



UNIVERSIDAD CATÓLICA DE CUENCA
Comunidad Educativa al Servicio del Pueblo
UNIDAD ACADÉMICA DE SALUD Y BIENESTAR

CARRERA DE MEDICINA

**TEMA ALTERACIONES DE LA COAGULACIÓN EN PACIENTES
CON COVID19. REVISIÓN SISTEMÁTICA**

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

AUTOR: GIANNI AARON GONZÁLEZ BAQUE

DIRECTOR: DRA. PAOLA ELIZABETH PAUTA CASTRO

AZOGUES - ECUADOR

2024

DIOS, PATRIA, CULTURA Y DESARROLLO

Declaratoria de Autoría y Responsabilidad

Gianni Aaron González Baque portador de la cédula de ciudadanía N° 1350581409. Declaro ser el autor de la obra: “**Alteraciones de la coagulación en pacientes con COVID19. Revisión Sistemática**”, 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.

Azogues, 05 de diciembre de 2024



GIANNI AARON
GONZALEZ BAQUE

Gianni Aaron González Baque

C.I. 1350581409

CERTIFICACIÓN DEL DIRECTOR DE TESIS

Dra. Paola Elizabeth Pauta Castro

DOCENTE DE LA CARRERA DE MEDICINA

De mi consideración:

Certifico que el presente trabajo de titulación denominado: "**Alteraciones de la coagulación en pacientes con COVID19. Revisión Sistemática**", realizado por: **Gianni Aaron González Baque**, con documentos de identidad: **1350581409**, previo a la obtención del título de **Médico** ha sido asesorado, orientado, revisado y supervisado durante su ejecución, bajo mi tutoría en todo el proceso, por lo que certifico que el presente documento, fue desarrollado siguiendo los parámetros del método científico, se sujeta a las normas éticas de investigación que exige la Universidad Católica de Cuenca, por lo que está expedito para su presentación y sustentación ante el respectivo tribunal.

Azogues, 05 de diciembre de 2024



PAOLA ELIZABETH PAUTA CASTRO

C.I. 0104611330

DIRECTOR

AGRADECIMIENTO

A lo largo del proceso de realización de este trabajo, he contado con el apoyo incondicional de diversas personas, a quienes debo gran parte de la culminación de este proyecto. A todas ellas, les expreso mi más sincero agradecimiento. Mi más profundo agradecimiento a la Dra. Paola Pauta Castro, directora de esta tesis y a quienes desde un principio me brindaron su invaluable guía, paciencia y conocimientos en el proceso de investigación. Sus consejos y sugerencias fueron fundamentales para la estructuración y desarrollo de este trabajo. A mi familia, por su amor incondicional, por su comprensión y por ser mi fuente constante de motivación.

Finalmente quiero agradecer a mis amigos, quienes me han acompañado a lo largo de este duro camino, donde juntos hemos atravesado los obstáculos que se han cruzado en nuestros caminos, a Gabriela quien me ha demostrado que puedes conocer personas sinceras, divertidas mientras te superas personalmente y que siempre que lo necesites estarán contigo, a Ramiro y Jefferson, quienes han sido unos grandes amigos y apoyo para no decaer; no quiero dejar de mencionar a quienes que a pesar de conocer en la última etapa de este camino me demostraron que las amistades verdaderas existen, que puedes confiar y contar con ellas en todo momento, mil gracias a Dianne por compartir momentos de alegría y pena, por los consejos de nunca darme por vencido, a Pamela por hacerme fijar en que puedo conseguir lo que desee si me esfuerzo, y saber que estoy donde estoy por mi decisión, las llevaré siempre en mi corazón.

A quien más o menos ha estado y aportado su granito de arena en mi personalidad, motivación y empeño para este punto.

Este logro también es de ustedes.

DEDICATORIA

Dedico este trabajo a mi familia quienes, con su amor, sacrificio, apoyo me han enseñado el valor de la perseverancia y brindarme siempre palabras de consuelo en momentos difíciles. A aquellos doctores que con su orientación y sabiduría fueron pilares fundamentales para culminar esta etapa de mi vida. Y sobre todo dedico este trabajo a mi padre, quien a pesar de no estar conmigo de manera presente, siempre me acompaña y brindo con su bendición para culminar con el sueño que tuvo.

Alteraciones de la coagulación en pacientes con COVID19. Revisión Sistemática

Gianni Aaron González Baque, Paola Elizabeth Pauta Castro

Universidad Católica de Cuenca, gianni.gonzalez@est.ucacue.edu.ec

Resumen

Las coagulopatías, que son alteraciones en los procesos de coagulación sanguínea, se han asociado a un aumento en el riesgo de hemorragias y trombosis. La infección por SARS-CoV-2, causante del COVID-19, ha mostrado ser un factor contribuyente importante a diversas alteraciones fisiopatológicas, incluidas las coagulopatías. Estas alteraciones son especialmente relevantes en pacientes graves, ya que pueden resultar en complicaciones tromboembólicas y un aumento en la mortalidad. **Objetivo:** realizar una revisión exhaustiva sobre las coagulopatías en pacientes diagnosticados con COVID-19. **Metodología:** se realizó una revisión sistemática mediante la Guía PRISMA 2022, con la revisión de 885 artículos en las bases de datos Taylor and Francis, Web of Science, PubMed y Scopus en donde se realizó un cribado y selección de estudios de acuerdo con criterios de inclusión y exclusión, obteniendo al final 11 artículos, la revisión se enfocó en determinar la alteración de los factores de coagulación, el mecanismo por el cual se produce la alteración y el manejo farmacológico más apropiado para contrarrestar los efectos del virus el sistema circulatorio. **Resultados:** después del análisis de los estudios se evidenció que en el 45% de los casos el Dímero D es el factor más afectado en los pacientes estudiados. **Conclusión:** la información obtenida de los análisis de diferentes estudios en comparación con la declarada en diversas literaturas concuerda en la alteración suscitada por los mecanismos fisiopatológicos desencadenados por el virus causante del COVID19.

Palabras Clave: coagulopatías, Covid19, dímero D

Coagulation Disorders in COVID-19 Patients: A Systematic Review

Abstract

Coagulopathies, or disorders in blood clotting processes, have been associated with an increased risk of bleeding and thrombosis. Infection with SARS-CoV-2, the virus causing COVID-19, has proven to be a significant contributing factor to various pathophysiological alterations, including coagulopathies. These disorders are particularly relevant in severe patients, as they can lead to thromboembolic complications and increased mortality. **Objective:** To conduct a comprehensive review of coagulopathies in patients diagnosed with COVID-19. **Methodology:** A systematic review was conducted following the PRISMA 2022 guidelines, with a review of 885 articles in the Taylor & Francis, Web of Science, PubMed, and Scopus databases. Studies were screened and selected based on inclusion and exclusion criteria, resulting in 11 articles. The review focused on identifying alterations of coagulation factors, the mechanisms causing the alterations, and the most appropriate pharmacological management to counteract the effects of the virus on the circulatory system. **Results:** The analysis revealed that in 45% of the cases, D-dimer was the most affected factor among the patients studied. **Conclusion:** The information obtained from the analysis of the different studies compared with what is stated in different literature agrees with the alteration caused by the pathophysiological mechanisms triggered by the virus that caused COVID-19.

Keywords: coagulopathies, COVID-19, D-dimer

Tabla de contenido

RESUMEN.....	V
ABSTRACT	¡Error! Marcador no definido.
CAPÍTULO I.....	1
1. INTRODUCCIÓN.....	1
1.1 JUSTIFICACIÓN	3
CAPÍTULO II.....	5
2. MARCO TEÓRICO	5
2.1. HISTORIA.....	5
2.2. CAUSAS DE COAGULOPATÍA EN EL COVID19	6
2.3. CLÍNICA	7
CAPITULO III.....	8
3. OBJETIVOS.....	8
3.1. OBJETIVO GENERAL	8
3.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS	8
CAPITULO IV	9
4. MÉTODO.....	9
4.1. Criterios de elegibilidad.....	9
4.1.1. Criterios de inclusión	9
4.1.2. Criterios de exclusión.....	9
4.2. Variables del estudio	9
4.3. Estrategia de búsqueda.....	10
4.4. Selección de estudios y obtención de información	10
4.5. Evaluación del riesgo de sesgo de los estudios	11
4.6. Evaluación de la calidad de la evidencia	11
4.7. Síntesis de resultados	11
CAPÍTULO V.....	12
5. RESULTADOS Y DISCUSIÓN.....	12
5.1. RESULTADOS.....	12
5.1.1 Identificación del estudio y características de los estudios	12
Figura 1. Diagrama de flujo de selección de estudios.....	13
Tabla 1. Características de los estudios incluidos	14
Tabla 2. Calidad de los estudios	15
Tabla 3. Evaluación del sesgo.....	16
5.2. DISCUSIÓN.....	18
CAPITULO VI	21

6. CONCLUSIONES	21
ANEXOS	23
Alteraciones de la coagulación presentadas en paciente	23
Tromboprofilaxis aplicada en pacientes infectados	23
BIBLIOGRAFÍA	24

CAPÍTULO I

1. INTRODUCCIÓN

El virus SARS-CoV-2, causante del COVID-19, ha planteado desafíos sin precedentes para la comunidad médica debido a sus complicaciones multisistémicas. Entre las alteraciones más graves observadas en los pacientes se encuentra la coagulación intravascular diseminada (CID), una complicación de alta morbilidad y mortalidad en casos críticos de la enfermedad. La CID es un trastorno caracterizado por una activación descontrolada de la coagulación, lo que provoca trombosis extensa en la microcirculación y, en etapas avanzadas, hemorragias debido al consumo de factores de coagulación y plaquetas. Su diagnóstico y manejo oportuno son esenciales para mejorar los desenlaces en esta población (1).

Dentro del amplio espectro de alteraciones hematológicas observadas en pacientes infectados por el SARS-CoV-2, la coagulación intravascular diseminada (CID) se ha destacado como una complicación crítica. Si bien el COVID-19 está relacionado con diversas alteraciones de la coagulación, como trombocitopenia y elevación de marcadores como el dímero D, este estudio se enfocará específicamente en la CID, debido a su alta morbilidad y mortalidad asociada. El propósito de esta revisión es explorar cómo el COVID-19 puede desencadenar la CID, los mecanismos subyacentes involucrados y las estrategias terapéuticas más efectivas para su manejo en este contexto (1).

En la infección por SARS-CoV-2, el daño endotelial, la tormenta de citoquinas y la hipoxia inducida por la enfermedad favorecen la activación masiva de la cascada de coagulación. Estos factores predisponen al desarrollo de CID, especialmente en pacientes que presentan una inflamación sistémica severa. Marcadores como el dímero D elevado, la trombocitopenia y la prolongación del tiempo de protrombina (PT) son indicadores clave para identificar la progresión hacia este estado procoagulante, que puede complicarse con insuficiencia multiorgánica o hemorragias catastróficas si no se aborda de manera oportuna (1).

Los estudios recientes han demostrado que hasta un 30% de los pacientes con COVID-19 grave presentan alteraciones compatibles con CID, y esta condición se asocia con una alta mortalidad, alcanzando cifras del 50% en casos severos. La identificación temprana y el inicio de un tratamiento adecuado, como la profilaxis con anticoagulantes, son

esenciales para mitigar estas complicaciones. Sin embargo, el manejo de la CID en el contexto del COVID-19 presenta desafíos únicos, como la necesidad de balancear el riesgo de trombosis con el de hemorragias (2).

En 2020, varios estudios investigaron la prevalencia de trombosis venosa en pacientes infectados por el SARS-CoV-2, con el objetivo de comprender mejor la relación entre el COVID-19 y las alteraciones hematológicas, particularmente la coagulación intravascular diseminada (CID). Los resultados indicaron que entre el 25% y el 46.1% de los pacientes presentaban trombosis venosa, lo que resalta la importancia de un diagnóstico oportuno y tratamiento adecuado para evitar complicaciones tromboembólicas graves. Los estudios también sugieren que los pacientes mayores de 60 años tienen un mayor riesgo de desarrollar estas alteraciones, observándose que el 51.7% de los casos de trombosis se concentraban en pacientes de entre 63 y 68 años, lo que destaca la necesidad de priorizar a estos grupos de riesgo en las evaluaciones clínicas (3,4).

Estos estudios además han demostrado que un porcentaje inferior de los pacientes que cursen con una alteración de su proceso de coagulación sanguínea por la interferencia que provoca el coronavirus pueden presentar una larga estancia hospitalaria o incluso llegar a fallecer por esta afección, viéndose reflejado en los números, puesto a que alrededor de 9 a 18 pacientes que representarían entre el 11 y 22% permanecerían hospitalizados por un periodo prolongado de tiempo, y que entre el 10 y el 20% (siendo un aproximado de 8 a 16 pacientes) fallecieron por la presencia de una coagulopatía (3,4).

Estos valores nos indican que la presentación de las coagulopatías es de un grado alto, por ello implica que son una complicación frecuentes y graves que los pacientes pueden padecer. Dado a la reciente aparición de esta patología y el poco conocimiento que se tenía sobre el desarrollo de las afecciones a la salud que conllevaba, es muy necesario conocer la prevalencia de complicaciones de la coagulación en pacientes que presenten esta patología (5).

Desde la presentación del primer caso confirmado de COVID19 en Ecuador, estos han ido aumentando a pesar de las campañas sobre la vacunación, los últimos datos revelados indican que en el país desde el año 2020 se han confirmado 1 millón de casos, de los cuales 1,353 son los presentados durante las últimas dos semanas; dentro de la provincia del Cañar la cifra total de casos alcanza los 6,030 pacientes infectados por el SARS-CoV-

2 y se registraron 137 muertes confirmadas a causa de la misma, dado al impacto multiorgánico que trae consigo esta patología, el estudio de los mecanismos de infección a los distintos sistemas que afecta es indispensable para el personal de la salud (5).

Si bien durante el 2020 el conocimiento que se tenía sobre el SARS-CoV-2 era escaso, con el tiempo se ha extendido debido a los múltiples estudios que se realizaron, sin embargo, no se profundizó en la coagulopatía, una complicación importante, hasta el año 2022 el conocimiento de la interferencia del virus en el organismo y sobre todo en el sistema sanguíneo, fue un poco más clara. A pesar de los avances, aún no se comprende completamente el mecanismo por el cual el virus interfiere con la coagulación. A lo largo de estos años las perspectivas que tenían los investigadores sobre el desarrollo de este nuevo patógeno que afectó a la población se basaba en un estilo de vida más saludable y la prevención de la infección, sin considerar en el cuidado de los pacientes que por alguna razón ya contaban con aquella y que en busca de su mejoría se podría instaurar un tratamiento que fuese eficaz para asegurar su recuperación y evitar complicaciones prolongadas y mortales (6,7).

1.1 JUSTIFICACIÓN

Es por ello que por medio de esta investigación se pretende sintetizar la información existente para poder ayudar a los profesionales de la salud, investigadores e interesados en el tema a intervenir oportunamente en los pacientes con coagulopatías causada por el coronavirus proporcionando un tratamiento adecuado que prevenga el avance de la fisiopatología del virus en el organismo.

Con este estudio, se busca sintetizar la información disponible sobre la coagulación intravascular diseminada en pacientes con COVID-19, identificando los mecanismos subyacentes, los marcadores clínicos y las intervenciones terapéuticas más efectivas. Este enfoque proporcionará herramientas prácticas para los profesionales de la salud, mejorando así el manejo de esta complicación en una de las poblaciones más vulnerables.

En pacientes diagnosticados con COVID19 ¿cómo se relacionan las coagulopatías con el riesgo de complicaciones tromboembólica y la mortalidad?

El conocimiento de los patrones característicos de las alteraciones a nivel hematológico presentados en pacientes que cursan por una infección por Sars-CoV-2 es esencial para

los profesionales de la salud, y al tratarse de alteraciones que pueden comprometer la vida del paciente, es crucial adquirir conocimientos que permitan prevenir la evolución desfavorable de la enfermedad en pacientes con factores de riesgo que los hagan más susceptibles a la evolución severa del virus; la razón de esta investigación es aportar ese conocimiento esencial para que el personal de salud pueda intervenir de manera oportuna ante cualquier tipo de resultado que implique el fallecimiento de nuestros pacientes. En esta revisión sistemática se abordarán coagulopatías trombóticas asociadas al COVID-19, debido a su relevancia en la aparición de trombosis venosa profunda, embolias pulmonares y otras complicaciones tromboembólicas en pacientes hospitalizados. Las coagulopatías hemorrágicas, aunque también observadas en algunos estudios, no serán el enfoque principal de este análisis.

Analizar las características clínicas, fisiopatológicas y terapéuticas de la coagulación intravascular diseminada en pacientes con COVID-19, con énfasis en los factores desencadenantes, marcadores diagnósticos y opciones de tratamiento más efectivas. Este enfoque busca proporcionar herramientas prácticas para el diagnóstico temprano y la intervención oportuna en pacientes en riesgo de desarrollar CID, mejorando así los resultados clínicos en esta población.

CAPÍTULO II.

2. MARCO TEÓRICO

2.1. HISTORIA

El SARS-CoV-2 es un virus perteneciente a la familia coronaviridae por su forma, esta familia cuenta con diversos tipos que han atacado a la población anteriormente. Dentro de esta familia tenemos al SARS-CoV-1 (que provocó una epidemia durante el año 2002), el MERS-CoV (que reportó casos durante el 2012), el actual SARS-CoV-2 (causante de la pandemia reciente e identificado durante el último trimestre del 2019), entre otros (8,9).

El SARS-CoV-2, como se mencionó, fue identificado en el 2019 en la provincia de Wuhan en China; este fue considerado un virus de transmisión rápida debido a la alta incidencia de casos que se presentaban con el pasar del tiempo; si bien su origen aún es incierto se han establecido hipótesis que podrían explicar su desarrollo para una mejor comprensión, dentro de las hipótesis más conocidas y por lo mismo más relacionadas están:

Desarrollo del virus en laboratorio de la provincia de Wuhan (8).

Virus provocado por la ingesta de animales no apropiados para el consumo humano (murciélagos) en un mercado local de la provincia de Wuhan (8).

Este nuevo virus fue rápidamente distribuyéndose por diferentes países debido a que su transmisión se daba por el contacto entre personas, sobre todo por la expulsión de microgotas expulsadas por el organismo a través de la tos o los estornudos; al principio se consideraba que era un virus netamente respiratorio por la característica sintomatología de pérdida del gusto y dificultad respiratoria más, sin embargo conforme se desarrollaba la infección dentro del organismo se fue observando que su presencia afectaba a diversos sistemas (8).

La Organización Mundial de la Salud estableció un conjunto de reglas que ayudarían a prevenir nuevas infecciones, en conjunto a el desarrollo de una vacuna por parte de diversas empresas farmacéuticas los casos comenzaron a disminuir; pero debido a la alta adaptación de los virus, este se fue evolucionando, dando paso a nuevas variantes del mismo las cuales fueron identificadas en diferentes países, entre algunas de estas

tenemos: Alpha (Reino Unido), Beta (Sudáfrica), Gamma (Japón y Brasil), Delta (India), Ómicron (Sudáfrica) (8).

Cada una de estas variantes podrían tener diferente sintomatología a la mencionada anteriormente en su forma principal. Por todo esto, la sintomatología que un paciente podría poseer es muy diversa y además podría verse involucrado algún sistema en específico sobre los demás, y dependiendo de esto, el riesgo de un compromiso severo de la salud del paciente varía y puede ser muy significativo (8).

Algunos de los sistemas que se afectan durante una infección por SARS-CoV-2 son: el respiratorio, el circulatorio, el cardiovascular y el gastrointestinal; entre los sistemas mencionados el circulatorio es uno de los más importantes debido a que puede provocar fallas al nivel de los factores que se ven implicados en la coagulación, que es uno de los métodos de defensa del organismo al sufrir lesiones; la alteración de los factores puede provocar que estos formen coágulos de manera patológica y que estos causen un bloqueo de la circulación y de esta forma comprometa la distribución de oxígeno y la circulación en los órganos diana (8,10).

Entre los mecanismos que el organismo emplea para poder defenderse ante la presencia de un evento que pueda involucrar una pérdida de sangre o prevenir la formación de un coágulo dentro de los vasos sanguíneos es la hemostasia, que se ve representada por dos fases o periodos, los cuales tienen diferentes actuaciones o métodos en los cuales desarrollan la defensa; estos periodos son:

Hemostasia primaria: esta fase hace referencia a la adhesión de plaquetas en la superficie de una lesión para formar lo que se le denomina “tapón hemostático plaquetar” (11).

Hemostasia secundaria: esta fase está constituida por la activación de proteínas plasmáticas que dan paso a la formación de un coágulo constituido por fibrina que cumple la función de dificultar la salida de sangre del organismo, es por ello que también se la conoce como “coagulación de la sangre” (11).

2.2. CAUSAS DE COAGULOPATÍA EN EL COVID19

Aunque la explicación exacta sobre la formación de coágulos en una infección por SARS-CoV-2 aún es incierta, se han establecido hipótesis que podrían ayudar a indicar la razón

para el desarrollo de los coágulos, de esta manera los estudios de las mismas ayudarían a esclarecer el panorama de información que se posee sobre todo este fenómeno; estas hipótesis son:

Enfermedades predisponentes como: Hipertensión Arterial (HTA), Diabetes Mellitus tipos 2 (DMT2), y otras patologías cardíacas (12).

Una variante del virus que provoque una “tormenta de citoquinas” que activa la respuesta inmune del cuerpo (12).

Alguna nueva sintomatología en el virus que induce a la formación de coágulos en los pacientes (12).

2.3. CLÍNICA

El curso de la infección con COVID19 puede poseer una clínica variable, siendo esta de un estadio asintomático hasta padecer una neumonía cuya gravedad necesite que el paciente requiera estar con ventilación asistida (13–15).

El estadio asintomático y manifestaciones leves de esta patología se presentan comúnmente en edades infantiles hasta principios de la adultez, mientras que las personas de la tercera edad y pacientes con enfermedades preexistentes como la Diabetes Mellitus o una EPOC son los más propensos a presentar una clínica mucho más grave (13–15).

Como se sabe esta patología puede provocar manifestaciones en distintos sistemas del organismo, algunos de los síntomas comúnmente encontrados son: fiebre, tos, fatiga, dolores musculares (mialgias), cefalea, disnea, náuseas, vómitos, diarrea, anorexia, malestar a nivel abdominal y las que la gran mayoría de pacientes experimentan son las alteraciones de los órganos de los sentidos, sobre todo los relacionados con el gusto y el olfato produciéndose una Ageusia y una anosmia (15).

Los principales hallazgos clínicos presentados en pacientes que cuentan con coagulopatías en el transcurso de la infección por SARS-CoV-2 son: el aumento del valor de Dímero D, la disminución del número de plaquetas y la prolongación de los tiempos de coagulación; debido a esto es importante revisar detalladamente la implicación de estos valores en el resultado de una coagulopatía en paciente con COVID19 (1,16–19).

CAPITULO III

3. OBJETIVOS

3.1. OBJETIVO GENERAL

Realizar un estudio sobre las coagulopatías en pacientes con COVID19.

3.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

Identificar las principales alteraciones de la coagulación presentadas en pacientes con COVID19.

Determinar los mecanismos de acción por los cuales la infección del SARS-CoV-2 provoca coagulopatías.

Indicar los posibles tratamientos para la disminución de la mortalidad de las coagulopatías en la infección por el coronavirus.

CAPITULO IV

4. MÉTODO

4.1. Criterios de elegibilidad

4.1.1. Criterios de inclusión

Para poder considerar válido un documento el cual aporte información confiable para nuestra investigación se seleccionará documentos originales que se hayan publicado durante los últimos 5 años (2020-2025), estudios que analicen pacientes adultos (mayores de 18 años) diagnosticados con COVID-19, investigaciones que reporten alteraciones de la coagulación (niveles elevados de Dímero D, trombocitopenia, tiempo de protrombina prolongado o fibrinógeno alterado), publicaciones que incluyan pacientes hospitalizados o en unidades de cuidados intensivos o en contexto de manejo clínico moderado o grave, además se tomará en cuenta que posea la estructura IMRD (introducción, métodos, resultados y discusión), también se considerará la utilización de literatura gris (weblogs, revisiones sistemáticas, documentos de sociedades científicas, informes técnicos, estudios de cohortes, observacionales y meta-análisis) para el aporte de cierta información que pueda resultar útil para nuestro propósito.

4.1.2. Criterios de exclusión

Cualquier documento que cumpla con las características de documentos no originales (revisiones bibliográficas, libros o revistas), publicación de más de 5 años (antes del 202), investigaciones que no incluyan pacientes con alteraciones hematológicas o enfoques clínicos relevantes a la coagulación, artículos que analicen casos ambulatorios leves, estructura diferente a la IMRD o que no sea clasificada como literatura gris no será tomado en cuenta el desarrollo de la investigación.

4.2. Variables del estudio

En esta revisión, se analizaron las alteraciones más comunes en los factores de coagulación, tales como Dímero D, tiempo de protrombina, fibrinógeno y trombocitopenia, como variables dependientes de la infección por COVID-19. El Dímero D fue el marcador más comúnmente alterado, con un 46% de los estudios destacando su elevación en los pacientes infectados. La edad y el sexo fueron variables intervinientes que influyeron en la prevalencia de estas alteraciones.

Además, los tratamientos anticoagulantes, como la heparina de bajo peso molecular, mostraron una clara relación con la reducción de la mortalidad y la mejora en los tiempos de hospitalización

4.3. Estrategia de búsqueda

Se ingresó a la biblioteca virtual de la Universidad Católica de Cuenca, donde se seleccionaron los repositorios “*Scopus*”, “*Taylor & Francis*”, “*Web of Science*”; de manera aislada se seleccionó la base de datos “*PubMed*”.

La búsqueda general se realizó en idioma inglés, y en utilizaron las palabras claves “*Coagulopathies*” y “*Covid19*”; dentro de las bases de datos se aplicaron filtros para especificar los resultados que se necesitaban, estos filtros fueron: Disponibilidad del texto (Free full text, Full text), Tipo de Documento (Article or Review Article), Tipo de Artículo (Clinical Study, Dataset, Meta-Analysis, Randomized Controlled Trial, Review, Systematic Review), Fecha de Publicación (5 years), Idioma del Artículo (English and Spanish).

Después a la aplicación de dichos filtros, se obtuvo un total de 883 resultados provenientes de “*Scopus*” (26 resultados), “*Taylor & Francis*” (62 resultados), “*Web of Science*” (41 resultados), “*PubMed*” (754 resultados).

4.4. Selección de estudios y obtención de información

Con estos hallazgos se procedió a revisar de manera individual el resultado en las búsquedas para seleccionar los documentos que contengan información adecuada y acorde al tema de realización del trabajo de titulación “*Alteraciones de la coagulación en pacientes con COVID19*”.

Luego de este proceso se exportaron los datos hacia un libro de Excel para la elaboración de una Matriz de Búsqueda utilizando los datos: “Item Type”, “Publication Date”, “Author”, “Title”, “Publication Title”, “ISSN”, “DOI”, “Url”, “Abstract Note”, “Pages”, “Issue”, “Volume”, “Journal”, “Short Title”, “Language”, “Extra”, “Link”, “Automatic Tags”, “Alteraciones de la coagulación”, “Mecanismo de acción” y “Tratamiento”; dentro de esta matriz se utilizó la herramienta “Ordenar y filtrar” para organizar la información por el año de publicación de menor a mayor.

4.5. Evaluación del riesgo de sesgo de los estudios

Se empleó la herramienta de la “*Colaboración Cochrane*” de evaluación del riesgo de sesgo de los estudios incluidos en presente trabajo, valorando de manera individual por un solo autor los sesgos de selección, realización, detección, desgaste y de notificación, obteniéndose como resultado un riesgo de sesgo poco claro.

4.6. Evaluación de la calidad de la evidencia

Se utilizaron independientemente la herramienta parara la lectura crítica y evaluación de estudios epidemiológicos ([“https://www.nhlbi.nih.gov/health-topics/study-quality-assessment-tools”](https://www.nhlbi.nih.gov/health-topics/study-quality-assessment-tools)), según el diseño de cada estudio.

4.7. Síntesis de resultados

Los principales resultados se fueron: el nombre del primer autor, el año de publicación, alteraciones de la coagulación, mecanismo de acción, tratamiento aplicado en los pacientes y limitaciones descritas en el estudio.

Se realizó una síntesis narrativa de los datos recopilados. Esta revisión no requirió la aprobación de un comité de ética.

CAPÍTULO V

5. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

5.1. RESULTADOS

5.1.1 Identificación del estudio y características de los estudios

Se identificaron el total de documentos en la búsqueda general donde se excluyeron 695 documentos los cuales no concordaban con la temática a investigar y los restantes 188 se registraron en la subcolección “búsqueda general” en el gestor bibliográfico “Zotero”.

Con los documentos registrados en el gestor se procedió a hacer un cribado manual de los artículos para descartar los duplicados en: tema, autores, fecha de publicación e información; después de comprobar toda esta información se descartaron 21 artículos que se encontraron duplicados en las características antes mencionadas, quedando 167 artículos para el análisis de la investigación.

Posteriormente se elaboró el diagrama de flujo con toda la información recabada en la búsqueda y cribado de información, donde se descartaron 147 artículos por no cumplir con los criterios de elegibilidad. La figura 1 muestra el proceso de selección de estudios.

Figura 1. Diagrama de flujo de selección de estudios

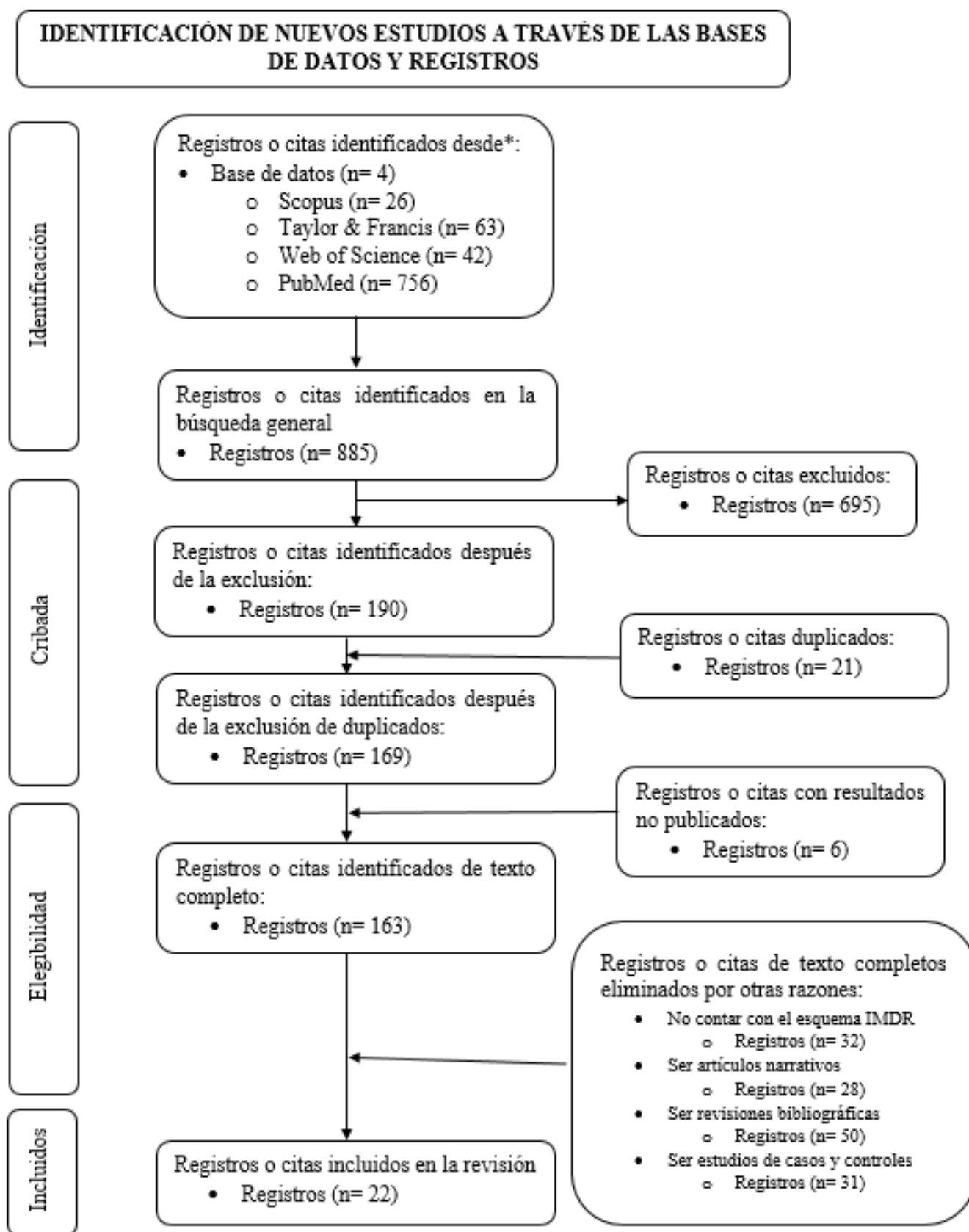


Tabla 1. Características de los estudios incluidos

Año de publicación	Primer autor	Diseño del estudio	Alteraciones de la coagulación	Mecanismo de acción	Trombopprofilaxis	Dosis y frecuencia	Calidad del estudio
2020	Fogarty, H.	Estudio de cohorte	Dímero D	Alteración de receptor ACE-2	Heparina de bajo peso molecular	40 mg/día	Media
2020	Marietta, M.	Estudio multicéntrico, aleatorizado controlado	Dímero D	Alteración de receptor ACE-2	Enoxiparina	4000 UI/día	Media
2020	Zhang, A.	Meta análisis	Dímero D, Tiempo de protrombina y fibrinógeno	Alteración de receptor ACE-2	Heparina de bajo peso molecular	NR	Media
2020	Goshua, G.	Estudio transversal unicéntrico	Von WillerBrand y Dímero D	Antígeno contra el factor VWB	Enoxiparina	0.5mg/kg/día	Media
2021	Polimeni, A.	Meta análisis	Dímero D	Alteración de receptor ACE-2	Heparina de bajo peso molecular	NR	Media
2021	Fan, B.	Estudio observacional	Dímero D	Alteración de receptor ACE-2	Heparina no fraccionada	NR	Media
2021	Zhu, J.	Meta análisis	Dímero D, Tiempo de protrombina y fibrinógeno	Alteración de receptor ACE-2	Heparina de bajo peso molecular	NR	Media
2021	Araya, S.	Estudio transversal prospectivo	Tiempo de protrombina	Alteración de receptor ACE-2	Heparina de bajo peso molecular	NR	Media
2021	Chocron, R.	Estudio de cohorte	Dímero D	Alteración de receptor ACE-2	Heparina no fraccionada	NR	Alta
2023	Ferrandis, R.	Estudio observacional retrospectivo y multicéntrico	Dímero D y Ferritina	Alteración de receptor ACE-2	Heparina de bajo peso molecular	100 UI/kg/día	Media
2023	Zabeida, A.	Estudio de cohorte observacional multicéntrico	Dímero D, Tiempo de protrombina y fibrinógeno	Alteración de receptor ACE-2	Heparina de bajo peso molecular	100 UI/kg/12h	Media

Se seleccionaron 11 artículos. Las características de estos se mencionan en la Tabla 1. Tres de ellos fueron meta análisis y 6 fueron estudios observacionales con variaciones entre estudios multicéntricos, retrospectivos, y unicéntricos, además se incluyeron estudios de cohorte.

Tabla 2. Calidad de los estudios

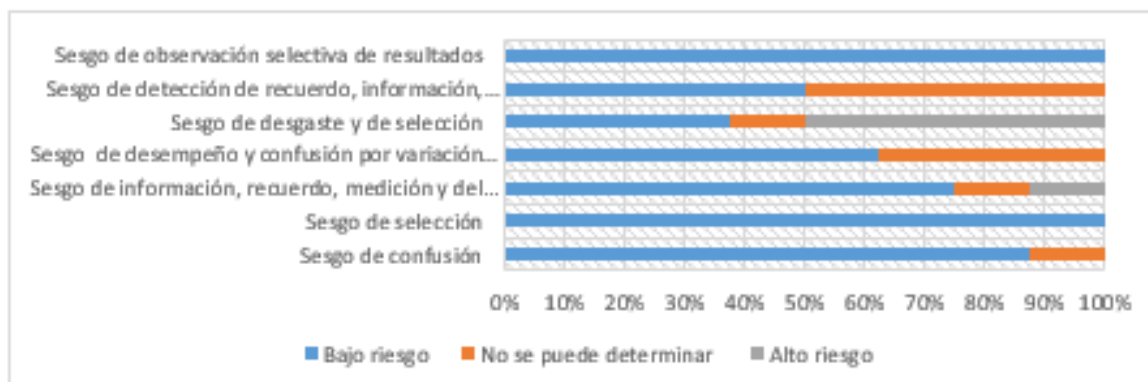
Tabla de calidad de estudios																
Referencia	A	B	C	D	E	F	G	H	I	J	K	L	M	N	Puntaje	Calidad
Fogarty, H. et al. 2020															9	media
Marietta, M. et al. 2020															9	media
Goshua, G. et al. 2020															9	media
Fan, B. et al. 2021															10	media
Araya, S. et al. 2021															9	media
Chocron, R. et al. 2021															11	alta
Ferrandis, R. et al. 2023															10	media
Zabeida, A. et al. 2023															9	media

Tabla de calidad de estudios metaanálisis										
Referencia	A	B	C	D	E	F	G	H	Puntaje	Calidad
Zhang, A. et al. 2020									6	media
Polimeni, A. et al. 2021									6	media
Zhu, J. et al. 2021									6	media

Al evaluar la calidad de los estudios por medio de la herramienta NIH para la sistematización de estudios de cohorte, transversales, observacionales y metaanálisis, se obtuvo que el 99% de los estudios cuentan con una calidad de evidencia media, y solo un estudio cuenta con una calidad de evidencia alta, sin embargo, no se descartan estos estudios para la presente investigación debido a aportan información relevante para el análisis de la misma en cuanto las alteraciones que se presentan en los sujetos estudiados, además de coincidir en el mecanismo de acción y establecer de manera clara la profilaxis aplicada en los pacientes.

Tabla 3. Evaluación del sesgo

Datos en porcentajes							
	Sesgo de confusión	Sesgo de selección	Sesgo de información, recuerdo, medición y del observador	Sesgo de desempeño o y confusión por variación temporal	Sesgo de desgaste y de selección	Sesgo de detección de recuerdo, información, clasificación errónea, de observador y de medición	Sesgo de observación selectiva de resultados
Bajo riesgo	87,5	100	75,00	62,50	37,50	50,00	100,00
No se puede determinar	12,5	0	12,50	37,50	12,50	50,00	0,00
Alto riesgo	0	0	12,50	0	50,00	0,00	0,00



En cuanto a la evaluación del sesgo en los estudios empleados para el análisis de la información, 50% de los estudios mostró un riesgo bajo en la mayoría de los dominios, el 35% evidenció un riesgo poco claro debido a la falta de información detallada sobre la aleatorización o el seguimiento, finalmente el 15% restante presentó un mayor riesgo en el dominio de desgaste, ya que algunos de estos no realizaron seguimiento suficiente tras la administración de tromboprolifaxis, lo cual se ve expresado con el 50% de la valoración de este parámetro.

En esta revisión, se encontró que un porcentaje significativo de pacientes hospitalizados con COVID-19 grave presenta alteraciones compatibles con coagulación intravascular diseminada (CID). La elevación del dímero D, reportada en el 46% de los estudios revisados, fue el marcador más común, mientras que en un 27% de los casos se observaron alteraciones combinadas, como prolongación del tiempo de protrombina (PT) y niveles elevados de fibrinógeno. Estas características refuerzan la presencia de un estado de hipercoagulabilidad asociado al COVID-19 (20–25).

La incidencia de CID fue especialmente alta en pacientes mayores de 60 años, quienes también presentaron un mayor riesgo de disfunción endotelial y complicaciones graves. Además, el sexo masculino predominó entre los afectados, con un 58% de prevalencia, posiblemente debido a diferencias hormonales e inflamatorias. Estos datos subrayan la importancia de identificar a los grupos de mayor riesgo para priorizar estrategias de monitoreo y tratamiento (21).

Todos los estudios analizados coincidieron en que la interacción del SARS-CoV-2 con el receptor de la enzima convertidora de angiotensina 2 (ECA-2) desempeña un papel fundamental en el desarrollo de CID. Este receptor, al ser afectado por el virus, interfiere con la regulación de la hemostasia, promoviendo la activación de la cascada de coagulación y el daño endotelial, lo que contribuye a la aparición de trombos y alteraciones hematológicas. Este desequilibrio contribuye a un estado procoagulante que culmina en las alteraciones observadas (26–30).

La heparina de bajo peso molecular se destacó como la terapia anticoagulante más utilizada y efectiva en los pacientes con CID asociada a COVID-19. Su uso mostró una reducción significativa en la duración de la hospitalización y en la incidencia de complicaciones tromboembólicas, en comparación con otras alternativas como la heparina no fraccionada. No obstante, la evidencia indica que dosis elevadas de anticoagulantes no ofrecieron beneficios adicionales y podrían aumentar el riesgo de hemorragias. En relación con las dosis administradas, no se evidenció que la aplicación de una dosis elevada en comparación con la dosis estándar ofreciera un beneficio adicional en la mejoría clínica de los pacientes (29).

5.2. DISCUSIÓN

En esta revisión se analizaron los mecanismos fisiopatológicos, las características clínicas y las opciones terapéuticas relacionadas con la coagulación intravascular diseminada (CID) en pacientes con COVID-19. Se observó que la interacción del SARS-CoV-2 con el receptor de la enzima convertidora de angiotensina 2 (ECA-2) desempeña un papel clave en la activación descontrolada de la cascada de coagulación. Este fenómeno está mediado por el daño endotelial, la liberación de factores proinflamatorios y el estado de hipoxia asociado a la infección grave, factores que desencadenan un estado de hipercoagulabilidad y favorecen la progresión hacia la CID. Sin embargo, este marcador también puede presentarse en combinación con otras alteraciones como la prolongación del tiempo de protrombina (PT) y niveles elevados de fibrinógeno, observados en un 27% de los casos. La información recabada proviene principalmente de estudios observacionales y meta-análisis, ya que no se encontraron estudios experimentales relevantes para esta investigación (20,25).

La CID en pacientes con COVID-19 se asocia con una elevación significativa de marcadores como el dímero D, que fue reportado como el parámetro más alterado en el 46% de los estudios revisados. Este hallazgo refuerza la importancia de utilizar estos marcadores no solo para identificar un estado procoagulante, sino también para monitorear la eficacia de las intervenciones terapéuticas, especialmente en pacientes hospitalizados. Además, la presencia de alteraciones combinadas, como la prolongación del tiempo de protrombina (PT) y niveles elevados de fibrinógeno, confirma la complejidad de la fisiopatología de la CID en este contexto. Por ello, es indispensable evaluar todas las posibilidades en un paciente infectado para reducir el riesgo de complicaciones y el tiempo de hospitalización (31).

Desde un punto de vista clínico, los adultos mayores y los pacientes con comorbilidades, como hipertensión y obesidad, fueron los más afectados por la CID, lo que subraya la importancia de implementar estrategias de monitoreo y tratamiento dirigidas específicamente a estos grupos de alto riesgo. Asimismo, el sexo masculino mostró una mayor prevalencia de complicaciones tromboembólicas, probablemente debido a diferencias hormonales y en la respuesta inflamatoria (21).

Las alteraciones en la coagulación en pacientes con COVID-19 han sido reportadas desde los primeros casos documentados. Los estudios coinciden en que el mecanismo

fisiopatológico subyacente está relacionado con la interacción del virus con el receptor de la enzima convertidora de angiotensina 2 (ECA-2). Este receptor, al ser afectado por el virus, interfiere con el funcionamiento normal del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA), lo que contribuye a un estado procoagulante y favorece la propagación del virus en el organismo. Este proceso aumenta la inflamación sistémica y la velocidad de proliferación del virus en el torrente sanguíneo, exacerbando las alteraciones en los factores de coagulación (27,32).

En cuanto al tratamiento, la evidencia respalda el uso de heparina de bajo peso molecular (HBPM) como la intervención más efectiva para prevenir las complicaciones trombóticas asociadas a la coagulación intravascular diseminada (CID) en pacientes con COVID-19. Este anticoagulante no solo ha demostrado una reducción significativa en la incidencia de eventos tromboembólicos, sino que también ha disminuido la duración de la hospitalización y la mortalidad en casos graves. No obstante, es importante tener precaución con las dosis elevadas, ya que no se observó un beneficio adicional y existe un riesgo aumentado de hemorragias en pacientes con CID avanzada. En el 64% de los estudios revisados, se prefirió la heparina de bajo peso molecular debido a su mayor precisión en la acción sobre la antitrombina, lo que contribuye a reducir la predisposición a eventos trombóticos, sin importar la gravedad de la infección (27,31).

De acuerdo con diversas revisiones y estudios, la elevación del Dímero D se identificó como la alteración más frecuente, sin discriminar grupo etario, sexo, raza o patologías predisponentes. Esta alteración fue observada incluso en pacientes con comorbilidades como diabetes mellitus, cáncer e hipertensión, así como en diferentes grupos de edad, incluyendo jóvenes, adultos y adultos mayores. Los valores de Dímero D superaron ampliamente los límites de referencia en todos los casos estudiados. Por ejemplo, en laboratorios donde el valor normal es menor a 500 ng/ml, se observaron niveles superiores a 5,000 ng/ml en pacientes infectados (33,34).

Aunque la mayoría de los estudios presentan hallazgos consistentes, esta revisión identifica limitaciones importantes en la literatura, particularmente en la heterogeneidad de los diseños de investigación y la falta de datos específicos sobre el manejo de la CID en etapas avanzadas. Estas limitaciones dificultan la elaboración de guías clínicas estandarizadas para el tratamiento de la CID en pacientes con COVID-19. Sin embargo, los hallazgos recopilados en esta revisión ofrecen información valiosa sobre la

fisiopatología, los marcadores diagnósticos y las opciones terapéuticas, lo que puede contribuir significativamente a un manejo clínico más eficiente y fundamentado. A finales de 2020, Reyes destacó la necesidad de profundizar en el conocimiento sobre la interacción del SARS-CoV-2 con el organismo, un llamado que fue ampliado en 2022 por Marcel J al proporcionar nuevos datos sobre los aspectos fisiopatológicos del virus y su impacto en la coagulación. Este contexto subraya la importancia de continuar investigando la CID como una complicación crítica del COVID-19 (6,7).

CAPITULO VI

6. CONCLUSIONES

La evidencia analizada en esta revisión sistemática confirma que la coagulación intravascular diseminada (CID) es una complicación significativa y frecuente en pacientes con COVID-19 grave. Los marcadores diagnósticos clave, como el dímero D elevado, el tiempo de protrombina prolongado (PT) y los niveles elevados de fibrinógeno, destacan la importancia de un monitoreo riguroso de los parámetros de coagulación, especialmente en poblaciones vulnerables como los adultos mayores y los pacientes con comorbilidades.

Estas alteraciones de los factores de coagulación son más comunes en adultos mayores (≥ 60 años) y en pacientes de sexo masculino, quienes presentan un mayor riesgo de desarrollar complicaciones tromboembólicas como trombosis venosa profunda y embolia pulmonar. Este perfil demográfico subraya la importancia de realizar evaluaciones clínicas personalizadas y de implementar estrategias de manejo dirigidas a estos grupos vulnerables. Dichas estrategias deben incluir un monitoreo continuo de los parámetros de coagulación para optimizar los recursos hospitalarios y mejorar los desenlaces clínicos en esta población.

El mecanismo fisiopatológico subyacente de la CID en el contexto del COVID-19 radica en la interacción del SARS-CoV-2 con el receptor de la enzima convertidora de angiotensina 2 (ECA-2), que altera la regulación hemostática y promueve un estado procoagulante. Esta alteración, exacerbada por la inflamación sistémica y la hipoxia, contribuye al daño endotelial y a la formación de trombos en micro y macrovasos, complicando el curso clínico de la enfermedad.

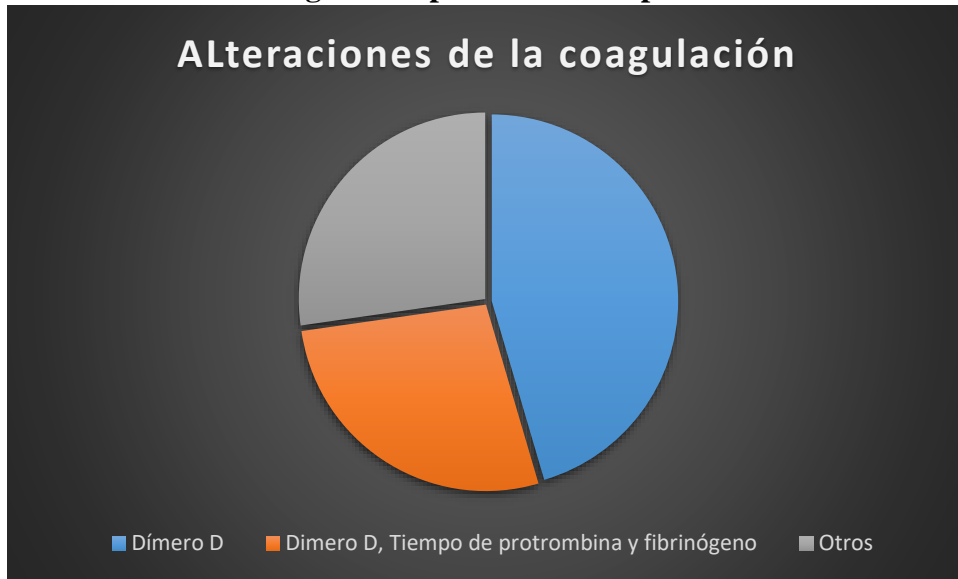
El tratamiento con heparina de bajo peso molecular se estableció como la opción terapéutica más efectiva, con una reducción significativa de la mortalidad y las complicaciones tromboembólicas en los pacientes con CID. Sin embargo, el balance entre la anticoagulación efectiva y el riesgo de hemorragias sigue siendo un desafío crítico, particularmente en pacientes con CID avanzada. Sin embargo, no se evidenció un beneficio clínico adicional al emplear dosis superiores a las recomendadas, lo que resalta la importancia de seguir protocolos terapéuticos estandarizados. Su eficacia es particularmente relevante en pacientes con comorbilidades que podrían prolongar la

estancia hospitalaria, posicionándola como la opción preferida para la tromboprofilaxis en este grupo de alto riesgo.

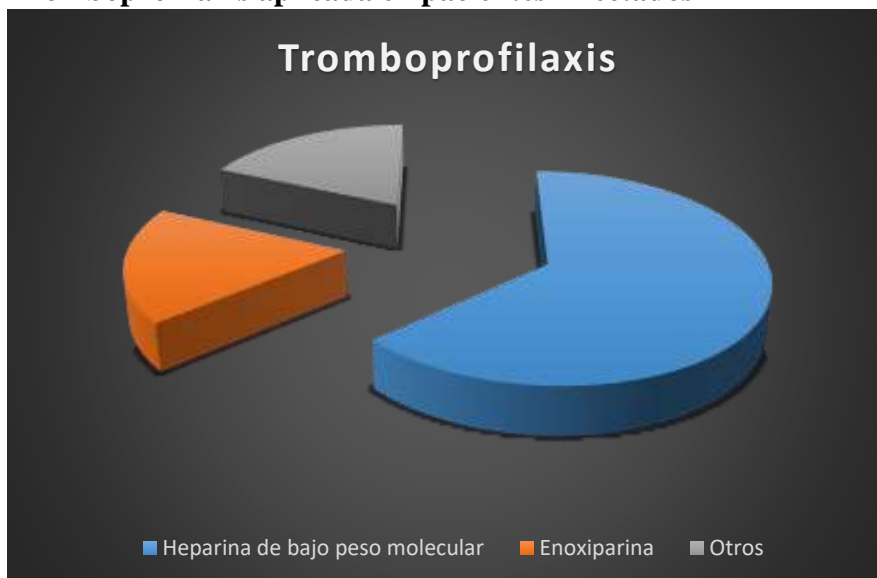
En conclusión, la CID representa un reto clínico prioritario en el manejo de pacientes con COVID-19. La implementación de estrategias de monitoreo temprano, junto con un enfoque terapéutico personalizado basado en anticoagulantes, es fundamental para mejorar los desenlaces clínicos y reducir la mortalidad asociada. La integración de estos hallazgos en las guías clínicas puede optimizar el manejo de esta complicación en futuras pandemias u otras enfermedades que induzcan estados de hipercoagulabilidad.

ANEXOS

Alteraciones de la coagulación presentadas en paciente



Tromboprofilaxis aplicada en pacientes infectados



BIBLIOGRAFÍA

1. Sáenz Morales OA, Rubio AM, Yomayusa N, Gamba N, Garay Fernández M. Coagulopatía en la infección por el virus SARS-CoV-2 (COVID-19): de los mecanismos fisiopatológicos al diagnóstico y tratamiento. *Acta Colombiana de Cuidado Intensivo*. 2022;22(1):44-54.
2. BialiouR. Coagulopatía por COVID-19: Qué es, incidencia y consecuencias [Internet]. 2021 [citado 7 de noviembre de 2022]. Disponible en: <https://laboratoriosfarma.com/coagulopatia-por-covid-19/>
3. Cui S, Chen S, Li X, Liu S, Wang F. Prevalence of venous thromboembolism in patients with severe novel coronavirus pneumonia. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2020;18(6):1421-4.
4. Zhang L, Feng X, Zhang D, Jiang C, Mei H, Wang J, et al. Deep Vein Thrombosis in Hospitalized Patients With COVID-19 in Wuhan, China. *Circulation*. 14 de julio de 2020;142(2):114-28.
5. Vicente V. Thrombotic coagulopathy and COVID-19. *an ranm*. 30 de septiembre de 2020;137(137(02)):140-6.
6. Reyes FR, Pérez GG. Pandemia SARS-CoV-2/COVID-19, perspectivas y desafíos. *Revista del Centro de Investigación de la Universidad la Salle*. 20 de noviembre de 2020;14(54):141-66.
7. Marcel J. Los factores de la coagulopatía por COVID-19The Factors of COVID-19 Coagulopathy.
8. Manual MSD versión para profesionales [Internet]. [citado 10 de noviembre de 2022]. COVID-19 - Enfermedades infecciosas. Disponible en: <https://www.msdmanuals.com/es-ec/professional/enfermedades-infecciosas/covid-19/covid-19?query=covid%2019>
9. Domínguez L, Amador-Bedolla C, Domínguez L, Amador-Bedolla C. El origen de COVID-19: lo que se sabe, lo que se supone y (muy poquito) sobre las teorías de complot. *Educación química*. 2020;31(2):3-11.
10. González YZ, González DC, Abraham CM, Díaz RML, Villegas LR. Estudio de la hemostasia en pacientes convalecientes de la COVID-19. *Revista Cubana de Hematología, Inmunología y Hemoterapia* [Internet]. 17 de diciembre de 2021 [citado 18 de noviembre de 2024];37(0). Disponible en: <https://revhematologia.sld.cu/index.php/hih/article/view/1552>
11. Moake J. Manual MSD versión para profesionales. 2021 [citado 10 de noviembre de 2022]. Generalidades sobre la hemostasia - Hematología y oncología. Disponible en: <https://www.msdmanuals.com/es-ec/professional/hematolog%C3%ADa-y-oncolog%C3%ADa/hemostasia/generalidades-sobre-la-hemostasia>

12. Barzola CMP, Amay CLP, Delgado KAC, Fierro LMM. Trastornos de la coagulación en pacientes infectados con coronavirus: Covid-19. RECIAMUC. 30 de julio de 2020;4(3):50-7.
13. Díaz-Castrillón FJ, Toro-Montoya AI. SARS-CoV-2/COVID-19: el virus, la enfermedad y la pandemia. Med Lab. 5 de mayo de 2020;24(3):183-205.
14. Parra-Avila I. COVID-19: Manifestaciones clínicas y diagnóstico. Revista Mexicana de Trasplantes. 2020;9(S2):160-6.
15. Padilla Benítez T, Rojas AL, Munive Báez L, Monsiváis Orozco AC, Dionicio Avendaño AR, Corona Villalobos CA, et al. Manifestaciones clínicas de la COVID-19. Revista Latinoamericana de Infectología Pediátrica. 2020;33(s1):10-32.
16. 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. 1 de enero de 2021;45(1):42-55.
17. Castillo-Huerta C, Castillo-Velásquez Y, Chávez-Cerna A, Cubas-Iparraguirre A, Vergara-de la Rosa E, Castillo-Huerta C, et al. Dímero D como factor pronóstico de gravedad en pacientes COVID-19. Revista del Cuerpo Médico Hospital Nacional Almanzor Aguinaga Asenjo. octubre de 2020;13(4):459-60.
18. Celemín Florez CA, Ortiz Ruiz G, Cortés Bravo A. Correlación entre el aumento del dímero D en sangre con el espacio muerto en pacientes con COVID-19 y síndrome de dificultad respiratoria aguda. Acta Colombiana de Cuidado Intensivo. 2022;22(4):292-8.
19. Quintana Quirós O, Valerio-Gil L, Rodríguez-Palma F. Trombocitopenia inmune asintomática asociada a COVID-19. AMC. 28 de abril de 2022;63(4):229-34.
20. Fogarty H, Townsend L, Ni Cheallaigh C, Bergin C, Martin-Loeches I, Browne P, et al. COVID19 coagulopathy in Caucasian patients. British Journal of Haematology. 2020;189(6):1044-9.
21. Zhang A, Leng Y, Zhang Y, Wu K, Ji Y, Lei S, et al. Meta-analysis of coagulation parameters associated with disease severity and poor prognosis of COVID-19. Int J Infect Dis. noviembre de 2020;100:441-8.
22. Polimeni A, Leo I, Spaccarotella C, Mongiardo A, Sorrentino S, Sabatino J, et al. Differences in coagulopathy indices in patients with severe versus non-severe COVID-19: a meta-analysis of 35 studies and 6427 patients. Sci Rep. 17 de mayo de 2021;11:10464.
23. Fan BE, Ng J, Chan SSW, Christopher D, Tso ACY, Ling LM, et al. COVID-19 associated coagulopathy in critically ill patients: A hypercoagulable state demonstrated by parameters of haemostasis and clot waveform analysis. J Thromb Thrombolysis. 2021;51(3):663-74.

24. Zhu J, Pang J, Ji P, Zhong Z, Li H, Li B, et al. Coagulation dysfunction is associated with severity of COVID-19: A meta-analysis. *J Med Virol*. febrero de 2021;93(2):962-72.
25. Chocron R, Duceau B, Gendron N, Ezzouhairi N, Khider L, Trimaille A, et al. D-dimer at hospital admission for COVID-19 are associated with in-hospital mortality, independent of venous thromboembolism: Insights from a French multicenter cohort study. *Archives of Cardiovascular Diseases*. mayo de 2021;114(5):381-93.
26. Zabeida A, Winikoff R, Pelland-Marcotte M, Charlebois J, Sabapathy C. COVID-19-associated coagulopathy in children: A multicenter observational cohort study. *Pediatr Blood Cancer*. enero de 2023;70(1):e30079.
27. Marietta M, Vandelli P, Mighali P, Vicini R, Coluccio V, D'Amico R, et al. Randomised controlled trial comparing efficacy and safety of high versus low Low-Molecular Weight Heparin dosages in hospitalized patients with severe COVID-19 pneumonia and coagulopathy not requiring invasive mechanical ventilation (COVID-19 HD): a structured summary of a study protocol. *Trials*. 26 de junio de 2020;21(1):574.
28. Araya S, Mamo MA, Tsegay YG, Atlaw A, Aytnew A, Hordofa A, et al. Blood coagulation parameter abnormalities in hospitalized patients with confirmed COVID-19 in Ethiopia. *PLoS One*. 21 de junio de 2021;16(6):e0252939.
29. Ferrandis R, Escontrela B, Ferrando C, Hernández M, Herrera J, Hidalgo F, et al. Eficacia de la trombopprofilaxis con heparina de bajo peso molecular en pacientes críticos con COVID-19: estudio observacional, prospectivo y multicéntrico. *Rev Esp Anestesiología Reanimación*. marzo de 2023;70(3):129-39.
30. Goshua G, Pine AB, Meizlish ML, Chang CH, Zhang H, Bahel P, et al. Endotheliopathy in COVID-19-associated coagulopathy: evidence from a single-centre, cross-sectional study. *The Lancet Haematology*. agosto de 2020;7(8):e575.
31. Udongwo N, Albayati A, Akoluk A, Woodford A, Iglesias J, Singh D, et al. Catastrophic Thromboembolic Syndrome During the COVID-19 Pandemic. *Cureus* [Internet]. 3 de agosto de 2021 [citado 16 de junio de 2023];13(8). Disponible en: <https://www.cureus.com/articles/66325-catastrophic-thromboembolic-syndrome-during-the-covid-19-pandemic>
32. Gando S, Wada T. Thromboplasmininflammation in COVID-19 Coagulopathy: Three Viewpoints for Diagnostic and Therapeutic Strategies. *Front Immunol*. 11 de junio de 2021;12:649122.
33. Vahdat S. A review of pathophysiological mechanism, diagnosis, and treatment of thrombosis risk associated with COVID-19 infection. *Int J Cardiol Heart Vasc*. 3 de junio de 2022;41:101068.
34. Madani M, Goldstein D, Stefanescu R, Woodman SE, Rojas-Hernandez CM. Characterization of coagulopathy and outcomes in cancer patients with severe COVID - 19 illness: Longitudinal changes in hospitalized cancer patients. *Cancer Med*. 26 de abril de 2022;11(20):3771-85.



AUTORIZACIÓN DE PUBLICACIÓN EN EL REPOSITORIO INSTIRUCIONAL

Gianni Aaron González Baque portador(a) de la cédula de ciudadanía N° **1350581409**. En calidad de autor y titular de los derechos patrimoniales del trabajo de titulación **“Alteraciones de la coagulación en pacientes con COVID19. Revisión Sistemática”** 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.

Azogues, 05 de diciembre de 2024



GIANNI AARON
GONZALEZ BAQUE

Gianni Aaron González Baque

C.I. 1350581409