



**FACULTAD DE MEDICINA HUMANA
UNIDAD DE POSGRADO**

**ASOCIACIÓN DEL DIMERO D Y MORTALIDAD EN COVID-19
HOSPITAL NACIONAL GUILLERMO ALMENARA IRIGOYEN**

2020

**PRESENTADO POR
DANISOL TORRES LEON**

ASESOR

RICARDO AURELIO CARREÑO ESCOBEDO

**PROYECTO DE INVESTIGACIÓN
PARA OPTAR
EL TÍTULO DE SEGUNDA ESPECIALIDAD EN PATOLOGÍA
CLÍNICA**

LIMA- PERÚ

2022



**Reconocimiento - No comercial - Compartir igual
CC BY-NC-SA**

El autor permite entremezclar, ajustar y construir a partir de esta obra con fines no comerciales, siempre y cuando se reconozca la autoría y las nuevas creaciones estén bajo una licencia con los mismos términos.

<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>



**FACULTAD DE MEDICINA HUMANA
UNIDAD DE POSGRADO**

**ASOCIACIÓN DEL DIMERO D Y MORTALIDAD EN COVID-19
HOSPITAL NACIONAL GUILLERMO ALMENARA IRIGOYEN
2020**

PROYECTO DE INVESTIGACIÓN

PARA OPTAR

EL TÍTULO DE SEGUNDA ESPECIALIDAD EN PATOLOGÍA CLÍNICA

**PRESENTADO POR
DANISOL TORRES LEON**

**ASESOR
MGTR. RICARDO AURELIO CARREÑO ESCOBEDO**

**LIMA, PERÚ
2022**

ÍNDICE

	Págs.
Portada	
Índice	
CAPÍTULO I: PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	1
1.1 Descripción del problema	1
1.2 Formulación del problema	4
1.3 Objetivos	4
1.4 Justificación	5
1.5 Viabilidad y factibilidad	6
CAPÍTULO II: MARCO TEÓRICO	6
2.1 Antecedentes	6
2.2 Bases teóricas	9
2.3 Definición de términos básicos	10
CAPÍTULO III: HIPÓTESIS Y VARIABLES	11
3.1 Formulación de la hipótesis	11
3.2 Variables y su operacionalización	12
CAPÍTULO IV: METODOLOGÍA	14
4.1 Tipos y diseño	14
4.2 Diseño muestral	14
4.3 Técnicas y procedimiento de recolección de datos	15
4.4 Procesamiento y análisis de datos	15
4.5 Aspectos éticos	15
CRONOGRAMA	16
PRESUPUESTO	17
FUENTES DE INFORMACIÓN	18
ANEXOS	
1. Matriz de consistencia	
2. Instrumento de recolección de datos	

CAPÍTULO I: PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

1.1 Descripción del problema

El coronavirus del síndrome respiratorio agudo severo tipo 2 (SARS-CoV-2) causante de la enfermedad COVID-19 ha evolucionado rápidamente de un brote epidémico en Wuhan, China a una pandemia que infecta a millones de personas en todo el mundo, mientras que miles de millones de los ciudadanos se ven afectados por las medidas tomadas por los diferentes gobiernos como lo es el distanciamiento social y por el impacto socioeconómico de la pandemia. El SARS-CoV-2 es aproximadamente un 80% semejante al SARS-CoV y penetra las células del huésped (humano) al unirse al receptor de la enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE2). Aunque está bien documentado que COVID-19 principalmente se manifiesta como una infección del tracto respiratorio, nuevas investigaciones indican que debe considerarse como una enfermedad sistémica que involucra múltiples sistemas, incluidos el sistema cardiovascular, respiratorio, gastrointestinal, neurológico, hematopoyético e inmune. Las tasas de mortalidad de COVID-19 son más bajas que el Síndrome Respiratorio del Medio Oriente o MERS y el SARS hasta el momento; sin embargo, COVID-19 es más letal que la gripe estacional. Las personas mayores y las que tienen comorbilidades se ha evidenciado que tienen un mayor riesgo de muerte por COVID-19, sin embargo, las personas más jóvenes y sin enfermedades subyacentes relevantes también pueden presentar complicaciones potencialmente letales como la miocarditis fulminante y la coagulopatía intravascular diseminada (CID).¹

Durante la incubación, la cual varía entre 1 hasta 15 días, y durante la fase temprana de la enfermedad, cuando hay síntomas inespecíficos, los recuentos de leucocitos y linfocitos en sangre periférica pueden ser normales o ligeramente reducidos. Después de la diseminación del virus en el organismo, el SARS-CoV-2 afecta principalmente tejidos que expresen niveles elevados de ACE2, incluidos el corazón, pulmones, tracto gastrointestinal entre otros. Aproximadamente 7 a 14 días desde el inicio de los síntomas iniciales, hay un aumento de los signos y síntomas de la enfermedad con un aumento sistémico pronunciado de mediadores

inflamatorios y citocinas, que incluso pueden caracterizarse como una "tormenta de citoquinas". En este momento, la linfopenia significativa se hace evidente. Aunque es necesaria una investigación más profunda sobre la etiología subyacente, varios factores pueden contribuir a la linfopenia asociada con COVID-19. Se ha evidenciado que los linfocitos, en su superficie, también expresan el receptor ACE2; de manera que, el SARS-CoV-2 va a poder infectar esas células y desencadenando su lisis. Además, la tormenta de citoquinas se va a caracterizar por niveles marcadamente aumentados de interleucinas (principalmente IL-2, IL-6, IL-7, proteína inducible por interferón- γ , MCP-1, MIP1-a, G-CSF) y TNF -alfa, que puede promover la destrucción de los linfocitos. Esta activación de las citocinas también se puede asociar con atrofia del bazo y de otros órganos linfoides, y perjudica todavía más la renovación de los linfocitos. La acidosis de ácido láctico coexistente, que puede ser más prominente entre los pacientes con cáncer que tienen un mayor riesgo de complicaciones por COVID-19, también puede inhibir la proliferación de linfocitos.²

Nuevas investigaciones^{4,5} sugieren que las muertes COVID-19 severo están asociadas con mayor frecuencia al desarrollo de coagulopatía y coagulación intravascular diseminada (CID), asimismo, el incremento del dímero D (DD) superior a 1 $\mu\text{g/ml}$ están asociados a mayor mortalidad⁶. Existen diversas publicaciones^{7,8}, así como varios protocolos, que sugieren implementar diferentes modelos de trombopprofilaxis o anticoagulación empírica con altas dosis de heparina de bajo peso molecular sólo en base a los valores de DD, con bases confusas y sugieren iniciar ese tipo de tratamiento a pesar del riesgo que podría haber para los pacientes que son críticos.

Asimismo, los trastornos de la coagulación se encuentran con relativa frecuencia entre los pacientes con COVID-19, especialmente entre aquellos con enfermedad grave. En un estudio retrospectivo multicéntrico durante los primeros dos meses de la epidemia en China, evidenció que 260 pacientes de un total de 560 (46.4%) con COVID-19 tenían un dímero D elevado (≥ 0.5 mg / L), mientras que la elevación fue mayor entre los casos con mayor gravedad (59.6% versus 43.2% en los no graves). La fluctuación del dímero D puede reflejar la gravedad y sus niveles elevados están

asociados con resultados adversos entre pacientes con neumonía adquirida en la comunidad. De acuerdo con esto, se detectó un dímero D elevado ($> 1.5 \mu\text{g} / \text{L}$) en el 36% de los pacientes en un estudio descriptivo de 99 pacientes con COVID-19 en Wuhan, en China. Otro estudio retrospectivo desarrollado en China, el cual incluyó 41 casos, mostró que los niveles de DD y tiempo de protrombina (TP) fueron más altos al ingreso entre los pacientes que requieren soporte de UCI (mediana de dímero D de $2.4 \text{ mg} / \text{L}$ para UCI versus $0.5 \text{ mg} / \text{L}$ para no UCI, $p = 0.0042$). Asimismo, la investigación de Wang et al concluyó que quienes requirieron tratamiento en UCI tuvieron dímeros D significativamente mayores ($p < 0.001$) en comparación con los casos menos graves. La diferencia en los niveles medios de dímero D entre los sobrevivientes y los no sobrevivientes fue mayor que entre los grupos con SDRA y sin SDRA, lo que podría sugerir que las complicaciones relacionadas con CID pueden haber llevado a un subconjunto de pacientes a la muerte independientemente del SDRA. En un estudio de cohorte retrospectivo multicéntrico de China, el aumento de los niveles de dímero D ($> 1 \mu\text{g} / \text{ml}$) se asoció significativamente con la mortalidad hospitalaria en un análisis multivariable ($p = 0,003$).

Con respecto a reactantes de fase aguda, un resultado de PCR elevado se ha relacionado con aspectos desfavorables del COVID-19, niveles elevados de troponina-T y lesión miocárdica, desarrollo de SDRA y muerte. La evidencia de un metanálisis de cuatro estudios dio a conocer que el aumento de procalcitonina y el riesgo de padecer una infección grave tuvo una asociación 5 veces mayor.

En el estudio de Wu et al. se evidenció que existe una asociación entre un valor elevado de ferritina y el desarrollo del síndrome de diestres respiratorio agudo. Asimismo, Zhou et al., dentro de su análisis univariado reforzó la relación entre mortalidad y valores elevados de ferritina sérica.

En el Perú ha sido uno de los países de Latinoamérica que más casos de COVID-19 ha tenido. Se han confirmado hasta la fecha 35,231 fallecidos y un total de 4,802,591 millones de personas muestreadas según la sala situacional COVID-19. Sin embargo, a pesar de eso no se han realizado investigaciones sobre la relación

de los resultados de los diversos exámenes de laboratorio disponibles y la severidad de los casos de pacientes con COVID-19.

En el presente trabajo de investigación se determinará la relación entre el dímero D y su asociación a mortalidad de pacientes con COVID-19 en el Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen en el año 2020.

1.2 Formulación del problema

¿Cuál es la relación entre el dímero D y la mortalidad de los pacientes con COVID-19 en el Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen en el año 2020?

1.3 Objetivos

Objetivo general

Establecer la relación entre el resultado de dímero D y la mortalidad de los pacientes con COVID-19 en el Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen (HNGAI) 2020.

Objetivos específicos

- Determinar la relación entre prolongación del tiempo de protrombina y la mortalidad de los pacientes con COVID-19, HNGAI 2020.
- Determinar la relación entre prolongación del tiempo parcial de tromboplastina activada y la mortalidad de los pacientes con COVID-19, HNGAI 2020.
- Determinar la relación entre niveles elevados de fibrinógeno y la mortalidad de los pacientes con COVID-19, HNGAI 2020.
- Determinar la relación entre prolongación del tiempo de trombina y la mortalidad de los pacientes con COVID-19, HNGAI 2020.
- Determinar la relación entre niveles elevados de INR y la mortalidad de los pacientes con COVID-19, HNGAI 2020.
- Determinar la relación entre niveles elevados de DHL y la mortalidad de los pacientes con COVID-19, HNGAI 2020.

- Determinar la relación entre niveles elevados de ferritina y la mortalidad de los pacientes con COVID-19, HNGAI 2020.
- Determinar la relación entre niveles elevados de PCR y la mortalidad de los pacientes con COVID-19, HNGAI 2020.
- Determinar la relación entre trombocitopenia y la mortalidad de los pacientes con COVID-19, HNGAI 2020.

1.4 Justificación

El COVID-19 paso de ser un brote epidemiológico en Wuhan, China, a ser una pandemia mundial que ha costado la vida de 1,324,457 millones de personas en el mundo, siendo el Perú uno de los países más afectados en Latinoamérica y del mundo con 35,231 fallecidos y 937,011 casos confirmados. En poco tiempo el COVID-19 genero cierre de fronteras, toques de queda, colapso del sistema de salud, escases de medicamentos y equipos de protección personal, e incluso genero cambios a nivel económico en el país contribuyendo a aumentar la tasa de desempleo, y disminuyendo las arcas del estado para brindar sustento a población más vulnerable del país.

A pesar de la magnitud de esta pandemia no se han realizado la cantidad de investigaciones necesarias para determinar el comportamiento de la enfermedad en la población peruana, su pronóstico, protocolos de detección temprana efectivos, posibles tratamientos, etc. La comunidad científica peruana ha tomado en cuenta sus recomendaciones sobre el COVID-19 en base a investigaciones realizadas en otros países y sus resultados, las cuales han ido cambiando con el tiempo.

El poder determinar el pronóstico de los pacientes que llegan a los hospitales nacionales puede mejorar la atención y tratamiento que se les puede brindar desde el inicio de la enfermedad.

1.5 Viabilidad y factibilidad

Se cuenta con viabilidad pues el Hospital Guillermo Almenara Irigoyen ha autorizado la realización del presente estudio y se contara con el permiso de revisar las historias clínicas y recopilar información requerida. Asimismo, este estudio es factible, ya cuenta con los recursos económicos y humanos para garantizar el desarrollo del estudio sin complicaciones.

CAPÍTULO II: MARCO TEÓRICO

2.1 Antecedentes

Guan y col. proporcionó datos sobre las características clínicas de 1.099 casos de COVID-19 con confirmación de laboratorio durante los primeros dos meses de la epidemia en China. Al ingreso, la gran mayoría de los pacientes presentaron linfocitopenia (83.2%), el 33,7% mostró leucopenia y el 36.2% tenían trombocitopenia. Estos hallazgos hematológicos fueron más prominentes entre los casos severos frente a los no severos (96.1% frente a 80.4% para linfocitopenia, 61.1% frente a 28.1% para leucopenia y 57.7% frente a 31.6% para trombocitopenia). Estos hallazgos fueron similares a otros cuatro estudios descriptivos que se realizaron durante el mismo período en China e incluyeron 201, 138, 99 y 41 casos confirmados con COVID-19, respectivamente.

Asimismo, Wu et al. expusieron la existencia de una relación entre un recuento de linfocitos disminuido y el desarrollo del SDRA, mientras que Wang et al. y Huang et al., destacó la relación entre el requerimiento de atención en la UCI y un recuento de linfocitos disminuidos,

En el estudio Wu et al. analizaron retrospectivamente las posibles causas de riesgo para desarrollar SDRA y muerte entre 201 pacientes con neumonía COVID-19 en Wuhan, China. El aumento del riesgo de SDRA durante el curso de la enfermedad se asoció significativamente con neutrofilia ($p < 0.001$), disminuyó linfocitos ($p < 0.001$) en un análisis de regresión de Cox bivariado. El incremento de neutrófilos ($p = 0.03$) se asoció con un mayor riesgo de muerte.

Asimismo, Fatma Berri et al. concluyó que el plasminógeno contribuye al proceso de inflamación que es causada por el virus de la influenza mediante la fibrinólisis, y el ácido 6-aminocaproico podría dar protección contra el virus de la influenza.⁹ Presumiblemente, la fibrinólisis podría inducirse de manera posterior a una infección grave de 2019-nCoV.

De igual manera, Qu et al mostraron 30 casos de pacientes que estuvieron hospitalizados con COVID-19. Aquellos que presentaron un pico en el recuento de plaquetas a lo largo del curso de la enfermedad tuvieron peores resultados. Curiosamente, la relación de plaquetas a linfocitos en el momento del pico de plaquetas surgió como un factor pronóstico independiente para hospitalización prolongada en el análisis multivariante. Se sugirió que una relación alta de plaquetas a linfocitos puede indicar una tormenta de citocinas más pronunciada debido a la mayor activación de plaquetas.¹⁰

Luis Basbus et al. evaluó de manera retrospectiva 131 casos de pacientes con diagnóstico confirmado de COVID-19, durante los meses de marzo y mayo de 2020. Evaluaron la asociación del índice neutrófilo-leucocito (INL) ≥ 3 con cuadros severos de COVID-19 y la mortalidad de la enfermedad. El 81% de pacientes con enfermedad grave llegó a presentar INL ≥ 3 y el 33% de pacientes con enfermedad leve. La mortalidad observada fue del 7%. Asimismo, se observó un INL ≥ 3 ($p = 0.03$) en 7 de 9 fallecidos. El INL, en conjunto con otros factores, podría ser útil como un marcador de pronóstico inicial debido a su bajo costo y accesibilidad.¹¹

En un estudio prospectivo en Wuhan, China, que incluyó a 416 pacientes consecutivos, 82 (19,7%) habían documentado lesión miocárdica. En comparación con los demás, estos pacientes con lesión en el miocardio presentaban valores de leucocitosis mayores ($p < 0.001$), recuentos plaquetarios más bajos ($p < 0.001$) y valores de linfocitos más disminuidos ($p < 0.001$). Un estudio retrospectivo que incluyó 187 pacientes con COVID-19 de otro hospital en la ciudad de Wuhan también demostró que los pacientes que presentan niveles altos de troponina-T tenían leucocitosis ($p < 0.001$), neutrofilia ($p < 0.001$) y leucopenia ($p = 0.01$).

Tang et al, en su estudio retrospectivo incluye datos de 183 pacientes consecutivos con COVID-19, los pacientes que fallecieron tuvieron un dímero D significativamente mayor ($p < 0.05$), niveles de FDP ($p < 0.05$) y PT prolongado ($p < 0.05$) y APTT ($p < 0.05$) en comparación con los sobrevivientes en la evaluación inicial. Por la hospitalización tardía, se encontró que la cantidad de fibrinógeno y AT eran notablemente más bajos en los pacientes que fallecieron. Curiosamente, poco más del 70% de los pacientes que fallecieron frente al 0.6% de los pacientes que sobrevivieron llegaron a cumplir los criterios para el diagnóstico de coagulación intravascular diseminada (CID) durante el curso de la enfermedad. La mediana del tiempo desde el ingreso hasta la manifestación de DIC fue de 4 días (rango: 1-12 días).

Acorde al estudio Ji, et al 2020, la coagulopatía inducida por infección y la hiperfibrinólisis secundaria se han identificado en casos graves de COVID-19.¹²

Asimismo, según el estudio Zhou, et al, un mayor nivel de dímero D al ingreso se relacionó con un peor pronóstico de COVID-19.

En cuanto a los regímenes terapéuticos actuales para COVID-19, todavía no se han recomendado antivirales y vacunas eficaces para pacientes con COVID-19. Un informe anterior afirmó que un nivel de dímero D $> 1 \mu\text{g} / \text{ml}$ se asoció con una mortalidad más baja después del tratamiento con heparina (Tang, et al 2020a). Por lo tanto, el tratamiento anticoagulante parece ser beneficioso en casos graves de COVID-19.

2.2 Bases teóricas

A finales de 2019, en China, la ciudad de Wuhan, fue el epicentro de un brote de una patología similar a una neumonía sin embargo se desconocía el agente causal. Durante la primera semana del mes de enero de 2020, tras mucho esfuerzo por parte de científicos de china lograron aislar al agente causal el cual se trataría de un nuevo coronavirus, el cual llamaron el coronavirus 2 del síndrome respiratorio

agudo severo (SARS-CoV-2; en un inicio se conoció como 2019-nCoV), de los primeros pacientes infectados y que luego fue designado enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19) en el mes de febrero de 2020 por la OMS.

Aunque era muy probable que ese brote hubiera iniciado a partir de un evento de transmisión zoonótica que estaba relacionado a un mercado de productos principalmente marinos que también comerciaba con animales salvajes vivos, al poco tiempo se confirmó que también estaba ocurriendo una transmisión de persona a persona. Una gran variedad de signos y síntomas a causa la infección por SARS-CoV-2 aparece en todo el mundo, desde una infección totalmente desapercibida y sin ningún síntoma, una infección de las vías respiratorias superiores leves y un cuadro de neumonía viral grave pudiendo llegar a la muerte. Todavía se han realizado pocos estudios en pacientes y no se han encontrado conclusiones definitivas. De manera que, la determinación de posibles factores de riesgo que lleven a desarrollar enfermedad grave y muerte no es muy sólida. De igual manera, las especificaciones del curso virológico y clínico de la enfermedad todavía no están claras.

Durante el período de incubación, que generalmente varía de 1 a 14 días, y durante el primer periodo de la enfermedad, cuando hay síntomas inespecíficos, los recuentos de leucocitos y linfocitos en sangre periférica son normales o ligeramente reducidos. Después de la viremia, el SARS-CoV-2 invade en primer lugar órganos y tejidos que presentan valores elevados de ACE2, incluidos órganos como el corazón, pulmones entre otros. Aproximadamente 7 a 14 días desde el inicio de los síntomas iniciales, hay un aumento en los signos y síntomas de la enfermedad con un incremento sistémico pronunciado de mediadores inflamatorios y citocinas, que incluso pueden caracterizarse como una "tormenta de citoquinas". En este momento punto, linfopenia significativa se hace evidente. Aunque es necesaria una investigación más profunda sobre la etiología subyacente, varios factores pueden contribuir a la linfopenia asociada con COVID-19. Cabe resaltar que se ha evidenciado que los linfocitos también presentan el receptor ACE2 en su superficie; de tal manera que el nuevo coronavirus puede infectar directamente esas células y llevarlas a su destrucción.

2.3 Definición de términos básicos

La COVID-19 es la enfermedad causada por el SARS-CoV-2.

“El coronavirus SARS-CoV-2 es un nuevo tipo de coronavirus que puede afectar a las personas y que se detectó por primera vez en diciembre de 2019 en la ciudad de Wuhan, provincia de Hubei, en China. Mayoritariamente, en un 80% de los casos solo produce síntomas leves respiratorios.” *Clínic Barcelona Hospital Universitari*

La severidad del COVID-19 se definió según la guía de manejo china para COVID-19 (versión 6.0).

La coagulopatía está definida como una prolongación de 3 segundos del tiempo de protrombina normal o una prolongación de 5 segundos del tiempo de tromboplastina parcial activado.

El shock séptico se definió según la Tercera definición de consenso internacional de 2016 para sepsis y shock séptico. “...aquella situación en el que las anomalías de la circulación, celulares y del metabolismo subyacentes son lo suficientemente profundas como para aumentar sustancialmente la mortalidad. Se identifica clínicamente por la necesidad de vasopresores para mantener una tensión arterial media ≥ 65 mmHg y por presentar un lactato sérico ≥ 2 mmol/l (18 mg/dl) en ausencia de hipovolemia. Esta situación refleja tasas de mortalidad superiores al 40 %.”²⁰

CAPÍTULO III: HIPÓTESIS Y VARIABLES

3.1 Formulación de hipótesis

Hipótesis general

Un valor elevado de dímero D está asociado a la mortalidad de pacientes con COVID-19 en el Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen (HNGAI) I2020.

Hipótesis específicas

El tiempo de protrombina prolongado está asociado a la mortalidad de pacientes con COVID-19, HNGAI 2020.

El tiempo parcial de tromboplastina activada prolongada está asociada a la mortalidad de pacientes con COVID-19, HNGAI 2020.

Un valor elevado de fibrinógeno está asociado a la mortalidad de pacientes con COVID-19, HNGAI 2020.

El tiempo de trombina prolongado está asociado a la mortalidad de pacientes con COVID-19, HNGAI 2020.

Un valor de PCR elevado está asociado a la mortalidad de pacientes con COVID-19, HNGAI 2020.

Un valor de DHL elevado está asociado a la mortalidad de pacientes con COVID-19, HNGAI 2020.

Un valor de ferritina elevado está asociado a la mortalidad de pacientes con COVID-19, HNGAI 2020.

La trombocitopenia está asociada a la mortalidad de pacientes con COVID-19, HNGAI 2020.

3.2 Variables y su operacionalización

Variable	Definición	Tipo	Indicador	Escala de medición	Categorías y sus valores	Medio de verificación
----------	------------	------	-----------	--------------------	--------------------------	-----------------------

Dimero D	El dímero D es un fragmento de proteína que se produce cuando un coágulo de sangre se disuelve en el cuerpo.	Cuantitativo SIEMENS: INNOVANC E D-Dimer	Detección de dímero d en la sangre.	Ordinal	Normal: 0.25 ng/ml	Sistema de gestión
Paciente con COVID-19	Paciente del HNGAI, con diagnóstico confirmado de COVID-19	Cualitativa	Prueba de RT-PCR positiva	nominal	positivo negativo	Historia clínica
PCR	Proteína beta globulina termolabil, es reactante de fase aguda inespecífico	Cuantitativo	Aumento de la proteína beta globulina en la sangre	ordinal		Sistema de gestión
DHL	Esta prueba mide el nivel de lactato deshidrogenasa (LDH), también conocida como deshidrogenasa del ácido láctico, en la sangre, la cual se eleva cuando hay daño en los tejidos.	Cuantitativo	Aumento de los niveles de DHL en sangre	Ordinal		Sistema de gestión
Ferritina	La ferritina es una molécula fijadora de hierro que lo almacena para que esté disponible para varias funciones celulares, también es importante en otras funciones como la inflamación.	Cuantitativo	Aumento de los niveles de ferritina en sangre	Ordinal		Sistema de gestión
TP	Examen de sangre que mide el tiempo que tarda la sangre en coagularse. (vía extrínseca)	Cuantitativo SIEMENS: Innovin	Segundos que toma la formación del coágulo de una muestra sanguínea.	Ordinal	9 – 13 Seg	Sistema de gestión
TTPa	Examen de sangre que mide el tiempo que tarda la sangre en coagularse. (vía intrínseca)	Cuantitativo SIEMENS: Pathotien SL	Segundos que toma la formación del coágulo de una muestra sanguínea.	Ordinal	27 – 45 Seg	Sistema de gestión
Fibrinogeno	Es el factor I de la coagulación, es una glicoproteína fibrosa y adhesiva que está en el plasma en una cantidad aproximada de 200 a 500 mg/dL y que tiene un importante papel en todas las fases de la hemostasia.	Cuantitativo SIEMENS: Muktifibrien U	Presencia de la glicoproteína en g/dL	Ordinal	2-5 gr/L	Sistema de gestión
TT	Examen de sangre que mide el tiempo que tarda la sangre en coagularse. (reacción entre la trombina y el fibrinogeno)	Cuantitativo SIEMENS: BC Trombin	Segundos que toma la formación del coágulo de una muestra sanguínea.	Ordinal	15 – 20 seg	Sistema de gestión
Plaquetas	Células sanguíneas que forman en la médula ósea y juegan	Cuantitativo IMUNOTUR BIDIMETRI	Conteo de células en frotis de	Ordinal		Sistema de gestión

	un papel importante en la coagulación de la sangre.	CO	sangre periférica			
--	---	----	-------------------	--	--	--

CAPÍTULO IV: METODOLOGÍA

4.1 Tipos y diseño

El diseño del estudio que se está realizando será retrospectivo descriptivo analítico y transversal.

4.2 Diseño muestral

Población universo

Nuestra población universo consiste en los pacientes con diagnóstico de COVID-19 en el Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen.

Población de estudio

Pacientes del Hospital Guillermo Almenara Irigoyen que fueron diagnosticados de COVID-19 en el periodo 2020.

Tamaño de la muestra

Para la muestra del proyecto se han incluido todos los pacientes que fueron diagnosticados de COVID-19 que se hospitalizaron en el hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen durante junio - agosto del 2020. El tamaño de la muestra para nuestro proyecto de investigación será de 15000 pacientes

Criterios de inclusión

Pacientes con diagnóstico de COVID-19 que este confirmado por RT-PCR, prueba antigénica de Sars Cov-2 y criterio tomográfico, que fueron atendidos en el Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen durante el periodo 2020.

Criterios de exclusión

Casos que no hayan tenido diagnóstico de COVID-19 durante su atención en el Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen durante el periodo 2020.

4.3 Técnicas y procedimiento de recolección de datos

Instrumentos de recolección y medición de variables

Se utilizará una ficha de recolección de datos elaborado por el investigador.

Esta ficha de recolección de datos será llenada durante la revisión de las historias clínicas electrónicas de todos los pacientes que lleguen a cumplir los criterios del estudio.

4.4 Procesamiento y análisis de datos

Se utilizará el programa SPSS versión 15.0 para elaborar la base de datos tablas de frecuencia y cruce de variables.

Se utilizará Microsoft Word como herramienta para la redacción del proyecto, informe final y realización de cuadros.

Se utilizará Microsoft Excel para realizar los gráficos de resultados y el análisis del porcentaje de resultados.

4.5 Aspectos éticos

Tenemos presente los principios fundamentales como el respeto a la persona protegiendo su autonomía y su derecho al consentimiento informado, a la beneficencia y o maleficencia poniendo en primer lugar la salud e integridad física y mental del paciente, ante todo, y a un acceso equitativo a los beneficios que se puedan obtener.

Asimismo, tenemos conocimiento de las regulaciones y pautas que rigen las Buenas Practicas Clínica, las cuales cumplimos en toda su extensión.

Asimismo, se solicitará la aprobación del comité de ética del HNGAI y no se publicará los nombres de los pacientes que fueron seleccionados durante el periodo determinado.

CRONOGRAMA

--	--

Pasos	2019 - 2020									
	Ddiciembre	Enero	Febrero	Marzo	Abril	Mayo	junio	Julio	Agosto	Septiembre
Elaboración del proyecto de investigación	X	X								
Envío de solicitud para la aprobación del proyecto.			X							
Revisión de historias clínicas para recolectar información.	X	X	X							
Ultimar detalles del proyecto.					X					
Envío de solicitud para aprobación final del proyecto.					X	x				

PRESUPUESTO

Razón	Monto estimado (soles)
Insumos de escritorio y copias	100.0
Contratación de especialista en análisis y uso de software de estadística	300.0
Movilidad y traslados	200.0
Refrigerio	150.0
TOTAL	750.0 SOLES

FUENTES DE INFORMACIÓN

1. Alfonso Ruiz-Bravo¹ , María Jiménez-Valera¹ , et al. SARS-CoV-2 y pandemia de síndrome respiratorio agudo (COVID-19) *Ars Pharm* vol.61 no.2 Granada abr./jun. 2020 Epub 20-Jul-2020.
2. Gerardo Tiburcio López-Pérez,¹ María de Lourdes Patricia Ramírez-Sandoval,² Mayra Solvenetzin Torres-Altamirano³. Fisiopatología del daño multiorgánico en la infección por SARS-CoV-2. *Acta Pediatr Mex.* 2020;41(Supl 1): S27-S41.
3. Gralinski LE, Bankhead A 3rd, Jeng S, et al. Mecanismos del síndrome respiratorio agudo severo lesión pulmonar aguda inducida por coronavirus. *mBio.* 2013;
4. Tang, N., Li, D., Wang, X., & Sun, Z. (2020). Parámetros anormales de coagulación están asociados con pronóstico malo en pacientes con neumonía por el Nuevo coronavirus. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 18(4), 844–847. <https://doi.org/10.1111/jth.14768>
5. Spiezia L, Boscolo A, Poletto F, Cerruti L, Tiberio I, Campello E, et al. Relación entre la COVID-19 severa e hipercoagulabilidad en pacientes admitidos en la unidad de cuidados intensivos por falla respiratoria aguda. *Thromb Haemost.* 2020:4-6. <https://doi.org/10.1055/s-0040-1710018>.
6. Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, et al. curso clínico y factores de riesgo para mortalidad de pacientes hospitalizados con COVID-19 en Wuhan, China: un estudio de corte retrospectiva. *Lancet.* 2020;395:1054-62. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30566-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30566-3).
7. Klok FA, Kruip MJHA, van der Meer NJM, Arbous MS, Gommers DAMPJ, Kant KM, et al. Incidencia de complicaciones tromboticas en pacientes con enfermedad crítica con COVID-19 en UCI. *Thromb Res.* 2020. <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2020.04.013>.
8. Lin L, Lu L, Cao W, Li T. La hipótesis del potencial patogénico de la infección por SARS-CoV-2– una revisión de los cambios inmunológicos en pacientes con neumonía viral. *Emerg Microbes Infect.* 2020;9:727-32. <https://doi.org/10.1080/22221751.2020.1746199>.
9. Berri F¹, Rimmelzwaan GF, Hanss M, y col. El plasminógeno controla la inflamación y la patogénesis de las infecciones por el virus de la influenza a través de la fibrinólisis. *PLoS Pathog.* 2013; 9 (3): e1003229.

10. Qu R, Ling Y, Zhang YH, Wei LY, Chen X, Li XM, Liu XY, Liu HM, Guo Z, Ren H, Wang Q. La razón plaquetas – linfocitos esta asociada con el pronóstico en pacientes con enfermedad COVID-19. *J Med Virol*. 2020 Sep;92(9):1533-1541. doi: 10.1002/jmv.25767. Epub 2020 Mar 26. PMID: 32181903; PMCID: PMC7228291.
11. Basbus L, Lapidus MI, Martingano I, Puga MC, Pollán J. índice neutrófilo-linfocito como factor pronóstico de COVID-19 [Neutrophil to lymphocyte ratio as a prognostic marker in COVID-19]. *Medicina (B Aires)*. 2020;80 Suppl 3:31-36. Spanish. PMID: 32658845.
12. Ji H. L., Zhao R., Matalon S., Matthay M. A. (2020). Elevación del plasminógeno como un factor de riesgo común para la susceptibilidad al COVID-19. *Physiol. Rev.* 100 1065–1075. 10.1152/physrev.00013.2020
13. Li, Y., Zhao, K., Wei, H., Chen, W., Wang, W., Jia, L., ... Yan, X. (2020). Relación dinámica entre el dímero-D y la severidad de la COVID-19. *British Journal of Haematology*. Blackwell Publishing Ltd. <https://doi.org/10.1111/bjh.16811>
14. Connors, J., States, U., Levy, J., & States, U. (2020). COVID-19 y sus implicaciones en relación a trombosis y anticoagulación: 1) Department of Medicine , Hematology Division , Brigham and Women ' s Hospital , Harvard
Correspondence : *J. Blood*, 2(3), 1–21.
15. Terpos, E., Ntanasis-Stathopoulos, I., Elalamy, I., Kastritis, E., Sergentanis, T. N., Politou, M., ... Dimopoulos, M. A. (2020, July 1). Hallazgos hematológicos y complicaciones de la COVID-19. *American Journal of Hematology*. Wiley-Liss Inc. <https://doi.org/10.1002/ajh.25829>
16. Zhang, L., Yan, X., Fan, Q., Liu, H., Liu, X., Liu, Z., & Zhang, Z. (2020). Niveles de admisión de dímero-D en la predicción de mortalidad de pacientes hospitalizados con Covid-19. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 18(6), 1324–1329. <https://doi.org/10.1111/jth.14859>
17. Jacob, G., Aharon, A., & Brenner, B. (2020). Hiperfibrinólisis asociado COVID-19: Mecanismos e implementación. *Frontiers in physiology*, 11, 596057. <https://doi.org/10.3389/fphys.2020.596057>
18. Klok F. A., Kruijff M. J. H. A., van der Meer N. J. M., Arbous M. S., Gommers D. A. M. P. J., Kant K. M., et al. (2020). Incidencia de complicaciones

- tromboticas en pacientes críticamente enfermos con COVID-19 en UCI. *Thromb. Res.* 191 145–147. 10.1016/j.thromres.2020.04.013
19. El tercer censo internacional, definiciones de sepsis y shock séptico (Sepsis-3). Mervyn Singer, Clifford S. Deutschman, Christopher Warren Seymour, Manu Shankar-Hari, Djilali Annane, Michael Bauer et al. *JAMA* 2016;315(8):801-810. doi:10.0001/jama.2016.0287
 20. Kollias A., Kyriakoulis K. G., Dimakakos E., Poulakou G., Stergiou G. S., Syrigos K. (2020). Riesgo tromboembólico y terapia anticoaguladora en pacientes con COVID-19: evidencia emergente y un llamado a la acción. *Br. J. Haematol.* 189 846–847. 10.1111/bjh.16727
 21. Kruse R. L. (2020). Estrategias terapéuticas en un nuevo escenario para tratar el nuevo coronavirus originado en Wuhan, China. *F1000Res* 9:72
 22. Cui S, Chen S, Li X et al. Prevalencia de tromboembolismo venoso en pacientes con neumonía severa por el nuevo coronavirus. *J Thromb Haemost* June 2020; 18 (6): 1421-1424. doi:10.1111/JTH.14830.
 23. Gris J-C, Quéré I, Pérez A et al. Incertidumbres en el valor pronóstico del dímero-D en pacientes con COVID-19. *J Thromb Haemost* August 2020; 18 (8): 2066-2067. doi:10.1111/JTH.14876.
 24. Lippi G, Plebani M. Anormalidades de resultados de laboratorio en pacientes con infección por COVID-2019. *Clin Chem Lab Med* 2020; aop.
 25. Bikdeli B, Madhavan MV, Jimenez D et al. COVID-19 y enfermedades tromboticas o tromboembólicas: Implicaciones en prevención, terapia antitrombótica y seguimiento, *Journal of the American College of Cardiology* (2020), doi: <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.04.031>.
 26. Gralinski LE, Menachery VD. El regreso del coronavirus: 2019-nCoV. *Viruses.* 2020 Jan 24;12(2):135. doi: 10.3390/v12020135. PMID: 31991541; PMCID: PMC7077245.
 27. Vivas, David, Vanessa Roldán, María Asunción Esteve-Pastor, Inmaculada Roldán, Antonio Tello-Montoliu, Juan Miguel Ruiz-Nodar, Juan Cosín-Sales, et al. 2020. «Recomendaciones sobre el tratamiento antitrombótico durante la pandemia COVID-19. Posicionamiento del Grupo de Trabajo de Trombosis Cardiovascular de la Sociedad Española de Cardiología».

Revista Española De Cardiología, abril.
<https://doi.org/10.1016/j.recesp.2020.04.006>.

28. McGonagle, Dennis, James S. O'Donnell, Kassem Sharif, Paul Emery, y Charles Bridgewood. 2020. Mecanismos inmunes de la coagulopatía intravascular pulmonar en neumonía por COVID-19. *The Lancet Rheumatology* 0 (0). [https://doi.org/10.1016/S2665-9913\(20\)30121-1](https://doi.org/10.1016/S2665-9913(20)30121-1).
29. Llitjos, Jean-François, Maxime Leclerc, Camille Chochois, Jean-Michel Monsallier, Michel Ramakers, Malika Auvray, y Karim Merouani. 2020. Alta incidencia de eventos venosos tromboembólicos en pacientes anticoagulados con COVID-19 severo. *Journal of Thrombosis and Haemostasis: JTH*, abril. <https://doi.org/10.1111/jth.14869>.
30. Díaz-Barreiro LA, Cossio-Aranda J, Verdejo-Paris J, et al. COVID-19 y el sistema renina, angiotensina, aldosterona. Una relación compleja. *Cardiovasc Metab Sci.* 2020;31(Suppl: 3):182-189. doi:10.35366/93945.

ANEXOS

1. Matriz de consistencia

Título	Pregunta de Investigación	Objetivo	Tipo y diseño de estudio	Población de estudio y procesamiento de datos	Instrumento de recolección
<p>ASOCIACIÓN DEL DIMERO D Y MORTALIDAD DE PACIENTES CON COVID-19 HOSPITAL NACIONAL GUILLERMO ALMENARA IRIGOYEN - 2020</p>	<p>¿Cuál es la relación entre el dimero D y la mortalidad de los pacientes con COVID-19 en el Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen en el año 2020?</p>	<p>Objetivo general: Establecer la relación entre el resultado de dimero D y la mortalidad de los pacientes con COVID-19 en el Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen (HNGAI) 2020.</p> <p>Objetivos específicos: Determinar la relación entre prolongación del tiempo de protrombina y la mortalidad de los pacientes con COVID-19, HNGAI 2020.</p> <p>Determinar la relación entre prolongación del tiempo parcial de tromboplastina activada y la mortalidad de los pacientes con COVID-19, HNGAI 2020.</p> <p>Determinar la relación entre niveles elevados de fibrinógeno y la mortalidad de los pacientes con COVID-19, HNGAI 2020.</p> <p>Determinar la relación entre prolongación del tiempo de trombina y la mortalidad de los pacientes con COVID-19, HNGAI 2020.</p> <p>Determinar la relación entre niveles elevados de INR y la mortalidad de los pacientes con COVID-19, HNGAI 2020.</p> <p>Determinar la relación entre niveles elevados de DHL y la mortalidad de los pacientes con COVID-19, HNGAI 2020.</p> <p>Determinar la relación entre niveles elevados de ferritina y la mortalidad de los</p>	<p>Diseño: Descriptivo, Analítico Transversal Retrospectivo</p>	<p>Población universo: La población universo consiste en los pacientes con diagnóstico de COVID-19 en el Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen periodo 2020.</p> <p>Población de estudio: Pacientes del Hospital Guillermo Almenara Irigoyen con diagnóstico de COVID-19 confirmado mediante RT-PCR en el periodo 2020.</p>	<p>Ficha de recolección de datos propia</p>

		<p>pacientes con COVID-19, HNGAI 2020.</p> <p>Determinar la relación entre niveles elevados de PCR y la mortalidad de los pacientes con COVID-19, HNGAI 2020.</p> <p>Determinar la relación entre trombocitopenia y la mortalidad de los pacientes con COVID-19, HNGAI 2020.</p>			
--	--	--	--	--	--

2. Instrumento de recolección de datos

FICHA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

FICHA TECNICA DE RECOLECCION DE DATOS

NOMBRE:

SEXO:

EDAD:

RESULTADOS DE EXAMENES DE LABORATORIO

PCR

DIMERO D

FERRITINA:

DHL:

LINFOCITOS:

PROCALCITONINA:

LEUCOCITOS:

DIAGNOSTICO:

PERIODO EN UCI: SI NO

DEFUNCION: SI NO