



**Universidad  
Norbert Wiener**

Powered by **Arizona State University**

**FACULTAD DE FARMACIA Y BIOQUIMICA**  
**ESCUELA ACADÉMICO PROFESIONAL DE FARMACIA Y**  
**BIOQUÍMICA**

**Tesis**

Evaluación de la eficacia y seguridad de la enoxaparina usada como profilaxis de trombosis venosa profunda en pacientes con covid-19 en el servicio de uci de la clínica internacional en el periodo de abril 2020 - abril 2021

**Para optar el Título de**  
Especialista en Farmacia Clínica y Atención Farmacéutica

**Presentado por:**

**Autora:** Q.F. Sotelo Saravia, Nancy Avelina

**Código Orcid:** 0000 - 0001-7314-1718

**Asesora:** Dra. Chávez Flores, Juana Elvira

**Código Orcid:** <https://orcid.org/0000-0001-6206-3398>

**Línea de Investigación**

Salud y Bienestar

**Lima –Perú**

**2023**

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

Yo, **Sotelo Saravia Nancy Avelina** egresado de la Facultad de FARMACIA Y BIOQUIMICA y  Escuela Académica Profesional de FARMACIA Y BIOQUIMICA /  Escuela de Posgrado de la Universidad privada Norbert Wiener declaro que el trabajo académico **“EVALUACIÓN DE LA EFICACIA Y SEGURIDAD DE LA ENOXAPARINA USADA COMO PROFILAXIS DE TROMBOSIS VENOSA PROFUNDA EN PACIENTES CON COVID-19 EN EL SERVICIO DE UCI DE LA CLÍNICA INTERNACIONAL EN EL PERIODO DE ABRIL 2020 - ABRIL 2021”** Asesorado por el docente: **Dra. Chávez Flores, Juana Elvira**, DNI **09419262**, ORCID. **0000 - 0001- 6206 - 3398** tiene un índice de similitud de **dieciocho (18%)** con código \_\_\_\_\_ 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  
 DNI: 40061854



.....  
 Firma de asesor  
 DNI:09419262

### **Dedicatoria**

A nuestro padre, Dios todopoderoso, por haberme brindado salud para seguir adelante y fortaleza para enfrentar los problemas que se me presentaron.

A mis padres, por el apoyo incondicional y sus consejos para seguir adelante para cumplir con mis objetivos durante el desarrollo de mi segunda Especialidad.

A nuestros asesores por estar a mi lado orientándome y acompañando durante el desarrollo de mi tesis.

Q.F. Nancy Avelina Sotelo Saravia

## INDICE

Dedicatoria	iii
Índice	iv
Resumen	vii
Abstract	viii
Introducción	1
<b>CAPÍTULO I: EL PROBLEMA</b>	<b>2</b>
1.1. Planteamiento del problema	2
1.2. Formulación del problema	3
1.2.1 Problema general	3
1.2.2 Problemas específicos	4
1.3. Objetivos de la investigación	4
1.3.1 Objetivo general	4
1.3.2 Objetivos específicos	4
1.4. Justificación de la investigación	4
1.4.1 Teórica	4
1.4.2 Metodológica	5
1.4.3 Práctico	5
1.5. Limitaciones de la investigación	5
<b>CAPÍTULO II: MARCO TEÓRICO</b>	<b>6</b>
2.1. Antecedentes de la investigación	6
2.2. Bases teóricas	13
2.2.1. Enfermedad coronavirus (COVID-19)	13
2.2.2. Trombosis venosa profunda	24
2.2.3. Enoxaparina	27
2.3. Formulación de hipótesis	28
2.3.1 Hipótesis general	28
2.3.2 Hipótesis específicas	28

CAPÍTULO III: METODOLOGÍA	30
3.1. Método de investigación	30
3.2. Enfoque investigativo	30
3.3. Tipo de investigación	30
3.4. Diseño de la investigación	30
3.5. Población, muestra y muestreo	31
3.6. Variables y operacionalización	32
3.7. Técnicas e instrumentos de recolección de datos	33
3.7.1 Técnica	33
3.7.2 Descripción	33
3.7.3 Validación	33
3.7.4 Confiabilidad	33
3.8. Procesamiento y análisis de datos	33
3.9. Aspectos éticos	35
CAPÍTULO IV: PRESENTACIÓN Y DISCUSIÓN DE LOS RESULTADOS	36
4.1. Resultados	36
4.1.1 Análisis descriptivo de resultados	36
4.1.2 Prueba de hipótesis	38
4.1.3 Discusión de resultados	40
CAPÍTULO V: CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES	43
5.1. Conclusiones	43
5.2. Recomendaciones	43
REFERENCIAS	44
ANEXOS	51
1.Anexo 1: Matriz de consistencia	51
2.Anexo 2: Instrumento	52
3. Anexo 3: Validación de instrumento	54

## INDICE DE TABLAS

Tabla 1.	Tratamientos antivirales para el COVID- 19.	22
Tabla 2.	Reacciones adversas de la enoxaparina.	29
Tabla 3.	Operacionalización de las variables eficacia y seguridad de la enoxaparina.	32
Tabla 4.	Eficacia de la enoxaparina usada como profilaxis de trombosis venosa profunda según características generales de los pacientes.	36
Tabla 5.	Seguridad de la enoxaparina usada como profilaxis de trombosis venosa profunda según características generales de los pacientes.	37
Tabla 6.	Prueba de puntuación Z para la proporción de eficacia de la enoxaparina usada como profilaxis de trombosis venosa profunda.	38
Tabla 7.	Prueba de puntuación Z para la proporción de seguridad de la enoxaparina usada como profilaxis de trombosis venosa profunda.	39

## INDICE DE FIGURAS

Figura 1.	Estructura del SARS-CoV-2.	15
-----------	----------------------------	----

## RESUMEN

El presente trabajo de investigación tiene como **objetivo:** Evaluación de la eficacia y seguridad de la enoxaparina usada como profilaxis de trombosis venosa profunda en pacientes con COVID-19 en el servicio de UCI de la Clínica Internacional en el periodo de abril 2020 - abril 2021. **Metodología:** Observacional, de corte transversal, descriptivo y retrospectivo. La población fueron historias clínicas de los pacientes diagnosticados con COVID - 19 y con riesgo de coagulopatía (trombosis) atendidos en la Clínica Internacional - Sede Lima, que recibieron enoxaparina en el periodo de abril 2020 – abril 2021. La muestra fue 197 historias clínicas con un nivel de confianza 95%. Para la evaluación de la eficacia se considera la presencia de recurrencias de trombosis venosa profunda y para evaluar la seguridad se estudió la incidencia de hemorragias. Estas hemorragias se clasifican en distintos grados atendiendo a su repercusión clínica como: Sangrado no mayor clínicamente relevante, sangrado mayor y sangrado total. El procesamiento de datos se realizará mediante la utilización Microsoft Excel y el programa IBM SPSS Statistics 25.0. **Resultados:** La eficacia de la enoxaparina usada como profilaxis de trombosis venosa profunda fue 97,5% (n=192) de los pacientes, pero hubo recurrencia de trombosis que representa 2,5% (n=5). Con respecto a la seguridad de la enoxaparina usada como profilaxis de trombosis venosa profunda fue 93,4% (n=184) aquellos que no presentaron sangrado y se evidencia sangrado no mayor clínicamente relevante 5,6%, sangrado mayor 1% y ningún paciente presentó un sangrado total. **Conclusión:** Se evaluó con un nivel de significancia del 5% que la eficacia y seguridad de la enoxaparina usada como profilaxis en trombosis venosa profunda en pacientes COVID-19 atendidos en el servicio de UCI de la Clínica Internacional fue mayor al 80% durante el periodo de abril 2020 - abril 2021.

Palabras claves: **COVID – 19, UCI, trombosis venosa profunda, eficacia, seguridad**

## ABSTRACT

The objective of this research work is: Evaluation of the efficacy and safety of enoxaparin used as prophylaxis of deep vein thrombosis in patients with COVID-19 in the ICU service of the International Clinic in the period April 2020 - April 2021. Methodology: Observational, cross-sectional, descriptive and retrospective. The population was medical records of patients diagnosed with COVID - 19 and at risk of coagulopathy (thrombosis) treated at the International Clinic - Lima Headquarters, who received enoxaparin in the period from April 2020 - April 2021. The sample was 197 medical records with a 95% confidence level. To evaluate efficacy, the presence of recurrences of deep vein thrombosis is considered and to evaluate safety, the incidence of bleeding was studied. These hemorrhages are classified into different degrees based on their clinical impact, such as: Clinically relevant non-major bleeding, major bleeding and total bleeding. Data processing will be carried out using Microsoft Excel and the IBM SPSS Statistics 25.0 program. Results: The efficacy of enoxaparin used as prophylaxis of deep vein thrombosis was 97.5% (n=192) of patients, but there was recurrence of thrombosis representing 2.5% (n=5). Regarding the safety of enoxaparin used as prophylaxis of deep vein thrombosis, 93.4% (n=184) reported no bleeding and evidence of non-major clinically relevant bleeding 5.6%, major bleeding 1% and no patients. He had total bleeding. Conclusion: It was evaluated with a significance level of 5% that the efficacy and safety of enoxaparin used as prophylaxis in deep vein thrombosis in COVID-19 patients treated in the ICU service of the International Clinic was greater than 80% during the period. April 2020 - April 2021.

Keywords: **COVID – 19, ICU, deep vein thrombosis, efficacy, safety**



## INTRODUCCIÓN

En diciembre de 2019 surgió en Wuhan, China, una enfermedad viral infecciosa causada por el SARS-CoV-2, que afecta a los humanos provocando infecciones respiratorias leves, agudas e incluso graves que puede llegar provocar la muerte. El SARS-CoV 2 ingresa al tracto respiratorio, invade las células que tiene receptores ACE -2 (receptor enzima convertidora de angiotensina 2) causando daño endotelial, activa la inflamación y coagulación. La tormenta de citoquinas acelera el proceso inmutrombotico produciendo microtrombos pulmonares, trombosis y coagulopatías que empeoran el cuadro clínico <sup>(1)</sup>.

Esta enfermedad provoca hipercoagulabilidad con microangiopatía y trombosis local, y así como defectos de coagulación sistémica, lo que lleva a complicaciones tromboembólicas importantes, como las embolias pulmonares en pacientes hospitalizados en estado críticos. Se deben controlar los niveles de dímeros D, fibrinógeno, y todos los pacientes hospitalizados deben recibir profilaxis antitrombótica. El tratamiento de las coagulopatías requiere el uso de anticoagulantes como la enoxaparina (heparina de bajo peso molecular), que según estudios previos reduce significativamente el tromboembolismo venoso <sup>(2)</sup>.

El uso de la enoxaparina en pacientes con COVID-19 parece ser persistente, y se utiliza de forma rutinaria en muchas salas de hospitales y unidades de cuidados intensivos, por lo que se necesitan urgentemente ensayos aleatorios para evaluar su eficacia clínica y seguridad en pacientes con infección por SARS-CoV-2 <sup>(3)</sup>.

El presente estudio se divide en V capítulos: Capítulo I comprendido por el planteamiento, formulación del problema, los objetivos, limitaciones y justificación. En el capítulo II, marco teórico donde se describen los antecedentes, las bases teóricas y la hipótesis de estudio. En el capítulo III, están los aspectos metodológicos, en el capítulo IV contiene los resultados y discusión de los mismos, los cuales fueron presentados mediante tablas y figuras, así mismo se realizó la prueba de hipótesis. En el capítulo V, contiene las conclusiones y recomendaciones del estudio. Últimamente se presenta las referencias empleadas en el desarrollo del estudio y los anexos.

## CAPITULO I: EL PROBLEMA

### 1.1. Planteamiento del problema

El síndrome respiratorio agudo severo coronavirus 2 (SARS-CoV-2) es un coronavirus descubierto en el epitelio respiratorio de individuos con neumonía inexplicable en Wuhan (China), en diciembre de 2019. A partir del 17 de setiembre de 2020 el COVID-19 ha abarcado todos los países del mundo denominándose pandemia, afectando a más de 30 millones de la población, provocado más de 1 millón de víctimas en todo el mundo. Esta se contagia de persona a persona a través de aerosoles y gotitas respiratorias producto de la tos y estornudos<sup>(4)</sup>.

El COVID-19 ha causado un problema de la salud debido a la alta incidencia de coagulopatía causando muerte. La coagulopatía conduce a complicaciones trombóticas, que comienza en los pulmones y luego extiende por todo el sistema, causando inflamación, daño endotelial, activación de macrófagos, trampas ex-tracelulares de neutrófilos (NETs) y tormenta de citocinas generando trombosis e inflamación.

El COVID-19 provoca situaciones trombóticas que ocasiona el desarrollo de trombos que imposibilitan la circulación sanguínea local y la embolia se manifiesta cuando el trombo se desprende del lugar donde se inició, recorriendo por la circulación sanguínea y taponeando vasos sanguíneos en un tejido u órgano<sup>(5)</sup>.

La presencia de anomalías en la coagulación ha demostrado eventos clínicos graves generando problemas tromboembólica arteriales y venosas, muchas veces no diagnosticadas sino descubiertas después de fallecido<sup>(6)</sup>.

Los descubrimientos hallados en los pacientes con esta enfermedad COVID-19 severa y coagulopatía se muestra como:

1. Prolongación leve del tiempo de protrombina (PT) y tiempo parcial de tromboplastina activado (PTTA).
2. La concentración de dímero-D en aumento constante
3. Reducción del recuento de plaquetas<sup>(6)</sup>.

El tratamiento de los trastornos de coagulación requiere el uso de anticoagulantes como la enoxaparina (heparina de bajo peso molecular) que según estudios previos reduce significativamente el riesgo de tromboembolismo venoso en comparación con la heparina no fraccionada disminuyendo la mortalidad <sup>(3)</sup>.

El uso racional de enoxaparina, heparina de bajo peso molecular (HBPM), en casos graves de COVID -19 puede mejorar los cuadros tromboembólicos asociados con un estado hiperinflamatorio y sus complicaciones como embolia pulmonar, que puede afectar a la ventilación y la perfusión pulmonar causando hipoxia profunda en los pacientes con COVID-19. Otro estudio mostró un menor riesgo de infección al usar enoxaparina durante la atención hospitalaria disminuyendo la cantidad de muchas muertes, por lo que se considera aplicar a todos los individuos ingresados enfermos por coronavirus - 19 y reduciendo el riesgo de ingreso a la UCI <sup>(5)</sup>.

La manipulación de la enoxaparina para mejorar el estado clínico de pacientes con coronavirus -19 parece constante, y su uso ya es de rutina en muchas salas de hospitales y unidades de cuidados intensivos, existe una necesidad urgente de ensayos aleatorizados para evaluar su eficacia clínica y seguridad en pacientes con Infección por SARS-CoV-2 <sup>(5)</sup>.

Actualmente se busca científicamente la evidencia en el tratamiento profiláctico en pacientes diagnosticado COVID – 19, es por ello que el presente estudio descriptivo se formula el siguiente problema.

## **1.2.Formulación del tema**

### **1.2.1. Problema general**

¿Cuál es la eficacia y seguridad de la enoxaparina usada como profilaxis de trombosis venosa profunda en pacientes con COVID-19 en el servicio de UCI de la Clínica Internacional en el periodo de abril 2020 - abril 2021?

### **1.2.2.Problemas específicos:**

1. ¿Cómo se evaluará la eficacia de la enoxaparina usada como profilaxis de trombosis venosa profunda en pacientes con COVID-19 en el servicio de UCI de la Clínica Internacional?

2. ¿Cómo se determinará la seguridad de la enoxaparina usada como profilaxis de trombosis venosa profunda en pacientes con COVID-19 en el servicio de UCI de la Clínica Internacional?

### **1.3. Objetivos de la investigación**

#### **1.3.1. Objetivo general**

Evaluación de la eficacia y seguridad de la enoxaparina usada como profilaxis de trombosis venosa profunda en pacientes con COVID-19 en el servicio de UCI de la Clínica Internacional en el periodo de abril 2020 - abril 2021.

#### **1.3.2. Objetivos específicos**

1. Evaluar la eficacia de la enoxaparina usada como profilaxis de trombosis venosa profunda en pacientes con COVID-19 en el servicio de UCI de la Clínica Internacional.
2. Determinar la seguridad de la enoxaparina usada como profilaxis de trombosis venosa profunda en pacientes con COVID-19 en el servicio de UCI de la Clínica Internacional.

### **1.4. Justificación de la investigación**

#### **1.4.1. Teórica**

La enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19) se caracteriza por una inflamación sistémica profunda y una coagulopatía con algunas características de laboratorio similares a la coagulación intravascular diseminada (CID). Para su tratamiento han usado la enoxaparina para ayudar evitar la formación de trombos ya que esta enfermedad ha desencadenado una alteración a nivel de la coagulación sanguínea y es aplicada en las salas de hospitales y Unidad de Cuidados Intensivos. La presente investigación se realizará para aportar conocimientos nuevos acerca de la eficacia y seguridad de la enoxaparina usada como profilaxis de trombosis venosa profunda en enfermos con COVID – 19 en el servicio UCI en la Clínica Internacional – sede Lima, cuyos resultados será de importancia para los profesionales en salud, ya que hasta la fecha son pocos los estudios que se han realizado y existen dudas respecto a su uso.

### **1.4.2. Metodológica**

El desarrollo de este estudio busca dar a conocer la seguridad y eficacia de la enoxaparina usada como profilaxis de trombosis venosa profunda en pacientes con COVID- 19 en el servicio UCI, para ello se usará el instrumento de recolección de datos (ficha de recolección de datos validada por expertos) para lo cual se adecuará a los objetivos y al planteamiento de problema. Debido a la falta de estudios, este trabajo brindara información a la ciencia y puede ser aplicado una vez demostrado su validez y confiabilidad para ser estudiados por otros investigadores.

### **1.4.3. Práctico**

El presente trabajo se realiza porque existe pocos estudios acerca de la eficacia y seguridad de la enoxaparina usada como profilaxis de trombosis venosa profunda en pacientes con COVID-19 en el servicio UCI atendidos en la Clínica Internacional en el periodo de abril 2020 - abril de 2021 y favorecer en el uso racional como profilaxis según protocolos nacionales e internacionales. La importancia del presente estudio se centra en la elección segura de la enoxaparina en cuanto a sus reacciones adversas, dosis y grado de adherencia del tratamiento por parte del paciente.

## **1.5. Limitaciones de la investigación**

El trabajo de investigación presento limitaciones durante el desarrollo y son:

- a) Muchas fuentes primarias no se encuentran a nuestro alcance, porque requiere un pago para adquirir, buscando información referente a enoxaparina como heparina de bajo peso molecular.
- b) No encontrar todos los datos necesarios en todas las historias clínicas
- c) Debido a que la información es confidencial, no se podrá investigar mucho más sobre los pacientes en la investigación.

## CAPITULO II

### MARCO TEÓRICO

#### 2.1. Antecedentes

##### 2.1.1. Antecedentes Internacionales

**Zalivansky Y, Pereira L, et al. (2021).** En su estudio “Uso de la enoxaparina en pacientes hospitalizados positivos para SARS-CoV-2 con dímero D elevado: Un estudio piloto” - EE.UU. **Objetivo:** Evaluar la eficacia y seguridad de la enoxaparina para la prevención de eventos trombóticos en pacientes hospitalizados con SARS-CoV-2 con niveles elevados de dímero D. **Métodos:** Se realizó un estudio de cohorte retrospectivo en un hospital de Brooklyn, Nueva York. Se incluyeron pacientes  $\geq 18$  años entre el 1 de febrero y el 30 de abril de 2020 con prueba de SARS-CoV-2 positiva e iniciados en enoxaparina. El estudio constaba de tres brazos: Dosis de tratamiento completo (1 mg/kg SC C/12H o 1,5 mg/kg SC C/24H), dosis intermedia (0,5 mg/kg SC C/12H o 1 mg/kg SC C/24H) y dosis de profilaxis (40 mg SC C/24H). Se utilizaron la prueba exacta de Fisher y la prueba de correlación de Spearman para evaluar la asociación entre el tratamiento con enoxaparina y los criterios de valoración definidos. **Resultados:** Desarrollaron tromboembolismo venoso (TEV) 11% en el grupo de tratamiento completo, 13 y 20% en los grupos intermedio y profiláctico. Los criterios de valoración secundarios revelaron que casi la mitad de los pacientes incluidos fallecieron: 11 (41 %) en el grupo de tratamiento completo, 3 (38 %) y 6 (60 %) en los grupos intermedio y profiláctico, respectivamente. Los pacientes que tuvieron un evento hemorrágico mayor fue 4% paciente en el grupo de tratamiento completo, 3 y 20% en los grupos intermedio y profiláctico, respectivamente. **Conclusiones:** En síntesis, la eficacia de la enoxaparina para el tratamiento de TEV no evidencio una diferencia entre los grupos de pacientes siendo 11, 13 y 20% en el grupo de tratamiento completo, intermedio y profiláctico, respectivamente. Con respecto a la seguridad fue mayor riesgo de hemorragia grave en el grupo profiláctico 20% en comparación con los grupos de tratamiento completo 4% o intermedio 13% <sup>(7)</sup>.

**Albissini R, Vitrone M, Ursi M, et al. (2021).** En su artículo “Evaluación clínica de la seguridad y eficacia de la enoxaparina en pacientes con COVID-19”- Italia. **Objetivo:** Investigar la eficacia y seguridad de la enoxaparina administrada a dosis profiláctica o terapéutica en individuos hospitalizados con COVID-19, y la incidencia de eventos trombóticos y hemorrágicos. **Métodos:** Se incluyeron 141 pacientes con infección por SARS-CoV-2, ingresados en cinco salas diferentes (una unidad de cuidados intensivos, 2 unidades de cuidados subintensivos y 2 unidades de enfermedades infecciosas generales) del Hospital Cotugno, un hospital de tercer nivel en Nápoles, Italia, entre marzo y mayo de 2020. **Resultados:** Durante 17 días se administró enoxaparina a 90/141 pacientes (63,8%), de los cuales 65 tomaron una dosis profiláctica y 25 una terapéutica. Ocurrieron cinco episodios de sangrado mayor (3,5%); la dosis terapéutica de enoxaparina se asoció con un mayor riesgo de hemorragia que la dosis profiláctica. **Conclusiones:** En síntesis, la enoxaparina a dosis profiláctica no estuvo asociados con riesgo de hemorragia <sup>(8)</sup>.

**Mattioli M, Benfaremo D, et al. (2020).** En su artículo titulado “Seguridad de la dosis intermedia de heparina de bajo peso molecular en pacientes con COVID-19”- Italia. **Objetivo:** Evaluar la seguridad de los regímenes de dosis intermedias de heparina molecular de bajo peso (HBPM) en pacientes con COVID-19 y neumonía, particularmente en pacientes de edad avanzada. **Métodos:** Los datos se recolectaron mediante registros médicos y el seguimiento de 30 días. El estudio se realizó el 15 marzo de 2020 hasta 27 de abril de 2020. Las pruebas de laboratorio se recogieron al ingreso y  $7 \pm 2$  días después del inicio de la HBPM. Las comparaciones entre los dos grupos se realizaron mediante la prueba estadística chi-cuadrado o la prueba de Wilcoxon-Mann-Whitney, según corresponda. Se consideró significativa una  $p < 0,05$ . **Resultados:** En general, se manifestó un episodio trombótico y 2 episodios hemorrágicos (1,9%). Ningún individuo murió a causa de una hemorragia fatal. La HBPM se interrumpió en 4 (3,8%) pacientes debido a trombocitopenia leve a moderada, con probabilidad intermedia o alta de trombocitopenia inducida por heparina. Se produjo una disminución significativa de la hemoglobina ( $\geq 2$  g / dL) en 21 (21,2%) pacientes, sin evidencia clínica de hemorragias subyacentes. De estos pacientes 7 (6,7%) requirieron transfusión de concentrado de hematíes,

pero sólo los dos pacientes con hemorragias importantes retiraron la HBPM.

**Conclusión:** El uso de dosis intermedias de la HBPM en pacientes con COVID-19 es factible y se asocia con una baja tasa de eventos adversos, lo que sugiere seguridad <sup>(9)</sup>.

**Yakur A, Gulden Y, Deniz D, et al. (2020).** En su artículo titulado “La eficacia del tratamiento anticoagulante precoz en pacientes con COVID -19” – Turquía. **Objetivo:** Evaluar los efectos del tratamiento anticoagulante temprano en pacientes hospitalizados con COVID -19. **Métodos:** Es un estudio retrospectivo y comparativo. Se estudio a 413 pacientes con COVID – 19 tratados con o sin heparina de bajo peso molecular siendo 187 y 226 respectivamente, dicho estudio se hizo en las clínicas COVID (Turquía) por el periodo de 18 de marzo hasta 03 de mayo 2020. Se utilizó el software *R* para los análisis estadísticos de los datos obtenidos en el estudio. **Resultados:** Los individuos tratados con HBPM tuvieron marcadores de coagulación alto como el dímero D y el recuento de plaquetas que los no tratados con HBPM. Seis pacientes ingresaron a UCI, pero sin tratamiento de HBPM los cuales evidenciaron embolia pulmonar, síndrome de activación de macrófagos, arritmia cardiaca e insuficiencia respiratoria. El número de traslados a la unidad de cuidados intensivos (UCI) y la mayor duración de la estancia hospitalaria se observaron con mayor frecuencia en pacientes no tratados con HBPM. **Conclusiones:** En síntesis, la HBPM a dosis relativamente alta (0,5 mg/kg/12 horas) mejora el resultado clínico de los pacientes con COVID – 19 y disminuyen la estancia hospitalaria <sup>(10)</sup>.

**Kolanco E, Senderek T, Kruk A, et al. (2021).** En su artículo titulado “Tromboprofilaxis en pacientes hospitalizados con COVID-19: Eficacia y seguridad del protocolo hospitalario aprobado” - Polonia. **Objetivo:** Determinar la incidencia de eventos trombóticos y sangrado en pacientes con COVID-19 utilizando el protocolo de tromboprofilaxis local aprobado. **Métodos:** El estudio se realizó en el hospital de Especialistas Juan Pablo II en Cracovia, Polonia durante el periodo del 10 de octubre de 2020 hasta el 30 de abril de 2021. Los pacientes se dividieron en 2 grupos según la gravedad de COVID-19. El grupo 1 (COVID-19 leve) incluía pacientes sin comorbilidades graves, con una



saturación de oxígeno superior a 94% y el grupo 2 (COVID-19 grave) incluía pacientes con comorbilidades graves, como accidente cerebrovascular reciente, infarto agudo de miocardio y otras afecciones mortales por lo cual ingresaban a UCI con saturación de oxígeno 94%. La anticoagulación se administró enoxaparina en sus diferentes dosis para el tratamiento de tromboembolismo. Así también se consideró los tipos de sangrado para evaluar la seguridad del medicamento. Se utilizaron el software R y Statistica 12.5 (StatSoft Inc, Tulsa, Oklahoma, Estados Unidos) para calcular todos los análisis estadísticos.

**Resultados:** Se obtuvo un total de 233 pacientes con COVID leve y 117 pacientes con COVID grave. Un número de pacientes recibieron tromboprofilaxis con HBPM en diferentes dosis, sin embargo, se produjo eventos tromboembólicos que no se asocian con la edad, sexo y comorbilidades. Con respecto a la seguridad (estudio del sangrado); 9 pacientes desarrollaron sangrado mayor y 22 sangrado no mayor clínicamente relevante como son la epistaxis masiva, hemorragia intraabdominal, caída de los niveles de hemoglobina de más de 2 g/dL, hematuria, hemorragia intracraneal y taponamiento cardiaco. **Conclusiones:** El protocolo de trombo profilaxis local evidencia que hubo una incidencia de tromboembolismo relativamente bajo al igual que el sangrado<sup>(11)</sup>.

### 2.1.2. Antecedentes Nacionales

**Villanueva R, Villanueva L. (2017).** En su tesis titulada “Eficacia de la enoxaparina versus la heparina no fraccionada en el tratamiento del paciente adulto con síndrome coronario agudo” - Lima. **Objetivo:** Analizar y sistematizar la eficacia de la enoxaparina vs la heparina no fraccionada en el tratamiento del paciente adulto con síndrome coronario agudo. **Métodos:** Revisión sistemática observacional y retrospectivo, la búsqueda se ha restringido a artículos con texto completo, y los artículos seleccionados se sometieron a evaluación de Jover para identificar su grado de evidencia. **Resultados:** En la selección definitiva se eligieron 9 artículos, encontramos que el 50% (05) corresponden a Canadá, con un 30% (03) encontramos Estados Unidos, mientras que con un 10% (01) encontramos a Corea y Francia respectivamente. En su mayoría son estudios cuantitativos con un 100%, principalmente en los países de Canadá y Estados

Unidos. **Conclusiones:** El 70% de los artículos evidencian que la Enoxaparina es más eficaz que la heparina no Fraccionada en el tratamiento del paciente adulto con síndrome coronario agudo y un 20% de los estudios presentados en la revisión sistemática concluye que no hay diferencias significativas entre la enoxaparina y la heparina no fraccionada<sup>(12)</sup>.

**EsSalud. Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación. (2020).** En su publicación “Anticoagulación parenteral en el tratamiento de pacientes con COVID-19” – Lima. **Objetivo:** Examinar la evidencia sobre las heparinas de bajo peso molecular (HBPM) en pacientes con COVID-19 como tratamiento o profilaxis. **Métodos:** Se realizó una búsqueda de referencias sobre la eficacia y seguridad de la HBPM en pacientes con COVID-19, para ello se buscó en MEDLINE a través de PubMed, Cochrane Library, LILACS y en los repositorios de preimpresiones de publicaciones científicas hasta 26 de junio de 2020. **Resultados:** Se estudiaron 6 estudios observacionales y 3 guías de práctica clínica sobre el uso de heparinas de bajo peso molecular en el tratamiento o profilaxis de pacientes con COVID-19. **Conclusión:** En síntesis, no se encuentro mucha información en ensayos clínicos relevante sobre la eficacia y seguridad de la anticoagulación parenteral en pacientes con COVID-19<sup>(13)</sup>.

**Gamero J. (2019).** En su tesis “Eficacia y seguridad de los nuevos anticoagulantes orales comparado con heparina de bajo peso molecular en enfermedad tromboembólica en pacientes con cáncer activo. Revisión sistemática y metaanálisis”- Perú. **Objetivo:** Comparar la eficacia y seguridad de los nuevos anticoagulantes orales y la heparina de bajo peso molecular en el tratamiento de enfermedad tromboembólica en pacientes con cáncer activo. **Métodos:** Se centro en la búsqueda bibliográfica en los siguientes buscadores como Pubmed, Cochrane central, Medline y EBSCO retirando estudios duplicados y se seleccionó según criterios de inclusión y exclusión, para ello se empleó el programador Endnote X8 y Excel 2016. Para evaluar la eficacia se mide mediante la recurrencia de tromboembolias y para la seguridad se evaluó el sangrado. **Resultados:** Los estudios evidencia que los nuevos anticoagulantes orales rivaroxabán y edoxabán disminuyen la recurrencia de tromboembolismo

venoso (36%) y presenta sangrado mayor comparado con la heparina de bajo peso molecular. **Conclusiones:** En síntesis, los nuevos anticoagulantes orales tienen mejor eficacia en la recurrencia de tromboembolismo y con respecto a la seguridad presentan un aumento de sangrado mayor, comparado con la heparina de bajo peso molecular <sup>(14)</sup>.

**Cotrina R, Sisniegas C. (2021).** En su artículo “Tromboprofilaxis en paciente hospitalizado por Sars-Cov-2” – Perú. El objetivo del presente estudio es asesorar al médico sobre tromboprofilaxis racional y reducir las dificultades trombóticas y prevenir sangrados relacionadas con la anticoagulación. Para ello, se realizó una búsqueda bibliográfica en Pubmed las cuales revelan evidencias de necropsias pulmonares, complicaciones alveolares, lesiones endoteliales y trombosis microvascular que condujeron a una insuficiencia multiorgánica y trombosis de arterias pulmonares a pesar de la tromboprofilaxis. Debido al daño endotelial se produce un estado de hipercoagulabilidad, que aumenta el riesgo de coagulopatía. Sin embargo, se debe tener en cuenta las contraindicaciones de los anticoagulantes como hemorragia, alteraciones de la coagulación o disfunción hepática con alteración del perfil de coagulación. La Sociedad Internacional de Trombosis y Hemostasia recomienda que todos los pacientes internados en el hospital se les debe realizar una prueba de dímero D, recuento de plaquetas y fibrinógeno con el objetivo de evaluar el riesgo y el tratamiento del paciente. La Sociedad Italiana de Trombosis y Hemostasis informa realizar preventivamente con enoxaparina 40 mg por vía subcutánea cada 24 horas, variando la dosis según peso corporal y la insuficiencia renal. Por otro lado, la Guía de Trombosis y Hemostasia de Brasil incita a la aplicación de dosis preventivas y reservar la dosis terapéutica para trombosis confirmada sugieren HBPM a dosis estándar. En síntesis, el COVID-19 causa hiperinflamación e hipercoagulabilidad con incremento del dímero D, por tanto, todos los pacientes hospitalizados requieren tromboprofilaxis con HBPM y también después del alta solo cuando hay riesgo de tromboembolismo venoso y bajo riesgo de sangrado por 7 a 14 días <sup>(15)</sup>.

**Drago J. (2020).** En su artículo “Anticoagulación en pacientes con SARS - CoV 2” – Perú. Presenta como objetivo resumir la fisiopatología, epidemiología, terapéutica en pacientes con COVID - 19 y sus complicaciones

trombóticas. El COVID - 19 presenta una primera etapa donde hay actividad viral y síntomas como tos, fiebre y el paciente puede ser asintomático. En su segunda etapa hay daño pulmonar y se evidencia una respuesta inflamatoria, donde se manifiesta linfopenia, aumento de la ferritina y la actividad coagulante, donde el dímero D está elevado y la tercera etapa se caracteriza por producir falla multiorgánica. Para iniciar anticoagulación se centra en la elevación progresiva del dímero D y aumento del fibrinógeno la cual altera la cascada de coagulación. Un estudio realizado en un hospital de Holanda del servicio UCI mostro que 31% de eventos trombóticos ocurrieron a pesar del tratamiento anticoagulante profiláctico. Algunos investigadores refieren a este problema como una respuesta inmune trombótica asociada a COVID - 19, en la que los pacientes experimentan síntomas y signos progresivamente, hipoxemia refractaria, fenómenos trombóticos, elevación del Dímero D y la ferritina y potencialmente shock. En hospitales de Nueva York dice que la terapia anticoagulante mejora la supervivencia de los pacientes en comparación con los pacientes que no recibieron terapia anticoagulante. Los pacientes con COVID - 19 y tromboembolismo pulmonar debe iniciar con Heparinas de bajo peso molecular (HBPM), siendo la más utilizada la anticoagulante enoxaparina de 1 mg/kg cada 12 horas por vía subcutánea y alternativo tenemos la heparina no fraccionada en infusión endovenosa por lo que es necesario el monitoreo del tiempo de tromboplastina parcial para regular la infusión. Las heparinas se unen a las proteínas espículas del coronavirus - 19 y asimismo reduce IL - 6 debilitando así la activación inmune, por ello serían de elección, frente a los anticoagulantes orales de acción directa (ACOD), que no poseen estos efectos y habría interacciones con medicamentos que vienen siendo ensayados para el tratamiento del COVID - 19. La terapia anticoagulante puede ayudar a los pacientes COVID - 19 con procesos trombóticos, especialmente TEP. En resumen, el COVID - 19 ha causado mortalidad y morbilidad, pero la anticoagulación mejora esta enfermedad en estado severo y complicaciones con procesos trombóticos como TEP <sup>(16)</sup>.

## **2.2. Bases teóricas**

### **2.2.1. Enfermedad coronavirus 2019 (COVID – 19)**

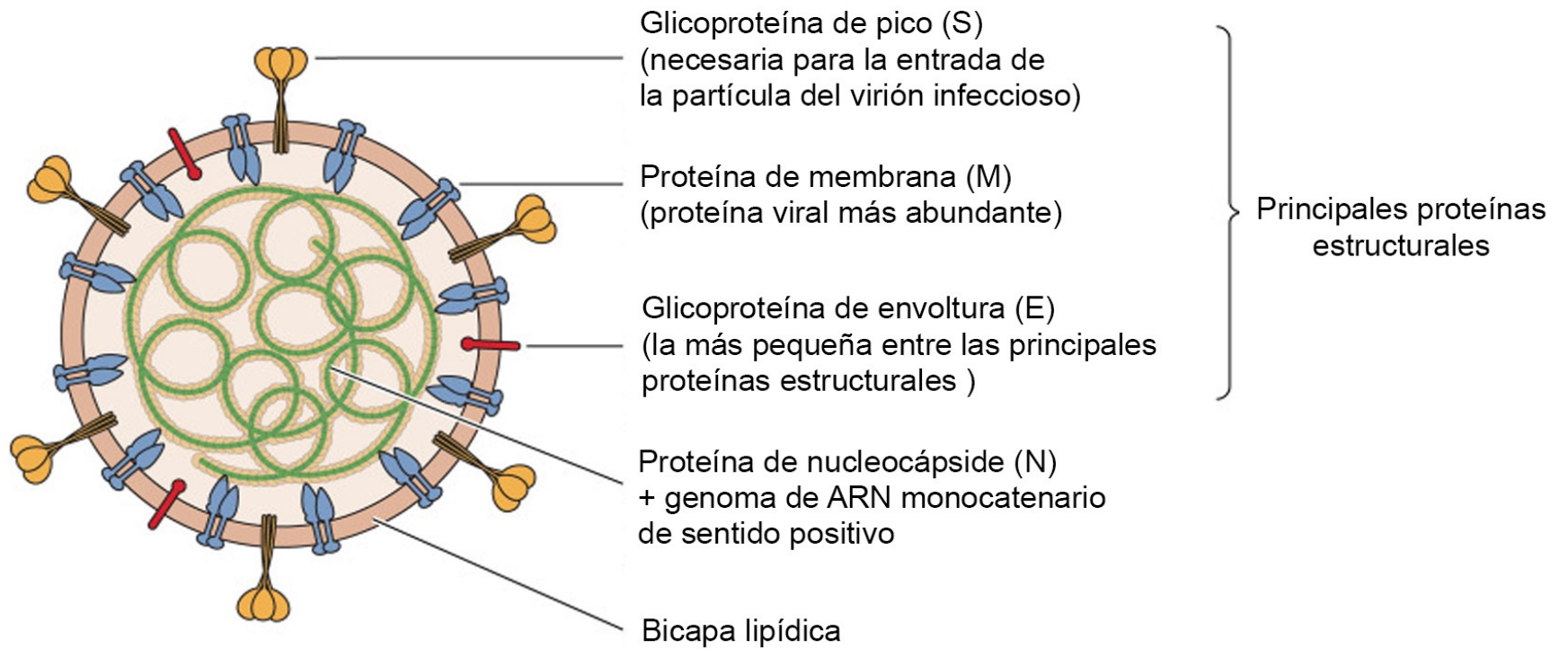
#### **A) Aspectos generales**

El primer caso de COVID - 19 apareció en Wuhan (China) a finales de 2019, en un paciente con neumonía grave, y se extendió a muchos países. La Organización Mundial de la Salud (OMS) declaró el brote de COVID - 19, y por tanto era una emergencia sanitaria mundial el 30 de enero de 2020 y una pandemia el 11 de marzo de 2020<sup>(17,18)</sup>.

El virus pertenece a la familia de los coronavirus, denominado síndrome respiratorio agudo coronavirus 2 (SARS-CoV-2) por el Comité Internacional de Taxonomía de Virus y designado como enfermedad por coronavirus 2019 por la Organización Mundial de la Salud. El virus se une a la angiotensina con mayor afinidad receptor -2 (ACE2), este es una proteína ubicada en la boca, nasofaringe, mucosa nasal, el estómago, el pulmón, el estómago, el intestino delgado, colon, ganglios linfáticos, timo, piel, médula ósea, bazo y otros órganos como el cerebro, riñón y hígado. Además, está presente en las células epiteliales de los pulmones y del intestino delgado, lo que puede facilitar una vía de entrada del SARS-CoV-2. <sup>(17,18)</sup>.

El SARS-CoV-2 es un virus perteneciente a la familia Coronaviridae y al orden Nidoviridae. Tiene ARN monocatenario con polaridad positiva. Su superficie tiene proyecciones en espiga que vista a través del microscópico se asemejan a una corona. Su genoma codifica cuatro proteínas estructurales que incluyen: glicoproteína espiga (S), membrana (M), nucleocápside (N), envoltura (E), así como la hemaglutinina esterasa (HE) y otras 16 proteínas no estructurales que participan en la transcripción y replicación viral, como las helicasas y las ARN polimerasas dependiente de ARN <sup>(17,19)</sup>. Esto se puede observar en la figura 1.

La transmisión directa se produce a través gotitas respiratorias producto de la tos, estornudos y procedimientos que exponen la cavidad orofaríngea y nasosinusal. También es indirecta por la contaminación de superficies inertes con el virus. Según estudios realizados en Wuhan, el período de incubación oscila de 2 a 7 días y el período de latencia es de aproximadamente 12,5 días. Se inactiva eficazmente con disolventes orgánicos como el éter, ácido peroxiacético, cloroformo (excepto clorhexidina), desinfectantes a base de cloro y etanol <sup>(17,19)</sup>.



**Figura 1.** Estructura del SARS-CoV-2<sup>(20)</sup>.

## **B) Manifestaciones clínicas del COVID – 19**

El desarrollo de la enfermedad COVID - 19 es diverso y abarca desde una infección asintomática hasta una neumonía grave que necesita ventilación mecánica y siendo mortal <sup>(21)</sup>. A medida que los síntomas progresan, los pacientes pueden desarrollar neumonía con SDRA. Los niños suelen ser asintomáticos o levemente sintomáticos, pero los hombres mayores se ven más afectados, ya que esto puede provocar un mayor riesgo e incluso muerte <sup>(22)</sup>.

La gravedad de los pacientes con COVID – 19 varía y el 80% de ellos tiene un nivel de infección leve; además, alrededor del 15% de los casos desarrollan un nivel grave como disnea, hipoxia y cambios pulmonares en las imágenes. El 5% estaba gravemente enfermo con insuficiencia respiratoria por SDRA, shock y/o disfunción orgánica múltiple <sup>(22)</sup>. Asimismo, va en aumento al presentar comorbilidades como diabetes mellitus, enfermedades cardíacas, enfermedades renales crónicas, enfermedades pulmonares crónicas, lesión renal aguda, función hepática anormal y otros factores sociodemográficos <sup>(22)</sup>.

Los síntomas más comunes son tos seca, fiebre, y dolor de garganta. A medida que avanza el proceso, se desarrolla dificultad para respirar, mialgias y rinorrea. En un pequeño número de personas también se produce dolor abdominal, náuseas y diarrea. Otras manifestaciones clínicas incluyen problemas con el sentido del olfato (anosmia) o del gusto (pérdida de gusto), que son comunes con el COVID- 19. Alrededor del 5% de las personas infectadas desarrollan un estado crítico, que requiere tratamiento en la UCI. Las graves complicaciones de COVID-19 encontradas en la UCI incluyen SDRA, shock, lesiones cardíacas agudas o renales agudas <sup>(23)</sup>.

Otros síntomas atípicos evidentes a nivel dermatológico como erupciones cutáneas vesiculares temprana en el curso de la enfermedad, pero en menor medida se observan nódulos morados en los dedos periféricos denominándose “dedos de los pies de COVID” <sup>(23)</sup>.



Además, entre el 10 y 20% de los pacientes experimentan síntomas gastrointestinales tempranos como náuseas, vómitos, malestar abdominal y diarrea. A nivel hematológico se muestra trastornos de coagulación como el aumento del dímero D, la prolongación del tiempo de protrombina y la trombocitopenia, que ocurre en la coagulación intravascular diseminada, por lo que algunos recomiendan la anticoagulación inmediata debido a la incidencia de fenómenos tromboticos asociados al COVID -19 pudiendo causar infarto cerebral, isquemia cardiaca, embolismo, trombosis venosa profunda e incidencia de sangrados <sup>(21)</sup>.

La afectación de múltiples órganos se expresa por cambios en las pruebas bioquímicas, como elevaciones de las transaminasas, deshidrogenasa láctica, creatinina, troponina, proteína C reactiva y procalcitonina <sup>(21)</sup>.

### C) Factores de riesgo <sup>(24 - 26)</sup>.

Los factores de riesgo son:

1. **Género:** Los hombres son más susceptibles al COVID-19 porque las vías inmunes innatas están altamente activadas antes de la invasión del patógeno invada, lo que lleva a una progresión más grave que las mujeres (mayor frecuencia de neumonías, síntomas más graves, mayor necesidad de procedimientos invasivos y tratamientos) y mayor riesgo de muerte.
2. **Edad:** Las personas mayores de 60 años son los más riesgosos de sufrir síntomas más graves porque la inmunidad disminuye con la edad, lo que hace más susceptibles al deterioro funcional y a la rápida progresión de la enfermedad, que conduce a la muerte. Estos individuos tienen un mayor riesgo de desarrollar neumonía porque tienen ciertas comorbilidades que puede provocar la muerte. Por otro lado, la enfermedad en niños y jóvenes suelen ser asintomática o leve. Hay un pequeño número de casos confirmados en personas menores de 30 años.

3. **Enfermedades cardiovasculares, hipertensión arterial, diabetes mellitus:** Los individuos con enfermedades cardiovasculares crónica experimentan cambios en los parámetros respiratorios (requiriendo más oxígeno y soporte respiratorio para contrarrestar los efectos del virus) desarrollando neumonía y posterior muerte. En los pacientes con hipertensión y diabetes, la enfermedad es más grave y provoca muerte.
4. **Enfermedades respiratorias crónicas:** Los pacientes con EPOC son los más susceptibles a los efectos del COVID - 19 porque tienen mayor expresión de ECA-2 (receptor de la enzima convertidora de angiotensina 2) en el trato respiratorios. Además, corre el mayor riesgo de sufrir neumonía y de fallecer.
5. **Enfermedades renales:** El riñón es el órgano más afectado porque tiene receptores ECA-2 y es importante en el sistema renina-angiotensina-aldosterona.
6. **Cáncer:** El cáncer es el responsable de la mayoría de muertes provocada por el coronavirus porque debilita el sistema inmunológico y aumenta el riesgo de infección. Estos pacientes avanzan mal e ingresan a UCI por ventilación mecánica o fallecimiento, especialmente aquellos que se habían sometido a una cirugía o quimioterapia reciente.
7. **Sobrepeso/obesidad:** Las personas con un alto índice de masa corporal (ICM) son los más afectados. Esto se debe a una mayor producción de citoquinas pro-inflamatorias (que puede causar hiperinflamación relacionado con el virus) y por sus cambios basal de los volúmenes respiratorios debida a factores mecánicos.
8. **Inmunosupresión:** El sistema inmunológico es muy importante en la infección por SARS-CoV-2, porque el paciente al ser indefenso e inmunodeprimido se antepone a la hiperactivación inmune, causando que la enfermedad se agrave. Hasta la fecha, no se ha descrito un mayor riesgo en pacientes trasplantados de órganos.

#### **D) Patogénesis del COVID – 19** <sup>(21,27)</sup>.

El SARS-CoV-2 ingresa a las células huésped reconociendo el receptor de la enzima convertidora de la angiotensina 2 (ACE2) lo que causa enfermedad. A diferencia del SARS-CoV, este virus tiene afinidad de 10 a 20 veces mayor por el receptor.

La enzima convertidora de la angiotensina 2 (ACE2) se encuentra en muchos tejidos como los pulmones, los riñones, el corazón, los conductos biliares, el hígado y los intestinos. Este receptor es una proteína transmembrana que convierte la angiotensina I en angiotensina II. Además, es importante en la homeostasis y en las respuestas pro - inflamatorias. En el tejido de los pulmones los ACE2 se expresan en las células alveolares tipo 2, incluidos los monocitos, macrófagos y células endoteliales.

Cuando el agente patológico y el receptor ACE2 interactúa a través la glicoproteína S, esta se encarga de ejecutar dos procesos importantes en la enfermedad a través de las subunidades S1 y S2. La subunidad S1 se une al receptor ACE2 y la subunidad S2 permite la entrada viral mediante endocitosis. Las proteasas transmembrana de la célula huésped también participan en el proceso, escindiendo la glicoproteína S inmediatamente después de unirse a ACE2.

Se estima que el 80% de los pacientes con SARS-CoV-2 son asintomáticos o presentan síntomas leves y el 20 % síntomas graves. En pacientes con síntomas graves este virus puede evadir el sistema de inmunológico e interferir con la activación y producción de interferones, cuyo objetivo principal es reducir la replicación viral y estimular la respuesta inmune adaptativa.

## E) Tratamiento del COVID – 19

El COVID – 19 es una nueva enfermedad que surgió en Wuhan (China) en diciembre de 2019. Los métodos para tratar esta enfermedad están en constante evolución a medida que se comprende la fisiopatología y se obtienen resultados de diversos estudios clínicos realizados en todo el mundo.

Conociendo la fisiopatología de la enfermedad, el tratamiento se basa en 2 principales pilares como el tratamiento de soporte y sintomático de la infección. Además, en casos graves se recomiendan cuidados intensivos con soporte respiratorio <sup>(28)</sup>.

Hasta la fecha no existe un tratamiento específico para la infección causado en pacientes sospechosos o confirmados. Sin embargo, se pueden hacer recomendaciones para el manejo basadas en el conocimiento adquirido en estudios clínicos. Tenemos como tratamiento <sup>(28)</sup>:

- 1. Tratamiento sintomático:** Se utiliza en casos de síntomas leves y pacientes sospechosos. Según la Organización Mundial de la Salud contamos con paracetamol e ibuprofeno, aunque no hay evidencia que confirme el agravamiento de la infección por COVID -19, se continuará el uso de estos medicamentos. Por tanto, no se suspenderá el tratamiento hasta que se disponga de más evidencia, pero el paracetamol es el fármaco más importante para iniciar el tratamiento de la enfermedad <sup>(28)</sup>.
- 2. Tratamiento antiviral:** El tratamiento actual incluye medicamentos antivirales (remdesivir, hidroxicloroquina, cloroquina, etc.). La reutilización de fármacos y el desarrollo de nuevos tratamientos tiene como objetivo evitar que el virus entre a las células huésped y bloquee ciertos pasos de la replicación viral en la célula. Entre los mecanismos por el cual actúan son:

a) **Bloqueo de entrada viral del COVID – 19** se manifiesta como:

1. El virus COVID - 19 se dirige a los receptores de la enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE2) que están en las células de los pulmones y el sistema digestivo en el hombre. El dominio de unión al receptor (RBD) de la proteína de pico en la superficie

del coronavirus se une al receptor ACE2 que están en la membrana plasmática de las células infectadas, provocando endocitosis.

2. Se puede administrar una gran cantidad de miméticos RBD solubles, que se une al receptor ACE2 y llenar los sitios disponibles, evitando así la unión del virus y su entrada a las células huésped.
  3. Se pueden disponer de anticuerpos o fragmentos de anticuerpos monocatenarios contra los receptores ACE2 para lograr una función similar.
  4. Se dirige directamente a los RBD de coronavirus mediante el uso del dominio extracelular ACE2 para unirse a la proteína de punta. Un fragmento cristizable (el fragmento de la cola de un anticuerpo) que interactúa con los receptores de la superficie celular ACE2 se une directamente a los RBD viral, lo que puede impedir su interacción con las células huésped y prevenir la infección <sup>(29)</sup>.
- b) **Replicación del coronavirus:** Los fármacos bloquean uno o varios pasos de la replicación del virus dentro de la célula. Estos pueden prevenir la endocitosis (cloroquina, etc.), inhibir la maduración de la endosoma (hidroxicloroquina, colchicina, etc.) y la liberación del genoma viral (cinanserina, disulfiram, etc.), la replicación, transcripción y traducción de proteínas virales (remdesivir, favipiravir, ribavirina, etc.) <sup>(29)</sup>. En la tabla 1. Se observa los antivirales usados para el tratamiento del COVID

**Tabla 1. Tratamientos antivirales para el COVID – 19 <sup>(28)</sup>.**

Droga	Aplicaciones	Objetivos	Mecanismo de acción frente al ciclo de vida del virus SARS-CoV-2
Favipiravir	Enfermedades virales	ARN polimerasa dependiente de ARN (RdRp)	Inhibe la actividad de la ARN polimerasa viral y la ARN replicasa
Remdesivir	Enfermedades por el virus del Ébola.	Proteasas virales, RdRp	Interfiere con la actividad de la polimerasa de ARN viral y reduce la síntesis de ARN viral para detener la replicación viral
Lopinavir	Infecciones por VIH	Proteasas virales	Inhibe la actividad de las proteasas virales
Ritonavir	Infecciones por VIH	Proteasas virales	Inhibe la actividad de las proteasas virales
Cloroquina	Antipalúdico	Enzima convertidora de angiotensina-2 (ACE2)	Interfiere con la glicosilación de ACE2
Ribavirina	Infección por virus respiratorio sincitial (VSR)	RdRp	Inhibe la actividad de la ARN polimerasa viral
Umifenovir	Influenza	Glicoproteína de pico S	Inhibe la fusión de membranas y evita la entrada viral en las células huésped.

- 3. Corticosteroides:** La enfermedad se manifiesta por un aumento de los marcadores inflamación, que puede provocar exacerbaciones y algunos pacientes desarrollan síndrome de dificultad respiratoria aguda. Debido a que los hallazgos histológicos y exudados inflamatorios compatible con la enfermedad pulmonar inflamatoria, los corticosteroides se han considerado un tratamiento para el SARS-CoV-2 con efectividad limitada. La OMS ha publicado las pautas según la guía para el COVID-19 como la dexametasona 6 mg al día, Hidrocortisona 150 mg (50 mg cada 8 h), o prednisona 40 mg o metilprednisolona 32 mg (Se ha recomendado 8 mg cada 6 h o 16 mg cada 12 h) durante 7 a 10 días para pacientes con gravedad y críticos. Se recomienda corticosteroides sistémicos durante 7 a 10 días en pacientes con COVID – 19 grave <sup>(29 - 32)</sup>.
- 4. Inhibidores de la vía de la interleucina:** Los marcadores inflamatorios elevados (dímero D, ferritina, etc.) y las citocinas elevadas (incluidas interleucinas IL 6 y la IL-1) se asocian con COVID-19 crítica y mortal, inhibiendo la vía inflamatoria. Se ha propuesto prevenir la progresión de la enfermedad con tocilizumab, un anticuerpo monoclonal, dirigido contra el receptor de IL-6. Las reacciones adversas más comunes en pacientes que recibieron tocilizumab fueron infecciones graves, complicaciones de diverticulitis, reacciones de hipersensibilidad, neutropenia y/o trombocitopenia y mayor riesgo de hemorragia y complicaciones hepáticas. Se han propuesto varias alternativas al tocilizumab como sarilumab, siltuximab, anakinra (antagonista del receptor de IL -1), ruxolitinib y baricitinib <sup>(29 - 32)</sup>.

## **5. Profilaxis antitrombótica**

Durante la infección viral por COVID-19 se ha observado una alta frecuencia de eventos coagulopáticos y trombóticos en otras áreas vasculares. La hipercoagulabilidad parece tener un impacto negativo en el pronóstico, pero no existen estudios de alta calidad que respalden intervenciones que vayan más allá de las indicaciones estándar, y la terapia anticoagulante conlleva un mayor riesgo de hemorragia <sup>(30)</sup>.

Otro estudio realizado en los Países Bajos encontró que se produjeron complicaciones de coagulación en el 31 % de los pacientes críticos tratados en unidades de cuidados intensivos. Por lo tanto, los pacientes con COVID - 19 ingresados en la UCI deben recibir tratamiento anticoagulante <sup>(30)</sup>. La Sociedad Española de Trombosis y Hemostasia (SETH), recomienda iniciar la profilaxis anticoagulante lo más precozmente posible en pacientes que se le administraron heparinas de bajo peso molecular (HBPM), siempre que no exista contraindicaciones <sup>(30)</sup>.

Para pacientes sin factores de riesgo anticoagulante se recomienda una dosis profiláctica baja de HBPM; paciente con alto riesgo trombótico, se recomienda una dosis profiláctica intermedia de HBPM; paciente con enfermedad tromboembólica se recomienda el tratamiento con HBPM en dosis terapéutica.

Posteriormente, en aquellos individuos cuyos factores de riesgo persisten o se mantengan restricciones de deambulación por motivos físicos o de confinamiento, se recomienda profilaxis antitrombótica durante un mínimo de una semana y hasta alcanzar el nivel adecuado de movilidad <sup>(30 - 32)</sup>.

### **2.2.2. Trombosis venosa profunda (TVP)**

El término trombosis venosa profunda se refiere al desarrollo de un trombo a base de fibrina que bloquea parcial o completamente la circulación venosa profunda. Suele afectar a la extremidad inferior como venas proximales, vena femoral superficial o la vena poplítea, y las venas más alejadas como la vena tibial anterior, posterior y vena peronea. Cuando se forma el trombo este es destruido por mecanismo fisiológicos y posteriormente la recanalización y reendotelización renovando el flujo en 10 días, pero TVP es el resultado de cambios mecánicos <sup>(33,34)</sup>. La trombosis venosa profunda es una parte de tromboembolismo venoso y es una de las causantes de provocar morbilidad y muerte.

- a) **Signos y síntomas:** Los signos y síntomas de la trombosis venosa profunda no son específicos y pueden ser causados por el propio coágulo o pueden estar asociados con otra afección con síntomas inflamatorios unilaterales como dolor, edema y sensibilidad. La fiebre, malestar general, cianosis, cambio de



color de la piel a un eritema, distendida, brillante y el dolor en el trayecto de la vena. Al examinar no solo nos centramos en síntomas agudos de TVP sino también al tromboembolismo pulmonar y embolia arterial. Debido a la baja sensibilidad, estos hallazgos clínicos tienen poca importancia diagnóstica, pero se debe realizar una historia clínica detallada.

Las manifestaciones clínicas de esta entidad varían, siendo el 50% de los pacientes asintomáticos y los casos restantes muestra una amplia variedad de signos y síntomas por lo que es imprescindible un diagnóstico oportuno <sup>(34,35)</sup>.

## **b) Diagnóstico**

El diagnóstico clínico de TVP es muy difícil porque los signos y síntomas varían, no pueden definirse definitivamente y varía según la extensión y ubicación del trombo. Asimismo, según los signos y síntomas cardinales de la TVP como la hinchazón asimétrica, calor o dolor en una extremidad, y el alto índice de sospecha en pacientes en aquellos que tienen factores de riesgo. Los siguientes exámenes de laboratorio son:

**1. Dímero D:** Es un elemento de la degradación de la fibrina formado a partir de la degradación de un coágulo sanguíneo secundario al proceso de fibrinólisis. El dímero D es un marcador sensible inespecífico de la TVP, aunque la adición de este indicador al algoritmo de diagnóstico simplifica el tratamiento de los pacientes con sospecha de TVP. El resultado positivo de dímero D puede indicar que existe formación y descomposición de un coágulo sanguíneo en el cuerpo, pero no es específico para ubicar el trombo. Sin embargo, el nivel elevado del dímero D no es exclusivo de una trombosis porque se presenta en varias patologías <sup>(34,36)</sup>.

### **2. Tiempo de coagulación**

Se ejecuta al individuo con diagnóstico sospechoso de TVP y embolismo pulmonar para manifestar las condiciones de hipercoagulabilidad y asociar con entidades más frecuentes que causan eventos <sup>(34)</sup>.

**3. Ultrasonido:** El ultrasonido doppler es la primera y más importante prueba para detectar TVP, sencillo, rápido, rentable, seguro, no invasivo y confiable. Se emplea una sonda lineal de alta frecuencia en la zona afectada; la falta de compresión y la ausencia de flujo

mediante el doppler, permite establecer la obstrucción de la luz de un vaso y determinar el diagnóstico de trombosis venosa <sup>(34)</sup>.

**4. Flebografía:** Se ejecuta introduciendo un medio contraste a nivel de las venas, sensible y específico para la localizar las grandes venas de la pierna y muslo para ello se usaron albúmina marcada con tecnecio 99 aunque no es sensible para TVP distal, pero esta prueba ha sido reemplazada por la ecografía Doppler <sup>(36)</sup>.

**5. Resonancia magnética nuclear:** Este método utiliza energía atómica que elimina los efectos desfavorables de las radiaciones ionizante. Se usa en lugares anatómicos inusualmente como las venas iliacas o en mujeres embarazadas <sup>(34)</sup>.

#### c) **Tratamiento de trombosis venosa profunda**

El objetivo es evitar la formación de nuevos coágulos sanguíneos e impedir su extensión y las complicaciones como el tromboembolismo pulmonar y la insuficiencia venosa crónica. El tratamiento TVP sin embolia pulmonar se divide en 2 fases, como:

Tratamiento inicial (5 -21 días después del diagnóstico). Los anticoagulantes se administran por vía parenteral como las heparinas de bajo peso molecular, que son mejores y más seguras que la heparina fraccionada. Son inocuas porque reducen el riesgo de muertes y la hemorragia.

Tratamiento a largo plazo después de 6 a 3 meses el paciente es tratado con un anticoagulante oral. La terapia anticoagulante de mantenimiento es con warfarina o acenocumarol <sup>(33)</sup>.

### 2.2.3. Enoxaparina

#### a) Indicaciones:

1. Tratamiento profiláctico de la trombosis venosa profunda (TVP) en pacientes sometidos a cirugía de reemplazo de cadera, cirugía abdominal, cirugía de reemplazo de rodilla o discapacidad grave de movilidad durante una enfermedad aguda.
2. Tratamiento de trombosis venosa profunda aguda con o sin embolia pulmonar.
3. Tratamiento profiláctico de las complicaciones isquémicas del infarto de miocardio sin elevación del segmento y la angina inestable.
4. Infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST asistido por fármaco o una intervención coronaria percutánea
5. Tratamiento ambulatorio de la trombosis venosa profunda aguda sin embolia pulmonar<sup>(37)</sup>.

#### b) Farmacocinética

1. Absorción: Según la actividad anti-Xa, la biodisponibilidad de enoxaparina después de la inyección subcutánea se acerca al 100 %.
2. Distribución: El volumen de distribución de la actividad anti-Xa de la enoxaparina sódica es de aproximadamente 4,3 litros, lo que se aproxima al volumen sanguíneo.
3. Biotransformación: La enoxaparina sódica se metaboliza primero en el hígado mediante la desulfatación y/o despolimerización.
4. Eliminación: La eliminación es monofásica con una vida media de aproximadamente 5 horas después de una dosis subcutánea única hasta aproximadamente 7 horas después de la dosis repetida. El aclaramiento renal de los fragmentos activos representa aproximadamente el 10% de la dosis administrada y la excreción renal total de los fragmentos activos e inactivos el 40% de la dosis<sup>(38)</sup>.

### c) **Mecanismo de acción**

La enoxaparina tiene una débil actividad anti-IIa (aproximadamente 28 UI/mg) y una fuerte actividad anti-Xa elevada (alrededor de 100 UI/mg), con una relación de entre sí 3,6<sup>(37)</sup>. La acción de la enoxaparina al juntarse con antitrombina III da como resultado la inactivación irreversible del factor Xa, que se usa principalmente para regular la anticoagulación en el entorno clínico. Una vez inactivado el factor Xa se libera y se une a otras moléculas antitrombina.

El factor IIa (protrombina) es inhibido directamente por enoxaparina, sin embargo, con menos potencia que la heparina no fraccionada (UFH). La trombina es incapaz de transformar el fibrinógeno en fibrina y formar un coágulo debido a la cascada de los efectos secundarios provocada por la enoxaparina, previniendo eventos tromboembólicos<sup>(38)</sup>.

### d) **Reacciones adversas del medicamento**

La enoxaparina puede provocar reacciones adversas sobre todo dosis dependientes, así tenemos a las RAMS muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ) y frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ) en la siguiente tabla 2<sup>(39)</sup>.

## 2.3. **Formulación de hipótesis**

### 2.3.1. **Hipótesis general**

Hi: La Enoxaparina es eficaz y segura al 80%.

Ho: La enoxaparina no tiene eficacia ni seguridad al 80%.

### 2.3.2. **Hipótesis específicas**

#### **Hipótesis específicas N° 1**

H<sub>1</sub>: La Enoxaparina es eficaz en más del 80%.

H<sub>0</sub>: La Enoxaparina no tiene eficacia al 80%.

#### **Hipótesis específicas N° 2**

H<sub>1</sub>: La enoxaparina es segura en más del 80%.

H<sub>0</sub>: La enoxaparina no tiene seguridad al 80%.

**Tabla 2. Reacciones adversas medicamentosas de la enoxaparina <sup>(39)</sup>.**

Clasificación por órganos de sistemas	Reacciones adversas medicamentosas
En la sangre y sistema linfático	<p>Muy Frecuentes: Se ha reportado hemorragia y trombocitosis en pacientes que recibieron tratamiento para trombosis venosa profunda con o sin embolia pulmonar.</p> <p>Frecuentes: Anemia hemorrágica y trombocitopenia</p>
Inmunológicas	Frecuentes: Reacción de hipersensibilidad
Sistema nervioso	Cefalea
Hepatobiliares	<p>Muy frecuentes: aumento de las enzimas hepáticas (principalmente transaminasas, en concentraciones superiores a 3 veces de lo normal)</p>
Trastorno de la piel, del tejido subcutáneo y otros	Frecuentes: urticaria, prurito, eritema, edemas periféricos, hiperpotasemia
Lugar de administración	<p>Frecuentes: hematoma en el lugar de la inyección, otras reacciones en el lugar de la inyección (como edema, hipersensibilidad, inflamación, sangrado, dolor o reacción), dolor en el lugar de inyección.</p>

## CAPITULO III

### METODOLOGÍA

#### **3.1. Método de la investigación**

El método de investigación fue hipotético-deductivo ya que se propuso y probó una hipótesis con los resultados de los datos obtenidos de la historia clínica de los pacientes hospitalizados en el servicio de UCI de la Clínica Internacional <sup>(40)</sup>.

#### **3.2. Enfoque de la investigación**

El enfoque cuantitativo se centra en fenómenos que pueden medirse mediante el uso de técnicas estadísticas para el análisis de los datos recogidos. El presente trabajo descriptivo nos permitirá medir el porcentaje de las incidencias de hemorragias y desarrollo de recurrencias de trombosis <sup>(41)</sup>.

#### **3.3. Tipo de investigación**

La presente investigación es de tipo básica o pura, la cual está centrada en obtener nuevos conocimientos, para así incrementar el conocimiento concreto de una realidad <sup>(42)</sup>.

#### **3.4. Diseño de la investigación**

El presente estudio es observacional, de corte transversal, descriptivo y retrospectivo. El estudio es observacional porque es utilizado en la investigación clínica para describir procesos de salud – enfermedad. La intención del investigador clínico es describir situaciones y eventos, decir cómo es y cómo se manifiesta determinado fenómeno <sup>(43)</sup>. Se trata de un estudio descriptivo porque busca y recopila información con respecto a una situación determinada. Describir la frecuencia y las características más importantes de un problema de salud en una población <sup>(44)</sup>. Estudio de corte transversal porque se ejecutó en una sola ocasión, por lo que no existen períodos de seguimiento. Este diseño, se formaliza en un momento determinado <sup>(45)</sup>. Es retrospectivo porque el estudio es posterior a los hechos a estudiar <sup>(46)</sup>.

### 3.5. Población, muestra y muestreo

#### 3.5.1. Población

La población que se empleó son todos los pacientes diagnosticados con COVID - 19 y tienen riesgo de coagulopatía (trombosis) atendidos en la Clínica Internacional - sede Lima, que recibieron enoxaparina en el periodo de abril 2020 - abril 2021 siendo en totalidad 402 de historias clínicas.

#### 3.5.2. Tamaño de muestra

El tamaño de la muestra se calculó según la siguiente fórmula:

$$n = \frac{N * Z^2 * p * q}{d^2 * (N - 1) + Z^2 * p * q}$$

n= corresponde al número de muestra.

N= 402 historias clínicas que representa la población.

Z= 1,96 la cual indica el nivel de confianza del 95%

p=0,5

q=1 -p = 0,5

d<sup>2</sup>=0,05(error estimado 5%)

$$n = \frac{402 * 1,96^2 * 0,5 * 0,5}{0,05^2 * (402 - 1) + 1,96^2 * 0,5 * 0,5}$$
$$n = \frac{402 * 3,8416 * 0,5 * 0,5}{0,0025 * 401 + 3,8416 * 0,5 * 0,5}$$
$$n = \frac{386,0808}{1,9629}$$
$$n = 196,6 = 197$$

Con 197 historias clínicas, se garantizó una estimación P con un error de 5% y un nivel de confianza 95%.

**3.5.3.Muestreo:** Este estudio utilizó un método de probabilidad aleatoria porque cada historia clínica tenía la misma probabilidad de ser seleccionado.

### 3.6. Variables y operacionalización

**Eficacia:** La eficacia es el resultado del efecto de un principio activo o puede deberse a la interacción del sistema receptor-efector o ambos. Entonces la eficacia de un fármaco es la capacidad para incitar una respuesta una vez que interacciona con el receptor <sup>(47,48)</sup>. Ejemplo: La enoxaparina tiene actividad anticoagulante.

**Seguridad:** Característica de un medicamento que puede usarse con una probabilidad muy pequeña de causar efectos tóxicos e injustificables. Asimismo, está relacionado con la correcta dosificación del fármaco y la reducción al mínimo de sus efectos secundarios <sup>(47)</sup>.

**Tabla 3. Operacionalización de las variables eficacia y seguridad de la enoxaparina.**

Variables	Definición Operacional	Dimensiones	Indicadores	Escala de medición	Escala valorativa (niveles o rangos)
<b>Eficacia</b>	Variable de escala nominal, la cual se medirá mediante el instrumento validado la cual consta de una dimensión de incidencia de recurrencia de trombosis y 2 indicadores trombosis venoso profundo, y ninguno.	Incidencia de recurrencia de Trombosis	Trombosis venoso profundo	Nominal	Si presenta
			Ninguno		No presenta
<b>Seguridad</b>	Variable de escala nominal, la cual se medirá mediante el instrumento validado, en la cual se indicó una dimensión y como indicador tenemos la presencia de hemorragias. Presentaron como respuesta 3 escala valorativa como sangrado mayor, sangrado relevante total y sangrado total.	Reacciones adversas	Presencia de hemorragias	Ordinal	Sangrado no mayor clínicamente relevante  Sangrado mayor  Sangrado total



### **3.7. Técnicas e instrumentos de recolección de datos**

#### **3.7.1. Técnica**

La técnica que se aplicó es análisis documental, porque nos permitió recopilar información y datos mediante el uso del instrumento ficha de recolección de datos y se registró lo observado e interpretación de las historias clínicas de los pacientes con diagnóstico COVID - 19 y que recibieron tratamiento con enoxaparina.

#### **3.7.2. Descripción de instrumentos**

**Instrumento:** Ficha de recolección de datos

Para la investigación se usó la ficha de recolección, la cual está validada por expertos y se registró datos del paciente, inicio del tratamiento con enoxaparina, eficacia basada en la incidencia de recurrencia de trombosis venosa profunda y seguridad que consiste en la presencia de hemorragias. La información se extrajo de las historias clínicas de los pacientes de la Unidad de Cuidados Intensivos de la Clínica Internacional - Sede Lima.

#### **3.7.3. Validación**

La ficha de recolección de datos presentada a esta investigación fue revisada y aprobada por los expertos que cuentan con amplia experiencia y trayectoria profesional en el ámbito de la segunda especialidad de Farmacia clínica

#### **3.7.4. Confiabilidad**

No aplica la confiabilidad porque estamos trabajando con historias clínicas y el instrumento empleado es una ficha de recolección de datos.

### **3.8. Procesamiento y análisis de datos**

- a) Se presentó una solicitud al departamento de Docencia de la Clínica Internacional – Sede Lima para acceder a las historias clínicas de los pacientes hospitalizados en UCI.
- b) Luego de aprobado el proyecto de tesis por el departamento de docencia e investigación se procedió a enviar una solicitud al departamento de comité de ética de la universidad Norbert Wiener.

- c) Antes de empezar el estudio se recogió una serie de datos relacionados con el paciente con diagnóstico de trombosis con la siguiente información: Edad, sexo, tiempo de la enfermedad y la fecha de inicio del tratamiento con enoxaparina.
- d) Se procedió a realizar la evaluación de la eficacia mediante la incidencia de recurrencia de eventos tromboticos del periodo de abril del 2020 - abril de 2021.
- e) La seguridad se evaluó mediante la incidencia de hemorragias. Estas hemorragias se clasificarán en distintos grados atendiendo a su repercusión clínica como:
1. Sangrado no mayor clínicamente relevante: Sangrado que cumpla con alguno de los siguientes criterios:
    - Clínicamente aparente con necesidad de intervención médica.
    - Genere interrupción del estudio del fármaco.
    - Amerite recurrir a un médico.
    - Dificultad o incapacidad para realizar actividades cotidianas.
  2. Sangrado mayor: Sangrado que sea clínicamente aparente y cumpla con alguno de los siguientes criterios:
    - Reducción del nivel hemoglobina  $>2\text{mg/dL}$ .
    - Necesidad de transferir  $\geq 2$  paquetes globulares.
    - Se encuentre en lugar crítico (intracraneal, retroperitoneal).
    - Cause la muerte.
  3. Sangrado total
- f) Análisis de datos: En una primera etapa se consolidó toda la información de las fichas de recolección de datos en una hoja del programa Microsoft Excel 2016, seguidamente se exportó a un fichero de datos del programa IBM SPSS Statistics 25.0. Dada la naturaleza cualitativa de las variables de estudio, para alcanzar los objetivos se realizó estimaciones mediante intervalos al 95% de confianza, además se elaboró tablas de frecuencia simples y de doble entrada. Para la prueba de hipótesis se utilizó el estadístico Z mediante la comparación de una proporción a un nivel de significancia del 5%.

### **3.9. Aspectos éticos**

Se solicito al departamento del Comité de ética de la Universidad Norbert Wiener la evaluación del proyecto titulado: “Evaluación de la eficacia y seguridad de la enoxaparina usada como profilaxis de trombosis venosa profunda en pacientes con COVID-19 en el servicio de UCI de la Clínica Internacional en el periodo de abril 2020 - abril 2021”

## CAPÍTULO IV

### PRESENTACIÓN Y DISCUSIÓN DE LOS RESULTADOS

#### 4.1. Resultados

##### 4.1.1. Análisis descriptivo del resultado

**Tabla 4. Eficacia de la enoxaparina usado como profilaxis de trombosis venosa profunda según características generales de los pacientes.**

		Eficacia				Total	
		Si		No		n	%
		n	%	n	%		
Edad	18-39	33	100,0	0	0,0	33	100,0
	40-59	79	97,5	2	2,5	81	100,0
	60 a mas	80	96,4	3	3,6	83	100,0
Sexo	Masculino	141	97,9	3	2,1	144	100,0
	Femenino	51	96,2	2	3,8	53	100,0
Días de duración	2 a 7 días	28	96,6	1	3,4	29	100,0
	8 a 14 días	58	98,3	1	1,7	59	100,0
	15 a 30 días	71	98,6	1	1,4	72	100,0
	más de 30 días	35	94,6	2	5,4	37	100,0
Dosis (mg)	40	39	97,5	1	2,5	40	100,0
	60	136	97,8	3	2,2	139	100,0
	80	17	94,4	1	5,6	18	100,0
	Ninguno	49	100,0	0	0,0	49	100,0
Comorbilidades	Una comorbilidad	77	97,5	2	2,5	79	100,0
	2 o mas	66	95,7	3	4,3	69	100,0
<b>Total</b>		<b>192</b>	<b>97,5</b>	<b>5</b>	<b>2,5</b>	<b>197</b>	<b>100,0</b>

En la tabla 4 se observa en la última fila la eficacia de la enoxaparina usada como profilaxis de trombosis venosa profunda en un 97,5% (n=192) pacientes mientras que por el contrario la recurrencia de trombosis se presentó en el 2,5% de los pacientes (n=5) ; asimismo, podemos observar que la eficacia fue del 100% en el caso de pacientes jóvenes, observándose ligeras diferencias entre géneros y pacientes con

distintos días de duración del tratamiento; por otro lado se observó una menor eficacia en el caso de pacientes tratados con dosis de 80 mg y un 100% de eficacia en los pacientes que no presentaron comorbilidades.

**Tabla 5. Seguridad de la enoxaparina usado como profilaxis de trombosis venosa profunda según características generales de los pacientes**

		Presencia de hemorragias							
		Ninguna		Sangrado no mayor clínicamente relevante		Sangrado mayor		Total	
		n	%	n	%	n	%	n	%
Edad	18-39	32	97,0	1	3,0	0	0,0	33	100,0
	40-59	75	92,6	5	6,2	1	1,2	81	100,0
	60 a mas	77	92,8	5	6,0	1	1,2	83	100,0
Sexo	Masculino	135	93,8	8	5,6	1	0,7	144	100,0
	Femenino	49	92,5	3	5,7	1	1,9	53	100,0
Días de duración	2 a 7 días	27	93,1	2	6,9	0	0,0	29	100,0
	8 a 14 días	58	98,3	1	1,7	0	0,0	59	100,0
	15 a 30 días	68	94,4	3	4,2	1	1,4	72	100,0
	más de 30 días	31	83,8	5	13,5	1	2,7	37	100,0
Dosis (mg)	40	38	95,0	1	2,5	1	2,5	40	100,0
	60	130	93,5	8	5,8	1	0,7	139	100,0
	80	16	88,9	2	11,1	0	0,0	18	100,0
	Ninguno	45	91,8	3	6,1	1	2,0	49	100,0
Comorbilidades	una comorbilidad	78	98,7	0	0,0	1	1,3	79	100,0
	2 o mas	61	88,4	8	11,6	0	0,0	69	100,0
Total		184	93,4	11	5,6	2	1,0	197	100,0

En la tabla 5 podemos observar en la última fila que el 93,4% (n=184) de los pacientes no presentaron sangrado por el uso de la enoxaparina como profilaxis de trombosis, mientras que el 5,6% presentó sangrado no mayor clínicamente relevante, el 1% presentó sangrado

mayor y ningún paciente presentó un sangrado total, por lo cual se puede concluir que la seguridad de la enoxaparina fue del 93,4%. Al analizar la seguridad según las características generales de los pacientes se observó que en el grupo de jóvenes la seguridad alcanzó hasta un 97%, con mínimas diferencias entre los sexos; con respecto a los días de duración del tratamiento se observó una menor seguridad en los pacientes con más de 30 días (83,8%) lo mismo sucedió en el caso de los pacientes tratados con dosis de 80 mg (88,9%) y en los que registraron dos o más comorbilidades (88,4%).

#### 4.1.2. Prueba de hipótesis

##### A. Hipótesis general

H<sub>1</sub>: La enoxaparina es eficaz y segura en más del 80%.

H<sub>0</sub>: La enoxaparina no tiene eficacia ni seguridad al 80%.

##### B. Hipótesis específica 1

H<sub>1</sub>: La Enoxaparina es eficaz en más del 80%.

H<sub>0</sub>: La Enoxaparina no tiene eficacia al 80%.

Técnica estadística: Prueba Z para una proporción.

Criterio: Si el p valor es menor que 0,05 se rechaza la hipótesis nula H<sub>0</sub> y se acepta la hipótesis alterna H<sub>1</sub>. Si el p valor es mayor que 0,05 no se rechaza la hipótesis nula H<sub>0</sub>, es decir se acepta H<sub>0</sub>.

**Tabla 6.** Prueba de puntuación Z para la proporción de eficacia de la enoxaparina usada como profilaxis de trombosis venosa profunda

Eficacia	Éxitos	Observado		Observado – Valor de prueba <sup>a</sup>	Z	Significación p valor
		Ensayos	Proporción			
Puntuación	192	197	0,975	0,175	6,127	0,000

<sup>a</sup> Valor de prueba = 0,8

En la tabla 6 se observa que el p valor es menor a 0,05 se rechaza la hipótesis nula  $H_0$  y se acepta la hipótesis alterna  $H_1$ , por tanto, podemos concluir a un nivel de significancia del 5%, que la enoxaparina usada como profilaxis en pacientes COVID-19 tiene una eficacia mayor al 80%.

### C) Hipótesis específica 2

$H_1$ : La enoxaparina es segura en más del 80%.

$H_0$ : La enoxaparina no tiene seguridad al 80%.

Técnica estadística: Prueba Z para una proporción

Criterio:

Si el p valor es menor que 0,05 se rechaza la hipótesis nula  $H_0$  y se acepta la hipótesis alterna  $H_1$ .

Si el p valor es mayor que 0,05 no se rechaza la hipótesis nula  $H_0$ , es decir se acepta  $H_0$ .

**Tabla 7.** Prueba de puntuación Z para la proporción de seguridad de la enoxaparina usada como profilaxis de trombosis venosa profunda.

Seguridad	Observado			Observado - Valor de prueba <sup>a</sup>	Z	Significación p valor
	Éxitos	Ensayos	Proporción			
<b>Puntuación</b>	184	197	0,934	0,134	4,702	0,000

a. Valor de prueba = 0,8

En la tabla 7. Se observa el p valor es menor a 0,05 se rechaza la hipótesis nula  $H_0$  y se acepta la hipótesis alterna  $H_1$ , por tanto, podemos concluir a un nivel de significancia del 5% que la enoxaparina usada como profilaxis en pacientes COVID-19 tiene seguridad mayor al 80%.

### 4.1.3. Discusión de los resultados

El presente estudio tiene como objetivo evaluar la eficacia y seguridad de la enoxaparina en pacientes con COVID-19 en UCI de la Clínica Internacional sede Lima, contando con una muestra de 197 pacientes. Los resultados mostraron que la enoxaparina fue beneficiosa como profilaxis de trombosis venosa profunda en un 97,5% (n=192) de los pacientes, sin embargo, se evidencia la incidencia de recurrencia de trombosis venosa profunda en un 2,5% (n=5) de los pacientes.

Estos datos difieren con los autores Albisinni R, Vitrone M, *et al.* (2022) <sup>(8)</sup> donde se obtuvo como resultado 14 (9,9 %) episodios de trombosis a nivel arterial de las extremidades inferiores y el resto de casos fueron embolismo pulmonar. Asimismo, los autores Jiménez D, García A, Muriel A, *et al* (2020) <sup>(48)</sup> publican que la incidencia de trombosis venosa profunda (12,1 %), tromboembolismo venoso (17%) y embolia pulmonar (7,1%) lo cual difiere con nuestros resultados porque nuestro trabajo presento recurrencia de trombosis venosa profunda siendo 2,5 %.

Según Ayala K. (2022) <sup>(49)</sup> en su tesis titulado “Uso de enoxaparina sódica para el tratamiento de pacientes COVID-19 revisión narrativa” nos menciona que un estudio de 184 pacientes con neumonía por COVID-19 reporto incidencia del 31% a pesar que recibieron dosis estándar de heparina de bajo peso molecular para la tromboprofilaxis, por lo tanto, aumentaron la dosis de la anticoagulación teniendo el cuidado de no producir una posible hemorragia.

Según la tabla 4 se evidenció que la enoxaparina es eficaz al 100 % en los jóvenes en comparación a los adultos mayores, esto se debe según Hui Y, Man L, Wen Y, *et al.* (2021) <sup>50</sup> a cambios fisiopatológicos que sufre el anciano con el pasar del tiempo y **esta** frecuentemente relacionados con diversas enfermedades (disfunción hepática y renal, problemas cardiacos, otros factores de riesgo de tromboembolismo venoso, inflamación, disfunción endotelial, fragilidad e inmovilidad relacionadas con la edad). En esto coinciden los autores Manresa N, Nájera D, Page del Pozo M, (2014) <sup>51</sup> afirmando que la enoxaparina es ineficaz en estos pacientes porque los cambios farmacodinámicos y farmacocinéticos afecta la biodisponibilidad del fármaco. Otro síntoma es una disminución de la función renal con la edad, que requiere un ajuste del tratamiento. Por tanto, el uso de heparina de bajo peso molecular (HBPM) en esta población debe controlarse cuidadosamente por ser la principal vía de eliminación.



La vida media de la enoxaparina es de aproximadamente de 5 horas en pacientes con insuficiencia renal y de 3 horas en pacientes con buena función renal. Por lo tanto, estos pacientes deben ser examinados cuidadosamente para descartar posibles problemas como efectos adversos.

Otros de los puntos observado es que la enoxaparina presento 100 % mayor eficacia en aquellos pacientes que no presentaron ninguna comorbilidad, a diferencia de los que presentaba una o más comorbilidades. En nuestro caso se evidenció la obesidad, presión arterial y diabetes mellitus, etc. Los pacientes con COVID-19 y aquellos con condiciones preexistentes como la presión arterial alta, diabetes u obesidad, están en mayor riesgo de padecer un evento tromboembólico. Según Rengel L. (2022)<sup>52</sup> la obesidad afecta enormemente la salud de las personas porque se asocia con otras comorbilidades, deteriorando el sistema inmunológico y facilitando el desarrollo de la tromboembolia pulmonar en pacientes con COVID - 19 que finalmente conlleva la muerte. Los estudios demuestran que el tratamiento de las personas obesas incluirá terapia anticoagulante con bemiparina, deltaparina, nadroparina, tinzaparina, fondoparinax y enoxaparina, y la dosis que se utilizará dependiendo del peso de cada paciente.

La administración subcutánea de heparina de bajo peso molecular (HBPM) tiene una biodisponibilidad cerca del 100%, pero el fármaco se concentra principalmente en el plasma, tejidos muy vascularizados y no tiene acceso casi al tejido graso, por lo que no es un fármaco eficaz en estos tipos de personas. Según los autores Martínez C, Vargas A. (2022)<sup>53</sup> los pacientes con obesidad y se encuentran en unidad de cuidados intensivos (UCI) deben ser llevados a dosis más altas de heparina como la dosis profiláctica de 0,4 – 0,6 UI/mL y terapéutica 0,6 - 1 UI/mL (para aplicación cada 12 h) 1-1,5 UI/mL (para aplicación cada 24 h).

Con respecto a la seguridad de la enoxaparina se observa en la tabla 5 donde el 93,4% (n=184) de los pacientes no presentaron sangrado por el uso de la enoxaparina como profilaxis de trombosis venosa profunda, mientras que el 5,6% (n=11) presentó sangrado no mayor clínicamente relevante, el 1% (n=2) presento sangrado mayor y ningún paciente presentó un sangrado total. Estos datos obtenidos no concuerdan con el estudio realizado por Albisinni R, Vitrone M, Ursi M, *et al.* (2021) <sup>(8)</sup> porque ellos obtuvieron mayores casos de hemorragia mayor (3,5%) e incluso presentaron hematomas. En otro

estudio realizado por Mattioli M, *et al.* (2020)<sup>(9)</sup> revela que la enoxaparina es seguro a dosis intermedias porque se asocia con una baja tasa de eventos adversos, lo que sugiere seguridad mientras Kolanco E, Senderek T, Kruk A, *et al.* (2021)<sup>(11)</sup> informa que 9 pacientes desarrollaron sangrado mayor y 22 sangrado no mayor clínicamente relevante como son la epistaxis masiva, hemorragia intraabdominal, etc; esto se aproxima a lo obtenido en el trabajo mostrando que 11 fueron los casos con sangrado no mayor clínicamente relevante y solo 2 casos de hemorragia mayor lo cual indica que su seguridad es mayor al 80%.

Según Sulaiman K, Ghazwa K, Hisham B, *et al.* (2022)<sup>54</sup> la enoxaparina tiene una eficacia superior en la prevención de eventos tromboembólicos con menos riesgo de hemorragia en pacientes con traumatismos críticos, pacientes de cirugía ortopédica y pacientes médicamente enfermos de alto riesgo. Su estudio “Dosis estándar de enoxaparina versus heparina no fraccionada en pacientes críticos con COVID-19: Un estudio multicéntrico emparejado con puntuación de propensión” encontramos que la dosis profiláctica estándar de enoxaparina redujo significativamente el riesgo de trombosis arterial o venosa en comparación con la dosis profiláctica estándar de heparina no fraccionada en conclusión, la enoxaparina tiene una mejor eficacia y seguridad en la prevención de eventos tromboembólicos con menor riesgo de hemorragia en pacientes con traumatismos críticos, pacientes de cirugía ortopédica y pacientes médicamente enfermos de alto riesgo.

Según Ferrandis R, Escontrela B, Hidalgo F, *et al.* (2023)<sup>(55)</sup> estudiaron la dosis de la heparina de bajo peso molecular en 2 grupos donde el primer grupo fue de profilaxis (menos de 100 UI/ kg/24h) y grupo de tratamiento (150 UI/kg/24 h o más) para prevenir los eventos trombóticos y hemorrágicos en pacientes de UCI, donde se observa que hubo mayores eventos trombóticos en el segundo grupo y menores eventos en el grupo 1 siendo respectivamente 10,6 y 7,8%. Por lo cual recomendamos seguir realizando estudios en pacientes críticos y así determinar el protocolo óptimo de tromboprofilaxis. Porque en nuestro estudio nos faltaría realizar un análisis profundo por cada dosis aplicada y verificar a que dosis es más efectiva y segura la enoxaparina.

## CAPÍTULO V

### CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

#### 5.1. Conclusiones

Se evaluó con un nivel de significancia del 5% que la eficacia y seguridad de la enoxaparina usada como profilaxis en trombosis venosa profunda en pacientes COVID-19 atendidos en el servicio de UCI de la Clínica Internacional fue mayor al 80% durante el periodo de abril 2020 - abril 2021.

Se evaluó que la eficacia de la enoxaparina usado como profilaxis en trombosis venoso profundo de pacientes COVID-19 atendidos en el servicio de UCI de la Clínica Internacional fue del 97,5% (n=192) durante el periodo de abril 2020 - abril 2021.

Se determinó que la seguridad de la enoxaparina usado como profilaxis en trombosis venoso profundo en pacientes COVID-19 atendidos en el servicio de UCI de la Clínica Internacional fue del 93,4% (n=184), así mismo el 5,6% (n=11) presentaron sangrado no mayor clínicamente relevante, el 1,0% (n=2) presento sangrado mayor y ninguno presento sangrado total, durante el periodo de abril 2020 - abril 2021.

#### 5.2. Recomendaciones

De los resultados obtenidos realizar investigaciones de la eficacia y seguridad según las características que posee cada paciente como problemas renales, obesidad, etc. Con el objetivo de incrementar el uso de la enoxaparina en estos tipos de paciente.

Se recomienda realizar estudios en varios centros médicos y mayor número de población para confirmar la eficacia y seguridad de la enoxaparina en pacientes COVID - 19.

El trabajo fue realizado a dosis estándar por lo que se recomienda profundizar más en la dosis intermedia y terapéutica en estos pacientes con COVID -19.

La enoxaparina cuenta con propiedades antiinflamatorias según referencias lo cual les incentivo a seguir realizando estudios puesto que son limitados.

Aún se desconoce la dosis segura y eficaz apropiada según las características de cada paciente, por tanto, se requiere una investigación profunda.

## Referencias

1. Cotrina R, Sisniegas C. Tromboprofilaxis en paciente hospitalizado por Sars-Cov-2. Rev. Cuerpo Med. HNAAA [Internet]. 2021 [citado 13 mayo 2023]; 14(1): 80-86.  
Disponible en: [http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S2227-47312021000100014&lng=es](http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2227-47312021000100014&lng=es).
2. Martínez C, Vargas A. Coagulopatía, tratamiento anticoagulante en COVID-19 y trombosis posvacunación. Gac. Méd. Méx [Internet]. 2021. [citado 13 mayo 2023]; 157(3): S79-S89.  
Disponible en: [http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0016-38132021000900013&lng=es](http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0016-38132021000900013&lng=es). Epub 25-Abr-2022.
3. Pawlowski C, Venkatakrishnan J, Kirkup, [et al]. La enoxaparina se asocia con tasas de mortalidad más bajas que la heparina no fraccionada en pacientes hospitalizados con COVID-19. E Clinical Medicine. 2021; 33:100774.  
Disponible en:
4. Perico L, Benigni A, Casiraghi F, Ng LFP, Renia L, Remuzzi G. Inmunidad, lesión endotelial y coagulopatía inducida por complemento en COVID-19. Nat Rev Nephrol. 2021; 17 (1): 46-64.  
Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7570423/>
5. González A, Peña A, Rojas M, [et al]. Fisiología de la hemostasia y su alteración por la coagulopatía en COVID-19. Revista de la Facultad de Medicina de la UNAM.2020;63(5).  
Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/facmed/un-2020/un205h.pdf>
6. Sáenz O, Rubio A, Yomayusa N, [et al]. Coagulopatía en la infección por el virus SARS-CoV-2 (COVID-19): de los mecanismos fisiopatológicos al diagnóstico y tratamiento. Acta Colombiano de cuidado intensivo. 2020.  
Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7659516/>
7. Zalivansky Y, Pereira L, et al. Enoxaparin Use in Hospitalized SARS-CoV-2-Positive Patients with Elevated D-Dimer: A Pilot Study. Journal of Pharmacy practice.2021.  
Disponible en: <https://journals.sagepub.com/doi/10.1177/08971900211064184>
8. Albisinni R, Vitrone M, Ursi P, [et al]. Clinical evaluation of the safety and efficacy of enoxaparin in patients with COVID-19. Blood Transfus. 2021. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34967728/>

9. Mattioli M, Benfaremo D, Mancini M, [et al]. Seguridad de la dosis intermedia de heparina de bajo peso molecular en pacientes con COVID-19. *J Thromb Thrombolysis* 51, 286-292. 2021. Disponible en: <https://link.springer.com/article/10.1007/s11239-020-02243-z#citeas>
10. Yakup A, Gulden Y, Dogan D, [et al]. La eficacia del tratamiento anticoagulante precoz en pacientes con Covid-19. *Phlebology*.36 (5). 2021: 384 – 391. Disponible en: <https://journals.sagepub.com/doi/full/10.1177/0268355520975595>
11. Kolanco E, Senderek T, Kruk A, [et al]. Tromboprofilaxis en pacientes hospitalizados con COVID-19: eficacia y seguridad del protocolo hospitalario aprobado. *Pol Arch Intern Med*.2021;131:16102. Disponible en: <https://www.mp.pl/paim/issue/article/16102/>
12. Villanueva R, Villanueva I. Eficacia de la enoxaparina versus la heparina no fraccionada en el tratamiento del paciente adulto con síndrome coronario agudo. [Tesis de grado]. Universidad Norbert Wiener. Lima. 2017. Disponible en: <http://repositorio.uwiener.edu.pe/handle/123456789/602>
13. EsSalud. Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación. Anticoagulación parenteral en el tratamiento de pacientes con COVID-19. [Internet]. [Acceso 15/07/22]. Lima. 2020. Disponible en: <https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/es/biblio-1104039>
14. Gamero J. Eficacia y seguridad de los nuevos anticoagulantes orales comparado con heparina de bajo peso molecular en enfermedad tromboembólica en pacientes con cáncer activo. Revisión sistemática y metaanálisis. [Tesis de grado], Universidad Privada Antenor Orrego. Trujillo. 2019.  
Disponible en: [https://repositorio.upao.edu.pe/bitstream/20.500.12759/5334/1/re\\_med.huma\\_maria.game\\_ro\\_eficacia.seguridad.nuevos.anticoagulantes.orales.comparado.heparina.bajo.peso.molecular.enfermedad.tromboemb%  
c3%93lica.pacientes.c%  
c3%81ncer.activo.revisi%  
c3%93n.sistem%  
c3%81tica.metaan%  
c3%81lisis.pdf](https://repositorio.upao.edu.pe/bitstream/20.500.12759/5334/1/re_med.huma_maria.game_ro_eficacia.seguridad.nuevos.anticoagulantes.orales.comparado.heparina.bajo.peso.molecular.enfermedad.tromboemb%c3%93lica.pacientes.c%c3%81ncer.activo.revisi%c3%93n.sistem%c3%81tica.metaan%c3%81lisis.pdf)
15. Cotrina R, Sisniegas C. Tromboprofilaxis en paciente hospitalizado por SARS-CoV - 2. *Revista Del Cuerpo Médico Hospital Nacional Almanzor Aguinaga Asenjo*. [Internet]. 2021. [Citado 18 de julio 2022]; 14(1), 80 - 86. Disponible en: <https://cmhnaaa.org.pe/ojs/index.php/rcmhnaaa/article/view/903/410>
16. Drago J. Anticoagulación en paciente con SARS CoV - 2. *Revista Peruana de Cardiología* [Internet]. 2020. [Citado 18 de julio 2022]; 66(1):12 – 19. Disponible en: <https://sopecard.org/wp-content/uploads/2021/05/Revista-Cardiologia-2020.pdf>.

17. Machhi J, Herskovitz J, Senan A. La historia natural, la patobiología y las manifestaciones clínicas de las infecciones por SARS-CoV-2. *J Neuroimmune Pharmacol.* 2020; 15 (3): 359-386. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7373339/>
18. Otoyá A, García M, Jaramillo C, [et al]. COVID-19: Generalidades, comportamiento epidemiológico y medidas adoptadas en medio de la pandemia en Colombia. *Acta otorrinolaringol. cir. cabeza cuello.* 2020;4-13.  
Disponible en: <https://docs.bvsalud.org/biblioref/2020/05/1096161/1-covid-19-generalidades-comportamiento-epidemiologico.pdf>
19. Cáceres C. Eficacia de la terapia anticoagulante en la sobrevida de pacientes portadores de insuficiencia respiratoria severa por infección por SARS-CoV-2 en la unidad de cuidados intensivos del hospital COVID-19 Honorio Delgado Espinoza, Arequipa 2020. [Tesis de Segunda Especialidad en Medicina Intensiva]. Arequipa: Universidad Católica de Santa María;2020. Disponible en: <https://renati.sunedu.gob.pe/handle/sunedu/3363989>
20. Kuldeep D, Sharun K, Ruchi T, [et al]. Enfermedad por coronavirus 2019 - COVID-19. *Clin Microbiol Rev.* 2020 Oct; 33(4): e00028-20. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7405836/>
21. Díaz F, Toro A. SARS-CoV-2/COVID-19: el virus, la enfermedad y la pandemia. *Ar. Rev.* [Internet].2020; [Citado 13 de agosto 2022]; 24(3): 183 -193. Disponible en: <https://docs.bvsalud.org/biblioref/2020/05/1096519/covid-19.pdf>
22. Rahman S, Villagómez M, Rowe K. [et al]. Epidemiología, patogénesis, presentaciones clínicas, diagnóstico y tratamiento de COVID-19: una revisión de la evidencia actual. *Experto Rev Clin Pharmacol.* [Internet].2021; [Citado 13 de agosto 2022]; 1–21. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8095162/>
23. Kevadiya B, Jatin Machhi, Herskovitz J. Farmacoterapéutica de las infecciones por SARS-CoV-2. *J Neuroimmune Pharmacol.* [Internet].2021 [Citado 13 de agosto 2022]; 16(1): 12–37. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7785334/>.
24. Santos J, Verano V, Olgún Reyna [et al]. Sintomatología de riesgo presentes en la enfermedad por SARS CoV-2. *JONNPR.* [Internet].2021 [Citado 13 de agosto 2022]; 6(11):1373-86. Disponible en: <https://revistas.proeditio.com/jonnpr/article/view/4172>
25. Flores M. Comparación de mortalidad por COVID – 19 en regiones del Perú desde de marzo a septiembre del 2020. [Tesis de Grado]. Lima: Universidad Ricardo Palma; 2021.Disponible en: <https://repositorioslatinoamericanos.uchile.cl/handle/2250/3352187>
26. Ministerio de Ciencia e Innovación. Factores de riesgo en la enfermedad por SARS-CoV-2. Informe de análisis científico de coronavirus del ISCIII. Instituto de Salud Carlos

- III.2020. Disponible en: [https://www.conprueba.es/sites/default/files/informes/2020-06/factores%20de%20riesgo%20en%20la%20enfermedad%20por%20sars-cov-2%20%28covid-19%29\\_2.pdf](https://www.conprueba.es/sites/default/files/informes/2020-06/factores%20de%20riesgo%20en%20la%20enfermedad%20por%20sars-cov-2%20%28covid-19%29_2.pdf)
27. Dabanch J. Emergencia de SARS-COV-2. Aspectos básicos sobre su origen, epidemiología, estructura y patogenia para clínicos. *Revista Médica Clínica Las Condes*. [Internet] [Citado 13 de agosto 2022] 2021; 32(1): 14–19. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7849593/#bib0110>
  28. Caballero A. Uso precoz de sarilumab y glucocorticoides en la neumonía por SARS-CoV-2. [Tesis Doctoral]. Facultad de medicina. La Universidad Autónoma de Madrid.2022. Madrid. Disponible en: <https://dialnet.unirioja.es/servlet/tesis?codigo=307684>
  29. Majumder J, Minko T. Desarrollos recientes en enfoques terapéuticos y de diagnóstico para COVID-19. *AAPS J* 23. [Internet] [Citado 13 de agosto 2022]; 2021; 14. Disponible en: <https://link.springer.com/article/10.1208/s12248-020-00532-2#citeas>
  30. Rahman S, Villagómez M, Rowe K. Epidemiología, patogénesis, presentaciones clínicas, diagnóstico y tratamiento de COVID-19: una revisión de la evidencia actual. *Experto Rev Clin Pharmacol*. [Internet] [Citado 13 de setiembre 2022]; 2021: 1–21. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8095162/>
  31. López R, Oscullo G, Jiménez D, [et al]. Riesgo trombótico y COVID-19: revisión de la evidencia actual para una mejor aproximación diagnóstica y terapéutica. *Archivos de bronconeumonología*. [Internet] [Citado 13 de setiembre 2022]. 2021;57(2): 55-64. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0300289620302684>.
  32. Nadal M, Cols M. Estado actual de los tratamientos para la COVID-19. *FMC*. [Internet] [Citado 13 de setiembre 2022], 2021; 28(1): 40–56. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7826050/>.
  33. Exaltación J. Características epidemiológicas clínicas y tratamiento de la trombosis venosa profunda, Hospital Antonio Lorena del Cusco, 2016 – 2021. [Tesis de grado]. Facultad de Ciencias de la Salud. Universidad Nacional de San Antonio Abad.2021. Cusco. Disponible en: [https://repositorio.unsaac.edu.pe/bitstream/handle/20.500.12918/5820/253T20210136\\_T C.pdf?sequence=1&isAllowed=y](https://repositorio.unsaac.edu.pe/bitstream/handle/20.500.12918/5820/253T20210136_T C.pdf?sequence=1&isAllowed=y)
  34. Mora V, Villalobos E. Abordaje de trombosis venosa profunda en miembros inferiores. *Revista Médica Sinergia*; [Internet] [Citado 18 de setiembre 2022]. 2020; 5 (2). Disponible en: <https://revistamedicasinergia.com/index.php/rms/article/view/360/720>

35. Figueroa J. Factores asociados a trombosis venosa profunda en miembros inferiores diagnosticada por ecografía en pacientes de emergencia del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins durante el año 2017 [Tesis de Grado]. Facultad de Medicina Humana: Universidad Ricardo Palma. 2020. Lima. Disponible en: <https://repositorio.urp.edu.pe/handle/20.500.14138/4646>
36. Flores S. Riesgo de trombosis venosa profunda en pacientes hospitalizados con padecimientos no quirúrgicos y su asociación con factores condicionantes. [Tesis de Grado]. Facultad de medicina: Pontificia Universidad Católica del Ecuador. Quito. Disponible en: <http://repositorio.puce.edu.ec/handle/22000/13294>.
37. CIMA. Ficha técnica de enoxaparina\_ [Internet] [Citado 18 de setiembre 2022]. \_Disponible en: [https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/83289/83289\\_ft.pdf](https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/83289/83289_ft.pdf)
38. Churango J. Nivel de conocimiento y consumo de enoxaparina en usuarios del mercado cooperativo de restauración Azcona, Breña 2021. [Tesis de Grado]. Facultad de Ciencias de la Salud: Universidad Interamericana. 2021. Lima. Disponible en: <http://repositorio.unid.edu.pe/handle/unid/252>
39. Ministerio de Ciencia e Innovación. Factores de riesgo en la enfermedad por SARS-CoV-2. Informe de análisis científico de coronavirus del ISCIII. Instituto de Salud Carlos III.2020. Disponible en: [https://www.conprueba.es/sites/default/files/informes/2020-06/factores%20de%20riesgo%20en%20la%20enfermedad%20por%20sars-cov-2%20%28covid-19%29\\_2.pdf](https://www.conprueba.es/sites/default/files/informes/2020-06/factores%20de%20riesgo%20en%20la%20enfermedad%20por%20sars-cov-2%20%28covid-19%29_2.pdf)
40. Arispe C, Yangali J, Guerrero M, et al. Investigación científica. Una aproximación para los estudios de posgrado.1 ed. Ecuador: Universidad Andrés Bello.2020. Disponible en: <https://repositorio.uide.edu.ec/handle/37000/4310>
41. Sánchez F. Fundamentos epistémicos de la investigación cualitativa y cuantitativa: consensos y disensos. Revista Digital de Investigación en Docencia Universitaria. [Internet].2019. [Citado 28 de mayo 2023]; 13(1): 102-122.Disponible en: [http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S2223-25162019000100008](http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2223-25162019000100008)
42. Quispe L, Colla C. Evaluación de recetas con errores de prescripción atendidas en farmacia de sala de operación del hospital Cayetano Heredia, marzo – mayo 2021. [Tesis de grado]. Lima: Universidad Norbert Wiener; 2021. [Citado el 28 de mayo de 2023]. Disponible en: [https://repositorio.uwiener.edu.pe/bitstream/handle/20.500.13053/5365/T061\\_46931673\\_10307026\\_T.pdf?sequence=1&isAllowed=y](https://repositorio.uwiener.edu.pe/bitstream/handle/20.500.13053/5365/T061_46931673_10307026_T.pdf?sequence=1&isAllowed=y)



43. Sánchez, Méndez N. Breve revisión de los diseños de investigación observacionales. [Internet]; 2008. [Citado 28 de mayo de 2023].15(3): 220. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/medsur/ms-2008/ms083h.pdf>
44. Veiga J, Fuente E, Zimmermann. Modelos de estudios en investigación aplicada: conceptos y criterios para el diseño. Med Segur Trab .2008; 54(210): 81-88. Disponible en: <http://scielo.isciii.es/pdf/mesetra/v54n210/aula.pdf>
45. Manterola C, Otzen T. Estudios Observacionales. Los Diseños Utilizados con Mayor Frecuencia en Investigación Clínica. Int. J. Morphol.2014; 32(2):634 -645. Disponible en: <https://scielo.conicyt.cl/pdf/ijmorphol/v32n2/art42.pdf>
46. Arias T. Glosario de medicamentos: Desarrollo, evaluación y uso. Organización panamericana de la salud: Washington. 1999. Pág. 91, 203.Disponible en: [https://books.google.com.pe/books?id=x\\_jv0LZeJ0cC&pg=PA91&dq=concepto+de+eficacia++e+n+farmacologia&hl=es&sa=X&ved=2ahUKEwjvcvciybn2AhVMILkGHZLcDiUQ6AF6BAGHEAI#v=onepage&q=eficacia&f=false](https://books.google.com.pe/books?id=x_jv0LZeJ0cC&pg=PA91&dq=concepto+de+eficacia++e+n+farmacologia&hl=es&sa=X&ved=2ahUKEwjvcvciybn2AhVMILkGHZLcDiUQ6AF6BAGHEAI#v=onepage&q=eficacia&f=false)
47. Hernández G, Moreno A, Zaragoza F, [et al]. Análisis y control de medicamentos. Su transcendencia en el ciclo de vida de un fármaco. Tratado de medicina farmacéutica. Medica Panamericana: Madrid.2010. Pág. 144. Disponible en: <https://books.google.com.pe/books?hl=es&id=pmjl6putQMYC&dq=eficacia+en+farmacologia+pdf&q=seguridad#v=onepage&q=seguridad&f=false>
48. Jiménez D,García A, Rali P, Muriel A, Bikdeli B, Ruiz P. Incidencia de tromboembolismo venoso y hemorragia entre pacientes hospitalizados con COVID-19: una revisión sistemática y metanálisis. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7670889/>
49. Ayala K. Uso de enoxaparina sódica para el tratamiento de pacientes COVID-19 revisión narrativa. [Tesis de grado]. El Salvador: Universidad de El Salvador; 2022. [Citado el 25 de junio de 2023]. Disponible en: <https://ri.ues.edu.sv/id/eprint/27080/1/16103826.pdf>
50. Hui y, Man L, Wen Y, et al. Seguridad y eficacia de la heparina de bajo peso molecular para la tromboprolifaxis en ancianos: un metanálisis en red de ensayos clínicos aleatorizados. Sec. Farmacología cardiovascular y del músculo liso. [Internet]; 2021. [Citado 03 de octubre de 2023]; 12(1).  
Disponible en: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fphar.2021.783104/full>
51. Manresa N, Nájera D, Page A, et al. Establecimiento de un protocolo para el uso de la heparina en pacientes con características especiales. Sociedad española de farmacia

- hospitalaria [Internet]; 2014. [Citado 03 de octubre de 2023]. 38(2): 135 -144. Disponible en: <https://www.redalyc.org/pdf/3659/365961308010.pdf>
52. Rengel L. Obesidad como factor de riesgo para desarrollo de tromboembolia pulmonar en pacientes COVID -19. [Tesis de grado]. Azogues: Universidad Católica de Cuenca; 2022. [Citado el 03 de octubre de 2023]. Disponible en: <https://dspace.ucacue.edu.ec/bitstream/ucacue/10220/1/tesis%20lisandra%20rengel...pdf>
53. Martínez C, Vargas G. Coagulopatía, tratamiento anticoagulante en COVID-19 y trombosis posvacunación. *Gac. Méd. Méx* [Internet]. 2021 [citado 07 octubre 2023]; 157(Suppl 3): S79-S89. Disponible en: [http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0016-38132021000900013&lng=es](http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0016-38132021000900013&lng=es).
54. Sulaiman K, Ghazwa K, Hisham B, et al. Standard dosing of enoxaparin versus unfractionated heparin in critically ill patient with COVID-19: a multicenter propensity-score matched study. *Thromb J*. 2022 Dec 8;20(1):74. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9733230/>.
55. Ferrandis R, Escontrela B, Ferrasndo C, et al. Eficacia de la tromboprofilaxis con heparina de bajo peso molecular en pacientes críticos con COVID-19: estudio observacional, prospectivo y multicéntrico. *Rev. Española de Anestesiología y reanimación*. [Internet]. 2023 [citado 07 octubre 2023];70(3):129 – 139. Disponible en: [https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0034935622000597?ref=pdf\\_download&fr=RR-2&rr=808e009d3fb19524](https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0034935622000597?ref=pdf_download&fr=RR-2&rr=808e009d3fb19524)

## Anexos

### Anexo1. Matriz de consistencia

Título de la investigación: Evaluación de la eficacia y seguridad de la enoxaparina usado como profilaxis de trombosis venosa profunda en pacientes COVID-19 en el servicio de UCI de la Clínica Internacional en el periodo de abril 2020 - abril 2021

Formulación del Problema	Objetivo	Hipótesis	Variable	Metodología
<p><b>Problema general</b></p> <p>¿Cuál es la eficacia y seguridad de la enoxaparina usada como profilaxis en trombosis venosa profunda en pacientes COVID-19 en el servicio de UCI de la Clínica Internacional del periodo de abril 2020 - abril 2021?</p> <p><b>Problemas específicos:</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>¿Cuál es la eficacia de la enoxaparina usado como profilaxis de trombosis venosa profunda en pacientes COVID-19 en el servicio de UCI de la Clínica Internacional?</li> <li>¿Cuál es la seguridad de la enoxaparina usado como profilaxis de trombosis venosa profunda en pacientes COVID-19 en el servicio de UCI de la Clínica Internacional?</li> </ol>	<p><b>Objetivo general:</b></p> <p>Evaluación de la eficacia y seguridad de la enoxaparina usada como profilaxis de trombosis venosa profunda en pacientes COVID-19 en el servicio de UCI de la Clínica Internacional en el periodo de abril 2020 - abril 2021.</p> <p><b>Objetivos específicos:</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>Evaluar la eficacia de la enoxaparina usada como profilaxis de trombosis venosa profunda en pacientes COVID-19 en el servicio de UCI de la Clínica Internacional.</li> <li>Determinar la seguridad de la enoxaparina usado como profilaxis de trombosis venosa profunda en pacientes COVID-19 en el servicio de UCI de la Clínica Internacional.</li> </ol>	<p><b>Hipótesis general:</b></p> <p>H1: La enoxaparina es eficaz y segura en más del 80%.</p> <p>H0: La enoxaparina no tiene eficacia ni seguridad al 80%.</p> <p><b>Hipótesis específica 1:</b></p> <p>H1: La Enoxaparina es eficaz en más del 80%. H0: La Enoxaparina no tiene eficacia al 80%.</p> <p><b>Hipótesis específica 2:</b></p> <p>H1: La enoxaparina es segura en más del 80%.</p> <p>H0: La enoxaparina no tiene seguridad al 80%.</p>	<p><b>Variable 1</b></p> <p>Eficacia de la enoxaparina</p> <p>Dimensiones: Incidencia de trombosis venosa profunda</p> <p><b>Variable 2</b></p> <p>Seguridad de la enoxaparina</p> <p>Dimensiones: reacciones adversas</p>	<p><b>Tipo de estudio:</b> Básica o pura</p> <p><b>Método y Diseño de investigación</b></p> <p>Observacional, transversal, descriptivo, retrospectivo</p> <p><b>Población:</b> La población consta de 402 historias clínicas diagnosticados con COVID – 19 y riesgo de coagulopatía durante el periodo de abril 2020 – abril 2021 que debe cumplir con ciertos criterios.</p> <p><b>Muestra:</b> Se seleccionará 197 pacientes diagnosticados con COVID -19 y riesgo de coagulopatías que han sido tratados con enoxaparina en el servicio de UCI de la Clínica Internacional en el periodo de abril 2020 - abril 2021.</p>

**Anexo 2.**

**Instrumento**

**FICHA DE RECOLECCIÓN DE DATOS**

Ficha N°. \_\_\_\_\_

**A. DATOS GENERALES:**

1. Edad:
2. Sexo: Masculino ( ) Femenino ( )
3. Diagnostico: .....  
.....
4. Tiempo de la enfermedad.....
5. Fecha de inicio del tratamiento con enoxaparina: .....
6. Comorbilidades:

HTA	<input type="checkbox"/>	Enfermedades cardiovasculares	<input type="checkbox"/>
Diabetes	<input type="checkbox"/>	Enfermedades respiratorias	<input type="checkbox"/>
Obesidad	<input type="checkbox"/>	Enfermedades renal crónica	<input type="checkbox"/>
Otros	<input type="checkbox"/>	No presenta	<input type="checkbox"/>

7. Uso de otros medicamentos previo al COVID-19  
.....  
.....

**B. EFICACIA**

8. Dosis administrada: .....
9. Marcar con (X) si presenta la presencia de trombosis venosa profunda luego de la administración de la enoxaparina:
  - a) Trombosis venosa profunda ( )
  - b) Ninguno ( )

### C. SEGURIDAD

Marcar con (X) si presenta los siguientes sangrado y RAM

a) **Sangrado no mayor clínicamente relevante** ( )

- Sangrado que cumpla con alguno de los siguientes criterios:
- Clínicamente aparente con necesidad de intervención médica.
- Necesita atención médica.
- Interrupción del fármaco.
- Cause incomodidad o incapacidad para realizar actividades cotidianas.

b) **Sangrado mayor** ( )

- Provoque descenso  $>2$  mg/dL en los niveles de hemoglobina
- Transfusión de sangre  $\geq 2$  paquetes globulares
- Se encuentre hemorragia en lugar crítico (intracraneal, retroperitoneal, etc.)
- Muerte

c) **Sangrado total**

- Sangrado mayor y sangrado no mayor clínicamente relevante. ( )

d) **No presenta ningún sangrado** ( )

**Reacciones adversas al medicamento:** .....

### **Anexo 3. Validación del instrumento**

#### **CARTA DE PRESENTACIÓN**

**Mg. Manuel Muñoz Jauregui**

Presente

Asunto: VALIDACIÓN DE INSTRUMENTOS A TRAVÉS DE JUICIO DE EXPERTO.

Es muy grato comunicarme con usted para expresarle mi saludo y así mismo, hacer de su conocimiento que siendo estudiante del programa de la segunda especialidad de Farmacia y Bioquímica requiero validar los instrumentos con los cuales recogeré la información necesaria para desarrollar mi investigación y con la cual optaré el grado de título de segunda especialidad en Farmacia Clínica y Atención Farmacéutica.

El título nombre de mi proyecto de investigación es: “Evaluación de la eficacia y seguridad de la enoxaparina usado como profilaxis en pacientes COVID-19 en el servicio de UCI de la Clínica Internacional en el periodo de abril 2020 - abril 2021” y siendo imprescindible contar con la aprobación de docentes especializados para aplicar los instrumentos en mención, he considerado conveniente recurrir a Usted, ante su connotada experiencia en la segunda especialidad de Farmacia clínica y Atención Farmacéutica

El expediente de validación que le hago llegar contiene:

- Carta de presentación.
- Definiciones conceptuales de las variables y dimensiones.
- Matriz de operacionalización de las variables.
- Certificado de validez de contenido de los instrumentos.

Expresándole los sentimientos de respeto y consideración, me despido de Usted, no sin antes agradecer por la atención que dispense a la presente.

Atentamente,



---

Nombre y Firma  
Nancy Avelina Sotelo Saravia  
DNI:40061854

## MATRIZ DE OPERACIONALIZACIÓN DE LA VARIABLE

### Variable 1: EFICACIA

**Definición operacional:** Variable de escala nominal, la cual se medirá mediante el instrumento validado la cual consta de una dimensión de incidencia de recurrencia de trombosis y 2 indicadores trombosis venoso profundo y ninguno.

<b>Dimensiones</b>	<b>Indicadores</b>	<b>Escala de medición</b>	<b>Escala valorativa (niveles o rangos)</b>
<b>Incidencia de recurrencia trombosis</b>	Trombosis venoso profundo Ninguno	Nominal	Si presenta No presenta

### Variable 2: SEGURIDAD

**Definición operacional:** Variable de escala ordinal, la cual se medirá mediante el instrumento validado, en la cual se indicó una dimensión y como indicador tenemos la presencia de hemorragias. Presentaron como respuesta 3 escala valorativa como sangrado mayor, sangrado no relevante total y sangrado total.

<b>Dimensiones</b>	<b>Indicadores</b>	<b>Escala de medición</b>	<b>Escala valorativa (niveles o rangos)</b>
<b>Reacciones adversas</b>	Presencia de hemorragia	Ordinal	Sangrado no mayor clínicamente relevante Sangrado mayor Sangrado total

“Evaluación de la eficacia y seguridad de la enoxaparina usado como profilaxis en pacientes COVID-19 en el servicio de UCI de la Clínica Internacional en el periodo de abril 2020 - abril 2021”

N°	DIMENSIONES/ITEMS	Pertinencia <sup>1</sup>		Relevancia <sup>2</sup>		Claridad <sup>3</sup>		Sugerencia
VARIABLE 1: EFICACIA								
	Dimensiones 1: Incidencia recurrente de trombosis	SI	NO	SI	NO	SI	NO	
1	Trombosis venosa profunda	x		x		x		
2.	Ninguno	x		x		x		
VARIABLE 2: SEGURIDAD								
DIMENSIÓN 1: Reacciones adversas medicamentosas								
3	Sangrado no mayor clínicamente relevante	x		x		x		
4	Sangrado mayor	x		x		x		
5	Sangrado total	x		x		x		

Observaciones (precisar si hay suficiencia): **Existe suficiencia**

Opinión de aplicabilidad: Aplicable (X) Aplicable después de corregir ( ) No aplicable ( )

Apellidos y nombres del juez validador: **Muñoz Jáuregui Manuel Jesús**

DNI: **06771337**

Especialidad del validador: **Farmacia Clínica**

Firma:



Manuel Jesús Muñoz Jáuregui  
Químico Farmacéutico, Especialista en Farmacia Clínica

<sup>1</sup>**Pertinencia:** El ítem corresponde al concepto teórico formulado.

<sup>2</sup>**Relevancia:** El ítem es apropiado para representar al componente o dimensión específica del constructo.

<sup>3</sup>**Claridad:** Se entiende sin dificultad alguna el enunciado del ítem, es conciso, exacto y directo.

**Nota:** Suficiencia, se dice suficiencia cuando los ítems planteados son suficientes para medir la dimensión



## CARTA DE PRESENTACIÓN

**Mayra Karina Pacheco Neira**

Presente

Asunto: VALIDACIÓN DE INSTRUMENTOS A TRAVÉS DE JUICIO DE EXPERTO.

Es muy grato comunicarme con usted para expresarle mi saludo y así mismo, hacer de su conocimiento que siendo estudiante del programa de la segunda especialidad de Farmacia y Bioquímica requiero validar los instrumentos con los cuales recogeré la información necesaria para desarrollar mi investigación y con la cual optaré el grado de título de segunda especialidad en Farmacia Clínica y Atención Farmacéutica.

El título nombre de mi proyecto de investigación es: “Evaluación de la eficacia y seguridad de enoxaparina usado como profilaxis en pacientes COVID-19 en el servicio de UCI de la Clínica Internacional en el periodo de abril 2020 - abril 2021” y siendo imprescindible contar con la aprobación de docentes especializados para aplicar los instrumentos en mención, he considerado conveniente recurrir a Usted, ante su connotada experiencia en la segunda especialidad de Farmacia clínica y Atención Farmacéutica

El expediente de validación que le hago llegar contiene:

- Carta de presentación.
- Definiciones conceptuales de las variables y dimensiones.
- Matriz de operacionalización de las variables.
- Certificado de validez de contenido de los instrumentos.

Expresándole los sentimientos de respeto y consideración, me despido de Usted, no sin antes agradecer por la atención que dispense a la presente.

Atentamente,



---

Nombre y Firma  
Nancy Avelina Sotelo Saravia  
DNI: 40061854

## MATRIZ DE OPERACIONALIZACIÓN DE LA VARIABLE

### Variable 1: EFICACIA

**Definición operacional:** Variable de escala nominal, la cual se medirá mediante el instrumento validado la cual consta de una dimensión de incidencia de recurrencia de trombosis y 2 indicadores trombosis venoso profundo y ninguno.

<b>Dimensiones</b>	<b>Indicadores</b>	<b>Escala de medición</b>	<b>Escala valorativa (niveles o rangos)</b>
<b>Incidencia de recurrencia trombosis</b>	Trombosis venoso profundo Ninguno	Nominal	Si presenta No presenta

### Variable 2: SEGURIDAD

**Definición operacional:** Variable de escala ordinal, la cual se medirá mediante el instrumento validado, en la cual se indicó una dimensión y como indicador tenemos la presencia de hemorragias. Presentaron como respuesta 3 escala valorativa como sangrado mayor, sangrado no relevante total y sangrado total.

<b>Dimensiones</b>	<b>Indicadores</b>	<b>Escala de medición</b>	<b>Escala valorativa (niveles o rangos)</b>
<b>Reacciones adversas</b>	Presencia de hemorragia	Ordinal	Sangrado no mayor clínicamente relevante Sangrado mayor Sangrado total

“Evaluación de la eficacia y seguridad de la enoxaparina usado como profilaxis en pacientes COVID-19 en el servicio de UCI de la Clínica Internacional en el periodo de abril 2020 - abril 2021”

N°	DIMENSIONES/ITEMS	Pertinencia <sup>1</sup>		Relevancia <sup>2</sup>		Claridad <sup>3</sup>		Sugerencia
VARIABLE 1: EFICACIA								
	Dimensiones 1: Incidencia recurrente de trombosis	SI	NO	SI	NO	SI	NO	
1	Trombosis venosa profunda	x		x		x		
2.	Ninguno	x		x		x		
VARIABLE 2: SEGURIDAD								
DIMENSIÓN 1: Reacciones adversas medicamentosas								
3	Sangrado no mayor clínicamente relevante	x		x		x		
4	Sangrado mayor	x		x		x		
5	Sangrado total	x		x		x		

**Observaciones (precisar si hay suficiencia):** **Existe suficiencia**

**Opinión de aplicabilidad:** Aplicable (X) Aplicable después de corregir ( ) No aplicable ( )

**Apellidos y nombres del juez validador:** **Mayra Karina Pacheco Neira**

**DNI:** **42812039**

**Especialidad del validador:** **Soporte Nutricional Farmacológico**

**Firma:**

Mayra Karina Pacheco Neira

Químico Farmacéutico, Especialista en Soporte Nutricional Farmacológico

<sup>1</sup>**Pertinencia:** El ítem corresponde al concepto teórico formulado.

<sup>2</sup>**Relevancia:** El ítem es apropiado para representar al componente o dimensión específica del constructo.

<sup>3</sup>**Claridad:** Se entiende sin dificultad alguna el enunciado del ítem, es conciso, exacto y directo.

**Nota:** Suficiencia, se dice suficiencia cuando los ítems planteados son suficientes para medir la dimensión

## CARTA DE PRESENTACIÓN

**Alguiar Bernaola Luz Rocio**

Presente

Asunto: VALIDACIÓN DE INSTRUMENTOS A TRAVÉS DE JUICIO DE EXPERTO.

Es muy grato comunicarme con usted para expresarle mi saludo y así mismo, hacer de su conocimiento que siendo estudiante del programa de la segunda especialidad de Farmacia y Bioquímica requiero validar los instrumentos con los cuales recogeré la información necesaria para desarrollar mi investigación y con la cual optaré el grado de título de segunda especialidad en Farmacia Clínica y Atención Farmacéutica.

El título nombre de mi proyecto de investigación es: “Evaluación de la eficacia y seguridad de enoxaparina usado como profilaxis en pacientes COVID-19 en el servicio de UCI de la Clínica Internacional en el periodo de abril 2020 - abril 2021” y siendo imprescindible contar con la aprobación de docentes especializados para aplicar los instrumentos en mención, he considerado conveniente recurrir a Usted, ante su connotada experiencia en la segunda especialidad de Farmacia clínica y Atención Farmacéutica

El expediente de validación que le hago llegar contiene:

- Carta de presentación.
- Definiciones conceptuales de las variables y dimensiones.
- Matriz de operacionalización de las variables.
- Certificado de validez de contenido de los instrumentos.

Expresándole los sentimientos de respeto y consideración, me despido de Usted, no sin antes agradecer por la atención que dispense a la presente.

Atentamente,



---

Nombre y Firma  
Nancy Avelina Sotelo Saravia  
DNI: 40061854

## MATRIZ DE OPERACIONALIZACIÓN DE LA VARIABLE

### Variable 1: EFICACIA

**Definición operacional:** Variable de escala nominal, la cual se medirá mediante el instrumento validado la cual consta de una dimensión de incidencia de recurrencia de trombosis y 2 indicadores trombosis venoso profundo y ninguno.

<b>Dimensiones</b>	<b>Indicadores</b>	<b>Escala de medición</b>	<b>Escala valorativa (niveles o rangos)</b>
<b>Incidencia de recurrencia trombosis</b>	Trombosis venoso profundo Ninguno	Nominal	Si presenta No presenta

### Variable 2: SEGURIDAD

**Definición operacional:** Variable de escala ordinal, la cual se medirá mediante el instrumento validado, en la cual se indicó una dimensión y como indicador tenemos la presencia de hemorragias. Presentaron como respuesta 3 escala valorativa como sangrado mayor, sangrado no relevante total y sangrado total.

<b>Dimensiones</b>	<b>Indicadores</b>	<b>Escala de medición</b>	<b>Escala valorativa (niveles o rangos)</b>
<b>Reacciones adversas</b>	Presencia de hemorragia	Ordinal	Sangrado no mayor clínicamente relevante Sangrado mayor Sangrado total

“Evaluación de la eficacia y seguridad de la enoxaparina usado como profilaxis en pacientes COVID-19 en el servicio de UCI de la Clínica Internacional en el periodo de abril 2020 - abril 2021”

N°	DIMENSIONES/ITEMS	Pertinencia <sup>1</sup>		Relevancia <sup>2</sup>		Claridad <sup>3</sup>		Sugerencia
VARIABLE 1: EFICACIA								
	Dimensiones 1: Incidencia recurrente de trombosis	SI	NO	SI	NO	SI	NO	
1	Trombosis venosa profunda	x		x		x		
2.	Ninguno	x		x		x		
VARIABLE 2: SEGURIDAD								
	DIMENSIÓN 1: Reacciones adversas medicamentosas	SI	NO	SI	NO	SI	NO	
3	Sangrado no mayor clínicamente relevante	x		x		x		
4	Sangrado mayor	x		x		x		
5	Sangrado total	x		x		x		

Observaciones (precisar si hay suficiencia): **Existe suficiencia**

Opinión de aplicabilidad: Aplicable (X) Aplicable después de corregir ( ) No aplicable ( )

Apellidos y nombres del juez validador: **Alguiar Bernaola Luz Rocio**

DNI: **09578116**

Especialidad del validador: **Farmacia Clínica y Atención Farmacéutico.**

Firma:



-----  
Luz Rocio Alguiar Bernaola  
Químico Farmacéutico, Especialista en Farmacia Clínica

<sup>1</sup>**Pertinencia:** El ítem corresponde al concepto teórico formulado.

<sup>2</sup>**Relevancia:** El ítem es apropiado para representar al componente o dimensión específica del constructo.

<sup>3</sup>**Claridad:** Se entiende sin dificultad alguna el enunciado del ítem, es conciso, exacto y directo.

**Nota:** Suficiencia, se dice suficiencia cuando los ítems planteados son suficientes para medir la dimensión

## Reporte de similitud TURNITIN

### ● 18% de similitud general

Principales fuentes encontradas en las siguientes bases de datos:

- 17% Base de datos de Internet
- Base de datos de Crossref
- 6% Base de datos de trabajos entregados
- 4% Base de datos de publicaciones
- Base de datos de contenido publicado de Crossr

---

#### FUENTES PRINCIPALES

Las fuentes con el mayor número de coincidencias dentro de la entrega. Las fuentes superpuestas no se mostrarán.

1	<b>repositorio.uwiener.edu.pe</b> Internet	2%
2	<b>ri.ues.edu.sv</b> Internet	2%
3	<b>hdl.handle.net</b> Internet	2%
4	<b>dspace.ucacue.edu.ec</b> Internet	1%
5	<b>Submitted on 1687903116388</b> Submitted works	<1%
6	<b>pesquisa.bvsalud.org</b> Internet	<1%
7	<b>uwiener on 2023-02-21</b> Submitted works	<1%
8	<b>repositorio.unsaac.edu.pe</b> Internet	<1%