

“Valor de Dímero D para tromboembolismo pulmonar en pacientes con infección por SARS CoV 2”

Investigador Principal:

Bibiana Pinzón

Especialista en Radiología
Hospital Universitario Fundación Santafé de Bogotá
Email: bibipin@yahoo.com

Co-investigadores:

Alieth Lucía Acosta

Especialista en Medicina interna
Hospital Universitario Fundación Santa fe de Bogotá
Email: alieth.acosta@fsfb.edu.co

Ángela Patricia Aguirre Rodríguez

Especialista Neumología
Hospital Universitario Fundación Santa fe de Bogotá
Email: angela_aguirre2@hotmail.com

Astrid Lorena Rodríguez Pulido

Residente Medicina interna
Hospital Universitario Fundación Santa fe de Bogotá
Email: al.rodriguez449@uniandes.edu.co

Daniela Sabbagh De La Espriella

Residente de Medicina Interna
Hospital Universitario Fundación Santa Fe de Bogotá
Email: dan.sabbagh@hotmail.com

Jairo H. Roa Buitrago

Especialista Neumología
Hospital Universitario Fundación Santafé de Bogotá
e-mail: jaroa@uniandes.edu.co

Juan Francisco Figueroa

Especialista Cardiología
Hospital Universitario Fundación Santafé de Bogotá
e-mail: jfigueroa@fsfb.org.co

NOTA DE SALVEDAD DE RESPONSABILIDAD INSTITUCIONAL

“La Universidad El Bosque, no se hace responsable de los conceptos emitidos por los investigadores en su trabajo, solo velará por el rigor científico, metodológico y ético del mismo en aras de la búsqueda de la verdad y la justicia”.

AGRADECIMIENTOS

Agradecemos a la Fundación Santa Fe de Bogotá y a todos sus docentes por abrirnos las puertas a la investigación clínica, permitirnos usar todas las herramientas para obtener los datos más completos de la mano con excelentes especialistas. Así mismo gracias a nuestros tutores de proyecto por guiarnos por este camino.

GUÍA DE CONTENIDO

1. Resumen.....	5
2. Abstract.....	5
3. Introducción.....	6
4. Marco Teórico	7
5. Problema	10
6. Justificación	10
7. Objetivos.....	11
7.1. Objetivo general	11
7.2. Objetivos específicos	11
8. Propósitos.....	12
9. Aspectos Metodológicos.....	12
9.1. Tipo de estudio	12
9.2. Población.....	12
9.2.1. Población a estudio.....	12
9.2.2. Población accesible.....	13
9.2.3. Población elegible.....	13
9.2.4. Tamaño de la muestra	13
9.2.5. Criterios de inclusión	14
9.2.6. Criterios de exclusión	14
9.3. Variables.....	14
9.4. Ámbito temporal.....	16
9.5. Técnica de recolección de la información	17
9.6. Intervenciones	17
9.7. Sesgos y medidas de control	17
10. Aspectos estadísticos.....	17
11. Aspectos éticos.....	19
12. Organigrama.....	20
13. Cronograma de actividades.....	20
14. Presupuesto.....	21
15. Resultados.....	21
16. Discusión.....	27
17. Conclusiones	29
18. Bibliografía.....	29

LISTA DE TABLAS Y GRÁFICAS

A. LISTA DE TABLAS

- 1. Tabla 1:** Definición y categorización de las variables
- 2. Tabla 2:** Cronograma de actividades
- 3. Tabla 3:** Presupuestos
- 4. Tabla 4:** Características basales de la población
- 5. Tabla 5:** Desempeño del dímero D para el diagnóstico de trombo embolismo pulmonar por categorías
- 6. Tabla 6:** Características basales según categorías de dímero D
- 7. Tabla 7.** Productos esperados y potenciales beneficiarios

B. LISTA DE GRÁFICAS

- 1. Figura 1:** Análisis de la Curva ROC del rendimiento diagnóstico del dímero D
- 2. Figura 2:** Desempeño de dímero D en menores de 50 años
- 3. Figura 3:** Desempeño de dímero D en mayores de 50 años

RESUMEN

Introducción: La infección por COVID-19 ha sido la pandemia con mayor alcance de afectados a nivel global. Los valores de dímero D se vieron influenciados por la inflamación sistémica, lo cual no solo que limitó su rol como prueba complementaria en la sospecha de un TEP, sino que llevó igualmente a una toma innecesaria de cientos de estudios de imagen, en su mayoría con contraste.

Diseño Se realizó un estudio observacional analítico de cohorte retrospectiva. Incluyó a 954 pacientes que tuvieran infección confirmada por SARS-CoV-2 severa, a quienes se les solicitó angiotomografía de tórax por sospecha de TEP, desde marzo del 2020 hasta diciembre del 2021 en un hospital de cuarto nivel en Bogotá

Objetivos: Establecer un punto de corte de Dímero D que permita la exclusión de TEP en pacientes con infección severa por SARS CoV 2, evaluar su rendimiento diagnóstico en este contexto, identificar la incidencia de TEP en los pacientes con infección severa por SARS CoV 2 y analizar cómo influencia diferentes marcadores pronósticos y desenlaces clínicos.

Resultados: De los 3685 pacientes con infección severa por SARS-Cov-2 atendidos en la institución, se incluyeron en el estudio 954 pacientes con valores de dímero disponibles a quienes se les realizó una angiotomografía de tórax (angioTAC) bajo la sospecha de TEP. La prevalencia de TEP fue del 24%, con una mortalidad del 15%. El dímero D mostro un mal rendimiento para el diagnóstico de TEP con un AUC de 0,703 (95% IC, 0,659-0,748), sin cambios significativos en pacientes mayores de 50 años y menores de 50 años. Independientemente del punto de corte mayor a 500mg/dl, mayor a 1000mg/dl, o mayor a 3000mg/dl, el dímero d mostro no ser útil para el diagnóstico de TEP (Razones de verosimilitud positivas en 0.8, 0.9, y 0.6 respectivamente).

Conclusiones: No se recomienda el uso del dímero D para evaluar probabilidad pretest de trombo embolismo pulmonar en pacientes con infección severa por SARS Cov2.

Palabras clave: *Dímero D, tromboembolismo pulmonar, COVID-19*

ABSTRACT

Introduction: COVID-19 infection was the pandemic that reached the largest number of affected persons in recent history. In this context D-dimer values were influenced by systemic inflammation, which limited its role as a complementary test in suspected PTE, and also led to the unnecessary taking of hundreds of imaging studies, mostly with contrast.

Design A retrospective cohort analytical observational study was conducted. It included 954 patients who had confirmed severe SARS-CoV-2 infection, who underwent chest CT angiography for suspected PTE, from March 2020 to December 2021 at a high-complexity hospital in Bogotá.

Objectives: Establish a D-dimer cut-off point that allows the exclusion of PE in patients with severe SARS CoV 2 infection, evaluate its diagnostic performance in this context, identify the incidence of PE in patients with severe SARS CoV 2 infection and to analyze how it influences different prognostic markers and clinical outcomes.

Results: Of the 3685 patients with severe SARS-Cov-2 infection treated at the institution, 954 patients with available D-dimer values underwent a chest Angio tomography (CT angiography) under suspicion of PE, these patients were included in the study. The prevalence of PE was 24%, with a mortality rate of 15%. D-dimer showed poor performance for the diagnosis of PE with an AUC of 0.703 (95% CI, 0.659-0.748), without significant changes in patients older than 50 years and younger than 50 years. Regardless of the cut-off point greater than 500mg/dl, greater than 1000mg/dl, or greater than 3000mg/dl, the d-dimer proved not to be useful for the diagnosis of PE (positive likelihood ratios at 0.8, 0.9, and 0.6 respectively).

Conclusions: The use of D-dimer is not recommended to assess pretest probability of pulmonary thromboembolism in patients with severe SARS Cov2 infection.

Key words: *D-Dimer, pulmonary embolism, COVID-19*

1. INTRODUCCIÓN

La infección por el virus del SarsCov-2 o enfermedad por COVID-19 ha sido la pandemia con mayor alcance de afectados a nivel global en los últimos siglos, contando más de 767 millones de personas infectadas desde el primer caso en el 2019. Esta pandemia trajo consigo incontables daños a nivel social, económico, políticos, sanitario e incluso en la esfera psicológica en las diferentes poblaciones afectadas. (2)

La vacuna contra el Sars-Cov-2 marcó un punto de quiebre en el curso de la enfermedad. En efecto, la mortalidad descendió de cifras dramáticas como el 20%, a menores del 1% en la población general(2).

A pesar de un gran avance en su tratamiento y prevención, aún contamos con casos de COVID-19 severos, con altas tasas de falla ventilatoria y mortalidad, principalmente afectando pacientes inmunosuprimidos en contexto de neoplasias hematológicas o trasplantes.

Como parte de la fisiopatología de la enfermedad, predomina un estado inflamatorio sistémico y protrombótico, siendo la principal causa de afectación multiorgánica severa en los individuos afectados, incluso mayor que el propio daño viral directo. Como principales complicaciones además de la disfunción multiorgánica ocasionada por la inflamación sistémica, la cual predomina a nivel pulmonar y renal, encontramos también una mayor incidencia de eventos tromboembólicos, principalmente tromboembolismo pulmonar, que influyen negativamente el curso y pronóstico de estos pacientes.

2. MARCO TEÓRICO

El virus de SARS COV 2 tiene tropismo por los receptores de ACE2 a nivel de los neumocitos tipo 2 en el epitelio pulmonar. Dentro de las células diana, el SARS-CoV-2 se desensambla para liberar la nucleocápside y el ARN viral en el citoplasma para su traducción y replicación. Las proteínas virales traducidas se ensamblan luego en el retículo endoplásmico (RE) para formar los nuevos viriones, que luego se liberan del sistema de membrana de Golgi por exocitosis al compartimento extracelular. La lesión de estas células condiciona una respuesta inflamatoria, en ocasiones no controlada, que conlleva a lesión tisular directa e indirecta a través de la liberación de una variedad de factores, que incluyen otras citocinas y quimiocinas, proteasas, eicosanoides y radicales libres de oxígeno. La pérdida de integridad de la barrera como resultado de una lesión tanto del epitelio alveolar como del endotelio capilar lleva a la fuga de líquido rico en proteínas hacia los espacios alveolares pulmonares. El edema inactiva el surfactante, aumentando la tensión superficial con la consecuente inestabilidad alveolar y atelectasia. El aumento de la presión hidrostática intersticial disminuye la presión hidrostática alveolar, favoreciendo aún más el movimiento del fluido hacia el alvéolo. La pérdida de la actividad surfactante y el llenado de los espacios aéreos causan trastornos fisiológicos que caracterizan el ARDS, incluido la disminución en la capacidad y el volumen pulmonar, y la hipoxemia grave (baja relación $\dot{V}/\dot{Q}$ y shunt), incluso en algunos casos conlleva a falla respiratoria.

Entre los hallazgos patológicos en enfermedad severa se describe daño alveolar bilateral difuso con exudados celulares fibromixoides, descamación de neumocitos con formación de membranas hialinas e infiltrado mononuclear, correspondiente un Síndrome de Distrés Respiratorio Agudo (SDRA), muy similares a otras infecciones virales por SARS-CoV y MERS-CoV (5). Así mismo un 30-42% de los

pacientes con enfermedad severa se cumplen con los criterios de Berlín para SDRA (hipoxemia, infiltrados bilaterales, sumado a disminución de la compliancia, aumento del peso pulmonar y alta reclutabilidad).

El dímero D es un producto de degradación de la fibrina que aumenta en los episodios trombóticos, indica fibrinólisis. Es utilizado en la práctica clínica para descartar TEP dado su alto valor predictivo negativo sin embargo no es útil para el diagnóstico del mismo dada su baja especificidad (13). Un estudio prospectivo validó la **escala YEARS**, la cual según variables clínicas sumado a los niveles de dímero D permite descartar la posibilidad de TEP en el servicio de urgencias. Hoy es ampliamente difundida a nivel mundial (15). Dado que la infección por SARS-CoV 2 induce un estado de hipercoagulabilidad, el dímero D es uno de los principales mediadores inflamatorios. Es importante resaltar que su elevación no implica necesariamente la presencia de trombosis y puede relacionarse con fibrinólisis regional en relación con la lesión pulmonar y también con la liberación exagerada de citoquinas en otra etapa inflamatoria de la infección (11). En infección por SARS-CoV-2 nos ayuda entonces como seguimiento de estado inflamatorio, así como para la evaluación de eventos trombóticos.

Entonces, el COVID-19 con frecuencia induce hipercoagulabilidad con microangiopatía y formación de trombos locales, y un defecto de coagulación sistémico que conduce a trombosis de grandes vasos y complicaciones tromboembólicas importantes (11).

En un metaanálisis que incluyó 26 estudios, con una muestra de 4382 pacientes, encontró una incidencia general de eventos tromboembólicos venosos de 28.3% (IC del 95%, 21,6% -35,4%) en pacientes con COVID-19 hospitalizados, de los cuales la incidencia para COVID-19 grave que

requiriera UCI fue de 38% (IC del 95%, 29,1% -47,4%), y 17,2% para hospitalización general (IC del 95%, 11,4% -23,8%) (12). Cabe resaltar que este estudio presentó una heterogeneidad elevada, e incluyó en su mayoría estudios observacionales retrospectivos.

Otra revisión sistemática y metaanálisis con 13 estudios en su mayoría de China, 3342 pacientes, encontró una incidencia de TEP y trombosis venosa profunda del 16.5% y 14.8% respectivamente, con una mayor incidencia en pacientes críticos (24,7% [95% CI: 18.6, 32.1) vs a los pacientes en hospitalización general (10.5% 95% CI:5.1, 20.2], con un OR de 3.5 para pacientes en la UCI. La trombosis venosa profunda estuvo presente en 42% de pacientes con TEP, y pacientes bajo tromboprofilaxis tuvieron una menor incidencia de eventos tromboembólicos venosos (13). Esta misma revisión encontró un área bajo la curva (AUC) del dímero d 0.737 para TEP con niveles de 500 y 1000 mg/L, con una alta sensibilidad (96% y 91% respectivamente), pero baja especificidad (10% y 24%).

Los principales estudios de dímero d con COVID-19 muestran peor pronóstico en pacientes con valores más altos. Un estudio observacional descriptivo con 138 pacientes hospitalizados por COVID-19, mostraron unos valores de dímero d x2,5 veces superiores en los pacientes ingresados con enfermedad grave que requirieran unidad de cuidados intensivos (mediana 4,14 mg/L; rango IC: 1,91 a 13,2 mg/L vs 1,66 mg/L; rango IC: 1,01 a 2,85 mg/L; $P < 0,001$). Este estudio también encontró un tiempo de protrombina mayor en pacientes con enfermedad grave, sin embargo, la diferencia contra los que no tuvieron enfermedad grave no fue estadísticamente significativa (13,2 segundos vs 12,9 segundos; $P = 0,37$) (14).

3. PROBLEMA

Dentro de las principales limitaciones enfrentadas a lo largo de la pandemia, al momento de evaluar eventos tromboembólicos encontramos que los puntos de cohorte establecidos para el dímero D en la población general sobreestiman el riesgo de tromboembolismo pulmonar en los pacientes con la infección viral activa (al ser un marcador de reactante aguda presenta valores elevados en el contexto inflamatorio agudo), lo que llevó a una toma innecesaria de cientos de estudios de imagen, en su mayoría con contraste, de los cuales se estima que tan solo el 4,4% dieron resultados positivos (10).

A la fecha son pocos los estudios que caracterizan de forma precisa los pacientes con enfermedad por COVID-19 y tromboembolismo pulmonar, y su influencia respecto a variables pronósticas y hemodinámicas. Tampoco se dispone de información sobre la discriminación del valor de Dímero D en este contexto, lo cual pudiera evitar gastos innecesarios y exposición a medios de contraste en este contexto.

4. JUSTIFICACIÓN

Puesto que encontramos la necesidad de evaluar el rendimiento del dímero-D y de tal manera su utilidad en este contexto, planteamos la realización de este estudio dónde se discrimine un punto de corte del Dímero D para predecir riesgo de tromboembolismo pulmonar en contexto de una infección severa por COVID-19. Además, pretendemos describir las características de la población atendida por COVID-19 severo en la Fundación Santa Fe de Bogotá, realizar una adecuada caracterización incluyendo variables clínicas, hemodinámicas y marcadores pronóstico, así como describir la

epidemiología del tromboembolismo pulmonar en nuestra institución, y su influencia en las diferentes variables descritas.

De allí surge nuestra pregunta de investigación: *¿Cuál es el valor de dímero D que se correlaciona con el diagnóstico de TEP en los pacientes con infección severa por SARS COV-2, a quienes se les realizó angiotomografía de tórax en la Fundación Santa Fe de Bogotá desde junio del 2020 hasta diciembre del 2021?*

5. OBJETIVOS

5.1. Objetivo general:

Establecer un punto de corte de dímero d que permita la exclusión de TEP en pacientes con infección severa por SARS CoV 2 atendidos a la Fundación Santa fe de Bogotá desde junio del 2020 hasta diciembre del 2021.

5.2. Objetivos específicos

- Identificar la prevalencia de TEP en los pacientes con infección severa por SARS CoV 2 en hospitalización en sala general y en unidad de cuidados intensivos
- Evaluar el comportamiento diagnóstico del dímero d en pacientes con TEP e infección severa por SARS CoV 2

- Evaluar la capacidad predictiva del dímero d en pacientes con TEP con infección severa por SARS CoV 2
- Analizar los niveles de diferentes marcadores inflamatorios como troponina, ferritina, LDH en pacientes con infección severa por SARS CoV 2 con y sin TEP.
- Analizar los desenlaces tales como muerte y duración de estancia hospitalaria de pacientes con TEP e infección por SARS CoV-2

6. PROPÓSITOS

Nuestro propósito es determinar la aplicación clínica del dímero-D para discriminar riesgo de tromboembolismo pulmonar en contexto de infección severa por Sars-CoV 2.

7. ASPECTOS METODOLÓGICOS

7.1. Tipo de estudio

Estudio observacional analítico de cohorte retrospectiva

7.2. Población

7.2.1. Población a estudio

Pacientes de la Fundación Santa Fe de Bogotá, con diagnóstico de infección severa por SARS COV-2, a quienes se les solicito angiotomografía de tórax por sospecha de TEP, desde junio del 2020 hasta diciembre del 2021.

7.2.2. Población accesible

Pacientes de la Fundación Santa fe de Bogotá, con diagnóstico de infección severa por SARS COV-2 desde junio del 2020 hasta diciembre del 2021.

7.2.3. Población elegible

Aquellos que cumplan los criterios de selección.

7.2.4. Tamaño de la muestra

Para una prevalencia estimada del 20%(5,6), un error alfa de 0.05, un poder del 80%, una precisión del 10%, y un test que tiene previamente una sensibilidad reportada en 91% y especificidad de 30% para embolia pulmonar, fue necesario reclutar 158 pacientes con un nivel de confianza del 95%. Se seleccionaron el 100% de pacientes que cumplieron los criterios de inclusión en la fecha estipulada para la medición de las variables. El cálculo anterior se realizó con la siguiente fórmula:

$$n = \left(\frac{z}{d}\right)^2 p(1 - p)$$

Dónde:

n= Número mínimo de tamaño de muestra

d= Precisión (0.10)

p = Prevalencia esperada (0.20)

z = Z estadístico para el nivel de confianza establecido (1.96)

7.2.5 Criterios de inclusión

Pacientes mayores de 18 años que ingresaron a la Fundación Santa Fe de Bogotá con diagnóstico de infección severa por SARS COV-2 desde junio del 2020 hasta diciembre del 2021 en quienes se realizó una angiotomografía de tórax por sospecha de TEP durante estancia hospitalaria

7.2.6 Criterios de exclusión

Paciente con trombofilias conocidas, diagnóstico de coagulación intravascular diseminada, síndrome hemofagocítico, diagnóstico previo de TEP.

7.3 Variables

- Variable dependiente: La variable dependiente es la ocurrencia de TEP.
- Variable independiente: Todas las variables independientes incluidas corresponden a factores o marcadores de severidad de infección por SARS CoV-2 y modificadores de punto de corte de valores de dímero D.

Tabla 1: Definición y categorización de las variables

Variable	Tipo de variable	Medición
Edad	Cuantitativa continua	Años cumplidos a partir del nacimiento de un individuo hasta la inclusión del paciente en el estudio
Sexo	Categórica	1: Femenino 0: masculino
Presión arterial sistólica	Cuantitativa continua	mmHg
Tratamiento hipertensión arterial: Consumo de IECA/ARA2, Calcio antagonistas, beta bloqueadores, alfa antagonistas o diuréticos	Dicotómica	1: Si 0: No
Tabaquismo: Consumo activo	Dicotómica	1: Si 0: No
Diabetes	Dicotómica	1: Si 0: No
Enfermedad renal crónica: Tasa de filtración glomerular < 60 ml/min y/o alteraciones funcionales y estructurales renales por más de 3 meses	Dicotómica	1: Si 0: No
Índice de masa corporal	Categórica	1: Peso normal: IMC 18-25 kg/m ² 0: Sobrepeso: IMC 25-30 kg/m ² 2: Obesidad: IMC > 30 kg/m ²
Vacuna SARS CoV 2	Dicotómica	1: Si 0: No
Dímero D	Cuantitativa Continua	mg/dL

Troponina	Cuantitativa Continua	mg/dL
Ferritina	Cuantitativa Continua	mg/dL
Deshidrogenasa láctica	Cuantitativa Continua	mg/dL
Enfermedad Autoinmune (Lupus eritematoso sistémico, artritis reumatoide, psoriasis, vasculitis, esclerodermia)	Dicotómica	1: Si 0: No
Neoplasia sólida	Dicotómica	1: Si 0: No
Neoplasia hematológica	Dicotómica	1: Si 0: No
Lugar de estancia hospitalaria	Categórica	1: Hospitalización general, 0: Unidad de Cuidados Intensivos
Duración de estancia hospitalaria	Cuantitativa Continua	Número de días
Requerimiento de ventilación mecánica	Dicotómica	1: Si 0: No
Presencia de trombosis venosa profunda	Dicotómica	1: Si 0: No
Lesión renal aguda: Según escala AKIN	Categórica	1: AKIN I 2: AKIN II 3: AKIN III
Muerte	Dicotómica	1: Si 0: No

7.3. Ámbito temporal

Se obtuvo la información a partir de estadísticas del servicio de Radiología y Medicina interna de los pacientes de la Fundación Santa fe de Bogotá, con diagnóstico de infección severa por SARS COV-2 desde junio del 2020 hasta diciembre del 2021

7.4. Técnica de recolección de la información (Instrumento)

La información fue consignada directamente en un documento RedCap, disponible para los investigadores; contiene las variables enunciadas en la caracterización de variables.

A partir de la base de datos del departamento de Medicina Interna de los pacientes atendidos por COVID 19 y la base de datos del departamento Radiología de los pacientes con realización de AngioTAC y COVID 19 se recolectaron los pacientes incluidos. Posteriormente, se recolectaron los datos mediante la revisión de historia clínicas por parte de los investigadores. Solo los investigadores tuvieron acceso a la información.

7.5. Intervenciones

Ninguna

7.6. Sesgos y medidas de control:

Sesgo de selección: Muestreo por conveniencia. Se incluyeron la totalidad de los pacientes en el periodo descrito, se controló el sesgo aplicando estrictamente los criterios de elegibilidad establecidos en el estudio.

8. ASPECTOS ESTADÍSTICOS

Se realizó un análisis descriptivo de la población incluida mediante el programa SPSS ® versión 31.

Se realizó un análisis univariado donde las variables cualitativas se determinaron con frecuencias absolutas y relativas. Las variables cuantitativas se determinaron mediante medidas de centralización y dispersión. Los cruces entre las variables seleccionadas, comparando dos grupos, fueron analizadas a través de la prueba Chi-cuadrado. La capacidad de discriminación del dímero d se evaluó mediante el estadístico C o el área bajo la curva ROC. Se evaluaron tres puntos de corte para el dímero d (500 mg/dl , 1000mg/dl , y 3000 mg/dl). Un estadístico C >0.75 se considera bueno. Se analizaron los resultados de sensibilidad, especificidad, y valores predictivos. Adicionalmente se usó la medida de razones de verosimilitud. El LR positivo se calcula como sensibilidad dividida en 1-especificidad, o bien el cociente de verdaderos positivos dividido en falsos positivos. El LR negativo se calcula como especificidad dividida en 1-sensibilidad, o bien el cociente de los falsos negativos dividido en los verdaderos negativos. Si la razón de verosimilitud es igual a 1, la prueba no tiene capacidad discriminante. Cuanto más se aleje de 1 el valor de la razón de verosimilitud, con mayor fuerza la prueba nos saca de la ‘zona de incertidumbre’ diagnóstica. Se analizaron las razones de verosimilitud expresados en una escala ordinal en cuatro categorías a continuación:

Dímero D menor o igual a 500

Dímero D mayor a 500 pero menor o igual a 1000

Dímero D mayor a 1000 pero menor o igual a 3000

Dímero D mayor de 3000

Finalmente, se ajustó por edad entre mayores de 50 años y menores de 50 años. Se realizó una regresión logística y se evaluaron los factores asociados con mortalidad.

9. ASPECTOS ÉTICOS

Cumpliendo con las recomendaciones internacionales dadas en el Código de Núremberg, el informe Belmont y por la Declaración de Helsinki (Brasil, octubre de 2013) se tiene claro que la investigación médica con seres humanos debe ser llevada a cabo sólo por personas con educación, formación y calificaciones científicas y éticas apropiadas.

Los datos recogidos electrónicamente no incluirán los nombres de los participantes y serán almacenados bajo una única identificación por paciente. No se planea destruir los datos pues estos estarán codificados.

De igual manera se preservarán con exactitud los datos de los resultados obtenidos, en concordancia con los principios reconocidos científicamente. Los investigadores del estudio deben garantizar la protección de los datos recolectados. Se seguirán los artículos 9 y 24 de la declaración de Helsinki que determina: *“En la investigación médica, es deber del médico proteger la vida, la salud, la dignidad, la integridad, el derecho a la autodeterminación, la intimidad y la confidencialidad de la información personal de las personas que participan en investigación. Deben tomarse toda clase de precauciones para resguardar la intimidad de la persona que participa en la investigación y la confidencialidad de su información personal”*. Esto se garantizará omitiendo información que pudiese revelar la identidad de la persona y limitando el acceso a los datos.

Así mismo, se seguirán las recomendaciones nacionales establecidas en la Resolución 8430 de 1993 del Ministerio de salud de Colombia. Esta es una investigación considerada sin riesgo de acuerdo con el artículo 11.

Adicionalmente para dar inicio a la investigación se solicitará aprobación escrita por el Comité Corporativo de Ética en investigación con seres humanos de la Fundación Santa Fe de Bogotá y de cada uno de los comités de ética de los centros recolectores.

Todos los resultados sean favorables o desfavorables serán publicados de acuerdo con la declaración de Helsinki. Los datos se registrarán con acceso seguro a la información del paciente. No se usará datos de identificación de pacientes en el instrumento de recolección de información.

10. ORGANIGRAMA

11. CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

Tabla 2: Cronograma de actividades

	2022				2023		
	ENERO - MARZO	ABRIL - JUNIO	JULIO - SEPTIEMBRE	OCTUBRE - DICIEMBRE	ENERO - MARZO	ABRIL - JUNIO	JULIO
Redacción protocolo							
Revisión y aprobación por Subdirección de estudios clínicos, aprobación por Comité de Ética							
Recolección de datos							
Análisis de datos y redacción del artículo							
Publicación y presentación							

12. PRESUPUESTO

Tabla 3: Tabla de presupuestos

RUBROS	TOTAL GLOBAL	TOTAL DE LA INVESTIGACIÓN
Personal	600.000	600.000
Desarrollo	600.000	1.200.000
Honorarios de investigadores	3.000.000	4.200.000
Honorarios de epidemiólogo	2.500.000	6.700.000
Presentación del trabajo y publicaciones	2.000.000	8.700.000
Total		8.700.000

13. RESULTADOS

Durante el período de estudio, 3685 pacientes con infección por SARS-Cov-2 confirmada por RT-PCR fueron hospitalizados por infección severa por Sars CoV 2, de los cuales 3636 tuvieron reportes de dímero D y a 954 pacientes se les realizó una angiotomografía de tórax (Angiotac) bajo la sospecha de TEP. Se diagnosticó TEP mediante Angiotac en 231 pacientes, lo que resultó en una prevalencia general de TEP del 24%. Las características de los pacientes se describen en la *tabla 1*.

Entre las comorbilidades preexistentes, la hipertensión fue la más frecuentemente reportada en 35,4% de los pacientes. Tan solo el 3,5% de los pacientes reportaron tabaquismo activo, y el 27% habían completado el esquema de vacunación completo para COVID-19. Los pacientes con TEP fueron con mayor frecuencia de género femenino (57,6%). El IMC promedio fue de 26,2 kg/m², correspondiente a sobrepeso. En nuestro estudio, existió una diferencia significativa con respecto a la prevalencia de TEP en paciente con sexo femenino, diagnóstico previo de diabetes mellitus, pacientes sin esquema de vacunación completo, estancia en unidad de cuidados intensivos (38,5% contra 29,8%, $p=0,01$) y requerimiento de ventilación mecánica invasiva (29,4% contra 20,1%, $p<0,001$).

La mediana del nivel de dímero D total fue de 1640 ng/mL, y fue significativamente mayor en pacientes con TEP comparando con aquellos que no presentaron TEP (3740 ng/mL contra 1497 ng/mL, $p<0,001$). La prevalencia de TEP El resto de marcadores inflamatorios no variaron significativamente entre los grupos. La frecuencia de TVP fue de los pacientes con TEP presentaron mayor porcentaje de eventos de trombosis venosa profunda, sin embargo no en valor absoluto. No existió una diferencia significativa con respecto a la mortalidad dependiente del diagnóstico de TEP($p=0.5$).

Tabla 4: *Características basales de la población*

Características	No TEP (n= 723)	TEP (n=231)	Total (n=954)	p valor
Edad $\bar{x}$	63,0	61,0	63,0	0,003
Sexo masculino (n,%)	410 (56,7)	98 (42,4)	508 (53,2)	<0,001
IMC $\bar{x}$	26,2	26,2	26,2	0,97
Hipertensión arterial (n,%)	256 (35,4)	83 (35,9)	339 (35,5)	0,93
Hipotiroidismo (n,%)	138 (19,1)	38 (16,5)	176 (18,4)	0,35
Diabetes mellitus (n,%)	107 (14,4)	34 (14,7)	141 (14,8)	<0,001
Enfermedad renal crónica (n,%)	25 (3,5)	8 (3,5)	33 (3,5)	0,72
Enfermedad pulmonar obstructiva crónica (n,%)	68 (9,4)	20 (8,7)	88 (9,2)	957
Enfermedad autoinmune (n,%)	30 (4,1)	10 (4,3)	40 (4,2)	0,91
Neoplasia sólida (n,%)	35 (4,8)	6 (2,6)	41 (4,3)	0,14
Neoplasia hematológica (n,%)	16 (2,2)	3 (1,3)	19 (2)	381
Tabaquismo activo (n,%)	26 (3,6)	7 (3)	33 (3,5)	0,67
Vacunación (n,%)	215 (29,7)	43 (18,6)	258 (27)	<0,001
Valor de Dímero D $\bar{x}$ ng/mL	1497,0	3740,0	1640,0	<0,001
Valor de troponina $\bar{x}$ ng/L	7,0	7,1	7,0	0,06
Valor de LDH $\bar{x}$ U/L	348,0	351,0	348,0	0,1
Valor de PCR $\bar{x}$ mg/dL	10,1	10,4	10,1	0,26
Valor de ferritina $\bar{x}$ ng/mL	669,5	660,0	666,0	0,29
TAPSE $\bar{x}$ mm	21,6	21,3	21,5	0,61
PSAP $\bar{x}$ mmHg	31,0	20,0	31,0	-

Diámetro del ventrículo derecho cm	3,6	3,0	3,6	0,46
Estancia en Cuidados Intensivos (n,%)	209 (28,9)	89 (38,5)	298 (31,2)	0,01
Requerimiento de ventilación mecánica (n,%)	145 (20,1)	68 (29,4)	213 (22,3)	<0,001
Trombosis venosa profunda (n,%)	37 (5,1)	22 (9,5)	59 (6,2)	<0,001
Accidente cerebrovascular (n,%)	2 (0,3)	3 (1,3)	5 (0,5)	0,06
Lesión renal aguda *	75 (10,4)	28 (12,1)	103 (10,8)	0,67
Muerte *	107 (14,8)	39 (16,9)	146 (15,3)	0,5

¥ Mediana

En cuanto al rendimiento diagnóstico del dímero D en la muestra del estudio, el área bajo la curva (AUC) fue de 0,703 (95% IC, 0,659-0,748) (Figura 1). La sensibilidad, la especificidad y los valores predictivos del dímero D según las diferentes categorías (dímero D menor y mayor de 500, 1000 y 3000 respectivamente) se presentan en la Tabla 2.

Figura 1: Análisis de la Curva ROC del rendimiento diagnóstico del dímero D

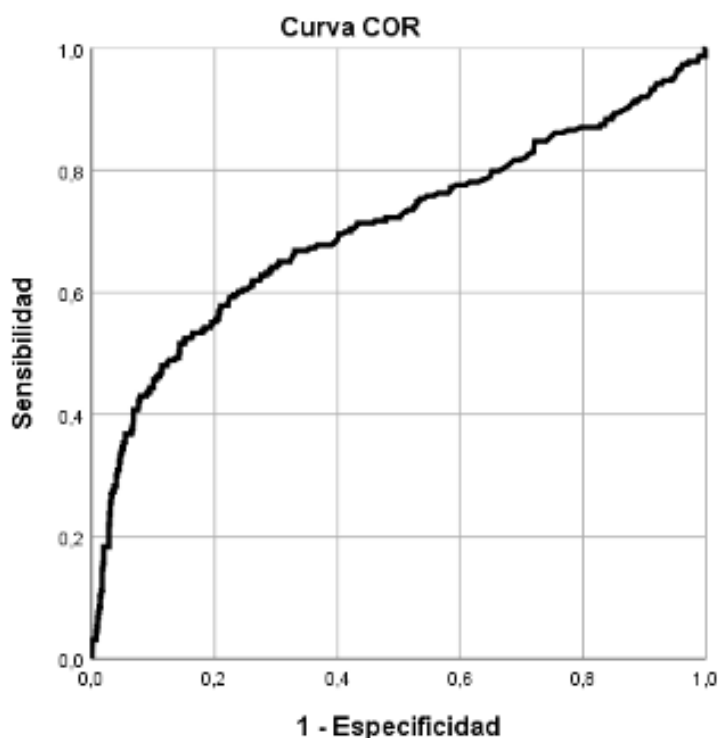


Tabla 5: *Desempeño del dímero D para el diagnóstico de trombo embolismo pulmonar por categorías*

	Mayor de 500	Mayor de 1000	Mayor de 3000
Sensibilidad	23,9 (21,2 - 26,8)	74,1 (77,9 - 77,2)	52,4 (43,2 - 58,4)
Especificidad	69 (56,2 - 79,4)	18,8 (14,1 - 24,6)	15,8 (13,3 - 18,7)
VPP	92,2 (88,1 - 95)	76,1 (72,8 - 79)	18,4 (15,7 - 21,4)
VPN	5,5 (4,1 - 7)	17,2 (12,9 - 22,6)	47,8 (41,5 - 54,3)
RVP	0,8 (0,7 -0,9)	0,9 (0,9 -0,9)	0,6 (0,6 -0,6)
RVN	1,1 (1,1 -1,1)	1,4 (1,1 -1,7)	3 (2,7 -3,4)

El rendimiento del dímero D estratificado por la edad tuvo con comportamiento similar, con un AUC de 0,729 (IC 95%, 0,639-0,818) para menores de 50 años (*Figura 2*) y un AUC de 0,704 (IC 95%,0,652, 0,755) para mayores de 50 años (*Figura 3*).

Figura 2: *Desempeño de dímero D en menores de 50 años*

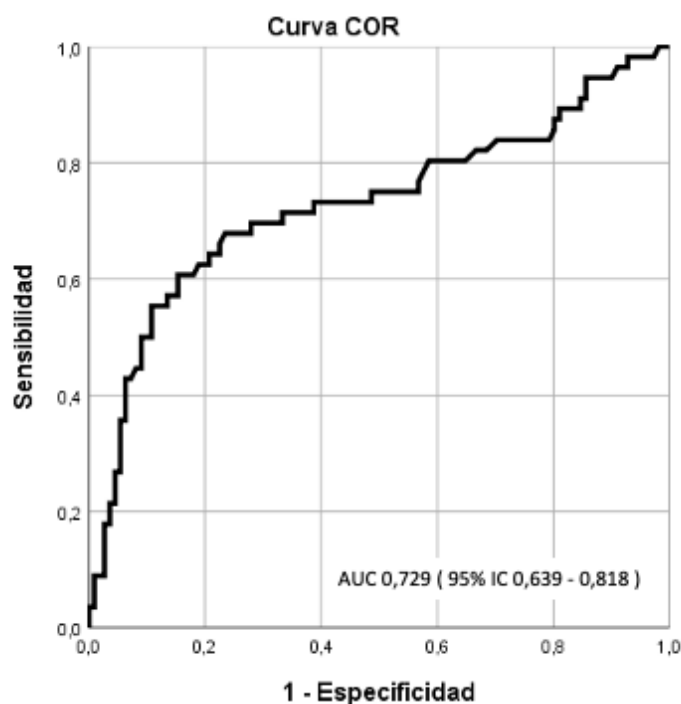
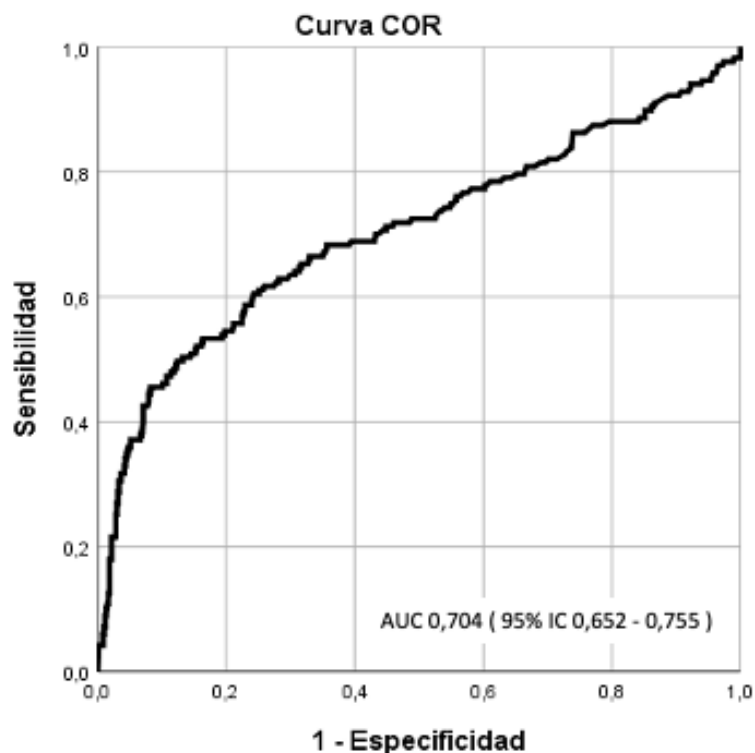


Figura 3: *Desempeño de dímero D en mayores de 50 años*



Finalmente, se evaluó la prevalencia de los principales factores pronóstico de infección por SARS COV2 representados en la Tabla 4. Independientemente de los valores de dímero D existe una diferencia significativa con respecto a los niveles de dímero D y la edad. Los pacientes con niveles de dímero D superiores a 1000 mg/dl tuvieron estadísticamente mayor mortalidad con respecto a los pacientes con niveles inferiores a 1000 mg/dl, además tuvieron mayor niveles de LDH. Se realiza, regresión logística incluyendo sexo, antecedente de enfermedad autoinmune, IMC, antecedente de tabaquismo, TAPSE, y lugar de estancia hospitalaria encontrado que el ser de sexo masculino fue la única variable que se asocia con una reducción de la probabilidad de TEP (OR 0.604 IC [0.436-0.837]p=0.002).

Tabla 6: *Características basales según categorías de dímero D*

	Menor de 500	Mayor de 500	p valor	Menor de 1000	Mayor de 1000	P valor	Menor de 3000	Mayor de 3000	p valor
Edad	56	63	<0,01	57	65	<0,001	62	66	<0,005
Hipertensión arterial	10	329	0,003	58	281	0,004	242	97	0.3
Tabaquismo	4	29	0,1	10	23	0,3	24	97	0.021
Diabetes mellitus	7	134	0,6	24	117	0,1	92	49	0.018
EPOC	4	84	0,5	12	76	0,04	63	25	0.7
LDH	284	350	0,1	317	355	0,005	344	359	0.03
Mortalidad	7	139	0,5	22	124	0,026	91	55	0.001

14. DISCUSIÓN

En este estudio observacional de tipo retrospectivo en el cual se incluyeron alrededor de 954 pacientes con infección severa por SARS Cov2, se observó un mal rendimiento del dímero D para el diagnóstico de trombo embolismo pulmonar con un AUC inferior a 0.75.

Previamente se han establecido diferentes puntos de corte para descartar el diagnóstico de TEP en la población general. (16-19). No obstante, al ser el SARS Cov2 una enfermedad emergente, dichos protocolos no fueron evaluados en este contexto. En nuestro estudio se evaluó el rendimiento del dímero D para tres puntos de corte diferentes; 500 mg/dl como límite estándar en la población general, 1000 mg/dl y 3000 mg/dl como límites estudiados en estudios previos en el contexto infección por SARS Cov2 (19,20). En nuestra población encontramos que el punto de corte de 500 mg/dl tiene un valor predictivo negativo muy bajo, con una razón de verosimilitud positiva no útil para el diagnóstico de TEP. En donde si bien el rendimiento diagnostico mejora al aumentar el punto de corte a 1000 mg/dl persiste con una tasa de falsos positivos muy alta, con una razón de verosimilitud no útil. Comportamiento que empeora tras aumentar el punto de corte a 3000 mg/dl, probablemente en

relación a la alta tasa de falsos positivos por el estado pro inflamatorio característico de la enfermedad sin tratarse de un evento embólico.

Es importante resaltar, en contraste con el comportamiento del dímero d en la población general. Existe un leve ascenso del AUC en pacientes menores de 50 años vs pacientes mayores de 50 años. Probablemente, debido mayor presencia de factores de confusión en esta población.

En cuanto a la incidencia de TEP en nuestra cohorte fue de un 24%, siendo una tasa mayor que la reportada en la literatura. Lo cual refuerza el rendimiento del dímero d no es bajo solo por una baja prevalencia de la enfermedad. En cuanto a la mortalidad, se reporta una tasa del 17% siendo mayor que lo reportado en la literatura, probablemente dada la mayor complejidad de población en donde se observa una incidencia significativamente mayor de factores de riesgo tales como hipertensión arterial, hipotiroidismo, diabetes mellitus, IMC > 25, y enfermedad renal crónica.

Finalmente, se observó una relación significativa entre el dímero D y mortalidad, siendo mayor con niveles superiores a 1000 mg/dl en probable relación al rol del dímero D como un reactante de fase aguda que se relaciona con enfermedad severa (21).

La principal limitación del estudio es su naturaleza como estudio de carácter retrospectivo, en un único centro. Adicionalmente, teniendo en cuenta que la solicitud del dímero D se realizó como una práctica rutinaria, el rendimiento del mismo se puede ver afectado, ya que la sospecha clínica desaparece como determinante de la probabilidad pretest. Al contrario de las escalas de validación previas donde el uso del dímero D se evalúa partiendo de una alta sospecha de enfermedad tromboembólica.

Así mismo, al incluir pacientes con infección severa se incluyeron de manera indistinta paciente en la unidad de cuidado intensivo y hospitalización, los cuales podrían tener un comportamiento diferente. Sin embargo, no existe una diferencia significativa con respecto a los valores de dímero D en paciente con y sin ventilación mecánica no invasiva sin evidenciar una correlación significativa en el modelo de regresión logística. Otro punto importante de mencionar es el estado de vacunación. En este estudio al 68% de la población no tenía un esquema de vacunación completo, por lo cual la aplicabilidad de este estudio puede estar limitada por la condición actual de la población en donde más del 70% de la población presenta un esquema de vacunación completo.

Uno de los beneficios más relevantes del estudio, es el análisis de variables ecocardiográficas, en donde ningún valor ecocardiografico reflejo de la función ventricular derecha (TAPSE, PSAP, Diámetro ventricular derecho) mostro un valor significativo para la predicción de trombo embolismo pulmonar. Lo cual no pone al ecocardiograma como una herramienta útil para el diagnóstico de TEP, a pesar de observarlo de manera frecuente en la práctica clínica. Adicionalmente, este es el primer estudio colombiano con un tamaño de muestra considerable contribuyendo a la estandarizar las vías de decisión clínica, balanceando eficiencia y la especificad para el desarrollo de guías de práctica clínica en este escenario.

15. CONCLUSIONES

El uso del dímero D como una herramienta única para el diagnóstico de TEP no presenta un adecuado rendimiento diagnóstico, incluso al aumentar el punto de corte previamente establecido en la

población general. Por lo cual no se puede usar esa herramienta para modificar la probabilidad pretest de un paciente con infección severa por SARS Cov2.

16. BIBLIOGRAFÍA

1. Eljilany I, Elzouki AN. D-Dimer, Fibrinogen, and IL-6 in COVID-19 Patients with Suspected Venous Thromboembolism: A Narrative Review. Vasc Health Risk Manag. noviembre de 2020;Volume 16:455-62.
2. World Health Organization. Weekly epidemiological update on COVID-19 - 21. 2021.
3. Azevedo RB, Botelho BG, Hollanda JVG de, Ferreira LVL, Junqueira de Andrade LZ, Oei SSML, et al. Covid-19 and the cardiovascular system: a comprehensive review. J Hum Hypertens. enero de 2021;35(1):4-11.
4. Rostami M, Mansouritorghabeh H. D-dimer level in COVID-19 infection: a systematic review. Expert Rev Hematol. 1 de noviembre de 2020;13(11):1265-75.
5. Gong X, Yuan B, Yuan Y. Incidence and prognostic value of pulmonary embolism in COVID-19: A systematic review and meta-analysis. Lazzeri C, editor. PLOS ONE. 14 de marzo de 2022;17(3):e0263580.
6. Kollias A, Kyriakoulis KG, Lagou S, Kontopantelis E, Stergiou GS, Syrigos K. Venous thromboembolism in COVID-19: A systematic review and meta-analysis. Vasc Med. agosto de 2021;26(4):415-25.

7. Liao SC, Shao SC, Chen YT, Chen YC, Hung MJ. Incidence and mortality of pulmonary embolism in COVID-19: a systematic review and meta-analysis. Crit Care. diciembre de 2020;24(1):464.
8. Geersing GJ, Takada T, Klok FA, Büller HR, Courtney DM, Freund Y, et al. Ruling out pulmonary embolism across different healthcare settings: A systematic review and individual patient data meta-analysis. Basu S, editor. PLOS Med. 25 de enero de 2022;19(1):e1003905.
9. Kahn SR. Pulmonary Embolism. N Engl J Med. 2022;13.
10. Sánchez-Pardo S, Rodríguez-Peralta LC. Pertinencia de la solicitud del dímero D en pacientes de un servicio de urgencias. MedUNAB. 5 de enero de 2022;24(3):340-6.
11. Iba T, Levy JH, Levi M, Connors JM, Thachil J. Coagulopathy of Coronavirus Disease 2019. Crit Care Med. septiembre de 2020;48(9):1358-64.
12. Liu Y, Cai J, Wang C, Jin J, Qu L. A systematic review and meta-analysis of incidence, prognosis, and laboratory indicators of venous thromboembolism in hospitalized patients with coronavirus disease 2019. J Vasc Surg Venous Lymphat Disord. septiembre de 2021;9(5):1099-1111.e6.
13. Suh YJ, Hong H, Ohana M, Bompard F, Revel MP, Valle C, et al. Pulmonary Embolism and Deep Vein Thrombosis in COVID-19: A Systematic Review and Meta-Analysis. Radiology. febrero de 2021;298(2):E70-80.
14. Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X, Zhang J, et al. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus–Infected Pneumonia in Wuhan, China. JAMA. 17 de marzo de 2020;323(11):1061.

15. Van der Hulle T, Cheung WY, Kooij S, Beenen LFM, van Bommel T, van Es J, et al. Simplified diagnostic management of suspected pulmonary embolism (the YEARS study): a prospective, multicentre, cohort study. *The Lancet*. julio de 2017;390(10091):289-97.
16. Buderer, N. M. F. Statistical methodology: I. Incorporating the prevalence of disease into the sample size calculation for sensitivity and specificity. *Academic Emergency Medicine*, 3(9), 895-900 (1996).
17. Roy PM, Friou E, Germeau B, Douillet D, Kline JA, Righini M, et al. Derivation and Validation of a 4-Level Clinical Pretest Probability Score for Suspected Pulmonary Embolism to Safely Decrease Imaging Testing. *JAMA Cardiol*. 1 de junio de 2021;6(6):669.
18. Righini M, Van Es J, Den Exter PL, Roy PM, Verschuren F, Ghuyssen A, et al. Age-Adjusted D-Dimer Cutoff Levels to Rule Out Pulmonary Embolism: The ADJUST-PE Study. *JAMA*. 19 de marzo de 2014;311(11):1117.
19. Revel MP, Becker N, Porcher R, Jilet L, Fournier L, Rance B, et al. What level of D-dimers can safely exclude pulmonary embolism in COVID-19 patients presenting to the emergency department? *Eur Radiol*. abril de 2022;32(4):2704-12.
20. Geersing GJ, Takada T, Klok FA, Büller HR, Courtney DM, Freund Y, et al. Ruling out pulmonary embolism across different healthcare settings: A systematic review and individual patient data meta-analysis. Basu S, editor. *PLOS Med*. 25 de enero de 2022;19(1):e1003905.
21. 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.