



## **TABLA DE CONTENIDO**

|   |    |
|---|----|
| <b>Agradecimientos</b>  | iv |
| <b>RESUMEN</b>  | v  |
| <b>ABSTRACT</b>   | vi |
| <b>Introducción</b>   | 1  |
| <b>Capítulo 1: Planteamiento del problema</b>                             | 3  |
| <b>1.1 Objetivos</b>  | 4  |
| <b>A) Objetivo general</b>  | 4  |
| <b>Objetivos Específicos</b>  | 5  |
| <b>1.2 Preguntas de investigación</b>                                     | 5  |
| <b>1.3 Justificación</b>  | 6  |
| <b>1.4 Limitaciones</b>   | 7  |
| <b>Capítulo 2: Marco Teórico</b>  | 9  |
| <b>2.1 Antecedentes</b>   | 9  |
| <b>A) Manifestaciones Clínicas</b>  | 10 |
| <b>B) Alteración de la coagulación por COVID-19</b>                       | 12 |
| <b>2.2 Marco Conceptual</b>   | 16 |
| <b>A) Fisiología de la coagulación</b>                                    | 16 |
| <b>a) Hemostasia</b>  | 16 |
| <b>Vasos sanguíneos</b>   | 16 |
| <b>Plaquetas</b>  | 17 |
| <b>b) Hemostasia primaria</b>   | 17 |
| <b>c) Hemostasia secundaria</b>   | 19 |
| <b>d) Fibrinólisis y anticoagulación</b>                                  | 20 |
| <b>B) Pruebas de primera línea en caso de coagulopatía</b>                | 21 |
| <b>C) Trombosis</b>   | 22 |
| <b>2.3 Contextualización</b>  | 24 |
| <b>Capítulo 3: Diseño Metodológico</b>                                    | 27 |
| <b>3.1 Tipo de estudio</b>  | 27 |
| <b>3.2 Variables y su operacionalización</b>                              | 28 |
| <b>3.3 Métodos y Técnicas de Investigación/instrumento de recolección</b> | 30 |
| <b>3.4 Selección y Muestra</b>  | 31 |
| <b>A) Criterios de inclusión</b>  | 32 |
| <b>B) Criterios de exclusión</b>  | 32 |

|   |      |
|---|------|
| <b>3.5 Procedimientos para el Procesamiento y Análisis de Datos</b> | 32   |
| <b>3.6 Consideraciones éticas</b>                                   | 33   |
| <b>Capítulo 4: Resultados</b>                                       | 34   |
| <b>Capítulo 5: Discusión</b>  | 45   |
| <b>Conclusión</b>   | 51   |
| <b>Capítulo 6: Recomendaciones</b>                                  | 53   |
| <b>Páginas finales</b>  | liv  |
| <b>Referencias</b>  | liv  |
| <b>Anexo</b>  | lx   |
| Anexo 1: Ubicación de Hospital General Plaza de la Salud            | lx   |
| Anexo 2: Cronograma   | lx   |
| Anexo 3: Presupuesto  | lxi  |
| Anexo 4: Cuestionario   | lxi  |
| Anexo 5: Aplicación del CEI   | lxix |

## **Agradecimientos**

Quisiera iniciar agradeciéndole a Dios por haberme permitido llegar hasta aquí y vivir estas experiencias durante el transcurso de la carrera. A mis padres, modelos de esfuerzo, que fueron inspiración para mí y que me brindaron la oportunidad de llegar a este punto.

Agradezco a mi tío por inspirarme a estudiar esta carrera tan sacrificada y por ser el modelo de profesional de la salud que aspiro a ser. A mis hermanos por todo el apoyo, consuelo y risas que me han proporcionado. A mi familia que fue de soporte y de motivación para continuar.

Por último, pero no de menor importancia, quiero agradecer a mis asesoras por ayudarme a cruzar este laberinto y a la Universidad Iberoamericana por brindarme las herramientas necesarias para poder cumplir con mi sueño.

**Francisco Daniel Álvarez Fernández**

Tengo el privilegio de decir gracias por llegar hasta aquí, sin que me faltara un día el apoyo de mis padres, Claudia Santos y Jorge Reyes. En todo este largo proceso, mi familia fue mi ancla para seguir adelante, mas la ganas de hacerlos sentir orgullosos. Agradezco a mis hermanas, Rosalía Reyes y Claudia Reyes por siempre brindar apoyo incondicional el mis altas y bajas. también a mis abuelos, tíos por siempre creer en mí y visualizar conmigo este momento.

Le doy las gracias a mis amigos que me acompañaron durante estos 5 años de carrera llenos de risas y llantos, personas que puedo depositar mi confianza y que siempre creyeron en mí. Por último, quiero agradecer a la Universidad Iberoamericana por crear el camino hacia mi futuro, y ser parte de mi éxito como profesional.

**Lia Patricia Reyes Santos**

## RESUMEN

**Introducción:** El SARS-CoV-2 causa daño endotelial al unirse al receptor de la enzima convertidora de angiotensina 2, lo que produce una respuesta proinflamatoria liberando diversas citoquinas que activan el sistema de coagulación. Consecuencias como el embolismo pulmonar y coagulación intravascular diseminada se han evidenciado en pacientes infectados. Empero, la data concerniente a pacientes ambulatorios positivos al COVID-19 es escasa. **Objetivo:** Evaluar el riesgo tromboembólico de pacientes ambulatorios positivos a COVID-19 que acuden al Hospital General Plaza de la Salud durante el periodo junio 2020-diciembre 2020. **Métodos:** Se incluyó 100 pacientes positivos a COVID-19 por prueba PCR y antígenos >18 años. Utilizamos medidas de dispersión y tendencia central para describir todas variables cuantitativas continuas. Las variables cualitativas nominales se analizaron por conteo y porcentaje. La correlación de Pearson se utilizó para describir las relaciones entre las variables hematológicas, edad y cantidad de comorbilidades, utilizando un nivel de confianza de 95% con una  $P < 0.05$ . **Resultados:** Evaluamos 100 pacientes manejados ambulatoriamente y obtuvimos que 94 de estos tienen valores hematológicos alterados. El 72% tiene el dímero-D elevado, 70% tiene el fibrinógeno elevado, 64% tiene la ferritina elevada y el 61% tiene el tiempo de protrombina elevado. El 67% de los pacientes fueron posteriormente ingresados. **Discusión:** La correlación de Pearson demuestra relación positiva entre los valores hematológicos, edad y comorbilidades. Se observó que la mayoría de nuestros pacientes ambulatorios presentan alteración en valores hematológicos y/o marcadores inflamatorios. **Palabras Claves:** Evento tromboembólico, fibrinógeno, COVID-19, ambulatorio, dímero-D.

## ABSTRACT

**Introduction:** Evidence supports the high mortality rate in patients with COVID-19 induced coagulation dysfunction that could eventually turn into a pulmonary embolism and Disseminated Intravascular Coagulation (DIC). As of today, little to no data has been collected concerning ambulatory COVID-19 patients, only information regarding hospitalized patients is currently available. **Methods:** We included 100 patients who were positive to COVID-19 PCR and antigen test >18 years old. All of the variables will be organized in a frequency distribution table. All the continuous quantitative variables were analyzed by means of measures of central tendency dispersion. The nominal qualitative variables were described with counts as well as percentages. We used Pearson's correlation to describe associations between hematologic variables, age and comorbidities, for a confidence level of 95% and a  $P < 0.05$ . **Results:** We evaluated 100 ambulatory patients and 94 of them had at least 1 of the hematologic variables altered. 72% had d-dimer elevated, 70% had fibrinogen elevated, 64% had ferritin elevated and 61% had prothrombin time elevated. 67% of the patients required to be admitted. **Discussion:** We used Pearson's correlation which shows a positive relation between our hematologic variables, age and comorbidities. We found that the majority of our patients presented an increased in hematologic values and inflammatory markers. **Key Words:** Thromboembolic event, fibrinogen, COVID-19, ambulatory, d-dimer.

## **Introducción**

El Síndrome Respiratorio Agudo Severo 2 (SARS-CoV 2) causante del coronavirus 2019 (COVID-19), es una cepa nueva que surgió a finales del 2019 en Wuhan, China. Actualmente ha llevado a múltiples inconvenientes de salud global por presentar un conglomerado de síntomas a nivel respiratorio con diferentes grados de gravedad <sup>1</sup>.

La patogenia del síndrome de distrés respiratorio agudo inducido por el SARS-CoV-2 comparte muchas características similares con las formas severas de neumonía adquirida en la comunidad como son: la sobreproducción de citoquinas proinflamatorias resulta en la formación de una tormenta de citoquinas que llevan a un fallo multiorgánico, aumento de la permeabilidad vascular y la muerte del paciente. De la misma manera, esta respuesta proinflamatoria lleva a la activación de las vías de coagulación y a la supresión de anticoagulantes fisiológicos como la antitrombina III y la proteína C. Esto crearía un estado de hipercoagulabilidad en los pacientes infectados aumentando el riesgo de desarrollar eventos tromboembólicos como micro trombosis y coagulación intravascular diseminada (CID) <sup>1</sup>.

En virtud de esto, los pacientes positivos a la entidad vírica en cuestión presentan disfunción en el sistema de coagulación. Este defecto en la hemostasia representa una de las causas más importantes de muerte en estos pacientes. Estudios han reportado que alrededor de un 71% de los pacientes que han muerto cumplen con los criterios de coagulación intravascular diseminada impuesto por la Sociedad Internacional de Trombosis y Hemostasia (ISTH) <sup>2</sup>. Esto es por la extensa distribución del virus en los diferentes tejidos y una reacción inflamatoria que daña el endotelio de la microvasculatura, produciendo así la activación del sistema de coagulación.

Estudios epidemiológicos procedentes de China concluyeron que la mayoría de las muertes relacionadas con el COVID-19 eran pacientes de 60 años en adelante, con comorbilidades como hipertensión arterial, diabetes mellitus, enfermedad coronaria <sup>3</sup>. Estas comorbilidades pudieran aumentar el riesgo de los pacientes a desarrollar episodios trombóticos. Otros estudios reportan que pacientes con edad avanzada pueden desarrollar estos episodios sin tener factores de riesgo protrombóticos importantes <sup>4</sup>.

La evidencia ha demostrado que una de las características de la forma severa de COVID-19 es la coagulopatía. Así mismo se ha visto un aumento en las tasas de tromboembolismos venosos, dímero-D y fibrinógeno aumentado en conjunto con niveles bajos de anticoagulantes endógenos que llevan síntomas pulmonares correspondientes a oclusión en adición a síntomas relacionados a isquemia cerebral y de extremidades <sup>5</sup>.

Esto corrobora que existe un alto riesgo de desarrollar eventos tromboembólicos con la adquisición del COVID-19. Los datos nos dicen que estos riesgos se pueden ver en pacientes menores de 40 años y pacientes que no han tenido ningún antecedente de tromboembolismo. Lodigiani *et al* reportaron que los pacientes hospitalizados evaluados desarrollaron eventos tromboembólicos en el primer día de ingreso <sup>6,7</sup>. Esto quiere decir que puede existir signos de complicación en los pacientes positivos a COVID-19 antes de ser ingresados a un centro de atención. Partiendo de esta premisa, la presente investigación tiene el objetivo de evaluar el riesgo tromboembólico en pacientes ambulatorios positivos a COVID-19.

## Capítulo 1: Planteamiento del problema

El Síndrome Respiratorio Agudo Severo 2 (SARS-CoV-2) ha llevado a una crisis de salud global, con más de 2 millones de muertes confirmadas<sup>8</sup>. Algunas anormalidades confirmadas son: neumonía bilateral, inflamación sistémica, hipoxemia, daño endotelial, disfunción en la coagulación, síndrome de distrés respiratorio agudo, entre otros. La disfunción en la coagulación se ha descrito como algo común y asociado a un aumento de la severidad de la enfermedad <sup>6,9</sup>.

En un estudio consecutivo de 183 pacientes se observó que los parámetros de tiempo de protrombina (TP), tiempo de tromboplastina (TTP), dímero-D estaban más elevados en paciente no sobrevivientes que los sobrevivientes. También se pudo observar que el 71% de los no sobrevivientes llenaron criterios de CID durante la estancia intrahospitalaria en comparación con los sobrevivientes con un 0.6% <sup>9</sup>.

Un estudio cohorte retrospectivo realizado en Milán, Italia, en un hospital académico se extrajo data de laboratorio de 388 pacientes admitidos entre 13 de febrero del 2020 y el 10 de abril del 2020 <sup>9</sup>. En él se realizaron pruebas de imágenes para detectar tromboembolismo venoso en 44 pacientes donde 16 resultaron positivos y 10 fueron tromboembolismo pulmonar. Un dato llamativo es que 8 de los 16 pacientes positivos para evento tromboembólico fueron diagnosticados en las primeras 24 horas de admisión y 9 de los 16 no recibían ningún tipo de tratamiento anticoagulante <sup>6</sup>.

En la República Dominicana los casos de COVID-19 han estado en constante aumento y esto representa un grave problema para la población <sup>10</sup>. Aunque existen guías para el manejo intrahospitalario y extrahospitalario, estas no brindan información epidemiológica actualizada, aparte de esto los estudios para evaluar tratamientos eficaces y factores de riesgo como son los eventos tromboembólicos son limitados <sup>11</sup>. Esto es importante ya que se ha demostrado que los

eventos tromboembólicos son parte de las diversas complicaciones del virus e incluso la causa de muerte.

Pese a que existen numerosos estudios a nivel internacional que demuestran la alteración de los factores de la coagulación y un riesgo tromboembólico en pacientes intrahospitalarios así como también los beneficios de la terapia profiláctica con anticoagulantes en pacientes en sala y pacientes de cuidados intensivos, como la heparina y la heparina de bajo peso molecular, todavía se desconoce la amenaza tromboembólica de los pacientes de manejo ambulatorio en la República Dominicana.

Esto tiene un impacto negativo en el sistema de salud de la República Dominicana, porque se puede estar subestimando una población en riesgo, y excluyéndose de la atención en salud que se requiere para evitar el desarrollo de las complicaciones de SARS-CoV2.

Una posible causa de este problema es la cantidad en el aumento de pacientes infectados con SARS-CoV-2 que impide la realización rápida de estudios que verifiquen la posibilidad de una eventualidad tromboembólica en los pacientes ambulatorios. Un estudio que investigue el riesgo tromboembólico de los pacientes ambulatorios positivos a COVID-19 en la República Dominicana podría impactar positivamente al futuro manejo de los pacientes infectados.

## **1.1 Objetivos**

### **A) Objetivo general**

Evaluar el riesgo tromboembólico de pacientes ambulatorios positivos a COVID-19 que acudieron al Hospital General Plaza de la Salud durante el periodo junio 2020-diciembre 2020.

## **Objetivos Específicos**

1. Identificar el porcentaje de pacientes ambulatorios positivos a COVID 19 con valores hematológicos alterados.
2. Identificar las comorbilidades/factores de riesgo que presentan los pacientes ambulatorios positivos a COVID 19.
3. Identificar el porcentaje de pacientes ambulatorios positivos a COVID-19 bajo anticoagulación previa con valores hematológicos alterados.
4. Determinar la relación entre la edad y los valores hematológicos en pacientes ambulatorios positivos a COVID-19.
5. Determinar el porcentaje de pacientes ambulatorios positivos a COVID-19 fueron hospitalizados post-diagnóstico.

## **1.2 Preguntas de investigación**

1. ¿Qué porcentaje de pacientes ambulatorios positivos a COVID 19 tiene valores hematológicos alterados que indican un riesgo trombótico?
2. ¿Cuáles son las comorbilidades que presentan los pacientes positivos a COVID 19?
3. ¿Cuál es el porcentaje de pacientes ambulatorios positivos al COVID-19 bajo anticoagulación previa con valores hematológicos alterados?
4. ¿Cuál es la relación entre la edad y los valores hematológicos en pacientes ambulatorios positivos al COVID-19?
5. ¿Cuál es el porcentaje de pacientes ambulatorios positivos al COVID-19 que fueron hospitalizados post-diagnóstico?

### **1.3 Justificación**

Actualmente la pandemia por COVID-19, causada por el virus SARS-CoV-2 está afectando directamente a la población de República Dominicana (RD). En nuestro país tenemos una tasa de mortalidad menor al 3%, un número no muy elevado gracias a las medidas tomadas por el gobierno, a pesar de esto, es un porcentaje que no se debe subestimar <sup>10</sup>. Existen numerosos estudios que corroboran el riesgo tromboembólico que tienen los pacientes positivos a COVID 19 y que influyen de manera significativa en la tasa de mortalidad a nivel mundial.

A diferencia de otros países y potencias alrededor del mundo, República Dominicana es un país en vía de desarrollo que todavía está inmaduro con respecto a la investigación, por tanto no se han realizado suficientes investigaciones que puedan aportar datos importantes para el manejo de la salud pública <sup>12</sup>. Agregando a esto, aunque tal vez la crisis de salud que ha generado COVID 19 impulse de forma exponencial el desarrollo de investigaciones en las ciencias de la salud, hoy en día no se han realizado estudios que identifiquen el riesgo tromboembólico en pacientes positivos a COVID-19. Por esta razón, la presente investigación puede beneficiar al sistema de salud dominicano y directamente a los pacientes de diferentes maneras.

Primero, la realización de un estudio que determine el riesgo tromboembólico de pacientes ambulatorios apoya a la disminución de la mortalidad en pacientes positivos a COVID-19. Segundo, al determinar un factor de riesgo trombótico en la población ambulatoria afectada por el virus se pueden crear estrategias de manejo profiláctico de estos pacientes evitando así las complicaciones de SARS-Cov-2 e incluso la muerte. Finalmente, este estudio aportaría a los datos de nuestro país creando una guía para las siguientes investigaciones y al mismo tiempo proporcionando evidencia científica que mejoren el manejo de la presente pandemia y futuras.

## **1.4 Limitaciones**

Las presentes limitaciones ceñirán la investigación:

### **1. La escasez de estudios concernientes al COVID-19 a nivel nacional**

Es evidente la escasez de estudios epidemiológicos que existe en la República Dominicana. Esto limitará la presente investigación por la escasez de información epidemiológica acerca del virus y su comportamiento en pacientes locales. Dado esto, es de esperarse que la mayoría de información recolectada vía artículos y estudios sea de origen extranjero.

### **2. La exposición al COVID-19**

La enfermedad en cuestión es conocida por su capacidad contagiosa lo que la ha llevado a nivel pandémico. En vista de esto, el personal que lleva a cabo esta investigación queda expuesto a la enfermedad, aumentando así el riesgo de infección. Esto puede dificultar el proceso de recolección de datos, pero a raíz de esto vamos a asegurar nuestro bienestar cumpliendo con los protocolos establecidos por salud pública como el uso de mascarilla todo el tiempo, nuestra bata y desinfectante.

### **3. La disponibilidad de los investigadores**

El horario de para poder recolectar los datos en el hospital seleccionado era de 8am a 4 pm, el cual era limitado para los investigadores. Al ser estudiantes de medicina deben cumplir un horario de rotaciones hospitalarias lo que disminuye el tiempo disponible para recolectar los datos.

### **4. Impacto post-Covid-19 en el sistema de salud dominicano**

Sin duda alguna, la pandemia producida por el SARS-CoV-2 ha sido un evento sin precedente alguno que dejó huellas evidentes en el sistema de salud dominicano. Debido a la crisis sanitaria y la falta de recursos en que dicho país se encontró, se utilizaron varias técnicas y equipos diferentes para evaluar las pruebas de laboratorio de los pacientes enfermos. Esto produjo una

disparidad entre las unidades utilizadas para medir las diversas pruebas, lo que dificulta su comparación.

## Capítulo 2: Marco Teórico

### 2.1 Antecedentes

A finales del 2019, hospitales de Wuhan, China, reportaron un número alarmante de casos de pacientes con neumonía de causa desconocida que tenían en común contacto con el Mercado Mayorista de Mariscos del Sur. Para enero del 2020 se pudo aislar el patógeno causante de la neumonía. A partir de enero del 2020, diferentes reportes de casos en China señalaron que la mayoría de los pacientes experimentaron fiebre (alrededor de 98%), tos seca (76%) y disnea (55%) como las manifestaciones clínicas más comunes <sup>13</sup>.

El 20 de enero, un estudio reportó 99 casos de neumonía por SARS-CoV-2 en el que señaló que los masculinos de mayor edad con comorbilidades, como hipertensión arterial y diabetes mellitus, son más susceptibles a ser infectados por esta cepa nueva del coronavirus <sup>14</sup>. Otros estudios reportaron manifestaciones gastrointestinales, como diarrea y náuseas, además de los signos y síntomas más comunes.

No obstante, se ha puesto en evidencia que el SARS-CoV-2 causa disfunciones a nivel del sistema de coagulación, a consecuencia del proceso inflamatorio que este desencadena que lleva a un desbalance procoagulante-anticoagulante. Subsecuentemente a esto, el riesgo de formación de trombos aumenta.

Este virus comparte algunas manifestaciones clínicas similares con otros virus como el SARS y el Síndrome Respiratorio del Oriente Medio (MERS) ya que pertenecen todos al mismo género, *Betacoronavirus*. Sin embargo, SARS-CoV-2 se transmite con mucha más facilidad, comparado con el SARS y el MERS que se han asociado a infecciones nosocomiales. El SARS-CoV-2 y el SARS-CoV comparten el mismo receptor en las células humanas, la enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE2), encontrada en células del tracto respiratorio (neumocito

tipo 2), riñón, tracto gastrointestinal, entre otros. Sin embargo, SARS-CoV-2 se une con más avidez pero con menos eficiencia que SARS-CoV <sup>15</sup>.

Si bien es cierto que las cifras de las muertes por COVID-19 relacionadas a eventos tromboembólicos son llamativas, no es nuevo comparado con las cepas que hicieron su aparición algunos años antes. La cepa SARS-CoV del 2003 también está asociada con complicaciones de carácter trombótico y hematológico. Diferentes estudios reportan acerca de la presencia de trombos de fibrina en la vasculatura pulmonar, evidencia de trombosis venosa profunda e infartos multiorgánicos de carácter isquémico <sup>16</sup>. Los resultados de laboratorio también tienen similitudes con los del actual COVID-19, reportando un tiempo de protrombina elevado, tiempo de tromboplastina igualmente elevado, el dímero-D elevada y trombocitopenia <sup>17</sup>. En el 2012 hizo su aparición el Síndrome Respiratorio del Medio Oriente (MERS-CoV por sus siglas en inglés). Al igual que el SARS-CoV y el SARS-CoV-2, el MERS-Cov tiene efectos en el sistema de coagulación. Estudios han reportado casos de coagulación intravascular diseminada y de trombocitopenia en pacientes infectados por el MERS-CoV. Por lo que la disfunción del sistema de coagulación, aunque el mecanismo injuriador es diferente para cada uno, es una característica compartida <sup>18</sup>.

### **A) Manifestaciones Clínicas**

En diciembre de 2019, la ciudad Wuhan en China recibió varios casos diferentes de neumonía de origen desconocido. No fue hasta enero del 2020 que se aisló el patógeno que hoy conocemos como COVID-19. Posteriormente, los casos de neumonía por este virus aumentaron de manera tal que en febrero del año actual se declaró una epidemia. Sin embargo, los pacientes afectados manifestaban una amplia gama de síntomas y signos diferentes durante el proceso vírico.

Huang *et al.* <sup>13</sup> reportó las manifestaciones clínicas de 41 pacientes positivos a SARS-CoV-2 en enero del 2020. La mayoría de los pacientes presentaron inicialmente fiebre (98%), tos seca (76%) y dificultad respiratoria (55%). Otros pacientes desarrollaron mialgias, tos productiva, síntomas gastrointestinales, cefalea, entre otras manifestaciones; 12 de estos pacientes progresaron a síndrome de distrés respiratorio agudo <sup>19</sup>. Luego, Chen *et al.* <sup>14</sup> reportó que los más susceptibles a la entidad vírica son los pacientes con sistema inmunológico deprimido, como los diabéticos e hipertensos. Otros estudios reportan manifestaciones dermatológicas, cardiovasculares (como pericarditis y miocarditis), náuseas, vómitos, entre otras.

No obstante, una de las causantes más comunes de muerte en pacientes COVID-19 es la disfunción en el sistema de coagulación. Esta infección asociada a estados de hipercoagulabilidad se ha asociado a infartos renales, accidentes cerebrovasculares, tromboembolismos pulmonares, enfermedad coronaria, infarto agudo al miocardio, entre otras.

Otro hallazgo en pacientes infectados con esta entidad vírica es un recuento plaquetario bajo, trombocitopenia. Esta disminución en el conteo de trombocitos puede ser causada por la misma coagulación intravascular diseminada. Por esta razón, este hallazgo se asocia a un riesgo de hasta 5 veces mayor para desarrollar manifestaciones de infección grave por el SARS-CoV-2 <sup>20</sup>. La trombocitopenia es un encuentro común en pacientes críticos y, usualmente, sugiere disfunción multiorgánica o una descompensación fisiológica a una complicación de etiología hematológica <sup>21</sup>. Esta disminución del conteo plaquetario es de origen multifactorial. El daño endotelial lleva al consumo de plaquetas y su posterior disminución en sangre. Por otro lado, los coronavirus han evidenciado la capacidad de invadir la médula ósea lo que afectaría la producción de los megacariocitos, precursores de los trombocitos. La coagulación intravascular diseminada,

complicación conocida de la enfermedad en cuestión, de igual manera lleva al consumo plaquetario y a una disminución de sus valores serológicos.

Alteración en el tiempo de protrombina y el aumento en los valores de dímero-D son hallazgos significativos asociados con mayor riesgo de severidad. Un dímero-D de  $> 1\mu\text{g/ml}$  se asocia con el aumento de la mortalidad intrahospitalaria en pacientes COVID-19 positivos. Mientras que el tiempo de protrombina (PT) aumentado se asocia a un aumento de riesgo de desarrollo de síndrome de distrés respiratorio agudo (SDRA) <sup>20</sup>.

Otros hallazgos importantes son aquellos referentes a la inflamación, como la proteína C reactiva y la ferritina. Las consecuencias sistémicas de esta enfermedad son resultado de una respuesta inflamatoria exagerada, por esta razón, ambos valores son marcadores importantes de la gravedad de la enfermedad. La ferritina elevada así como los valores de LDH se asocia al desarrollo de síndrome de distrés respiratorio agudo <sup>20</sup>. Los valores elevados de la proteína C reactiva de igual manera se asocia a un aumento en el riesgo de desarrollar SDRA. Esta inflamación puede llevar a eventos trombóticos que lesionen el miocardio y, debido a esto, se evidencie un incremento en la misma proteína C reactiva y troponina.

## **B) Alteración de la coagulación por COVID-19**

El SARS-CoV-2 representa un modelo de lo denominado inmuno-trombosis, en la que el virus incita una respuesta inflamatoria mientras activa el sistema de coagulación que lleva a eventos trombóticos y de coagulación intravascular diseminada encontrado en pacientes graves. El virus lleva a la liberación de diferentes citoquinas (como las interleucinas 1, 6, 8, 10), factor de necrosis tumoral alfa e interferón gamma. Esta respuesta inflamatoria activará pues al endotelio y a los monocitos. Ambos expresan el factor tisular que lleva a la activación de la cascada de

coagulación mediante la vía extrínseca. Esta secuencia de eventos lleva a la expresión exagerada de trombina <sup>20</sup>.

Además de esto, también se produce una disminución en los anticoagulantes naturales (como la antitrombina III, proteína C y S) por el consumo aumentado. También es alterada la fibrinólisis, en principio, ésta aumenta por la exagerada degradación de productos de degradación de fibrina y dímero-D. Luego, a consecuencia del aumento de la proteína PAI 1 (inhibidor de fibrinólisis), la misma disminuye. Esto conlleva a una producción exagerada de trombos y fibrina <sup>20</sup>. En adición a esto, el estado de hipoxia en el que se encuentra el paciente conlleva a la liberación de eritropoyetina de las células peritubulares del riñón. Esto aumenta la proliferación de glóbulos rojos, aumentando así la viscosidad de la sangre y el estado de hipercoagulabilidad del paciente.

Existe evidencia, además, de que la alteración endotelial producida por el SARS-CoV-2 aporte a los cambios en la microcirculación. El receptor al cual se adhiere el virus es el receptor de la enzima convertidora de angiotensina en células endoteliales. Aquí, la presencia del patógeno causa una respuesta inflamatoria que conlleva la apoptosis de células y efectos protrombóticos. En pacientes post-mortem se ha evidenciado la presencia de inclusiones virales en las células endoteliales. Esta endotelio patía explica los hallazgos de accidentes cerebrovasculares en algunos pacientes jóvenes y de infartos agudos al miocardio como consecuencia de cambios en la micro- y macro circulación <sup>22</sup>.

De manera que, inicialmente, la coagulopatía causada por esta infección viral se caracteriza por un aumento desproporcionado del dímero-D (producto de degradación de fibrina) a causa de la alteración en la fibrinólisis. Mientras que cambios en el tiempo de protrombina, tiempo de tromboplastina parcial y conteo de plaquetas son hallazgos poco comunes en las presentaciones

iniciales de coagulopatía de COVID19. Por lo que se sugiere la monitorización del dímero-D y fibrinógeno <sup>22</sup>.

Los primeros 99 pacientes hospitalizados por COVID19 en Wuhan, China, manifestaron diferentes alteraciones en el tiempo de protrombina, tromboplastina parcial y conteo de plaquetas. Sin embargo, la mayoría (36%) evidenció valores elevados de dímero-D y de marcadores de inflamación como la interleuquina 6 (IL-6), velocidad de sedimentación globular y la proteína C reactiva <sup>14,22</sup>. Wang et. al. reportó la evidencia del aumento del dímero-D, linfopenia y fallo renal en pacientes que fallecieron durante el proceso viral.

Un estudio realizado con 183 pacientes, de los cuales 84 se encontraban hospitalizados, 78 fueron egresados del hospital y 21 fallecieron a causa del virus en cuestión, evidenció alteraciones hematológicas en todos los no sobrevivientes. Los fallecidos fueron diagnosticados con coagulación intravascular diseminada (DIC) dentro de los primeros 12 días después de su admisión, la media fue 4 días <sup>22</sup>. En cambio, solo 1 paciente de los egresados presentó evidencia de esta patología en el transcurso de la enfermedad. Los fallecidos presentaron valores de dímero-D tan altos como 5.27 $\mu$ g/mL, siendo la media 2.12 $\mu$ g/mL mientras que los sobrevivientes obtuvieron una media de 0.66 $\mu$ g/mL (0.38-1.50) (Tang D., 2020). Los valores de fibrinógeno, de igual manera, se encontraban desproporcionadamente altos en los pacientes fallecidos con una media de 5.16g/L (3.74-5.69) mientras que en los pacientes que sobrevivieron el proceso viral, la media era 4.51g/L (3.66-5.17) siendo lo normal 2.0-4.0 <sup>23</sup>.

Esto conlleva a la necesidad de realizar pruebas de coagulación a pacientes admitidos al hospital con COVID-19, incluyendo dímero-D, tiempo de protrombina, tiempo de tromboplastina parcial, fibrinógeno y conteo de plaquetas. En especial el dímero-D y el fibrinógeno porque se ha evidenciado que las alteraciones en estos valores se observan tan temprano como de 7 a 11 días

después del inicio del cuadro clínico <sup>22</sup>. Estas pruebas son marcadores de la severidad de la enfermedad y podrían usarse como criterio para mantener a un paciente ingresado o no.

La orientación terapéutica ha girado en torno al tratamiento de la inflamación como tal y profilaxis antitrombótica en pacientes gravemente enfermos. Por ende, se prefiere la utilización de heparina de bajo peso molecular (LMWH por sus siglas en inglés) por su acción antitrombótica y antiinflamatoria. Estos fármacos actúan inhibiendo la migración de leucocitos, la quimiotaxis de neutrófilos, neutralizando el factor C5a, además de potenciar el efecto de la antitrombina III <sup>20</sup>.

Todo paciente ingresado a un centro de salud por sospecha o prueba confirmatoria de COVID-19 debe de someterse a terapia profiláctica tromboembolismo venoso, para lo cual se utiliza la heparina de bajo peso molecular. La aplicación de esta clase de medicamentos en pacientes con valores de dímero-D elevados se ha asociado con una disminución en la mortalidad de dichos individuos. Sin embargo, en pacientes COVID-19 en la unidad de cuidados intensivos (ICU), la incidencia de eventos tromboembólicos venosos es mucho mayor a la incidencia normal en los usuarios ubicados en dicha unidad, esto es así a pesar de la terapia profiláctica con heparina de bajo peso molecular <sup>22</sup>.

En cambio, la terapia con heparina y sus derivados para la coagulopatía inducida por sepsis producida por el virus no ha mostrado ser efectiva, por lo que se prefiere tratar la infección subyacente. Esta coagulopatía es responsable del fallo multiorgánico que presentan los pacientes con la enfermedad severa. La utilización de anticoagulantes pueden mitigar la trombosis microvascular y posiblemente el posterior fallo multiorgánico, pero evidencia que compruebe el aumento de la supervivencia de los pacientes con coagulopatía inducida no ha sido hallada.

## **2.2 Marco Conceptual**

### **A) Fisiología de la coagulación**

#### **a) Hemostasia**

La hemostasia cumple diferentes funciones y mecanismos de importancia para mantener la integridad del sistema circulatorio: 1) detiene sangrado y extravasación de líquido, donde hubo un daño al endotelio creando un tapón plaquetario, 2) cumple con mantener la sangre en estado fluido dentro mientras circula por los vasos sanguíneos y 3) mejora las condiciones del coágulo y elimina el mismo después de haber cumplido su función <sup>24</sup>. Para obtener una hemostasia normal debe haber un equilibrio entre factores de la coagulación plasmática, inhibidores y el sistema fibrinolítico, así como la implicación de vasos sanguíneos y las plaquetas.

#### **Vasos sanguíneos**

Los vasos sanguíneos constan de tres capas que son: la íntima, media y adventicia. En la íntima tenemos un endotelio vascular, tejido conectivo subendotelial donde esta se separa de la media mediante la capa elástica interna. Las células endoteliales cumplen el papel de promover el mantenimiento de la sangre en estado líquido y fluido, el suministro de nutrientes de las células subendoteliales y sirve como barrera para moléculas grandes, aunque su permeabilidad varía dependiendo de diferentes condiciones <sup>25</sup>.

El endotelio consiste en una capa de proteoglicanos que contiene heparán sulfato y otros glicosaminoglicanos involucrados en la permeabilidad vascular y en la activación de la antitrombina (inhibidor de la coagulación) <sup>24</sup>. Finalmente el endotelio es estimulado por la trombina liberada en el sitio de lesión vascular para liberar plasminógeno y por si mismo sintetiza proteína

S y factor de von Willebrand (fvW un importante elemento para adhesión plaquetaria, así como también la membrana contiene ADPasa un importante agonista plaquetario) <sup>25</sup>.

## **Plaquetas**

Las plaquetas son células fundamentales para la hemostasia derivados de megacariocitos. Es una célula sanguínea que no contiene núcleos, con un citoplasma con diferentes gránulos y presenta una membrana lipídica que mantiene su forma gracias a microtúbulos. Las plaquetas cumplen al menos 3 funciones en la hemostasia: 1) formar el tapón hemostático primario mediante la adhesión y agregación, 2) secretar moléculas activadoras y procoagulantes, 3) exponer una superficie procoagulante para diversas reacciones del sistema de coagulación <sup>25</sup>.

La membrana es la encargada de la interacción entre el vaso lesionado y el ambiente plasmático, consta de colesterol, fosfolípidos, glucolípidos y glucoproteínas como los GpI-GpIX <sup>24</sup>. Estas glucoproteínas han sido analizadas mediante microscopía electrónica y las relevantes son: 1) complejo GPIb-IX-V corresponde al receptor de unión de la plaqueta al subendotelio mediante el fvW, 2) la GP VI considerado el receptor más importante del colágeno, 3) el complejo GP IIb-IIIa descrito como el principal receptor en la agregación plaquetaria 4) GP IV (CD36) está involucrada en las propiedades de adhesión y agregación plaquetaria, entre otros <sup>25</sup>.

### **b) Hemostasia primaria**

La hemostasia primaria es un proceso liderado por la interacción estrecha de lesión al endotelio y las plaquetas para formar el tapón hemostático. Para la formación del tapón plaquetario se deben desencadenar una serie de mecanismos activados por el daño endotelial que se ordena en las siguientes fases: adhesión, activación y secreción; agregación <sup>24,25</sup>.

Ante una lesión del endotelio vascular, las estructuras subendoteliales como la membrana basal, colágeno y microfibrillas quedan expuestas. Las plaquetas se unen a este subendotelio y este proceso se llama adhesión plaquetaria. Dentro de las proteínas adhesivas del endotelio, la más importante es el colágeno, este se une a la plaqueta por el receptor GPIb/IX y el FvW. Las plaquetas al activarse cambian su conformación en esferas con pseudópodos, al mismo tiempo las plaquetas van secretando sustancias almacenadas para promover la agregación <sup>25</sup>.

La agregación plaquetaria ocurre por dos mecanismos independientes pero indispensables una para la otra. En la primera vía el principal metabolito es el ácido araquidónico. La enzima fosfolipasa 2 libera el ácido araquidónico donde la mitad del mismo es convertido a leucotrienos (importante quimiotáctico de leucocitos) por una lipooxigenasa y su otra mitad es convertido a tromboxano A2 (TXA2) causando vasoconstricción y una posterior agregación plaquetaria local <sup>26</sup>.

La segunda vía se mueve por diversos agonistas plaquetarios como la trombina, TXA2 y colágeno <sup>24</sup>. Estos agonistas se unen a receptores ligados a proteína G activando fosfolipasa C, esto aumenta el diacilglicerol e inositol para activar proteincinasa C y elevar calcio intracelular <sup>25</sup>. El calcio liberado forma complejos con la calmodulina para servir en la activación del sistema contráctil y liberación de ácido araquidónico y TXA2 <sup>25</sup>. Al inicio las plaquetas forman agregados con poca cohesión pero con la liberación de estas sustancias en sus diferentes vías forman agregados más firmes y duraderos. La membrana plaquetaria activada favorece a la generación de fibrina, al proveer fosfolípidos importantes para la creación de un coágulo definitivo como es la lipoproteína llamada factor plaquetario 3. También, está ligada a otros factores como el Va, VIIIa, IXa y Xa, gracias a los fosfolípidos, así como eleva y localiza la activación del factor II y X y protege al factor Xa de Antitrombina III (ATIII) <sup>25,26</sup>.

### c) Hemostasia secundaria

La hemostasia secundaria se ha descrito en diferentes fases y en diferentes vías. De forma común se describen dos vías que activan la cascada de coagulación: la vía de factor tisular y la vía de contacto. La vía del factor tisular, como su nombre lo indica, es mediada por el factor tisular y también es conocida como vía extrínseca debido a que necesita factores exteriores para activarse. La vía de contacto se conoce como vía intrínseca que no necesita el FT para activarse<sup>24</sup>.

El factor tisular (FT) juega un papel fundamental en la iniciación de la cascada de coagulación. El FT también conocido como factor III es expresado en la membrana celular de diferentes células como monocitos y células endoteliales en procesos inflamatorios<sup>26</sup>.

Para dar inicio a la hemostasia secundaria primero que todo debe haber una injuria al endotelio vascular que provee al plasma una entrada de contacto con el FT que se expresa de forma normal en las membranas celulares para llevar a cabo la vía extrínseca. El factor VII es una proteína con dependiente de vitamina k y con la vida media más corta en comparación a todos los factores procoagulantes<sup>25</sup>. El factor VII se une estrechamente al FT en presencia de iones de calcio para activarse y formar el complejo FT:VIIa; potente activador de la cascada de la coagulación que consiguiente activar el factor X y el factor IX que llevan a la producción de trombina<sup>25,26</sup>. El factor Xa debe unirse a su cofactor Va y IXa se une a VIIIa<sup>26</sup>.

El factor Xa al activarse juega un rol importante porque produce una pequeña cantidad de trombina al unirse con el factor Va, lo cual es vital para la activación plaquetaria y del factor VIII, lo cual es vital para la generación de trombina<sup>25</sup>.

La trombina que se genera tiene varios efectos a lo largo de la coagulación. Se conoce como un potente activador plaquetario que va a ayudar a la formación de un tapón hemostático

estable en una hemostasia fisiológica y un trombo en una hemostasis patológica <sup>26</sup>. La trombina también se encarga de procesar el fibrinógeno a fibrina para completar el coágulo de fibrina.

La vía de contacto o vía intrínseca parece tener una participación importante en la coagulación in vitro pero no juega un rol esencial en la coagulación in vivo <sup>26</sup>. La vía intrínseca comienza activando el factor XII junto al cininógeno de alto peso molecular y precalicreína al entrar en contacto con algún tipo de superficie artificial. Esto genera diferentes cambios conformacionales que llevan al factor XIIa a activar XI, XIa activa por consiguiente al factor IX que permite la formación del complejo IXa:VIIIa que activa al X para formar trombina y el coágulo deseado <sup>25,26</sup>.

#### **d) Fibrinolisis y anticoagulación**

En situaciones normales los mecanismos inhibitorios previenen la respuesta exagerada de la coagulación. Uno de los primeros es el inhibidor de la vía del factor tisular, inhibiendo el complejo FT:VIIa evitando la iniciación de la cascada coagulativa <sup>25</sup>. También se encuentra la antitrombina, que inhibe a los factores IX, X, XI, XII y trombina, así como la proteína C (con su cofactor proteína S) inhiben a cofactores VIII y V; mecanismos que tienen la capacidad de bloquear la cascada de coagulación una vez iniciada <sup>24,25</sup>.

Cuando el coágulo ya está formado, la plasmina es la encargada de removerlo mediante fibrinolisis. La trombina más la oclusión vascular interactúan para inducir la formación del activador de tisular de plasmina (t-PA), principal activador de plasminógeno y el segundo de mayor importancia en humanos se denomina tipo urocinasa (u-PA) <sup>25</sup>. En el momento en que los mecanismos activadores superan los inhibidores de activación de plasminógeno se cortan residuos de lisina y arginina de un extremo terminal de la fibrina creando productos de degradación de fibrina como el dímero-D <sup>24</sup>.

El fibrinógeno es una proteína de gran tamaño que se encuentra de forma abundante en la endocitosis de fibrinógeno plasmático mediado por diferentes glucoproteínas, también puede encontrarse en plaquetas. Se encuentra circulando en cantidades de 2 a 4 mg/dl <sup>24</sup>. La fibrina juega un papel importante en la hemostasia como una forma de degradación primaria de la cascada de la coagulación y formada a partir del fibrinógeno mediante la disociación de la trombina, siendo el último sustrato de la fibrinólisis <sup>24,25,26</sup>.

Cuando se escinde la fibrina como producto de degradación podemos decir que llegamos al efecto final del sistema fibrinolítico, realizado por la plasmina resultando en la resolución del coágulo.

## **B) Pruebas de primera línea en caso de coagulopatía**

Las pruebas de coagulación se ordenan por diferentes motivos, donde nos llevan a un diagnóstico específico o detectar un riesgo determinado en el paciente. Entre ellas tenemos:

- 1. Tiempo de protrombina (TP):** La prueba de TP nos sirve para evaluar el tiempo de coagulación del plasma en presencia del factor tisular, también conocido como tromboplastina, indicando la integridad de la vía extrínseca de la coagulación. Sus valores normales se encuentran entre 10 a 14 segundos <sup>27</sup>.
- 2. Tiempo de tromboplastina parcial (TTP):** esta prueba mide el tiempo de coagulación del plasma luego de la activación de los factores de contacto pero sin la necesidad de existencia de factor tisular añadida y, por tanto, también indica la eficiencia global de la vía intrínseca <sup>25,27</sup>. Sus valores normales oscilan entre 26 a 40 segundos <sup>27</sup>.
- 3. Tiempo de trombina:** trombina que se agrega al plasma y se observa el tiempo de coagulación. Se ve afectado por el fibrinógeno y los productos de degradación entre otras. Valores normales entre 15 a 19 segundos <sup>25</sup>.

4. **Conteo plaquetario:** descrito anteriormente. valores normales 150 a 450,000/mL <sup>25</sup>.
5. **Fibrinógeno:** descrito anteriormente. 200 y 400 mg/dl <sup>25</sup>.
6. **Dímero-D:** producto de la degradación de la fibrina. Valores normales < 500 ng/ml <sup>25</sup>.

### **C) Trombosis**

Por trombosis se entiende la formación de coágulos de sangre dentro de vasos sanguíneos, ya sea arterias o venas, que limitan el flujo natural de sangre, produciendo así secuelas en el paciente afectado. El flujo sanguíneo depende de un complejo balance homeostático entre las células sanguíneas (eritrocitos, leucocitos, trombocitos), proteínas plasmáticas (albúmina), factores de coagulación, los diversos factores de inflamación y citoquinas, al igual que el endotelio que cubre por dentro el vaso sanguíneo <sup>25,26</sup>. Al romper este complejo equilibrio, el riesgo de una trombosis o de una coagulopatía aumenta sustancialmente.

Ambas, trombosis arteriales y venosas conforman la causa más frecuente de muerte en países desarrollados. La mortalidad depende de la localización del trombo, siendo el infarto agudo al miocardio (IAM) y enfermedad vascular cerebral (EVC) las eventualidades con mayor índice de mortalidad en los Estados Unidos <sup>27</sup>.

La etiología de la trombosis es multifactorial. Históricamente existen 3 factores que más comúnmente se asocian a estas eventualidades: 1) daño al endotelio que cubre al vaso sanguíneo, 2) un estado de hipercoagulabilidad o 3) estasis sanguíneo arterial o venoso. Estos factores de riesgo se conocen como la “Tríada de Virchow”. El daño endotelial es causado por varios factores, que incluyen una disrupción en la continuidad del vaso por cirugía, catéter o trauma <sup>24</sup>. El estado de hipercoagulabilidad se debe a alteraciones del sistema hemostático y de coagulación, que

ocurren por factores inflamatorios, variación en la viscosidad de la sangre, aumento de las citoquinas y proteínas protrombóticas en la sangre o deficiencias de factores anticoagulantes<sup>25</sup>.

Concerniente a la patofisiología de esta enfermedad, la tríada de Virchow juega un papel importante en el desarrollo de la misma. Primero ocurre que el daño endotelial se instaura y lleva a un aumento en la producción de citoquinas proinflamatorias, la proliferación de moléculas de adhesión y aumento en la producción de plaquetas<sup>24,25</sup>. Las citoquinas inician una reacción proinflamatoria y promueven la interacción entre los leucocitos y las células del endotelio. Esta relación lleva a la producción de moléculas de adhesión que llevan a la formación de un coágulo. Por otro lado, el cuerpo tiene sus anticoagulantes endógenos, como la antitrombina III, proteína C & S, que previenen la trombosis a través de diversos mecanismos homeostáticos<sup>25</sup>. Cuando existe un desequilibrio en estas moléculas anteriormente mencionadas o deficiencias de estos anticoagulantes endógenos, el riesgo de una trombosis aumenta debido a un estado de hipercoagulabilidad.

Los signos y síntomas de esta enfermedad pueden variar dependiendo de la localización del trombo. Pacientes con trombosis venosa profunda (TVP) usualmente se presentan al centro de salud mostrando inflamación aislada, dolor y eritema en el miembro inferior afectado. Pacientes con embolismo pulmonar (EP) presentan taquipnea, dolor pleurítico, síncope y desaturación de oxígeno<sup>25</sup>. La trombosis arterial se presenta usualmente por un infarto agudo al miocardio (IAM) o una enfermedad vascular cerebral (EVC). Los pacientes con IAM presentan dolor de pecho opresivo que se irradia a la mandíbula o al lado izquierdo. Los que vienen con ECV presentan síntomas y signos dependiendo de cual arteria está comprometida pero puede presentarse como parálisis de cualquiera de los miembros superiores o inferiores, defectos en la sensibilidad, afasias<sup>25</sup>.

El tratamiento de trombosis venosa es diferente al mismo de la trombosis arterial. El tromboembolismo venoso se trata con el empleo de diversos anticoagulantes apuntando a factores procoagulantes, mientras que el tratamiento de la trombosis arterial consiste en antiplaquetarios. El tratamiento de EP y de TVP se basa en el empleo de heparina y sus derivados como la heparina de bajo peso molecular. La heparina de bajo peso molecular, según la Sociedad Americana de Hematología, recomienda su uso en pacientes admitidos al hospital por presentar algún evento tromboembólico<sup>25,26,27</sup>. El tratamiento endovascular es utilizado en algunos centros de salud. Algunos ejemplos de estos métodos son trombolisis por catéter, trombectomía por aspiración percutánea y dilatación venosa.

La trombosis puede dar cabida a complicaciones como el síndrome post-trombótico. Los factores de riesgo para desarrollar esta condición son TVP, obesidad, no adherencia a la medicación anticoagulante. Hipertensión pulmonar puede ser otra complicación a causa de tromboembolismo crónico en la vasculatura pulmonar. Las diversas complicaciones dependen de la localización de dicho trombo<sup>25</sup>.

### **2.3 Contextualización**

El sistema de salud de la República Dominicana emprende grandes cambios a partir del 2001, debido a la creación de las leyes que son las bases del Sistema Nacional de Salud (SNS). Entre estas leyes están: La ley 42-01, la llamada ley general de salud y la ley 87-01, ley que crea el Sistema Dominicano de Seguridad Social<sup>28</sup>. Este proceso legal le provee al estado el deber de garantizar la salud a toda la población y ordena a la realización de todo lo que sea necesario para que las funciones del Sistema Nacional de Salud sean responsablemente asumidas por las instituciones que la conforman<sup>28</sup>.

La población de República Dominicana, observando el censo del 2010, cuenta con una población de aproximadamente 9,625,207 de habitantes donde 51.1% son mujeres y el 49.9% son hombres <sup>28,29</sup>. Tenemos una esperanza de vida al nacer de 71 años en promedio, en comparación al año 1950 que se encontraba en 46 años. Esto es gracias a los avances en el saneamiento básico, la urbanización, nutrición, el acceso al servicio de salud, entre otras <sup>28,29</sup>. De todas formas, las comunidades que viven en pobreza siguen padeciendo enfermedades. También tenemos que la mortalidad materna tuvo más de 70 muertes por 100, 000 nacidos en el 2010, siendo las causas más comunes, infección, hemorragia, trastornos hipertensivos de embarazo y abortos <sup>28</sup>. Con relación a la mortalidad infantil no ha habido grandes cambios, las principales causas de muerte son: síndrome de dificultad respiratoria del recién nacido, sepsis bacteriana del recién nacido, hipoxia intrauterina y asfixia perinatal, neumonía congénita, prematuridad y síndrome de aspiración prenatal <sup>29</sup>.

En este estudio se va a establecer con los datos de los pacientes del Hospital General Plaza de la Salud (HGPS). Dentro de la filosofía organizacional del HGPS esta:

- **Visión:** HGPS para el 2026 se habrá convertido en un sistema de salud integral y de calidad con capacidad para responder a las necesidades del país.
- **Misión:** Nuestra misión es brindar atención médica integral de calidad a la población local y global, soportada por un equipo humano calificado y motivado en el marco de los valores institucionales.
- **Valores:** Sensibilidad, eficiencia, ética e Innovación.
- **Sensibilidad:** <sup>[L]</sup><sub>[SEP]</sub> Significa concebirme yo y a los demás desde una perspectiva humana, reconocer siempre la fortaleza y fragilidad de su naturaleza, ser empático y permitir que

las fortalezas de unos sean el complemento de las debilidades de otros, implica la búsqueda continua del bien común como la expresión más alta de solidaridad en la sociedad.

Dentro de los servicios que presta el HGPS están: medicina interna, cirugía general, ginecología obstetricia, gastroenterología y endoscopía, pediátrica, enseñanza e investigación, traumatología y ortopedia. También proporciona servicios especiales como: diagnósticos por Imágenes, anatomía Patológica, geriatría, medicina física y rehabilitación, odontología, laboratorio y banco de sangre, cardiología, onco hematología, oftalmología, patología mamaria, emergencias, atención primaria, enfermería, farmacia, alimentación y trabajo social<sup>30</sup>.

Presenta una estructura simple pero funcional que sujeta cambios a lo largo del tiempo dependiendo del desarrollo de la complejidad para así diversificar más los servicios ya prestados y se aumenten las actividades docentes e investigación<sup>30</sup>.

### **Capítulo 3: Diseño Metodológico**

Se ha demostrado que los pacientes infectados por COVID-19 tienen un alto riesgo de desarrollar eventos tromboembólicos, incluso presentando síntomas y alteraciones de laboratorio en los primeros días de ser hospitalizados <sup>6</sup>. En base a esto, esta investigación quiere determinar el riesgo tromboembólico de pacientes ambulatorios positivos a COVID-19 que acuden al Hospital General Plaza de la Salud en el periodo junio 2020-diciembre del 2020.

Tomando en cuenta esto, nuestro estudio es un proyecto de investigación siguiendo los lineamientos de la metodología científica concerniente a una problemática bien delimitada. Con la intención de proporcionar resultados pertinentes a la situación actual concerniente al Covid 19 y la coagulopatía que este conlleva. Dependiendo de los resultados del estudio puede alcanzar un carácter de evaluación, para ser utilizado para evaluar el impacto o eficiencia del manejo de los pacientes positivos a COVID-19 que tengan algún riesgo tromboembólico.

#### **3.1 Tipo de estudio**

Este estudio tiene un enfoque cuantitativo de tipo observacional de objetivo descriptivo transversal.

### 3.2 Variables y su operacionalización

| Variable                | Tipo y Subtipo        | Definición   | Indicador   |
|-------------------------|-----------------------|--|---|
| Sexo                    | Cualitativa Nominal   | Condición orgánica que distingue al macho de la hembra en los seres humanos.   | Masculino<br>Femenino   |
| Edad                    | Cuantitativa Continua | Tiempo que ha vivido una persona u otro ser vivo contando desde su nacimiento. | Número de años<br>> 18  |
| Índice de masa corporal | Cuantitativa continua | Relación entre peso y altura utilizado para clasificar el peso en adultos.     | <18= peso insuficiente<br>18.5-24.9= normal<br>25-29.9= sobrepeso<br>30-34.9= obesidad I<br>35-39.9= obesidad II<br>>40= obesidad mórbida |
| Dímero-D                | Cuantitativa continua | producto de la degradación de la fibrina.                                      | Valores normales<br><500 ng/ml  |
| Fibrinógeno             | Cuantitativa continua | Proteína de gran tamaño encontrada en la plasma                                | Valores normales de<br>200 a 400 mg/dl  |

|  |                                |  |   |
|--|--------------------------------|--|---|
| Tiempo de tromboplastina parcial (TTP) | Cuantitativa continua          | mide el tiempo de coagulación del plasma luego de la activación de los factores de contacto pero sin la necesidad de existencia de factor tisular añadida y, por tanto, también indica la eficiencia global de la vía intrínseca | valores normales oscilan entre 26 a 40 segundos |
| Tiempo de protrombina (TP)             | Cuantitativa continua          | La prueba de TP nos sirve para evaluar el tiempo de coagulación del plasma en presencia del factor tisular   | Valores normales entre 15 a 19 segundos.        |
| Ferritina                              | Cualitativa dicotómica         | Proteína utilizada para almacenar hierro dentro de los eritrocitos   | Alto<br>Normal                                  |
| Eventos tromboembólicos previos        | Cualitativa nominal dicotómica | Cualquier complicación que se origine de la creación de un trombo en arterias y venas a nivel periférico.  | Sí o no<br><br>En caso de sí, cuál?             |

|                  |                           |         |   |  |
|------------------|---------------------------|---------|---|--|
| Comorbilidades   | Cualitativa<br>dicotómica | nominal | Interacción entre dos o más enfermedades en la que se puede afectar la evolución de una         | Sí o no<br><br>En caso de sí, cuál?                  |
| Tromboprofilaxis | Cualitativa<br>dicotómica | nominal | Cualquier medida preventiva o medicación que reduzca la posibilidad de la formación de trombos. | Sí o no<br><br>En caso de sí, ¿cuál fármaco utiliza? |

### 3.3 Métodos y Técnicas de Investigación/instrumento de recolección

En este estudio transversal, la técnica de investigación fue por medio de observación indirecta de la información de data concierne al riesgo tromboembólico de los pacientes positivos al COVID-19 manejados ambulatoriamente que acuden al Hospital General Plaza de la Salud. La fuente primaria de observación fue a través de récords electrónicos. Se utilizó el método de observación indirecta debido a que los datos no fueron obtenidos directamente del paciente sino de su récord en dicho hospital.

La data para la investigación fue recolectada en varias visitas a dicho hospital en la cuales se hizo revisión de los récords de los pacientes ambulatorios diagnosticados con COVID-19 y se extrajeron los datos por medio de la plataforma Google Forms. Se utilizaron datos demográficos como (como sexo y edad), datos clínicos (como signos y síntomas que presentaba el paciente), medicamentosos (si el individuo utilizaba fármacos tromboprolifácticos o que afectarán su perfil

de coagulación) y datos de laboratorio (dímero-D, fibrinógeno, tiempo de tromboplastina parcial, tiempo de protrombina).

De igual manera, se evaluó la presencia o no de comorbilidades, como hipertensión arterial, diabetes mellitus, dislipidemia, disfunción renal crónica, tabaquismo, cáncer activo (neoplasia sólida o hematológica) o historia de cáncer, actualmente cursando anticancerígena (terapia hormonal, radioterapia, quimioterapia), enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) y asma.

Se determinó si existe o no historia de eventos tromboembólicos previos, como enfermedad coronaria, enfermedad vascular cerebral (EVC), aterosclerosis periférica o tromboembolismo venoso previo. También, la eventualidad de que el paciente se encuentre bajo un régimen con fármacos como: aspirina, suplementos de vitamina K, anticoagulantes orales o inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina.

### **3.4 Selección y Muestra**

La población estudiada son los pacientes confirmados para COVID-19 en prueba PCR o antígenos y ser manejados de manera ambulatoria. Los participantes de este estudio fueron seleccionados aleatoriamente de los récords electrónicos en el Hospital General Plaza de la Salud. El muestreo fue aleatorio simple, randomizado utilizando el programa estadístico Microsoft Excel versión 16.39. Se dividió los pacientes reportados en los récords de dicho hospital en grupos de 58 y seleccionando 1 participante aleatoriamente dentro de cada grupo para así formar muestra. Siendo nuestra población es de 2167 el tamaño muestral para el nivel de significancia estadística 95% y margen de error de 10% fue de 100 pacientes seleccionados de manera aleatoria que cumplan con los criterios de inclusión mencionados en el siguiente acápite.

### **A) Criterios de inclusión**

Pacientes positivos a COVID-19 manejados ambulatoriamente en el período junio 2020-diciembre 2020, en el Hospital General Plaza de la Salud. Participantes mayores de 18 años con prueba positiva a COVID-19, por prueba PCR y prueba de antígeno.

### **B) Criterios de exclusión**

Los pacientes fueron excluidos de poseer una discapacidad físico-motora, discapacidad sensorial, discapacidad cognitiva, patología psiquiátrica, VIH/SIDA, embarazo, usuarios de droga. Además, no participaron al poseer otra patología de carácter infeccioso concomitantemente. En adición, pacientes que participaron en otras investigaciones clínicas o que son incapaces de entender el consentimiento informado fueron excluidos. Sujetos COVID19 positivos, que fueron ingresados y que posteriormente fueron egresados para manejo ambulatorio o que fueron ingresados por cualquier motivo médico, no participaron en el estudio.

## **3.5 Procedimientos para el Procesamiento y Análisis de Datos**

Luego de tener los datos recolectados en Google Forms, se extrajo un Google Sheets donde se muestra toda la data. Describiremos las variables de la muestra en estudio utilizando diferentes métodos estadísticos. Todas las variables serán organizadas por categorías en una tabla de distribución de frecuencia. También se usarán medidas de dispersión y tendencia central para describir todas variables cuantitativas continuas. Las variables cualitativas nominales se analizarán por conteo y porcentaje. Para ver la relación de la edad con los valores hematológicos y cantidad de comorbilidades se utilizará correlación de Pearson, utilizando un nivel de confianza de 95% y  $P < 0.05$ . El programa utilizado de apoyo para la organización de nuestra base de datos,

segmentación y tabulación es el software *Microsoft Excel versión 16.39* y para el cruce de variables, realización de operaciones estadísticas se utilizó el programa estadístico *SPSS*.

### **3.6 Consideraciones éticas**

Este estudio se regió de acuerdo con el Comité de Ética de UNIBE (CEI2020-216) que se guía de los principios del informe de Belmont enfatizando el respeto a los participantes, beneficencia y justicia. Todos los datos personales de los pacientes y lo referente a su salud serán manejados de forma privada, y serán despersonalizadas. Los participantes fueron ubicados por una numeración que hizo referencia a su información personal, que se manejará y almacenará de forma segura. Fueron excluidos los grupos vulnerables (ej. embarazadas, personas discapacitadas, personas con trastorno mentales etc.) para salvaguardar el bienestar de los datos de los pacientes. El instrumento de recolección de los datos fue por método de extracción de base datos, por esta razón los pacientes no estuvieron expuestos a ningún tipo de intervención que pueda poner en riesgo su salud o exponer su cuerpo.

La data recolectada le pertenece a los investigadores que son los responsables de la publicación de los resultados. Sea positivo, negativo o inconcluso, los resultados fueron revisados por los investigadores y debe de apegarse al reglamento Vancouver. El estudio fue formalmente presentado a profesionales en el área de la salud, pertenecientes al cuerpo docente de la Universidad Iberoamericana.

## Capítulo 4: Resultados

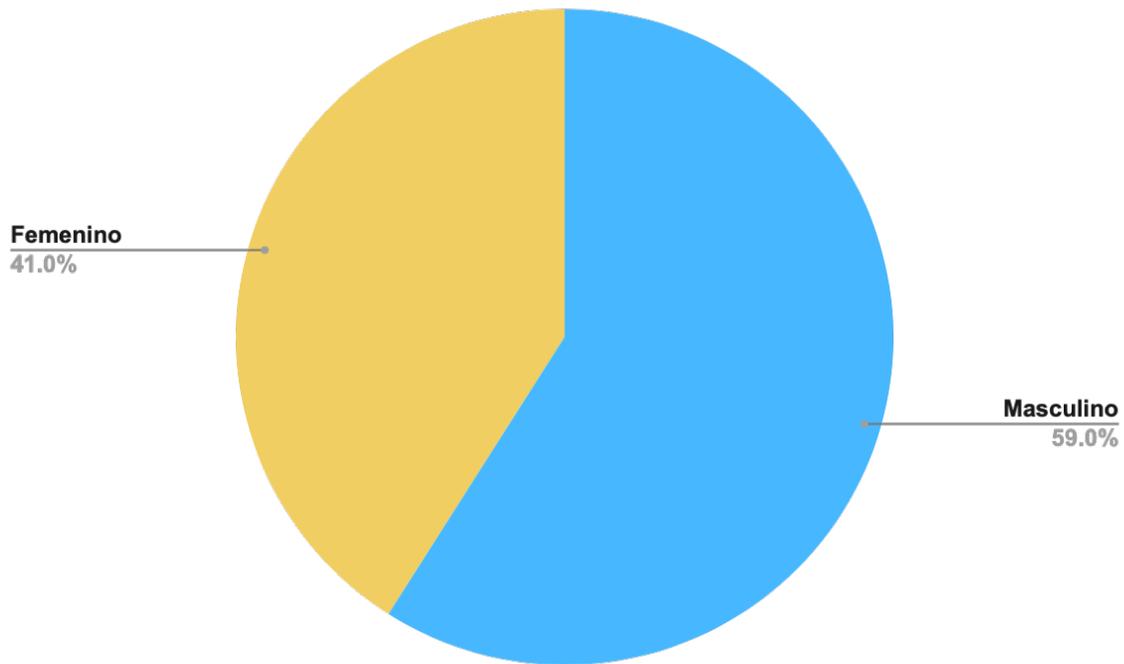


Gráfico 1. Distribución de pacientes ambulatorios positivos a COVID-19 de acuerdo con el sexo en el Hospital General Plaza de la Salud durante el periodo junio 2020-diciembre 2020, n=100.  
Fuente: datos recolectados por los autores

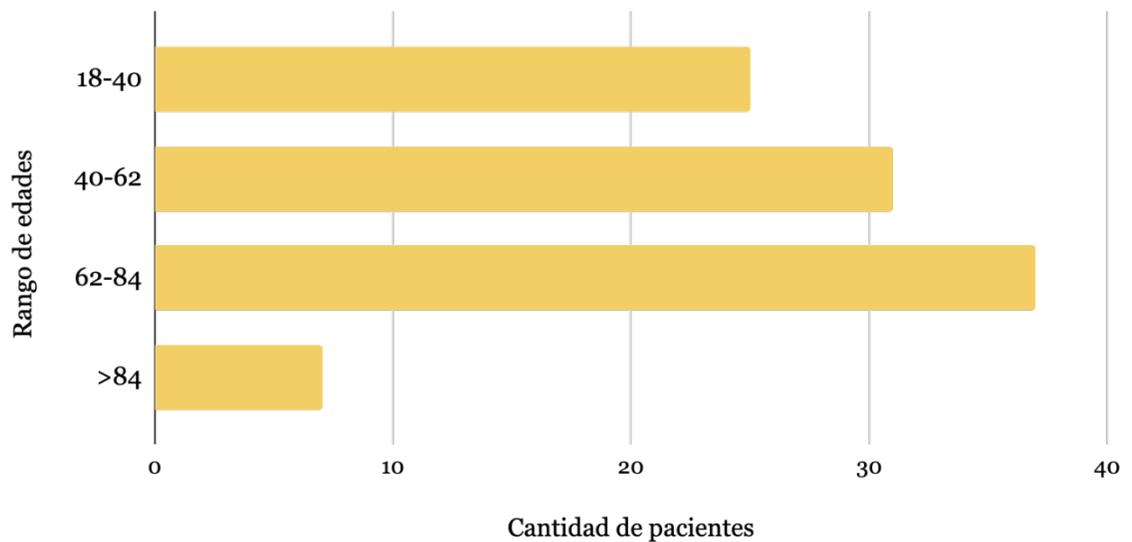


Gráfico 2. Distribución de pacientes ambulatorios positivos a COVID-19 de acuerdo con la edad en el Hospital General Plaza de la Salud durante el periodo junio 2020-diciembre 2020, n=100.  
Fuente: datos recolectados

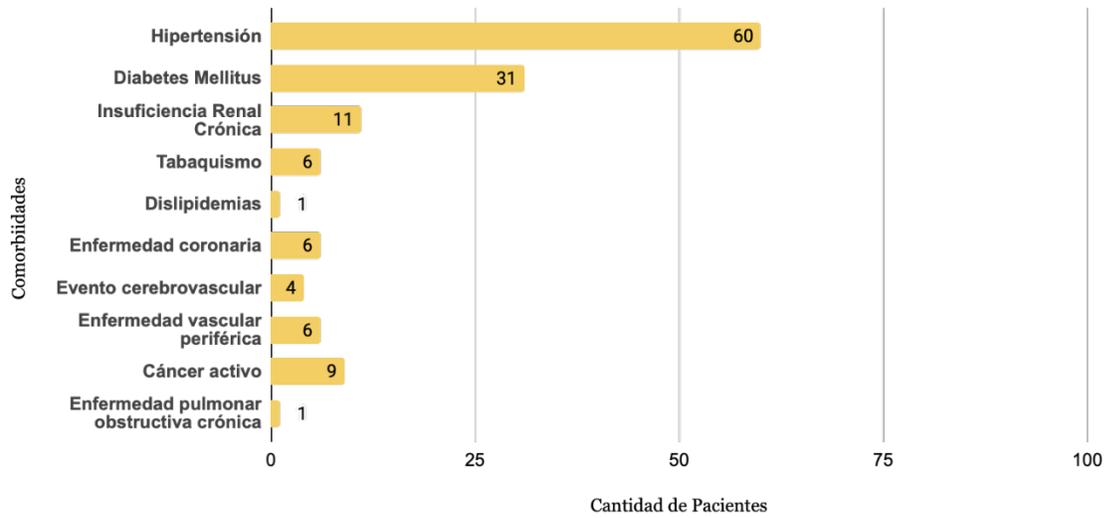


Gráfico 3. Distribución de pacientes ambulatorios positivos al COVID-19 de acuerdo con las comorbilidades en el Hospital General Plaza de la Salud durante el periodo junio 2020-diciembre 2020, n=100.  
Fuente: datos recolectados por los autores

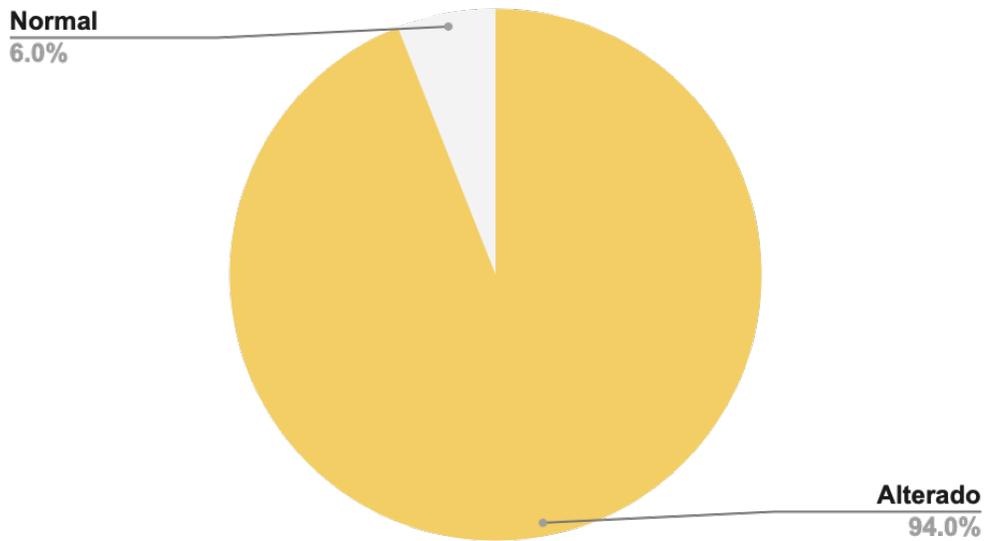


Gráfico 4. Porcentaje de pacientes ambulatorios positivos a COVID-19 con valores hematológicos alterados en el Hospital General Plaza de la Salud durante el periodo junio 2020-diciembre 2020, n=100.  
Fuente: datos recolectados por los autores

*Tabla 1. Expone número de pacientes ambulatorios positivos a COVID-19 con valor de dímero D, fibrinógeno, tiempo de tromboplastina parcial, tiempo de protrombina y ferritina en el Hospital General Plaza de la Salud durante el periodo junio 2020-diciembre 2020.*

| <i>Tabla 1. Valores hematológicos</i> |          |  |
|---------------------------------------|----------|--|
|                                       | <i>N</i> | <b>No. pacientes con valor elevado</b> |
| Dímero D                              | 100      | 72                                     |
| Fibrinógeno                           | 100      | 70                                     |
| Tiempo de tromboplastina parcial      | 100      | 27                                     |
| Tiempo de protrombina                 | 100      | 61                                     |
| Ferritina                             | 100      | 64                                     |

*Fuente: datos recolectados por los autores*

Tabla 2. Medidas de tendencia central de acuerdo con los valores hematológicos de los pacientes ambulatorios positivos a COVID-19 del Hospital General Plaza de la Salud durante el periodo junio 2020-diciembre 2020.

| <i>Tabla 2. Estadísticos descriptivos</i> |          |               |               |              |                            |
|---|----------|---------------|---------------|--------------|----------------------------|
|   | <i>N</i> | <b>Mínimo</b> | <b>Máximo</b> | <b>Media</b> | <b>Desviación estándar</b> |
| Dímero D                                  | 100      | 74            | 14,527        | 16,896       | 227                        |
| Fibrinógeno                               | 100      | 294           | 11,338        | 622          | 215                        |
| Tiempo de tromboplastina parcial          | 100      | 13            | 55            | 33           | 7                          |
| Tiempo de protrombina                     | 100      | 14            | 42            | 17           | 40                         |

Fuente: datos recolectados por los autores

Tabla 3. Resultado de análisis de correlación entre los valores hematológicos, ferritina, edad, y cantidad de comorbilidades de los pacientes ambulatorios positivos al COVID-19 del Hospital General Plaza de la Salud durante el periodo junio 2020-diciembre 2020.

|                                  |                        | Edad   | Dímero-D | Fibrinógeno | Tiempo de tromboplastina parcial | Tiempo de protrombina | Ferritina |
|----------------------------------|------------------------|--------|----------|-------------|----------------------------------|-----------------------|-----------|
| Dímero D                         | Correlación de Pearson | ,257** |          |             |                                  |                       |           |
|                                  | Sig. bilateral         | 10     |          |             |                                  |                       |           |
|                                  | N                      | 100    |          |             |                                  |                       |           |
| Fibrinógeno                      | Correlación de Pearson | ,432** | ,278**   |             |                                  |                       |           |
|                                  | Sig. bilateral         | <,001  | ,005     |             |                                  |                       |           |
|                                  | N                      | 100    | 100      |             |                                  |                       |           |
| Tiempo de tromboplastina parcial | Correlación de Pearson | -,51   | ,132     | ,249*       |                                  |                       |           |
|                                  | Sig. bilateral         | 613    | ,190     | ,013        |                                  |                       |           |
|                                  | N                      | 100    | 100      | 100         |                                  |                       |           |
| Tiempo de protrombina            | Correlación de Pearson | ,225*  | ,179     | ,211*       | ,156                             |                       |           |
|                                  | Sig. bilateral         | 24     | ,075     | ,035        | ,122                             |                       |           |
|                                  | N                      | 100    | 100      | 100         | 100                              |                       |           |
| Ferritina                        | Correlación de Pearson | ,323*  | ,214*    | ,521**      | ,281**                           | ,212*                 |           |
|                                  | Sig. bilateral         | ,001   | ,033     | <,001       | ,005                             | ,034                  |           |
|                                  | N                      | 100    | 100      | 100         | 100                              | 100                   |           |
| Cantidad de comorbilidades       | Correlación de Pearson | ,552** | ,358**   | ,373**      | ,019                             | ,189                  | ,299**    |
|                                  | Sig. bilateral         | <,001  | <,001    | <,001       | 849                              | ,059                  | ,003      |
|                                  | N                      | 100    | 100      | 100         | 100                              | 100                   | 100       |

\*\* La correlación es significativa en el nivel 0.01 (bilateral)

\* La correlación es significativa en el nivel 0.05 (bilateral)

Fuente: datos recolectados por los autores

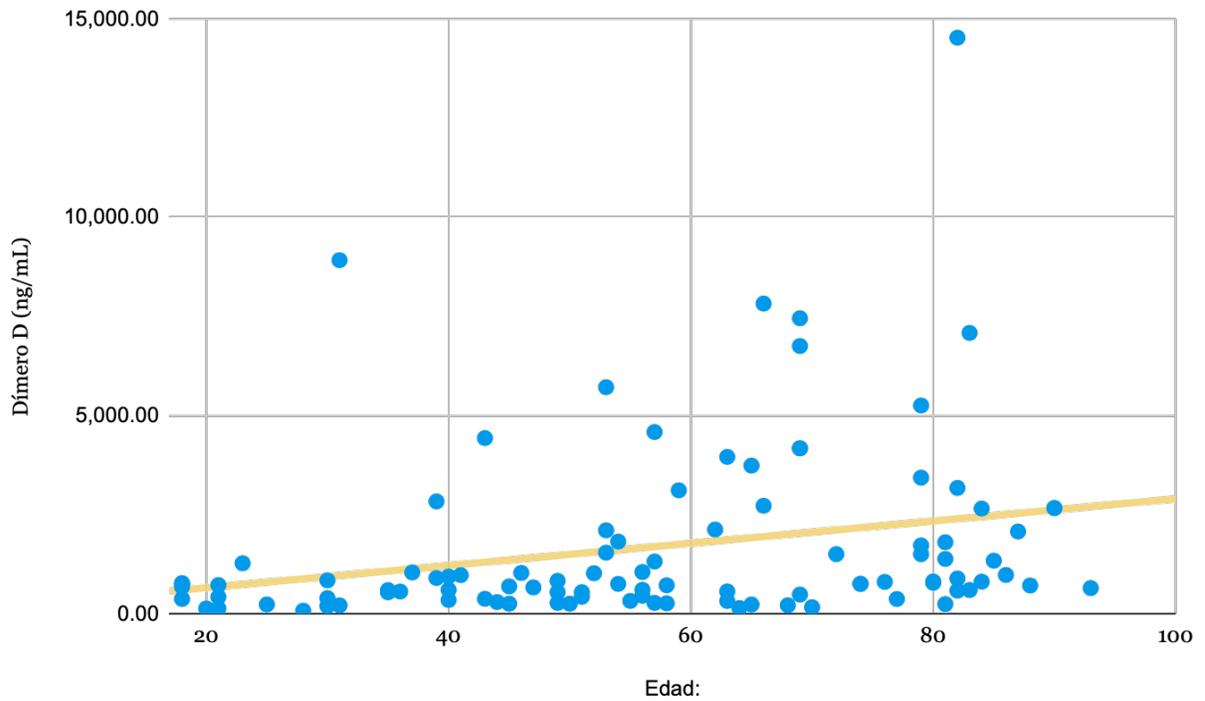
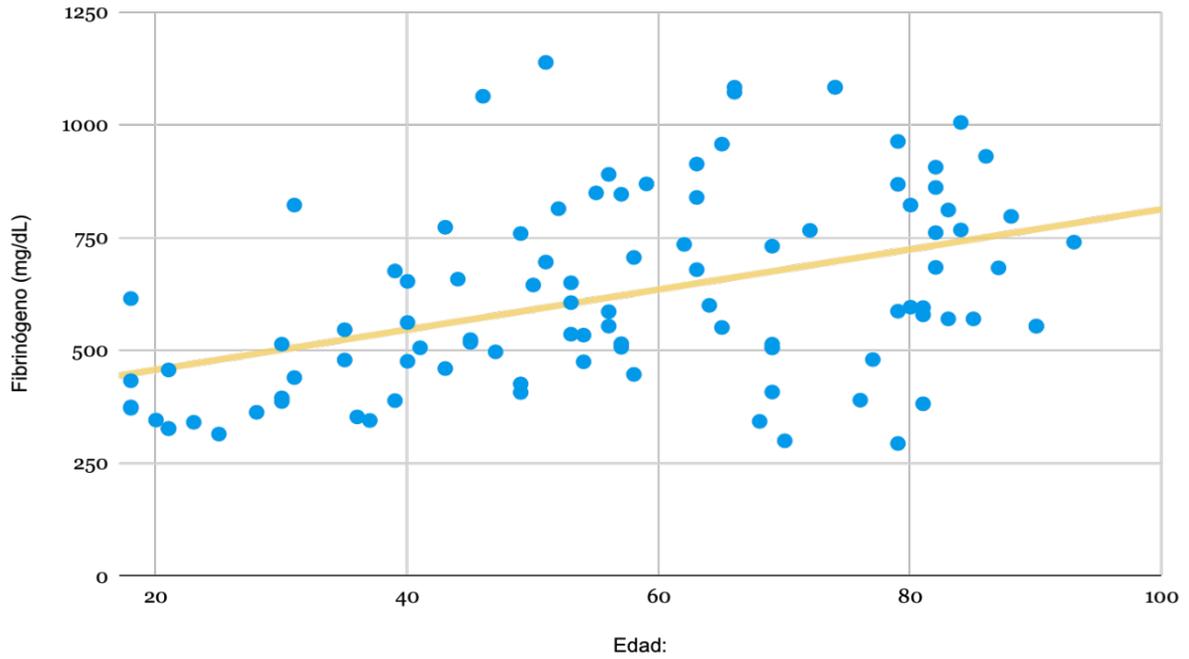


Gráfico 5. Relación edad-dímero-D de pacientes ambulatorios positivos al COVID-19 del Hospital General Plaza de la Salud durante el periodo junio 2020-diciembre 2020,  $n=100$ .

Fuente: datos recolectados por los autores



*Gráfico 6. Relación edad-fibrinógeno de pacientes ambulatorios positivos al COVID-19 del Hospital General Plaza de la Salud durante el periodo junio 2020-diciembre 2020, n=100.*

*Fuente: datos recolectados por los autores*

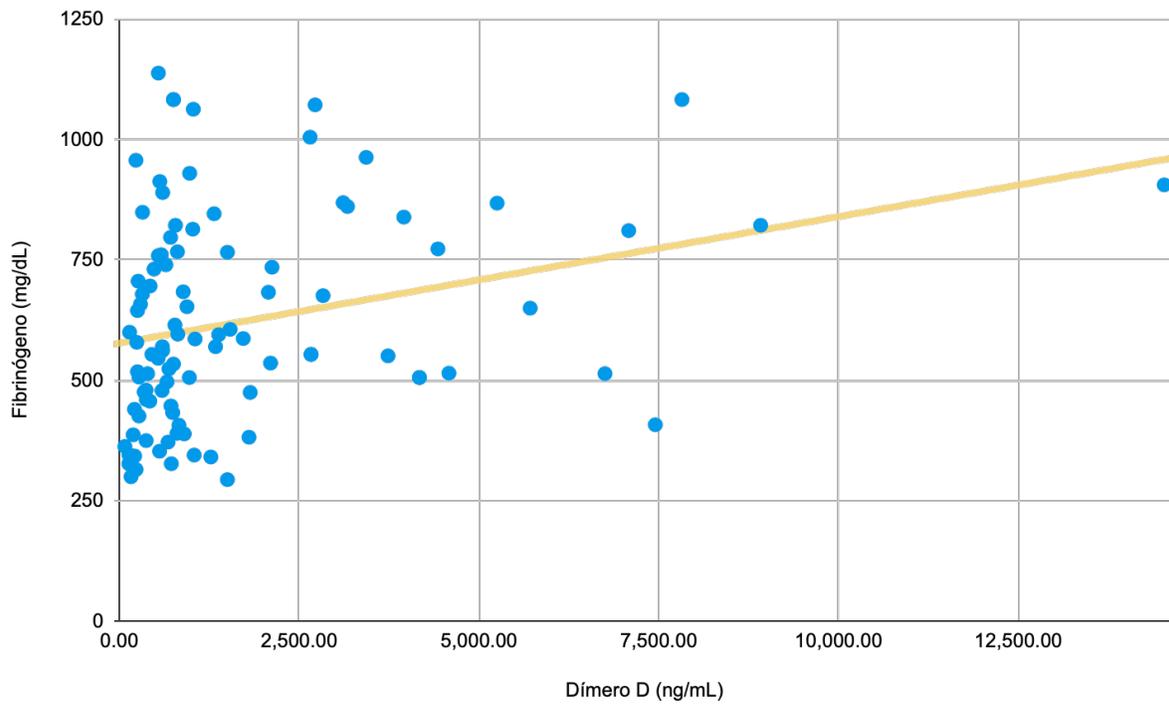


Gráfico 7. Relación dímero D-fibrinógeno de pacientes ambulatorios positivos al COVID-19 del Hospital General Plaza de la Salud durante el periodo junio 2020-diciembre 2020, n=100.

Fuente: datos recolectados por los autores

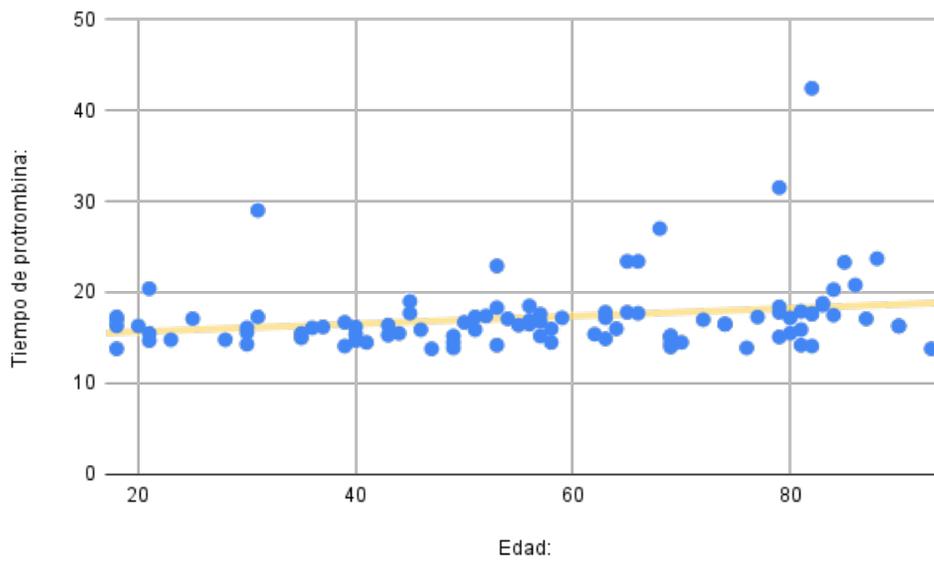


Gráfico 8. Relación edad-tiempo de protrombina de pacientes ambulatorios positivos al COVID-19 del Hospital General Plaza de la Salud durante el periodo junio 2020-diciembre 2020, n=100.

Fuente: datos recolectados por los autores

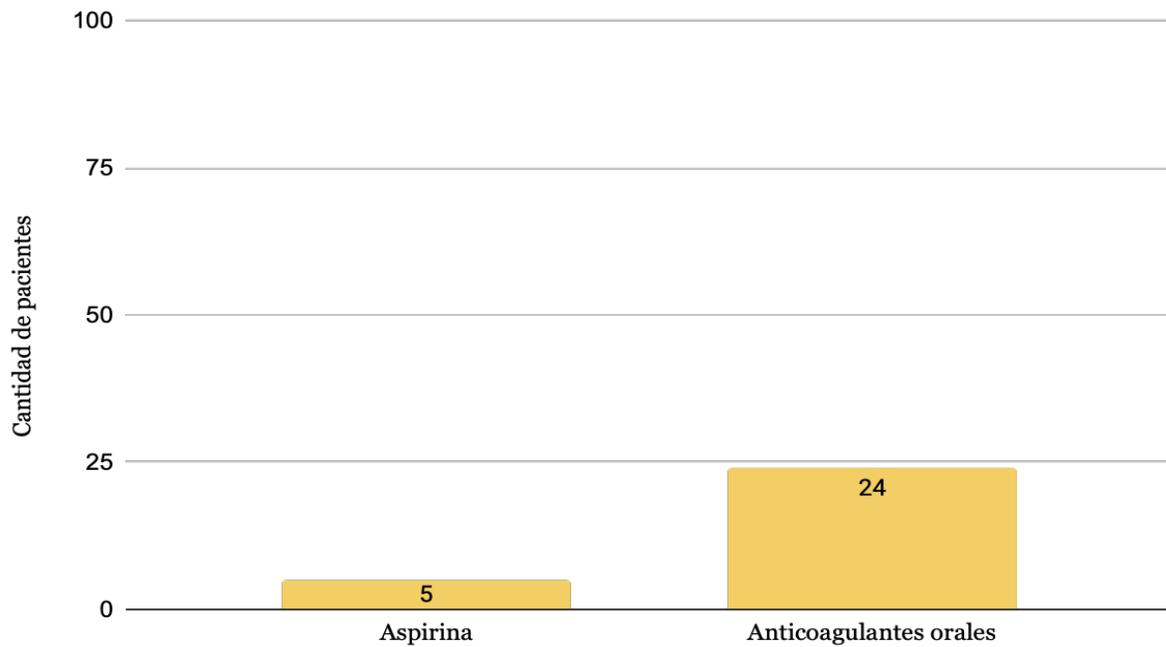


Gráfico 9. Cantidad de pacientes COVID-19 positivos manejados ambulatoriamente que utilizan anticoagulantes orales y/o aspirina previo al diagnóstico durante el periodo junio 2020-diciembre 2020, n=100.

Fuente: datos recolectados por los autores

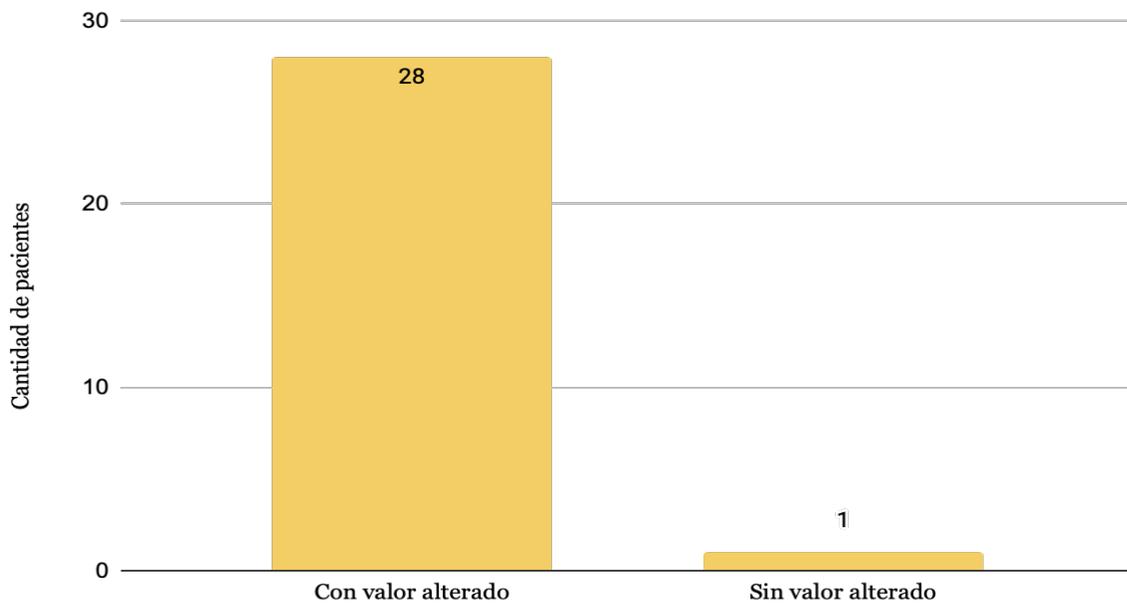


Gráfico 10. Cantidad de pacientes ambulatorios positivos al COVID-19 con historia medicamentosa de anticoagulantes orales y/o aspirina durante manejo por el Hospital General Plaza de la Salud durante el periodo junio 2020-diciembre 2020, n=100

Fuente: datos recolectados por los autores

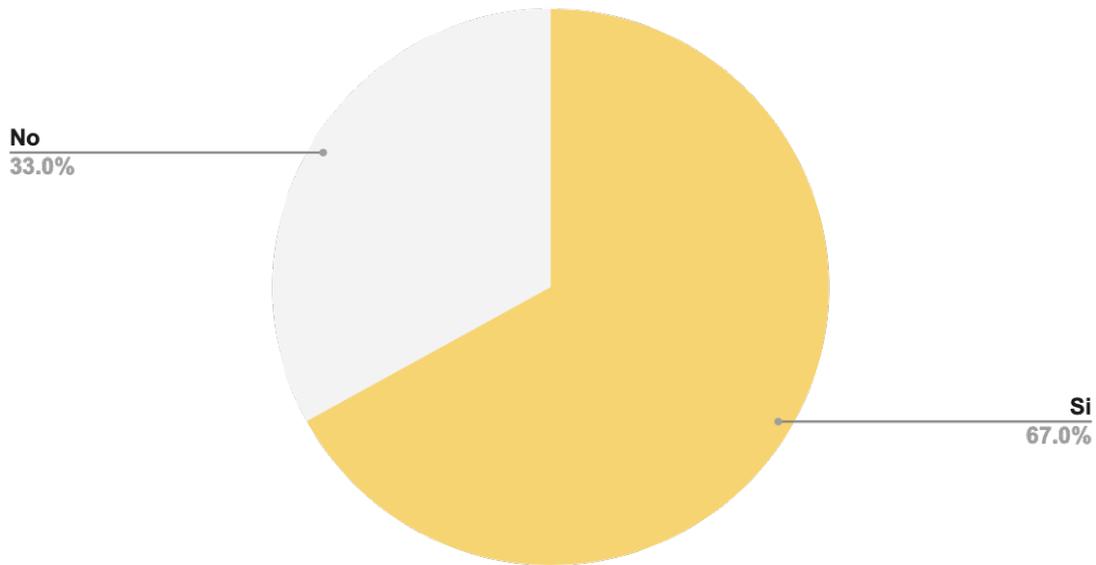


Gráfico 11. Porcentaje de pacientes positivos a COVID-19 manejados de manera ambulatoria que posteriormente fueron hospitalizados del Hospital General Plaza de la Salud durante el periodo junio 2020-diciembre 2020, n=100  
 Fuente: datos recolectados por los autores

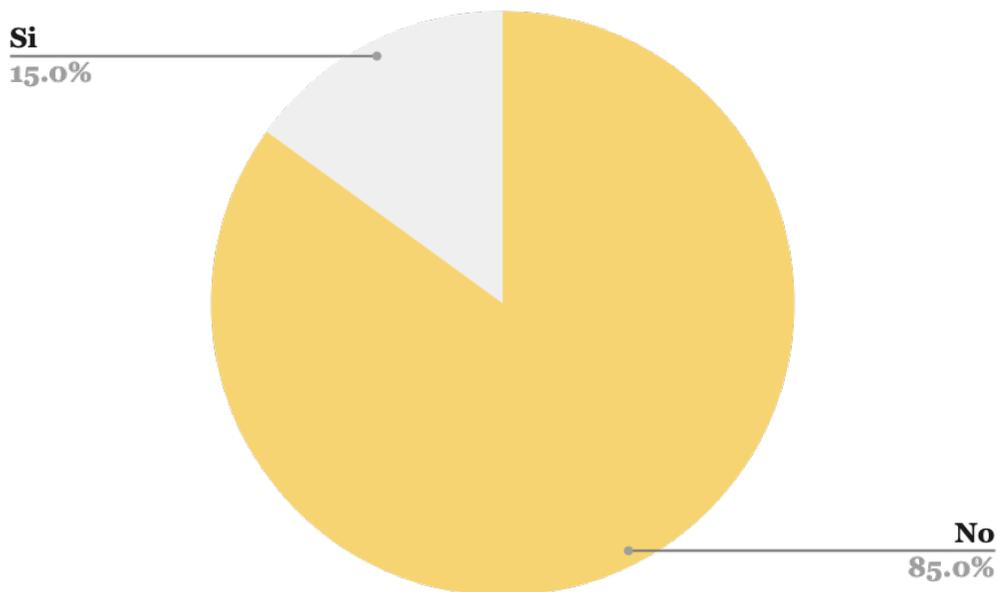


Gráfico 12. Porcentaje de pacientes positivos a COVID-19 manejados de manera ambulatoria que posteriormente fallecieron del Hospital General Plaza de la Salud durante el periodo junio 2020-diciembre 2020, n=100.  
 Fuente: datos recolectados por los autores

| <i>Tabla 4. Valores de laboratorio</i> |                        |                               |
|--|------------------------|-------------------------------|
|  |                        | <b>Paciente<br/>fallecido</b> |
| Edad                                   | Correlación de Pearson | ,237*                         |
|  | Sig. bilateral         | ,018                          |
|  | <i>N</i>               | 100                           |
| Dímero D                               | Correlación de Pearson | ,342**                        |
|  | Sig. bilateral         | <,001                         |
|  | <i>N</i>               | 100                           |
| Fibrinógeno                            | Correlación de Pearson | ,314**                        |
|  | Sig. bilateral         | ,001                          |
|  | <i>N</i>               | 100                           |
| Ferritina                              | Correlación de Pearson | ,322**                        |
|  | Sig. bilateral         | ,001                          |
|  | <i>N</i>               | 100                           |

\*\* La correlación es significativa en el nivel 0.01 (bilateral)

\* La correlación es significativa en el nivel 0.05 (bilateral)

*Tabla 4. Resultado de análisis de la relación dímero D, fibrinógeno, ferritina con fallecimiento de pacientes ambulatorios positivos al COVID-19 del Hospital General Plaza de la Salud durante el periodo junio 2020-diciembre 2020.*

*Fuente: datos recolectados por los autores*

## Capítulo 5: Discusión

El objetivo de este estudio fue identificar el riesgo tromboembólico en pacientes ambulatorios usando datos demográficos como la edad y el sexo, junto a los valores hematológicos y marcadores inflamatorios. De igual manera, evaluamos las diversas comorbilidades presentadas por los pacientes y observamos la alteración hematológica durante su tratamiento ambulatorio.

Estudiamos 100 pacientes atendidos de manera ambulatoria por el personal del Hospital General Plaza de la Salud durante el período junio 2020-diciembre 2020. El 59% está compuesto por masculinos y el 41% restante por el sexo opuesto.

Todos los pacientes son mayores de 18 años, el más joven es de 18 y el de mayor edad es de 93 años. Los participantes se distribuyeron según su edad de la siguiente manera: 18-40, 40-62, 62-84 y mayores de 84 años. La mayor cantidad de nuestros pacientes se encontraban dentro del rango de 62-84 años.

Dentro de los 100 pacientes, solo el 13% no presentó comorbilidades, el 87% restante sí padecía de una o más comorbilidades. La comorbilidad presentada con mayor frecuencia es la hipertensión arterial con 60 pacientes reportando esta patología. En segundo lugar, está la diabetes mellitus con 31 pacientes; 91 de los 100 pacientes padecían de hipertensión arterial y/o diabetes mellitus. El tercer lugar lo conforma la insuficiencia renal crónica con 11 pacientes seguido de patologías de carácter neoplásico con 9 pacientes.

Al analizar los datos de laboratorio (dímero-D, ferritina, fibrinógeno, tiempo de protrombina y tiempo de tromboplastina parcial) de todos nuestros participantes, observamos que sólo un 6% de estos evidenciaron hematológicos normales mientras que el porcentaje restante obtuvo por lo menos uno de estos resultados de laboratorio alterados. De manera que, al momento

del diagnóstico con de COVID-19 los pacientes ya mostraban alteraciones de carácter inflamatorias y concernientes al sistema de coagulación.

Al analizar estos los valores de los 100 pacientes que conforman la muestra, observamos que el 72% evidenciaron alteraciones en el dímero-D mientras que el 28% no presentó el mismo afectado. 70 de los pacientes estudiados presentaron valores elevados de fibrinógeno y los 30 restantes no evidenciaron alteraciones en este renglón. Los valores de fibrinógeno están elevados de manera universal en pacientes COVID-19 positivos y se considera como un factor de riesgo para desarrollar tromboembolismo venoso<sup>31</sup>. De igual manera, el 64% de los participantes obtuvo valores elevados de ferritina más el porcentaje restante recibió valores normales en esta sección.

Por otro lado, solo un 27% obtuvo valores elevados concernientes al tiempo de tromboplastina parcial en contraste al porcentaje restante que lo obtuvo normal. Empero, el 61% de los participantes recibió valores elevados acerca del tiempo de protrombina. Ichikawa *et al* reportaron en su estudio que la mayoría de los pacientes presentan valores normales del tiempo de tromboplastina parcial al momento de su admisión <sup>31</sup>. Mientras que los valores del tiempo de protrombina corresponden con la evidencia encontrada por Baranovski *et al* en su estudio que reporta que los pacientes, a la llegada al hospital, obtuvieron valores elevados en este renglón <sup>32</sup>. El tiempo de tromboplastina parcial y el tiempo de protrombina están asociados a la integridad de las vías intrínseca y extrínseca respectivamente de la cascada de coagulación. Por lo que el aumento de ambos tiempos de coagulación evidencia el consumo de los factores de coagulación, algo que pudiera tornarse en coagulación intravascular diseminada (CID). El tiempo de protrombina alargado y valores de dímero-D elevados son factores asociados a la severidad del curso de la enfermedad en cuestión <sup>33</sup>.

Analizamos los diferentes exámenes de laboratorio de nuestros pacientes para obtener el valor mínimo, máximo, la media y la desviación estándar del dímero-D, fibrinógeno y tiempos de coagulación. El rango normal del dímero-D es de 0-500 ng/dl. Obtuvimos una media de 1,689.56 y una desviación estándar de 2,273.22 con un valor mínimo de 74.00 y un máximo de 14,527.00. Li *et al* reportaron en su estudio que el dímero-D es un predictor independiente de la mortalidad en pacientes con COVID-19 y es uno de los exámenes de laboratorio que más comúnmente están alterados <sup>34</sup>. El rango normal del fibrinógeno es de 200-400 mg/dl, obtuvimos una media de 621.80 con un valor mínimo de 294.00 y un máximo de 1,138.00. Un valor elevado de fibrinógeno puede apresurar la formación del coágulo<sup>31</sup>. El rango normal del tiempo de trombotina parcial es de 24.20-35.90 segundos, obtuvimos una media de 33.07 con un valor mínimo de 13.00 y un máximo de 55.30. El rango normal de la protrombina es de 13.40-15.90 segundos, obtuvimos una media de 17-26 con un valor mínimo de 13.8 y un máximo de 42.4. Los valores elevados de protrombina se han asociado al desarrollo del síndrome de distrés respiratorio agudo (SDRA) <sup>32</sup>.

Analizamos la relación que estas variables tienen entre sí también las relacionamos con la edad y la cantidad de comorbilidades padecidas por los pacientes. Utilizamos la correlación de Pearson para observar las relaciones entre estas variables tomando en cuenta el nivel de significancia bilateral. Al correlacionar el dímero-D con la edad obtuvimos un valor numérico de 0.257 con un nivel de significancia bilateral de 0.010, de manera que, existe una relación débilmente positiva entre estas dos variables. El valor numérico obtenido al relacionar fibrinógeno y la edad es de 0.432, una relación positiva con una significancia bilateral menor de 0.001. El valor obtenido al relacionar el fibrinógeno con el dímero-D es de 0.278 con una significancia bilateral de 0.005, por lo que decimos que ambas se relacionan positivamente. Varios estudios reportan que el dímero-D y el fibrinógeno se relacionan con la severidad de la enfermedad en cuestión <sup>35</sup>. Ashgar

*et al* reporta en su meta análisis que los pacientes infectados por COVID-19 muestran un incremento en el dímero-D en un 19% y en un 80% en pacientes con la forma severa de la enfermedad también el fibrinógeno muestra patrones parecidos. Lo cual es consistente con la relación positiva expuesta al utilizar la correlación de Pearson. Al relacionar la ferritina con la edad, el dímero-D, fibrinógeno y los tiempos de coagulación, obtuvimos valores positivos indicando así una correlación positiva entre estas variables.

La cantidad de comorbilidades padecidas se relaciona positivamente con la edad, fibrinógeno, dímero-D y ferritina. La hipertensión arterial es una comorbilidad importante que pudiera llevar al paciente a ventilación invasiva. Se observó un aumento de la necesidad de ventilación mecánica en un 55% (Farzan, 2021) <sup>36</sup>. Estos pacientes presentan indicadores de severidad alterados desde el momento de su diagnóstico, lo que lleva a un riesgo de ventilación mecánica y a un aumento de mortalidad. En el caso de la diabetes mellitus (segunda comorbilidad más común en el estudio), la hiperglucemia inducida por estrés tiene relación con el aumento en el riesgo de desarrollar eventos de tromboembolismo venoso en pacientes COVID-19. Lo que es evidente debido a los valores hematológicos alterados al momento del diagnóstico <sup>37</sup>.

Luego de evaluar las correlaciones con su nivel de significancia, decidimos plasmar las mismas en gráficos lineales para exponer su relación positiva. En el caso de la relación de dímero-D y la edad de nuestros pacientes, observamos una relación lineal positiva lo que se traduce a que mientras que edades más avanzadas se asocia con valores elevados de dímero-D. Pacientes con dímero-D elevado son asociados a pronósticos más desfavorables <sup>34</sup>. Estos resultados son compatibles con el estudio de Higuera-de-la-Tijera *et al* que reporta que los pacientes COVID-19 positivos de mayor edad evidencian niveles alterados de dímero-D con más frecuencia. La

combinación de alteraciones a nivel de las transaminasas hepáticas, dímero-D elevado y la edad son predictores de severidad del SARS-CoV-2 <sup>38</sup>.

El gráfico obtenido al relacionar edad-fibrinógeno de los pacientes manejados ambulatoriamente evidencia la relación positiva anteriormente expuesta en la tabla 2. También obtuvimos un gráfico lineal positivo al relacionar el fibrinógeno con el dímero-D. Estos resultados son compatibles con el estudio Rostami en marzo del 2021, en el que expone que ambos valores hematológicos son parámetros para el desarrollo de coagulación intravascular diseminada, al igual que, el covid-19 se caracteriza en su fase temprana por la elevación del fibrinógeno y el dímero-D <sup>39</sup>. Estos valores fueron obtenidos en pacientes manejados ambulatoriamente, de manera que muestran riesgo de desarrollar eventualidades severas antes de ser ingresados.

Al plasmar la relación entre edad y tiempo de protrombina en un gráfico, obtuvimos una relación positiva. Los pacientes COVID-19 muestran alteraciones en el momento de admisión, lo que significa que comienzan a presentar riesgo de tromboembolismo desde que son manejados como ambulatorios <sup>32</sup>.

La hipercoagulabilidad es característica del desarrollo de la enfermedad en cuestión. Por esta razón, a los pacientes ingresados en planta o en la unidad de cuidados intensivos se les proporciona terapia trombo profiláctica con heparina de bajo peso molecular. Sin embargo, observamos que los pacientes que ya utilizaban medicamentos anticoagulantes de base antes de contraer el virus, como aspirina o warfarina, tenían sus valores hematológicos alterados. Un total de 29 pacientes utilizaban estos fármacos, 24 de ellos estaban bajo un régimen de anticoagulantes orales como heparina o warfarina, mientras que los 5 restantes se encontraban bajo tratamiento con aspirina. Empero, 28 de estos 29 pacientes resultaron poseer valores alterados de dímero-D, fibrinógeno y/o tiempos de coagulación. Estos resultados son compatibles con el estudio llevado

a cabo en Milán por C. Lodiagina *et al* en el cual reportan que, a pesar de la utilización de anticoagulantes de base, los pacientes presentaron una tasa de complicaciones tromboembólicas venosas y arteriales tan altas como 8% <sup>6</sup>. Farah *et al* reporta que la tasa de mortalidad en pacientes que requerían anticoagulantes antes de contraer el COVID-19 era mayor (2021). Sin embargo, en el mismo estudio se evidencia la disminución en la mortalidad en los pacientes que utilizan terapia antiplaquetaria en adición a la terapia anticoagulante <sup>40</sup>.

Analizamos la cantidad de pacientes que fueron hospitalizados posteriormente al diagnóstico. El 67% de nuestros pacientes fueron hospitalizados y de estos 67, el 15% falleció durante su estancia hospitalaria. Observamos y graficamos la relación entre el fallecimiento de los pacientes con su edad que se evidencia como una gráfica lineal positiva. Por lo que la edad se relaciona directamente con la muerte por COVID-19. Obtenemos un valor de 0.237 de Correlación de Pearson para un nivel de significancia bilateral de 0.018.

Utilizamos, de igual manera, la correlación de Pearson para evaluar la relación que tiene la edad, dímero-D, fibrinógeno y ferritina con la mortalidad de los pacientes. Observamos que el valor obtenido al correlacionar la edad con la mortalidad es de .237 con una significancia bilateral de .018. Al hacer lo mismo con el dímero-D obtuvimos un valor numérico de .342 con una significancia bilateral de menos de .001. El valor obtenido con el fibrinógeno es de 3.14 con una significancia bilateral de .018 y el valor obtenido al correlacionar la ferritina es de .322 con un .018 de significancia. Esto coincide con el estudio de Poudel *et al* donde concluyen que los valores alterados de dímero-D y fibrinógeno al ingreso del paciente se asocia con un mayor riesgo de mortalidad dentro del hospital <sup>41</sup>. Deng *et al* halló que la ferritina en pacientes de moderados a severos estaba hasta tres veces más alta que en los pacientes que cursaron la enfermedad sin complicaciones <sup>42</sup>.

## **Conclusión**

A partir de los resultados discutidos podemos observar que mayor cantidad de nuestros pacientes se encontraban dentro del rango de 62-84 años. La edad jugó un papel importante al asociarlo con los valores hematológicos y marcadores inflamatorios al mostrar una correlación positiva débil con dímero-D, fibrinógeno, TP, ferritina y muerte más una relación positiva media con la cantidad de comorbilidades. Dentro de los pacientes estudiados, el 87% restante sí padecía de una o más comorbilidades, siendo hipertensión y diabetes las más frecuentes. Al evaluar los valores hematológicos y/o marcadores inflamatorios en su totalidad, 96 de 100 pacientes tuvieron por lo menos un valor alterado en el estudio.

El dímero-D, fibrinógeno y ferritina son marcadores inflamatorios que han sido estudiados por los científicos con el impacto del COVID-19, asociando su aumento con la severidad y mortalidad de la enfermedad. En nuestro estudio se muestra que el dímero-D se mostraba elevado en un 72% de los pacientes, 70% fibrinógeno y 64% ferritina, a su vez presentaron una correlación positiva débil con la edad y muerte de los pacientes. Se puede concluir que estos marcadores inflamatorios aumentan de acuerdo con la edad y su elevación se asocia a mayor mortalidad.

El tiempo de tromboplastina parcial y el tiempo de protrombina también evaluados, se vieron aumentados en un 27% y 61% respectivamente. El tiempo de protrombina demostró una correlación positiva débil con la edad y el fibrinógeno.

Debido al estado hipercoagulable que se ha observado en los pacientes positivos a COVID-19, decidimos evaluar si los anticoagulantes orales y/o aspirina ejercían un efecto protector en estos pacientes. En nuestro estudio 29 pacientes utilizaban fármacos, 24 con anticoagulantes orales, 5 con aspirina. Se vio que 28 de estos 29 pacientes presentaron valores alterados de dímero-D, fibrinógeno y/o tiempos de coagulación.

Al observar todos los laboratorios estudiados en los participantes podemos ver que el 94% de ellos presentaron por lo menos un valor hematológico y/o marcador inflamatorio elevado. Cabe destacar que estos valores se obtuvieron en el momento del diagnóstico de COVID-19 en pacientes ambulatorios, esto quiere decir que los pacientes evaluados estaban presentando valores alterados antes de ser hospitalizados. El objetivo del presente estudio es utilizar estos parámetros de laboratorio para predecir la severidad de los pacientes ambulatorios antes de ser hospitalizados. También puede servir de guía para crear protocolos de atención en el uso de terapias trombo profilácticas tanto en pacientes ambulatorios como en pacientes hospitalizados.

## Capítulo 6: Recomendaciones

Recomendamos a la comunidad científica continuar con estudios sobre alteración en la coagulación en pacientes positivos a COVID-19 con muestras amplias, debido a su gran implicación en la severidad y mortalidad de la misma.

Aconsejamos utilizar estudios de imágenes como Doppler, CT etc. en estudios relacionados a la coagulación en pacientes positivos a COVID-19, para visualizar la formación de coágulos en estos pacientes y tener un cuadro más amplio de la enfermedad.

Apoyamos la realización de estudios sobre el tiempo de protrombina y tiempo de tromboplastina parcial en pacientes COVID-19 positivos, debido a las diferencias de estos valores hematológicos en los pacientes.

Recomendamos investigar a profundidad las implicaciones de la hiperglucemia inducida por estrés en pacientes diabéticos positivos a COVID-19. Al igual los efectos que puede tener esto sobre el perfil hematológico de los pacientes.

Exhortamos la creación de un índice de riesgo para los pacientes positivos a COVID-19, ya que se han dado a conocer varios marcadores inflamatorios y circunstancias que se frecuentan en pacientes severos.

Sugerimos evaluar el uso de terapia trombo profiláctica en pacientes positivos a COVID-19 que presenten alteración en sus valores hematológicos y/o marcadores inflamatorios. Al igual que sus beneficios en pacientes ambulatorios.

## Páginas finales

### Referencias

1. Jose RJ, Manuel A. COVID-19 cytokine storm: the interplay between inflammation and coagulation. *The Lancet Respiratory Medicine*. 2020 Apr 27.
2. Danzi GB, Loffi M, Galeazzi G, Gherbesi E. Acute pulmonary embolism and COVID-19 pneumonia: a random association. *European heart journal*. 2020 May 14;41(19):1858-.
3. Nicholls JM, Poon LL, Lee KC, Ng WF, Lai ST, Leung CY, Chu CM, Hui PK, Mak KL, Lim W, Yan KW. Lung pathology of fatal severe acute respiratory syndrome. *The Lancet*. 2003 May 24;361(9371):1773-8.
4. British Thoracic Society. BTS guidance on venous thromboembolic disease in patients with COVID-19.
5. Levi M, Thachil J, Iba T, Levy JH. Coagulation abnormalities and thrombosis in patients with COVID-19. *The Lancet*. Haematology. 2020 Jun;7(6):e438.
6. Lodigiani C, Iapichino G, Carenzo L, Cecconi M, Ferrazzi P, Sebastian T, Kucher N, Study JD, Sacco C, Alexia B, Sandri MT. Venous and arterial thromboembolic complications in COVID-19 patients admitted to an academic hospital in Milan, Italy. *Thrombosis research*. 2020 Apr 23.
7. Kollias A, Kyriakoulis KG, Dimakakos E, Poulakou G, Stergiou GS, Syrigos K. Thromboembolic risk and anticoagulant therapy in COVID-19 patients: emerging evidence and call for action. *British journal of haematology*. 2020 Apr 18.

8. Worldometer COVID-19 Data, Available at <https://www.worldometers.info/coronavirus/>, Accessed date: 15 June 2020.
9. 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 Apr;18(4):844-7.
10. Ministerio de Salud Pública. Boletín especial sobre COVID-19 [Internet]. 2020 [citado 15 Junio 2020]. Disponible en: [https://www.msp.gob.do/web/?page\\_id=6948](https://www.msp.gob.do/web/?page_id=6948)
11. Ministerio de salud pública. Directrices para el manejo farmacológico de pacientes críticos afectados por COVID-19 y otras comorbilidades.[Internet]. 2020 [citado 12 julio 2020].Disponible en: [http://digepisalud.gob.do/documentos/?drawer=Vigilancia%20Epidemiologica\\*Alertas%20epidemiologicas\\*Coronavirus\\*Nacional](http://digepisalud.gob.do/documentos/?drawer=Vigilancia%20Epidemiologica*Alertas%20epidemiologicas*Coronavirus*Nacional)
12. Soete L, Schneegans S, Eröcal D, Angathevar B, Rasiah R. Informe de la UNESCO sobre la ciencia: hacia 2030. Un mundo en busca de una estrategia eficaz de crecimiento. Recuperado de <http://unesdoc.unesco.org/images/0023/002354/235407s.pdf>. 2015.
13. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, Zhang L, Fan G, Xu J, Gu X, Cheng Z. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *The Lancet*. 2020 Feb 15;395(10223):497-506.
14. Chen N, Zhou M, Dong X, Qu J, Gong F, Han Y, Qiu Y, Wang J, Liu Y, Wei Y, Yu T. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *The Lancet*. 2020 Feb 15;395(10223):507-13.

15. Petrosillo N, Viceconte G, Ergonul O, Ippolito G, Petersen E. COVID-19, SARS and MERS: are they closely related?. *Clinical Microbiology and Infection*. 2020 Mar 28.
16. Nicholls JM, Poon LL, Lee KC, Ng WF, Lai ST, Leung CY, Chu CM, Hui PK, Mak KL, Lim W, Yan KW. Lung pathology of fatal severe acute respiratory syndrome. *The Lancet*. 2003 May 24;361(9371):1773-8.
17. K.H.L. Ng, A.K.L. Wu, V.C.C. Cheng, B.S.F. Tang, C.Y. Chan, C.Y. Yung, S.H. Luk, T.W. Lee, L. Chow, K.Y. Yuen, Pulmonary artery thrombosis in a patient with severe acute respiratory syndrome, *Postgrad Med J* 81 (2005) e3 [PMID: 15937197 DOI: 10.1136/pgmj.2004.030049].
18. Giannis D, Ziogas IA, Gianni P. Coagulation disorders in coronavirus infected patients: COVID-19, SARS-CoV-1, MERS-CoV and lessons from the past. *Journal of Clinical Virology*. 2020 Apr 9:104362.
19. Jiang F, Deng L, Zhang L, Cai Y, Cheung CW, Xia Z. Review of the clinical characteristics of coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Journal of general internal medicine*. 2020 Mar 4:1-5.
20. Zavhara M, Henríquez G, Sánchez L. Afectación Hematológica Por La Covid-19. *Archivos Venezolanos de Puericultura y Pediatría* [Internet]. 2020 May 2 [cited 2020 Jul 12];83:46–50. Available from: <http://search.ebscohost.com/login.aspx?direct=true&site=eds-live&db=lth&AN=143486560&custid=s6224580>
21. Lippi G, Plebani M, Henry BM. Thrombocytopenia is associated with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19) infections: a meta-analysis. *Clinica Chimica Acta*. 2020 Mar 1
22. Connors JM, Levy JH. COVID-19 and its implications for thrombosis and anticoagulation. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*. 2020 Jun 4;135(23):2033-40.

23. 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 Apr;18(4):844-7.
24. Flores-Rivera OI, Ramírez-Morales K, Meza-Márquez JM, Nava-López JA. Fisiología de la coagulación. *Revista Mexicana de Anestesiología*. 2014;37(S2):382-6.
25. Ashorobi D, Ameer MA, Fernandez R. Thrombosis. [Updated 2021 May 1]. *In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK538430/>*
26. Smith SA, Travers RJ, Morrissey JH. How it all starts: Initiation of the clotting cascade. *Critical reviews in biochemistry and molecular biology*. 2015 Jul 4;50(4):326-36.
27. López-Santiago N. Pruebas de coagulación. *Acta pediátrica de México*. 2016 Aug;37(4):241-5.
28. Rathe M, Moliné A. Sistema de salud de República Dominicana. *salud pública de México*. 2011 Jan;53:s255-64.
29. Perfil de los sistemas de salud de la República Dominicana. [Internet]. Paho.org. 2007 [citado 4 Julio 2020]. Disponible en: [https://www.paho.org/hq/dmdocuments/2010/Perfil\\_Sistema\\_Salud-Republica\\_Dominicana\\_2007.pdf](https://www.paho.org/hq/dmdocuments/2010/Perfil_Sistema_Salud-Republica_Dominicana_2007.pdf)
30. Historia [Internet]. Hgps.org.do. 2020 [cited 4 July 2020]. Available from: <https://www.hgps.org.do/es/historia/>

31. Ichikawa, J., Okazaki, R., Fukuda, T. *et al.* Evaluation of coagulation status using clot waveform analysis in general ward patients with COVID-19. *J Thromb Thrombolysis*(2021). <https://doi.org/10.1007/s11239-021-02499-z>
32. Baranovskii D, Klabukov I, Krasilnikova O, Nikogosov D, Polekhina N, Baranovskaia D et al. Prolonged prothrombin time as an early prognostic indicator of severe acute respiratory distress syndrome in patients with COVID-19 related pneumonia. *Current Medical Research and Opinion.* 2020;37(1):21-25.DOI: 10.1080/03007995.2020.1853510
33. Wang L, He WB, Yu XM, Hu DL, Jiang H. Prolonged prothrombin time at admission predicts poor clinical outcome in COVID-19 patients. *World J Clin Cases* 2020; 8(19): 4370-4379 [PMID: [33083396](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33083396/) DOI: [10.12998/wjcc.v8.i19.4370](https://doi.org/10.12998/wjcc.v8.i19.4370)]
34. . Li Y, Deng Y, Ye L, Sun H, Du S, Huang H et al. Clinical Significance of Plasma D-Dimer in COVID-19 Mortality. *Frontiers in Medicine.* 2021;8.<https://doi.org/10.3389/fmed.2021.638097>
35. Asghar M, Hussain N, Shoaib H, Kim M, Lynch T. Hematological characteristics of patients in coronavirus 19 infection: a systematic review and meta-analysis. *Journal of Community Hospital Internal Medicine Perspectives.* 2020;10(6):508-513., DOI: 10.1080/20009666.2020.1808360
36. Farzan N, Vahabi S, Farzan B, Madani SSH. Evaluation of invasive ventilation rate and comorbidities, clinical signs and lab findings among COVID-19 patients [Internet]. *New Microbes and New Infections.* Elsevier; 2021 [cited 2021Aug28]. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2052297521000895>

37. Calvisi S, Ramirez G, Scavini M, Da Prat V, Di Lucca G, Laurenzi A et al. Thromboembolism risk among patients with diabetes/stress hyperglycemia and COVID-19. *Metabolism*. 2021;123:154845. <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2021.154845>
38. Higuera-De-La-Tijera F, Servín-Caamaño A, Reyes-Herrera D, Flores-López A, Robiou-Vivero EJA, Martínez-Rivera F, et al. The age-ast-D dimer (AAD) regression model predicts severe COVID-19 disease [Internet]. *Disease Markers*. 2021 [cited 2021Aug28]. Available from: <https://covid19.elsevierpure.com/fr/publications/the-age-ast-d-dimer-aad-regression-model-predicts-severe-covid-19>
39. Rostami M, Mansouritorghabeh H. D-dimer level in COVID-19 infection: A systematic review. [Internet]. *Expert Rev Hematol*. 1970 [cited 2021Aug28]. Available from: <https://pesquisa.bvsalud.org/global-literature-on-novel-coronavirus-2019-ncov/resource/en/covidwho-805973>
40. Ashraf F, Mazloom A, Nimkar N, Patel N, Kalsi A, Singh A, et al. Evaluation of antiplatelet and anticoagulation therapy in high-risk COVID-19 patients [Internet]. *Blood*. American Society of Hematology; 2020 [cited 2021Aug28]. Available from: <https://ashpublications.org/blood/article/136/Supplement%201/12/471654/Evaluation-of-Antiplatelet-and-Anticoagulation>
41. Poudel A, Poudel Y, Adhikari A, Aryal BB, Dangol D, Bajracharya T, et al. D-dimer as a biomarker for assessment of COVID-19 PROGNOSIS: D-dimer levels on admission and its role in predicting disease outcome in hospitalized patients With covid-19 [Internet]. *PLOS ONE*. Public Library of Science; [cited 2021Aug28]. Available from: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371%2Fjournal.pone.0256744>



### Anexo 3: Presupuesto

| Tipo                 | Categoría                  | Recurso   | Descripción   | Cantidad             | fuelle financiadora | Monto              |
|----------------------|----------------------------|-----------|---|----------------------|---------------------|--------------------|
| Recursos disponibles | Infraestructura            | Equipo    | Laptop  |                      | 2 Personal          | 0                  |
|                      |                            | Vehículo  | Para traslados al hospital                            |                      | 1 Personal          | 0                  |
| Recursos necesario   | Gastos de trabajo de campo | Excel     | Software para realizar estadísticos y base de datos   |                      | 1 Personal          | 0                  |
|                      |                            | Gasolina  | Para traslados  | 12 galones mensuales | Personal            | 30,000 RD\$        |
|                      | Materiales gastable        | Papel     | Impresión, fotocopias (ej. borradores, trabajo final) | 300 hojas            | Personal            | 3,000 RD\$         |
|                      |                            | Empastado | Para la entrega del trabajo final                     |                      | 3 Personal          | 1,000 RD\$         |
|                      |                            |           |   |                      | <b>Total</b>        | <b>34,000 RD\$</b> |

### Anexo 4: Cuestionario

## Riesgo Tromboembólico de Pacientes Ambulatorios Positivos a COVID-19 en el Hospital General Plaza de la Salud Durante el Período Junio 2020-Diciembre 2020

Con esta investigación, se determinará un riesgo que puede afectar la manera en como se percibe el desarrollo de COVID-19 en el país. Nosotros no compartiremos la identidad de aquellos que participen en la investigación. La información que recojamos por este proyecto de investigación se mantendrá confidencial. Los datos personales acerca los participantes que se recogerán durante la investigación estarán fuera de alcance y solo los investigadores tendrán acceso a verla. Cualquier información acerca de los participantes tendrá un número en vez del nombre. Solo los investigadores sabrán cuál es su número y se mantendrá la información de forma confidencial. No será compartida ni entregada a nadie excepto la Universidad Iberoamericana (UNIBE) y el Hospital General Plaza de la Salud.

No. Paciente:

Short answer text  
.....

Código de

Short answer text  
.....

Edad

Short answer text  
.....

Sexo

- Femenino
- Masculino
- Other...

Estado

- Soltero
- Casado/a
- Unión libre

**Fecha de Dx**

Month, day, year 

**Fecha de negativo para**

Month, day, year 

**Dímero**

Short answer text  
.....

**Fibrinógen**

Short answer text  
.....

**Ferritin**

Short answer text  
.....

**Tiempo de tromboplastina**

Short answer text  
.....

**Tiempo de**

Short answer text  
.....

**Riesgo Cardiovascular (si=1**

- 0
- 1

**Si responde que sí, ¿Qué riesgo presenta? (Si=1 y**

- Hipertensión arterial
- Dislipidemias
- Diabetes Mellitus
- Insuficiencia Renal Crónica
- Tabaquismo

Si responde que sí, ¿Qué presentó? (Si=1

- Enfermedad coronaria
- Infarto previo
- Aterosclerosis periférica
- Tromboembolismo venoso
- Insuficiencia venosa
- EVC
- Other...

Enfermedad Vascular Cerebral (Si=1,

- 0
- 1

Enfermedad coronaria (Si=1,

- 0
- 1

Infarto previo (Si=1,

- 0
- 1

Aterosclerosis periférica (Si=1,

- 0
- 1

Tromboembolismo venoso (Si=1,

- 0
- 1

Insuficiencia venosa (Si=1,

0

1

¿Usa alguno de los siguientes medicamentos? (Si=1

Aspirina

Vitamina K

Anticoagulantes orales

Inhibidores de la IECA

Other...

Aspirina (Si=1,

0

1

Vitamina K (Si=1,

0

1

Anticoagulantes orales (Si=1,

0

1

Inhibidores de la ECA (Si=1,

0

1

Anticoagulación postDx covid positivo y valores alterados (Si:

0

Anticoagulación postDx covid positivo y valores alterados (Si:

- 0
- 1

Paciente fue hospitalizado? (Si=1,

- 0
- 1

¿A los cuántos días post

Short answer text  
.....

Eventualidades durante

- Neumonía
- Derrame pleural
- Tromboembolismo pulmonar
- Infarto agudo miocardio
- Trombosis venosa profunda
- Other...

Paciente

- 0
- 1

Morbilidad de novo durante

Long answer text  
.....

Morbilidad de novo post

Short answer text  
.....

Hipertensión (Si=1,

- 0
- 1

Dislipidemias (Si=1,

- 0
- 1

Diabetes Mellitus (Si=1,

- 0
- 1

Insuficiencia Renal Crónica (Si=1,

- 0
- 1

Tabaquismo (Si=1,

- 0
- 1

Historia de neoplasia: (Si=1

- 0
- 1

Si responde que sí, ¿Qué tipo presentó o

- Sólida
- Hematológica
- Other...

Si responde que sí, ¿Qué terapia antineoplásica recibió?

- Terapia hormonal
- Quimioterapia
- Inmunoterapia
- Radioterapia
- Other...

Terapia hormonal (Si=1,

- 0
- 1

Quimioterapia (Si=1,

- 0
- 1

Inmunoterapia (Si=1,

- 0
- 1

Radioterapia (Si=1,

- 0
- 1

Eventos/riesgo tromboembólico previo: (Si=1

- 0
- 1

Monday, August 16, 2021



## CAMBIOS A APLICACION SCREENER ESTUDIANTIL AL COMITÉ DE ÉTICA DE INVESTIGACIÓN

### Decanato de Investigación Académica UNIBE

**Código de Aplicación**

CEI2020CAMBIOS-90

**CODIGO DE APLICACIÓN INICIAL**

CEI2020-216

**Nombre del Estudiante #1**

Francisco Daniel Álvarez Fernández

**Matrícula del Estudiante #1**

160376

**Correo Electrónico del Estudiante #1**

falvares@est.unibe.edu.do

**Motivo por el cual esta completando esta  
aplicación:**

Se le solicito completar o cambiar su  
aplicación inicial

**Teléfono del Estudiante #1**

(809) 602-7040

**Teléfono del Estudiante #@**

(829) 537-0427

**Carrera:**

Medicina

**Nombre del Profesor o Asesor:**

Dra. Jenny Cepeda

**Correo Electrónico del Profesor o Asesor:**

j.cepeda@prof.unibe.edu.do

**Nombre del Proyecto**

Riesgo Tromboembólico de Pacientes  
Ambulatorios Positivos a COVID-19 Consultados  
en el Departamento de Infectología del Hospital

General Plaza de la Salud Durante el Período  
Septiembre 2020-Septiembre 2021.

**El estudio es:**

Retrospectivo

**El estudio tiene un enfoque:**

Cuantitativo

**El diseño del estudio es:**

No Experimental

**Descripción del diseño de estudio**

Experimental (con asignación aleatoria)

Ejemplos: pretest-postest con grupo control, tratamientos alternos con pretest, longitudinales, factoriales, cruzados, entre otros.

Cuasi Experimental

Ejemplos: series temporales, series temporales interrumpidas, caso control, con grupo control sin pretest, entre otros.

No Experimental

Ejemplos: correlacional, observacional, estudio de caso, entre otros.

**Nombre del Estudiante #2**

Lia Patricia Reyes Santos

**Correo Electrónico del Estudiante #2**

lreyes11@est.unibe.edu.do

**Matrícula del Estudiante #2**

160875

**Cuestionarios, escalas u otros anexos**



Cuestionario - Sheet1.pdf

**Carta de clínicas/hospitales o instituciones  
externas (Puede subir varios documentos)**



Carta de aprobación del centro hospitalario.p...

**La selección de la muestra será:**

Probabilística

**La muestra está conformada por:**

Mayores de 18 años

**Describa brevemente el procedimiento que utilizará en su investigación**

**RESUMEN**

Introducción: Se ha demostrado la alta tasa de mortalidad en pacientes con COVID-19 debido a alteraciones en la coagulación que pueden llevar a eventos como embolismo pulmonar y coagulación intravascular diseminada. Los datos actuales sólo se han reflejado en pacientes hospitalizados pero no existen datos referentes al riesgo de tromboembólico en pacientes ambulatorios.

Objetivo: Determinar el riesgo tromboembólico de pacientes ambulatorios positivos a COVID-19 que acuden a la consulta de infectología en el Hospital General Plaza de la Salud durante el periodo septiembre-diciembre 2020.

Métodos: Incluimos alrededor de 400-500 pacientes mayores de 18 años con requerimiento de estar en manejo ambulatorio para COVID-19. Estudiamos a pacientes con sintomatología y pruebas de laboratorios con COVID-19, que asistieron a la consulta de infectología del Hospital General Plaza de la Salud. Evaluamos el riesgo tromboembólico en pacientes ambulatorios dependiendo de su factor de riesgo, como evento tromboembólico previo, evento isquémico previo, diabetes, hipertensión; y comparar los resultados de cada grupo para observar cuales comorbilidades tienen un efecto mayor de desarrollar un evento trombótico. Para este propósito utilizamos la prueba-t, la regresión lineal y la correlación de Pearson.

Resultados: Esperamos un aumento en el riesgo de evento tromboembólico relacionado a la edad del paciente así como también contrastar el riesgo entre diferentes comorbilidades en conjunto con las diferencias en el riesgo entre pacientes con comorbilidades y sin comorbilidades.

Palabras Claves: Evento Tromboembolico, coagulacion, SARS-Cov 2, paciente ambulatorio, dimero-d.

---

**Describa si existe algún riesgo para los participantes y como protegerá a los participantes del mismo**

El instrumento de recolección de los datos será por método de extracción de base datos, por esta razón los pacientes no estarán expuesto a ningún tipo de intervención que pueda poner en riesgo su salud o exponer su cuerpo.

**Describa el mecanismo a través del cual asegurará la confidencialidad de los datos**

Todos los datos personales de los pacientes y lo referente a su salud serán manejados de forma privada, y serán despersonalizadas. Los participantes serán ubicados por una numeración que hará referencia a su información personal, que se manejará y almacenará de forma segura. Serán excluidos los grupos vulnerables (ej, embarazadas, personas discapacitadas, personas con trastorno mentales etc.) para salvaguardar los datos de los pacientes.

**Fecha estimada de recolección de datos**

Monday, September 28, 2020

**Por favor anexe:**

1. El formulario de consentimiento informado que firmarán los participantes (ver Manual de Ética de UNIBE, el cual contiene una guía sobre cómo elaborar formularios de consentimiento).
2. La carta de clínicas/hospitales o instituciones externas que le permitirán acceso a sus expedientes o pacientes (la carta está disponible en la página web del Decanato de Investigación)

\*Las investigaciones realizadas con niños deben obtener el consentimiento de los padres o tutores legales del niño. Además del consentimiento escrito, el investigador debe obtener el consentimiento verbal del niño.

\*En casos en los que el participante no sepa escribir, la firma se debe sustituir por una impresión de la huella dactilar del participante.

⌘(˘)⌘ - there seems to be an error! We are working on it.

Referencias

1. Dahlinger, A. & Yassaee, M. (2014). What types of research designs exist? University of St. Gallen.
2. Oxford Centre for Evidence Based Medicine. (marzo, 2009). Levels of Evidence.
3. Rohrig, B., Du Prel, J.B., Wachtlin, D., & Blettner, M. (2009). Types of studies in medical research. Deutsches Arzteblatt International, 106 (15), 262-8.
4. Shadish, W.R., Cook, T.D., & Campbell, D.T. (2002). Experimental and Quasi-Experimental Designs for Generalized Causal Inference.

Para uso administrativo

**ESTADO DE LA APLICACIÓN**

APROBADO

**Signature**

A handwritten signature in black ink, appearing to be the initials 'JR'.

**Get Page URL**

<https://www.jotform.com/edit/4761145674712641264>

**Fecha de revisión**

Thursday, September 17, 2020

Anexo 6: Tabla de rangos normales utilizados como parámetro

| Rango normal de laboratorios     |                 |
|----------------------------------|-----------------|
| Dímero-D                         | 0-500 ng/dl     |
| Fibrinógeno                      | 200-400 mg/dl   |
| Tiempo de tromboplastina parcial | 24.20-35.90 seg |
| Tiempo de protrombina            | 13.40-15.90 seg |