



UNIVERSIDAD CÉSAR VALLEJO

FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS

ESCUELA PROFESIONAL DE MEDICINA

**Efecto de terapia anticoagulante sobre mortalidad en pacientes COVID-19
severo-crítico, Hospital Regional Docente de Trujillo, 2020-2021.**

**TESIS PARA OBTENER EL TÍTULO PROFESIONAL DE:
MÉDICO CIRUJANO**

AUTOR:

Vertiz Ratteri, Angela María (ORCID: 0000-0002-0601-4978)

ASESOR:

Dr. Cristian Díaz Vélez (ORCID: 0000-0003-4593-2509)

LÍNEA DE INVESTIGACIÓN:

ENFERMEDADES TRANSMISIBLES

TRUJILLO-PERÚ

2021

DEDICATORIA

Para mi padre, por la paciencia y amor incondicional.

Para mi madre, por ser mi ejemplo de ética, bondad y fortaleza.

AGRADECIMIENTO

A mi padre y madre, por acompañarme en cada paso,
por ser mi soporte y aliento, es admirable cada esfuerzo que realizan.

A mis hermanos, por llenar de matices mi vida.

A mis amigos, por ser mi segunda familia.

A los maestros que conocí durante la carrera, por mostrarme la
vocación de servicio y el amor a la medicina.

ÍNDICE DE CONTENIDO

<i>I. INTRODUCCIÓN.....</i>	<i>1</i>
<i>II. MARCO TEÓRICO.....</i>	<i>3</i>
<i>III. METODOLOGÍA.....</i>	<i>10</i>
3.1. Tipo y diseño de investigación	10
3.2. Variables y operacionalización	11
3.3. Población, muestra y muestreo	11
3.4. Técnicas e instrumentos de recolección de datos	13
3.5. Procedimientos.....	14
3.6. Método de análisis de datos	14
3.7. Aspectos éticos.....	14
<i>IV.- RESULTADOS</i>	<i>15</i>
<i>V.- DISCUSIÓN.....</i>	<i>17</i>
<i>VI. CONCLUSIONES.....</i>	<i>22</i>
<i>VII. SUGERENCIAS.....</i>	<i>23</i>
<i>BIBLIOGRAFÍA</i>	<i>24</i>
<i>ANEXOS.....</i>	<i>27</i>

INDICE DE TABLAS

Tabla N° 01: Características de pacientes con Covid-19, que fueron atendidos en Hospital Regional Docente de Trujillo durante el periodo 2020 - 2021: 15

***Tabla N° 02: Efecto de terapia anticoagulante sobre mortalidad en pacientes con infección por Covid 19 Hospital Regional Docente de Trujillo periodo 2020 - 2021:
¡Error! Marcador no definido.***

***Tabla N° 03: Análisis multivariado de los factores de riesgo para mortalidad en pacientes con COVID 19 Hospital Regional Docente de Trujillo periodo 2020 - 2021:
¡Error! Marcador no definido.***

RESUMEN

Objetivo: Analizar el efecto de terapia anticoagulante sobre mortalidad en pacientes Covid-19 severo o crítico. Hospital Regional Docente de Trujillo.

Material y métodos: Se llevó a cabo un estudio analítico, cohorte retrospectivo en el que se incluyeron a 124 pacientes con infección por COVID 19 severo o crítico, según criterios de selección los cuales se dividieron en función del uso o no uso de terapia anticoagulante, se calculó el chi cuadrado y el estadígrafo riesgo relativo.

Resultados: No se apreciaron diferencias significativas respecto a las variables, edad, tiempo de estancia hospitalaria, genero, gravedad de la enfermedad y comorbilidad entre los pacientes expuestos o no a terapia anticoagulante ($p < 0.05$). La frecuencia de mortalidad en pacientes con infección por Covid 19 expuestos a terapia anticoagulante fue de 44%. La frecuencia de mortalidad en pacientes con infección por Covid 19 no expuestos a terapia anticoagulante fue de 72%. La terapia anticoagulante tiene un efecto protector sobre mortalidad en pacientes con infección por Covid 19, con un riesgo relativo de 0.6 el cual fue significativo ($p < 0.05$).

Conclusión: La terapia anticoagulante tiene un efecto protector sobre mortalidad en pacientes con infección por Covid 19.

Palabras claves: Terapia anticoagulante, mortalidad, infección por Covid 19.

ABSTRACT

Objective: To analyze the effect of anticoagulant therapy on mortality in severe or critical Covid-19 patients. Trujillo Regional Teaching Hospital.

Material and methods: An analytical, retrospective cohort study was carried out in which 124 patients with severe or critical COVID 19 infection were included, according to selection criteria, which were divided according to the use or non-use of anticoagulant therapy. calculated the chi square and the relative risk statistician.

Results: No significant differences were observed regarding the variables age, length of hospital stay, gender, severity of the disease and comorbidity between patients exposed or not to anticoagulant therapy ($p < 0.05$). The mortality rate in patients with Covid 19 infection exposed to anticoagulant therapy was 44%. The mortality rate in patients with Covid 19 infection not exposed to anticoagulant therapy was 72%. Anticoagulant therapy has a protective effect on mortality in patients with Covid 19 infection, with a relative risk of 0.6, which was significant ($p < 0.05$).

Conclusion: Anticoagulant therapy has a protective effect on mortality in patients with Covid 19 infection.

Keywords: *Anticoagulant therapy, mortality, Covid 19 infection*

I. INTRODUCCIÓN

La humanidad entera vive la devastación y la desolación de un mortal virus entre los 3 últimos años, el COVID-19 emergió y se ha extendido casi en la totalidad del planeta, afectando a más de 200 naciones y miles de individuos, con porcentajes de morbimortalidad elevados (1).

En el mes de diciembre de 2019 el Centro de Control de Enfermedades de la China, informó los primeros 27 pacientes con casos de neumonía de etiología desconocida, iniciándose así un posible caso de zoonosis (2), días después, el 7 de enero se reveló el agente causal, que se le denominó como nuevo coronavirus (2019-nCoV) (3). Finalmente, el día 11 de febrero de 2020 la Organización Mundial de la Salud(OMS) lo denomina con el nombre SARS-CoV-2 y fue hasta el 11 de marzo donde la misma entidad la declara como pandemia(4).

El primer caso confirmado de COVID-19 en América Latina, se da el 26 de febrero del 2020, en Brasil, Sao Paulo, aquí se encontró a un paciente varón de 61 años que provenía de Italia, ciudad de Lombardía. Posteriormente se confirman varios casos importados de Europa y Asia en los diferentes países sudamericanos (5).

En la actualidad Estados Unidos lidera las estadísticas al superar los 920.829 decesos por Covid-19, seguido de Brasil con alrededor de 630.001. Perú se encuentra en sexto lugar con 206.406 muertos a causa de COVID-19, estas son cifras actualizadas al 4 de febrero de 2022, en las que se cuenta más de 389 millones de casos confirmados de COVID-19 en todo el mundo (6).

La OMS recomienda, en cuanto al manejo clínico, que las personas con COVID-19, tengan acceso a la atención hospitalaria, detección si presentan sintomatología persistente, nuevas o cambiantes. Además, para la atención domiciliaria de personas con COVID-19 leve o que presentan alguna comorbilidad, la OMS recomienda la utilización de la pulsioximetría, cuyo rol es importante en el descubrimiento de la hipoxemia en estos pacientes. Los declives crecientes de la saturación de

oxígeno(SatO₂) que alcancen niveles menores de 96% necesitan ser tratado en un centro hospitalario (7).

Por otro lado, esta entidad también recomienda para los pacientes hospitalizados la utilización de anticoagulantes en dosis bajas para evitar la formación de coágulos y de esta manera evitar la trombosis asociada al COVID-19 (8).

El virus del COVID-19 generalmente afecta las vías respiratorias y a los pulmones, no obstante, se ha demostrado que en aproximadamente el 16% de los pacientes ingresados a hospitales, ocurre la formación de coágulos, y estos al desprenderse podrían originar obstrucciones que desencadenarían infartos e ictus(9).

Todo este fenómeno se da en un contexto de pandemia bastante complicado y en el que al no preexistir un procedimiento farmacológico definido contra el COVID-19, se propone el uso de anticoagulantes para reducir los casos de muerte en dichos pacientes internados en un hospital con atención a pacientes COVID-19 severo-crítico, en este caso la presente tesis se aplicará en el Hospital Regional Docente de Trujillo.

Por lo anteriormente expuesto en la presente investigación se evaluó de manera retrospectiva el impacto del uso de terapias anticoagulantes respecto a la supervivencia en pacientes con diferentes grados de severidad de infección por SARS CoV 2, a través de un diseño de cohortes historias, tomando como referencia una población de pacientes atendidos en nuestra localidad en el contexto de la primera y según ola de la pandemia por COVID 19. Para ello se formuló siguiente problema de investigación: ¿Cuál es el efecto de terapia anticoagulante sobre mortalidad en pacientes Covid-19 severo o crítico, Hospital Regional Docente de Trujillo?

El presente trabajo de investigación se inicia gracias a la necesidad de encontrar una terapia médica que reduzca los niveles de mortalidad de los pacientes infectados con el virus del COVID-19, por lo tanto, la presente investigación se justifica completamente, dado que buscará evaluar la eficiencia de la terapia anticoagulante en pacientes contagiados con COVID-19, clasificados como severo o crítico, además es una investigación original y de relevancia científica.

En consecuencia, el trabajo de investigación plantea el siguiente objetivo general: «Analizar el efecto de terapia anticoagulante sobre mortalidad en pacientes Covid-19

severo o crítico. Hospital Regional Docente de Trujillo». Los objetivos específicos planteados son los siguientes: «Analizar los porcentajes de mortalidad de los pacientes con COVID-19, severo o crítico, que reciben terapia anticoagulante y los pacientes que no reciben la terapia, en el Hospital Regional Docente de Trujillo» y «Analizar la diferencia de la permanencia hospitalaria en los pacientes COVID-19, severo o crítico, que reciben y no reciben terapia anticoagulante, en el Hospital Regional Docente de Trujillo».

Finalmente, el presente trabajo de investigación formula las siguientes hipótesis: «Hi: El efecto de terapia anticoagulante tiene un efecto positivo sobre mortalidad en pacientes COVID-19 severo o crítico». Y «Ho: El efecto de terapia anticoagulante no tiene efecto sobre mortalidad en pacientes COVID-19 severo crítico».

II. MARCO TEÓRICO

Rentsch, Beckman, Tomlinson, et al, (EE.UU, 2021), publican su trabajo de investigación titulado, «Inicio temprano de anticoagulación profiláctica para la prevención de la mortalidad por coronavirus 2019 en pacientes ingresados en un hospital en los Estados Unidos: estudio de cohorte» que tuvo como objetivo, Analizar si iniciar tempranamente terapia anticoagulante profiláctica versus la ausencia de esta se asoció con una menor mortandad. El tipo de estudio fue de cohorte observacional. El mayor porcentaje de muertes (510/622, 82%) se dieron durante la estancia hospitalaria. Se observó que aquellos que recibieron terapia anticoagulante profiláctica tuvieron 27% menos riesgo de mortandad en 30 días frente a los que no recibieron dicha profilaxis. El haber recibido profilaxis anticoagulante no se asoció con aumento en el riesgo de hemorragia que necesite transfusión (índice de riesgo 0,87; 0,71 a 1,05). (10)

Tang, Bai, Chen, et al. (Shanghai, 2020) elaboran el estudio, en el que asocian el tratamiento anticoagulante con una menor mortalidad en aquellos pacientes con coagulopatías enfermos de COVID-19 grave. Analizaron los resultados de coagulación, medicamentos y la evolución clínica de aquellas personas con

diagnóstico de COVID-19 grave en un hospital de su región. Se realizó la comparación en la mortalidad a 28 días entre aquellos que recibieron heparina y los que no, así como un riesgo de coagulopatía diferente, que se clasificó con la puntuación de coagulopatía inducida por sepsis (SIC) o el resultado del dímero-D. De los 449 pacientes con COVID-19 grave, recibieron heparina 99 de ellos por 7 días o más. No se hallaron diferencias en la mortalidad a los 28 días entre aquellos que usaron heparina y los que no (30,3% frente al 29,7%, $p = 0,910$). No obstante en pacientes con puntuación SIC ≥ 4 , la mortalidad a 28 días de aquellos a los que se les administró heparina fue menor que aquellos a los que no se les administró o dímero D > 6 veces el límite superior de la normalidad. (11)

Lopes, de Barros E Silva, Furtado, et al, (Brasil, 2021) publican la investigación en la que comparan los anticoagulantes como terapia versus anticoagulantes como profilaxis en pacientes COVID-19 con valores de dímero D elevados. Este trabajo tiene como fondo de investigación si el COVID-19 conduce a resultados clínicos desfavorables a causa de un estado protombótico. Tuvieron por objetivo evaluar la seguridad y eficacia del tratamiento profiláctico con anticoagulantes versus una anticoagulación terapéutica en los pacientes antes mencionados. En cuanto a los métodos, realizaron un ensayo multicéntrico, aleatorizado y controlado, en Brasil (31 lugares). Aquellos pacientes hospitalizados con diagnóstico de COVID-19 y alto valor de dímero D fueron asignados al azar para recibir anticoagulantes de manera terapéutica o profiláctica. El resultado en eficacia no fue diferente entre aquellos que tuvieron anticoagulantes terapéuticos y aquellos con profilaxis, 34,8% éxito en el terapéutico y 41,3% en el profiláctico. Se obtuvieron resultados sólidos en los que se encontraban clínicamente estables y los que no. (12)

Giusti, Gori, Alessi, et al, (Italia, 2020), publican la investigación titulada, «Coagulopatía inducida por Sars-CoV-2 y pronóstico en pacientes hospitalizados: una instantánea de Italia». Los investigadores decidieron analizar los parámetros de coagulación rutinarios - tiempo de protrombina (TP), tiempo de tromboplastina parcial activada (aPTT), DD y recuento de plaquetas - de pacientes enfermos de COVID-19 hospitalizados en

Hospital Careggi, Florencia, Italia. En cuanto a los métodos, describen que se inscribieron 209 pacientes consecutivos (133 hombres / 76 mujeres) con infección confirmada. El criterio de exclusión fue el ingreso directo en UCI. Los resultados clínicos se controlaron hasta el 7 de abril de 2020 (mediana de seguimiento: 11 días [rango intercuartílico [IQR]: 7–14]). Los resultados que obtuvieron fueron los siguientes; 31 pacientes fallecieron (14,8%) y 117 pacientes fueron dados de alta (56%). 51 pacientes (24,4%) han sido trasladados a UCI. Se documentaron ocho episodios trombóticos (3,8%) en pacientes sintomáticos. (13)

Cáceres, (Perú, 2020), publica el estudio, en el que busca comprobar la eficacia en la administración de terapia anticoagulante para mejorar el pronóstico en pacientes con insuficiencia respiratoria severa debido al COVID-19. Para dicho estudio se distribuyeron en dos grupos de pacientes: aquellos que no recibieron tratamiento anticoagulante en UCI, y aquellos con anticoagulantes como parte de su manejo. Evaluarán sobrevida, tiempo de hospitalización, soporte de oxígeno. Los resultados de dicha investigación busca contribuir a establecer si existe efectividad en la terapia anticoagulantes como tratamiento en casos COVID-19 severos que requieren de hospitalización en UCI. (14)

Echegaray, (Perú, 2021) presenta el trabajo de tesis en el que como objetivo se planteó comprobar si existía eficacia en la administración de terapia anticoagulante para la mejora en la función renal en aquellos pacientes con insuficiencia renal aguda a causa de COVID-19. Emplearon la revisión de historias clínicas de personas con insuficiencia renal aguda por COVID-19, se dividió en dos grupos; aquellos con tratamiento anticoagulante y los que no. El empleo de anticoagulantes disminuyó mortalidad (OR = 0.52). También se observó que la estancia en el hospital fue menor en aquellos que recibieron tratamiento anticoagulante (18.00 ± 9.24 días versus 24.72 ± 17.11 días en controles; $p < 0.05$). (15)

Díaz-Velez, Pastor-Urrunaga, et al, (Perú, 2021) publican un estudio de tipo cohorte retrospectivo, con un intervalo de confianza de 95%, en el que se plantearon como objetivo evaluar los factores de riesgo de mortalidad en pacientes hospitalizados por

COVID-19, para lo cuál analizaron 493 pacientes hospitalizados obteniendo como resultados que aquellos pacientes mayores de 60 años que además tuvieron dos o mas comorbilidades, con una saturación de oxígeno menor de 86% y encontrarse en el medio y tercil superior en la relacion de neutrófilos-linfocitos, tenían mayor riesgo de mortalidad, concluyendo que los factores de riesgo permiten identificar a aquellos pacientes vulnerables en los que se debe priorizar la indentificación temprana de signos o síntomas para disminuir la mortalidad.(16)

El virus COVID-19 es considerado como una afectación particularmente respiratoria y provoca un síndrome de distrés respiratorio agudo en sus formas más graves, pero también se enmarca como una afectación a nivel neurológico, digestivo, hematológico, cardiaco y renal. (17,18)

En cuanto a la naturaleza del virus y la enfermedad, se puede decir que el coronavirus actual, repite la mayor parte de la secuencia genética (80%) de su antecesor el SARS-CoV. (19)

Los coronavirus están conformados por glucoproteínas transmembrana que permiten al virus adherirse e ingresar en la célula. Las proteínas de pico en este mantienen numerosas semejanzas con las de su antecesor y se acoplan con los receptores de la enzima convertidora de angiotensina 2 de superficie (ACE2) (20). La proteína espiga se une a ACE2 con mayor nivel que el anterior coronavirus, lo que explicaría su mayor capacidad de transmisibilidad (21).

Se da un mayor expresión de la enzima ACE2 en los neumocitos tipo II, además también en los enterocitos intestinales y en las celulas epiteliales la parte superior del tracto respiratorio (22). La reproducción del ARN viral sucede al interior de la célula, empleando el ARN polimerasa dependiente de ARN (rdRp) (23).

Varios científicos sostienen que el SARS-CoV-2, se dispersan durante la respiración, al estornudar, o cualquier actividad parecida que provoque aerosoles, puesto que el virus viaja a través de las gotas y se suspenden el aire, y que, al estar en contacto entre personas, estos se pueden infectar, a este hecho se le conoce con el nombre de (airborne), en el caso del SARS-CoV-2, la transmisión se da a través de

gotas más grandes, y como tienen más peso, estas caen al suelo, por consiguiente, el contacto directo entre personas facilita un mayor contagio. (24)

Otros investigadores realizaron estudios en condiciones controladas de laboratorio demostraron que el virus puede mantenerse en el aire por bastante tiempo (25) este fenómeno ha sido descubierto también en centros hospitalarios (26). Finalmente, como consecuencia de estos estudios, los científicos le han pedido a la OMS que considere la evidencia y declare la transmisión aérea como probable riesgo de contagio. (27)

Entre los síntomas más usuales de COVID-19 tenemos, tos seca, fiebre, cansancio. Hay síntomas no tan habituales y que afectan a ciertos pacientes, estos son; congestión nasal, pérdida de olfato y/o gusto, cefalea, odinofagia, conjuntivitis, dolores musculares y/o articulares, náuseas o vómitos, diferentes tipos de erupciones cutáneas, escalofríos o vértigo, diarrea. (28)

Entre los síntomas de un cuadro severo de COVID-19 se enumeran: personas con $\text{SatO}_2 \leq 93\%$ con aire ambiental, frecuencia respiratoria por encima de 30 respiraciones por minuto, si se evidencia más de 50% de comprimiso pulmonar con predominancia de tipo consolidativo, una presión parcial de oxígeno/fracción inspiratoria ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$) ≤ 300 mmHg, síndrome de distrés respiratorio agudo (SDRA) tipo L. Mientras que un cuadro crítico de COVID-19 la presentan aquellas personas con insuficiencia respiratoria, disfunción multiorgánica, sepsis, shock séptico, SDRA moderado o severo, SDRA tipo H, tengan necesidad de terapia vasopresora y/o ventilación mecánica invasiva. (29)

Un requisito fundamental para el tratamiento apropiado del COVID-19, es el diagnóstico clínico, en el que la realización del tratamiento es variada, aquí se debe observar, prescribir medicamentos, profilaxis, etc. La anamnesis de síntomas como tos, fiebre o dificultad ligera para respirar, y el contacto con un contagiado de COVID-19 o haber permanecido últimamente en un área contaminada, son premisas para estar en casa y solicitar la atención médica. (30)

Todas las personas que muestran algún síntoma, deberán obtener un diagnóstico eficiente, para esto, será necesario que se realicen pruebas diagnósticas de

confirmación, para este fin se tomará una muestra nasal con hisopo largo o también de saliva (esputo) para realizar un análisis de laboratorio. (30)

Para hacer diagnósticos moleculares se utilizan pruebas estandarizadas de rRT-PCR (reacción en cadena de polimerasa de transcriptasa reversa en tiempo real). (31)

En la actualidad se están vendiendo test que detectan IgA, IgG, IgM y anticuerpos totales. A los resultados de las investigaciones y en base a información actual sobre la utilidad de dichas pruebas, se debería dar prioridad a la detección de anticuerpos totales o de IgG. Las pruebas serológicas deberán efectuarse mediante ensayo de inmunoabsorción enzimática (ELISA) o de inmunofluorescencia indirecta. (32)

Finalmente están las plataformas nanoestructuradas para la tipificación cualitativa a largo plazo del virus de COVID-19, la Food and Drug Administration de los EU, permitió la primera prueba de diagnóstico para COVID-19 que utiliza una muestra nasal para ser recogida en casa. Consiste en un ensayo LTD (Laboratory Developed Test) de tipo molecular y alta especificidad, desarrollado por el Laboratorio Clínico de Genómica de Rutgers. (30)

La infección por COVID-19 está asociada con las diferentes complicaciones trombóticas que suelen surgir en sistema venoso y/o arterial, especialmente en aquellos pacientes con COVID-19 severo o crítico. Los estudios señalan que dicho efecto es a consecuencia de una respuesta desmedida en la lucha contra el COVID-19 por parte del sistema inmunitario, y en consecuencia se generan sustancias coagulantes. (33)

Se considera que el 50% de los pacientes diagnosticados con COVID-19 tienen incidencia de trombosis, particularmente los enfermos con COVID-19 severo o en estado crítico. Se debe señalar que la complicación de mayor prevalencia, es el tromboembolismo pulmonar (TEP) y la trombosis venosa profunda (TVP). (33)

Investigaciones nuevas han confirmado que niveles de dímero D que superan los 1.000 ng/ml en personas con COVID-19 nos ayuda a vislumbrar un pronóstico importante de mortalidad (12). El daño endotelial y la respuesta inflamatoria sistémica asociados a la infección del virus precipitarían la coagulación, con una disminución de los anticoagulantes naturales del organismo y un aumento de la síntesis de trombina, esta interrelación es conocida como «inmuntrombosis». (34)

Las células epiteliales alveolares son invadidas a través de receptores de superficie de la ACE2 por el SARS-CoV-2 (35). La replicación del virus produce la activación del complemento, formándose C3a y C5a, desencadenando el reclutamiento de macrófagos, neutrófilos, monocitos, y linfocitos cuya función es liberar de manera intensiva citoquinas proinflamatorias (IL-1, IL-6, IL-8 e interferón- γ) esta a su vez ayudan a la síntesis del factor tisular (FT) de trombomodulina y de moléculas de adhesión endotelial y activan la fibrinólisis.(36)

Asimismo, la expresión de ACE2 en las células endoteliales, facilita la infección por SARS-CoV-2. La lesión endotelial activa el factor tisular, el cual sintetiza trombina a partir de la protrombina a través del factor X activado; las plaquetas activadas se añaden y facilitan la superficie fosfolipídica apropiada para la incorporación de varios compuestos de la cascada de coagulación con la producción de grandes cantidades de trombina. (34)

Para resumir esta última parte se sostiene que la coagulopatía hallada en los enfermos de COVID-19 ha causado que se diseñen varias estrategias antitrombóticas, principalmente en enfermos graves derivados a unidades de cuidados intensivos (UCI). No obstante la mejor estrategia podrían ser las heparinas de bajo peso molecular a dosis intermedias o profilácticas que se debe administrar a los enfermos, a menos que esté contraindicado, administrando la anticoagulación de manera terapéutica para los pacientes en los que se diagnostique una trombosis.(37)

De manera que se puede afirmar que el COVID-19 afecta los parámetros de coagulación y al tener influencia directa en su esquema, aparecen los siguientes efectos: aumento importante en el nivel plasmático de fibrinógeno (FIB), aumento importante en el nivel plasmático del dímero D, regularidad en el tiempo parcial de tromboplastina activada (TPTa), aumento ponderado del tiempo de protrombina (TP), propensión a trombocitosis moderada y reducción moderada, no clínicamente específica, de la actividad de antitrombina (AT)". (38)

La coagulación sucede de forma variada, la reacción del huésped a la infección da origen a que por parte del sistema inmunitario haya activación de componentes celulares y también desencadena síntesis de citocinas y expresión de factor tisular. El

deterioro en el intercambio gaseoso y la inflamación pulmonar podrían deberse a la producción elevada de citocinas, que a su vez incitaría la fibrinólisis pulmonar y causaría la elevación del dímero D. Asimismo la liberación de factor tisular contribuye a la activación del sistema hemostático. En definitiva, las plaquetas activadas, el endotelio, y otros elementos leucocitarios también contribuirán al desequilibrio en la liberación de trombina, favoreciendo al depósito de fibrina que desencadena una microangiopatía y daño tisular". (39) Es por este motivo, que para determinar a un paciente con sospecha de enfermedad tromboembólica es obligatorio elaborar un diagnóstico con el cuadro clínico actual.

A continuación, tenemos los siguientes signos médicos: marcadores de sobrecarga ventricular elevados (NT-proBNP, troponina), aparición brusca de hipoxemia con $PO_2 < 90\%$, que no se justifica por la lesión radiológica, o taquicardia > 100 ppm o hipotensión con TAS < 100 mmHg) o clínica TVP, dímero D permanentemente elevado (> 3000 ng/mL) que crece con disociación de la evolución de los restantes reactantes de fase aguda (proteína C reactiva, ferritina), signos de sobrecarga ventricular derecha (relación VD/VE > 1) o de hipertensión pulmonar (velocidad de regurgitación tricúspideas $> 2,8$ m/s) en ecocardiograma. (40)

III. METODOLOGÍA

3.1. Tipo y diseño de investigación

Tipo

- **Aplicada**

Según Cordero (2008), este tipo de investigación es una manera de conocer realidades con una prueba científica.(41)

Diseño

- **Observacional: analítico cohorte retrospectiva**

Al ser observacional busca describir un fenómeno dentro de la población de estudio y al ser analítico se relacionará causalmente el agente con el efecto, es decir buscaremos establecer una hipotética relación entre el agente y el efecto. (42)

3.2. Variables y operacionalización

3.2.1. Variables

Variable 1

- Terapia anticoagulante

Variable 2

- Mortalidad en pacientes Covid-19 severo o crítico

Variable 3

- Comorbilidades: Hipertensión arterial, Diabetes mellitus tipo 2, Enfermedad renal crónica, Obesidad, enfermedad hepática crónica, enfermedad respiratoria crónica, enfermedad coronaria.

3.2.2. Operacionalización de variables(ANEXO 1):

Terapia anticoagulante: La terapia anticoagulante es el uso de sustancias para el tratamiento de la trombosis por su capacidad para dificultar el proceso de coagulación de la sangre, causadas por el virus de COVID-19.

Mortalidad en pacientes Covid-19 severo: Cantidad de personas que mueren en un lugar y en un período de tiempo determinados a causa de COVID-19 en relación con el total de la población.

3.3. Población, muestra y muestreo

Población

La población de estudio correspondió al conjunto total de unidades de análisis, después de haber operado tanto los criterios de inclusión como los de exclusión, por lo tanto, la población fueron todos los pacientes internados en el Hospital Regional Docente de Trujillo, con diagnóstico de COVID-19 severo y crítico.

Criterios de inclusión

- Pacientes con diagnóstico de Covid-19 severo y crítico, internados en el Hospital Regional Docente de Trujillo.

Criterios de exclusión

- Pacientes con diagnóstico de Covid-19 asintomático.
- Pacientes con diagnóstico de Covid-19 leve.
- Pacientes con diagnóstico de Covid-19 moderado

Muestra

Fórmula (43):

$$n_e = \frac{p_1(1-p_1) + p_2(1-p_2)}{(p_1 - p_2)^2} * (Z_{\alpha/2} + Z_{\beta})^2$$

Dónde:

p_1 = Proporción del grupo usuario de anticoagulantes que fallecieron

p_2 = Proporción del grupo no usuario de anticoagulantes que no fallecieron

n = Número de casos

$Z_{\alpha/2} = 1.96$ para $\alpha = 0.05$

$Z_{\beta} = 0,84$ para $\beta = 0.20$

$P_1 = 0.40$ (Ref. 13)

$P_2 = 0.65$ (Ref. 13)

Reemplazando los valores, se tiene:

$n = 62$

COHORTE EXPUESTA: (Anticoagulación) = 62 pacientes

COHORTE NO EXPUESTA: (No anticoagulación) = 62 pacientes.

Muestreo:

Se empleó muestreo probabilístico al azar, en donde se aplicó un intervalo de selección aleatorio, para escoger los individuos que formaron parte de la muestra del total de la población obtenida.

Unidad de análisis

Pacientes con diagnóstico de Covid-19 y que además tienen el diagnóstico de severo o crítico, que fueron internados en Hospital Regional Docente de Trujillo.

3.4. Técnicas e instrumentos de recolección de datos

Técnica

Para la realización del presente trabajo de investigación la técnica que se empleó fue la siguiente:

- Revisión y análisis de Ficha o Historia Clínica (Análisis documentario)

Instrumento (ANEXO 2)

Se manejó una ficha de recolección de datos en la cual se establecieron las variables en estudio en donde se incluyeron la edad, las comorbilidades, el uso o no uso de terapia anticoagulante, la severidad de la enfermedad y el fallecimiento o recuperación del paciente; se realizó un juicio de expertos para validar la ficha de recolección de datos, y esta se realizó por juicio de expertos especialistas.

Los materiales que se utilizaron fueron los siguientes:

- Fichas de recolección de datos.
- Material de escritorio
- Computadora personal con programas de procesamiento de textos, bases de datos y estadísticos.

3.5. Procedimientos

El presente trabajo de investigación se inició con el documento de autorización y ejecución solicitado a la Dirección Hospital Regional Docente de Trujillo, luego se realizó coordinaciones con la oficina de estadística de dicho nosocomio para obtener un listado de las historias clínicas y diagnósticos de todos los pacientes que ingresaron al Hospital con pruebas confirmadas y diagnóstico de Covid-19 severo o crítico durante el período 2020-2021, consecutivamente se seleccionaron las historias clínicas con diagnóstico positivo a Covid-19 severo o crítico, las cuales fueron calificadas como determinantes para el estudio. Una vez reunida toda la información esta se transfirió al programa SPSS versión 27 para el respectivo análisis estadístico.

3.6. Método de análisis de datos

El programa utilizado para el procesamiento fue SPSS versión 23. Las variables cuantitativas se describieron de acuerdo con su distribución con promedios y desviación estándar. Las variables cualitativas fueron expresadas y también comparadas mediante la prueba de Chi² de Pearson. Para la asociación entre la variables independiente y dependiente, se calculó el RR (riesgo relativo) con su intervalo de confianza del 95% (IC 95%). Se realizó el análisis multivariado por medio de regresión logística, para los factores de riesgo para mortalidad.

3.7. Aspectos éticos

El estudio fue aprobado por el comité de ética del Hospital Regional Docente de Trujillo y siguió los principios éticos de Helsinki donde queda establecido que la información servirá solo para medios de investigación y medio de estudio, se respetará de esta manera la autenticidad de los datos de cada paciente por lo cual las historias clínicas físicas fueron examinadas sin afectar en ningún aspecto a los pacientes manteniendo el anonimato de los datos, por lo que no fue necesaria la firma de un consentimiento informado.

IV.- RESULTADOS

Tabla N° 01: Características de pacientes con Covid-19, que fueron atendidos en Hospital Regional Docente de Trujillo durante el periodo 2020 - 2021:

Variables intervinientes	Anticoagulación (n=62)	No anticoagulación (n=62)	RR (IC 95%)	Valor p
Edad:	56.7 +/- 13.1	58.1 +/- 12.1	NA	0.23
Estancia hospitalaria:	16.1 +/- 9.8	16.8 +/- 9.3	NA	0.35
Sexo:				
Masculino	45 (72.5%)	48 (77.4%)	RR : 0.93	0.71
Femenino	17 (27.5%)	14 (22.6%)	(IC 95% 0.7 – 1.6)	
Gravedad enfermedad:				
Severo	53 (85.4%)	54 (87.1%)	RR 0.98	0.85
Crítico	9 (14.6%)	8 (12.9%)	(IC 95% 0.6 – 1.8)	
Comorbilidades:				
Si	52 (83.8%)	54 (87.1%)	RR 0.96	0.82
No	10 (16.2%)	8 (12.9%)	(IC 95% 0.6 – 1.9)	

**FUENTE: Hospital Regional Docente de Trujillo - Fichas de recolección:
2020-2021.**

Tabla N° 02: Efecto de terapia anticoagulante sobre mortalidad en pacientes con infección por Covid 19 Hospital Regional Docente de Trujillo periodo 2020 - 2021:

Terapia anticoagulante	Mortalidad		Total
	Si	No	
Si	27 (44.2%)	35 (55.8%)	62 (100%)
No	45 (72.1%)	17 (27.9%)	62 (100%)
Total	72	52	124

FUENTE: Hospital Regional Docente de Trujillo - Fichas de recolección: 2021.

- Chi cuadrado: 10.3
- $p < 0.05$.
- Riesgo relativo: 0.6
- Intervalo de confianza al 95%: (0.3 – 0.8)

Respecto a la influencia de terapia anticoagulante y el riesgo de mortalidad intrahospitalaria, se documenta una disminución del 40% del riesgo de fallecer a nivel muestral con un riesgo relativo < 1 ; expresa esta misma tendencia a nivel poblacional con un intervalo de confianza al 95% < 1 y finalmente expresa significancia de esta tendencia al verificar que la influencia del azar es decir el valor de p es inferior al 5%.

Tabla N° 03: Análisis multivariado de los factores de riesgo para mortalidad en pacientes con COVID 19 Hospital Regional Docente de Trujillo periodo 2020 - 2021:

Variable	Estadísticos				Valor de p
	RR	IC 95%	Wald	Coefficiente B	
Edad	2.8	(1.7 – 4.1)	6.9	0.82	p= 0.035
Comorbilidad	3.1	(1.9 – 4.3)	7.1	0.80	p= 0.043
Severidad de enfermedad	2.5	(1.3 – 3.4)	7.4	0.83	p= 0.038
Uso de anticoagulantes	0.7	(0.5 – 0.9)	7.2	0.81	p= 0.034

FUENTE: Hospital Regional Docente de Trujillo - Fichas de recolección: 2021.

En el análisis multivariado a través de regresión logística se corrobora la significancia del riesgo para las variables: edad avanzada, comorbilidad, severidad de enfermedad, como factores de riesgo para mortalidad en pacientes con COVID 19, así como para la variable uso de anticoagulantes como factor protector para mortalidad en pacientes con COVID 19.

V.- DISCUSIÓN

En la Tabla N° 1 se comparan a las variables intervinientes como edad, tiempo de estancia hospitalaria, género, gravedad de la enfermedad y comorbilidades, sin verificar diferencias significativas respecto a estas características entre los pacientes con COVID 19, del grupo expuesto o no expuesto; estos hallazgos son coincidentes con lo descrito por Rentsch C, en Norteamérica en el 2021 (12); y Tang B, en China en el 2020 (13); quienes tampoco registran diferencia respecto a las variables edad ni género entre los pacientes con expuestos o no expuestos a terapia anticoagulante; esto se deba probablemente al hecho de que los antecedente en mención corresponde a ensayos clínicos aleatorizados enfocados en evaluar la efectividad del uso de anticoagulantes en relación con la supervivencia de los pacientes con infección por COVID 19, en este enfoque metodológico es imprescindible conseguir la uniformidad entre los grupos de estudio para minimizar los sesgos por parte de variables intervinientes, es por ello que se suelen incluir a pacientes con similares características sociodemográficas tales como edad y sexo en este caso entre los pacientes expuestos o no a la terapia de anticoagulación.

En la Tabla 2 se realiza el análisis bivariado entre el uso de terapia anticoagulante y mortalidad intrahospitalaria en pacientes con infección por COVID 19; verificando a través de la prueba chi cuadrado un efecto protector significativo con un riesgo relativo de 0.6, con un intervalo de confianza significativo, lo que permite afirmar que el uso de anticoagulación es un factor protector de mortalidad intrahospitalaria en este contexto patológico; estos hallazgos son concordantes con lo expuesto por Lopes F, en Brasil en el 2021, quienes evaluaron la anticoagulación terapéutica versus profiláctica en pacientes ingresados

en el hospital con COVID-19 por medio de un ensayo multicéntrico, aleatorizado y controlado encontrando diferencia entre los usuarios de anticoagulantes terapéuticos y aquellos con profilaxis, 34,8% éxitos en el terapéutico y 41,3% en el profiláctico (14); en este caso el estudio se desarrolla en una población de características similares a la nuestra por tratarse de un país sudamericano, aunque el diseño difiere del empleado en nuestro estudio, finalmente es posible reconocer la influencia favorable del uso de anticoagulantes al registrar menor mortalidad en los expuestos a esta intervención al igual que en nuestro análisis.

También podemos verificar hallazgos similares a lo reportado por Echegaray, en Perú en el 2021, quienes evaluaron la eficacia de la Terapia Anticoagulante en Covid-19, en dos grupos, a través de un diseño de cohortes retrospectivas conformado por aquellos con tratamiento anticoagulante y los que no lo utilizaron; encontrando que el empleo de anticoagulantes disminuyó la mortalidad (OR = 0.52) (15); en este caso el estudio de la referencia se desarrolla en un contexto poblacional idéntico al nuestro, utilizando una estrategia de análisis también similar y en donde es posible replicar una tendencia coincidente con la nuestra. En cuanto al efecto favorable observado con el uso de anticoagulación en este tipo de pacientes, cabe mencionar que el COVID-19 afecta los parámetros de coagulación a través de : aumento importante en el nivel plasmático de fibrinógeno, aumento importante en el nivel plasmático de dímero D, regularidad en el tiempo parcial de tromboplastina activada (TPTa), aumento ponderado del tiempo de protrombina, propensión a trombocitosis moderada y reducción moderada, no clínicamente específica, de la actividad de antitrombina”, en este sentido la activación de las plaquetas, el endotelio van a producir un desequilibrio en la producción de trombina, con el consiguiente depósito de fibrina, microangiopatía y daño tisular”. (40)

A pesar de que el tratamiento en pacientes con COVID-19 representa un desafío, al tener conocimiento que también produce trastornos

vasculares, el tratamiento anticoagulante representaría un punto clave en el manejo de estos pacientes ya que como demuestra la tabla 2 y los estudios anteriormente citados de Echegaray, en Perú y Lopes, en Brasil, hay un efecto protector en el uso de terapia anticoagulante y esto se explicaría debido a que las HBPM disminuyen la síntesis de trombina y un posible evento tromboembólico, sumado a lo anterior esta también está ligada a efectos antiinflamatorios y al actuar sobre estos dos reduciría el daño endotelial producido por la relación bidireccional entre las citocinas proinflamatorias y la trombosis o “inmuntrombosis”.(39)

En la Tabla 3 se realizó el análisis multivariado a través de regresión logística se corrobora la significancia del riesgo para las variables: edad avanzada, comorbilidad, severidad de enfermedad, como factores de riesgo para mortalidad en pacientes con COVID 19, así como para la variable uso de anticoagulantes como factor protector para mortalidad en pacientes con COVID 19; al respecto observamos hallazgos similares a los descritos en el estudio de Rentsch C, en Norteamérica en el 2021 quienes evaluaron si el inicio temprano de anticoagulación profiláctica tiene algún efecto en la prevención de la mortalidad por coronavirus 2019 en 622 pacientes en un estudio de cohortes retrospectivas; observando, observando que esta terapia anticoagulante profiláctica redujo en 27% el riesgo de mortalidad; RR (0.87; $p < 0.05$)(12); en este caso el estudio de la referencia se desenvuelve en una realidad poblacional de características sociodemográficas y sanitarias muy diferente a la nuestra, con un diseño metodológico similar al empleado en nuestro análisis pero con un tamaño muestral más numeroso, finalmente se replican las tendencias observadas en nuestro análisis.

También consideramos relevantes los hallazgos de Tang B, en China en el 2020 quienes evaluaron si el tratamiento anticoagulante reduce la mortalidad en enfermedad grave por coronavirus 2019 en 449 pacientes;

observando que la mortalidad a 28 días de aquellos a los que se les administró heparina fue menor respecto al grupo control (40,0% versus 65%, $p = 0,029$) (13). En este sentido es importante considerar que si bien la coagulopatía hallada en los enfermos de COVID-19 ha causado que se diseñen varias estrategias antitrombóticas, principalmente en enfermos graves derivados a unidades de cuidados intensivos, la mejor estrategia antitrombótica, podrían ser las heparinas de bajo peso molecular a dosis intermedias o dosis profilácticas que se debe administrar a los enfermos, reservándose la anticoagulación terapéutica para los casos en los que se diagnostique una trombosis (38).

Dentro de las limitaciones observadas en nuestra investigación cabe resaltar el hecho de que aproximadamente el 10% de los expedientes clínicos no se encontró la información necesaria para caracterizar de manera objetiva la presencia o ausencia de las variables, principalmente de la exposición a la terapia de anticoagulación así como de sus dosis exactas; de la misma forma hubo un número importante de historias clínicas en donde no se encontró información necesaria para precisar la naturaleza de las variables intervinientes, ello motivo a prescindir de esta data, limitación que podría superarse al emprender un diseño prospectivo y aleatorizado

VI. CONCLUSIONES

1.-No se apreciaron diferencias significativas respecto a las variables, edad, tiempo de estancia hospitalaria, género, gravedad de la enfermedad y comorbilidad entre los pacientes expuestos o no a terapia anticoagulante ($p<0.05$).

2.-La frecuencia de mortalidad en pacientes con infección por Covid 19 expuestos a terapia anticoagulante fue de 4 a 5 fallecidos de cada 10.

3.-La frecuencia de mortalidad en pacientes con infección por Covid 19 no expuestos a terapia anticoagulante fue de 7 a 8 fallecidos de cada 10.

4.- La terapia anticoagulante tiene un efecto protector sobre mortalidad en pacientes con infección por Covid 19, con un riesgo relativo de 0.6 el cual fue significativo e implica una reducción de 40% en el riesgo de mortalidad ($p<0.05$).

VII. SUGERENCIAS

1.-Es pertinente tomar en cuenta los hallazgos observados en nuestro análisis con miras a valorar el empleo de estrategias de anticoagulación en el abordaje terapéutico de pacientes con infección por COVID 19, severo o crítico

2.-Es indispensable llevar a cabo nuevas investigaciones prospectivas y en forma de ensayos clínicos aleatorizados con el objetivo de verificar si los hallazgos encontrados en nuestra muestra pueden extrapolarse a toda la población de pacientes expuestos a infección por COVID 19.

3.-Es necesario evaluar y analizar otros desenlaces de importancia en el curso natural de la evolución intrahospitalaria de pacientes con infección por COVID 19, tales como el costo beneficio, la necesidad de soporte ventilatorio y la aparición de secuelas pulmonares en pacientes expuestos a terapia anticoagulante.

BIBLIOGRAFÍA

1. Clerkin KJ, Fried JA, Raikhelkar J, Sayer G, Griffin JM, Masoumi A, et al. COVID-19 and Cardiovascular Disease. *Circulation* [Internet]. 2020 [cited 2022 Feb 9];141:1648–55. Available from: <http://ahajournals.org>
2. Guo YR, Cao QD, Hong ZS, Tan YY, Chen SD, Jin HJ, et al. The origin, transmission and clinical therapies on coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak – an update on the status. *Military Medical Research* [Internet]. 2020 Mar 13 [cited 2022 Feb 9];7(1):11. Available from: </pmc/articles/PMC7068984/>
3. Sarkodie SA, Owusu PA. Investigating the cases of novel coronavirus disease (COVID-19) in China using dynamic statistical techniques. *Heliyon* [Internet]. 2020 Apr 1 [cited 2022 Feb 9];6(4). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32289090/>
4. Paules CI, Marston HD, Fauci AS. Coronavirus Infections-More Than Just the Common Cold. *JAMA* [Internet]. 2020 Feb 25 [cited 2022 Feb 9];323(8):707–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31971553/>
5. Rodriguez-Morales AJ, Gallego V, Escalera-Antezana JP, Méndez CA, Zambrano LI, Franco-Paredes C, et al. COVID-19 in Latin America: The implications of the first confirmed case in Brazil. *Travel medicine and infectious disease* [Internet]. 2020 May 1 [cited 2022 Feb 9];35. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32126292/>
6. A. Orus. Número de personas fallecidas a causa del coronavirus en el mundo a fecha de 04 de febrero de 2022, por país. . <https://es.statista.com/estadisticas/1095779/numero-de-muertes-causadas-por-el-coronavirus-de-wuhan-por-pais/>. 2022.
7. Serrano-Cumplido A, Trillo Calvo E, García Matarín L, del Río Herrero A, Gamir Ruiz FJ, Molina Escribano F, et al. Pulsioximetría: papel en el paciente COVID-19 domiciliario. *Semergen* [Internet]. 2022 Jan 1 [cited 2022 Feb 9];48(1):70. Available from: </pmc/articles/PMC8057732/>
8. La OMS recomienda la atención de seguimiento y anticoagulantes en dosis bajas para los pacientes de COVID-19 [Internet]. [cited 2022 Feb 9]. Available from: <https://www.who.int/es/news-room/feature-stories/detail/who-recommends-follow-up-care-low-dose-anticoagulants-for-covid-19-patients>
9. Flumignan RLG, Tinôco JD de S, Pascoal PIF, Areias LL, Cossi MS, Fernandes MICD, et al. Prophylactic anticoagulants for people hospitalised with COVID-19. *The Cochrane Database of Systematic Reviews* [Internet]. 2020 Oct 2 [cited 2022 Feb 9];2020(10). Available from: </pmc/articles/PMC8166900/>

10. Rentsch CT, Beckman JA, Tomlinson L, Gellad WF, Alcorn C, Kidwai-Khan F, et al. Early initiation of prophylactic anticoagulation for prevention of coronavirus disease 2019 mortality in patients admitted to hospital in the United States: cohort study. *BMJ (Clinical research ed)* [Internet]. 2021 Feb 11 [cited 2022 Feb 9];372. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33574135/>
11. N T, H B, X C, J G, D L, Z S. Anticoagulant treatment is associated with decreased mortality in severe coronavirus disease 2019 patients with coagulopathy. *Journal of thrombosis and haemostasis: JTH* [Internet]. 2020 [cited 2022 Feb 9];18(5). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32220112/>
12. Lopes RD, de Barros e Silva PGM, Furtado RHM, Macedo AVS, Bronhara B, Damiani LP, et al. Therapeutic versus prophylactic anticoagulation for patients admitted to hospital with COVID-19 and elevated D-dimer concentration (ACTION): an open-label, multicentre, randomised, controlled trial. *The Lancet* [Internet]. 2021 Jun 12 [cited 2022 Feb 9];397(10291):2253–63. Available from: <http://www.thelancet.com/article/S0140673621012034/fulltext>
13. Giusti B, Gori AM, Alessi M, Rogolino A, Lotti E, Poli D, et al. Sars-CoV-2 induced coagulopathy and prognosis in hospitalized patients: A snapshot from Italy. *Thrombosis and Haemostasis* [Internet]. 2020 Aug 1 [cited 2022 Feb 9];120(8):1233–6. Available from: <http://www.thieme-connect.com/products/ejournals/html/10.1055/s-0040-1712918>
14. Cáceres Obada CC. Eficacia de la terapia anticoagulante en la sobrevida de pacientes portadores de insuficiencia respiratoria severa por infección por SARS-COV-2 en la unidad de cuidados intensivos del hospital COVID 19 Honorio Delgado Espinoza, Arequipa 2020. 2020;
15. EcheGARAY Escalante JP. Eficacia de la terapia anticoagulante en la mejora de la función renal en pacientes con insuficiencia renal aguda por COVID-19, Hospital Honorio Delgado Espinoza, Arequipa 2020. Universidad Católica de Santa María [Internet]. 2021 May 28 [cited 2022 Feb 9]; Available from: <https://renati.sunedu.gob.pe/handle/sunedu/2862198>
16. Díaz-Vélez C, Urrunaga-Pastor D, Romero-Cerdán A, Ricardo Peña-Sánchez E, Luis Fernández Mogollon J, Darwin J, et al. Risk factors for mortality in hospitalized patients with COVID-19 from three hospitals in Peru: a retrospective cohort study [version 1; peer review: 2 approved] report report. 2021 [cited 2022 Feb 9]; Available from: <https://doi.org/10.12688/f1000research.51474.1>
17. Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X, Zhang J, et al. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus–Infected Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA* [Internet]. 2020 Mar 17 [cited 2022 Feb 9];323(11):1061. Available from: </pmc/articles/PMC7042881/>

18. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *The Lancet* [Internet]. 2020 Feb 15 [cited 2022 Feb 9];395(10223):497–506. Available from: <http://www.thelancet.com/article/S0140673620301835/fulltext>
19. Maguiña Vargas C, Gastelo Acosta R, Tequen Bernilla A. El nuevo Coronavirus y la pandemia del Covid-19. *Revista Medica Herediana* [Internet]. 2020 Jul 31 [cited 2022 Feb 9];31(2):125–31. Available from: <https://revistas.upch.edu.pe/index.php/RMH/article/view/3776>
20. Zhang C, Wu Z, Li JW, Zhao H, Wang GQ. Cytokine release syndrome in severe COVID-19: interleukin-6 receptor antagonist tocilizumab may be the key to reduce mortality. *International journal of antimicrobial agents* [Internet]. 2020 May 1 [cited 2022 Feb 9];55(5). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32234467/>
21. Walls AC, Park YJ, Tortorici MA, Wall A, McGuire AT, Veesler D. Structure, Function, and Antigenicity of the SARS-CoV-2 Spike Glycoprotein. *Cell* [Internet]. 2020 Apr 16 [cited 2022 Feb 9];181(2):281-292.e6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32155444/>
22. Hamming I, Timens W, Bulthuis MLC, Lely AT, Navis GJ, van Goor H. Tissue distribution of ACE2 protein, the functional receptor for SARS coronavirus. A first step in understanding SARS pathogenesis. *The Journal of Pathology* [Internet]. 2004 Jun [cited 2022 Feb 9];203(2):631. Available from: </pmc/articles/PMC7167720/>
23. Lung J, Lin YS, Yang YH, Chou YL, Shu LH, Cheng YC, et al. The potential chemical structure of anti-SARS-CoV-2 RNA-dependent RNA polymerase. *Journal of Medical Virology* [Internet]. 2020 Jun 1 [cited 2022 Feb 9];92(6):693–7. Available from: </pmc/articles/PMC7228302/>
24. Abellán A, Aceituno P, Allende A, Bartomeus F, Bastolla U, Benavides J, et al. Una visión global de la pandemia COVID-19: Qué sabemos y qué estamos investigando desde el CSIC. primera ed. CSIC , editor. Madrid: Ministerio de Ciencia e Innovación [Internet]. 2021 [cited 2022 Feb 9]. Available from: <https://fundadeps.org/wp-content/uploads/2021/04/UNA-VISI%C3%93N-GLOBAL-DE-LA-PANDEMIA-COVID-19.pdf>
25. Stadnytskyi V, Bax CE, Bax A, Anfinrud P. The airborne lifetime of small speech droplets and their potential importance in SARS-CoV-2 transmission. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* [Internet]. 2020 Jun 2 [cited 2022 Feb 9];117(22). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32404416/>

26. Liu Y, Ning Z, Chen Y, Guo M, Liu Y, Gali NK, et al. Aerodynamic analysis of SARS-CoV-2 in two Wuhan hospitals. *Nature* 2020 582:7813 [Internet]. 2020 Apr 27 [cited 2022 Feb 9];582(7813):557–60. Available from: <https://www.nature.com/articles/s41586-020-2271-3>
27. Morawska L, Milton DK. It Is Time to Address Airborne Transmission of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America* [Internet]. 2020 Nov 1 [cited 2022 Feb 9];71(9):2311–3. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32628269/>
28. Organización Mundial de la Salud. Información básica sobre la COVID-19 [Internet]. 2021 [cited 2022 Feb 9]. Available from: <https://www.who.int/es/emergencias/diseases/novel-coronavirus-2019/question-and-answers-hub/q-a-detail/coronavirus-disease-covid-19>
29. SEGURO SOCIAL DE SALUD - ESSALUD. Guía de Práctica Clínica: Manejo de COVID-19 Mayo 2021 Revisión actualizada de la evidencia. [cited 2022 Feb 9]; Available from: http://www.essalud.gob.pe/ietsi/pdfs/guias/GPC_COVID_19_Version_corta.pdf
30. Díaz-Badillo A, de Lourdes Muñoz M, Morales-Gómez MC, Martínez-Ezquerro JD, Quispe-Siccha RM, López-Alvarenga JC. Diagnostic tests for COVID-19 detection: A hybrid methodology. *Cirugia y Cirujanos (English Edition)*. 2020;88(5):537–41.
31. Corman VM, Landt O, Kaiser M, Molenkamp R, Meijer A, Chu DKW, et al. Detection of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) by real-time RT-PCR. *Eurosurveillance* [Internet]. 2020 Jan 23 [cited 2022 Feb 9];25(3). Available from: </pmc/articles/PMC6988269/>
32. Organización Mundial de la Salud. Protocolo para estudios seroepidemiológicos poblacionales sobre la COVID-19, con estratificación por edades [Internet]. OMS. 2020 [cited 2022 Feb 9]. p. 1–18. Available from: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/331540/WHO-2019-nCoV-Seroepidemiology-2020.1-spa.pdf?sequence=1&isAllowed=y>
33. Xavier Yugueros. Las trombosis, una de las principales complicaciones en pacientes con COVID-19 | Hospital Clínic Barcelona [Internet]. 2020 [cited 2022 Feb 9]. Available from: <https://www.clinicbarcelona.org/noticias/las-trombosis-una-de-las-principales-complicaciones-en-pacientes-con-covid-19>
34. Franco-Moreno A, Muñoz-Rivas N, Mestre-Gómez B, Torres-Macho J. Tromboembolismo pulmonar y COVID-19: un cambio de paradigma. *Revista Clinica Espanola* [Internet]. 2020 Oct 1 [cited 2022 Feb 9];220(7):459. Available from: </pmc/articles/PMC7241371/>

35. Zhang H, Penninger JM, Li Y, Zhong N, Slutsky AS. Angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) as a SARS-CoV-2 receptor: molecular mechanisms and potential therapeutic target. *Intensive care medicine* [Internet]. 2020 Apr 1 [cited 2022 Feb 9];46(4):586–90. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32125455/>
36. Yuki K, Fujjogi M, Koutsogiannaki S. COVID-19 pathophysiology: A review. *Clinical immunology (Orlando, Fla)* [Internet]. 2020 Jun 1 [cited 2022 Feb 9];215. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32325252/>
37. Bikdeli B, Madhavan M v., Jimenez D, Chuich T, Dreyfus I, Driggin E, et al. COVID-19 and Thrombotic or Thromboembolic Disease: Implications for Prevention, Antithrombotic Therapy, and Follow-Up: JACC State-of-the-Art Review. *Journal of the American College of Cardiology* [Internet]. 2020 Jun 16 [cited 2022 Feb 9];75(23):2950–73. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32311448/>
38. Llau J v., Ferrandis R, Sierra P, Hidalgo F, Cassinello C, Gómez-Luque A, et al. Recomendaciones de consenso SEDAR-SEMICYUC sobre el manejo de las alteraciones de la hemostasia en los pacientes graves con infección por COVID-19. *Revista Espanola De Anestesiologia Y Reanimacion* [Internet]. 2020 Aug 1 [cited 2022 Feb 9];67(7):391. Available from: </pmc/articles/PMC7245242/>
39. Vivas D, Roldán V, Esteve-Pastor MA, Roldán I, Tello-Montoliu A, Ruiz-Nodar JM, et al. Recomendaciones sobre el tratamiento antitrombótico durante la pandemia COVID-19. Posicionamiento del Grupo de Trabajo de Trombosis Cardiovascular de la Sociedad Española de Cardiología. *Revista Espanola De Cardiologia* [Internet]. 2020 Sep 1 [cited 2022 Feb 9];73(9):749. Available from: </pmc/articles/PMC7176384/>
40. Sociedad Española de Trombosis y Hemostasia. Recomendaciones de tromboprofilaxis y tratamiento antitrombótico en pacientes con COVID-19 [Internet]. SETH. 2020 [cited 2022 Feb 9]. Available from: <https://www.covid-19.seth.es/recomendaciones-de-tromboprofilaxis-y-tratamiento-antitrombotico-en-pacientes-con-covid-19/>
41. Arias Rondon FG. El proyecto de investigacion. *El Proyecto de Investigación Introducción a la metodología científica* [Internet]. 2012 [cited 2022 Feb 9];1:0–138. Available from: https://www.researchgate.net/publication/301894369_EL_PROYECTO_DE_INVESTIGACION_6a_EDICION
42. Pedhazur EJ, Schmelkin LP. *Measurement, Design, and Analysis : An Integrated Approach*. *Measurement, Design, and Analysis* [Internet]. 2013 Apr 15 [cited 2022 Feb 9]; Available from:

<https://www.taylorfrancis.com/books/mono/10.4324/9780203726389/measurement-design-analysis-elazar-pedhazur-liora-pedhazur-schmelkin>

43. Hernandez Sampieri R, Fernandez Collado C, Baptista L. Metodología de la investigación [Internet]. 6ta ed. Interamericana Editores SA, editor. México: McGraw-Hill; 2014 [cited 2022 Feb 9]. Available from: <http://observatorio.epacartagena.gov.co/wp-content/uploads/2017/08/metodologia-de-la-investigacion-sexta-edicion.compressed.pdf>

ANEXOS

ANEXO N° 1

Operacionalización de variables

Variable	Definición Conceptual	Definición Operacional	Indicadores	Escala De Medición
Variable independiente Terapia anticoagulante	La terapia anticoagulante es el uso de sustancias para el tratamiento de la trombosis por su capacidad para dificultar el proceso de coagulación de la sangre, causadas por el virus de COVID-19.	Uso de anticoagulante	<ul style="list-style-type: none"> ● Con anticoagulante ● Sin anticoagulante 	Nominal <ul style="list-style-type: none"> ● Sí ● No
Variable dependiente Mortalidad en pacientes Covid-19 severo	Cantidad de personas que mueren en un lugar y en un período de tiempo determinados a causa de COVID-19 en relación con el total de la población.	Mortalidad	<ul style="list-style-type: none"> ● Mortalidad ● No mortalidad 	Nominal <ul style="list-style-type: none"> ● Sí ● No
Variable interviniente Comorbilidades	Término empleado para describir 1 o más enfermedades que padece la misma persona pudiendo implicar que exista interacción entre estas que pueda empeorar la evolución de ambas.	Comorbilidad	<ul style="list-style-type: none"> ● HTA ● ERC ● Enfermedad respiratoria crónicas ● Enfermedad hepática crónica ● DM2 ● Obesidad 	Nominal <ul style="list-style-type: none"> ● Si ● No

ANEXO N° 2

Instrumento de recolección de datos

	Ficha N°			
GRUPO DE ESTUDIO				
Con terapia anticoagulante		Sin terapia anticoagulante		
Edad		Sexo	Masculino	Femenino
COMORBILIDADES				
HTA				
DM2				
Obesidad				
Otros				
SEVERIDAD DE LA ENFERMEDAD				
Severa		Crítica		
CONDICIÓN DE ALTA				
Mejorado		Fallecido		
Duración de la hospitalización en días				
Observaciones				

Fuente: Elaboración propia