



UNIVERSIDAD  
CATÓLICA  
DE CUENCA

**UNIVERSIDAD CATÓLICA DE CUENCA**

*Comunidad Educativa al Servicio del Pueblo*

**UNIDAD ACADÉMICA DE SALUD Y BIENESTAR**

**CARRERA DE MEDICINA**

**“EVENTOS TROMBÓTICOS Y SU IMPACTO EN EL CURSO  
CLÍNICO DE PACIENTES CON COVID 19: REVISIÓN DE LA  
LITERATURA”**

**TRABAJO DE TITULACIÓN PREVIO A LA OBTENCIÓN DEL TÍTULO  
DE MÉDICO**

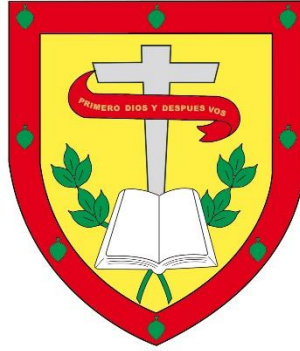
**AUTOR: DANIELA ESTEFANÍA ÁVILA FLORES**

**DIRECTOR: DR. GABRIEL ANIBAL HUGO MERINO**

**CUENCA - ECUADOR**

**2021**

**DIOS, PATRIA, CULTURA Y DESARROLLO**



**UNIVERSIDAD CATÓLICA DE CUENCA**

*Comunidad Educativa al Servicio del Pueblo*

**UNIDAD ACADÉMICA DE SALUD Y BIENESTAR**

**CARRERA DE MEDICINA**

**“EVENTOS TROMBÓTICOS Y SU IMPACTO EN EL CURSO  
CLÍNICO DE PACIENTES CON COVID 19: REVISIÓN DE LA  
LITERATURA”**

**TRABAJO DE TITULACIÓN PREVIO A LA OBTENCIÓN DEL TÍTULO  
DE MÉDICO**

**AUTOR: DANIELA ESTEFANÍA ÁVILA FLORES**

**DIRECTOR: DR. GABRIEL ANIBAL HUGO MERINO**

**CUENCA - ECUADOR**

**2021**

**DIOS, PATRIA, CULTURA Y DESARROLLO**

## DECLARATORIA DE AUTORÍA Y RESPONSABILIDAD

**Daniela Estefanía Ávila Flores** portador(a) de la cédula de ciudadanía N° **0105514988**. Declaro ser el autor de la obra: “**Eventos Trombóticos y su impacto en el curso clínico de pacientes con COVID 19: Revisión de la Literatura**”, sobre la cual me hago responsable sobre las opiniones, versiones e ideas expresadas. Declaro que la misma ha sido elaborada respetando los derechos de propiedad intelectual de terceros y eximo a la Universidad Católica de Cuenca sobre cualquier reclamación que pudiera existir al respecto. Declaro finalmente que mi obra ha sido realizada cumpliendo con todos los requisitos legales, éticos y bioéticos de investigación, que la misma no incumple con la normativa nacional e internacional en el área específica de investigación, sobre la que también me responsabilizo y eximo a la Universidad Católica de Cuenca de toda reclamación al respecto.

Cuenca, 29 de Noviembre, 2021

F:   
**Daniela Estefanía Ávila Flores**  
C.I. **0105514988**

## **DEDICATORIA**

Dedico esta tesis de manera especial con todo mi amor y cariño a mi madre, mi familia, quienes me apoyaron, me forjaron con mucho amor como la persona que soy; quienes me enseñaron la responsabilidad y el sacrificio que conlleva un gran trabajo y sobre todo me llenaron de motivación y nunca dejaron de confiar en mí.

## **AGRADECIMIENTO**

Al culminar este proyecto agradezco en primer lugar a Dios por brindarme la voluntad, la sabiduría para continuar en un constante crecimiento personal, por permitir cumplir uno más de mis sueños, gracias a mi madre, abuela, hermanos, familia por ser el más grande apoyo a lo largo de este camino, un agradecimiento especial a mi Director de Tesis, médico y gran ser humano Doctor Gabriel Anibal Hugo Merino, a quien admiro por dedicación, esfuerzo y perseverancia, quien me ha brindado sus conocimientos y su experiencia para llevar a cabo de la mejor manera este trabajo, y al Ingeniero Juan Patricio Siguenza Orellana, por la asesoría adecuada, constancia y afecto brindado, finalmente gracias en general a todos quienes formaron parte de este proceso.

*“Todos nuestros sueños se pueden hacer realidad, si tenemos el coraje de perseguirlos” -Walt Disney.*

# EVENTOS TROMBÓTICOS Y SU IMPACTO EN EL CURSO CLÍNICO DE PACIENTES CON COVID 19: REVISIÓN DE LA LITERATURA

## 1. RESUMEN ESTRUCTURADO

**Introducción:** La enfermedad causada por el virus Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS COV 2), comenzó en Wuhan-China a finales del 2019, extendiéndose rápidamente por el mundo; hasta alcanzar niveles pandémicos al 11 de marzo del 2020, cuando la Organización Mundial de Salud hizo oficial la declaratoria de *Pandemia por COVID 19*. La insuficiencia respiratoria continúa siendo la principal característica y causa de muerte en pacientes con esta patología, el estado de gravedad de moderado a crítico presenta complicaciones destacándose los eventos tromboembólicos; como propuesta del estado protrombótico subyacente que puede medirse con biomarcadores específicos. **Objetivo:** La presente investigación tiene como objetivo determinar los eventos trombóticos y su impacto en el curso clínico de pacientes con COVID 19. **Método:** Este estudio observacional, descriptivo utilizó una revisión bibliográfica de estudios científicos; con los siguientes criterios de inclusión; idioma inglés o español, con divulgación posterior al año 2019, referentes a eventos trombóticos. **Resultados:** Se determinó con el 93,10% de resultados concluyentes una relación positiva entre el desarrollo de eventos trombóticos y mayor índice de gravedad, siendo estos: la Embolia Pulmonar (EP), Tromboembolismo Venoso (TEV), Coagulación Intravascular Diseminada (CID) y las trombosis arteriales. Para reconocer el impacto clínico causado por éstos eventos en los pacientes, el principal biomarcador que establece relevancia clínica con el estado protrombótico es el Dímero D, sugiriendo su monitorización secuencial. **Conclusión:** Existe una asociación positiva entre los eventos trombóticos y el curso clínico agravado de la enfermedad por COVID 19.

## PALABRAS CLAVES

COVID19, Trombosis, coronavirus, coágulo, eventos trombóticos.

## 2. STRUCTURED ABSTRACT

**Introduction:** The disease caused by Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS COV 2), began in Wuhan-China at the end of 2019, spreading rapidly throughout the world; until reaching pandemic levels on March 11, 2020, when the World Health Organization made official the declaration of Pandemic by COVID 19. Respiratory failure continues to be the main characteristic and cause of death in patients with this pathology, the moderate to the critical state of severity presents complications, highlighting thromboembolic events; as a proposal of the underlying prothrombotic state that can be measured with specific biomarkers. **Objective:** The present research aims to determine thrombotic events and their impact on the clinical course of patients with COVID 19. **Method:** This observational, descriptive study used a literature review of scientific studies; with the following inclusion criteria; English or Spanish language, with dissemination after 2019, referring to thrombotic events. **Results:** A positive relationship between the development of thrombotic events and higher severity index was determined with 93.10% of conclusive results, being these: Pulmonary Embolism (PE), Venous Thromboembolism (VTE), Disseminated Intravascular Coagulation (DIC), and arterial thrombosis. To recognize the clinical impact caused by these events in patients, the main biomarker that establishes clinical relevance with the prothrombotic state is D-Dimer, suggesting its sequential monitoring. **Conclusion:** There is a positive association between thrombotic events and the aggravated clinical course of COVID 19 disease.

**Keywords:** COVID19, thrombosis, coronavirus, clot, thrombotic events

CONTENIDO:

<b>1. RESUMEN ESTRUCTURADO .....</b>	<b>6</b>
<b>2. STRUCTURED ABSTRACT.....</b>	<b>7</b>
<b>3. INTRODUCCIÓN .....</b>	<b>9</b>
<b>4. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....</b>	<b>10</b>
<b>5. JUSTIFICACIÓN.....</b>	<b>11</b>
<b>6. MARCO TEÓRICO.....</b>	<b>12</b>
<b>7. OBJETIVOS .....</b>	<b>20</b>
<b>7.1. OBJETIVO GENERAL.....</b>	<b>20</b>
<b>7.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....</b>	<b>20</b>
<b>8. MÉTODOS.....</b>	<b>21</b>
<b>8.1. DISEÑO DEL ESTUDIO.....</b>	<b>21</b>
<b>8.2. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA .....</b>	<b>21</b>
<b>8.3. FUENTES DE INFORMACIÓN.....</b>	<b>21</b>
<b>8.4. CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD.....</b>	<b>21</b>
<b>8.6. SELECCIÓN DE ESTUDIO .....</b>	<b>22</b>
<b>8.7. PROCESO DE RECOPIACIÓN Y EXTRACCIÓN DE DATOS.....</b>	<b>22</b>
<b>11. DISCUSIÓN.....</b>	<b>29</b>
<b>12. LIMITACIONES.....</b>	<b>32</b>
<b>13. CONCLUSIONES .....</b>	<b>34</b>
<b>14. RECOMENDACIONES.....</b>	<b>35</b>
<b>15. ASPECTOS ÉTICOS.....</b>	<b>35</b>
<b>18. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....</b>	<b>36</b>
<b>19. ANEXOS.....</b>	<b>42</b>

### 3. INTRODUCCIÓN

En la Ciudad de Wuhan, China, a mediados del mes de diciembre del año 2019 se presentaron una serie de casos sospechosos de infección viral causante de neumonía, con altos criterios de gravedad, llegando incluso a insuficiencia respiratoria y muerte. A esta infección viral se le atribuyó como agente causal a una nueva especie de coronavirus, diferente de las cepas antes conocidas responsables del Síndrome Respiratorio agudo severo y Síndrome respiratorio de Oriente Medio (SARS-MERS). El 11 de febrero del 2020 este virus fue identificado por la Organización Mundial de Salud como SARS-CoV-2 causante de la COVID 19 (1,2).

Esta Patología se extendió rápidamente por las fronteras del mundo, llegando a ser declarada por la Organización Mundial de la Salud (OMS) como Pandemia el 11 de marzo del 2020. A partir de lo cual se instauraron medidas a nivel global y en el contexto de nuestro país, igualmente en el mes de marzo se declaró estado de Emergencia sanitaria (3).

Inicialmente este síndrome se caracterizó por un cuadro respiratorio agudo, pero posteriormente se identificaron diversas manifestaciones clínicas de respuesta inflamatoria sistémica con alteraciones circulatorias y de la coagulación, denominada coagulopatía asociada a COVID 19; la cual desencadena un estado protombótico producido por injuria de las células endoteliales en los vasos sanguíneos (2).

Tras valoración de casos se estableció que el desarrollo de eventos trombóticos en el curso de COVID 19 tiene significancia negativa en la evolución de la misma, incluyendo principalmente la embolia pulmonar y la trombosis venosa profunda, aunque también existen algunos casos de trombosis arterial (4).

Se considera que la preexistencia de algunas patologías como cardiopatías, hipertensión arterial, diabetes mellitus y obesidad, favorecen la aparición de eventos trombóticos, por lo que el manejo integral de cada paciente y la determinación de sus antecedentes resulta indispensable (5).

En pacientes que desarrollaron alteraciones trombóticas se encontraron niveles plasmáticos elevados de Dímero D y productos de degradación de fibrinógeno durante las fases iniciales, mismos que pueden ser usados como marcadores predictivos de gravedad en la mencionada patología; para optimizar el tratamiento y seguimiento de quienes la padecen (6).

#### **4. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

La enfermedad por SARS-COV-2 (Síndrome respiratorio agudo grave coronavirus 2) provoca una elevada inflamación sistémica, caracterizada por un aumento de citocinas proinflamatorias como: el factor de necrosis tumoral alfa y las interleucinas 1 y 6, que desencadenan una serie de mecanismos subyacentes que producen estados protrombóticos como consecuencia de una desregulación de diversos factores (3).

La evolución de la forma grave de COVID 19 puede encontrarse determinada mediante marcadores específicos, que poniendo en consideración la respuesta inflamatoria que se manifiesta en esta patología es preciso considerar algunos factores como predictores de gravedad, entre los cuales destacan el Dímero D, alteraciones en el tiempo de la proteína protrombina, alteraciones en el tiempo parcial de la tromboplastina, recuento plaquetario, entre otros (4).

Determinando el valor predictivo de las alteraciones de coagulación se podría modificar el curso clínico de la enfermedad, ayudando al personal médico en la toma de decisiones sobre el mejor enfoque terapéutico a usar en estos pacientes, identificar el momento indicado para iniciar anticoagulación, el uso o no de terapias profilácticas; son una serie de preguntas que hasta la actualidad no se encuentran totalmente respondidas.

El enfoque principal de esta revisión bibliográfica se basará en establecer el impacto clínico que representa la formación de eventos trombóticos en pacientes con diagnóstico positivo de esta nueva enfermedad por SARS-CoV-2 (Síndrome respiratorio agudo grave coronavirus 2) (7).

Entonces en base a lo descrito con anterioridad se postula la siguiente propuesta científica, que guiará la presente investigación: ¿Cuáles son los eventos trombóticos y su impacto en el curso clínico de pacientes con COVID 19?

## 5. JUSTIFICACIÓN

En diversos estudios se evidencia una relación entre el estado inflamatorio de pacientes infectados por SARS-CoV-2 (Síndrome respiratorio agudo grave coronavirus 2) y el desarrollo de un estado de hipercoagulabilidad; manifestándose en series de necropsias, que indican la inducción de vasculopatías y trombosis de pequeños vasos principalmente en parénquima pulmonar; no obstante, se observa daño en la microvasculatura de otros órganos como piel y riñones en estadios más avanzados de la patología (8).

A través de estos estudios, denotamos la importancia de obtener información relevante sobre la utilización pronóstica o factor asociativo de gravedad, de los eventos tromboticos relacionados con COVID 19.

Al ser una enfermedad nueva, con discreta evidencia existente y considerando el carácter rápidamente cambiante de la información obtenida sobre el curso de la patología, se ha estimado que investigar sobre el tema tiene relevancia significativa; considerando realizar una revisión de la literatura, que nos permita ampliar conocimientos, y alcanzar evidencia científica sobre el problema planteado.

Al finalizar este proceso investigativo se alcanzará un beneficio global, tomando en consideración que a nivel nacional existen escasos datos referentes al tema en estudio; será mediante los resultados obtenidos de investigaciones internacionales, que se podrá dirigir las conclusiones al sector salud, donde se intentará sugerir parámetros objetivos para el apoyo en toma de decisiones terapéuticas, integrando criterios y experiencia hasta la actualidad utilizados en escenarios semejantes.

Con el fin de optimizar la atención del paciente y asignación de recursos en el contexto de la pandemia, es una necesidad urgente determinar marcadores que permitan estratificar el riesgo y monitorear activamente la gravedad de la patología.

## **6. MARCO TEÓRICO**

El SARS-CoV-2 (Síndrome respiratorio agudo grave coronavirus 2) es un coronavirus de ácido Ribonucleico (ARN) monocatenario que se transmite principalmente posterior a la inhalación y entrada de partículas víricas a las vías respiratorias, mismo que ingresa a las células del cuerpo humano a través de su unión con la enzima convertidora de angiotensina 2, la que presenta una gran distribución en células alveolares pulmonares, miocitos cardiacos, endotelio vascular, entre otras células (6,8).

La edad avanzada y comorbilidades preexistentes como diabetes mellitus, hipertensión arterial, y dislipidemias, exhiben un mayor riesgo de enfermedad grave; no obstante personas jóvenes y sin patologías presentan también riesgo de sufrir complicaciones (6).

Se considera que una de las complicaciones más preocupantes es la inusual aparición de coágulos sanguíneos en numerosos pacientes, con alteraciones trombóticas y trastornos vasculares, denominados como coagulopatías asociadas a COVID 19 (9,10).

Estos trastornos trombóticos resultan entonces del desequilibrio entre hemostasia y la fluidez de la sangre y favorecen el riesgo de desarrollar coágulos en el sistema circulatorio, con diferentes presentaciones clínicas (11).

### **6.1.Fisiopatología del estado protrombótico por SARS-CoV-2**

La coagulación sanguínea se produce por el cúmulo de material que genera el cuerpo humano (plaquetas, eritrocitos, y factores de coagulación). Teniendo como objetivo ocluir la hemorragia; una vez cicatrizado el coágulo al no ser necesario, es destruido, gracias a la acción del sistema fibrinolítico (2,11).

En el COVID 19 se explican dos mecanismos a través de los cuales se presenta la formación de trombos.

**1.-** Efecto directo del virus en las células endoteliales produciendo daño a través de la unión al receptor 2 de la enzima convertidora de angiotensina (ECA2R) localizada en endotelio venoso y arterial (12).

La ECA2 actúa como receptor de internalización del virus a través de su proteína S, junto con la seriana-proteasa-transmembrana de tipo II (TMPRSS2); la correspondencia de estas dos proteínas puede explicar el tropismo del ataque por coronavirus.

La función fisiológica principal de ECA2 es la conversión de Angiotensina II en Angiotensina 1-7, la cual induce la generación de prostaciclina y liberación de células endoteliales lo que proporciona un efecto antiplaquetario y antitrombótico (13).

El sistema renina-angiotensina-aldosterona está compuesto por el eje ECA / Angiotensina II, y el eje ECA2 / Angiotensina 1-7. La activación anormal del eje ECA / Ang II promueve la aparición de efectos perjudiciales como el estrés oxidativo, agregación plaquetaria y trombosis.

**2.- Exagerada respuesta del sistema inmunitario ante la presencia del SARS-CoV-2 (Síndrome respiratorio agudo grave coronavirus 2), que desencadena un proceso de inmunotrombosis con desequilibrio entre coagulación e inflamación, generando un cúmulo de fibrina en los alveolos y capilares vasculares (2).**

El proceso de inmunotrombosis explica que ante la presencia del virus se produce una respuesta inflamatoria importante con la participación del síndrome de activación macrofágica, entonces: la Interleucina 6 (IL-6) desempeña un papel fundamental en la inflamación aguda, misma que induce un amplio espectro de proteínas incluidos el fibrinógeno y la trombopoyetina, desencadenando la

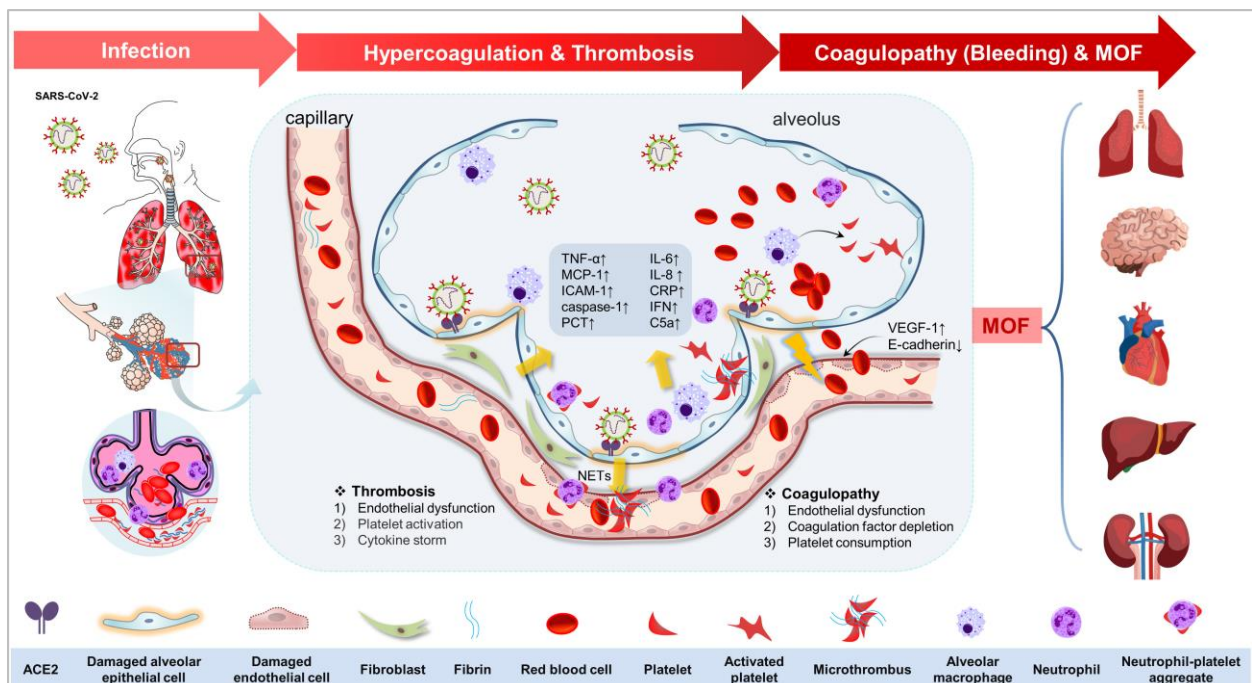


Figura 1: Evoluciones fisiopatológicas subsecuentes a la infección por SARS-CoV-2

Fuente: Hangkuan Liu et al. (41)

transducción de señalización descendente, la activación de la vía del complemento y la mediación de la señalización del factor de crecimiento endotelial vascular (9).

Finalmente, esta interleuquina promueve el desequilibrio de la cadherina endotelial vascular conduciendo a un aumento de la permeabilidad vascular (14). Se puede observar en la figura 1.

Además, aumenta el nivel del factor tisular favoreciendo a la conversión de protrombina en trombina para la posterior formación de coágulos de fibrina. Se demostró que las interleuquina 1 e interleuquina 6 (IL 1 – IL 6) promueven la síntesis de fibrinógeno en el pulmón y predispone a los tejidos pulmonares para coagulación (15).

Por consiguiente, en pacientes COVID 19, el estado de inflamación descontrolado más la elevación de IL 6 pueden explicar las complicaciones de hipercoagulación.

## **6.2.COVID 19 y parámetros hemostáticos**

Las principales anomalías hemostáticas desarrolladas en pacientes infectados con este virus son: el aumento plasmático de Dímero D, trombocitopenia leve, que se asocian con necesidad de ventilación mecánica, ingreso a Unidad de Cuidados intensivos (UCI) o muerte (6).

Otros datos analíticos relacionados con la gravedad de la enfermedad son: la prolongación del tiempo de protrombina (TP), y el índice normalizado internacional (INR), niveles bajos de linfocitos que combinadas indican formas de coagulopatía (16).

El Dímero D es el componente final de la degradación de un trombo rico en fibrina, que se utiliza como biomarcador, su valor normal  $\leq 0,5 \mu\text{g/ml}$ , el cual indica riesgo bajo de formación de coagulopatía, mientras que valores superiores a  $1 \mu\text{g/ml}$  predicen posibles eventos trombóticos asociados a infección por SARS-CoV-2 (Síndrome respiratorio agudo grave coronavirus 2) (16,17).

El tiempo de protrombina (TP) es un factor que también presentó cierta alteración por ejemplo en el estudio de Tang et al, se presentó una prolongación moderada del mismo en los pacientes no supervivientes con valores en un rango de 14,4 – 16,3 segundos, en comparación con pacientes sobrevivientes que presentaron rango normal de 11,5-14,5 segundos, misma relación se presenta en pacientes con ingreso a unidad de cuidados intensivos versus cohortes fuera de UCI (18,19).

Evidencias científicas han demostrado también una elevación aguda de citocinas como Interleucinas-1B, interleuquina-6, Factor de necrosis tumoral alfa (TNF a), factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos, (llamado tormenta de citocinas) se asocia al aumento de letalidad en pacientes con infección por COVID 19 (20).

Gao. Y. et al, en línea con esta teoría encontró, que la proporción de IL 6 por encima de lo normal (36,10 pg/ml) en el grupo con enfermedad grave, fue significativamente mejor que en el grupo con enfermedad leve (10,60 pg/ml) (21).

Finalmente, la trombocitopenia se presenta por lo general en pacientes enfermos críticos que sugiere un mal funcionamiento orgánico o descompensación fisiológica, así como el desarrollo de coagulopatía extravascular. En el caso de la infección por coronavirus es probable que su causa sea multifactorial, pero se ha demostrado en formas graves de la misma se presenta una significativa caída en el recuento de plaquetas (22).

**6.3. Desarrollo de eventos tromboticos durante la infección.** - Los eventos tromboticos vasculares por COVID 19 reportados en la actualidad se revisan a continuación:

**5.3.1 Embolia pulmonar y tromboembolia venosa.** - Los eventos venosos se presentan con mayor frecuencia en comparación con los arteriales, de ellos el embolismo pulmonar se encuentra en la cabecera (22).

El embolismo pulmonar es una oclusión parcial o completa de la arteria pulmonar o sus ramas, que genera consecuencias hemodinámicas determinadas por el tamaño y localización del embolo (23). Se ha postulado que la alta morbilidad observada en pacientes COVID 19 puede deberse a una embolia pulmonar (EP) y trombosis pulmonar in situ (24).

Al hablar sobre un tromboembolismo venoso, el grado de sospecha puede ser alto en consecuencia de la presencia de signos típicos de la patología como: hipoxemia desproporcionada respecto a la patología respiratoria o disfunción ventricular derecha aguda sin explicación, taquicardia, taquipnea o síncope (6,25). El COVID 19 complicado por Embolia Pulmonar (EP) puede marcar una inflexión en el pronóstico del paciente por la hipoxemia adicional y el colapso hemodinámico que conducen a la necesidad de ventilación mecánica (26).

El principal método de análisis para estos pacientes es la Angiotomografía computarizada, un estudio italiano tomó en cuenta ciertas consideraciones para el uso eficaz de esta exploración por imagen: paciente en decúbito supino, en apnea o con respiración suave, y cobertura desde el opérculo hasta el diafragma (27).

Según la ubicación se clasifico en:

- a) Proximal. - Si el trombo se localiza en el tronco pulmonar o arterias pulmonares principales.
- b) Media. - Si está localizado en las arterias lobares o segmentarias proximales. Se puede observar un ejemplo en anexo 1.
- c) Distal. - El material se encuentra en una localidad segmentaria distal o subsegmentarias (27,28).

Este estudio de imagen puede valorar también sobrecarga cardíaca derecha con signos como dilatación de las cavidades cardíacas, rectificación del septo interventricular, reflujo de contraste de la vena cava inferior, acompañado de la presencia de derrame pleural o pericárdico (29,30).

Se pueden encontrar biomarcadores asociados a la gravedad de esta patología como la elevación de Dímero D, además debido a la sobrecarga del ventrículo derecho por estiramiento el miocardio se elevan los valores de péptido natriurético de tipo B que se usa para valoración hemodinámica de la embolia pulmonar aguda. Por otra parte concentraciones de troponina T de alta sensibilidad < 14 pg/dl indican un valor predictivo negativo, (25).

Las pautas actuales recomiendan anticoagulación a dosis profilácticas para todos los pacientes hospitalizados con COVID 19 (25). La Organización mundial de la salud (OMS) indica para el manejo clínico de la infección respiratoria aguda grave así como para prevención de complicaciones, el uso de dosis profilácticas de anticoagulantes como: heparina de bajo peso molecular 5000 unidades por vía subcutánea dos veces al día en adolescentes y adultos sin contraindicaciones (31).

Para las personas con contraindicaciones para el uso de anticoagulantes, se recomienda profilaxis mecánica y/o dispositivos de compresión neumática intermitente (31).

**5.3.2 La trombosis arterial.** - Es infrecuente en otras coagulopatías asociadas a infecciones, pero en el contexto de COVID 19 pueden ocurrir con más frecuencia. Lodigiani et al. informó una tasa de accidente cerebrovascular isquémico, y síndrome coronario agudo asociado a esta infección viral de 2,5% y 1,5% respectivamente (32).

Entre las enfermedades por trombosis arterial tenemos:

- Ictus isquémico. – Merkler. et al. determinó que los pacientes COVID 19 que experimentaron un accidente cerebro vascular isquémico tenían una posibilidad mayor de morir que los pacientes COVID 19 que no desarrollaron esta patología. Indicando también que los niveles de Dímero D eran casi 3 veces más altos en pacientes que recibieron un diagnóstico de accidente cerebro vascular isquémico (ACV) (33).
- Trombosis arterial aguda. – Rey et al. concluyen que los pacientes con enfermedad por SARS-CoV-2 (Síndrome respiratorio agudo grave coronavirus 2) tiene un riesgo significativo de desarrollar trombosis arterial aguda. Presentando también un aumento de mortalidad y mayor frecuencia de trombosis simultánea en diferentes arterias en pacientes con diagnóstico positivo de COVID 19 en comparación con los pacientes sin esta patología (34).

Un estudio observacional español evidenció que los procedimientos quirúrgicos vasculares causados por isquemia periférica sintomática representaron el 4,7 % del total de procedimientos realizados en pacientes con diagnóstico positivo de COVID 19. Adicionalmente se señala que mortalidad postoperatoria en pacientes sometidos a cirugía vascular es mayor que en el postoperatorio común durante este período pandémico con un valor de: 18% en contraste con 1,5 % respectivamente (35).

De hecho, a pesar del uso de anticoagulación completa postoperatoria; la mayoría de pacientes exhibieron una nueva aparición de trombos y posteriormente la muerte. Por consiguiente, la intervención quirúrgica parece acentuar la vulnerabilidad de estos pacientes (35).

Finalmente, Gonzales et al. establece que “Un evento trombótico arterial representa un elevado riesgo de evolución catastrófica” (36).

### **5.3.3 Coagulación vascular diseminada (CID) asociada a la COVID 19**

Esta patología parece presentar un patrón de hipercoagulabilidad diferente al de coagulopatía por consumo; pacientes con estadio grave pueden desarrollar coagulopatías que cumplan con los criterios de coagulación intravascular diseminada (CID) según las guías de la Sociedad Internacional de Trombosis y Hemostasia (ISTH), sin embargo, esta presenta un diagnóstico clínico y de laboratorio complejo (37).

A diferencia de las microangiopatías en la coagulopatía asociada a COVID 19, la hemorragia puede dominar el fenotipo clínico. Además de la activación de las proteínas de coagulación, factor tisular la CID se asocia con la activación del sistema fibrinolítico, reducción de proteasas de membranas endoteliales y la trombocitopenia (22).

Sus características de laboratorio varían según la etapa en la que se encuentre. Inicialmente existe una activación compensada del sistema hemostático; sin embargo, con la progresión se observan cambios como: trombocitopenia, aumento de TP- PTT, productos de degradación de la fibrina elevados, los niveles de factor VIII y factor Von Willebrand presentan una mayor elevación en pacientes COVID 19 que los históricamente presentados en CID asociado a otras patologías, y esto puede deberse a la activación de células endoteliales (22,28).

### **6.4. Estadios de gravedad en enfermedad por SARS-CoV-2 (Síndrome respiratorio agudo grave coronavirus 2).**

La evolución natural de la enfermedad ha mostrado una duración de cuatro semanas aproximadamente, a partir del periodo de incubación, pudiendo desarrollarse en cuatro estadios conocidos:

1. Leve: Pacientes asintomáticos o con síntomas clínicos poco relevantes (tos, cefalea, anosmia, disgeusia, mialgia).
2. Moderado: Se presenta con fiebre, síntomas respiratorios, neumonía en imágenes.
3. Grave: Presentan cualquiera de las siguientes condiciones (dificultad respiratoria con frecuencia mayor a 30 por minuto, saturación de oxígeno menor a 93% en reposo y relación PaO<sub>2</sub>/ FiO<sub>2</sub> menor a 300 mmHg).
4. Crítico: Una de las siguientes condiciones: necesidad de ventilación mecánica, shock, fallo de otro órgano que requiera ingreso a UCI (9,10).

## 6.5. Tromboprofilaxis en COVID 19.

Basándonos en la última actualización de la Organización mundial de la salud (OMS) sobre el manejo de la COVID 19 grave, se establece como tromboprofilaxis recomendación condicional:

“En paciente hospitalizados de COVID 19 que no cuenten con una indicación definida para administrar anticoagulantes a dosis más altas, se recomienda usar anticoagulantes con ajuste a la dosificación habitual de tromboprofilaxis en lugar de dosis terapéuticas o intermedias” (38).

El objetivo de valorar de forma individualizada el riesgo trombótico de cada paciente, es establecer la necesidad de una profilaxis antitrombótica con el método adecuado, a la dosis correcta (39).

En pacientes con inmovilización completa debe considerarse también el uso de compresión neumática intermitente además de la farmacológica (40).

<i>Tabla 1. Dosis profiláctica de las diferentes heparinas según su ficha técnica.</i>					
<i>Fuente: Sociedad Española de Trombosis y Hemostasia (39).</i>					
<b>Tipo</b>	<b>Bemiparina</b>	<b>Dalteparina</b>	<b>Enoxaparina</b>	<b>Nadroparina</b>	<b>Tinzaparina</b>
Dosis profilácticas	FG > 30 ml/min: 3.500 UI/día FG < 30 ml/min: seguimiento clínico y disminuir hasta 2.500 UI/día si procede	FG > 30 ml/min: 5.000 UI/día FG < 30 ml/min: no recomendada	FG > 30 ml/min: 40 mg/día FG 15-30 ml/min: 20 mg/24 h FG < 15 ml/min: no recomendada	FG > 50 ml/min: 51-70 kg: 0,4 ml/día (3.800 UI) 70 kg: 0,6 ml/día (5.700 UI)	FG > 30 ml/min: 4.500 UI/día
			FG > 30 ml/min: < 80 kg: 40 mg/día 80-100 kg: 60 mg/día > 100 kg: 40 mg/12 h	FG 30-50 ml/min: reducir dosis 25-33%	FG < 30 ml/min: no recomendada. Monitorizar anti-X
			FG < 30 ml/min: < 80 kg: 20 mg/día > 80 kg: 40 mg/día	FG < 30 ml/min: no recomendada	FG > 30 ml/min: < 60 kg: 3.500 UI/día > 60 kg: 4.500 UI/día

## **7. OBJETIVOS**

### **7.1.OBJETIVO GENERAL**

Determinar los eventos trombóticos y su impacto en el curso clínico de pacientes con COVID 19.

### **7.2.OBJETIVOS ESPECÍFICOS**

- Describir la definición, fisiopatología, clínica y diagnóstico de los eventos trombóticos relacionados con COVID 19.
- Establecer la relación entre los eventos trombóticos y el estadio de gravedad en pacientes con infección por coronavirus.
- Proporcionar una directriz de monitoreo de los marcadores presentes en un estado protrombótico asociado a infección por SARS COV 2.

## **8. MÉTODOS**

### **8.1.DISEÑO DEL ESTUDIO**

La presente revisión bibliográfica de estudios científicos, relacionados con los eventos trombóticos y su impacto en el curso clínico de pacientes con COVID 19.

### **8.2.ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA**

Se efectuó una búsqueda de guías y literatura científica relacionada con el tema en idioma español e inglés, tanto en el Ecuador como en contexto internacional; encontrándose principalmente artículos de países como, España, China, Estados Unidos e Italia y a nivel latinoamericano México y Colombia. Apoyándose en las siguientes palabras claves: COVID 19, trombosis, coronavirus, coágulo, evento trombóticos.

Se analizaron las citas bibliográficas de los artículos incluidos con el afán de no perder información sustancial, y finalmente se combinarán operadores booleanos “AND”, “OR”, “NOT” de acuerdo a las reglas de las bases de datos para completar la búsqueda.

### **8.3.FUENTES DE INFORMACIÓN**

Se utilizó como fuentes de búsqueda bases de datos de bibliotecas como Biblioteca Nacional de Medicina en EE. UU (PUBMED), Literatura en Ciencias de la salud en América latina y el Caribe (Lilacs), La Red de Revistas Científicas de América Latina, el Caribe, España y Portugal (Redalyc), Elsevier, Scopus Sciencedirect. Además, en plataformas de búsqueda como CrossRef y ReseachGate.

### **8.4.CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD**

Para el marco teórico se incluyó literatura gris es decir guías de práctica clínica, publicaciones, informes científicos, para el análisis comparativo y obtención de resultados se tomó en consideración artículos científicos, presentación de casos, revisiones sistemáticas, meta-análisis, con referencia significativa al tema, con fecha de divulgación posterior al año 2019.

Se verificó previamente que los estudios se encuentren publicados en revistas académicas con calificación de cuartil 1-2, medidas a través del portal Revista Cimago y Rango por País (SRJ).

## **8.5.CRITERIOS DE EXCLUSIÓN**

Se tomó como criterios de exclusión estudios, artículos científicos, revisiones bibliográficas referentes a COVID 19 que tengan aplicación en otras complicaciones que no sean alteraciones trombóticas.

Estudios que analacen pacientes pediátricos o que no sean realizados en humanos.

Bibliografía que no se encuentre en el idioma Inglés o español y que pertenezcan a revistas académicas ubicada en cuartil 3-4 de la Revista Cimago y Rango por País (SRJ).

## **8.6.SELECCIÓN DE ESTUDIO**

Se consideró información representativa que permita alcanzar los objetivos de la revisión bibliográfica.

## **8.7.PROCESO DE RECOPIACIÓN Y EXTRACCIÓN DE DATOS**

Una vez realizada la búsqueda inicial y obtenida la información necesaria para la revisión, se procedió a organizarla de acuerdo a relevancia y pertinencia de la misma con relación al tema de estudio, para esto se creó una base de almacenamiento de datos con la ayuda del programa Zotero, para la clasificación de documentos en categorías (tipo de documento, tema, año de publicación, idea central, resultados). Posteriormente se efectuó un análisis crítico de la información considerando el texto completo de cada documento para ordenarlos de acuerdo a su importancia.

Obteniendo un registro adicional de las conclusiones y recomendaciones de cada investigación incluida en este trabajo, se procedió a compararlos en una tabla dinámica de Microsoft Excel de acuerdo a los objetivos planteados previamente, y así se obtuvo un resultado concluyente que evalúa la aparición de eventos trombóticos y su impacto en el curso clínico de pacientes con COVID 19.

## **9. DESARROLLO**

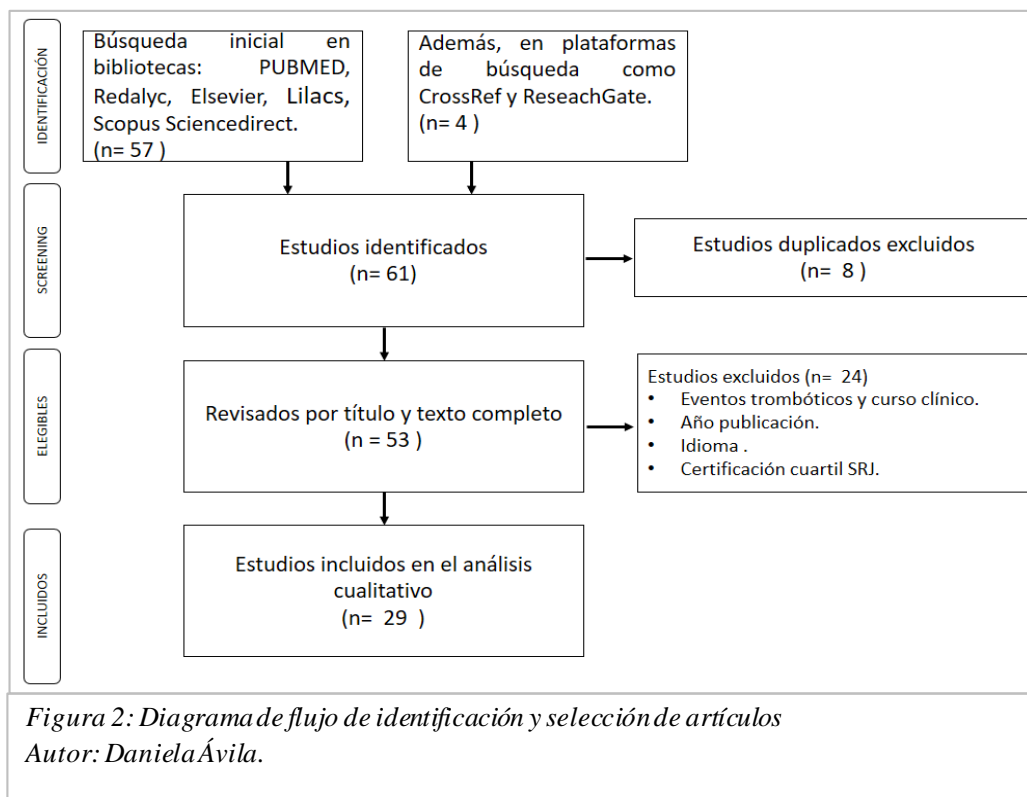
Tras un análisis crítico de la información y revisión de las conclusiones y recomendaciones de cada investigación, se realizó una comparación de acuerdo a los objetivos planteados, utilizando como medidor de las variables cualitativas (resultados) el porcentaje de frecuencia relativa.

La información obtenida se estructuró en tres subpartados: relación entre la aparición de eventos trombóticos y mayor índice de gravedad de la enfermedad, biomarcadores que pueden usarse como predictores, y directriz para monitorear los mismos.

## 10. RESULTADOS

### 10.1 BUSQUEDA Y SELECCIÓN DE ESTUDIOS

Se identificaron inicialmente 61 estudios en las bases de datos antes descritas con referencia a eventos trombóticos asociados a la COVID 19, después de clasificarlos de acuerdo al lugar de obtención se determinó un número de 8 artículos duplicados mismos que fueron eliminados, se procedió a la revisión del título y lectura del texto completo para constatar el cumplimiento de los criterios de selección preestablecidos; excluyendo 24 artículos. (figura 2). Y los estudios que no formaron parte de esta revisión se pueden encontrar en el (anexo 2).

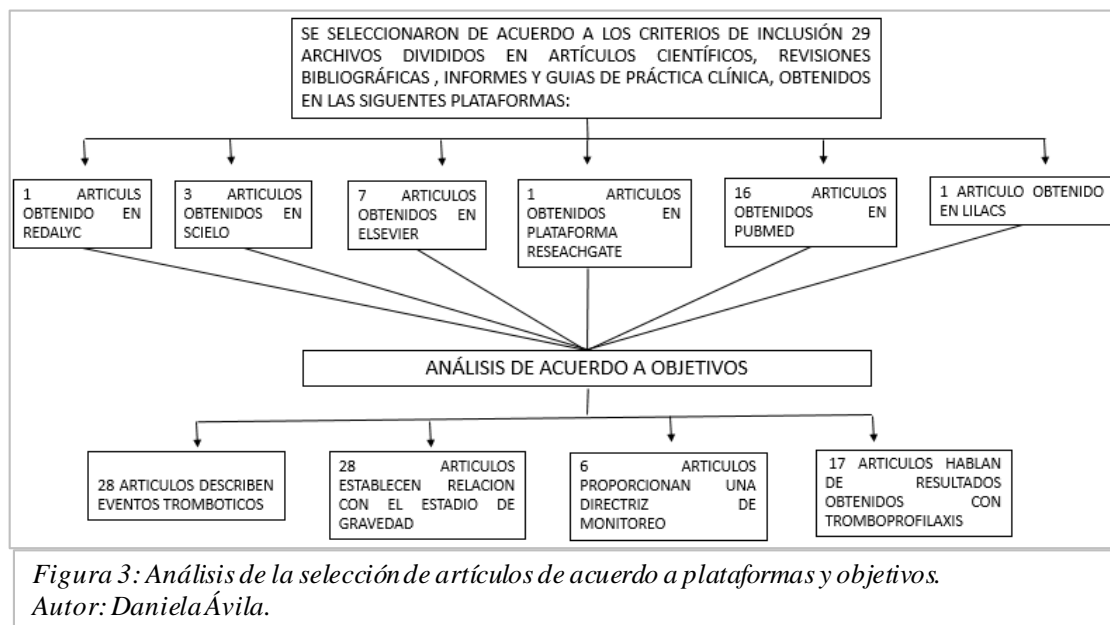


Las características principales de los artículos que se incluyeron se describen en un cuadro organizativo expuesto como (anexo 3). Lo que resultó en una muestra final de 29 artículos científicos, revisiones bibliográficas, estudios de casos y guías de práctica clínica, detalladas en un diagrama de flujo que se pueden observar en la (figura 3).

## 10.1. ANALISIS DE LOS RESULTADOS

De aquí en adelante solo se presentarán y analizarán las características de los artículos que cumplieron con todos los criterios de calidad, de la muestra final de 29 artículos indican relación con los objetivos de este estudio, 27 estudios describen los eventos trombóticos presentes en el curso de COVID 19 y establecen relación clínica con la misma, 24 de ellos encuentran relación entre el mayor índice de gravedad y la presencia de alteraciones en marcadores de laboratorio, finalmente solo 6 artículos proporcionan una directriz de monitoreo de estos biomarcadores.

La mayoría de los estudios se realizaron en Asia, particularmente en China país de origen de la enfermedad, mismo que cuenta con 8 artículos incluidos que representan para la muestra de la revisión el 27,5% del total, en la misma región se suma una investigación en Japón. Otras regiones del mundo en las que se realizaron fueron Norteamérica con Estados Unidos (17,2%), Sur y Centroamérica con países como Colombia, Chile y México. En el continente europeo se identificaron 5 publicaciones en diferentes naciones entre las que destacan España, Países Bajos, Italia, Francia.



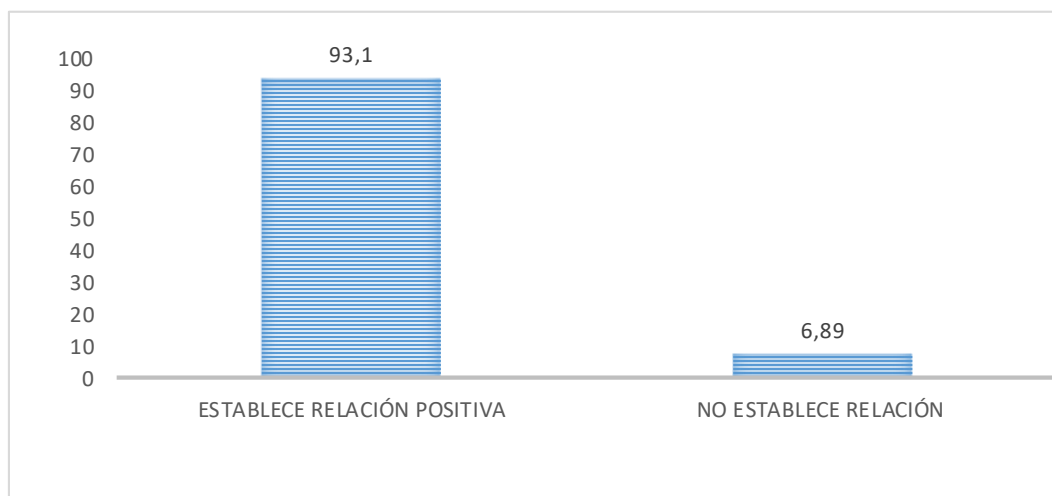
Todas las investigaciones de campo y revisiones de literatura se realizaron con análisis en humanos, generalmente pacientes no pediátricos que se encontraban hospitalizados en salas de medicina interna o la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI), tras cursar la enfermedad por SARS-CoV-2 (Síndrome respiratorio agudo grave coronavirus 2) en hospitales destinados para el manejo

de la misma; y que desarrollaron eventos trombóticos, o en los cuales se analizaron biomarcadores de hemostasia.

Al hablar sobre el tipo de estudio, se pudo concluir que se incluyeron 17 investigaciones documentales que representan el 58,62% del total de artículos analizados y 12 estudios de campo con diferentes métodos de investigación que corresponderían al 40,38 % faltante.

Para facilitar la exposición de los resultados se realizó una subdivisión en tres variables descritas anteriormente, dentro del análisis se encontraron ciertas contradicciones entre algunos estudios, pero se tomó como resultado positivo al factor encontrado mayoritariamente, utilizando la frecuencia absoluta.

**Eventos trombóticos y su relación con el índice de gravedad.** - La replicación y diseminación del SARS-CoV-2 (Síndrome respiratorio agudo grave coronavirus 2) en la circulación sistémica conduce a manifestaciones extrapulmonares por el estado inflamatorio y de hipercoagulabilidad presente, que desempeña un rol fundamental en la progresión de la patología con complicaciones trombóticas (41). Del total de estudios incluidos para esta revisión 27 de ellos que corresponden en porcentaje al 93,10 %, indican asociación entre el desarrollo de eventos trombóticos y el mayor índice de gravedad de los pacientes. Se puede visualizar a continuación. (figura 4).

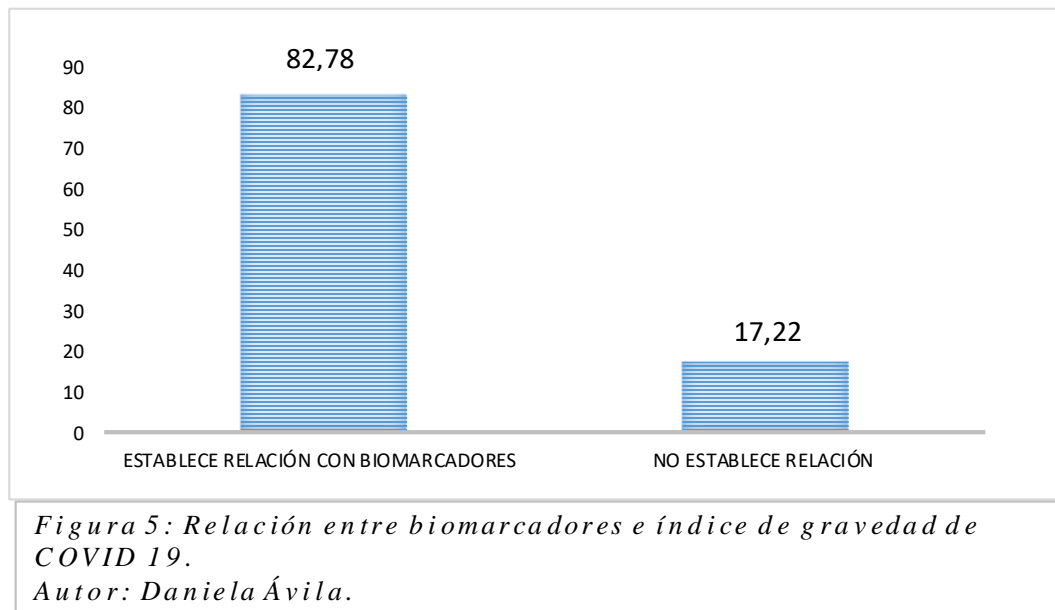


*Figura 4: Relación entre eventos trombóticos e índice de gravedad de COVID 19.  
Autor: Daniela Ávila.*

Entre los eventos trombóticos destacados se encontró Embolia Pulmonar, Trombosis Venosa Profunda, Coagulación Vascular Diseminada, y en menor frecuencia Trombosis Arteriales como Ictus Isquémicos y Trombosis Miocárdicas, descritas solamente en 2 artículos.

### **Biomarcadores encontrados que pueden usarse como predictores del estado protrombótico.-**

La evidencia encontrada se deriva de recomendaciones de sociedades científicas y estudios de serie de casos, el patrón de la coagulopatía asociada a COVID 19 es generalmente procoagulante, con aumento de diferentes marcadores, se identificaron 24 artículos (82,75%) que establecen asociación entre alteraciones de laboratorio y gravedad en el estadio clínico de la enfermedad, y solamente 5 (17,22%) estudios exponen no encontrar una asociación. (Figura 5).



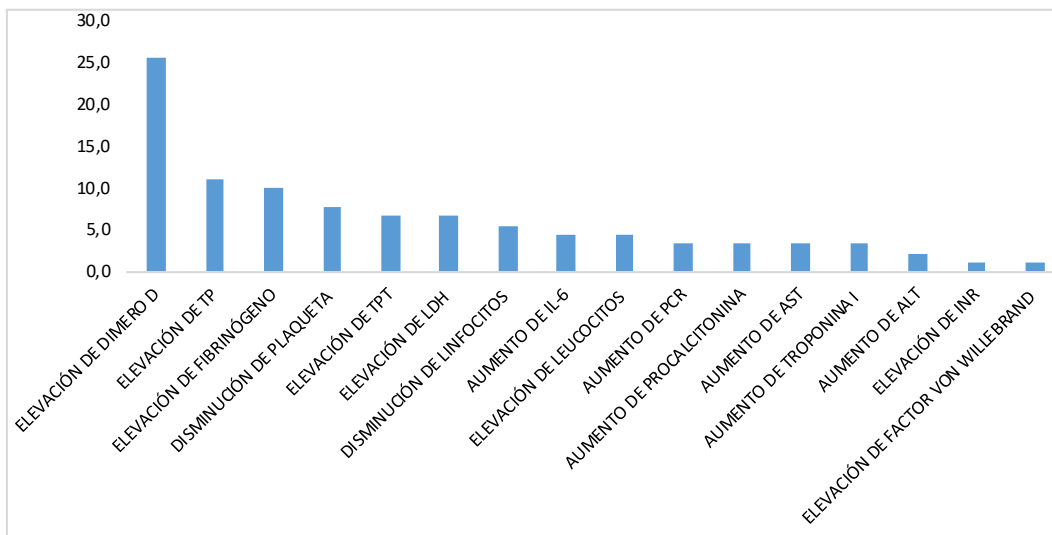
Entonces se encontró en orden de frecuencia absoluta en primer lugar la elevación de Dímero D, tiempo de protrombina y fibrinógeno, seguido de una disminución del recuento plaquetario, aumento del tiempo parcial de tromboplastina, disminución del recuento de linfocitos, entre otros los mismos que se encuentran determinados en una tabla de frecuencias en el (anexo 4) y se puede analizar el gráfico de frecuencia relativa porcentual en la (figura 6).

Prioritariamente se encontró al Dímero D como factor predictor de gravedad, con relación positiva determinada en 23 estudios que corresponden al 79,31% del total. El valor medio de este biomarcador es 500 ng/mL, pero se considera que su elevación marcada (4 o más veces superiores

al normal) muestra asociación con la progresión de la enfermedad, desarrollo de Síndrome de Dificultad Respiratoria Aguda (SDRA) y muerte (4,8).

**Directriz de monitoreo de los biomarcadores.** - En 24 artículos se determinó el uso de diferentes biomarcadores como predictores de gravedad según el enfoque de cada investigación, de este total solamente 6 estudios proporcionan una directriz para monitorización de los mismos, considerando que poseen implicaciones potenciales para el pronóstico del curso clínico de la enfermedad. (Figura 7).

En pacientes con sospecha de COVID 19 y con factores de riesgo para mal pronóstico de la enfermedad es recomendable solicitar al ingreso hospitalario en su primera evaluación de Dímero D (4).



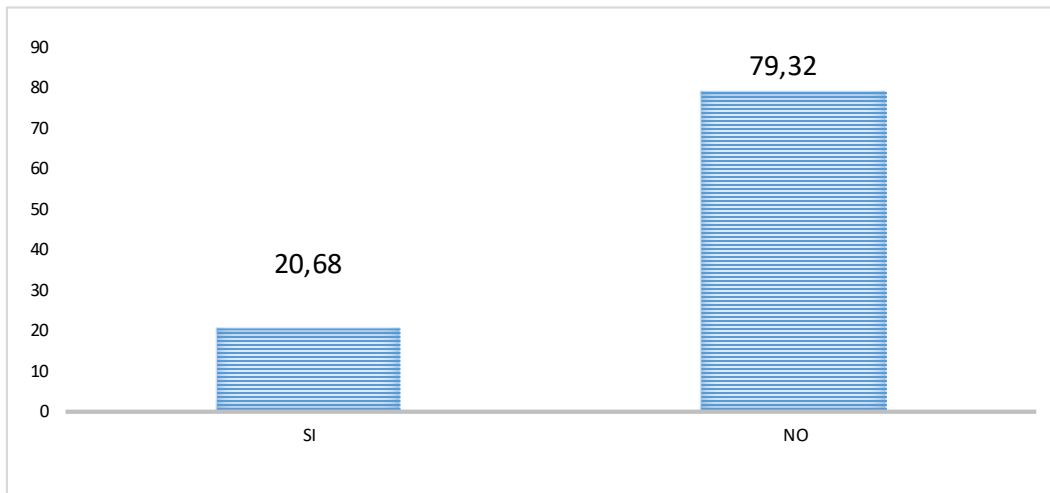
*Figura 6: Valor de frecuencia relativa encontrado en base a un total de 28 artículos.*

*Autor: Daniela Ávila.*

Abreviaturas: TP (Tiempo de Protrombina) TPT (tiempo de tromboplastina parcial) LDH(lactato deshidrogenasa) IL6 (interleucina) PCR(reacción en cadena de polimerasa) AST(aspartato aminotransferasa)ALT(alaninaaminotransferasa)INR(International Normalized ratio).

Si su valor es superior a 1000 ng/mL se sugiere realizar un seguimiento cada 24 a 48 horas, así como al tiempo de protrombina, fibrinógeno y hemograma. Para pacientes con valor inferior a el indicado se recomienda el seguimiento cada 72 horas y según curso clínico (8).

Para los pacientes en unidad de cuidados intensivos se considera realizar la monitorización de estos marcadores cada 24 o menos dependiendo de la evolución clínica, y acompañado de la Escala de Valoración Falla aguda de sistema de Organos (SOFA) (8,42).



*Figura 7: Proporción directriz de monitoreo de biomarcadores relacionados con índice de gravedad de COVID 19.*

*Autor: Daniela Ávila*

## 11. DISCUSIÓN

La disfunción endotelial inducida por el virus SARS-CoV-2 (Síndrome respiratorio agudo grave coronavirus 2) produce un exceso de generación de trombina y disminución de la fibrinólisis ubicando en un estado de hipercoagulabilidad en el paciente (43). En esta revisión bibliográfica se pudo determinar que existe una relación positiva entre el desarrollo de eventos tromboticos y el progreso de la gravedad en pacientes infectados por COVID 19, apoyando este resultado se encuentran algunos estudios de campo como el de Klok et al. realizado en 184 pacientes concluye “la incidencia combinada de 31 % de complicaciones tromboticas en pacientes UCI con infección por COVID 19 es notablemente alta”, siendo los eventos tromboticos venosos los más frecuentes (27%) y la mayoría fueron Embolia Pulmonar (21,44).

Al referirnos a esta patología que es la predominante Bompard et al, realizó un estudio retrospectivo que analiza la incidencia general acumulada de Embolia Pulmonar en pacientes con neumonía por COVID 19 ingresados en dos hospitales de Paris, en un total de 137 pacientes diagnosticados mediante Tomografía Computarizada (TC) encontraron una incidencia general de 24% de complicaciones por embolia pulmonar (EP), de las cuales el 50 % eran de pacientes ingresados a unidad de cuidados intensivos con necesidad de ventilación mecánica, el 18 % de pacientes ingresados en sala general con deterioro clínico y lo restante de primer ingreso (48).

Como dato adicional de importancia especifican que los pacientes con diagnóstico de Embolia Pulmonar en la unidad de cuidados intensivos presentaron una mediana de duración de hospitalización más prolongada, versus los pacientes que no exhiben esta complicación (48).

Carrillo et al. habla sobre la coagulación vascular diseminada en donde establece relacion entre esta patología y la neumonía por coronavirus considerándola un fuerte predictor de mortalidad (51).

Guillermo et al. ratifica esta moción indicando que el estado de hipercoagulabilidad secundario a SARS-CoV-2 (Síndrome respiratorio agudo grave coronavirus 2) se ha vinculado con un elevado riesgo de enfermedad tromboembólica venosa, pero también trombosis arteriales. Evidenciando que se encuentran alteraciones tromboticas en el 25 % de paciente hospitalizados con esta patología y se eleva a valores superiores a 40% en pacientes en estado crítico (45).

En contraparte Bikdeli et al. “en su revisión de actualización manifiesta que la enfermedad trombótica puede ser un factor previo o una complicación incidente en los pacientes COVID 19” (46).

Concordando con nuestros resultados sobre biomarcadores predictores de gravedad en esta infección, Tang et al. estudiaron a 183 pacientes confirmados de COVID 19 y encontraron que los parámetros de coagulación alterados con más frecuencia en pacientes que fallecieron son; valores de TP, Dímero D y fibrinógeno (13). También se ha informado que los sobrevivientes presentaron con mayor frecuencia, linfopenia leucocitosis, elevación de Dímero D (45).

En el estudio de Moreno et al. expone que los niveles de Dímero D dependen tanto de la coagulación como de la activación de fibrinólisis regional en relación con injuria pulmonar y con la liberación exagerada de citoquinas proinflamatorias, entonces es importante recalcar que su elevación no implica necesariamente la presencia de trombosis (4).

De esta manera, aunque el Dímero D en nuestro estudio con 23 publicaciones revisadas es el principal marcador utilizado como predictor de eventos trombóticos Acevedo et al. considera que el empleo aislado de este marcador para el diagnóstico de coagulación vascular diseminada (CID) puede inducir un error (8).

Al referirnos a Tromboembolia Venosa (TEV) cuando existe sospecha clínica como en casos de infección controlada, con paciente estable y que se observe un incremento brusco de Dímero D, o este mismo aumento con un empeoramiento clínico del paciente, pero sin evidencia de progresión de la infección San Norberto et al. recomienda el uso de eco Doppler bilateral para diagnóstico o descarte (47). Como mencionado anteriormente, Acevedo et al. encontraron que la elevación del Dímero D se asocia a mortalidad, pero no permite concluir el diagnóstico de esta patología (8).

Otra implicación clínica es la Embolia Pulmonar (EP) estudiada por Bompard et al. en 137 pacientes con neumonía por COVID 19 y elevación de Dímero D, encontrando una incidencia acumulada de 50% de esta patología en pacientes dentro de la unidad de cuidados intensivos (UCI) y el 18% en otros pacientes, concluye señalando que la tomografía con contraste debería usarse más ampliamente para evaluar y diagnosticar a estos pacientes (48).

La coagulación vascular diseminada se conoce como un síndrome de activación intravascular de los sistemas de coagulación que complica varias enfermedades, demostrado ser un predictor de mortalidad en pacientes con sepsis grave o shock séptico (41,49) pudiendo presentar un patrón de trombosis o hemorragia progresando a disfunción orgánica (4). De acuerdo a la prevalencia de esta patología en la enfermedad por SARS-CoV-2 (Síndrome respiratorio agudo grave coronavirus 2) determinan que una proporción de 71,4% pacientes no sobrevivientes cumplieran con los criterios de CID según la ITSH. Sin embargo, otras investigaciones presentaron resultados contradictorios como es el caso de Guan et al. en su estudio de 1099 pacientes solo el 0,1% presentaron reporte de esta patología, pero no están definidos los criterios empleados para su detección (50).

En las diferentes revisiones se sugiere utilizar el puntaje de la Sociedad Internacional de Trombosis y Hemostasia (ISTH) (8), siendo su uso sustentado por la Sociedad Británica de Hematología, Colegio Americano de Cardiología entre otras (39). Moreno et al. recomienda en su revisión bibliográfica la vigilancia diaria de los parámetros de coagulación y desarrollo de clínica trombótica o hemorrágica basándose en los criterios de ISTH (4).

Se especifican en la tabla 2.

<i>Tabla 2. Criterios diagnósticos de coagulación vascular diseminada según la ISTH</i>		
<i>Fuente: Moreno et al (4).</i>		
Variable	Rango	ISTH score CID $\geq 5$
Plaquetas ( $\times 10^9$ /L)	>50	2
	50-100	1
	>100	0
PDF/DD	Aumento fuerte	3
	Aumento moderado	2
	Sin aumento	0
TP (segundos)	$\geq 6$	2
	3-6	1
	$\leq 3$	0
Fibrinógeno (mg/dl)	$\leq 100$	1
	>100	0

*DD: Dímero D- PDF: productos de degradación de fibrinógeno.*

Entonces el monitoreo de los biomarcadores recomendados a nivel regional por el Consenso Colombiano para la prevención, diagnóstico y manejo de condiciones trombóticas en adultos COVID 19, en pacientes con indicaciones para hospitalización o Dímero D > 1000 ng/ mL sugiere al ingreso siempre realizar esta prueba además tiempo de protrombina, fibrinógeno y hemograma completo, posterior control cada 24-48 horas; en pacientes con Dímero D ≤ 1000 ng/ dl el seguimiento de estos exámenes se realizará cada 72 horas si no existe variación en el curso clínico. Pero en pacientes hospitalizados en la Unidad de Cuidados Intensivos UCI la recomendación en 24 horas o menos en dependencia del curso clínico (8).

Otra recomendación sobre el monitoreo es proporcionada por Guillermo et al. en la Guía de profilaxia y tratamiento antitrombótico para pacientes COVID 19 del Consenso del grupo cooperativo Latinoamericano de hemostasia y trombosis (CLAHT) es que al ingreso del paciente realizar: hemograma, tiempo de protrombina, tiempo de tromboplastina parcial activado, fibrinógeno y Dímero D; en pacientes crítico el seguimiento debe realizarse cada 24 a 48 horas, indicando también los criterios de ISTH para el diagnóstico de coagulación vascular diseminada CID (45).

Para el diagnóstico definitivo de los eventos trombóticos se sugiere estudios de imagen (angiografía, angioresonancia, eco Doppler de miembros inferiores), siempre que la condición clínica lo permita se efectuará de modo periódico (45).

San Norberto et al. emite una directriz para diagnóstico de Trombo embolismo venoso (TEV) por medio de eco Doppler bilateral, si al ingreso el valor de Dímero D es menor a 1000 ng / mL no se recomienda realizar esta prueba, en pacientes que presentan un incremento significativo de este biomarcador durante la hospitalización con valores entre 2000- 4000 ng/ ml se recomienda la realización de eco Doppler y repetir en 48 horas (42).

Se puede concluir que existe gran variabilidad internacional en cuanto a recomendaciones sobre medidas preventivas, estrategias de realización de pruebas diagnósticas, y tratamiento de los fenómenos presentados en pacientes COVID 19.

## **12. LIMITACIONES**

La falta de ensayos clínicos adecuados debido al inicio muy reciente de la enfermedad y las dificultades de estudio por el propio régimen de pandemia, justifica la existencia de posiciones

académicas diversas, convirtiendo a la práctica clínica actual a permanecer sujeta a recomendaciones.

Debido a la heterogeneidad de las investigaciones incluidas y a que algunas no proporcionan resultados estadísticos, se imposibilitó el uso de procedimientos de meta-análisis para la interpretación de resultados

Otra limitación está en la incapacidad de asegurar si existió y en qué medida hubo, un sesgo en la selección de publicaciones, aunque la búsqueda se realizó en las principales bases de datos electrónicas es posible que exista estudios sin examinarse; error conocido como problema de archivo-cajón.

### 13. CONCLUSIONES

- La relación concomitante entre personas infectadas por SARS-CoV- 2 (Síndrome respiratorio agudo grave coronavirus 2) y un estado inflamatorio, produce el desarrollo de un estado hipercoagulable el cual se ha vinculado con elevado riesgo de presentar enfermedad trombótica, generando un problema importante para el manejo de esta patología, motivo que nos llevó a realizar esta investigación. Existe una relación positiva entre el desarrollo de eventos trombóticos y mayor índice de gravedad en pacientes con infección confirmada por COVID 19, existiendo una progresión hacia severidad en hasta el 93,10 % de los pacientes que desarrollan eventos trombóticos.
- Dentro de los eventos trombóticos que se pueden presentar en pacientes diagnosticados de COVID19, existe mayor frecuencia de trombosis venosas siendo las más comunes; Embolia Pulmonar, Trombosis Venosa Profunda, y Trombosis Pulmonar in situ. En menor escala se presenta la Coagulación Vascular Diseminada y por ultimo Trombosis Arteriales representadas por Ictus Isquémicos, Trombosis Miocárdicas o Trombosis Arteriales Distales.
- La disfunción de la coagulación en pacientes COVID 19 responde a un proceso dinámico; la detección y el diagnóstico temprano y la posterior supervisión, serian factores influyentes en la condición y pronóstico de los enfermos. Para diagnóstico de Coagulación vascular diseminada, se debe utilizar los criterios de la Internacional Society on Thrombosis and Haemostasis.
- Al analizar los biomarcadores como predictores del estado protrombótico se observó que hasta el 82,75% de pacientes con alteraciones específicas de laboratorio tienen un mayor índice de gravedad. Las alteraciones analíticas más asociadas a gravedad en orden de relevancia clínica son: Elevación de Dímero D, elevación de TP, elevación de fibrinógeno, plaquetopenia, aumento de TPT, elevación de Lactato deshidrogenasa (LHD), disminución de linfocitos, aumento de IL-6, leucocitosis, elevación de proteína C reactiva (PCR), aumento de procalcitonina, elevación de aspartato aminotransferasa (AST), aumento de INR.
- Se sugiere al ingreso hospitalario realizar un primer control analítico que abarque; Hemograma completo, Dímero D, Fibrinógeno, Tiempo de protrombina, y plaquetas. Se

recomienda monitorización secuencial de pruebas cada 2-3 días utilizando la directriz proporcionada en recomendaciones. Utilizar técnicas de imagen complementarios dependiendo de la sospecha clínica en cada paciente.

#### **14. RECOMENDACIONES**

- Existe una necesidad inminente de datos de alta calidad recomendando realizar estudios aleatorizados, a nivel nacional e internacional que establezcan de forma estandarizada y definitiva una guía general que no sea basada en recomendaciones o revisiones de literatura, mejor aún su base sea en datos primarios, para prevención, diagnóstico, monitoreo y manejo de alteraciones trombóticas presentadas en infección por SARS-CoV-2 (Síndrome respiratorio agudo grave coronavirus 2 ).
- Se sugiere también a las unidades médicas que tratan COVID 19 a nivel regional; monitorizar y establecer un registro personal de estos biomarcadores establecidos como predictores de gravedad, con la finalidad de ayudar a los futuros investigadores a obtener datos locales reales y poder realizar investigaciones de campo.
- Recordando que nuestro país Ecuador fue uno de los más afectados durante los primeros meses de pandemia, se incentiva a Organizaciones Médicas Nacionales realizar consensos multidisciplinarios que establezcan normativas para el manejo de complicaciones trombóticas en COVID 19, ligadas a la realidad de los hospitales estatales, que puedan ser puestas en práctica diaria.
- Podemos recalcar que se pudo determinar una elevada incidencia de complicaciones trombóticas en paciente COVID 19 se recomienda realizar campañas de socialización dirigidas al personal médico; sobre detección oportuna y monitoreo de posibles estados hipercoagulables en pacientes de alto riesgo, utilizando guías internacionales actualizadas, a falta de una normativa nacional.

#### **15. ASPECTOS ÉTICOS**

La autora declara no presentar conflicto de intereses.

#### **16. FINANCIAMIENTO:**

#### **17. Autofinancia**

## 18. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Gallo B, Aghagoli G, Lavine K, Yang L, Siff E, Chiang SS, et al. Predictors of COVID-19 severity: A literature review. *Reviews in Medical Virology*. 2020; 31(1):21-46.
2. Shi W, Lin L. Coagulopathy in COVID-19: Focus on vascular thrombotic events. *J Mol Cell Cardiol*. 2020; 146(2):32-40.
3. Naming the coronavirus disease (COVID-19) and the virus that causes it. Inglaterra: OMS, 2020.
4. Moreno G, Carbonell R, Bodí M, Rodríguez A. Revisión sistemática sobre la utilidad pronóstica del dímero-D, coagulación intravascular diseminada y tratamiento anticoagulante en pacientes graves con COVID-19. *Med Intensiva*. 2021;45(1):42-55.
5. Miesbach W, Makris M. COVID-19: Coagulopathy, Risk of Thrombosis, and the Rationale for Anticoagulation. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2020;32(1) 26:10.
6. El Grupo de Análisis Científico sobre Coronavirus del ISCIII publica nuevos informes sobre estudios clínicos y problemas de coagulación. FECYT.2020.
7. Pollard C, Morran M, Nestor L. The COVID-19 pandemic: a global health crisis. *Physiol Genomics*. 2020;52(11):549-57.
8. Acevedo J, Yomayusa N, Cantor F, Pinzón C, Barrero L, Hoz I, et al. Consenso colombiano para la prevención, diagnóstico y manejo de condiciones trombóticas en pacientes adultos con COVID-19. *Acta Med Col*. 2021;46(1): 1-20.
9. Benalcázar J, Tipantaxi S, Benítez M. SARS-CoV-2 y enfermedad tromboembólica venosa. No todo es nuevo. *Angiología*. 2020; 72(6): 286-97.
10. Paredes C, Parra C, Carranza K, Mayorga L. Trastornos de la coagulación en pacientes infectados con coronavirus: Covid-19. *RECIAMUC*. 2020;4(3):50-7.
11. Mitra S, Ling R, Yang I, Poon W, Tan C, Monagle P, et al. Severe COVID-19 and coagulopathy: A systematic review and meta-analysis. *Ann Acad Med Singap*.2021;50(4):325-35.
12. Gómez J, Galindo S, Montes M, Muñoz A. Thrombosis and Coagulopathy in COVID-19. *Curr Probl Cardiol*. 2021;46(3):100-42.
13. Lippi G, Plebani M, Henry B. Thrombocytopenia is associated with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19) infections: A meta-analysis. *Clin. Chim. Acta*. 2020;50(6):145-48.

14. Mudatsir M, Fajar J, Wulandari L, Soegiarto G, Ilmawan M, Purnamasari Y, et al. Predictors of COVID-19 severity: a systematic review and meta-analysis. *F1000Res*. 2021; 9 (2):11-07.
15. Yang H., Ko H, Yang J, Kim J, Seo S, Park S. Interleukin-1 promotes coagulation, which is necessary for protective immunity in the lung against *Streptococcus pneumoniae* infection. *J. Infect. Dis.* 2021; 207:50–60.
16. Lima W, Barra A, Brito J, Nizer W. D-Dimer serum levels as a biomarker associated for the lethality in patients with coronavirus disease 2019: a meta-analysis. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 2020;31(5):335-8.
17. Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *The Lancet*. 2020;395(29):1054-62.
18. Thachil J, Tang N, Gando S, Falanga A, Cattaneo M, Levi M, et al. ISTH interim guidance on recognition and management of coagulopathy in COVID-19. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2020;18(5):1023-6.
19. Tang N, Li D, Wang X, Sun Z. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. *J Thromb Haemost*. 2020;18(4):844-7.
20. Delgado N, Chigne Y, Espinoza F, Correa C., Vergara E. Es el dímero D un marcador confiable de la letalidad durante la COVID-19 en Hispanoamérica. *Rev. Cuerpo Med. HNAAA*. 2020;13 (4): 467-68.
21. Gao Y, Li T, Han M., Li X, Wu D, Wang X et al. Utilidad diagnóstica de las determinaciones de datos de laboratorio clínico para pacientes con COVID-19 grave. *Revista de virología médica*. 2020; 92 (7), 791–96.
22. Becker R. COVID-19 update: Covid-19-associated coagulopathy. *J Thromb Thrombolysis*. 2020;50(1):54-67.
23. Konstantinides, S, Meyer G., Becattini C, Bueno H., Geersing G, Harjola, V. Guía ESC 2019 para el diagnóstico y tratamiento de la embolia pulmonar aguda. *Revista española de cardiología*. 2020; 73(6), 497-497.

24. Lodigiani C, Iapichino G, Carenzo L, Cecconi M, Ferrazzi P, Sebastian T, et al. Venous and arterial thromboembolic complications in COVID-19 patients admitted to an academic hospital in Milan, Italy. *Thrombosis Research*. 2020; 191:9-14.
25. Konstantinides S, Meyer G, Becattini C, Bueno H, Geersing GJ, Harjola VP, et al. ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS). *Eur Heart J*. 2020;41(4):543-603.
26. Fauvel C, Weizman O, Trimaille A, Mika D, Pommier T, Pace N, et al. Pulmonary embolism in COVID-19 patients: a French multicentre cohort study. *European heart journal*. 2021; 41(32): 3058–68.
27. Martínez E, Revilla T, Pérez M, Borrueal S, Cruz C, Rodríguez C, et al. Tromboembolismo pulmonar en pacientes con COVID-19: estudio de prevalencia en un hospital terciario. *Radiología*. 2021;63(1):13-21.
28. Fan B, Ramanathan K., Sum, Dheepa C, Stephrene S, Gek H, et al. Las pruebas hemostáticas globales demuestran la ausencia de parámetros de hipercoagulabilidad en pacientes con COVID-19 leve no hipóxico: un estudio prospectivo emparejado. *J Thromb Thrombolysis*. 2021; 57(2):8-12
29. Léonard I, Delabranche X, Séverac F, Helms J, Pauzet, C, Collange, O. et al. Acute Pulmonary Embolism in Patients with COVID-19 at CT Angiography and Relationship to d-Dimer Levels. *Radiology*. 2020; 296(3):189–91.
30. Kang D, Thilo C, Schoepf U, Barraza J, Nance J, Bastarrika G, et al, CT signs of right ventricular dysfunction: prognostic role in acute pulmonary embolism. *JACC Cardiovasc*. 2020;4(8):841-9.
31. Organización Mundial de la Salud. Manejo clínico de la infección respiratoria aguda grave cuando se sospecha una infección por el nuevo coronavirus. Inglaterra: OMS, 2020.

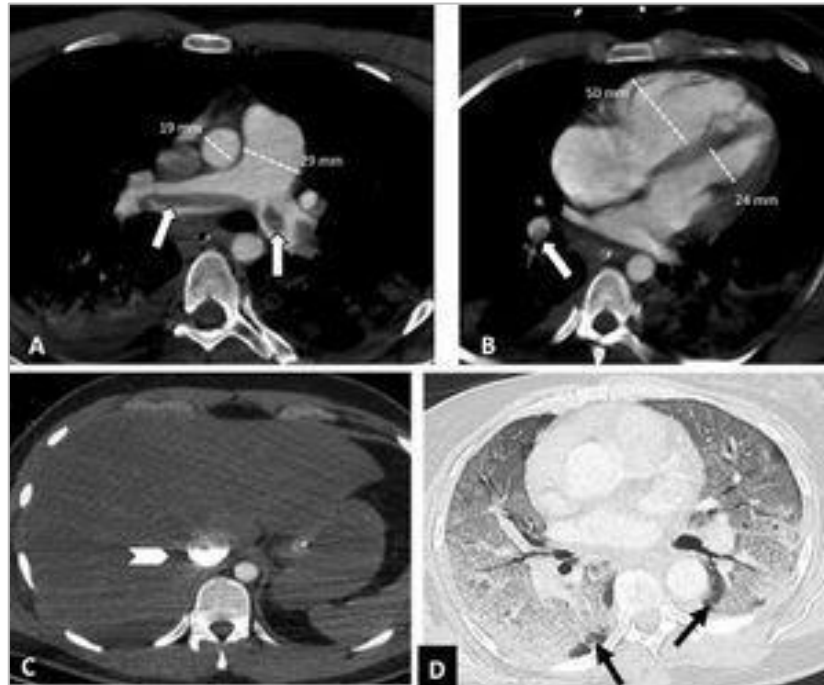
32. Lodigiani C, Iapichino G, Carenzo L, Cecconi M, Ferrazzi P, Tim S, et al. Humanitas COVID-19 Task Force. Venous and arterial thromboembolic complications in COVID-19 patients admitted to an academic hospital in Milan, Italy. *Thromb Res.* 2020; 191:9-14.
33. Merkler A, Parikh N, Mir S, et al. Riesgo de accidente cerebrovascular isquémico en pacientes con enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19) frente a pacientes con influenza. *JAMA Neurol.* 2020; 77 (11): 1366-72
34. Rey J, Caro J, Poveda D, Merino J, Iniesta Á, López J. Complicaciones arteriales trombóticas en pacientes hospitalizados con COVID-19. *Rev Esp Cardiol.* 2020;73(9):769-71.
35. Gómez D, Ansuátegui M, Ibarra G, García A, Comanges A, Cases C, et al. Complicaciones trombóticas arteriales en pacientes COVID-19. *Angiología.*2021; 73(3): 132-39.
36. González J, Ansuategui M., Romero C, Comanges A., Gómez D, Ibarra, G, et al. Mortalidad de pacientes con COVID-19 con complicaciones trombóticas vasculares. *Medicina clínica.* 2021;156 (3), 112-17.
37. Iba T, Connors J, Levy J. La coagulopatía, endotelopatía y vasculitis de COVID-19. *Inflamm Res.* 2020; 69 (12): 1181-89.
38. Organización Mundial de la Salud. Manejo clínico de la COVID-19: orientaciones evolutivas, Organización Mundial de la Salud. España. 2021
39. Sociedad Española de Trombosis y Hemostasia. Madrid: Sociedad Española de Trombosis y Hemostasia. España 2019.
40. Hamming I, Timens W, Bulthuis M, Lely A, Navis G, van Goor H. Tissue distribution of ACE2 protein, the functional receptor for SARS coronavirus. A first step in understanding SARS pathogenesis. *J Pathol.* 2004;203(2):631-7.
41. Liu H, Wang Z, Sun H y col. Trombosis y coagulopatía en COVID-19: comprensión actual e implicaciones del tratamiento antitrombótico en pacientes tratados con intervención coronaria percutánea. *Frente Cardiovasc Med.* 2021; 7 (5)9-23.

42. San Norberto E, Alonso N, Arroyo A, de Haro J, Frías M, Romera A, et al. Manejo de la enfermedad tromboembólica venosa en la era COVID-19. Recomendaciones del capítulo español de Flebología y Linfología de la SEACV. *Angiología*. 2020;72(4):186-97.
43. Yin S, Huang M, Li D, Tang N. Diferencia de características de coagulación entre neumonía grave inducida por SARS-CoV2 y no SARS-CoV2. *J Thromb Thrombolysis*. 2020;51, 1107-10.
44. Klok F, Kruip M, van der Meer N, Arbous M, Gommers D, Kant K, et al. Incidencia de complicaciones trombóticas en pacientes críticos de UCI con COVID-19. *Thromb Res*. 2020;191: 145-147.
45. Guillermo C, Casais P, Cesarman G, Andrade F, Martínez R, Guerra J, et al. Guía de profilaxia y tratamiento antitrombótico para pacientes con COVID-19. Consenso del Grupo Cooperativo Latinoamericano en Hemostasia y Trombosis. *Cardiol Mex*. 2020;12(6):20-39
46. Bikdeli B, Madhavan M, Jimenez D, Chuich T, Dreyfus I, Driggin E, et al. COVID-19 y enfermedad trombótica o tromboembólica: implicaciones en la prevención, el tratamiento antitrombótico y el seguimiento. *Jour. of the American college of Cardiology*. 2020; 75(23):2950–73
47. European Society of Cardiology, Guidance for the Diagnosis and Management of CV Disease during the COVID-19 Pandemic. España; 31(1).
48. Bompard F, Monnier H, Saab I, Tordjman M, Abdoul H, Fournier L, et al. Pulmonary embolism in patients with COVID-19 pneumonia. *Eur Respir J*. 2020;56(1):2001365.
49. Mitra S, Ling R, Yang I, Poon W, Tan C, Monagle P, et al. Severe COVID-19 and coagulopathy: A systematic review and meta-analysis. *Ann Acad Med Singap*. 2021;50(4):325-35.
50. Zhang G, Zhang J, Wang B, Zhu X, Wang Q, Qiu S. Analysis of clinical characteristics and laboratory findings of 95 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a retrospective analysis. *Respir Res*. 2020; 26;21(1):74.

51. Carrillo R, Melgar R Jacinto S, Tapia M, Campa A, Sarahi A, et al. Alteraciones de la coagulación en la COVID-19. *Cirugía y Cirujanos*. 2020; 88(6):787-793
52. Tang Y, Schmitz J, Persing D, Stratton C. Laboratory Diagnosis of COVID-19: Current Issues and Challenges. *Journal of Clinical Microbiology*. 2020;58(6):12-20.
53. Ranucci M, Ballotta A, Dedda U, Baryshnikova E, Dei M, Resta M, et al. El patrón procoagulante de pacientes con síndrome de dificultad respiratoria aguda COVID-19. *J Thromb Haemost*. 2020;18: 1747-1751.
54. Zhang X, Yang X, Jiao H, Liu X. Coagulopathy in patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Aging*. 2020;12(24):24535-51.
55. Shi C, Wang C, Wang H, Yang C, Cai F, Zeng F, et al. The Potential of Low Molecular Weight Heparin to Mitigate Cytokine Storm in Severe COVID-19 Patients: A Retrospective Cohort Study. *Clin Transl Sci*. 2020;13(6):1087-95
56. Deza E, Parada C, Bitar H, Dreyse D, Florenzano V, Ibarra D, et al. Cristián et al. Caracterización clínica y tomográfica de pacientes hospitalizados con COVID-19. *Rvdo. chil. enfermo. respir.*2021; 37 (1): 26-34.

## 19. ANEXOS

### Anexo Número 1:



*Anexo 1: Afcción trombo-embólica pulmonar en angio-TAC.*

*Fuente: Tomado de Leonard et al. (29)*

## ANEXO NÚMERO 2

**TÍTULO:** Evaluación del cumplimiento de los criterios de inclusión en la selección de artículos.

Nota: la bibliografía que se encuentra en color rojo pertenece a los archivos que no cumplieron con todos los criterios de calidad; se marca con un símbolo (-) el criterio que incumple.

	<b>AUTORES / AÑO</b>	<b>Referentes a eventos trombóticos y su impacto en el curso clínico de la enfermedad por SARS COV 2.</b>	<b>Fecha de divulgación posterior al año 2019.</b>	<b>Idioma español o inglés.</b>	<b>Publicación en revistas con certificación de cuartil medidos por Scimago Journal &amp; Country Rank.</b>
1	Acevedo Juan et al. /2021	+	+	+	+
2	Arabi Yaseen et al. / 2018	-	-	+	+
3	Arroyo Daniel / 2020	+	+	+	-
4	Barbagelata Alejandro et al. / 2020	-	+	+	-
5	Becker Richard / 2020	+	+	+	+
6	Bikdeli Behnood et al. / 2020	+	+	+	+
7	Bingwen Fan et al. / 2021	-	+	+	+
8	Bompard Florian et al. / 2020	+	+	+	+
9	Carrillo Raúl et al. / 2020	+	+	+	+
10	Coiras Mayte et al. /2020	+	+	+	-
11	Delgado Norma et al. / 2020	+	+	+	-
12	Deza Cristian et al. / 2021	+	+	+	+
13	Gómez Diego et al. / 2021	+	+	+	+
14	Guillermo Cecilia et al. / 2020	+	+	+	+
15	Hamming I. et al. /2004	-	-	+	+
16	Hernández Nurian / 2021	+	+	+	-
17	Huang Chaolin et al. / 2020	+	+	+	+
18	Iba Toshiaki et al. / 2020	+	+	+	+
19	Jara Fernando et al. 2020	+	+	+	-
20	Klok Frederikus et al. / 2020	+	+	+	+
21	Konstantinides Stavros et al. / 2019	-	+	+	+
22	Li Jing et al. / 2020	-	+	+	+
23	Lippi Giuseppe et al. / 2020	+	+	+	+

24	Liu Hangkuan et al. /2021	+	+	+	+
25	Mabel Cinthya et al. / 2020	+	+	+	-
26	Magro Cynthia et al. / 2020	+	+	+	+
27	Martos F. et al. / 2020	+	+	+	+
28	Moreno Gerard et al. / 2020	+	+	+	+
29	Montalvo Michell et al. / 2021	-	+	+	+
30	Miesbach Wolfgang et al. / 2020	+	+	+	+
31	Middeldorp Saskia et al. / 2020	+	+	+	+
32	Mitra Saikat et al. / 2021	+	+	+	+
33	Nathan Carl / 2020	-	+	+	+
34	Paredes Shirley et al. / 2020	+	+	+	-
35	Porres Mateo et al. / 2020	+	+	+	+
36	Ramasamy Santhamani et al. / 2021	-	+	+	+
37	Ranucci Marco et al / 2020	+	+	+	+
38	Roberto Gabriel et al. / 2020	+	+	-	+
39	Rodríguez Tamara et al. / 2021	-	+	+	+
40	San Juan Juanita et al./ 2020	+	+	+	-
41	San Norberto Enrique et al. / 2020	+	+	+	+
42	Shi Chen et al. / 2020	+	+	+	+
43	Shi Wei et al/ 2020	+	+	+	+
44	Soto Gloriana / 2021	+	+	+	-
45	Spyropoulos Alex et al. / 2020	+	+	+	+
46	Tang Ning et al. /2020	+	+	+	+
47	Tang Yi-Wei et al. / 2020	-	+	+	+
48	Toor Rebecca et al. / 2020	+	+	+	+
49	Yin Shiyu et al. / 2021	+	+	+	+
50	Zambrano Gabriela et al. / 2020	+	+	+	-
51	Zhang Haibo et al. / 2020	-	+	+	+
52	Zhang Li et al. / 2020	+	+	+	+
53	Zhou Fei et al. / 2020	-	+	+	+

### ANEXO NÚMERO 3

**TÍTULO:** Características de los 29 artículos incluidos en esta revisión bibliográfica.

	<b>AUTORES / AÑO</b>	<b>TIPO DE ESTUDIO</b>	<b>PLATAFORMA DE PUBLICACIÓN</b>
1	Acevedo Juan et al. /2021	Revisión de literatura	SCIELO
2	Becker Richard / 2020	Revisión bibliográfica	PUBMED
3	Bikdeli Behnood et al. / 2020	Revisión bibliográfica	ELSEVIER
4	Bompard Florian et al. / 2020	Estudio retrospectivo	PUBMED
5	Carrillo Raúl et al. / 2020	Revisión bibliográfica	PUBMED
6	Deza Cristian et al. / 2021	Estudio observacional y retrospectivo	SCIELO
7	Gómez Diego et al. / 2021	Estudio observacional de cohorte	SCIELO
8	Guillermo Cecilia et al. / 2020	Revisión de literatura	PUBMED
9	Huang Chaolin et al. / 2020	Estudio analítico prospectivo	ELSEVIER
10	Iba Toshiaki et al. / 2020	Revisión bibliográfica	PUBMED
11	Klok Frederikus et al. / 2020	Estudio observacional y retrospectivo	PUBMED
12	Lippi Giuseppe et al. / 2020	Revisión bibliográfica	PUBMED
13	Liu Hangkuan et al. /2021	Revisión bibliográfica	PUBMED
14	Magro Cynthia et al. / 2020	Estudio de casos	ELSEVIER
15	Martos F. et al. / 2020	Estudio de cohortes retrospectivo	ELSEVIER
16	Moreno Gerard et al. / 2020	Revisión bibliográfica	ELSEVIER
17	Miesbach Wolfgang et al. / 2020	Revisión bibliográfica	PUBMED
18	Middeldorp Saskia et al. / 2020	Estudio de cohorte	PUBMED
19	Mitra Saikat et al. / 2021	Revisión bibliográfica	PUBMED
20	Porres Mateo et al. / 2020	Revisión bibliográfica	RESEACHGATE
21	Ranucci Marco et al / 2020	Estudio observacional prospectivo	PUBMED
22	San Norberto Enrique et al. / 2020	Revisión bibliográfica	LILACS
23	Shi Chen et al. / 2020	Estudio de cohorte- retrospectivo.	PUBMED
24	Shi Wei et al/ 2020	Revisión bibliográfica	ELSEVIER
25	Spyropoulos Alex et al. / 2020	Revisión bibliográfica y encuesta trasnversal	REDALYC
26	Tang Ning et al. /2020	Estudio retrospectivo	PUBMED
27	Toor Rebecca et al. / 2020	Estudio de casos	PUBMED
28	Yin Shiyu et al. / 2021	Estudio retrospectivo	ELSEVIER
29	Zhang Li et al. / 2020	Revisión bibliográfica y encuesta trasnversal	PUBMED

#### ANEXO NÚMERO 4

**TÍTULO:** Tabla de distribución de frecuencias de biomarcadores que determinan relación positiva con el índice de gravedad en COVID-19.

<b>BIOMARCADORES CON RELACIÓN POSITIVA</b>	<b>VALOR DE FRECUENCIA ABSOLUTA ENCONTRADO EN BASE A UN TOTAL DE 29 ESTUDIOS</b>	<b>VALOR DE FRECUENCIA RELATIVA PORCENTUAL ENCONTRADO EN BASE A UN TOTAL DE 29 ESTUDIOS</b>
ELEVACIÓN DE DIMEROD	23	25,5%
ELEVACIÓN DE TIEMPO DE PROTROMBINA (TP)	10	11,1%
ELEVACIÓN DE FIBRINÓGENO	9	10,0%
DISMINUCIÓN DE PLAQUETA	7	7,7%
ELEVACIÓN DE TIEMPO PARCIAL DE TROMBOPLASTINA (TPT)	6	6,6%
ELEVACIÓN DE LACTATO DESHIDROGENASA (LDH)	6	6,6%
DISMINUCIÓN DE LINFOCITOS	5	5,5%
AUMENTO DE INTERLEUQUINA 6 (IL-6)	4	4,4%
ELEVACIÓN DE LEUCOCITOS	4	4,4%
AUMENTO DE PROTEÍNA C REACTIVA (PCR)	3	3,3%
AUMENTO DE PROCALCITONINA	3	3,3%
AUMENTO DE ASPARTATO AMINO TRASNFERASA (AST)	3	3,3%
AUMENTO DE TROPONINA I	3	3,3%
AUENTO DE ALANINA AMINOTRASFERASA (ALT)	2	2,2%
ELEVACIÓN DE ÍNDICE NORMALIZADO RADIO (INR)	1	1,1%
ELEVACIÓN DE FACTOR VON WILLEBRAND	1	1,1%

## AUTORIZACIÓN DE PUBLICACIÓN EN EL REPOSITORIO INSTITUCIONAL

**Daniela Estefanía Ávila Flores** portador(a) de la cédula de ciudadanía N° **0105514988**. En calidad de autor/a y titular de los derechos patrimoniales del trabajo de titulación **“Eventos Trombóticos y su impacto en el curso clínico de pacientes con COVID 19: Revisión de la Literatura”** de conformidad a lo establecido en el artículo 114 Código Orgánico de la Economía Social de los Conocimientos, Creatividad e Innovación, reconozco a favor de la Universidad Católica de Cuenca una licencia gratuita, intransferible y no exclusiva para el uso no comercial de la obra, con fines estrictamente académicos y no comerciales. Autorizo además a la Universidad Católica de Cuenca, para que realice la publicación de éste trabajo de titulación en el Repositorio Institucional de conformidad a lo dispuesto en el artículo 144 de la Ley Orgánica de Educación Superior.

Cuenca, 29 de Noviembre, 2021

F:   
**Daniela Estefanía Ávila Flores**  
C.I. **0105514988**