



Universidad
Norbert Wiener

Facultad de Ciencias de la Salud


**“Implicancia entre el perfil hematológico y la prognosis de
pacientes hospitalizados con covid-19 en el HASA-ESsalud Pisco
enero-julio 2021”**

**Trabajo Académico para optar el Título de Especialista en
Hematología**

**Autor: Lic. Tecnólogo Médico: Quispe Rodriguez, Rodobel
Pascual**

Asesor: Dra. Astete Medrano, Delia Jessica

Pisco 2023

 Universidad Norbert Wiener	DECLARACIÓN JURADA DE AUTORIA Y DE ORIGINALIDAD DEL TRABAJO DE INVESTIGACIÓN		
	CÓDIGO: UPNW-GRA-FOR-033	VERSION: 01 REVISIÓN: 01	FECHA: 08/11/2022

Yo, **RODOBEL PASCUAL QUISPE RODRIGUEZ** egresado de la Facultad de Ciencias de la Salud y Escuela Académica Profesional de Tecnología Médica / Escuela de Posgrado de la Universidad privada Norbert Wiener declaro que el trabajo académico “**IMPLICANCIA ENTRE EL PERFIL HEMATOLOGICO Y LA PROGNOSIS DE PACIENTES HOSPITALIZADOS CON COVID-19 EN EL HASA-ESSALUD PISCO ENERO-JULIO 2021**” ” Asesorado por el docente: **DELIA JESSICA ASTETE MEDRANO** DNI: 09635079, ORCID: 0000-0001-5667-7369, tiene un índice de similitud de 09 (NUEVE) % con código oid:14912:257470989, verificable en el reporte de originalidad del software Turnitin.

Así mismo:

1. Se ha mencionado todas las fuentes utilizadas, identificando correctamente las citas textuales o paráfrasis provenientes de otras fuentes.
2. No he utilizado ninguna otra fuente distinta de aquella señalada en el trabajo.
3. Se autoriza que el trabajo puede ser revisado en búsqueda de plagios.
4. El porcentaje señalado es el mismo que arrojó al momento de indexar, grabar o hacer el depósito en el turnitin de la universidad y,
5. Asumimos la responsabilidad que corresponda ante cualquier falsedad, ocultamiento u omisión en la información aportada, por lo cual nos sometemos a lo dispuesto en las normas del reglamento vigente de la universidad.



.....

Firma de autor

Lic. T.M. Rodobel Pascual Quispe Rodríguez

DNI: 09746840



.....

Firma

Dra. Delia Jessica Astete Medrano

DNI: 09635079

Lima, 12 de junio de 2023

INDICE

1. El problema	6
1.1. Planteamiento del Problema	6
1.2. Formulación del Problema	8
1.2.1. Problema General	8
1.2.2. Problemas Específicos	8
1.3. Objetivos	9
1.3.1. Objetivo General	9
1.3.2. Objetivos Específicos	9
1.4. Justificación	9
1.4.1. Justificación Teórica	9
1.4.2. Justificación Metodológica	10
1.4.3. Justificación Practica	10
1.5. Delimitaciones de la Investigación	11
1.5.1. Temporal	11
1.5.2. espacial	11

1.6. Recursos	11
2. Marco Teórico	12
2.1. Antecedentes	12
2.1.1. Antecedentes Internacionales	12
2.1.2 Antecedentes Nacionales	18
2.2. Bases Teóricas	22
2.2.1. Coronavirus	22
2.2.2. Fisiología de la trombosis en la infección por COVID-19	23
2.2.3. Factores asociados a mal pronostico en pacientes con COVID-19	24
2.2.4. Criterios de la ISTH para CID	25
2.2.5. Parámetros Hematológicos	27
a) Serie Blanca	
b) Serie Plaquetaria	
c) Interpretación de la Coagulación	
2.3. Formulación de Hipotesis	34
2.3.1. Hipotesis General	34
2.3.2. Hipotesis Especifica	34

3. Metodología	35
3.1. Metodología de la Investigación	35
3.2. Enfoque de la Investigación	35
3.3. Tipo de Investigación	35
3.4. Diseño de la Investigación	35
3.5. Población, Muestra y Muestreo	35
3.5.1. Población	35
3.5.2. Muestra	36
3.5.3 Tipo de Muestra	36
3.5.4. Criterios de Inclusión	36
3.5.5 Criterios de Exclusión	36
3.6. Variables y Operacionalización	36
3.6.1. Variable Dependiente	36
3.6.2 Variable Independiente	37
3.7. Técnicas e Instrumentos de Recolección de Datos	38
3.8. Plan de Procesamiento y Análisis de Datos	38
3.9. Aspectos Éticos	39

4. Aspectos Administrativos	40
4.1. Cronograma	40
4.2. Presupuesto	41
4.2.1. Recursos Humanos	41
4.2.2. Bienes	41
4.2.3. Servicios	42
4.2.4. Presupuesto Final	42
5. Referencias Bibliográficas	43
6. Anexos	47

1.- EL PROBLEMA –

1.1. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.

La COVID-19 es una enfermedad causada por un nuevo coronavirus (SARS-CoV2) apareció en Wuhan, provincia de Hubei (China) en diciembre de 2019. Ahora se ha propagado a varios países a través de personas infectadas viajando principalmente por aire. Al inicio de la pandemia los infectados se agravaban rápidamente pues el sistema de salud no estaba preparado para contrarrestar los casos complicados y colapso rápidamente en varios países del mundo; esto sumado a que es una enfermedad nueva y de rápido contagio los pacientes pueden agravarse y desarrollar el síndrome de dificultad respiratoria aguda, (SDRA), shock séptico, acidosis metabólica y coagulopatías, incluida una coagulación intravascular diseminada (CID) que pueden llevar a la muerte rápidamente (3,7).

El primer caso por COVID-19 en el Perú, un hombre de 25 años que volvía a Lima de Europa, fue anunciado el 6 de marzo de 2020. El inicio del brote epidémico fue anunciado el 17 de marzo de 2020; mientras que el primer fallecimiento fue reportado dos días después. El aumento exponencial de contagios, ocurrido desde la tercera semana de abril de 2020, llegó a posicionar al Perú como el segundo país con más casos en América Latina y el quinto a nivel mundial. El 26 de agosto de 2020, Perú se llegó a posicionar como el país con el mayor índice de mortalidad per cápita y el noveno país en el mundo con mayor cantidad de muertes totales. (12,25)

Hay poca orientación nacional e internacional debidamente sustentada sobre cómo manejar el riesgo trombótico, la coagulopatía y la CID en pacientes con COVID-19. La

presente investigación pretende reunir conclusiones que ayuden al clínico a conducir al paciente afectado a salir del cuadro con mejor éxito y anticiparse o evitar que se llegue a cuadros críticos que lleven a pérdida de la vida.

La coagulopatía es uno de los factores pronósticos más importantes en pacientes con COVID-19 y se asocia con un aumento de la mortalidad y el ingreso a cuidados intensivos. La coagulopatía más comúnmente observada en pacientes hospitalizados con COVID-19 (coagulopatía asociada a COVID-19) se caracteriza por un aumento de los niveles de dímero D y fibrinógeno, algunos pacientes con COVID-19 grave desarrollan coagulopatía que cumple los criterios de la Sociedad Internacional de Trombosis y Hemostasia (ISTH) para la coagulación intravascular diseminada (CID); El 71% de los pacientes que no sobrevivieron a la hospitalización informaron haber desarrollado CID en comparación con el 0,6% de los supervivientes (5,6)

Los pacientes con COVID-19 tienen un alto riesgo de TEV, especialmente los que están inmovilizados, los que se encuentran en cuidados intensivos y los que tienen factores de riesgo adicionales que los predisponen a la TEV, como el estado inflamatorio agudo y la hipoxia. Las complicaciones trombóticas son comunes entre los pacientes ingresados en la unidad de cuidados intensivos (UCI) por COVID-19 (reportados en 9.5% -47%), especialmente embolia pulmonar (EP). (5,10)

Las pruebas de laboratorio para realizar en pacientes con COVID-19 deben incluir pruebas de función de hemostasia, recuento de linfocitos y plaquetas. Las pruebas de coagulación al ingreso hospitalario pueden ser útil para identificar a los pacientes que necesitan un seguimiento estrecho. Los parámetros de coagulación anormales que se deben buscar incluyen (en orden de importancia: Nivel de dímero D significativamente elevado (por ejemplo, aumento de 3-4 veces en los niveles de dímero D por encima del rango normal), tiempo de protrombina prolongado (TP), recuento de plaquetas $<100 \times$

$10^9 / L$, fibrinógeno $<2 g / L$. Considerar evaluar a los pacientes para CID utilizando; si la puntuación es <5 , la CID es poco probable. Considerar la evaluación de pacientes utilizando criterios de coagulopatía inducida por sepsis, lo que ayuda a identificar a los pacientes en una fase más temprana de CID, porque estos pacientes pueden beneficiarse de la terapia con heparina, tromboprofilaxis en pacientes hospitalizados por COVID19; todos los pacientes hospitalizados deben recibir heparina de bajo peso molecular (HBPM), heparina no fraccionada (HNF) o fondaparinux en dosis profilácticas; salvo Si la anticoagulación está contraindicada (por ejemplo, recuento de plaquetas $<25 \times 10^9 / L$, fibrinógeno $<0,5 g / L$ o sangrado activo).(5,8,10,11).

1.2. FORMULACIÓN DEL PROBLEMA

1.2.1. PROBLEMA GENERAL:

¿Existe relación entre el perfil hematológico y la prognosis de pacientes hospitalizados infectados con COVID-19 en el HASA-ESSalud Pisco, enero-julio 2021?

1.2.2 problemas específicos:

- ¿Existe relación entre el incremento del marcador dimero D y la prognosis de pacientes hospitalizados infectados con COVID 19?
- ¿Qué relación existe entre las alteraciones del dosaje de fibrinógeno y la prognosis de pacientes hospitalizados infectados con COVID-19?
- ¿Qué relación existe entre las alteraciones de la línea plaquetaria y la prognosis de pacientes hospitalizados infectados con COVID-19?
- ¿Qué relación existe entre el recuento absoluto de linfocitos con la prognosis de pacientes hospitalizados infectados con COVID-19?

- ¿Existe relación entre el INL y la prognosis de los pacientes hospitalizados con COVID 19?

1.3. OBJETIVOS

1.3.1 OBJETIVO GENERAL

“Determinar la relación entre el perfil hematológico y la prognosis de pacientes hospitalizados infectados con COVID-19 en el HASA-ESSalud Pisco enero-julio 2021”

1.3.2. OBJETIVOS ESPECIFICOS

- Demostrar qué relación existe entre el dímero D como marcador prevalente en las complicaciones severas y prognosis de los pacientes con COVID- 19.
- Analizar la relación del dosaje de fibrinógeno con la prognosis de pacientes infectados con COVID-19.
- Determinar la relación entre la línea plaquetaria y la prognosis en los pacientes hospitalizados con COVID-19.
- Correlacionar el recuento absoluto de linfocitos con la prognosis de pacientes hospitalizados con COVID-19.
- Demostrar que relación existe entre el INL con la prognosis del paciente hospitalizado infectado por COVID-19.

1.4. JUSTIFICACION

1.4.1. JUSTIFICACION TEORICA

Siendo esta enfermedad nueva y con una capacidad de transmisibilidad muy elevada y un potencial de letalidad poco conocido, pero que hasta diciembre del 2020 ha superado 1 millón 800 mil muertes oficialmente según la OMS, se hace necesario investigar la

influencia del perfil hematológico y algunos biomarcadores a tener en cuenta para el pronóstico y el buen manejo del paciente hospitalizado que acuden al centro asistencial. Así como servirán de antecedentes a futuras investigaciones por ser una enfermedad emergente.

1.4.2 JUSTIFICACION METODOLOGICA

El presente estudio se realizará utilizando las historias clínicas de los pacientes que se encuentran hospitalizados en el área COVID del hospital Antonio Skrabonja Antonisich de Pisco; así como la base de datos de los equipos en donde se realizan las evaluaciones.

1.4.3. JUSTIFICACION PRÁCTICA

La infección por SARS-Cov-2 induce a cuadros patológicos muy graves como trombo embolismo pulmonar (TEP), coagulación intravascular diseminada (CID), y recientemente se ha reportado compromiso cardiaco, que puede llevar a la muerte muy rápido. Esta investigación se realiza con el propósito de afianzar la correlación que pueda existir entre las alteraciones paramétricas hematológicas y el pronóstico en los pacientes con COVID-19. La evaluación de los parámetros hematológicos es de suma importancia dado su bajo costo y disponibilidad en todos los establecimientos de salud, dichos conocimientos evidenciarán un pronóstico temprano y ayudarán al clínico tratante para un mejor manejo de los pacientes infectados; así como servirán a futuras investigaciones por ser una enfermedad emergente.

1.5 DELIMITACION DE LA INVESTIGACION

1.5.1 TEMPORAL

El trabajo en curso se realizará tomando en cuenta los periodos de enero a julio del 2021.

1.5.2 ESPACIAL

Este trabajo de investigación se realizará en pacientes que se encuentran hospitalizados en el área COVID del hospital Antonio Skrabonja Antonisich de la ciudad de Pisco perteneciente a la red de Ica ESSalud.

1.6 RECURSOS

La presente investigación se realizará examinando la base de datos del sistema de gestión, sistema de explotación de información (bases de datos de ESSalud) así como de la base de datos de los equipos de laboratorio.

2. MARCO TEORICO

2.1 ANTECEDENTES

2.1.1- ANTECEDENTES INTERNACIONALES

Ning-Tang *et al.* 2020. El objetivo de esta investigación estuvo orientado a “relacionar los marcadores proinflamatorio en las personas infectadas por el nuevo coronavirus en un hospital de China”. Establecieron por primera vez la relación entre concentraciones considerablemente elevadas de dímeros D y del producto de la degradación de fibrina (*FDP*), con tiempos de protrombina y de tromboplastina parcial activada más largos en pacientes que no sobrevivieron a la infección con COVID-19, en comparación con supervivientes de la enfermedad, a nivel internacional. Las complicaciones trombóticas son comunes entre los pacientes ingresados en la unidad de cuidados intensivos (UCI) por COVID-19 (reportados en 9.5% -47%, dependiendo de la duración del seguimiento), especialmente embolia pulmonar (EP). Informes limitados de hemorragia en el contexto de COVID-19, niveles elevados de dímero D están asociados con una alta mortalidad, posible indicación de activación de la coagulación debido a infección, sepsis, tormenta de citocinas e insuficiencia orgánica inminente, Modesto aumento TP observado entre los pacientes hospitalizados con COVID-19 y entre los que mueren o requieren cuidados intensivos. Conclusión: 16 de 183 pacientes (8,7%) hospitalizados en Wuhan, China desarrollaron CID; El 71% de los pacientes que no sobrevivieron a la hospitalización desarrollaron CID en comparación con el 0,6% de los supervivientes. Las anomalías en los marcadores de coagulación en el momento del ingreso hospitalario, como el nivel elevado de dímero D, el TP prolongado y el

producto de degradación de fibrina elevado, se asocian con una menor supervivencia y un mayor riesgo de ingreso en la UCI entre los pacientes con COVID-19.

Beverley-Hunt et al (2020). El objetivo estaba dirigido a “estandarizar conocimientos para el manejo de Las coagulopatías que es uno de los factores pronósticos más importantes en pacientes con COVID-19 y se asocia con un aumento de la mortalidad y el ingreso a cuidados intensivos”. La coagulopatía más comúnmente observada en pacientes hospitalizados con COVID-19 es la CID; se caracterizan por un aumento de los niveles de dímero D y fibrinógeno. Las pruebas de laboratorio para realizar en pacientes con COVID-19 deben incluir pruebas de función de hemostasia y recuento de plaquetas; La evaluación de los marcadores de coagulación al ingreso hospitalario puede ser útil para identificar a los pacientes que necesitan un seguimiento estrecho. Los parámetros de coagulación anormales que se deben buscar incluyen: Nivel de dímero D significativamente elevado (por ejemplo, aumento de 3-4 veces en los niveles de dímero D por encima del rango normal), tiempo de protrombina prolongado (TP), recuento de plaquetas $<100 \times 10^9 /L$, Fibrinógeno $<2 \text{ g / L}$ (parte de la evaluación para identificar el desarrollo de CID) considerar evaluar a los pacientes para CID utilizando la puntuación ISTH -DIC ; si la puntuación es <5 , la CID es poco probable.

Clin-Chim, et. al. 2020; El objetivo de esta investigación, además de otros parámetros estuvo dirigido a si el recuento de plaquetas podría diferenciar entre pacientes con COVID-19 con o sin enfermedad grave; Además evaluamos si la trombocitopenia se asocia a COVID-19 con mal pronóstico. Resumen: Se incluyeron en el metaanálisis nueve estudios con 1779 pacientes con COVID-19, 399 (22,4 %) con enfermedad grave. El análisis combinado reveló que el recuento de plaquetas fue significativamente más bajo en pacientes con COVID-19 más grave ($<31 \times 10^9/L$; IC del 95 %). Un recuento bajo de plaquetas se asoció con un riesgo cinco veces mayor de COVID-19.

Conclusiones: el recuento bajo de plaquetas se asocia con un mayor riesgo de enfermedad grave y mortalidad en pacientes con COVID-19 y, por lo tanto, debería servir como indicador clínico del empeoramiento de la enfermedad durante la hospitalización. Concluye; Una trombocitopenia asociada a COVID -19 grave, muchos de los eventos tromboembólicos ocurrieron a pesar de la administración de tromboprolifaxis. Los factores de riesgo asociados con una mayor incidencia de TEV incluyen factores de coagulación anormales como niveles elevados de dímero D, tiempo de protrombina (TP) prolongado y tiempo de tromboplastina parcial activada (aPTT), marcadores inflamatorios anormales como niveles elevados de proteína C reactiva y sedimentación globular y recuento bajo de linfocitos. (8,9)

Brandon-Michel *et al.* 2020: Trabajo de metaanálisis sobre anomalías hematológicas, bioquímicas e inmunológicas asociadas con enfermedades graves y mortalidad en la enfermedad por COVID-19, los estudios se dividieron en dos cohortes separadas para el análisis de gravedad (graves vs. No graves y mortalidad, es decir, no sobrevivientes vs. Sobrevivientes) los datos se agruparon en un metaanálisis para estimar la diferencia de medidas ponderadas (DMP) con un IC del 95 % para cada uno de los 33 parámetros evaluados en un total de 3377 pacientes. Resultados: se incluyó un total de 21 estudios, 18 estudios (n=2984) compararon los hallazgos de laboratorio entre pacientes con COVID-19 graves y no graves, los otros tres (n=393) compararon sobrevivientes y no sobrevivientes de la enfermedad, por tanto, se analizaron por separado. Los pacientes con enfermedad grave y mortal habían aumentado significativamente el recuento de glóbulos blancos y disminuyeron el recuento de linfocitos y plaquetas en comparación con la enfermedad no grave y los sobrevivientes. Los biomarcadores de inflamación, lesión cardíaca, renal y coagulación también se elevaron significativamente en pacientes con COVID-19 grave y mortal. Se identificaron varios biomarcadores que

potencialmente pueden ayudar a predecir el riesgo de enfermedad grave y mortal. En pacientes hospitalizados con dificultad respiratoria, recomendamos a los médicos monitoreen de cerca recuento de glóbulos blancos, el recuento de linfocitos, el recuento de plaquetas, dímero D, la IL -6 y ferritina como marcadores de posible progresión a enfermedad crítica.

Sánchez-Vera et al.2021: Estudio descriptivo en 82 pacientes hospitalizados con la COVID-19. Las variables analizadas fueron edad, sexo, comorbilidad, reporte de paciente, estado al egreso, hemoglobina, recuento de glóbulos blancos, conteo absoluto de neutrófilos, conteo absoluto de linfocitos, conteo de plaquetas, eritrosedimentación, dímero D, creatinina, urea, alanina aminotransferasa, aspartato aminotransferasa, γ -glutamyl transpeptidasa, fosfatasa alcalina, lactato deshidrogenasa, relación neutrófilos/linfocitos .Resultados: La edad promedio fue de $55,6 \pm 22,04$, fue mayoría el sexo femenino (57,3 %), hipertensos (41,5 %), el 18,3 % reportados de grave y el 14,6 % falleció. La edad avanzada y la comorbilidad se asociaron al reporte de gravedad. Hubo disminución significativa de la hemoglobina, linfocitos; elevación de la eritrosedimentación, dímero D, creatinina, γ -glutamyl transpeptidasa y lactato deshidrogenasa, sobre todo en graves. La relación neutrófilos/linfocitos alertaron sobre el agravamiento del paciente y la posibilidad de fallecer.

Villa-Palacios et al. 2020. En este artículo corto publicado en la universidad de Antioquia, Colombia. Se abordan aspectos referentes a las alteraciones hematológicas en pacientes infectados con *SARS-CoV 2*, se presentan principalmente a nivel de tracto respiratorio, sin embargo, puede involucrar otros sistemas como el hematopoyético. Una de las pruebas utilizadas para el apoyo diagnóstico de la enfermedad es el hemograma, en el cual se observan recuentos celulares alterados, principalmente leucocitos y

plaquetas. Los leucocitos pueden estar disminuidos con valores totales en casos severos menores de $< 2 \times 10^9 /L$. La linfopenia se presenta de forma moderada o severa con valores absolutos de $0,5-1 \times 10^9/L$ y $< 0,5 \times 10^9/L$, respectivamente, y se asocia con un riesgo mayor de desarrollar síndrome de distrés respiratorio agudo (*ARDS*) al igual que una probabilidad mayor de gravedad e ingreso a unidad de cuidados intensivos. En el extendido de sangre periférica es común observar la presencia de linfocitos reactivos con características plasmocitoides. Los neutrófilos en pacientes con enfermedad severa pueden presentar valores absolutos de $11,6 \times 10^9 /L$; Finalmente, los datos relacionados con el recuento plaquetario son muy heterogéneos; algunos han sugerido su asociación con un curso desfavorable de la enfermedad y pueden estar entre 100 000 y 150 000 $/mm^3$. La coagulación intravascular diseminada es una condición clínica secundaria de enfermedades de base, traumas, neoplasias y sepsis. La infección viral causada por el COVID-19 produce sepsis, al activar una fuerte respuesta inflamatoria sistémica que genera un desbalance en la homeostasis. La disfunción de la célula endotelial resulta de la liberación de interleucinas, principalmente la IL 6, potente proinflamatoria que induce la expresión del factor tisular en células endoteliales y monocitos, así como la síntesis del fibrinógeno, producción plaquetaria y liberación del factor Von Willebrand. La circulación libre de trombina y la alteración de los anticoagulantes naturales generan un estado de hipercoagulabilidad, en el cual se observa agregación en la micro- y macrovasculatura, y secundaria activación de una condición hiperfibrinolítica en estadios tardíos de la infección. Adicionalmente, la hipoxia que está presente en los pacientes con neumonía puede estimular la trombosis, no solo a través del aumento de la viscosidad celular, sino por el aumento del factor inducible de hipoxia (HIF-1/HIF-2). La alteración del sistema de la hemostasia incluye cambios en el tiempo de tromboplastina parcial activado (PTTa), en el tiempo de protrombina (TP), los productos

de degradación de la fibrina (PDF) y el dímero D se encuentran moderada o marcadamente aumentados, principalmente en pacientes con enfermedad severa

Basbus et al.2020: El objetivo del estudio fue analizar la asociación entre un $INL \geq 3$ y el desarrollo de un cuadro grave por COVID-19 en pacientes internados en el Hospital Italiano de Buenos Aires (HIBA). Resumen: Determinaron que al tener un $INL \geq 3$ estaba asociado con un cuadro grave de contagio por COVID-19. En un trabajo realizado (donde estudiaron a 146 pacientes, de los que ingresaron a la cohorte 131, ya que 13 fueron excluidos por ser pacientes pediátricos y 2 por no contar con análisis de sangre al momento de ingreso hospitalario. La mediana de edad fue de 52 años (rango intercuartil (RIC) 25-75% 36-77). Del total de pacientes, 71 (54%) fueron hombres. La mediana de tiempo de seguimiento fue de 17 días. En 53 casos (40%) se observó un $INL \geq 3$. Del total de la cohorte, 21 enfermos (16%) presentaron uno o más de los criterios de gravedad por COVID-19, de los cuales 9 fueron tratados con asistencia ventilatoria mecánica. Se encontró un valor de $INL \geq 3$ en 17 de los 21 pacientes con enfermedad grave por COVID-19 (81%) y solo en 36 de los 110 con enfermedad leve: (33%). De esta manera se puede indicar que los pacientes que presente un $INL \geq 3$ presentan una enfermedad grave por COVID-19, evidenciando su gran utilidad en el momento de diagnóstico temprano de la enfermedad en los pacientes en fase inicial, de igual forma se asocian los otros tipos de marcadores inflamatorios ya conocidos.

Mohamad- y Khatib et. al. 2022: Antecedentes y objetivos: Se desconocen las características clínicas y los factores asociados a la mortalidad en pacientes ingresados en la unidad de cuidados intensivos (UCI) en países con bajas tasas de letalidad. Buscamos determinarlos en una gran cohorte de pacientes con COVID-19 en estado crítico en Qatar y explorar los predictores de mortalidad temprana. Estudiamos

retrospectivamente las características clínicas y los resultados en pacientes ingresados en la UCI en el hospital nacional de referencia para pacientes con COVID-19 en Qatar. Se utilizó el análisis de regresión logística para determinar los factores asociados con la mortalidad. Resultados: Entre el 7 de marzo y el 16 de julio de 2020, un total de 1079 pacientes con COVID-19 ingresaron en la UCI. La mediana de edad (IQR) de los pacientes fue de 50 (41-59) años. La diabetes (47,3%) y la hipertensión (42,6%) fueron las comorbilidades más comunes. La mortalidad hospitalaria fue del 12,6% en general y del 25,9% entre los que requirieron ventilación mecánica. [IC del 95%), menor recuento de plaquetas al ingreso en la UCI [IC del 95%; 1,13-1,75] por cada disminución de $100 \times 10^3/\mu\text{l}$, mayor relación neutrófilos-linfocitos al ingreso [IC 95%; 1-1,02] por cada aumento de 1 punto. **Conclusiones:** La tasa de mortalidad entre los pacientes con COVID-19 gravemente enfermos es baja en Qatar en comparación con otros países. La edad avanzada, la enfermedad renal crónica, la neoplasia maligna activa, las mayores proporciones de neutrófilos a linfocitos (INL alto), los recuentos plaquetarios más bajos, los niveles séricos de ferritina más altos y los niveles más altos de bilirrubina sérica son predictores independientes de la mortalidad hospitalaria.

2.1.2- ANTECEDENTES NACIONALES

Cardoza-Chang B.D.2020: En un trabajo observacional retrospectivo de cohortes, ensayos clínicos concluye que las alteraciones en los valores de dímero D elevado están relacionado con mayor riesgo a complicaciones con TEV y EP que puede llevar mayores tasas de mortalidad intrahospitalaria. El valor del dímero D elevado al ingreso o durante el progreso de la enfermedad se han relacionado con un mayor riesgo de mortalidad en pacientes con COVID-19 en comparación con los sobrevivientes.

Lozano I. et al. 2020: El objetivo fue Identificar los factores asociados a la hospitalización de los pacientes con COVID-19 en una unidad de cuidados intensivos de la clínica GOOD HOPE. Resultados: Se evaluaron a 76 pacientes (60 en el servicio de medicina y 16 en la unidad de cuidados intensivos). La edad media fue 52 años y el sexo predominante fue el masculino (81,60 %). Los niveles séricos elevados de deshidrogenasa láctica, dímero D y proteína C-reactiva se asociaron con el aumento de la probabilidad de ingreso en la unidad de cuidados intensivos al momento de la hospitalización en 0,2 %, lo que es estadísticamente significativo. Se concluye que Los niveles de deshidrogenasa láctica, proteína C-reactiva y dímero D están asociados con el ingreso a una unidad de cuidados intensivos durante la hospitalización y podrían reflejar la severidad de la enfermedad.

Cano-Huillcahuaman F. 2021: El objetivo general del presente trabajo fue determinar los niveles del Dímero D y Tiempo de Protrombina en los pacientes positivos al COVID-19 internados en la Unidad de Cuidados Intensivos, en el Hospital Regional de Moquegua, durante el primer semestre del 2021. Se utilizó la siguiente metodología: El enfoque empleado en este estudio es el cuantitativo, el tipo de investigación es de campo se realizó mediante un descriptivo, se basó en un método deductivo y un diseño no experimental, transversal. La técnica realizada fue mediante la observación directa y el instrumento que se empleó es una ficha de recolección de datos en función a todas las variables. La población está constituida por pacientes positivos al COVID-19 que ingresaron a la Unidad de Cuidados Intensivos y la muestra se constituye por la población censal de 60 pacientes. La conclusión principal fue determinar los niveles del Dímero D y Tiempo de Protrombina de un total de 60 pacientes, 97% obtuvieron niveles elevados del Dímero D y un 3% que obtuvieron niveles normales del Dímero D. Los niveles del Tiempo de Protrombina de un total de 60 pacientes, 58% obtuvieron

niveles elevados del Tiempo de Protrombina y un 42% obtuvieron niveles normales de Tiempo de Protrombina, en los pacientes COVID-19 internados en la Unidad de Cuidados Intensivos, en el Hospital Regional de Moquegua, durante el primer semestre del 2021.

Ccahuata-Humasi D. 2021: La linfopenia en pacientes con Covid-19 fue tomando realce a medida del avance de estudios realizados, se demostró que una linfopenia marcada en pacientes graves con COVID-19, en la mayoría de los casos, sugiere que podría predecir cuadros clínicos de gravedad. El objetivo del estudio fue identificar el grado de linfopenia en pacientes con COVID-19 ingresados a hospitalización en el centro diferenciado del hospital Espinar, Cusco 2021. En relación a la metodología, se realizó un trabajo de investigación cuantitativo, de nivel descriptivo inductivo, no experimental, retrospectivo, de corte transversal. Los resultados determinaron que el 73,68 % de los pacientes con COVID-19 hospitalizados en el centro diferenciado del hospital Espinar, ingresaron con linfopenia grave, seguido del 23,68 % de los pacientes con linfopenia moderada, mientras que solo el 2,63 % ingresó con linfopenia crítica. El estudio concluye en que, se identificó que el grado de linfopenia de pacientes con COVID-19 ingresados a hospitalización fue: grave 73,68 %, moderado 23,68 %, y crítico 2,63 %; observándose que la linfopenia reflejaría en su mayoría, los pacientes que ingresan a hospitalización se encuentran con sintomatología grave de la enfermedad por COVID-19.

Pérez-Llanco U. S.2022: La presente investigación asumió como objetivo determinar las alteraciones hematológicas en pacientes con SARS-CoV-2 Se consideró la investigación de tipo aplicada y diseño cuantitativo – no experimental descriptivo.

Manejó una muestra de 120 pacientes; se realizó la recolección de datos mediante una lista de cotejo que evaluó datos generales y de laboratorio, la cual permitió la revisión de las fichas epidemiológicas conjuntamente con los resultados de hemograma de cada paciente. Se obtuvieron los siguientes resultados: (1) Los pacientes más afectados por SARS-CoV-2 son del género masculino con un 63,3 %; (2) El grupo etario de 31 a 60 años es el más afectado con un 59,2 %, (3) En su mayoría pertenecen a la población urbana con un 66,7 %; (4) Según el recuento de leucocitos en pacientes con SARS-CoV-2, se observó leucocitosis con un 57,5 %; (5) En cuanto al recuento de neutrófilos, la mayoría presentó valores normales con un 46,7 %; (6) Se obtuvo que la mayoría presentaron linfopenia con un 80 %; (7) Se observó valores normales de plaquetas con un 45,8 %; (8) La etapa clínica en la que se encuentran los pacientes con SARS-CoV-2, en su mayoría fue en la de infección temprana y afectación pulmonar con un 38,3 %.

Las conclusiones señalan lo siguiente: (1) De los pacientes atendidos en el Hospital Regional de Medicina Tropical Dr. Julio César Demarini Caro - Chanchamayo en el periodo de febrero-mayo del 2021, en su mayoría son adultos del género masculino provenientes de zonas urbanas; (2) De acuerdo al análisis de laboratorio, se evidenció en su mayoría leucocitosis, valores normales de neutrófilos, linfopenia, y por último en el recuento de plaquetas, se observó que presentaron valores normales.

2.2 BASES TEORICAS

2.2.1 CORONAVIRUS

Se remonta a mediados de los años 60 cuando se aislaron por primera vez a partir de muestras obtenidas del tracto respiratorio de adultos con síntomas de resfriado común. Estos virus, que pertenecen a la Subfamilia Orthoviridae dentro de la Familia Coronaviridae del Orden Nidovirales, deben su nombre al hecho de tener una forma esférica de la que sobresalen unas espículas que les dan la apariencia de una corona (por semejanza a la corona solar). En la actualidad se conocen siete tipos de coronavirus que infectan humanos, cuatro de ellos (HCoV-229E, HCoV-OC43, HCoV-NL63 y HCoV-HKU1) son muy comunes y algunos de ellos están presentes en el resfriado común junto a otros agentes patógenos como los rinovirus, por lo que se estima que una proporción muy alta de la población ha desarrollado defensas frente a ellos estando mayoritariamente inmunizados. Además de estos cuatro coronavirus, han aparecido de forma más reciente otros tres. (29)

De los otros 3 coronavirus se encuentra el *SARS-CoV* (Síndrome Respiratorio Agudo Severo), causó un brote en China en el año 2002 y llegó a más de 26 países contagiando alrededor de 8000 personas y causando un poco más de 800 muertes. Esta pandemia se pudo contener luego de aproximadamente 6 meses, en el año 2003, y ya para el 2004 no se reportaba ningún otro contagio por este coronavirus. (29)

Para el año 2012 surgió otro brote, el *MERS-CoV* (síndrome respiratorio del Oriente Medio), parecido al *SARS-CoV* con el que comparte el 80% de su genoma, este brote llegó a 27 países causando alrededor de 2500 contagios y unas 850 muertes, lo que significa que tuvo una tasa de mortalidad del 34 %. A finales del año 2019, específicamente el mes de diciembre surgió un brote epidémico de neumonía denominado *SARS-CoV-2* que causa la enfermedad de COVID-19, y que generó revuelo y preocupación, en la ciudad China de Wuhan, este brote de origen viral empezó como un brote epidémico local, que poco a poco se convirtió en una pandemia global con resultados alarmantes, este brote llegó a países vecinos, como Japón, Corea y Tailandia, extendiéndose al poco tiempo al resto del mundo (27)

A pesar de que su poder de contagio es muy eficaz, su nivel de letalidad es menor que los otros coronavirus que habían existido anteriormente, se estima que el 2,4% solamente, el *SARS-CoV-2* es transmitido por vía respiratoria que, al hablar o toser se esparcen pequeñas gotas cuando otra persona se encuentra a 1 o 2 metros de distancia de la persona contagiada, en los hospitales y lugares cerrados el virus puede concentrarse en mayor grado y el nivel de contagio es más elevado, es un beta coronavirus que contiene una cadena positiva de ARN. Cuando el COVID-19 empieza a manifestarse comienza el contagiado a presentar una serie de síntomas que le puede generar trastornos, respiratorios, hepáticos, intestinales, y ocasionalmente neurológicos (24)

2.2.2 FISIOPATOLOGÍA DE LA TROMBOSIS EN LA INFECCIÓN POR COVID 19

El SARS-CoV-2 infecta células con receptores de enzima convertidora de angiotensina 2 (ECA 2) como los neumocitos II del alveolo pulmonar, epitelio intestinal y endotelio vascular. La captación viral está dada por la serina proteasa transmembrana tipo 2

(TMPRSS2) que activa la proteína espiga del *SARS-CoV-2* y escinde la ECA 2 de la célula. El virus ingresa por endocitosis y libera su ARN para replicarse, las células infectadas producen respuesta inflamatoria al activar el sistema de complemento con formación de C3a y C5a lo cual recluta células liberadoras de citoquinas proinflamatorias, que en aquellos con enfermedad severa provocarían la “tormenta de citoquinas” producto de alta carga viral. El aumento de angiotensina II en el plasma dado por el alto consumo de ECA 2 por el virus, producirá activación plaquetaria y más liberación de citoquinas proinflamatorias. Este exceso de citoquinas proinflamatorias junto al daño endotelial producido por el virus y la estimulación del mecanismo de muerte celular llegan a sobre activar la cascada de coagulación con producción de gran cantidad de trombina generando situaciones clínicas de tromboembolismo venoso (TEV) como embolia pulmonar (EP), coagulación intravascular diseminada (CID), trombosis venosa profunda (TVP) (12,13)

La infección por COVID 19 produce un estado de hipercoagulabilidad sanguínea debido a la activación excesiva de la cascada de coagulación y de las plaquetas, lo que produce la formación de micro trombos de fibrina a nivel sistémico. El dímero D surge de la conversión de fibrinógeno a fibrina, de la reticulación de fibrina por el factor XIII activado y de la degradación de la fibrina por plasmina. Por lo tanto, la elevación del dímero D depende de la coagulación y de la fibrinólisis. (12)

La trombosis venosa causada por COVID-19 en etapa severa o crítica puede llegar a aumentar el valor del dímero D mayor a 1 ug/ml. En aquellos pacientes con CID hubo aumento del dímero D mayor al basal en un 85.7% comparado con otros marcadores como el recuento de plaquetas y fibrinógeno y en aquellos que desarrollaron TEV en Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) el dímero D estuvo aumentado 5 veces más. (13)

2.2.3 FACTORES ASOCIADOS A MAL PRONÓSTICO EN PACIENTES CON COVID-19

SINDROME DE DIESTRES RESPIRATORIO AGUDO (SDRA)

- Hallazgos clínicos
- Rx. Infiltrado bilateral pulmonar
- Déficit de oxigenación

-Leve $200 \text{ mmHg} < \text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 300$	Oxigenoterapia (Ventilación mecánica N I)
-Moderado $100 < \text{Pa O}_2/\text{FiO}_2 \leq 200$	(Cánula de O ₂ de alto flujo)
-Severo $\text{Pa O}_2/\text{FiO} \leq 100$	(Ventilación mecánica I)

ROL DEL DÍMERO D COMO PREDICTOR DE MORTALIDAD.

El dímero D es un polímero que se genera producto de la degradación de la fibrina y que sirve como “marcador serológico” dejando en evidencia la activación de la cascada de coagulación y la fibrinólisis. Además, es usado como ayuda diagnóstica no invasiva en la enfermedad trombótica venosa en pacientes con COVID-19 en etapas severas y críticas.

Los primeros informes de aumento del dímero D en pacientes con COVID 19 fueron reportados en China en diciembre del 2019 y febrero del 2020, el primer estudio fue hecho por Ning Tang et al. 27 de una cohorte de 179 pacientes hospitalizados por neumonía por COVID 19, en aquellos pacientes que fallecieron (11.7%) el dímero D estuvo aumentado 10 veces comparados con los sobrevivientes (0.4–10 ug / ml vs 0.3–1.2 ug /ml, respectivamente). (3)

2.2.4 CRITERIOS DE LA ISTH PARA CID (Puntaje ≥ 5 probable CID)

Enfermedad subyacente	Existente	puntaje

Síntomas hemorrágicos	Presente/ausente	1
Fallo orgánico debido a trombosis	Presente/ausente	1
Prolongación del tiempo de protrombina	-Mas de tres seg. Y< de 6 seg. Sobre el st.	1
	-6 seg. > que el st.	2
Fibrinógeno	100 mg/dl o menor	1
Dimero D	-incremento moderado	1
	-Fuerte incremento	2
Recuento de plaquetas	-ENTRE 100-50 000/mm ³	1
	50 0000 /mm ³ o menos	2

Los dos criterios de diagnóstico de la Coagulación Intravascular Diseminada más utilizados son los del JMHW (*Japanese Ministry of Health and Welfare*), y el de la ISTH (*International Society of Thrombosis and Hemostasis*), algo posterior. Aunque ambos utilizan parámetros parecidos, el del JMHW es algo más complejo, ya que dependiendo de las respuestas a algunos de ellos, fundamentalmente la existencia o no de enfermedades malignas de origen hematopoyético, algunos otros parámetros se toman o no en cuenta, al mismo tiempo que la clasificación se efectúa con un score diferente, más estrecho. (5)

Las comparaciones entre uno y otro sistema dan ventajas ligeras a uno u otro, en dependencia de la existencia o no de malignidades hematopoyéticas, en que el sistema japonés parece algo más acorde con la realidad. El grado de concordancia entre ambas en cuanto a diagnosticar la CID establecida es del 67%, y solamente un 2% de los

pacientes diagnosticados como CID establecida son declarados como no CID por el sistema del JMHW. Asimismo, el sistema ISTH puede no diagnosticar muchos casos de CID inicial. (5)

2.2.5 PARAMETROS HEMATOLOGICOS

El hemograma, con todos los parámetros, que se analizan según su normalidad o patología, pueden detectar posibles trastornos que ayudarán al diagnóstico de diversas patologías.

Los analizadores automáticos permiten cuantificar, con un elevado grado de fiabilidad, los principales parámetros hematológicos: recuento celular de hematíes, leucocitos y plaquetas, concentración de hemoglobina y los índices eritrocitarios de Wintrobe (volumen corpuscular medio, hemoglobina corpuscular media y concentración de hemoglobina corpuscular media).

PARAMETROS HEMATOLOGICOS COVID-19 (hemograma completo, recuento de plaquetas, dosaje de fibrinógeno, dosaje de dimero D, recuento absoluto de linfocitos e índice neutrófilo linfocítico (INL).

ALTERACIÓN DE LOS VALORES DEL HEMOGRAMA: Las manifestaciones de la infección por *SARS-CoV 2* se presentan principalmente a nivel del tracto respiratorio; sin embargo, pueden involucrar otros sistemas como el hematopoyético. Las personas con comorbilidades tienen un mayor riesgo de complicaciones, entre ellas, miocarditis fulminante y coagulación intravascular diseminada. Una de las pruebas utilizadas para el apoyo diagnóstico de la enfermedad es el hemograma, en el cual se observan

recuentos celulares alterados, principalmente leucocitos y plaquetas. Los leucocitos pueden estar disminuidos con valores totales en casos severos $<2 \times 10^9 /L$. La linfopenia se presenta de forma moderada o severa con valores absolutos de $0,5-1 \times 10^9/L$ y $< 0,5 \times 10^9/L$, respectivamente, y se asocia con un riesgo mayor de desarrollar síndrome de distrés respiratorio agudo (SDRA) al igual que una probabilidad mayor de gravedad e ingreso a unidad de cuidados intensivos (8)

En el extendido de sangre periférica es común observar la presencia de linfocitos reactivos con características plasmocitoides. Los neutrófilos en pacientes con enfermedad severa pueden presentar valores absolutos de $11,6 \times 10^9 /L$. La morfología reportada en la línea granulocítica comprende hipergranulación, hiposegmentación e hipercondensación nuclear, así como la posibilidad de hipersegmentación. Finalmente, los datos relacionados con el recuento plaquetario son muy heterogéneos; algunos han sugerido su asociación con un curso desfavorable de la enfermedad y pueden estar entre 100 000 y 150 000 / mm³ (13,15).

Gracias a los analizadores, se ha reducido el número de fórmulas realizadas manualmente; sin embargo, el ojo humano sigue siendo imprescindible para detectar una buena parte de las alteraciones morfológicas que aparecen al observar una extensión de sangre periférica

A) SERIE BLANCA

Los leucocitos son células presentes en sangre cuya función es la defensa del organismo frente a las agresiones del medio externo. Su estudio nos ayudará principalmente al diagnóstico de los procesos hematológicos e infecciosos

RECuento DE LEUCOCITOS:

Se expresa en $Le \times 10^9/L$, siendo los valores normales de 4.5 a $11 \times 10^9/L$ (Tabla II). Se denomina leucopenia cuando se encuentran cifras inferiores a $4.5 \times 10^9/L$ y leucocitosis a cifras superiores a $11 \times 10^9/L$. La vida media de los leucocitos es de seis a siete horas; por tanto, una fórmula leucocitaria puede variar completamente en este período.

Tabla II. Valores de normalidad de los principales parámetros de la serie

Edad	Leucocitos ^a		Neutrófilos ^b		Linfocitos	
	Media	Rango	Media	Rango	Media	Rango
Recién nacido	18,0	9,0-30,0	4,0	2,0-6,0	4,2	2,0-7,3
2 semanas	12,0	5,0-21,0	3,6	1,8-5,4	4,2	2,0-7,3
6 meses	11,9	6,0-17,5	3,8	1,0-8,5	4,2	2,0-7,3
1 año	11,4	6,0-17,5	3,5	1,5-8,5	7,0	4,0-10,5
4 años	9,1	5,5-15,5	3,8	1,5-8,5	4,5	2,0-8,0
8 años	8,3	4,5-13,5	4,4	1,5-8,0	3,3	1,5-6,8
10 años	8,1	4,5-13,5	4,4	1,8-8,0	3,1	1,5-6,5
Adulto	7,4	4,5-11,0	4,4	1,8-7,7	2,5	1,0-4,8

a: número de leucocitos expresado en $\times 10^9/L$; b: el número de neutrófilos incluye cayados y segmentados. En los primeros días de vida también mielocitos y metamielocitos. Adaptado de: Dallman PR⁽³⁾.

Fuente: Williams 9na edición

La leucopenia puede ser indicativa de infecciones. Tanto virus como bacterias pueden asociarse a leucopenia, pero en el último caso es sugestivo de infección grave. La leucocitosis puede ser fisiológica en el recién nacido. Recientemente, por tratamientos con factores estimulantes de colonias granulopoyéticas (G-CSF, GM-GSF)(14).

FORMULA LEUCOCITARIA

Nos permite cuantificar los diferentes tipos de leucocitos (neutrófilos, linfocitos, basófilos, eosinófilos y monocitos). Normalmente, se expresa en porcentaje, aunque los valores absolutos ($\times 10^9/L$) son más precisos. La linfocitosis fisiológica del lactante y el niño pequeño, suele desaparecer a partir de los 8 años, momento en el que la cifra de

neutrófilos va aumentando y la de linfocitos disminuyendo equiparándose a la fórmula de los adultos. (14)

La presencia de neutrófilos jóvenes se conoce como desviación a la izquierda y puede indicar la presencia de una infección bacteriana. Si la granulación de los neutrófilos es prominente, se denomina granulación tóxica e indica igualmente infección. Menos frecuente son los cuerpos de Döhle (manchas basófilas) presentes en algunas enfermedades hematológicas e infecciones. La ausencia de neutrófilos en sangre periférica se denomina agranulocitosis. Una hipersegmentación del núcleo se observa en las anemias megaloblásticas. La ausencia de segmentación se denomina anomalía nuclear de Pelger-Huët y no tiene trascendencia clínica, suele ser familiar y puede asociarse a algunas hemopatías. La eosinofilia relativa es el ascenso de eosinófilos superior al 5%. Se encuentra en: parasitosis, hidatidosis, paludismo, patología alérgica o en el tratamiento con citostáticos. La ausencia de eosinófilos se puede observar en la apendicitis aguda y en la fiebre tifoidea. En la monocitosis relativa encontramos valores superiores al 10%. Se halla siempre en la aplasia medular, tratamiento con citostáticos y en la mononucleosis infecciosa. (14)

Los linfocitos son unas de las principales células del sistema inmunitario y trabajan para evitar infecciones y proteger al organismo de agentes extraños. Los valores normales oscilan entre 1,0 y 4,8 cel. ($\times 10^9/L$) y representan entre el 25% y el 30% de los glóbulos blancos. Se elevan cuando hay un proceso vírico. La linfocitopenia consiste en un número anormalmente bajo de linfocitos (un tipo de glóbulos blancos) en la sangre. Muchos trastornos reducen su número, pero las infecciones víricas y la malnutrición son los más frecuentes (14)

Para verificar los valores de linfocitos y el resto de valores hematológicos se recurre a las pruebas de hematología que son fundamental para verificar la gravedad del contagio. Estos cálculos se conocen como el índice neutrófilo-linfocito (INL), el cual es el cociente entre el número absoluto de neutrófilos y el número absoluto de linfocitos y es un muy novedoso método para determinar cómo es el proceso inflamatorio del paciente contagiado, y se realiza a través de un hemograma. (28)

La linfocitosis puede indicar infección vírica, tos ferina. Los linfocitos de tipo reactivo (estimulados) son de mayor tamaño, con núcleo voluminoso y citoplasma basófilo. Cifras superiores al 13% son características de la mononucleosis (14)

B) SERIE PLAQUETARIA

La función de las plaquetas es la hemostasia primaria, ayudando a la formación del tapón hemostático plaquetario.

RECUENTO DE PLAQUETAS:

Se expresan en PTL x 10⁹/L. Los valores normales oscilan entre 150-400 x 10⁹/L, siendo normales cifras hasta 500 x 10⁹/L en niños. La vida media es de 8 a 11 días. Un número de plaquetas inferior a 100 x 10⁹/L se denomina trombopenia y un valor superior a 400 x 10⁹/L trombocitosis.

AFECCION SIMULTANEA DE VARIAS SERIES(PANCITOPENIA)

La pancitopenia es un trastorno en la formación de las tres series hematopoyéticas en la medula ósea y que se traduce en el hemograma por un descenso de éstas. Puede ser de causa central (aplasia), debido a radiaciones, tóxicos o virus (hepatitis), o de causa

periférica, por procesos autoinmunes (síndrome de Evans). La bicitopenia es la afección de dos líneas celulares hematopoyéticas. (14)

C) INTERPRETACION DE LA COAGULACION

INTRODUCCION:

La función del sistema hemostático es mantener la sangre fluida en los vasos y detener la hemorragia, cuando existe lesión vascular, mediante la formación de un coágulo. Al romperse un vaso, se activan múltiples factores de coagulación, siendo el resultado la formación de un complejo de sustancias activadoras de la protrombina. Éstas catalizan la conversión de protrombina a trombina. La cual actúa como enzima, convirtiendo el fibrinógeno en redes de fibrina que atrapan plaquetas, células sanguíneas y plasma, formando el coágulo. La activación de la coagulación se produce por la vía extrínseca con el daño tisular y la vía intrínseca actúa al afectarse la pared del vaso sanguíneo (7)

METODOS DE ESTUDIO DE LAS PRUEBAS DE COAGULACION

Se deben realizar pruebas que abarquen el estudio de la hemostasia primaria (número y función de plaquetas) y de la coagulación plasmática: el tiempo de protrombina (TP), tiempo de tromboplastina activada (TTPA), fibrinógeno y dímero D, siendo en la mayoría de los casos suficientes para realizar una aproximación diagnóstica.

Para una correcta valoración, es imprescindible recoger una buena muestra. Ésta se debe depositar en un tubo con citrato, con una proporción de una parte de citrato por nueve de sangre. Se debe rellenar hasta el límite indicado; ya que, si no se obtiene muestra suficiente, existiría un exceso de anticoagulante, dando tiempos de coagulación falsamente alargados. Otro caso son las muestras de pacientes poliglobúlicos en los que, al presentar una menor proporción de plasma, también encontraríamos un exceso de anticoagulante. La muestra debe mezclarse bien y analizarse en las primeras 2 horas o en las 4 primeras si la muestra se mantiene entre 2-4°C. (7,14)

TIEMPO DE PROTROMBINA

Mide el tiempo de coagulación en presencia de un exceso de tromboplastina cálcica. Detecta deficiencias de los factores de la vía extrínseca y común: factores vitamina K dependientes (II, VII y X), factor V y fibrinógeno. (7)

DOSAJE DE FIBRINOGENO

El fibrinógeno, última proteína de la cascada de la coagulación, también conocido como el factor I, puede medirse por métodos electromecánicos o inmunitarios, se encuentra en concentraciones que van de 200 a 400 mg/dL. En condiciones de estrés actúa como un reactante de fase aguda y puede elevarse hasta 800 mg/dL.(7)

DOSAJE DE DIMERO D

La medición de dímeros D, que se realiza mediante un anticuerpo monoclonal específico contra las regiones D de la fibrina fragmentada es una prueba más específica y sensible en pacientes con coagulación intravascular diseminada con valores >0,5 ug/mL; a mayor nivel mayor grado de afección. Sus valores de referencia oscilan entre 0-0.5 ug/ml. (5,7,14)

2.3 FORMULACION DE HIPOTESIS

2.3.1 HIPOTESIS GENERAL

Existe una relación entre el perfil hematológico y la prognosis de pacientes hospitalizados con COVID-19 en el HASA-ESsalud Pisco enero-julio 2021”

2.3.2 HIPOTESIS ESPECIFICAS

- “El aumento del dímero D se asocia con la prognosis desfavorable de pacientes con COVID-19 internados en el hospital Antonio Skrabonja de Pisco”.
- “Los valores bajos en el dosaje de fibrinógeno tienen relación con la prognosis desfavorable de pacientes infectados con COVID-19 internados en el hospital Antonio Skrabonja de Pisco”.
- “La disminución de la línea plaquetaria tiene relación con la prognosis desfavorable en los pacientes hospitalizados con COVID-19, internados en el hospital Antonio Skrabonja de Pisco”.
- “La disminución del recuento absoluto de linfocitos tiene relación con el mal pronóstico de pacientes hospitalizados con COVID-19 internados en el hospital Antonio Skrabonja de Pisco”.

- “El aumento del INL tiene relación directa con el mal pronóstico de pacientes hospitalizados con COVID-19” internados en el hospital Antonio Skrabonja de Pisco”.

3. METODOLOGIA

3.1. METODO DE LA INVESTIGACION

Se utilizará el método hipotético inductivo

3.2. ENFOQUE DE LA INVESTIGACION

El enfoque de la investigación es de tipo cuantitativo.

3.3. TIPO DE INVESTIGACION

Es de tipo aplicada porque van a generar conocimientos para solucionar problemas específicos.

3.4. DISEÑO DE LA INVESTIGACION

El diseño de la investigación es observacional, transversal y correlacional, de tipo retrospectivo.

3.5. POBLACION, MUESTRA Y MUESTREO

3.5.1. POBLACION

Pacientes hospitalizados en el área de COVID del hospital Antonio Skrabonja de la ciudad de pisco en los periodos enero-julio 2021.

3.5.2. MUESTRA

se va trabajar con el 100% de la población en estudio, que cumplan los criterios de inclusión y exclusión.

3.5.3. TIPO DE MUESTRA

Es no probabilístico de tipo por conveniencia, donde se respetan criterios de inclusión y exclusión.

3.5.4 CRITERIOS DE INCLUSION

Pacientes con diagnostico positivo para COVID-19 por la prueba serológica y PCR-RT, que cuenten con perfil hematológico completo.

3.5.5 CRITERIOS DE EXCLUSION

- Pacientes hospitalizados en el área UCI;
- Pacientes que no cuenten con perfil hematológico completo;
- Pacientes con TBC
- Pacientes gestantes

3.6. VARIABLES Y OPERACIONALIZACION

3.6.1. VARIABLE DEPENDIENTE

Prognosis desfavorable en los pacientes infectados por COVID-19 que se encuentran internados en el hospital Antonio Skrabonja de Pisco”.

3.6.2. VARIABLES INDEPENDIENTES

Alteraciones en los biomarcadores hematológicos como el dímero D, fibrinógeno, recuento absoluto de linfocitos, recuento de plaquetas e INL.

TITULO: “IMPLICANCIA ENTRE EL PERFIL HEMATOLOGICO Y LA PROGNOSIS DE PACIENTES HOSPITALIZADOS CON COVID-19 EN EL HASA-ESSALUD PISCO ENERO-JULIO 2021”

VARIABLES	DEFINICION OPERACIONAL	TIPO DE VARIAB LE	DIMENSIO NES	INDICADO R	VALOR PROGNOSIS
(Dependiente)Prognosis de un paciente con COVID-19	Se define como el estado favorable o desfavorable del paciente frente a la	cualitativa	Favorable L	Se van de alta	Bueno
			Desfavorable M	Pasan a UCI	Regular

	enfermedad.		G Muy desfavorable	fallecen	Malo
(Independientes)					
Dímero D	Aumento	Cuantitati va	Dsje. De Dimero D	0-0.5	Ug/ml
Fibrinógeno	Disminución	Cuantitati va	Y Dsje.de fibrinógeno	200-400	Mg/dl
Trombocitopenia	Disminución # de plaquetas	Cuantitati va	Rto. celular	150-450	X10 ⁹ /L
# Abs linfocitos	Disminución # de linfocitos	Cuantitati va	Rto. Celular Rto. Celular	1500-4500	Cel./mm ³
INL	Aumento	Cuantitati va	Aumento de cociente	>= 3.0	mal pronostico

3.7. TECNICAS E INSTRUMENTOS DE RECOLECCION DE DATOS

Anexo 1: MATRIZ DE CONSISTENCIA

ANEXO 2: TECNICA DE RECOLECCION DE DATOS

ANEXO 3: CONFIABILIDAD Y VALIDEZ DEL INSTRUMENTO

3.8. PLAN DE PROCESAMIENTOS Y ANALISIS DE DATOS

La técnica que se usará en el desarrollo del proyecto será estadística descriptiva, que consiste en un conjunto de procedimientos que tienen por objeto presentar la evidencia por medio de tablas, gráfica, consolidada de valores obtenidos de los parámetros en evaluación.

Para llevar a cabo la tabulación de los datos obtenidos por la ficha de recolección de datos se utiliza el programa “EXPLORACION” Y EL SISTEMA DE GESTION, base de datos de ESSALUD; los cuales se van a tabular y analizar utilizando el programa MICROSOFT OFFICE “EXCEL” y el software estadístico SPSS (statistical package for social sciences) IBM Armonk. EE.UU.

Se usará estadística descriptiva para software estadístico.

3.9. ASPECTOS ETICOS

Para esta investigación la recolección de datos se realizará a través de las historias clínicas(virtuales); en la cual se mantendrá en reserva la identificación del paciente, solo se trabajará con codificación de cada ficha, con lo cual se cumplirá con los principios éticos; así mismo se solicitará la autorización del comité de ética de la Universidad Norbert Wiener; como también corresponde el permiso de la dirección del Hospital Antonio Skrabonja Antonisich ESSalud Pisco.

4. ASPECTOS ADMINISTRATIVOS

4.1. CRONOGRAMA

ANEXO N° 4 CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

Actividades	Año 2023	Año 2023	Año 2023	Año 2023	Año 2023	Año 2023	Año 2023	Año 2023	Año 2023
Fase I	Enero	Ago sto	Setie mbre	Octu bre	Novie mbre	Novie mbre	Dicie mbre	Dicie mbre	Dicie mbre
Recolección de información									
Redacción del proyecto									
Presentación del proyecto									
Aprobación del proyecto									
Fase II									
Ejecución del proyecto									

Recolección de datos									
Análisis de datos									
Interpretación de datos									
Fase III									
Redacción del informe final									
Revisión del informe final									
Presentación del informe final									
Sustentación de tesis									

4.2. PRESUPUESTO

4.2.1. RECURSO HUMANO

AUTOR: RODOBEL PASCUAL QUISPE RODRIGUEZ

ASESOR DEL PROYECTO: DELIA JESSICA ASTETE

MEDRANO

4.2.2. BIENES

N°	Detalle	Unid. medida	Cantidad	Sub Total (S/)
----	---------	-----------------	----------	-------------------

1	Computadora	Unidad	1	3500
2	Cuadernos	Unidad	10	100
3	Papel bond	Millar	2	100
4	Material de escritorio	Unidad	30	100
5	Impresiones	Unidad	2000	200
6	Estadística	Unidad	1	500
7	Libros	Unidad	3	300
8	Otros	Unidad	5	250
9				
10	Total			5050

4.2.3. SERVICIOS

N°	Detalle	Unid. Medida	Cantidad	Sub Total
1	SERVICIOS			
1.1	Recolección de datos	Unidad	2	300
1.2	Movilidad	Unidad	25	550
1.3	Análisis de datos	Unidad	10	300
1.4	Empastado	Unidad	2	200
1.5	Otros (revisión ortografía y gramática)	Unidad	1	200
	Total			1550

4.2.4. PRESUPUESTO FINAL

N°	DETALLE	SUB TOTAL(S/)
1	Bienes	5050
2	Servicios	1550
3	Total (S/)	6600

5. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS (VANCOUVER)

(1) Lippi Giuseppe F. D-dimer is Associated with Severity of Coronavirus Disease 2019: A Pooled Analysis. *Thromb Haemost.* 2020 Apr 3. doi: 10.1055/s-0040-1709650.

(2) Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, Zhang L, Fan G, Xu J, Gu X, Cheng Z, Yu T, Xia J, Wei Y, Wu W, Xie X, Yin W, Li H, Liu M, Xiao Y, Gao H, Guo L, Xie J, Wang G, Jiang R, Gao Z, Jin Q, Wang J, Cao B. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet.* 2020 Feb 15;395(10223):497-506: 10.1016/S0140-6736(20)30183-5.

(3) Tang N, Li D, Wang X, Sun Z. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. *J Thromb Haemost.* 2020 Apr;18(4):844-847.

(4) Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X, Zhang J, Wang B, Xiang H, Cheng Z, Xiong Y, Zhao Y, Li Y, Wang X, Peng Z. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized

Patients With 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. JAMA.
2020 Feb 7.

(5) JOURNAL OF THROMBOSIS AND HAEMOSTASIS-WILEY

ONLINE.<https://onlinelibrary.wiley.com/journal/15387836>

(6) Cardoza Chang Brenda Deyanira. TESIS; Utilidad del dimero D como factor pronóstico de severidad en pacientes con COVID-19.U:P:Antenor Orrego, Trujillo Peru,2020

(7) Zehnder JL. *Clinical use of coagulation tests. In: UpToDate. Basow, DS (Ed.), UpToDate, Waltham, MA, 2011.*

(8) Unidad de evidencia y deliberacion para la toma de desiciones (UNED) Universidad de Antioquia facultad de medicina: Factores clínicos pronósticos de enfermedad grave y mortalidad en pacientes con COVID- 19. Abril 2020.

(9) Clin Chim Acta2020 Noviembre;510:344-346.doi:10.1016/j.cca.2020.07.046.Epub

(10) Beverley Hunt OBE; Dr. Andrew Retter y Dr. Claire Mc Clintock (Thrombosis UK) Marzo 2020

11. Recomendaciones de Consenso SEDAR- SEMYCYUC, Mayo 2020

(12) **Losada, Requena I, Ponce CN. COVID-19:** respuesta inmune y perspectivas de intervenciones terapéuticas. Rev. Peru Med Exp Salud Publica. 2020;37(2):312–9.

(13) Villa Palacios María Isabel: Articulo corto, Alteraciones hematológicas en COVID- 19.2020

(14 Williams Manual de Hematología 9na. Edición.

(15) BMJ. BRITISH MEDICAL JOURNAL <https://www.bmj.com/coronavirus> Centre for Evidence-Based Medicine.

(16) <https://www.cebm.net/oxford-covid-19/> Cochrane Library.

(17) Naivy Sánchez Vera y col. Rev. Cub Med Mil. Vol.50 N°.2 Ciudad de la Habana - Ago-2021

(18) <https://www.elsevier.com/connect/coronavirus-information-center> Epistemonikos.

(19) <https://www.evidenceaid.org/coronavirus-resources/> JAMA. Journal of American Medical Association.

(20) https://www.sanidad.gob.es/gobierno/COVID19_AH_criticos_SDR
([sanidad.gob.es](https://www.sanidad.gob.es))

(21) <https://www.thelancet.com/coronavirus> Nature graphic charts.

(22) <https://www.nature.com/articles/d41586-020-00758-2> NEJM. New England Journal of Medicine.

(23) National Library of Medicine (NIH) PUB MED.gov

(24) https://www.nlm.nih.gov/index.html#Novel_Coronavirus Springer Nature. SARS-CoV-2 and COVID-19.

(25) <https://alicia.concytec.gob.pe>

(26) <https://clarivate.com/coronavirus-resources/> SSRN Social Science Research Network. Elsevier repository for pre-prints. <https://www.ssrn.com/index.cfm/en/corona>

(27) Accinelli, R. A., XU, C. M., Yachachin-Chavez, J. M., Caceres-Pizarro, J. A., Tafur-Bances, K. B., Flores-Tejada, R. G., y otros. (2020). COVID-19: La pandemia por el nuevo virus SARS-CoV-2. *Revista Peruana de Medicina Experimental y Salud Pública*, 37(2). 1-10

(28) Basbus, L., Lapidus, M. I., Martingano, I., Puga, M. C., & Pollan J. (2020). Índice Neutrófilo-Linfocito como factor pronóstico de COVID-19. *MEDICINA (Buenos Aires)*, 80(3).

(29) Mingarro, I. (Septiembre 2020). Los 7 tipos de coronavirus que infectan humanos. Obtenido de https://www.nationalgeographic.com.es/ciencia/7-tipos-coronavirus-que-infectan-humanos_15353.

(30) Montoya Gil, E., Lema Churo, E., Rosero Caiza, J., & Rosero Caiza, G. (2020). Hematología en época del COVID-19. *RECIAMUC*, 4(3), 288-297. doi:10.26820/reciamuc/4.(3).julio.2020.288-297

6.(ANEXOS)

6. ANEXOS

ANEXO 1: MATRIZ DE CONSISTENCIA

FORMULACION DEL PROBLEMA	OBJETIVOS DE LA INVESTIGACION	HIPOTESIS	VARIABLES	DISEÑO METODOLOGICO
<p>PROBLEMA GENERAL</p> <p>¿Existe relación entre el perfil hematológico y la prognosis de pacientes hospitalizados con covid-19 en el HASA-ESSalud Pisco enero-julio 2021?</p> <p>PROBLEMAS ESPECIFICOS</p> <p>¿Existe relación entre el incremento del marcador dimero D y la prognosis de pacientes hospitalizados infectados con COVID 19?</p>	<p>OBJETIVO GENERAL</p> <p>“Determinar la relación entre el perfil hematológico y la prognosis de pacientes hospitalizados con COVID-19 en el HASA-ESSalud de Pisco enero-julio 2021”</p> <p>. OBJETIVOS ESPECIFICOS</p> <ul style="list-style-type: none"> ➤ “Demostrar que relación existe entre el dímero D como marcador prevalente en las complicaciones severas en los pacientes con COVID-19” hospitalizados en HASA-ESSalud de Pisco ➤ Analizar la relación del dosaje de fibrinógeno con 	<p>HIPOTESIS GENERAL</p> <p>Existe una relación entre el perfil hematológico y la prognosis de pacientes hospitalizados con COVID-19 en el HASA-ESSalud Pisco enero-julio 2021”</p> <p>HIPOTESIS ESPECIFICAS</p> <ul style="list-style-type: none"> ➤ “El aumento del dímero D se asocia con la prognosis desfavorable de pacientes con COVID-19 internados en el hospital Antonio Skrabonja de Pisco”. ➤ “Los valores bajos en el dosaje de fibrinógeno tienen relación con la prognosis desfavorable de pacientes infectados con COVID-19 internados en el hospital Antonio Skrabonja de Pisco”. 	<p>VARIABLE DEPENDIENTE</p> <p>Prognosis de pacientes hospitalizados con COVID-19</p>	<p>TIPO DE INVESTIGACION</p> <p>Es de tipo aplicada</p> <p>METODO Y DISEÑO DE LA INVESTIGACION</p> <p>Se utilizará el método hipotético inductivo con un diseño observacional, transversal y correlacional de tipo retrospectivo.</p> <p>POBLACION Y MUESTRA</p> <p>Todas las historias clínicas de los</p>

<p>¿Qué relación existe entre las alteraciones del dosaje de fibrinógeno y la prognosis de pacientes hospitalizados infectados con COVID-19?</p> <p>¿Qué relación existe entre las alteraciones de la línea plaquetaria y la prognosis de pacientes hospitalizados infectados con COVID-19?</p> <p>¿Qué relación existe entre el recuento absoluto de linfocitos con la prognosis de pacientes hospitalizados infectados con COVID-19?</p> <p>¿Existe relación entre el INL y la prognosis de los pacientes hospitalizados con COVID 19?</p>	<p>la prognosis de pacientes infectados con COVID-19 en el HASA-ESsalud de Pisco</p> <ul style="list-style-type: none"> ➤ “Determinar el compromiso de la línea plaquetaria con la prognosis en los pacientes hospitalizados con COVID-19” en el HASA-ESsalud de Pisco ➤ Correlacionar el comportamiento del recuento absoluto de linfocitos con la prognosis de pacientes hospitalizados con COVID-19 en el HASA-ESsalud de Pisco. ➤ Correlacionar el INL con el pronóstico de los pacientes hospitalizados con COVID-19” en el HASA-ESsalud de Pisco. 	<ul style="list-style-type: none"> ➤ “La disminución de la línea plaquetaria tiene relación con la prognosis desfavorable en los pacientes hospitalizados con COVID-19, internados en el hospital Antonio Skrabonja de Pisco”. ➤ “La disminución del recuento absoluto de linfocitos tiene relación con el mal pronóstico de pacientes hospitalizados con COVID-19 internados en el hospital Antonio Skrabonja de Pisco”. ➤ “El aumento del INL tiene relación directa con el mal pronóstico de pacientes hospitalizados con COVID-19” internados en el hospital Antonio Skrabonja de Pisco”. 	<p>VARIABLES INDEPENDIENTES</p> <p>Alteraciones en los biomarcadores hematológicos (perfil hematológico)</p> <ul style="list-style-type: none"> ➤ el dímero D ➤ fibrinógeno ➤ recuento absoluto de linfocitos ➤ recuento de plaquetas ➤ INL 	<p>Pacientes hospitalizados en el área de covid del HASA de la ciudad de pisco en los periodos ENERO-JULIO 2021.</p> <p>Es no probabilístico de tipo por conveniencia, donde se respetan criterios de exclusión.</p> <p>Pacientes con diagnostico positivo para Covid-19 sea por la prueba serológica como por PCR-RT, que cuenten con perfil hematológico completo.</p>
----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

ANEXO 2. INSTRUMENTO(GUIA DE OBSERVACION) FICHA DE RECOLECCION DE DATOS



UNIVERSIDAD NORBERT WIENER: ESCUELA ACADEMICO PROFESIONAL DE TECNOLOGIA MEDICA EN LABORATORIO CLINICO Y ANATOMIA PATOLOGICA

SEGUNDA ESPECIALIDAD-HEMATOLOGIA

I. DATOS

CODIGO DE FICHA:.....

EDAD:.....**HC:**.....**SERVICIO DE PROCEDENCIA:**.....

II. VARIABLE DEPENDIENTE

Prognosis favorable	Alta	
Prognosis desfavorable	UCI	
Prognosis muy desfavorable	Fallece	

III.VARIABLES INDEPENDIENTES

VARIABLE	RESULTADO	RANGOS REFERENCIALES	VALORACION PARCIAL
Dimero D		0.0-0.5 ug/ml	
Fibrinogeno		200-400 mg/dl	
Trombocitopenia		< 150 000 plaq./mm3	
N° absoluto de linfocitos		1500-4500 cel/mm3	
Indice Neutrofilo Linfocito (INL)		<= 3.0	

INVESTIGADOR:

ANEXO 3. CONFIABILIDAD Y VALIDEZ DEL INSTRUMENTO

EVALUACION DE JUICIO DE EXPERTOS Estimado profesional, usted ha sido invitado a participar en el proceso de evaluación de un instrumento para la investigación, titulada “_____”. En razón a ello se le adjunta el instrumento motivo de evaluación y el presente formato que servirá para que usted pueda hacernos llegar sus apreciaciones para cada ítem del instrumento de investigación. **I. DATOS GENERALES** 1.1 Apellidos y Nombres del experto (a): 1.2 Grado académico:..... 1.3 Profesión:..... 1.4 Institución donde labora:..... 1.5 Cargo que desempeña:..... **II. VALIDACIÓN** Marque con una (x) en SI o NO, en cada criterio según su opinión

ITEMS	CRITERIO	SI	NO	OBSERVACION
1	El instrumento recoge información que permite dar respuesta al problema de investigación.			
2	El instrumento propuesto responde a los objetivos de estudio.			
3	La estructura del instrumento es adecuada			
4	Los ítems del instrumento responden a la operacionalización de la variable.			
5	La secuencia presentada facilita el desarrollo del instrumento.			
6	Los ítems son claros en lenguajes entendibles.			
7	El número de ítems es adecuado para la aplicación.			

FIRMA Y SELLO DEL EXPERTO