la exploración física, la determinación de los parámetros bioquímicos y los estudios imagenológicos forman parte de la evaluación que se recomienda actualmente en pacientes con neumonía por SARS-CoV-2. Así pues, se destaca que éste es el primer estudio realizado en una población del estado de Tabasco que demuestra que los parámetros bioquímicos se asocian con mortalidad, específicamente la determinación de las concentraciones de dímero D en las primeras 24 horas de ingreso hospitalario y la ventilación mecánica invasiva son predictores independientes de mortalidad en pacientes hospitalizados con infección por SARS-CoV-2, independientemente de la existencia de otras variables predictoras de mortalidad.

## CONCLUSIONES

Las concentraciones de dímero D elevadas en las primeras 24 horas del ingreso hospitalario

pueden predecir un peor desenlace clínico y se asocian con mayor mortalidad en pacientes con neumonía por el virus de SARS-CoV-2. Por tanto, se recomienda que en pacientes con sospecha o con neumonía por SARS-CoV-2, se evalúen las concentraciones de dímero D en las primeras horas de estancia hospitalaria.

### Agradecimientos

Agradecemos el apoyo del área administrativa y en especial al director del Hospital Regional de Alta Especialidad Dr. Gustavo A Roviroza Pérez por apoyar la investigación en este centro de referencia del sureste del país. De la misma forma, a todos los médicos adscritos, médicos residentes y enfermeras del servicio de medicina interna. A la Universidad Juárez Autónoma de Tabasco por fomentar las bases científicas de la investigación en sus alumnos.

### REFERENCIAS

- Weitz JI, Fredenburgh JC, Eikelboom JW. A test in context: D-dimer. *J Am Coll Cardiol* 2017; 70 (19): 2411-2420. Doi: 10.1016/j.jacc.2017.09.024.
- Klok FA, Kruij MJHA, van der Meer NJM, Arbous MS, et al. Incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19. *Thromb Res* 2020; 191: 145-147. Doi: 10.1016/j.thromres.2020.04.013.
- Yao Y, Cao J, Wang Q, Shi W, et al. D-dimer as a biomarker for disease severity and mortality in COVID-19 patients: a case control study. *J Intensive Care*. 2020;8:49. Doi: 10.1186/s40560-020-00466-z.
- Chen T, Wu D, Chen H, Yan W, et al. Clinical characteristics of 113 deceased patients with coronavirus disease 2019: retrospective study [published correction appears in *BMJ*. 2020; 368: m1295]. *BMJ* 2020; 368: m1091. Doi: 10.1136/bmj.m1091.
- Vidali S, Morosetti D, Cossu E, Luisi ML, et al. D-dimer as an indicator of prognosis in SARS-CoV-2 infection: a systematic review. *ERJ Open Res* 2020; 6 (2): 00260-2020. Doi: 10.1183/23120541.00260-2020
- Cortes-Telles A, Gutiérrez-Solis AL, Álvarez-Sánchez VA, González-Garay AG, Lugo R, Avila-Nava A. Dynamic inflammatory response among routine laboratory biomarkers and their predictive ability for mortality in patients with severe COVID-19. *Front Med (Lausanne)* 2022; 9: 1047304. Doi: 10.3389/fmed.2022.1047304.
- Altuve-Quiroz J, Fernández-Reynoso C, Mondragón-Soto MG, Juárez-Ramírez JI. The role of biochemical and respiratory markers in the mortality of patients with SARS-CoV-2 infection in a Mexican population. *Cureus* 2022; 14 (6): e26249. Doi: 10.7759/cureus.26249.
- Romero-Gameros CA, Vargas-Ortega G, Rendón-Macias ME, Cuevas-García CF, et al. Risk factors associated with mortality among patients with COVID-19: Analysis of a cohort of 1213 patients in a tertiary healthcare center. *J Clin Med* 2022; 11 (10): 2780. Doi: 10.3390/jcm11102780.
- Martínez-Guerra BA, Medrano-Borroero C, González-Lara MF, Román-Montes CM, et al. Predictors of poor outcomes in young non-comorbid patients with COVID-19. *Rev Invest Clin* 2022; 74 (5): 268-275. Doi: 10.24875/RIC.22000162.
- Ordinola-Navarro A, Cobos-Quevedo OJ, Cervantes-Bojalil J, Perez-Alvarez E, et al. High mortality at the beginning of the COVID-19 pandemic in a referral center in the metropolitan area of Mexico City. *J Infect Dev Ctries* 2022; 16 (8): 1269-1277. Doi: 10.3855/jidc.14389.
- Ramírez-Plascencia LE, Vázquez-León AP, Villaseñor-Magaña A, Correa-Valdéz M, Carrillo-Ibarra S, Sifuentes-Franco S. factors possibly associated with mortality in intubated COVID-19 patients: A retrospective study. *Pathogens* 2022; 11 (2): 235. Doi: 10.3390/pathogens11020235.
- Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, Liang W, et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N Engl J Med* 2020; 382 (18): 1708-1720. Doi: 10.1056/NEJMoa2002032.
- Zhang JJ, Dong X, Cao YY, Yuan Y, et al. Clinical characteristics of 140 patients infected with SARS-CoV-2 in Wuhan, China. *Allergy*. 2020; 75 (7): 1730-1741. Doi: 10.1111/all.14238.
- Tang N, Bai H, Chen X, Gong J, Li D, Sun Z. Anticoagulant treatment is associated with decreased mortality in severe coronavirus disease 2019 patients with coagulopathy. *J Thromb Haemost* 2020; 18 (5): 1094-1099. Doi: 10.1111/jth.14817.
- Barouch DH. Covid-19 vaccines - immunity, variants, boosters. *N Engl J Med* 2022; 387 (11): 1011-1020. Doi: 10.1056/NEJMra2206573.
- Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study *Lancet* 2020; 395 (10229): 1054-1062. Doi: 10.1016/S0140-6736(20)30566-3.