Universidad Nacional Mayor de San Marcos
Universidad del Perú. Decana de América

Dirección General de Estudios de Posgrado
Facultad de Medicina
Unidad de Posgrado

Biomarcadores de la hemostasia asociados a mortalidad por COVID-19 en pacientes internados en el Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen – 2020

TESIS

Para optar el Grado Académico de Doctora en

Ciencias de la Salud

AUTOR
Rosa Ysabel COTRINA PEREYRA

ASESOR
Dr. Jorge Odón ALARCÓN VILLAVERDE

Lima, Perú

2026



Reconocimiento - No Comercial - Compartir Igual - Sin restricciones adicionales

https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/

Usted puede distribuir, remezclar, retocar, y crear a partir del documento original de modo no comercial, siempre y cuando se dé crédito al autor del documento y se licencien las nuevas creaciones bajo las mismas condiciones. No se permite aplicar términos legales o medidas tecnológicas que restrinjan legalmente a otros a hacer cualquier cosa que permita esta licencia.

Referencia bibliográfica

Cotrina R. Biomarcadores de la hemostasia asociados a mortalidad por COVID-19 en pacientes internados en el Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen – 2020 [Tesis de doctorado]. Lima: Universidad Nacional Mayor de San Marcos, Facultad de Medicina, Unidad de Posgrado; 2026.

Metadatos complementarios

Datos de autor	
Nombres y apellidos	Rosa Ysabel Cotrina Pereyra
Tipo de documento de identidad	DNI
Número de documento de identidad	06644707
URL de ORCID	https://0000-0002-0469-5538
Datos de asesor	
Nombres y apellidos	Jorge Odón Alarcón Villaverde
Tipo de documento de identidad	DNI
Número de documento de identidad	07215467
URL de ORCID	https://0000-0002-0800-2380
Datos del jurado	
Presidente del jurado	
Nombres y apellidos	Víctor Zenobio Mechan Méndez
Tipo de documento	DNI
Número de documento de identidad	07212012
Miembro del jurado 1	
Nombres y apellidos	Humberto Ricardo Poma Torres
Tipo de documento	DNI
Número de documento de identidad	06561447

Miembro del jurado 2	
Nombres y apellidos	Martha Brigida Martina Chávez
Tipo de documento	DNI
Número de documento de identidad	07880214
Miembro del Jurado 3	
Nombres y apellidos	Carolina Castrillon Liñan
Tipo de documento	DNI
Número de documento de identidad	41186686
Datos de investigación	
Línea de investigación	Zoonosis, infecciones emergentes y reemergentes y Salud pública
Grupo de investigación	No aplica
Agencia de financiamiento	Sin financiamiento
Ubicación geográfica de la investigación	Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen – ESSALUD. País: Perú Departamento: Lima Provincia: Lima Distrito: La Victoria Avenida Grau 800 Latitud: -12.0595699 Longitud: -77.0223685874435
Año o rango de años en que se realizó la investigación	2020- 2023
URL de disciplinas OCDE	Medicina general, Medicina interna http://purl.org/pe-repo/ocde/ford#3.02.27 Enfermedades infecciosas http://purl.org/pe-repo/ocde/ford#3.03.08 Epidemiología http://purl.org/pe-repo/ocde/ford#3.03.09

Universidad Nacional Mayor de San Marcos
Universidad del Perú. Decana de América

FACULTAD DE MEDICINA

Vicedecanato de Investigación y Posgrado
Sección Doctorado

ACTA DE SUSTENTACIÓN DE TESIS PARA OPTAR EL GRADO DE DOCTOR

En la ciudad de Lima, a los treinta días, del mes de marzo del año dos mil veintiséis, siendo la 1:00 pm, ante el Jurado de sustentación, bajo la Presidencia del **DR. VÍCTOR ZENOBIO MECHAN MÉNDEZ,** y los Miembros del mismo:

➢ **DR. VÍCTOR ZENOBIO MECHAN MÉNDEZ**	**PRESIDENTE**
➢ **DR. HUMBERTO RICARDO POMA TORRES**	**MEMBRO**
➢ **DRA. MARTHA BRIGIDA MARTINA CHÁVEZ**	**MIEMBRO**
➢ **DRA. CAROLINA CASTRILLON LIÑAN**	**MIEMBRO**
➢ **DR. JORGE ODÓN ALARCÓN VILLAVERDE**	**ASESOR**

La postulante al grado de Doctor, es MAGÍSTER EN MEDICINA doña: **ROSA YSABEL COTRINA PEREYRA**, procedió a la exposición y defensa pública de su tesis titulada: **«BIOMARCADORES DE LA HEMOSTASIA ASOCIADOS A MORTALIDAD POR COVID-19 EN PACIENTES INTERNADOS EN EL HOSPITAL NACIONAL GUILLERMO ALMENARA IRIGOYEN – 2020»** para optar el grado académico de Doctora en Ciencias de la Salud.

Concluida la exposición, se procedió a la evaluación correspondiente, la cual obtuvo la siguiente calificación: "**A" EXCELENTE 19 (DIECINUEVE)** a continuación el Presidente del Jurado recomienda que la Facultad de Medicina, proponga que se le otorgue a la Magister: **ROSA YSABEL COTRINA PEREYRA** el Grado Académico de **DOCTORA EN CIENCIAS DE LA SALUD.**

Se expide la presente acta y siendo la 2:10 pm. se da por concluido el acto académico de sustentación presencial.

DR. VÍCTOR ZENOBIO MECHAN MÉNDEZ
Presidente del Jurado de Sustentación

DR. HUMBERTO RICARDO POMA TORRES
Miembro del Jurado de Sustentación

DRA. MARTHA BRIGIDA MARTINA CHÁVEZ
Miembro del Jurado de Sustentación

DRA CAROLINA CASTRILLON LIÑAN
Miembro de jurado de Sustentación

DR. JORGE ODÓN ALARCÓN VILLAVERDE
Asesor de tesis

UNIVERSIDAD NACIONAL MAYOR DE
SAN MARCOS
Universidad del Perú, Decana de América

Anexo 1

CERTIFICADO DE SIMILITUD

Yo Jorge Odón Alarcón Villaverde, con DNI: N° 07215467 en mi condición de asesor acreditado con Dictamen de la Asesor UPG N° 000613-2020-UPG-VDIP-FM/UNMSM de la tesis, cuyo título es **"BIOMARCADORES DE LA HEMOSTASIA ASOCIADOS A MORTALIDAD POR COVID-19 EN PACIENTES INTERNADOS EN EL HOSPITAL NACIONAL GUILLERMO ALMENARA IRIGOYEN – 2020"**, presentado por la Mg**: Rosa Ysabel Cotrina Pereyra**, para optar el grado académico de Doctora en Ciencias de la Salud.

CERTIFICO que se ha cumplido con lo establecido en la Directiva de Originalidad y de Similitud de Trabajos Académicos, de Investigación y Producción Intelectual. Según la revisión, análisis y evaluación mediante la plataforma PIDS, el documento evaluado cuenta con el **13 %** de similitud, nivel **PERMITIDO** para continuar con los trámites correspondientes y para su **publicación en el repositorio institucional.**

Se emite el presente certificado en cumplimiento de lo establecido en las normas vigentes, como uno de los requisitos para la obtención del grado Académico de Doctora en: Ciencias de la Salud.

Lima, 24 de julio del 2026

Nombre: Jorge Odón Alarcón Villaverde
DNI: 07215467

Se adjunta: resultado del Informe del Turnitin

* Según corresponda: bachiller, magíster, doctor; título profesional o título de segunda especialidad

La vigencia del presente certificado corresponde a un período de noventa (90) días desde la fecha de su emisión; siempre que no haya observaciones en el texto durante el proceso de revisión por el jurado informante o surja alguna contingencia.

DEDICATORIA

A mi padre Avelino, ejemplo de excelencia en el trabajo y a mi madre Ysabel, por su amor y generosidad, ya están en el Reino del Señor, forjaron personas de bien y profesionales de éxito.
A mis hermanas Blanca, Zoila y Elena, por estar siempre presentes.
A mi esposo César, mis hijos Paul, Kattya y la pequeña Ariana, por su amor y compañía.

AGRADECIMIENTO

A mi asesor por su orientación y paciencia para realizar este estudio.
A los colegas de Patología Clínica del Hospital Nacional Guillermo Almenara que en forma indirecta colaboraron trabajando durante la Pandemia Covid-19 y que ha permitido realizar esta investigación, a todos los médicos y personal de salud que perdió la vida en la Pandemia Covid-19.

INDICE

Referencia Bibliográfica	i
Página de aceptación o veredicto de la Tesis por los miembros del Jurado Examinador	ii
Página de dedicatoria (Opcional)	iii
agradecimiento (Opcional)	iv
Índice general	v
Lista de tablas	viii
Lista de figuras	x
Resumen con palabras clave o descriptores	xi
Resumen traducido al idioma inglés	xii
CAPÍTULO 1. EL PROBLEMA	1
1.1 Situación Problemática	1
1.2 Formulación del Problema	3
1.3 Justificación de la Investigación	3
1.4 Objetivos de la Investigación	4
CAPÍTULO 2. MARCO TEÓRICO	5
2.1 Antecedentes de investigaciones	5
2.2 Bases Teóricas	10
2.3 Hipótesis de la investigación	19
2.4 Identificación de las variables	20
2.5 Operacionalización de las variables	21
2.6 Matriz de consistencia	22
CAPÍTULO 3. METODOLOGÍA	24
3.1 Tipo y Diseño de Investigación	24
3.2 Unidad de análisis	24
3.3 Población de estudio	24
3.4 Tamaño de muestra	26
3.5 Selección de muestra	26
3.6 Procedimiento de recolección de datos	29
3.7 Técnicas e instrumentos de recolección de datos	29

3.8 Procesamiento y análisis de datos 30
3.9 Aspectos éticos 30
CAPÍTULO 4. RESULTADOS 32
4.1 Características de la población de estudio 32
4.2 Biomarcadores de Hemostasia en Pacientes Hospitalizados por Covid-19 34
4.3 Relación de la Edad y Estancia Hospitalaria con la Condición de Alta y Riesgo de Muerte al Egreso 37
4.4. Relación de los Biomarcadores de Hemostasia con la Condición de Alta y Estimación de Riesgo de Muerte 40
4.5 Análisis Específico del Dímero D 44
CAPÍTULO 5. DISCUSIÓN 55
CAPÍTULO 6. CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES 68
6.1 Conclusiones 68
6.2 Recomendaciones 69
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS 70
ANEXOS 82
Anexo 1 Análisis descriptivo de las variables originales del estudio de mortalidad por COVID-19 en el Hospital Guillermo Almenara Irigoyen-2020. 83
Anexo 2 Variables seleccionadas y transformadas en categorías según criterios clínicos de clasificación. 84
Anexo 3 Guías de Internamiento Para Pacientes Covid-19, Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen Período marzo – agosto 2020. 85
Anexo 4 Formato para solicitud de Pruebas de laboratorio en paciente hospitalizado por Covid-19. HNGAI-2020. 87
Anexo 5 Pruebas de Laboratorio, Valores Normales, Unidad de Reporte, Método de Análisis e Instrumento de Medición. HNGAI-2020. 88
Anexo 6 Matriz de datos de los pacientes y sus resultados de biomarcadores de hemostasia. HNGAI-2020. 89

Anexo 7	Matriz de identificación de los registros laboratoriales de cada prueba de hemostasia con su debida codificación. HNGAL-2020.	90
Anexo 8	Variables Registradas según la Base de Datos Original y transformadas según Criterio Clínico. HNGAI-2020.	91
Anexo 9	Medidas descriptivas de la población estudiada, según sexo. HNGAI, descriptivos.	92
Anexo 10	Percentiles según Edad y Sexo en la Población de 1026 Pacientes Hospitalizados por Covid-19. HNGAI-2020.	93
Anexo 11	Percentiles según Edad y Condición de Alta en 1026 Pacientes Hospitalizados por Covid-19. HNGAI-2020.	94
Anexo 12	Análisis de la Mortalidad según el Dímero D al Ingreso y antes del Alta en 572 Pacientes Hospitalizados por Covid-19. HNGAI-2020.	95
Anexo 13	Modelo de Regresión logística de biomarcadores de hemostasia asociados a mortalidad en pacientes con COVID-19. HNGAI-2020.	97

LISTA DE TABLAS

No. Tabla	Descripción	Pág.
Tabla 1.	Características de la población de estudio, HNGAI-2020	33
Tabla 2.	Edad y tiempo de hospitalización en 1026 hospitalizados por Covid-19. HNGAI-2020	34
Tabla 3.	Estadísticos de los biomarcadores de hemostasia en 1026 pacientes hospitalizados por Covid-19. HNGAI-2020	35
Tabla 4.	Resultados de Biomarcadores de hemostasia en 1026 pacientes hospitalizados por Covid-19, HNGAI-2020	36
Tabla 5.	Riesgo de muerte estimado al egreso según grupo etario, sexo y tiempo de hospitalización en 1026 pacientes internados por Covid-19. HNGAI-2020	39
Tabla 6.	Análisis estadístico de los biomarcadores de hemostasia y su relación con la mortalidad o sobrevida al alta por COVID-19. HNGAI-2020	41
Tabla 7.	Biomarcadores de hemostasia y riesgo de muerte al alta en pacientes hospitalizados por Covid-19. HNGAI-2020	43
Tabla 8.	Distribución de 1,026 pacientes con diagnóstico de COVID-19, según el punto de corte convencional del Dímero D (µg/ml). HNGAI-2020.	44
Tabla 9.	Distribución de 1026 pacientes con diagnóstico de Covid-19, según el punto de corte del Dímero D (µg/ml) ajustado a la edad. HNGAI-2020.	45
Tabla 10.	Riesgo de muerte según el punto de corte convencional del Dímero D (µg/ml) en 1026 pacientes hospitalizados por Covid-19. HNGAI	46
Tabla 11.	Riesgo de muerte según el punto de corte del Dímero D (µg/ml) ajustado a la edad, en 1026 pacientes hospitalizados por Covid-19. HNGAI-2020	46

Tabla 12. Diferencias de medias y varianzas del Dímero D al ingreso y egreso según la condición de alta en 572 pacientes hospitalizados por Covid-19. HNGAI-2020 47

Tabla 13. Sensibilidad, especificidad y valores predictivos según el punto de corte "1,34" de la curva ROC del Dímero D en 1026 pacientes hospitalizados por Covid-19. HNGAI-2020. 51

Tabla 14. Regresión logística de marcadores de hemostasia asociados mortalidad en pacientes con COVID-19 53

LISTA DE FIGURAS

No. Figura	Descripción	Pág.
Figura 1.	Fluxograma de obtención de la población de estudio	25
Figura 2.	Definiciones clínicas de Caso COVID-19, según criterio clínico de severidad para la toma de decisión de hospitalización.	27
Figura 3.	Pruebas para Detección del Sars-Cov-2/Covid-19	28
Figura 4.	Relación entre edad y mortalidad o supervivencia al alta en 1026 pacientes hospitalizados por Covid-19, HNGAI-2020	37
Figura 5.	Riesgo de muerte al alta según grupo etario en 1026 pacientes hospitalizados por Covid-19. HNGAI-2020.	40
Figura 6.	Dímero D al ingreso y egreso asociados a mortalidad o sobrevivencia en 572 pacientes hospitalizados por Covid-19. HNGAI-2020.	48
Figura 7.	Variación del Dímero D entre el ingreso y egreso asociados a mortalidad o sobrevivencia al alta en 572 pacientes hospitalizados por Covid-19. HNGAI-2020.	49
Figura 8.	Curva ROC del Dímero D al ingreso y mortalidad o sobrevida al egreso en 1026 pacientes hospitalizados por COVID-19, HNGAI-2020	50
Figura 9.	Análisis multivariado de biomarcadores de hemostasia, edad y tiempo de hospitalización, asociados a mortalidad al alta en 1026 pacientes con Covid-19. HNGAI-2020	54

RESUMEN

BIOMARCADORES DE LA HEMOSTASIA ASOCIADOS A MORTALIDAD POR COVID-19, EN PACIENTES INTERNADOS EN EL HOSPITAL NACIONAL GUILLERMO ALMENARA IRIGOYEN – 2020.

Introducción: desde inicios de la pandemia Covid-19, países asiáticos reportaron alteraciones de la hemostasia asociados a mortalidad. En el Perú hay pocos estudios sobre esta relación y su importancia para evaluar el riesgo de muerte.

Objetivo: Determinar las alteraciones de los biomarcadores de la hemostasia asociados a la mortalidad por Covid-19, en pacientes internados del HNGAI-2020.

Metodología: Estudio observacional, retrospectivo y, analítico. Se analizó la información clínica de 1026 pacientes >18 de años con diagnóstico molecular de COVID-19 (RT-PCR) registrados en la base de datos del HNGAI, (marzo- agosto-2020), que incluyó un subgrupo de 572 pacientes con Dímero D al ingreso y egreso. Se utilizó el programa estadístico IBM SPSS versión 25.

Resultados: El 45,5% falleció, de ellos el 67,2 % fue >60 años; el riesgo de muerte aumentó con la edad: 2,4 y 4,0 a los 60 y 80 años respectivamente. Los biomarcadores de hemostasia asociados a mortalidad significativamente fueron: Dímero D>1,0 µg/ml, (OR: 2,48; IC: 1,73-3,55; p<0,000), trombocitopenia < 150,000/mm3 (OR: 2,28; IC: 1,16-4,47; p<0,014), TTPa > 41 segs. (OR: 1,92; IC: 1,28-2,87; p<0,001) y TP>13 segs. (OR: 1,87; IC: 1,28-2,73; p<0,001). En el análisis bivariado y multivariado, el Dímero D>1,0 µg/ml (OR:2,28; IC: 1,56-3,35; p< 0,000) y la edad > 60 años (OR:2,29; IC: 1,64-3,20; p<0,000) estuvieron asociados a mortalidad independientes de otras variables. En el subgrupo con Dímero D al ingreso y egreso, éste se incrementó en los fallecidos (de 2,32 µg/ml a 2,88 µg/ml) y disminuyó en los aliviados (de 1,70 a 1,51 µg/ml); (p<0,05) con diferencias significativas en el análisis de varianza, modelo lineal Split-plot

Conclusiones: se confirma asociación significativa de la mortalidad con el incremento del Dímero D >1,0 µg/ml y la edad >60 años, independientes de otras variables, que sería útil en la evaluación del riesgo del paciente COVID-19. Se evidenció un incremento persistente y significativo del Dímero D en los fallecidos.

Palabras Clave: biomarcadores de hemostasia, Covid-19, Dímero D, Mortalidad.

ABSTRACT

HEMOSTASIS BIOMARKERS ASSOCIATED WITH COVID-19 MORTALITY IN PATIENTS ADMITTED TO THE GUILLERMO ALMENARA IRIGOYEN NATIONAL HOSPITAL – 2020.

Introduction: Since the beginning of the Covid-19 pandemic, Asian countries reported hemostasis alterations associated with mortality. Local identification of these alterations could contribute to assessing the severity and risk of death in patients in Peru. **Objective**: To determine hemostasis biomarker alterations associated with Covid-19 mortality in patients to the Guillermo Almenara Irigoyen National Hospital-2020.

Methodology: This is an observational, cross-sectional, and analytical study. Clinical data from 1,026 patients over 18 years of age with a molecular diagnosis of COVID-19 (RT-PCR) registered in the HNGAI database (March–August 2020) were analyzed. A subgroup of 572 patients with D-dimer levels at admission and discharge was analyzed. IBM SPSS version 25 statistical software was used.

Results: 45.5% died, of whom 67.2% were over 60 years old; the risk of death increased with age: 2.41 and 4.02 at 60 and 80 years, respectively. In the bivariate analysis Hemostasis biomarkers significantly associated with mortality were: D-dimer >1.0 µg/ml (OR: 2.48; CI: 1.73-3.55; p<0.000), thrombocytopenia <150,000/mm3 (OR: 2.28; CI: 1.16-4.47; p<0.014), TTPa >41 seconds. (OR: 1.92; CI: 1.28-2.87; p<0.001), TP>13 secs. (OR: 1.87; CI: 1.28-2.73; p<0.001), and in the multivariate analysis, D Dimer>1.0 µg/ml (OR:2.28; CI: 1.56-3.35; p< 0.000) and age >60 years (OR:2.29; CI: 1.64-3.20; p<0.000) were associated with mortality independent of other variables. In a subgroup with D-dimer at admission and discharge, D-dimer increased in who died (from 2.32 µg/ml to 2.88 µg/ml) and decreased in those who recovered (from 1.70 to 1.51 µg/ml) (p<0.05), with significant differences in the analysis of variance using a linear split-plot model.

Conclusions: A significant association between mortality and an increase in D-dimer >1 µg/ml and age >60 years was confirmed, independent of other variables. This finding could be useful in assessing the risk of COVID-19 patients. A persistent and significant increase in D-dimer was observed in those who died.

Keywords: hemostasis biomarkers, COVID-19, D-dimer, Mortality.

CAPÍTULO 1: EL PROBLEMA

1.1. Situación Problemática

El coronavirus de tipo 2, es el causante del Síndrome Respiratorio Agudo Severo (SRAS-CoV-2), que infecta a la especie humana desde diciembre del 2019 y causa la enfermedad por coronavirus nominada por la Organización Mundial de la Salud (OMS) como "COVID-19", quedando así establecida en la Clasificación Internacional de Enfermedades (CIE) desde el 11 de febrero del 2020[1.]

El primer caso de COVID-19, en el mundo fue reportado en Wuhan – China en diciembre del 2019, la elevada velocidad de expansión sin fronteras originó que la OMS declarara la pandemia Covid-19, el 11 de marzo del 2020[2], OMS[3], tres años después hasta el 16 de diciembre del 2022, la OMS ha notificado a nivel global al menos de 646.740.524 casos y 6.637.512 fallecidos por la Covid-19[4] y, según un análisis de más de 1,3 millones de casos en los Estados Unidos entre enero y mayo de 2020, el 14% requirió hospitalización, el 2% internamiento en Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) y el 5% falleció[5] .

Desde las primeras publicaciones la mortalidad por la pandemia Covid-19, fue relacionada con el envejecimiento y el Dímero D elevado, la edad mayor de 65 años usualmente fue asociada con la mortalidad en muchos reportes[2, 4], en cambio los niveles del Dímero D elevado en los que pacientes que fallecieron no siempre alcanzó diferencia estadísticamente significativa como en el reporte de Pérez[6.]

Las personas infectadas por SARS-CoV-2 pueden desarrollar enfermedad asintomática, leve, moderada, severa o crítica; desde el estado moderado pueden descompensarse rápidamente desarrollar hipoxemia severa, requerir hospitalización, y muchas veces monitoreo en UCI[7], lo cual era difícil en las primeras olas de la Pandemia Covid-19 por la elevada demanda de pacientes y el colapso del sistema sanitario[8].

El SARS-COV-2 ingresa en las células y genera una respuesta inflamatoria que conlleva a disfunción endotelial, activación de las plaquetas y de la coagulación, promoviendo la hipercoagulabilidad y la respuesta inmune capaz de desencadenar una tormenta de citocinas responsable de la tromboinflamación[9] y desregulación del sistema hemostático[10], causando clínicamente el síndrome de distrés respiratorio agudo severo, riesgo de sangrado, microtrombosis alveolar difusa, coagulopatías[11] y bioquímicamente alteraciones en los biomarcadores de la inflamación y la coagulación[12].

En países asiáticos desde el inicio de la pandemia se reportó alteraciones de las pruebas de coagulación, que han tratado de ser utilizados en la toma de decisiones clínicas, predicción de la gravedad y el riesgo de muerte[13] ya sea a través de marcadores nuevos altamente especializados[14], o de marcadores convencionales de uso clínico común[15], entre ellos el Dímero D incrementado[16], la trombocitopenia[17], la prolongación del Tiempo de Protrombina (TP)[18], la prolongación del Tiempo Parcial de Tromboplastina activada (TPTa)[19], y alteraciones del fibrinógeno, que reflejan diversas alteraciones de la hemostasia con franco predominio de la hipercoagulabilidad y trombosis[20,21].

La Sociedad Internacional de Trombosis y Hemostasia (ISTH) en su guía provisional de reconocimiento y tratamiento de la coagulopatía en Covid-19 recomendó realizar a todo paciente hospitalizado por COVID 19 por lo menos cuatro pruebas de coagulación: dímero D, recuento de plaquetas, tiempo de protrombina, y fibrinógeno[22].

Reportes extranjeros han mostrado asociación entre los biomarcadores de hemostasia y la mortalidad por Covid-19[23, 24]; si bien se han publicado escasos reportes peruanos retrospectivos con algunas pruebas de laboratorio general[25] no se han publicado grandes series sobre biomarcadores de hemostasia y su asociación con la mortalidad en pacientes con diagnóstico confirmado por pruebas moleculares de Covid-19 en el Perú, siendo de particular importancia contar con información y herramientas propias, que mejoren la toma de decisiones, ya que Perú ha sido uno de los países con las más altas tasas de mortalidad mundial y colapso sanitario por Covid-19[26] .

Con el indicio que las alteraciones precoces de los biomarcadores de hemostasia podrían servir de apoyo en la evaluación del riesgo de muerte del paciente hospitalizado por Covid-19, se plantea la siguiente interrogante de investigación:

1.2. Formulación del Problema

¿Qué alteraciones de los biomarcadores de la hemostasia están asociados a la mortalidad por COVID-19 en pacientes internados en el Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen - 2020?

1.3 Justificación de la Investigación

El estudio aporta información para complementar la evaluación clínica y el pronóstico en estadio temprano de los pacientes que requieren hospitalización por COVID-19 en base a pruebas de hemostasia de uso clínico común; también es útil para implementar los niveles de prevención apropiados en el Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen.

Los resultados del estudio permiten determinar las alteraciones precoces de la coagulación de mal pronóstico en la población peruana hospitalizada por

COVID-19, constituyendo un apoyo en la evaluación clínica con criterios de predicción de severidad de la enfermedad y muerte, contribuyendo a la reducción de la mortalidad de los pacientes con Covid-19 en el Perú y además optimizar la utilización de camas e infraestructura hospitalaria.

Se espera contribuir a la realización de nuevas investigaciones que aporten al conocimiento, evolución y manejo de esta enfermedad y otras similares que pudieran aparecer, a fin de reducir la mortalidad.

1.4 Objetivos de la Investigación

Objetivo General

Determinar las alteraciones de los biomarcadores de la hemostasia asociados a la mortalidad por Covid-19, en los pacientes internados en el Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen-2020.

Objetivos Específicos

A. Determinar los valores de los biomarcadores de la hemostasia de uso clínico común asociados a la mortalidad en pacientes internados por Covid-19 en el HNGAI entre marzo y agosto 2020.
B. Identificar la mortalidad o supervivencia al alta hospitalaria según los biomarcadores de la hemostasia, tomados al ingreso en pacientes con Covid-19, en el HNGAI.
C. Determinar la variación del dímero D al ingreso y al alta en los pacientes aliviados y fallecidos por Covid-19, que cuenten con ambos registros.
D. Determinar el riesgo de muerte hospitalaria según el valor del Dímero D y de los biomarcadores de hemostasia al ingreso.

CAPITULO 2: MARCO TEÓRICO

2.1. Antecedentes de Investigaciones

Desde la aparición del COVID-19 en la especie humana, se reportó en países asiáticos hallazgos de microtrombosis alveolar y trombosis vascular en las necropsias, alteraciones de los biomarcadores de la coagulación en la sangre, distrés respiratorio agudo severo y cuadro clínico crítico en los pacientes que fallecieron por Covid-19[27, 28].

Se realizó la búsqueda de antecedentes bibliográficos en la base de datos PUBMED usando los térmicos DeCS (Descriptores en ciencias de la salud) tanto en español: "COVID-19" y "biomarcadores" "Hemostasia", "Coagulación", "Trombosis" "Dímero D" como en Ingles utilizando los térmicos MeSH (Medical Subject Heading): "Covid-19" and "Biomarkers", "hemostasis", "coagulation", "mortality", "D-dimer".

Fueron seleccionadas 84 publicaciones relacionadas con el tema en estudio, de los cuales, tres fueron estudios originales de cohorte prospectivos multicéntricos, 3 estudios originales de cohorte prospectivos unicéntricos, 14 fueron estudios retrospectivos multicéntricos, 17 estudios retrospectivos unicéntricos, 2 revisiones sistemáticas, 1 metanálisis, 2 reportes de consenso, 12 temas de revisión y 8 guías clínicas; entre los reportes más importantes relacionados al tema en estudio. Se excluyeron reportes de caso, y reportes relacionados a menores de 18 años.

A continuación, se presentan los artículos relevantes relacionados al tema motivo de la investigación que preceden a este estudio:

Wu, Ch et al.[29], realizaron un estudio en un hospital de Wuhan, con 201 pacientes hospitalizados por neumonía Covid-19, investigaron a aquellos que presentaron SDRA o muerte, 84 desarrollaron SDRA, de los cuales el 52,4% falleció, se identificaron como factores de riesgo asociados la edad avanzada, neutrofilia, disfunción de órganos y elevación del Dímero D con media de 1,16 g/L en los casos severos frente a 0,52 g/L en los no severos ($p < 0,001$); de los 84 pacientes con SDRA, 44 fallecieron en ellos el Dímero D promedio fue 3,95 g/L frente a 0,49 g/L ($p < 0.001$) en los sobrevivientes. Concluyeron que la edad avanzada se asoció a un mayor riesgo de mortalidad.

Zhou, F et al[30] realizaron un estudio de cohorte retrospectivo, multicéntrico en Wuhan, con el objetivo de determinar los factores de riesgo de mortalidad. De 191 pacientes, 137 sobrevivieron y 54 fallecieron; los niveles de dímero D fueron notoriamente más altos en los fallecidos 5,2 µg/L, frente a 0,6 µg/L, en los sobrevivientes ($p <0,0001$). Se encontró Dímero D > 1,0 µg/L en el 81% de fallecidos y en 24% de sobrevivientes; valores de 0,5 – 1.0 µg/L, en el 11% de los fallecidos y en el 33% de los supervivientes, y valores < 0,5 µg/L en el 7% de los fallecidos frente al 43% de los supervivientes. El dímero D > 1.0 µg/L, en el análisis univariable se asoció a un riesgo relativo de muerte de 20.04 ($p < 0.0001$); y en el análisis multivariable a un riesgo relativo de 18,42 ($p = 0,0033$) frente a aquellos con Dímero D < 0,5 µg/L. Concluyeron que la mayor probabilidad de muerte está asociada a edad avanzada, insuficiencia cardiaca y dímero D mayor que 1.0 µg/L en la admisión; lo cual puede ayudar a identificar el pronóstico en estadio temprano de la enfermedad.

Tang, N et al.[31] en el hospital de Tongii - China realizaron un estudio retrospectivo con 183 pacientes, con el objetivo describir los trastornos de la coagulación en pacientes con neumonía Covid-19. La mortalidad fue del 11,5%, los fallecidos tuvieron significativamente más alto Dímero D, productos de degradación de fibrinógeno, tiempo de protrombina, y tiempo parcial de tromboplastina activada prolongados en relación a los sobrevivientes ($p < 0,05$). Concluyeron que las alteraciones de la coagulación, especialmente del Dímero D, son comunes en los fallecidos por neumonía por Covid-19.

Xu, J et al.[32] realizaron un estudio prospectivo en tres hospitales de Wuhan, China, con el objetivo de identificar el curso clínico y predictores de mortalidad en pacientes críticos con Covid-19. De 1,748 pacientes hospitalizados con COVID-19, el 13,7% (239 pacientes) fue crítico, el 68,6% (164 pacientes) con SDRA, el 62,7% (150 pacientes) con coagulopatías, 43% con falla cardiaca y 49% con falla renal. De los pacientes críticos, 147 (61,5%) fallecieron en los 60 días de admitidos en UCI. Concluyeron que la edad mayor a 65 años, la trombocitopenia, la falla renal y la admisión a UCI, fueron predictores independientes de mortalidad.

Al-Samkari, H. et al[33] realizaron un estudio retrospectivo en cinco hospitales de los Estados Unidos de Norte América, con 400 registros médicos electrónicos, de los cuales 144 correspondieron a pacientes críticos. El objetivo fue determinar la incidencia de manifestaciones hemorrágicas y trombóticas asociadas a la coagulopatía en pacientes con COVID-19 y la severidad de la enfermedad. En el análisis multivariado, la trombocitopenia y el aumento del Dímero D fueron predictivos de hemorragias; elevaciones en Dímero D, PCR, ferritina, procalcitonina y troponina fueron predictivas de enfermedad crítica; elevaciones de Dímero D, PT, TTPa, fibrinógeno, PCR, y procalcitonina fueron predictivos de muerte durante la hospitalización.

Maatman, T et al.[34] realizaron un estudio observacional multicéntrico en tres hospitales de Indianápolis, con el objetivo de determinar la frecuencia de tromboembolismo venoso en paciente con Covid-19 severo y asociar el incremento de un marcador inflamatorio al desarrollo de TEV. Incluyeron 240 pacientes con SARS COV-2, de ellos 109 ingresaron a UCI, todos recibieron tromboprofilaxis, 31 pacientes (28%) tuvieron TEV y el 25% falleció, el Dímero D mayor que 2,6 ng/ml predijo el TEV. Concluyeron que los pacientes con coronavirus desarrollan un estado hipercoagulable.

Zhang, L et al. [35] realizaron un estudio retrospectivo en un Hospital General de Wuhan, con el objetivo de evaluar el dímero D como predictor de mortalidad en pacientes con Covid-19, incluyeron 343 pacientes hospitalizados por Covid-19 y Dímero D al ingreso, el valor predictivo del Dímero D, fue 2,0 µg/ml con

sensibilidad de 92,3% y especificidad de 83,3%. Al ingreso tuvieron Dímero D ≥ 2,0 µg /ml 67 pacientes y 267 pacientes Dímero D < 2,0 µg/ml, la mayor incidencia de mortalidad se halló en pacientes con dímero D ≥ 2,0 µg/ml frente a los con dímero D < 2.0 µg/ml (12/67 vs 1/267, p < 0,001). Concluyeron que el dímero D al ingreso ≥ 2,0 µg/ml podría predecir la mortalidad hospitalaria en pacientes con Covid-19 y podría ser un marcador temprano útil para el manejo del paciente.

Liao, D. et al.[36] realizaron un estudio de cohorte retrospectivo con 380 pacientes en tres hospitales de Wuhan-China. El objetivo fue explorar las características hematológicas y factores de riesgo en pacientes con COVID-19. La incidencia de trombocitopenia (plaquetas <100 × 10⁹/L) en pacientes con enfermedad crítica fue 49% (42/86 pacientes), significativamente mayor que en los severos 14% (20/145 pacientes) y moderados 6% (9/149 pacientes) (p <0·0001). El tiempo de protrombina y el Dímero D aumentaron significativamente con la gravedad de la enfermedad (p <0·0001). En el análisis multivariado, la muerte estuvo asociada con trombocitopenia, TP prolongado y aumento del Dímero D. Los episodios trombóticos y hemorrágicos fueron frecuentes en los que fallecieron (35%; 19/55 pacientes). Concluyeron que la coagulopatía es causa de muerte en pacientes con COVID-19, y que monitorizar las pruebas de coagulación como recuento de plaquetas, Dímero D y tiempo de protrombina podrían predecir la gravedad de los pacientes.

Casas-Rojo, J. et al.[37], realizaron un estudio de cohorte retrospectivo, multicéntrico, en 150 hospitales de España que incluyó 15,111 historias clínicas electrónicas de pacientes hospitalizados por COVID-19. El objetivo fue crear un registro para mejorar el conocimiento clínico, diagnóstico y pronóstico de la enfermedad, se obtuvo datos epidemiológicos, clínicos y laboratoriales, a los 7 y 30 días del internamiento. La mediana de la población fue 69,4 años, el 57,2% fue de sexo masculino. Se encontró valores elevados de ferritina (73,5%), Dímero D (63,8%) y linfopenia (52,8%). La tasa de mortalidad global fue de 21,0 %, marcada por el incremento de la edad (50-59 años: 4,7%; 60-69 años: 10,5%, 70-79 años: 26,9%, ≥ 80 años: 46%). Concluyeron que la mayoría de pacientes hospitalizados por COVID-19 son

graves, uno de cada tres desarrolló distrés respiratorio, uno de cada cinco falleció, y confirma la relación de edad avanzada y mortalidad.

Klok, F. et al. [38], realizaron un estudio en pacientes admitidos por COVID-19 en tres hospitales holandeses, el objetivo fue evaluar la incidencia del compuesto tromboembolismo venoso sintomático, accidente cerebrovascular isquémico e infarto de miocardio, incluyeron 184 pacientes admitidos en UCI por neumonía COVID-19, de ellos 23 (13%) fallecieron, 22 sobrevivieron, el resto seguían hospitalizados al cierre del estudio. La coagulopatía fue definida por la prolongación del TP >3 segundos o el TTPa >5 segundos. Concluyeron que la incidencia del compuesto de complicaciones trombóticas fue del 31%, lo que refuerza la recomendación de prophylaxis a todos los pacientes admitidos en UCI.

Zhang, Y. et al.[39], realizaron un estudio en un hospital de Wuhan, con el objetivo de investigar la coagulación en el paciente con Covid-19. Se establecieron dos grupos, uno de 71 pacientes con infección severa y el otro de 61 controles. Se encontró niveles elevados de fibrinógeno, TP, TTPa, productos de degradación del fibrinógeno y Dímero D, las pruebas de la coagulación eran similares a disfunción hepática e inflamación ($P < 0,05$), Concluyeron que pacientes con infección severa por Covid-19 presentan disfunción de la coagulación desde el ingreso y con resultado adverso.

Entre los **reportes peruanos** sobre marcadores de laboratorio en Covid-19, están:

Collins-Camones, J.A. et al.[40], realizaron un estudio de cohorte retrospectivo con pacientes hospitalizados por COVID-19, en el Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen, entre marzo - mayo 2020, con el objetivo de identificar los resultados de laboratorio asociados a riesgo de muerte. Fueron incluidos 433 pacientes de ellos 253 (58%) con RT-PCR positivo y 180 (42%) con prueba rápida de anticuerpos. El 56% (49/87) presentó dímero-D mayor que 2 mg/L. Concluyeron que la muerte estuvo asociada de forma independiente con leucocitosis, menos de trescientas mil plaquetas por mm3,

creatinina y lactato deshidrogenasa mayor que lo normal.

Ramos Mc, et al.[41], realizaron un estudio observacional, transversal y analítico en Tacna-Perú, con el objetivo de establecer la correlación de los marcadores de laboratorio y la mortalidad. Ingresaron 308 pacientes con COVID-19, se recolectaron los resultados de laboratorio, encontrándose correlación positiva con el recuento de monocitos, ferritina y proteína C reactiva y correlación negativa con recuento de linfocitos, se realizaron pruebas de coagulación en menor número de pacientes. Concluyeron que el incremento de monocitos y ferritina, pueden considerarse parámetros asociados a la gravedad de COVID-19.

2.2. Bases Teóricas

2.2.1. Pandemia Covid-19

La pandemia COVID-19 es la primera del siglo XXI, causada por el Coronavirus SAR-COV-2, adquirida como una antropozoonosis por los trabajadores de un mercado de Wuhan – China, en diciembre del 2019. La enfermedad inicia como una infección respiratoria alta, seguida de neumonía, distrés respiratorio agudo[42], y puede seguir shock y enfermedad multisistémica[28], las autoridades de China informaron sobre esta enfermedad oficialmente el 31 de diciembre del 2019, y la OMS, por su propagación veloz en el mundo, declaró la pandemia Covid-19, el 11 de marzo del 2020[43].

En el Perú, el 6 de marzo del 2020 fue reportado el primer caso de Covid-19 y el primer fallecimiento el 19 de abril del mismo año, siendo declarada la emergencia sanitaria por la Pandemia Covid-19, el 11 de marzo del 2020, por un Decreto Supremo publicado en el diario oficial El Peruano[44]. La pandemia Covid-19, rápidamente causó una alta tasa de mortalidad y un exceso de fallecidos con graves consecuencias en la seguridad integral de la población peruana[45].

2.2.2. El Coronavirus Tipo 2

Es el virus responsable de la pandemia COVID-19, anteriormente conocido como el "nuevo coronavirus del 2019" o "Coronavirus de tipo 2" causante del síndrome respiratorio agudo severo (SRAS-CoV-2), nombre asignado por el Comité Internacional de Taxonomía de Virus (ICTV) de la OMS[1], el 11 de febrero de 2020[44].

2.2.3. La Enfermedad Covid-19

Se denomina así a la enfermedad causada por el Coronavirus "COVID-19", catalogada por la OMS, a través del comité encargado de dar el nombre oficial a las enfermedades para su incorporación en a la clasificación Internacional de Enfermedades (CIE) el 11 de febrero del 2020[1].

Clínicamente la enfermedad Covid-19, puede presentarse en forma asintomática, leve, moderada, severa y crítica y en su proceso se reconocen por lo menos tres fases[46]:

a) Fase respiratoria: es el inicio de la infección con replicación viral y síntomas clínicos compatibles con infección del tracto respiratorio superior.
b) Fase pulmonar, es la fase de invasión pulmonar caracterizada por aparición de neumonías de diversos grados de severidad.
c) Fase de hiperinflamación: es la fase de respuesta inflamatoria severa con marcado incremento de citoquinas y activación de la coagulación, se manifiesta usualmente con distrés respiratorio agudo severo, y hasta compromiso sistémico, estado crítico y shock.

2.2.4. Pacientes Hospitalizados por Covid-19

Los pacientes con enfermedad COVID-19 son hospitalizados cuando muestran evidencia clínica o radiológica de enfermedad de las vías respiratorias inferiores, presentan una enfermedad pulmonar moderada que

puede progresar rápidamente y por eso necesitan monitorización cercana, están incluidos los que al internamiento tienen síntomas de enfermedad con frecuencia respiratoria mayor de 30 por minuto o infiltrados pulmonares mayores al 50% y los pacientes críticos con insuficiencia respiratoria, shock séptico y/o disfunción multiorgánica[47].

Según el documento técnico de prevención, diagnóstico y tratamiento de personas afectadas por COVID-19 del Ministerio de Salud del Perú[48] se define como caso moderado a todo paciente con enfermedad respiratoria aguda con diagnóstico de Covid-19 confirmado que cumple con alguno de los siguientes criterios:

- Disnea o dificultad respiratoria
- Frecuencia respiratoria >22 por minuto
- Saturación de oxígeno < 95%
- Alteración del nivel de conciencia (desorientación o confusión)
- Hipotensión arterial o shock
- Signos clínicos y radiológicos de neumonía
- Recuento linfocitario < 1000 células/ml

En general los pacientes hospitalizados por Covid-19, presentan al momento del internamiento cuadro clínico moderado, severo o crítico[28], revisten grado de severidad y riesgo de descompensación, muchos de ellos desarrollan distrés respiratorio, compromiso extrapulmonar y falla sistémica, que requiere soporte ventilatorio y manejo en UCI [29].

2.2.5. Biomarcadores Predictivos

Los biomarcadores o marcadores biológicos son sustancias que se miden y evalúan objetivamente como indicadores de un estado biológico, de un proceso normal, patológico o respuesta farmacológica a una intervención terapéutica, utilizan los niveles molecular, bioquímico o celular en poblaciones naturales o expuestas a contaminantes e identifican la capacidad de respuesta del

organismo[49].

Los biomarcadores predictivos son celulares o moleculares, sirven para predecir resultados clínicos, ofrecen una aproximación dual tanto para la observación de tendencias en estudios retrospectivos como para la predicción de resultados[50].

2.2.6. Biomarcadores de la Hemostasia de Uso Clínico

Son sustancias moleculares o celulares que indican el estado de la hemostasia, medibles como pruebas de laboratorio clínico de uso cotidiano disponibles en la mayoría de hospitales, como: el dímero D, el Tiempo de Protrombina (TP), el Tiempo Parcial de Tromboplastina activada (TTPa), el fibrinógeno y el recuento de plaquetas, pruebas que la ISTH ha sugerido realizarlas en todo paciente COVID-19 hospitalizado [22].

Los rangos de normalidad son establecidos por el laboratorio responsable de la ejecución de las pruebas incluido la emisión de resultados, siguiendo un riguroso control de calidad, usando reactivos estandarizados y un pool de plasma procedente de personas sin trastornos de coagulación y clínicamente sanas. Los valores pueden expresarse en valores absolutos o en rangos de concentración por unidad de volumen, aquellos fuera de rango podrían revelar desbalance del sistema hemostático y tendencia al estado hipercoagulable o al pro hemorrágico, pueden predecir el empeoramiento y aumentar la probabilidad de muerte por COVID-19[51].

A medida que la enfermedad Covid-19 empeora, se van alterando otros sistemas y sus funciones, siendo la alteración más frecuente la función pulmonar, seguido de las alteraciones del sistema hemostático, pudiendo ser esta una expresión temprana de riesgo de severidad, trombosis y muerte[52] por eso es útil identificar los biomarcadores de la hemostasia de uso clínico local y nacional asociados a la mortalidad para complementar la evaluación de riesgo del paciente al hospitalizarse y suministrar tratamiento oportuno para reducir la mortalidad en el Perú.

- ***Dímero D***

El Dímero D es una mezcla heterogénea de los productos de degradación de la fibrina por acción de la plasmina, la fibrina es el producto secuencial final de la coagulación proveniente de la acción enzimática de la trombina sobre el fibrinógeno líquido circulante y convertido en el coágulo de fibrina estabilizada por el factor XIIIa; a su vez la plasmina está adherida a la fibrina y por acción del activador del plasminógeno tisular desencadena la fibrinólisis del coágulo liberando los productos de degradación de la fibrina tales como el Dímero D que es un importante biomarcador de activación de la coagulación y la fibrinólisis [53].

Los niveles de Dímero D pueden incrementar por múltiples causas desde procesos patológicos crónicos como el cáncer, procesos patológicos agudos como las infecciones severas, procesos fisiopatológicos como las cirugías y hasta procesos fisiológicos como el envejecimiento [54].

El incremento del Dímero D en la infección por SARs-Cov-2, tiene múltiple origen[55,] Las fuentes más importantes son la intravascular a través de la fibrinólisis de los microcoágulos formados en la microvasculatura pulmonar, y la extravascular proveniente de la digestión de la fibrina depositada en el espacio alveolar aéreo del parénquima pulmonar afectado, otras fuentes contribuyentes son las comorbilidades y los estados situacionales como la edad que puede causar una elevación per se del Dímero D[56] .

El Dímero D elevado en la Covid-19 puede ser una expresión de hipercoagulabilidad asociada a trombosis, a coagulopatías, o a inflamación severa por infección viral grave capaz de inducir sepsis común en la progresión de las infecciones, puede ser una manifestación indirecta de una reacción inflamatoria severa por exceso de citoquinas inflamatorias que desregulan la coagulación, generan microtrombosis alveolar y activan más la fibrinólisis[57], ha sido ampliamente reportado que los mayores niveles de Dímero D están asociados con la severidad de la enfermedad [58].

En condiciones normales, puede aparecer un incremento del Dímero D asociado al envejecimiento[59], por eso en este estudio se ha ajustado el incremento atribuible a la edad aplicando la fórmula de Douma[60] (DDedad = edad en años x 10 microgramos/l), creada para establecer un nivel de Dímero D acorde al incremento de la edad del paciente en la evaluación diagnóstica de la enfermedad tromboembólica venosa a partir de 50 años[12, 61], que toma como límite convencional 500 ng/L FEU equivalente a 0.5 µg/ml[62]. Durante la pandemia Covid-19 algunos autores como Chuliver[63] y Zhilina[64], también han extrapolado ese punto de corte en la evaluación pronóstica del riesgo de muerte en pacientes con Covid-19.

- ***Recuento de Plaquetas:***

El recuento de plaquetas en sangre total, es una prueba usual de laboratorio clínico, el valor normal es de 150 a 450,000/mm3.

- ***Trombocitopenia***

Según los criterios internacionales, es la disminución del recuento de plaquetas a niveles inferiores a 150,000/mm3, y se ha estratificado como leve, moderada y severa, a los recuentos de plaquetas: de 100 a 150,000/mm3; de 50,000 a 99,000 y < 50,000/mm3, respectivamente[65].

La trombocitopenia es un biomarcador de gravedad en las enfermedades infecciosas, en la infección por Covid-19, está asociada con mayor riesgo de enfermedad grave y muerte, la trombocitopenia severa se ha asociado con cinco veces más probabilidad de enfermedad grave, los recuentos plaquetarios de (0, 50], (50, 100], (100-150] y (150-) se han asociado a mortalidad de 92,1%, 61,2%, 17,5% y 4,7% respectivamente. Los grupos de recuentos de (100-150], (50, 100] y (0, 50) tuvieron un riesgo relativo de muerte de 3,42; 9,99 y 13,68, respectivamente[17].

La tromboinflamación consume plaquetas en la formación de

microtrombos, con el consiguiente aumento de complicaciones trombóticas, hemorrágicas y coagulopatías graves, la severidad de la trombocitopenia empeora el pronóstico e incrementa la mortalidad, a menor recuento de plaquetas persistente mayor mortalidad en las enfermedades infecciosas [19].

- ***Tiempo de Protrombina (TP)***

El Tiempo de Protrombina (TP), es una prueba de laboratorio que mide el tiempo en segundos necesario para que la sangre se transforme en coágulo, se inicia fundamentalmente en la vía extrínseca de la cascada de la coagulación.

En cinco de ocho estudios se ha reportado prolongación del TP, entre el 2 al 11% de la población general, la prolongación sobre 15 segundos se ha observado mayormente en los pacientes que murieron[21]. Algunos autores no han reportado el Tiempo de Protrombina sino el Internacional Normalized Ratio (INR) que es el cociente entre el TP del paciente y el TP del pool de plasma control elevado al International Sensitivity Index (ISI), creado para el seguimiento estandarizado de pacientes que reciben Warfarina y reducir la variabilidad entre laboratorios para mejorar el seguimiento anticoagulante de esos pacientes[66].

- ***Tiempo de Tromboplastina Parcial Activado*** **(TTPa)**

El TTPa, mide el tiempo en segundos que demora en formarse el coágulo en una muestra de plasma del paciente, traduciendo la activación fundamentalmente de la vía intrínseca de la cascada de la coagulación.

Durante la pandemia de Covid-19, se reportó una prolongación del tiempo de tromboplastina parcial activada (TTPa) entre el 6 y el 26% del total de la población, en tres de los seis estudios realizados, solo en un estudio la tasa de prolongación del TTPa ha mostrado un modesto aumento asociado

a mayor severidad de la enfermedad[21]. Se ha definido como coagulopatía la prolongación espontánea del TP > 3 segundos y del TTPa > 5 segundos, y como predictores independientes de complicaciones hematológicas [38].

- ***Fibrinógeno***

El fibrinógeno es una proteína sintetizada en el hígado, circula en la sangre en cantidades detectables en el laboratorio clínico estandarizado en niveles de 2 a 4,2 g/L, puede estar aumentado en los procesos inflamatorios como un reactante de fase aguda o en estados de hipercoagulabilidad, también puede estar severamente disminuido en fibrinólisis secundaria a procesos trombóticos, Coagulación Intravascular Diseminada (CID) o insuficiencia hepática severa, una caída tardía del fibrinógeno puede predecir inminente muerte en pacientes con Covid-19[67].

2.2.7. Caso Covid-19

Según la OPS [68] se define como caso confirmado de enfermedad COVID-19 a todo individuo que ha dado positivo el test para SARS-CoV-2, en cualquiera de las 2 pruebas ya sea de amplificación de ácidos nucleicos del SARS-CoV-2 (NAAT), o la prueba de detección de antígenos del SARS-CoV-2, basadas en la reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa inversa (RT-PCR) en una muestra obtenida del tracto respiratorio superior (nasofaríngeo), el Panel recomienda no diagnosticar la infección aguda por SARS-CoV-2 basándose únicamente en los resultados de las pruebas serológicas que mide anticuerpos.

- ***Mortalidad***

La muerte por COVID-19 se define como aquella resultante de una enfermedad clínicamente compatible en un caso probable o confirmado de COVID-19, a menos que exista una causa alternativa clara para la muerte que no pueda relacionarse con la COVID-19, no debe haber un periodo de recuperación completa entre la enfermedad y la muerte OMS [68].

- ***Edad***

  Se considera paciente adulto a todo aquel que haya cumplido 18 años. A mayor edad aparece mayor comorbilidad así el combinado de edad ≥ 65 más comorbilidad presentan la más alta mortalidad[6, 69].

- ***Sexo***

  Se considera el sexo biológico: hombres y mujeres, según el reporte de comorbilidades como Factores de Riesgo para mortalidad por COVID-19 de ESsalud - Perú, la población más afectada es el sexo masculino (67%), y aquellos con comorbilidades[70].

Glosario

Biomarcadores de hemostasia: sustancias moleculares o celulares, que miden el estado bioquímico de la coagulación sanguínea como pruebas de laboratorio clínico que alertan sobre los riesgos de trombosis, sangrado o ambos.
Dímero D: mezcla heterogénea de productos de degradación de la fibrina estable, la concentración normal en sangre es ≤ 0.5 µg/ml

Mortalidad: La muerte por COVID-19 se define como aquella resultante de una enfermedad clínicamente compatible en un caso probable o confirmado de COVID-19, a menos que exista una causa alternativa clara para la muerte que no pueda relacionarse con la COVID-19, no debe haber un periodo de recuperación completa entre la enfermedad y la muerte[68].

Recuento de Plaquetas: número de plaquetas por mm3 de sangre total, la cifra normal es de 150,000 a 450,000 plaquetas / mm3.

Trombocitopenia: recuento plaquetario menor a 150,000/mm3.

Fibrinógeno: proteína que se origina en el hígado, circulante en la sangre y que

participa en la vía final común de la coagulación al convertirse en fibrina por acción de la trombina, su valor normal en sangre es 2,0 a 4,2 g/L.

Tiempo de Protrombina: tiempo en segundos que demora el plasma para convertirse en coagulo, mide fundamentalmente la fase extrínseca de la coagulación, el valor normal es de 9 a 13 segundos.

Tiempo de Tromboplastina Parcial activado: tiempo en segundos que demora el plasma en convertirse en coagulo, mide básicamente la vía intrínseca de la coagulación, el valor normal es de 27 a 41 segundos.

2.3. Hipótesis de la Investigación

La alteración de algunos biomarcadores de la hemostasia como el Dímero D, el tiempo de protrombina, el tiempo parcial de tromboplastina activada y la trombocitopenia están asociados a mortalidad hospitalaria en los pacientes internados por Covid-19 en el HNGAI.

2.4. Identificación de las Variables

2.4.1. Variables Independientes

Las variables independientes están constituidas por:

1. Dímero D
2. Tiempo de Protrombina (TP)
3. Tiempo Parcial de Tromboplastina Activada (TTPa)
4. Trombocitopenia
5. Edad
6. Sexo
7. Tiempo de hospitalización

2.4.2. Variables Dependientes:

Categoría al egreso:

- Fallecido
- Sobreviviente

El análisis descriptivo de las variables originales del estudio de mortalidad por COVID-19 en el Hospital Guillermo Almenara Irigoyen, se describen en el Anexo 1.

Las Variables seleccionadas para el análisis y transformadas en categorías según criterios clínicos de clasificación, se describen en el Anexo 2.

2.5. Operacionalización de las Variables

1. Variable	2. Dimensión	3. Indicador	4. Valores	5. Criterio de Medición	6. Tipo de variable	7. Instrumento de medición
Dímero D	Laboratorial	Normal	≤ 0,5	µg/ml	Cuantitativa	Fluorómetro
Dímero D ajustado por edad	Laboratorial	Dímero D ajustado x Edad	Dímero D convencional µg/ml x Edad x 0,01	µg/ml	Cuantitativa	Fluorómetro
Fibrinógeno	Laboratorial	Hipofibrinogenemia Normogenemia Hiperfibrinogenemia	< 2,0 gr/L 2,0-4,2 gr/L >4,2 gr/L	gr/L	Cuantitativa	Coagulimétrico
TP	Laboratorial	Normal Prolongado	9-13” >13”	segundos	semicuantitativa	Coagulimétrico
TTPa	Laboratorial	Normal Prolongado	27-41” >41”	segundos	semicuantitativa	Coagulimétrico
Trombocitopenia	Laboratorial	No trombocitopenia Trombocitopenia	≥ 150,000 ≥ 150,000	10 x 10 x 6	Cuantitativa	Contómetro automático
Edad	Clínica	Adulto	< 60 años 60<65 años >65 años	Años cumplidos	Cuantitativa	Años calendarios
Sexo	Clínica	Hombre Mujer	Hombre Mujer	Hombre Mujer	Cualitativa	DNI
Mortalidad Al egreso	Clínica	Fallecido Aliviado	Si: 1 No: 2	Fallecido Aliviado	Cualitativa	Registro de alta hospitalaria

2.6. Matriz de Consistencia

PROBLEMA GENERAL	OBJETIVO GENERAL	HIPOTESIS GENERAL
¿Qué alteraciones de los biomarcadores de la hemostasia están asociados a la mortalidad por COVID-19 en pacientes internados en el Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen - 2020?	Determinar las alteraciones de los biomarcadores de la hemostasia asociados a la mortalidad por Covid-19, en los pacientes internados en el Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen-2020.	La alteración de algunos biomarcadores de la hemostasia como el Dímero D, el tiempo de protrombina, el tiempo parcial de tromboplastina activada y la trombocitopenia están asociados a mortalidad hospitalaria en los pacientes internados por Covid-19 en el HNGAI.

PROBLEMAS ESPECIFICOS	OBJETIVO ESPECIFICOS	HIPOTESIS ESPECIFICAS	VARIABLES ESPECIFICAS	METODOLOGIA
¿Cuáles son los valores de los biomarcadores de la hemostasia de uso clínico común asociados a la mortalidad en pacientes internados por Covid-19 en el HNGAI entre marzo y agosto 2020?	Determinar los valores de los biomarcadores de la hemostasia de uso clínico común asociados a la mortalidad en pacientes internados por Covid-19 en el HNGAI entre marzo y agosto 2020.	El Dímero D elevado, el TP y TTPa prolongados y la trombocitopenia están asociados a la mortalidad en pacientes internados por Covid-19 en el HNGAI-2020.	Dímero D, TP TTPA Fibrinógeno Trombocitopenia Edad	Fluorómetro Coagulimétrico Coagulimétrico Coagulimétrico Contómetro automático DNI
¿Cuál es la mortalidad o supervivencia al alta hospitalaria según los biomarcadores de la hemostasia, tomados al ingreso en pacientes con Covid-19, en el HNGAI?	Identificar la mortalidad o supervivencia al alta hospitalaria según los biomarcadores de la hemostasia, tomados al ingreso en pacientes con Covid-19, en el HNGAI.	La mortalidad hospitalaria está asociada a la alteración de los biomarcadores de hemostasia tomados al ingreso en los pacientes COVID-19 en el HNGAI.	Fallecido Aliviado	Registro de alta hospitalaria

PROBLEMA GENERAL	OBJETIVO GENERAL	HIPOTESIS GENERAL		
¿Cuáles son las variaciones del Dímero D al ingreso y al alta en los pacientes aliviados y fallecidos por Covid-19, que cuentan con ambos registros?	Determinar la variación del dímero D al ingreso y al alta en los pacientes aliviados y fallecidos por Covid-19, que cuenten con ambos registros.	Los pacientes que fallecen tienen desde el ingreso el Dímero D elevado, el cual que se incrementa significativamente hasta el deceso, a diferencia, de los pacientes que sobreviven, que ingresan con Dímero D menos elevado y disminuye hasta el alta.	Valor del Dímero D inicial al internamiento y valor del Dímero D al alta del paciente.	Dímero D corregido por edad según fórmula de Douma.
¿Cuál es el riesgo de muerte al alta hospitalaria según el valor del Dímero D y de los biomarcadores de hemostasia al ingreso?	Determinar el riesgo de muerte hospitalaria según el valor del Dímero D y de los biomarcadores de hemostasia al ingreso.	El Dímero D>1,0 µg/ml, la trombocitopenia, el TP>13 segs. y TTPa>41 segs. incrementan el riesgo de muerte frente a pacientes con valores normales.	Dímero D>1,0 µg/ml Plaquetas<150,000/mm3 TP>13 segs. TTPa>41 segs.	Dímero D corregido por edad según fórmula de Douma. Contómetro automático Coagulimétrico Coagulimétrico

CAPÍTULO 3: METODOLOGÍA

3.1 Tipo y Diseño de Investigación

El presente estudio es de tipo observacional, retrospectivo y analítico; es una investigación de tipo descriptivo-correlacional porque busca describir las características de una población o fenómeno y, al mismo tiempo, analizar la relación o asociación entre diferentes variables. No solo se limita a describir qué sucede, sino que intenta entender si existe alguna relación entre los aspectos que se están investigando. El diseño es no experimental porque no se manipula el objeto de estudio y el método utilizado fue la revisión documental[71].

3.2 Unidad de análisis

Registro clínico electrónico de paciente mayor de 18 años hospitalizado con diagnóstico clínico de enfermedad Covid-19, confirmado con pruebas moleculares RT-PCR positivas, y con registro de biomarcadores de hemostasia al internamiento en el hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen entre marzo y agosto del 2020.

3.3 Población de estudio

La población de estudio fue seleccionada de los registros de todos pacientes internados en un centro hospitalario de la más alta complejidad y de referencia

de la Seguridad Social del Perú, el Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen (HNGAI), durante el período del 1 de marzo al 31 de agosto del 2020, correspondiente a 11,103 registros electrónicos de pacientes hospitalizados, de los cuales 5,421 fueron hombres y 5,682 mujeres, 4191 de ellos fueron adultos hospitalizados con diagnóstico clínico de Covid-19, de ellos 2496 tuvieron alguna prueba de Covid-19 positiva, de los cuales 1026 tuvieron prueba RT-PCR positiva y biomarcadores de hemostasia ellos constituyeron la población de estudio, como se detalla en el fluxograma de la Figura 1.

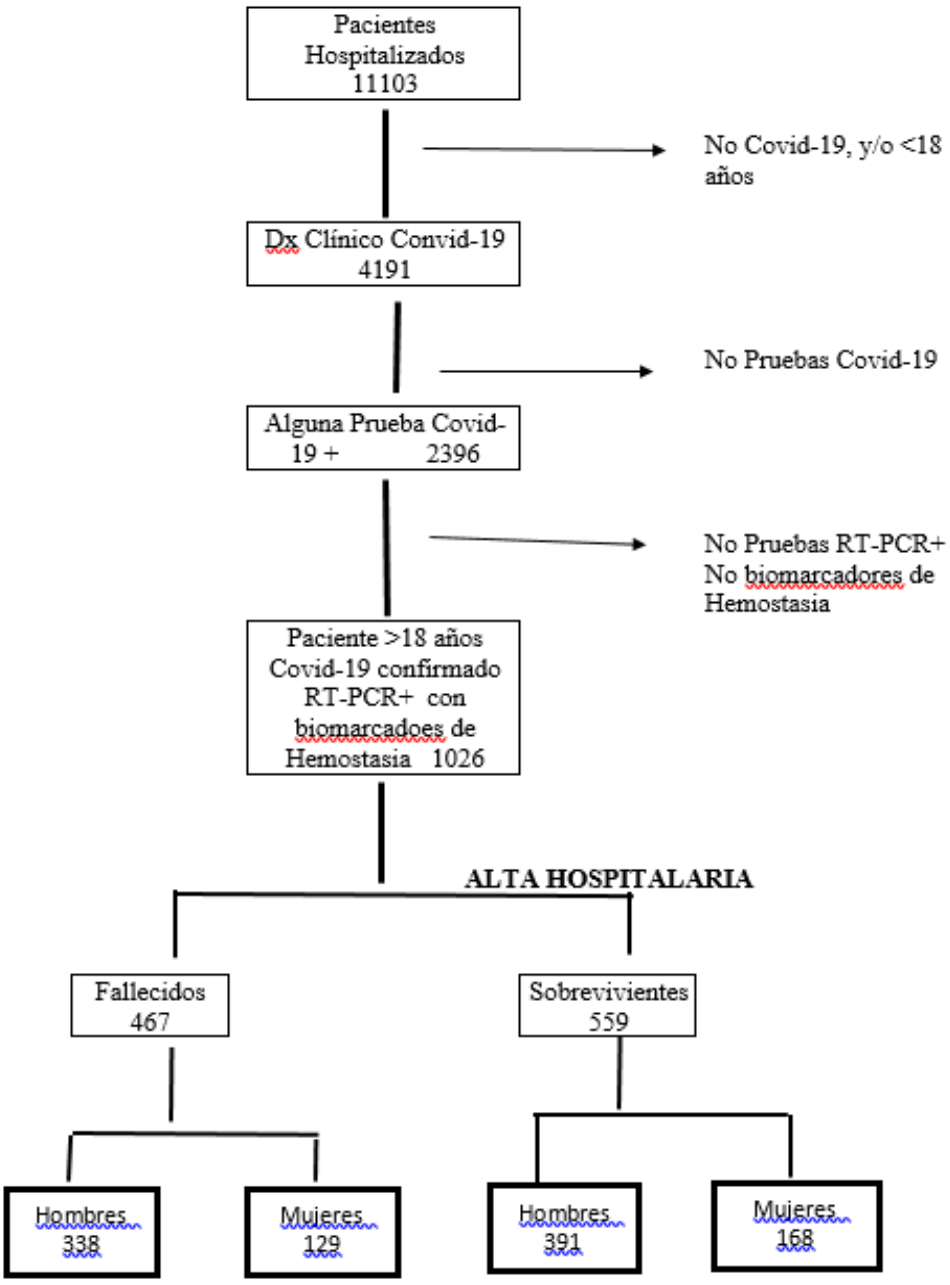


Figura 1. **Fluxograma de obtención de la población de estudio**

3.4. Tamaño de muestra

No era aplicable el cálculo de tamaño muestral. Se estudiaron todos los casos que en el período de estudio cumplieron con los criterios de inclusión.

3.5. Selección de muestra

Por las características del estudio no se realizó un muestreo aleatorio. Se incluyeron todos los registros de los pacientes adultos hospitalizados consecutivamente del 1 de marzo al 31 de agosto del 2020, que cumplían con los criterios de inclusión y no tenían criterios de exclusión. De este modo, se seleccionaron 1026 pacientes. Ver el fluxograma de selección de la población de estudio.

a. Criterios de Inclusión

- Registro electrónico del paciente mayor de 18 años hospitalizado por enfermedad Covid-19, confirmada con prueba RT-PCR positiva, catalogado con diagnóstico: "U07.1 COVID-19, virus identificado", y registro de resultados de biomarcadores de hemostasia al internamiento en el HNGAI entre el 1 de marzo y el 31 de agosto del 2020.
- Registro de egreso hospitalario con categoría de aliviado o fallecido.
- Sub grupo de pacientes con registro de Dímero D al ingreso y al alta.

b. *Criterios de Exclusión*

- Datos demográficos incompletos.
- Registro de egreso hospitalario con categoría imprecisa o incompleta.
- Valores de los biomarcadores de hemostasia errados o no encontrados.

Procedimiento de diagnóstico de los pacientes hospitalizados con Covid-19

Los pacientes previamente al internamiento, fueron evaluados por criterios clínicos, siguiendo las guías institucionales como se detalla en el Anexo 3, en base a las "definiciones clínicas de Caso COVID-19", según criterio clínico de severidad para la toma de decisión de hospitalización dados por el Ministerio de Salud (MINSA) para internamiento de pacientes con diagnóstico clínico de Covid-19, identificado como código de emergencia CIE-10: "U07.2 COVID-19, virus no identificado" (Figura 2).

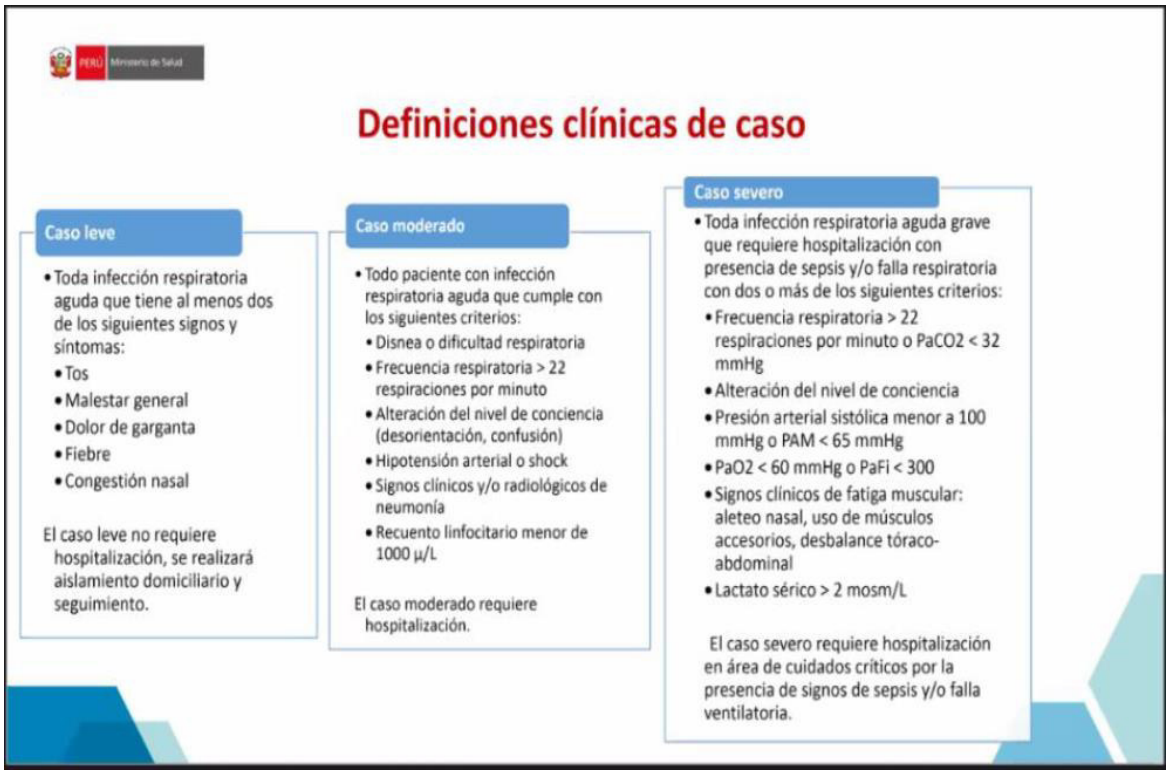


Figura 2.
Definiciones clínicas de Caso COVID-19, según criterio clínico de severidad para la toma de decisión de hospitalización.

Nota: **Documento Técnico: Atención y Manejo de Casos Clínicos de Covid-19.** Dirección General de Intervenciones Estratégicas en Salud Pública. Ministerio de Salud., 2020.

Para la confirmación diagnóstica se siguió los protocolos establecidos para detectar el SARS-COV-2, dados por el Minsa que se detalla en la Figura 3.

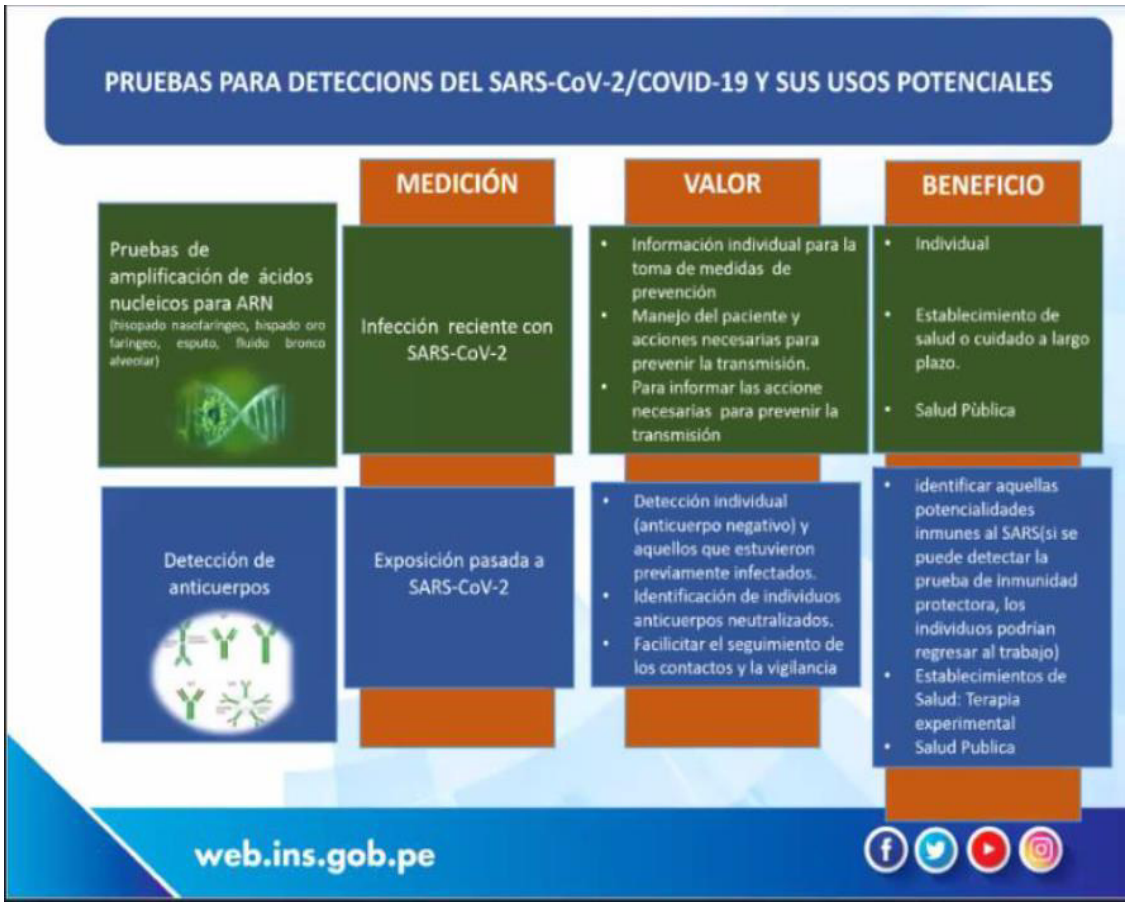


Figura 3. **Pruebas para Detección del Sars-Cov-2/Covid-19**

Nota. **DOCUMENTO TÉCNICO: ATENCIÓN Y MANEJO DE CASOS CLÍNICOS DE COVID-19.** Dirección General de Intervenciones Estratégicas en Salud Pública. Ministerio de Salud. 27 de marzo del 2020.

Siguiendo los criterios de la OMS (2020), el diagnóstico definitivo con código "U07.1 COVID-19, virus identificado" fue obtenido mediante la positividad de las pruebas RT-PCR (Reverse Transcription Polymerase Chain Reaction) (OMS, 2020).

Cumpliendo los protocolos de atención para paciente COVID-19 al ingreso eran solicitadas las pruebas de laboratorio clasificadas como PERFIL-1, que incluía los biomarcadores de hemostasia: Dímero D, perfil de coagulación (TP,

TPTa, recuento de plaquetas y fibrinógeno), además otras pruebas generales. (Anexo 4).

El reporte del resultado de los biomarcadores de hemostasia del paciente, incluye la referencia del rango normal local de las pruebas establecidos por el laboratorio mediante pools de al menos 30 muestras de individuos sanos sin patologías, y analizados en equipos cuya relación, marca, unidades de reporte y rangos de normalidad se adjunta en el Anexo 5.

3.6 Procedimiento de recolección de datos

La recolección de la información se realizó usando como fuente primaria los registros electrónicos de la base de los pacientes hospitalizados del HNGAI mayores de 18 años con diagnóstico confirmado "U07.1 COVID-19, virus identificado", en el período comprendido del 1 de marzo al 31 de agosto del 2020.

3.7 Técnicas e instrumentos de recolección de datos

Para la recolección y sistematización de la información se diseñó y aplicó los siguientes instrumentos de recolección de datos:

Matriz de datos de los pacientes y sus resultados de biomarcadores de hemostasia. (Anexo 6).

Matriz de identificación de los registros laboratoriales de cada prueba de hemostasia con su debida codificación. (Anexo 7).

3.8 Procesamiento y análisis de datos

Se realizó un análisis exploratorio para confirmar la consistencia de la información; luego se procedió al análisis univariado; este análisis consistió en calcular la frecuencia absoluta y relativa de las características demográficas y clínicas de los pacientes, así como el comportamiento estadístico de los biomarcadores de hemostasia, los cuales fueron analizados en sus escalas originales y por categorías de importancia clínica (Anexo 8).

Se procedió al análisis bivariado para establecer la asociación de las características estudiadas en el análisis univariado con la condición de alta del paciente al momento del egreso. Según los resultados de este último análisis, se procedió a elaborar un modelo de regresión logística explicativo con las variables que resultaron significativas y aquellas consideradas de mayor importancia clínica.

Adicionalmente, se realizó un análisis bivariado similar utilizando una subpoblación de pacientes que contaban con registro de Dímero D al ingreso y antes del alta.

El análisis estadístico se realizó con el programa estadístico IBM SPSS versión 25.

3.9. Aspectos Éticos

Siguiendo las pautas de ética para investigaciones Covid-19 en ESSALUD, fue solicitada la revisión y aprobación del proyecto al Comité de Ética en Investigación específico para Covid-19, una vez obtenida la aprobación respectiva se procedió a la recolección de datos siguiendo los procesos institucionales vigentes.

Para salvaguardar la confidencialidad de los registros de los participantes, cada uno de ellos fue codificado omitiéndose los datos de identificación como nombre y apellidos, Documento Nacional de Identidad (DNI), número de historia clínica, número de Seguro Social y cualquier otro dato sensible. Asimismo, se mantuvo un registro aparte con la identificación de los participantes, guardado de forma segura y de acceso exclusivo para la investigadora.

No se utilizó Consentimiento Informado porque se trabajó con información extraída de los registros de la base de datos electrónica de los pacientes diagnosticados con Covid-19 identificado.

CAPITULO 4: RESULTADOS

4.1. Características de la Población de Estudio

La población de estudio estuvo constituida por los registros electrónicos de 1026 pacientes mayores de 18 años, internados con diagnóstico clínico de Covid-19, en el Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen entre el 1 de marzo y el 31 de agosto del 2020; para el diagnóstico se tomó en cuenta la confirmación con prueba molecular RT-PCR positiva y registrado como diagnóstico definitivo “U07.1 COVID-19, virus identificado”; así mismo, la consignación de los resultados de biomarcadores de hemostasia tomados al internamiento y el registro de aliviado o fallecido al alta hospitalaria. Los registros fueron seleccionados consecutivamente. Un subgrupo de 572 pacientes contó con registros de Dímero D al ingreso y antes del alta.

El 71,1% (729/1026 pacientes) fue de sexo masculino, el 52,5 % (539/1026 pacientes) mayores de 60 años y el 49,6% tuvo una estancia hospitalaria entre 4 y 14 días. El porcentaje de fallecidos fue de 45,5% (467/1026 pacientes) (Tabla 1).

Tabla 1. Características de la población de estudio, HNGAI-2020

Variable		N° Pacientes	Porcentaje
Sexo	Femenino	297	28,9%
	Masculino	729	71,1%
	Total	1026	100.0%
Grupos etarios	18<60	487	47,5%
	60-69	242	23,6%
	70-79	189	18,4%
	≥80	108	10,5%
	Total	1026	100.0%
Tiempo de Hospitalización	<4 días	272	26,5%
	4-14 días	509	49,6%
	>14 días	245	23,9%
	Total	1026	100.0%
Condición de alta	Sobreviviente	559	54,5%
	Fallecido	467	45,5%
	Total	1026	100,0%

La edad promedio de la población fue 59,7 años ± 16 (IC 95%: 58,8-60,7), la edad mínima 18 años y la máxima 95 años. El tiempo de hospitalización promedio fue 11,1 días IC (95%:10,4-11,8); el tiempo mínimo catalogado fue de un día y el máximo 95 días, (Tabla 2).

Tabla 2. Edad y tiempo de hospitalización en 1026 hospitalizados por Covid-19. HNGAI-2020

Estadísticos	Variables	
	Edad (años)	**Días de hospitalización**
Mínimo	18	1
Máximo	95	95
Media	59,7	11,1
Desviación estándar	16	11
95% IC para la media	58,8-60,7	10,4-11,8
Moda	65	3
Percentil 25	49	4
Mediana	60,5	8
Percentil 75	71	14
N válidos	1026	1026

4.2. Biomarcadores de Hemostasia en Pacientes Hospitalizados por Covid-19

Los promedios de los biomarcadores de hemostasia analizados en la población estudiada se encontraron en rangos normales, excepto el promedio del Dímero D que fue 2,1 µg/ml. Los promedios, valores máximos y mínimos, y otros estadísticos descriptivos de cada uno de los marcadores de hemostasia tomadas al internamiento de los pacientes se muestran en la Tabla 3.

Tabla 3. Estadísticos de los biomarcadores de hemostasia en 1026 pacientes hospitalizados por Covid-19. HNGAI-2020

	Fibrinógeno	**TP**	**TTPa**	**DD (i)**	**Plaquetas**
Mínimo	,69	9,10	23,24	,12	27000,00
Máximo	5,50	49,80	136,54	4,88	4760000,00
Media	3,9	11,8	33,2	2,1	367796,4
Desviación estándar	,40	2,06	6,93	1,58	240586,54
95,0% IC para la media	3,8-3,9	11,6-11,9	32,8-33,7	2-2,2	351454,3-384138,5
Moda	4	10,8	27	4,6	326,000.0[a]
Percentil 25	3,8	10,9	28,3	0,7	260000
Mediana	3,9	11,4	31,6	1,4	343000
Percentil 75	4	12,2	35,8	3,7	443000
N válidos	1022	1023	1021	1026	835

a. Existen múltiples modos. Se muestra el valor más pequeño

b. TP: tiempo de protrombina, TTPa: tiempo parcial de tromboplastina activada, DD (i): Dímero D de ingreso.

Luego de agrupar los biomarcadores en categorías, según los criterios clínicos de normalidad, se encontró que el 83,4% (856/1026 pacientes) tuvo Dímero D mayor que el límite superior normal; el 12,4% (127/1023 pacientes) tuvo el TP > 13 segundos; el 10,7% (109/1021 pacientes) tuvo el TTPa > 41 segundos; y el 6,2% (63/1022 pacientes) el fibrinógeno incrementado, el recuento de plaquetas fue menor a 150,000 / µl en el 4,6% µg/ml (38/835 pacientes) (Tabla 4).

Tabla 4. Resultados de Biomarcadores de hemostasia en 1026 pacientes hospitalizados por Covid-19, HNGAI-2020

Biomarcador de hemostasia		**N° Pacientes**	**Porcentaje**
Dímero D ajustado por edad	≤ 0,5	170	16,6%
	>0,5 a 1,0	218	21,2%
	>1,0	638	62,2%
	Total	1026	*
Tiempo protrombina	≤ 13	896	87,6%
	>13	127	12,4%
	Total	1023	*
Tiempo parcial de tromboplastina activada	≤41	912	89,3%
	>41	109	10,7%
	Total	1021	*
Recuento de plaquetas	<150000	38	4,6%
	≥ 150000	797	95,4%
	Total	835	*
Fibrinógeno	≤4,2	959	93,8%
	>4,2	63	6,2%
	Total	1022	*

Nota: no incluye casos sin dato

4.3. Relación de la Edad y Estancia Hospitalaria con la Condición de Alta y Riesgo de Muerte al Egreso

La edad de los pacientes que fallecieron fue mayor que la edad de los aliviados. El promedio de edad de los fallecidos fue de 65,2 (+- 13,88) años, (95% IC: 63,9 – 66,5) con límite inferior y superior de 18 y 94 años respectivamente, y una mediana de 65,0 años; mientras que el promedio de edad de los aliviados fue de 55,2 (+-15,57) años, (95% IC: 53,9 – 56,5) con extremos de 20 y 95 años y una mediana de 55,0 años. La Figura 4 muestra el gráfico de cajas que compara el comportamiento estadístico de la edad entre la población fallecida y la aliviada. Si bien ambas distribuciones son simétricas, la población que falleció muestra una mediana de edad superior.

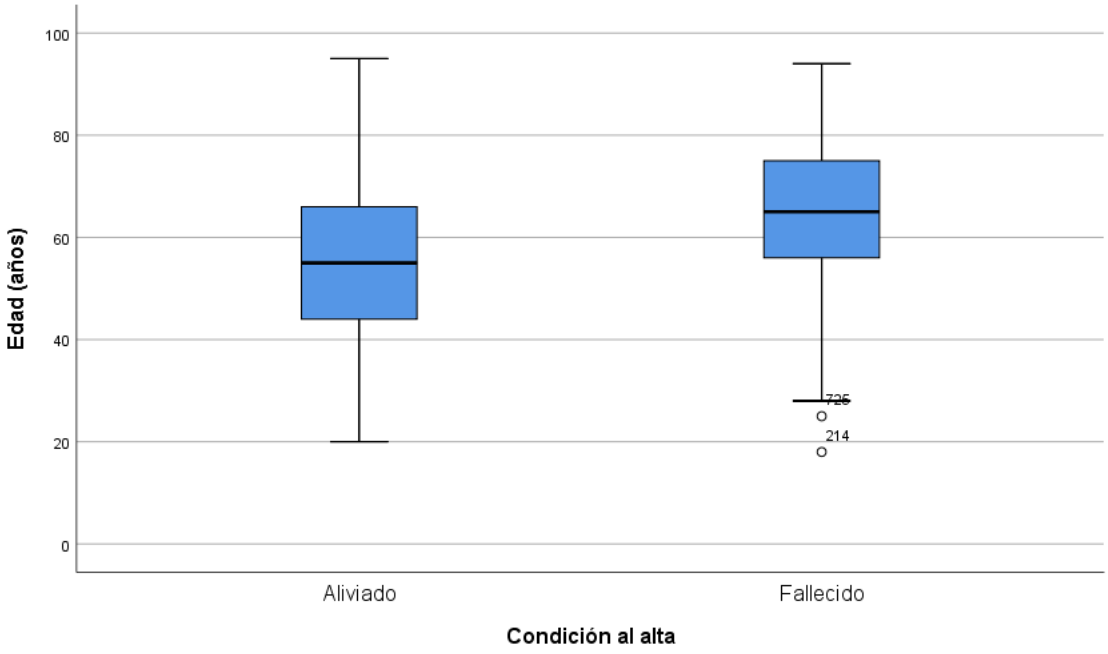


Figura 4. Relación entre edad y mortalidad o supervivencia al alta en 1026 pacientes hospitalizados por Covid-19, HNGAI-2020

El 45,5% (467/1026 pacientes) falleció durante la hospitalización, de ellos el 67,2% (314 pacientes) fue mayor de 60 años; entre los pacientes que sobrevivieron (559 pacientes), el 40,3% fue mayor de 60 años. El 26,5% tuvo una estancia hospitalaria < 4 días y de ellos el 52,6% falleció, y el 67,8% de los pacientes con estancia mayor de 14 días sobrevivió.

En el análisis bivariado se encontró un incremento creciente y estadísticamente significativo en el riesgo de muerte a partir de 60 años: en el grupo de 60 a 69 el OR fue 2.41 (IC: 1,76-3,31; p<0,000), en el grupo de 70 a 79 el OR sube a 3,55 (IC: 2,50-5,04; p<0,000), y en el grupo de mayores de 80 años el OR llega a 4,02 (IC: 2,59-6,24; p<0,000). El sexo no mostró incremento de riesgo de muerte (OR: 1,13; IC: 0,86-1,48; p=0,33); no obstante, el tiempo de hospitalización mostró una relación inversa con el riesgo de muerte: el riesgo fue progresivamente menor en pacientes que estuvieron hospitalizados entre 4 y 14 días y aún más de 14 días (Tabla 5).

Tabla 5. Riesgo de muerte estimado al egreso según grupo etario, sexo y tiempo de hospitalización en 1026 pacientes internados por Covid-19. HNGAI-**2020**

Variables		**Desenlace o condición de alta**				**Total**	**Odds ratio (OR)**	**IC 95%**	***p****
		Fallecido		**Aliviado**					
		n	**%**	**n**	**%**				
Sexo	Masculino	338	46,40	391	53,60	729	1,13	0,86-1,48	0,3393
	Femenino	129	43,40	168	56,60	297	Ref.		
Grupos etarios	<60	153	31,40	334	68,60	487	Ref.		
	60-69	127	52,50	115	47,50	242	2,41	1,76-3,31	0,000
	70-79	117	61,90	72	38,10	189	3,55	2,50-5,04	0,000
	≥80	70	64,80	38	35,20	108	4,02	2,59-6,24	0,000
Tiempo de Hospitalización	<4 días	143	52,60	129	47,40	272	Ref.		
	4-14 días	245	48,10	264	51,90	509	0,84	0,62-1,12	0,237
	>14 días	79	32,20	166	67,80	245	0,43	0,30-0,61	0,000

*Valor de “p” para prueba de Chi cuadrado

En la Figura 5 se muestra el significativo incremento de riesgo de muerte a partir de 60 años, que aumenta progresivamente con la edad, hasta llegar a ser cuatro veces el riesgo de los menores de 60 años.

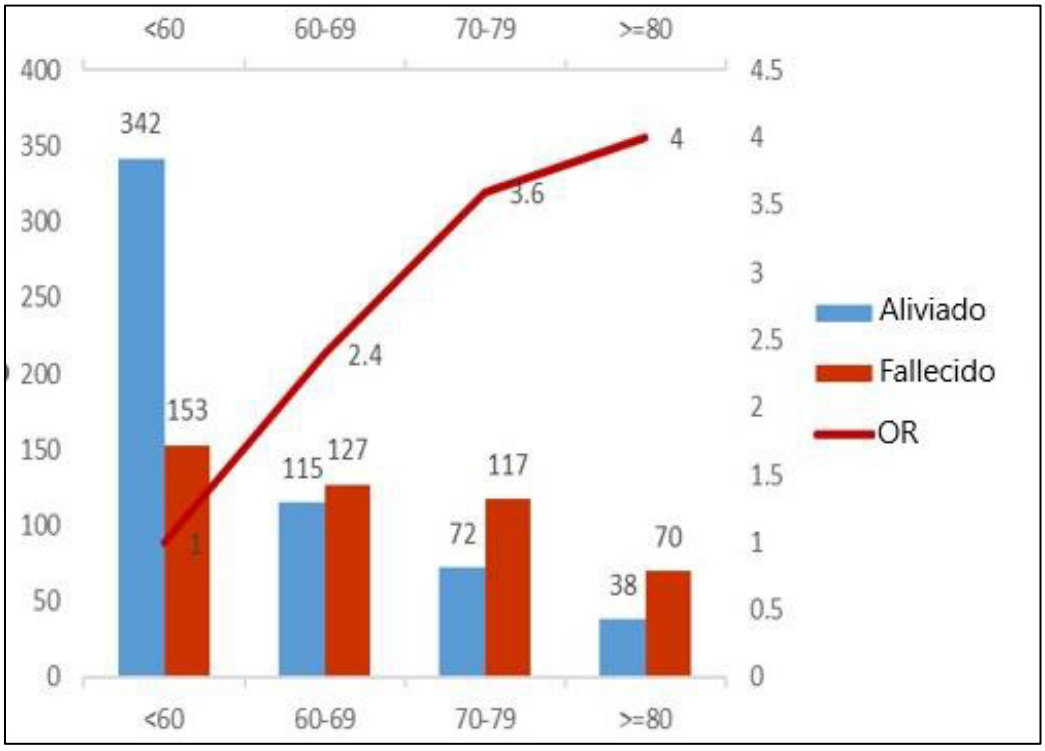


Figura 5. Riesgo de muerte al alta según grupo etario en 1026 pacientes hospitalizados por Covid-19. HNGAI-2020.

4.4. Relación de los Biomarcadores de Hemostasia con la Condición de Alta y Estimación de Riesgo de Muerte

Los promedios de todos los biomarcadores de hemostasia estudiados en el grupo de fallecidos, excepto el fibrinógeno, fueron estadísticamente diferentes a los promedios del grupo de aliviados. Sin embargo, tanto los promedios de los biomarcadores de hemostasia de los fallecidos como de los aliviados se encontraron en rango normal, excepto el Dímero D que se encontró elevado en ambos grupos, como se muestra en la Tabla 6.

Tabla 6. Análisis estadístico de los biomarcadores de hemostasia y su relación con la mortalidad o sobrevida al alta por COVID-19. HNGAI-2020

	Condición de alta						Total		
	Aliviado			Fallecido					
	Media	**Varianza**	**Nv**	**Media**	**Varianza**	**Nv**	**Media**	**Varian-za**	**Nv**
Fibrinógeno	$3{,}85_a$	,17	558	$3{,}86_a$	,15	464	3,86	,16	1022
TP *	$11{,}59_a$	3,83	558	$11{,}95_b$	4,70	465	11,75	4,25	1023
TTPa *	$32{,}46_a$	53,27	559	$34{,}16_b$	40,17	462	33,23	48,02	1021
Dímero D(i)*	$1{,}74_a$	2,17	559	$2{,}50_b$	2,59	467	2,08	2,50	1026
Plaquetas *	$3{,}96\times 10^{5}{}_a$	$8{,}45\times 10^{10}$	469	$3{,}32\times 10^{5}{}_b$	$2{,}16\times 10^{10}$	366	$3{,}68\times 10^{5}$	$5{,}79\times 10^{10}$	835

TP: tiempo de protrombina, TTPa: tiempo parcial de tromboplastina activada, Dímero D (i): Dímero D al internamiento, Nv: número válido**.**
**Nota: ***Diferencia estadística significativa ($p < 0{,}05$). Los valores de la misma fila y sub Tabla que no comparten el mismo subíndice (a; b) son significativamente diferentes con $p < 0{,}05$ en la prueba bilateral de igualdad para medias de columna. Las casillas sin subíndice no se incluyen en la prueba. Las pruebas asumen varianzas iguales.

Para el análisis bivariado de la asociación entre los biomarcadores de hemostasia al ingreso del paciente y el riesgo estimado de muerte al egreso, los casos fueron agrupados en categorías según los criterios clínicos y comparados con aquellos que tuvieron valores normales.

En la Tabla 7 se observa que, los pacientes con Dímero D > 1,0 µg/ml, al ingreso estuvieron asociados a un mayor riesgo de muerte frente a aquellos con Dímero D menor o igual que 1,0 µg/ml (OR: 2,48; IC: 1,73 – 3,55; p<0,000). También estuvieron asociados al mayor riesgo de muerte el TTPa prolongado (OR: 1,91; IC: 1,28-2,87; p<0,001); el TP prolongado (OR:1,87 IC: 1,28-2,73; p<0,001); y la trombocitopenia (OR: 2,28 IC: 1,16-4,47; p<0,01). El fibrinógeno incrementado estuvo estadísticamente asociado al riesgo de muerte, pero en sentido de protección: el riesgo se redujo en 54% (OR: 0,46; IC:0,26-0,81; p<000).

Tabla 7. Biomarcadores de hemostasia y riesgo de muerte al alta en pacientes hospitalizados por Covid-19. HNGAI-2020

Biomarcadores hemostasia		Condición de alta				Odds Ratio (OR)	IC 95%	*p***
		Fallecido		Aliviado				
		N	%	N	%			
Dímero D Ajustado por edad (n=1026)	>1,0	342	53,6%	296	46,4 %	2,48	1,73-3,55	0,000
	>0,5-1,0	71	32,6%	147	67,4 %	1,04	0,68-1,59	0,866
	≤ 0,5	54	31,8%	116	68,2 %	Ref.		
Tiempo protrombina (n=1023)	>13	75	59,1%	52	40,9 %	1,87	1,28-2,73	0,001
	≤ 13	390	43,5%	506	56,5 %	Ref.		
TTPa* (n=1021)	>41	65	59,6%	44	40,4 %	1,92	1,28-2,87	0,001
	≤41	397	43,5%	515	56,5 %	Ref,		
Recuento de plaquetas (n=835)	<150000	24	63,2%	14	36,8 %	2,28	1,16-4,47	0,014
	≥150000	342	42,9%	455	57,1 %	Ref.		
Fibrinógeno (n=1022)	(TB							
	2,0-4,2	444	46,5%	511	53,5 %	Ref		
	>4,2	18	28,6%	45	71,4 %	0,46	0,26-0,81	0,000

**Tiempo parcial de tromboplastina activada*
***Valor de "p" para prueba de Chi cuadrado*
****No se considera en la estimación del OR por el escaso número (4 casos)*

4.5 Análisis Específico del Dímero D

4.5.1. *El Dímero D ajustado por edad*

La Tabla 8, muestra la distribución de casos según el punto de corte convencional de los niveles de Dímero D. Se observa que el 62,2% (638/1026 pacientes) tuvo Dímero D elevado (> 1,0 µg/ml), el 24,6% (252/1026 pacientes) tuvo Dímero D levemente elevado (>0,5-1 µg/ml) y el 13,3% (136/1026 pacientes) Dímero D normal (≤0,5 µg/ml),

Tabla 8. Distribución de 1,026 pacientes con diagnóstico de COVID-19, según el punto de corte convencional del Dímero D (µg/ml). HNGAI-2020.

Dímero D µg/ml		**Grupos etarios**				
		<60	**60-69**	**70-79**	**≥80**	**Total**
≤ 0,5	Recuento	89	24	15	8	136
	% dentro de Grupos etarios	18,3%	9,9%	7,9%	7,4%	13,3%
> 0,5-1,0	Recuento	148	53	36	15	252
	% dentro de Grupos etarios	30,4%	21,9%	19,0%	13,9%	24,6%
> 1,0	Recuento	250	165	138	85	638
	% dentro de Grupos etarios	51,3%	68,2%	73,0%	78,7%	62,2%
Total	Recuento	487	242	189	108	1026
	% dentro de Grupos etarios	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%

La Tabla 9 muestra la distribución de los casos aplicada la fórmula de Douma en forma exploratoria para el ajuste del punto corte según la edad. Se observa que 34 pacientes mayores de 60 años todos ellos del grupo de Dímero D >0,5-1,0 µg/ml fueron reclasificados en la categoría normal, la cual se incrementó de 136 a 170 pacientes. La redistribución ocurrió en las siguientes categorías: 11 en el grupo de 60 a 69 años,14 en el grupo de 70 a 79 años y 9 mayores de 80 años. Consiguientemente, el grupo de incremento

leve se redujo de 252 a 218 pacientes, sin cambios en los menores de 60 años y tampoco en los pacientes con Dímero D >1,0 µg/ml.

Tabla 9. Distribución de 1026 pacientes con diagnóstico de Covid-19, según el punto de corte del Dímero D (µg/ml) ajustado por edad. HNGAI-2020.

Dímero D: µg/ml		Grupos etarios				
		<60	60-69	70-79	≥80	Total
≤ 0,5	Recuento	89	35	29	17	170
	% dentro de Grupos etarios	18,3%	14,5%	15,3%	15,7%	16,6%
> 0,5-1,0	Recuento	148	42	22	6	218
	% dentro de Grupos etarios	30,4%	17,4%	11,6%	5,6%	21,2%
> 1,0	Recuento	250	165	138	85	638
	% dentro de Grupos etarios	51,3%	68,2%	73,0%	78,7%	62,2%
Total	Recuento	487	242	189	108	1026
	% dentro de Grupos etarios	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%

Para analizar el efecto de estos cambios en el riesgo de morir, se realizó un análisis bivariado con la distribución de casos según ambos puntos de corte del Dímero D. En la Tabla 10, se muestra el estimado del riesgo de muerte de 3,47 en los pacientes con Dímero D convencional y en la Tabla 11 se muestra el estimado riesgo de muerte de 2,48 de los pacientes con Dímero D ajustado por edad.

Se observa que la mortalidad en los pacientes con Dímero D > 1,0 µg/ml fue de 53,6%, tanto en el análisis del Dímero D convencional como en análisis del dímero D ajustado por edad. En el grupo de pacientes con Dímero D >0,5 ≤ 1,0 µg/ml la mortalidad fue 36,1% (91/252 pacientes) en el análisis convencional y 32,6% (71/218 pacientes) en el análisis del Dímero D ajustado por edad; en el grupo de pacientes con Dímero D ≤0,5 µg/ml la mortalidad fue

25% (34/136 pacientes) en la evaluación convencional y 31,8% (54/170) en la evaluación del Dímero D ajustado a edad.

Tabla 10. **Riesgo de muerte según el punto de corte convencional del Dímero D (µg/ml) en 1026 pacientes hospitalizados por Covid-19. HNGAI-2020**

Dímero D µg/ml	Condición de alta				Odds Ratio (OR)	Intervalo de confianza	*p**
	Fallecido		Aliviado				
	n	%	n	%			
> 1,0	342	53,6	296	46,4	3,47	2,28-5,26	0,000
> 0,5-1,0	91	36,1	161	63,9	1,69	1,04-2,79	0,03
≤ 0,5	34	25,0	102	75,0	Referencia		

***Valor de "p" para prueba de Chi cuadrado*

Tabla 11. Riesgo de muerte según el punto de corte del Dímero D (µg/ml) ajustado por edad en 1026 pacientes hospitalizados por Covid-19. HNGAI-2020

Dímero D µg/ml	Condición al alta				Odds Ratio (OR)	Intervalo de confianza	*p**
	Fallecido		Aliviado				
	n	%	n	%			
>1,0	342	53,6	296	46,4	2,48	1,73-3,55	0,000
> 0,5 a 1,0	71	32,6	147	67,4	1,04	0,68-1,59	0,866
≤ 0,5	54	31,8	116	68,2	Referencia		-

***Valor de "p" para prueba de Chi cuadrado*

4.5.2. Diferencias del Dímero D al ingreso y egreso asociados a la mortalidad o supervivencia al alta

La Tabla 12 muestra el subgrupo de 572 pacientes con resultados de Dímero D al ingreso y antes del alta, se encontró una media del Dímero D de 1,70 µg/ml al ingreso en los aliviados y de 2,32 µg/ml en los que fallecieron ($p<0,05$) y durante la hospitalización en los pacientes que fallecieron el Dímero D se incrementó a 2,88 µg/ml y en los aliviados disminuyó a 1,51 µg/ml ($p<0,05$), con diferencia estadísticamente significativas entre los fallecidos y los sobrevivientes tanto en el análisis de ingreso como en el de egreso. La diferencia fue establecida con el análisis de varianza. Modelo lineal Split-plot ANOVA. (Anexo 12).

Tabla 12. Diferencias de medias y varianzas del Dímero D al ingreso y egreso según la condición de alta en 572 pacientes hospitalizados por Covid-19. HNGAI-2020.

Condición de alta	n	Dímero D al ingreso		Dímero D al alta	
		Media	Varianza	Media	Varianza
Aliviado	308	1,70	2,07	1,51	1,68
Fallecido	264	2,32	2,47	2,88	2,09

P <0,05

En la Figura 6 se muestra los valores del Dímero D al ingreso y al alta asociados a mortalidad o sobrevivencia en los 572 pacientes que contaron con ambos registros.

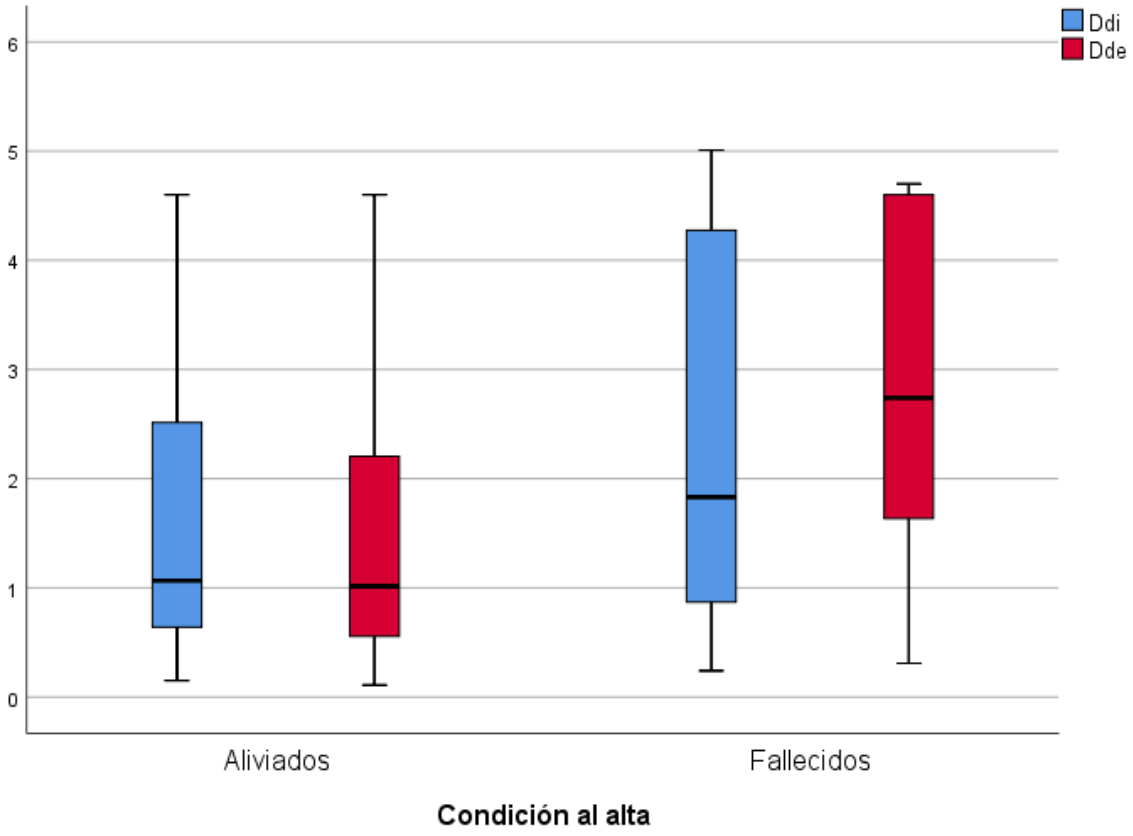


Figura 6: Dímero D al ingreso y egreso asociados a mortalidad o sobrevivencia en 572 pacientes hospitalizados por Covid-19. HNGAI-2020.

Durante la hospitalización el promedio del Dímero D se incrementó significativamente en los pacientes que fallecieron y disminuyó en los pacientes que sobrevivieron. El resultado del análisis estadístico mostró un valor de $p < 0,05$, que expresa la diferencia estadísticamente significativa en el incremento del Dímero D durante la hospitalización en los fallecidos frente a la disminución en los aliviados (Figura 7).

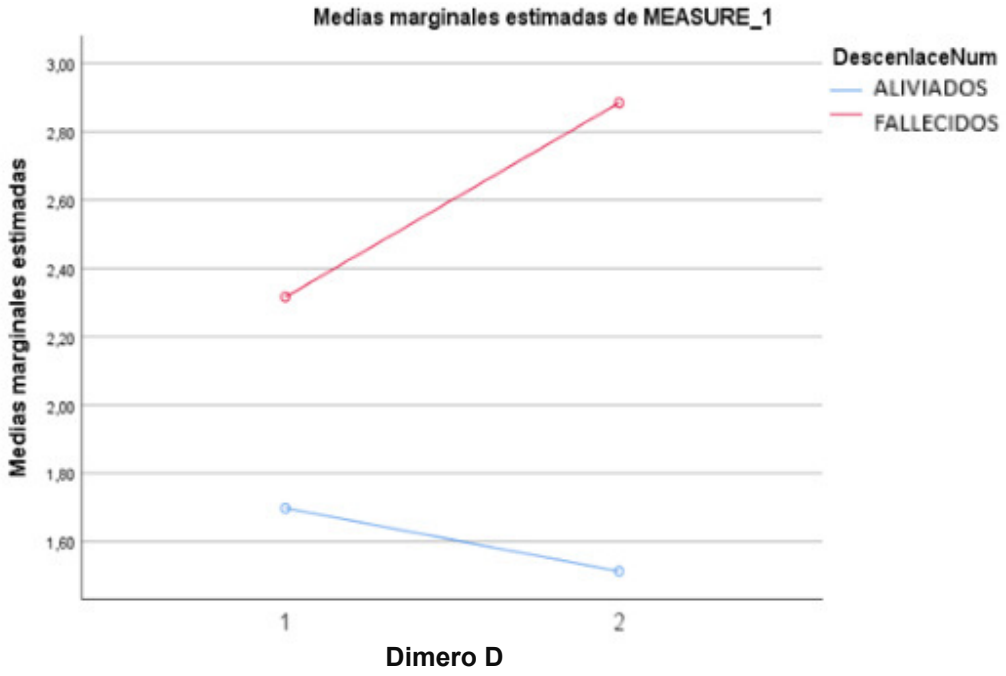


Figura 7. Diferencias del Dímero D de ingreso y egreso asociados a mortalidad o sobrevivencia al alta en 572 pacientes hospitalizados por Covid-19. HNGAI-2020.

4.5.3 Validez del Dímero D

Con la finalidad de evaluar la validez del Dímero D, conocer su poder discriminativo e identificar el punto de corte con mejor sensibilidad y especificidad, se elaboró una curva ROC (Receiver Operating Characteristic) con los valores del Dímero D al ingreso de la población estudiada (n=1026), cuyo análisis se muestra en Anexo 12.

La curva de ROC, muestra un área bajo la curva de 64.9 % (IC 95%: 61,6%-68,2%) significativamente mayor al 50% (p<0,00) que representa la diagonal; así mismo, se observa que el punto de corte de mayor sensibilidad (0,63) y menor número de falsos positivos (1-especificidad = 0,42) fue 1,34 (ver Figura 8).

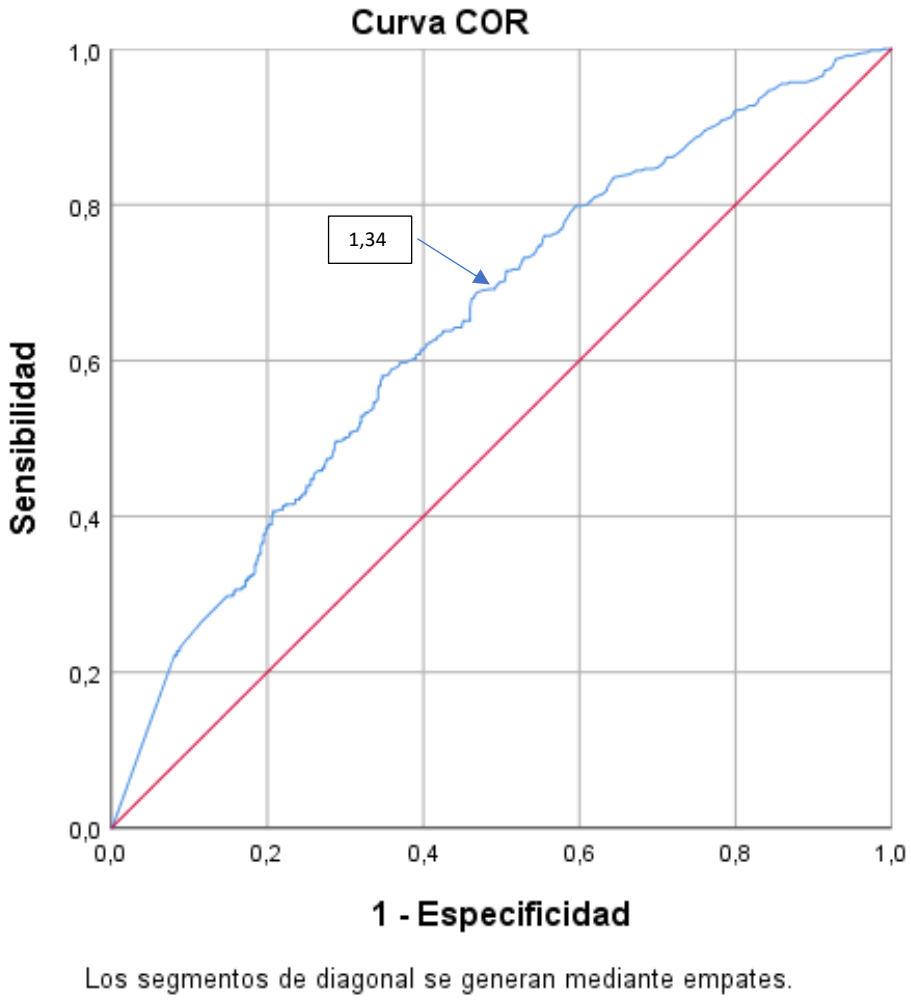


Figura 8. Curva ROC del Dímero D al ingreso y mortalidad o alivio al egreso en 1026 pacientes hospitalizados por COVID-19, HNGAI-2020

Los valores de sensibilidad, especificidad y valores predictivos de ese punto de corte (1,34) se observan en la Tabla 13.

Estos resultados muestran un poder discriminativo moderado, similar al que se ha descrito con los valores de uso clínico donde se mostró que el mayor riesgo de muerte está asociado a un valor de Dímero D mayor que 1,0 µg/ml.

Tabla 13. Sensibilidad, especificidad y valores predictivos según el punto de corte "1,34" de la curva ROC del Dímero D en 1026 pacientes hospitalizados por Covid-19. HNGAI-2020.

Parámetro	Valor (IC 95%)
Sensibilidad	62,96% (58,40% - 67,35%)
Especificidad	58,32% (54,11% - 62,44%)
Valor predictivo positivo *	55,79% (52,80% - 58,73%)
Valor predictivo negativo *	65,33% (62,16% - 68,37%)

(*) Estos valores varían de acuerdo con la mortalidad en la población estudiada.

4.5.4. *Análisis de Regresión Logística*

El análisis de regresión logística incluyó seis variables significativamente asociadas en el análisis bivariado (Grupos etarios, Tiempo de hospitalización, Dímero D corregido, Tiempo protrombina, Tiempo parcial de tromboplastina activada y Fibrinógeno); no se incluyó el recuento de plaquetas a pesar de estar estadísticamente asociado en el análisis bivariado porque solo había datos de 835 pacientes, lo que representaba un 19% de casos perdidos en el modelo; también se excluyeron 4 valores de fibrinógeno < 2,0 por su escaso número para el análisis multivariado. El modelo que se presenta solo tuvo 13 casos perdidos, vale decir el 1,3% de 1026 registros.

Los resultados del modelo se presentan en la Tabla 14, en la cual se puede observar que la variable con mayor fuerza de asociación fue la edad mayor de 60 años, y principalmente el grupo de mayores de 70 años que tuvo tres veces el riesgo de los menores de 60 años, independientemente de las otras variables del modelo. La segunda variable con mayor fuerza de asociación fue el Dímero D mayor de 1,0 µg/ml, que tuvo más de 2 veces el riesgo de los que presentaron Dímero D menor o igual a 0,5 µg/ml. El tiempo parcial de tromboplastina

activada >41 segundos incrementó el riesgo en 1,8% respecto a los que tuvieron un valor igual o menor a 41 segundos. El fibrinógeno > 4,2 g/L estuvo asociado a un menor riesgo de morir, 54% menos (OR: 0,46; IC 95%:0,25-0,84); del mismo modo, en los pacientes que permanecieron más de 14 días hospitalizados el riesgo de morir fue 59% menor (OR: 0,41; IC 95%: 0,28-0,61).

En general, el modelo de regresión con las variables incluidas es una explicación aceptable del riesgo de morir comparado con un modelo sin ningún predictor (Nagelkerke's R^2: 0,184).

Tabla 14. Regresión logística de marcadores de hemostasia asociados a mortalidad en pacientes con COVID-19. HNGAI-2020.

Variables	B	Error estándar	p	OR	95% C.I. OR	
					Inf.	Sup.
Grupos etarios						
<60	Ref.					
60-69	0,83	0,17	0,000	2,29	1,64	3,20
70-79	1,18	0,19	0,000	3,27	2,25	4,74
≥80	1,23	0,24	0,000	3,43	2,15	5,46
Tiempo de Hospitalización						
<4 días	Ref.					
4-14 días	-0,08	0,16	0,634	0,93	0,67	1,27
>14 días	-0,88	0,20	0,000	0,41	0,28	0,61
Dímero D ajustado por edad						
≤ 0,5	Ref.					
>0,5 a 1,0	0,30	0,23	0,195	1,35	0,86	2,14
>1,0	0,83	0,20	0,000	2,28	1,56	3,35
Tiempo de protrombina						
≤ 13	Ref.					
>13	0,23	0,22	0,303	1,25	0,82	1,93
TTPa*						
≤41	Ref.					
>41	0,59	0,23	0,011	1,80	1,14	2,83
Fibrinógeno						
2-4,2	Ref.					
>4,2	-0.78	0,31	0,012	0,46	0,25	0,84

*Tiempo parcial de tromboplastina activada

En la Figura 9 se ilustra los biomarcadores de hemostasia tomados al ingreso del paciente que estuvieron asociados a mortalidad a su egreso, lo mismo que la edad y el tiempo de hospitalización asociados a mortalidad hospitalaria identificados al alta.

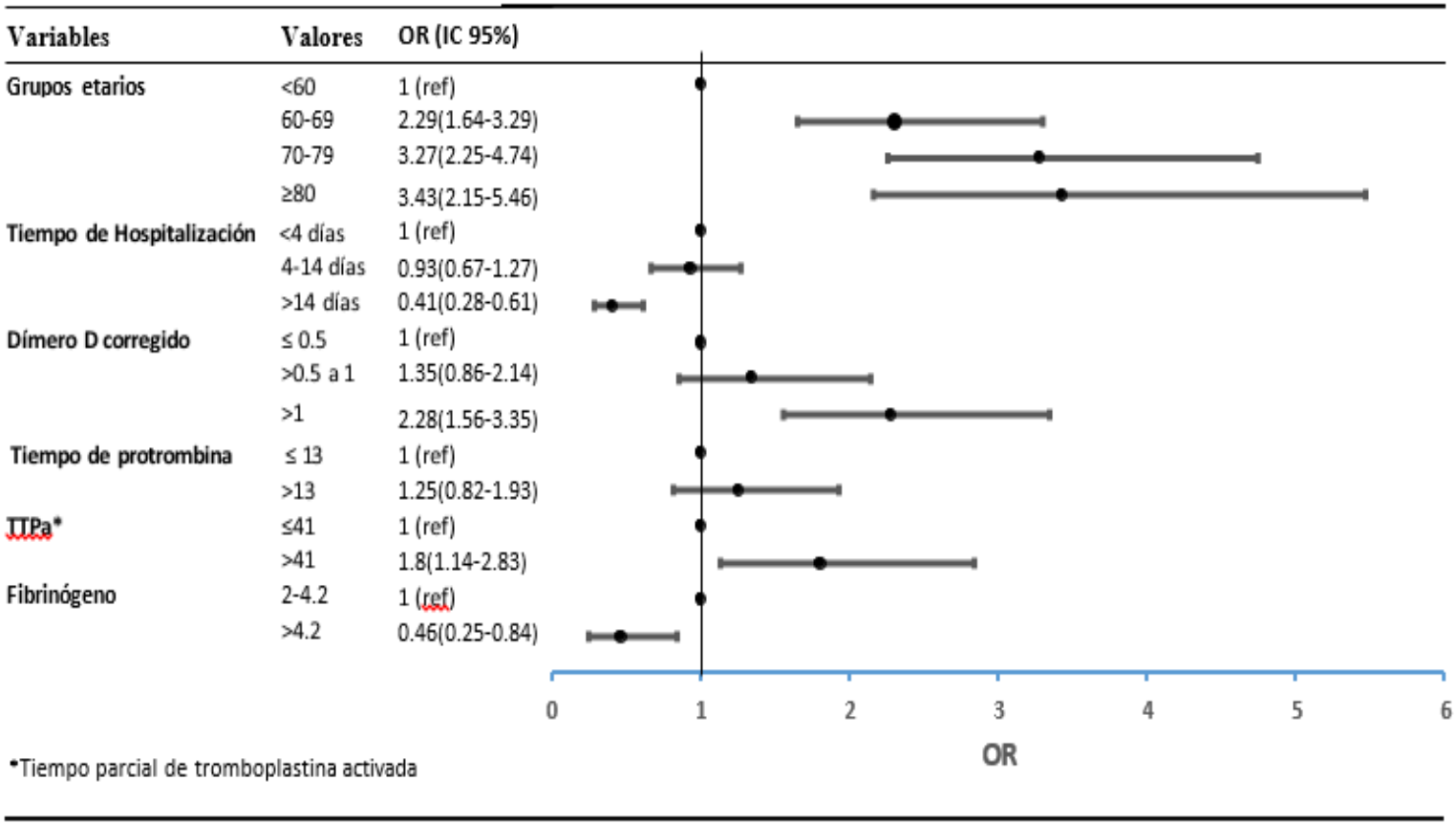


Figura 9. Análisis multivariado de biomarcadores de hemostasia, edad y tiempo de hospitalización, asociados a mortalidad al alta en 1026 pacientes con Covid-19. HNGAI-2020.

CAPÍTULO 5: DISCUSIÓN

En este estudio, acorde con la indicación de la OMS[68], fueron incluidos el 100% de pacientes con diagnóstico de COVID-19 confirmado por pruebas moleculares RT-PCR positivas, que califican a los pacientes con diagnóstico de >Covid-19 a virus identificado, a diferencia que otras series de reportes nacionales Collins[40] Collins[25] que sólo alcanzaron alrededor del 60% de confirmación diagnóstica con pruebas moleculares, y similar a algunas grandes series internacionales como la de Casas[37], explicable por corresponder al inicio de una enfermedad nueva; sin pruebas suficientes y sin laboratorios disponibles para su aplicación en toda la población, de tal manera que en la mayoría de hospitales se admitió pruebas serológicas e incluso solo con el diagnóstico clínico y epidemiológico, según los recursos disponibles.

Esta gran serie que incluyó 1026 pacientes con diagnóstico confirmado con Covid-19, demuestra que la mortalidad estuvo asociada a la alteración de los siguientes biomarcadores de hemostasia: el Dímero D > 1,0 µg/ml, el TP > 13 segundos, y el TTPa > 41 segundos, la trombocitopenia < 150,000 / mm3 y el fibrinógeno > 4,2 g/L. Particularmente, la asociación fue significativamente importante con el Dímero D > 1,0 µg/ml cuya asociación (OR 2.3; 1.6-3.4) se mantuvo incluso luego del ajuste con las variables de edad, tiempo de hospitalización, TP, TTPa y fibrinógeno incluidas en el modelo multivariado.

En la población estudiada, los promedios de los biomarcadores de hemostasia estuvieron en rangos normales excepto el Dímero D cuya media al internamiento fue 2,1 (+- 1,58) µg/ml, es decir 4 veces mayor que el valor normal convencional, (Tabla 3) coincidente con los promedios reportados de 2,1 µg/ml por Tang[31], de 2,4 µg/ml por Xu[32], de 1,8 µg/ml, por Yu[58], y de 2,6 mg/L por Collins[40]. La media del TTPa fue

33,2 segundos, del TP 11.8 segundos, del fibrinógeno 3,9 g / L, y del recuento de plaquetas 367,796/mm3, similar al reporte peruano de Collins[40], de TTPa: 34.2 segundos, TP: 11.8 segundos, Fibrinógeno: 4,6 mg / dl, recuento de plaquetas: 314,000/ mm3, y también de reportes internacionales[31, 32, 58].

Tomando en cuenta los puntos de corte de normalidad a diferencia de los promedios estadísticos, se observa que el biomarcador de hemostasia más frecuentemente alterado fue el Dímero D, que se encontró elevado en el 83,4 % (856/1026 pacientes), en cambio los otros biomarcadores de hemostasia estuvieron alterados en un número reducido de pacientes, así el TP y el TTPa estuvieron prolongados en el 12,4 % y 10,7 % respectivamente, la trombocitopenia en el 4,6 % (38/835pacientes) y el fibrinógeno incrementado en el 6,2% (63/1022 pacientes) (Tabla 4) coincidente con los reportes de Collins[40] y Wu[29].

En los pacientes que fallecieron estuvieron alterados en forma estadísticamente significativa el Dímero D elevado en el 88.4% (413/467 pacientes); el TTPa prolongado en el 14,1% (65/462 pacientes); el TP prolongado en el 16,1% (75/465 pacientes); la trombocitopenia en el 6,6 % (24/366 pacientes) y el fibrinógeno elevado en el 3,9% (18/464 pacientes); en relación a los sobrevivientes (Tabla 7).

El 48,2 % (413/856 pacientes) que ingresó con Dímero D por encima del valor normal falleció, a diferencia de los pacientes que ingresaron con Dímero D normal que solo fallecieron el 31,8% (54/170 pacientes) (Tabla 7), coincidente con el reporte de Guan[2], que el 59,6 % (65/109 pacientes) con Dímero D > 0,5 μg/ml desarrolló enfermedad grave frente al 43,2% (195/451 pacientes) con Dímero D normal que desarrolló enfermedad leve ($p < 0,002$).

El 59,1% (75/127 pacientes) con TP > 13 segs. falleció, similar al reporte de Zhou[30] que el 63,6 % (7/11 pacientes) con TP ≥ 16 segs. falleció. El 59.6% de pacientes con TTPa > 41 segundos (65/109) falleció, similar con los reportes de Zhang[35], Yu[58], y Liao[36], que el TTPa prolongado estaba asociado con enfermedad severa. El 63,2% (24/38 pacientes) con trombocitopenia falleció, similar al reporte de Zhou[30] que el 7% (13/191 pacientes) presentó trombocitopenia de ellos el 84,6 % (11/13 pacientes)

murió (p < 0,0001) y Tang[31] que reportó trombocitopenia en el 5,6% (12/183 pacientes), de ellos el 57,1% (12/21 pacientes) falleció.

La media del Dímero D al ingreso fue significativamente mayor en los fallecidos que en los sobrevivientes 2,5 µg/ml frente a 1,74 µg/ml (p < 0.05) (Tabla 6), semejante al reporte de Collins[40] de una media de 2,8 µg/ml en los fallecidos y de 2,5 µg/ml (p < 0.047) en los aliviados, promedios más elevados en los fallecidos fueron reportados por Zhou[30] de 5,2 µg/mL, Shi[15] 7,64 µg/ml y Wu[29] 3.95 µg/ml frente a los promedios significativamente menores en los sobrevivientes de 0,6 µg/ml, (p < 0,0001); de 2,82 µg/ml (p = 0,040) y de 0,49 (p 0,001) respectivamente, adicionalmente Zhang[35], reportó que el 20% (67/334 pacientes) con dímero D ≥ 2,0 µg/ml al ingreso tenía una mortalidad del 18% (12/67) a diferencia del 0,4% en los pacientes con dímero D < 2,0 µg/ml (p < 0,001). En cambio, Pérez[6] y Chuliber[63] no encontraron diferencia estadísticamente significativa entre el Dímero D de fallecidos y aliviados.

La media del TTPa de los fallecidos fue 34,16 segundos frente a 32,46 segundos de los sobrevivientes (p < 0,05) (Tabla 6), similar con el reporte de Collins[40] de una media de 36,4 segundos en los fallecidos y 32,4 segundos en los sobrevivientes (p < 0,006), igualmente Tang[31], Zhang[35], Liao[36], y Yu[58], reportaron TTPa significativamente más prolongado en los fallecidos que en los sobrevivientes, mientras que Wu[29] y Xu[32] no encontraron diferencias estadísticas significativas entre los fallecidos y los aliviados.

La media del TP de los fallecidos fue 11,95 segs. y 11,59 segs. en los sobrevivientes (p < 0,05) (Tabla 6), concordante con los reportes de Tang[31], de una media de 15,5 en los fallecidos y 13,6 segs. en los sobrevivientes (p < 0,001), igualmente, Shi[15], Yang[17], Liao[36] y Collins[40] mostraron diferencia significativa entre la media de los fallecidos y de los sobrevivientes, en tanto Wu[29] y Xu[32] no encontraron tal diferencia entre fallecidos y aliviados, llama la atención el hallazgo de Wang[28] de TP prolongado > 13,0 segundos en el 70% (97/138 pacientes) que podría corresponder a trastorno hepático.

La media del recuento plaquetario de los que fallecieron fue 331,926/mm3, y de 395,788 / mm3 en los aliviados (p < 0,05) (Tabla 6), hallazgos coincidentes con 2 importantes estudios chinos con poblaciones pequeñas, estos son el reporte de Zhou[30] de trombocitopenia en el 7% (13/191 pacientes) de los cuales el 84,6 % murió (11/13)

(p < 0,0001), la media de los fallecidos fue 165,000 /µl y de los sobrevivientes 220,000 / µl (p<0,0001), y el reporte de Tang[31] de trombocitopenia en el 5,6% (12/183 pacientes), de ellos falleció el 57,1% (12/21 pacientes) con trombocitopenia moderada o severa.

En cambio, reportaron trombocitopenia más frecuente Yang[17] en el 20,7 % (306/1476 pacientes) asociada a una mortalidad de 92,1%, 61,2%, 17,5% y 4,7% según la severidad de la trombocitopenia, cuantificada en: (0, 50], (50, 100], (100-150] y (150-) respectivamente, los fallecidos tuvieron recuento de plaquetas significativamente menor que los supervivientes 79,000 [43-129] frente a 203,000 [155-257], p < 0,001). Xu[32] reportó plaquetopenia en el 24,7 % de pacientes, de ellos murieron el 81,4 % (48/59) y 11% sobrevivieron (p < 0,001), la media del recuento plaquetario en los fallecidos fue 160,000/µl y de 186,000 / µl en los aliviados (p < 0,001), Liao[36] reportó trombocitopenia en el 49% (42/86 pacientes) con enfermedad crítica, en el 14% (20/145 pacientes) con enfermedad severa y en el 6% con enfermedad moderada (p<0,0001). Lippi[62], Tang[31], Liao[36], Zhou[30] consideraron trombocitopenia a los recuentos plaquetarios < 100,000 / mm3 en estos estudios.

En esta cohorte la trombocitopenia fue poco frecuente sin embargo fue el segundo biomarcador de hemostasia más fuertemente asociado a mortalidad en Covid-19 en el análisis bivariado, de los 1026 pacientes de la serie solo se obtuvo recuento plaquetario en 835 pacientes y no se pudo incorporar en el análisis multivariado.

La media del fibrinógeno en los pacientes fallecidos fue de 3,86 g/L y 3,85 g/L en los aliviados (Tabla 6), coincidente con Collins[40] que reportó una media de 4,7 mg/dl en los fallecidos y 4,6 mg/dl (p = 0,216) en los sobrevivientes, y Tang[31] que reportó diferencias entre la media del fibrinógeno en los fallecidos (5,16 mg/dl) y (4,51 mg/dl) en los aliviados.

Los biomarcadores de hemostasia, asociados a la mortalidad en forma estadísticamente significativa según el análisis bivariado fueron: Dímero D > 1,0 µg/ml (OR: 2,48; IC: 1,73-3,55; p<0,000), trombocitopenia < 150,000/mm3 (OR: 2,28; IC: 1,16-4,47; p<0,014), TTPa > 41 segs. (OR: 1,92; IC: 1,28-2,87; p < 0,001) y TP > 13 segs. (OR: 1,87; IC: 1,28-2,73; p < 0,001). (Tabla 7) y según el análisis multivariado el Dímero

D > 1,0 µg/ml al ingreso estuvo asociado a un riesgo relativo de muerte de 2,28 (IC: 1,56-3,35; p< 0,000) veces en comparación a los pacientes con Dímero D < 1,0 µg/ml, y el tiempo parcial de tromboplastina activada (OR: 1,80; IC: 1,14-2,83; p< 0,011). (Tabla 14).

Análogamente el Dímero D > 1,0 µg/ml estuvo asociado con mayor mortalidad en numerosos estudios, siendo el reporte de Zhou[30] el más relevante por el elevado riesgo estimado de 18,4 (p < 0,003), en el análisis multivariado y de 20,0 (p = 0,0001) en el análisis univariado. Yu[58] informó el dímero D > 1,0 µg/ml como un factor de riesgo de mortalidad hasta 28 días en pacientes con COVID-19, y Liao[36], reportó el Dímero D > 2,0 µg/ml, asociado a un riesgo relativo de 4,0 (p < 0,004).

El TTPa mayor de 41 segundos al ingreso tuvo un riesgo de muerte de 1,92 (IC: 1,28-2,87) en el análisis univariado y de 1,8 (IC: 1,14-2,83, p < 0,011), en el análisis multivariado, similar al reporte de Liao[36], de un riesgo relativo de 1,92 (p = 0,001), por el contrario, Yu[58], no encontró diferencia significativa. El TTPa prolongado fue el tercer biomarcador más frecuente y el segundo de mayor riesgo de muerte encontrado en esta serie, coincidente con Iba[52] que reportó el TP y TTPa al ingreso más prolongados en los fallecidos que en los aliviados en forma significativa.

El TP > 13 segundos estuvo asociado a un riesgo relativo de muerte de 1,87 (IC:1,28-2,73, p < 0,001) en el análisis univariado y de 1,25 (IC: 0.82-1.93), en análisis multivariado, concordante con Yu[58], que reportó el TP > 14,5 segs. asociado a un riesgo de muerte relativo de 2,71 (p < 0,001), Liao[36], informó el TP > 16 segs. asociado a un riesgo relativo de muerte de 4,9 (p < 0,009), Zhou[30], reportó el TP ≥16,4 asociado a un riesgo relativo de 4,6 (p < 0,01). El TP prolongado fue el segundo biomarcador de hemostasia más frecuentemente alterado y el tercer marcador asociado a riesgo de muerte identificado en esta serie.

En esta serie el fibrinógeno > 4,2 mg/dl, presente en el 6,2% de pacientes, no estuvo asociado a un riesgo de muerte en el análisis univariado y tampoco en el análisis multivariado; a diferencia de Tang[31] que reportó un riesgo relativo de 2,1 para los fallecidos y de 0,6 para los sobrevivientes. El 71,4% (45/63 pacientes) de los pacientes con fibrinógeno > 4,2 sobrevivieron. Al respecto, Tachil[72] sostiene que, en infecciones

virales con inflamación severa, el fibrinógeno podría tener una función protectora en lugar de una función protrombótica, similar a otros reactantes de fase aguda que aumentan en la COVID-19, posiblemente para proteger al huésped.

ANÁLISIS ESPECÍFICO DEL DÍMERO D

Se encontró el Dímero D > 1,0 µg/ml en el 62,2% (638/1026 pacientes) de los cuales el 53,6 % (342/638 pacientes) falleció, el Dímero D > 0,5 - 1,0 µg/ml, en el 21,2% (218/1026 pacientes) de ellos el 32,6% falleció y el Dímero D < 0,5 µg/ml, en el 16,6 % (170/1026 pacientes) de ellos sólo el 31,8% falleció (Tabla 7), similar al reporte de Zhou[30] de Dímero D >1,0 µg/ml en el 42% (72/172 pacientes) de ellos el 81% falleció, Dímero D ≥ 0,5 - 1.0 µg/ml en el 26% (45/172 pacientes) de ellos el 11% falleció y Dímero D < 0,5 µg/ml en el 32 % (55/172 pacientes) de ellos el 7% falleció.

El 68,2% (116/170 pacientes) que ingresó con Dímero D normal y el 67,4% (147/218) que ingresó con Dímero D levemente elevado sobrevivieron, a diferencia de aquellos con Dímero D > 1,0 µg/ml que solo sobrevivieron el 46,4% (p = 0,000) (Tabla 7), en cambio la sobrevida fue menos favorable en la serie de Zhou[30] en la cual sobrevivieron el 43% de los pacientes con Dímero D normal y solo el 24% con Dímero D elevado.

El ajuste del punto de corte del Dímero D según la edad solo afectó al 3,3% (34/1026) de esta población, y en 2 puntos definidos que son la edad mayor de 60 años y el nivel del Dímero D > 0,5 – 1,0 µg/ml, coincidiendo con Berraondo[73] que ajustar por edad el rango de normalidad del Dímero D aumentaría la proporción de verdaderos casos negativos, y puede ser relevante en la toma de decisiones terapéuticas como por ejemplo en el caso de un paciente de 100 años el nivel de Dímero D convencional normal es 0,5 µg/ml y ajustado a su edad el límite normal se duplica a 1,0 µg/ml.

Según el Dímero D convencional, el 86,7% (890/1026 pacientes), ingresó con Dímero D alterado por encima del valor normal (Tabla 8) el cual disminuyó al 83,4% (856/1026 pacientes) en el análisis ajustado por edad, (Tabla 9), de ellos el 48,7% (433) y el 48,2% (413) respectivamente fallecieron, similar con el reporte de Zhou [30], que el 92,6% de pacientes con Dímero D > 0,5 µg/ml falleció y de Guan[2] que el 59,6

% (65/109 pacientes) con Dímero D > 0,5 mg/L desarrolló enfermedad grave en forma significativa frente a aquellos con Dímero D normal.
El Dímero normal estuvo claramente asociado a la sobrevida, en esta serie sólo el 7,3% (34/467) con Dímero ≤ 0,5 µg/ml, en el análisis convencional y en el 11.5% (54/467) en el análisis del Dímero D ajustado por edad fallecieron, coincidiendo con el reporte de Zhou[30] que solo el 7,3% de sus pacientes con Dímero D normal fallecieron.

En la pandemia Covid-19, el Dímero D ajustado a edad ha sido poco aplicado, Gupta[74] reporta que su aplicación mejoró la baja especificidad de la prueba de un punto de corte convencional de 7,4% a 13,5% ajustado por edad, y mejora más con la aplicación por cada década, por otro lado Chuliber[63] reportó Dímero D elevado al ingreso en pacientes con neumonía por Covid-19 sin embargo fue normal en el ajuste por edad sugiriendo que su aplicación podría evitar la sobre-estimación del valor pronostico en los pacientes con COVID-19 en los servicios de emergencia para decidir la hospitalización.

En el presente estudio, aplicando el ajuste del punto de corte según la edad, el máximo nivel alcanzable del Dímero D es 1,0 µg/ml, en cambio el nivel predictor de riesgo de muerte por Covid-19, es > 1,0 µg/ml, por tal razón el ajuste por edad per-se no alcanzaría relevancia clínica pronóstica en esta indicación, coincidiendo con Auditeau[75] que entre las pruebas de rutina el nivel de Dímero D >1,0 µg/ml al ingreso tuvo el índice más alto para predecir mortalidad y enfermedad severa aunque esta indicación no ha sido aprobada.

El Dímero D >1,0 µg/ml al internamiento en todas las estimaciones realizadas en este estudio estuvo asociado a un riesgo de muerte, así en el análisis con el Dímero D convencional tuvo un riesgo de muerte de 3,47 (OR: 3,47; IC95% 2,28-5,26); (Tabla 10) y en el análisis ajustado por edad se mantuvo el riesgo significativo en 2,48 (OR: 2,48; IC95% 1,73-3,55) (Tabla 11) con un intervalo de confianza más estrecho (0,99 punto), coincidente con Yu[58] quién consideró al Dímero D >1,0 µg/ml, como un factor de riesgo de mal pronóstico hasta 28 días post alta en COVID-19, y Liao[36], reportó el Dímero D > 2,0 µg/ml como un factor de riesgo relativo de muerte de 4,0 (p < 0,004).

El estudio identificó el punto de corte del Dímero D >1,0 µg/ml asociado a mortalidad, utilizando una curva de ROC (Figura 8) con una sensibilidad de 62,96 %, una especificidad de 58,32%, un valor predictivo positivo 55,79% y un valor predictivo negativo 65,33%, (Tabla 13) los cuales muestran un poder discriminativo moderado, congruente al descrito con los valores de uso clínico donde se mostró que el Dímero D > 1,0 µg/ml, está asociado a mayor mortalidad, no obstante la Food and Drug Administration (FDA), no ha emitido recomendaciones sobre la sensibilidad y especificidad del Dímero D para esta aplicación clínica, a diferencia de su recomendación sobre la sensibilidad y valor predictivo negativo del 95% para descartar TEV, como refiere Favresse[76]**.**

Importantes series muestran mejor sensibilidad y especificidad en su análisis de la curva ROC, Zhang[35], mostró que el Dímero D de 2,0 µg/ml, fue el punto de corte óptimo para predecir la muerte por todas las causas con una sensibilidad del 92,3% y especificidad del 83,3%. Lee[77] reportó que el Dímero D > 2,0 ng/mL puede ser un indicador de mortalidad con sensibilidad 71,0 % y especificidad 77,9 %. Alburqueque-Melgarejo[78] identificó el punto de corte de 1,40 µg/ml (sensibilidad 80,9% y especificidad 86.4%, p=0,016) con un riesgo de muerte de 6,54% (p<0,001) independiente de la edad y comorbilidades, a su vez Poudel[79], informó el punto de corte óptimo del Dímero D al ingreso en 1,5 µg/ml (sensibilidad 70,6%; especificidad 78,4%) para predecir la mortalidad por Covid-19.

El análisis del subgrupo de 572 pacientes con registro de Dímero D de ingreso y egreso, mostró que el Dímero D al ingreso en los pacientes que fallecen es significativamente más elevado que en los sobrevivientes (2,3 µg/ml frente a 1,7 µg/ml) (p<0.05) (Figura 6), coincidente con el reporte de Zhang[35], que los pacientes con Dímero D ≥ 2,0 µg/ml (12/67) al ingreso tuvieron una incidencia de mortalidad significativamente mayor frente a los que ingresaron con Dímero D menor.

Durante la hospitalización el Dímero D siguió un aumento progresivo en los que pacientes que fallecieron y disminuyó significativamente en los aliviados, con una media al alta de 2,8 µg/ml y 1,5 µg/ml (p < 0,05) respectivamente, (Figura 7). El incremento en la media de los fallecidos se cuantificó en 0,56 µg/ml, (+112% del valor normal) mientras que en los sobrevivientes disminuyó en 0,19 µg/ml (-38% del valor

normal), similar al incremento progresivo hasta el fallecimiento reportado por Zhang[39] por otra parte Yu[58] reportó un aumento del valor medio del dímero D en 0,91 µg/ml ($p < 0,001$) sólo en pacientes con Covid-19 grave que implica progresión de la enfermedad.

De acuerdo con Lippi[80] el dímero D solo podría generarse por la activación concomitante de la hemostasia y la fibrinólisis, sin embargo normalmente se puede producir una conversión fisiológica del 2-3 % del fibrinógeno en fibrina con la consiguientes degradación, y es un proceso que aumenta paralelo al envejecimiento, de allí que el Dímero D ajustado por edad pueda ser útil para mayor precisión de la prueba en pacientes mayores de 50 años y para recategorizar el límite normal acorde a la edad.

El estudio confirma una fuerte asociación del Dímero D >1,0 µg/ml con la mortalidad, concordante con lo encontrado en muchos estudios[30,31], con un estimado de riesgo de muerte mayor que 2,2 tanto en el análisis univariado como en el análisis multivariado, tanto en el análisis con el Dímero D ajustado por edad como en el análisis con el Dímero D convencional, coincidiendo con Zhou[30] quién reportó que el Dímero D >1,0 µg/ml al ingreso tuvo el índice más alto para predecir mortalidad y enfermedad severa, Zhang[35] lo considera como un predictor de muerte independiente de la edad, genero, enfermedad subyacente y sugiere que sería el mejor marcador temprano para el manejo de los pacientes con Covid-19, aunque no ha sido aprobada esta indicación Auditeau[75].

El Dímero D marcadamente elevado en la población hospitalizada traduce hipercoagulabilidad, reportado ampliamente[34, 52], aunque la mayoría de estudios son observacionales y carecen de cohorte control, por eso es imperativo ensayos clínicos que permitan contar con una guía basada en la evidencia y clínicamente útil para el análisis de biomarcadores de hemostasia a fin de ayudar a los médicos en el manejo de pacientes con COVID-19.

Otros Factores Asociados a la Mortalidad en la Cohorte Estudiada

Otros factores que estuvieron asociados al riesgo de muerte en este estudio, tanto en el análisis bivariado como el multivariado, fueron la edad y el tiempo de hospitalización, en cambio no se observó asociación con el sexo como se muestra en las Tablas 5 y 14.

El 30,6% (143/467 pacientes) fallecidos tuvo una estancia hospitalaria menor de cuatro días; en tanto el 67,8% (166/559 pacientes) de aliviados tuvo una hospitalización mayor a 14 días (Tabla 5), la corta estancia hospitalaria de los fallecidos es atribuible al estado de gravedad en el cual accedían a hospitalización durante la primera y segunda ola de la pandemia por el colapso del sistema sanitario en el Perú.

La elevada mortalidad del 45,5% (467/1026 pacientes) es fundamentalmente atribuible a la edad avanzada de los pacientes hospitalizados, más del 50% fueron mayores de 60 años (Tabla 5), la edad promedio de los fallecidos fue 65,2 años (+- 13,88) frente a 55,2 años (+-15.57) en los aliviados, con mediana de 65 y 55 años respectivamente (Figura 1), acorde con el reporte de Wu[29] de una mortalidad de 52,4 %, de Xu[32] 61,5%, con una media de 65,7 años en los fallecidos y de 57,5 ($p < 0,001$) en los sobrevivientes y de Collins[40] con una mortalidad de 27% (143/533 pacientes) menor que en la presente serie explicable porque en los 2 primeros meses de la pandemia se conseguía hospitalización más oportuna antes del colapso del sistema hospitalario.

Menor mortalidad ha sido reportada por las grandes series europeas, así Docherty[81] en su cohorte multicéntrica del Reino Unido, en la primera ola de la pandemia Covid-19, informó una mortalidad de 33,5% (6741/20133 pacientes) con una mediana de 73 años; Borobia[82], en una corte unicéntrica de Madrid reportó mortalidad del 20,7% (459/2226 pacientes), mediana de 61 años; Onder[83] en una cohorte multicéntrica italiana reportó una baja mortalidad de 7,2% (1624/22512 pacientes), atribuible al gran número de pacientes hospitalizados con síntomas leves y, Casas[37] en su estudio multicéntrico español reportó una tasa de mortalidad de 21,0 %.

En los Estados Unidos de Norte América, Richardson[84] reportó en la primera corte multicéntrica de New York, una mortalidad de 21,0% (1197/5700) y media de 63 años.

Dos cohortes multicéntricas chinas en la primera ola de la pandemia Covid-19, mostraron resultados contradictorios; mientras Guan[2], reportó la más baja mortalidad de 1,4% (15/1099 pacientes) explicable por la juventud de los pacientes hospitalizados cuya media fue de 47 años, Zhou[30] reportó mortalidad de 28,3% (54/191 pacientes), por otro lado Tang[31] reportó una mortalidad de 11,5 % (21/183 pacientes), Liao[36] 14 %, Pérez[6] 18% (17/101 pacientes) de ellos el 94 % era mayor de 60 años (p = 0,001). El estudio muestra una media de 65 años en los fallecidos significativamente mayor que en los aliviados, hallazgo común como los reportes de Zhang[39] y Shi[15], además, Pérez[6] reportó una media bastante más elevada de 77 años en los fallecidos y 60 años en los sobrevivientes, con un mayor riesgo de muerte en aquellos mayores de 65 años en el análisis multivariado.

El 67,2% de pacientes fallecidos correspondió a mayores de 60 años (314/467 pacientes) con una mortalidad progresiva con cada década (Tabla 5), en el grupo de 60 a 69 años la mortalidad fue del 52,5% (127/242 pacientes, p < 0.000), en el grupo de 70 a 79 años la mortalidad fue 61,9 % (117/189 pacientes; p < 0,000) y a partir de 80 años la mortalidad fue de 64,8% (70/108 pacientes, p < 0,000); aunque con mayor mortalidad por cada década la tendencia fue similar al reporte de las grandes series internacionales como el de Borobia[82] que reportó una mortalidad de 11% en el grupo de 60 a 69 años, de 34,1% en el grupo de 70 a 79 años y de 52,9% en los mayores de 80 años; Casas[37] reportó una mortalidad de 4,7% en el grupo de 50 a 59 años, de 10,5%, en el grupo de 60 a 69 años, de 26,9% en el grupo de 70 a 79 años y de 46% en los mayores de 80 años.

Menor mortalidad fue reportada por Richardson[84] de 9,4 % en el grupo de 60 a 69 años, de 17,3% en el grupo de 70 a 79 años, de 16,9 % en el grupo de mayores de 80 años y Onder[83] de 8,6%; 35,6% y 52,3% respectivamente, explicable por la hospitalización de pacientes poco sintomáticos.

El estimado de riesgo de muerte según el análisis bivariado fue 2,41 (p = 0,000) en el grupo de 60 a 69 años, de 3,55 (p < 0,000) en el grupo de 70 y 79 años y de 4,02 (p < 0,000) a partir de 80 años (Figura 5), el cual se mantuvo en el análisis multivariado (Figura 9), con un estimado de riesgo de muerte de 2,29 (IC: 1,64-3,20) (p = 0,000) en el grupo de 60 a 69 años, de 3,27 (IC:2,25-4,74) (p < 0,000) en el grupo de 70 a 79

años y de 3,43 (IC: 2,15-5,46) (p < 0,000) a partir de 80 años, coincidente con el reporte de Collins[25] de un riesgo de muerte de 2,49 en mayores de 60 años en el análisis bivariado y 2,53 en el análisis multivariado, lo mismo que en reportes internacionales[39, 82, 84], aún más Pérez[6], reportó un riesgo de muerte de 7,41 a partir de los 65 años.

La supervivencia en los menores de 60 años fue de 68,6% significativamente elevada frente a los mayores de 60 años (p < 0,000), sin embargo, las tasas de supervivencia en menores de 60 años son marcadamente mejores en las grandes series internacionales, reportadas en 93% por Onder[83], en 79,4% por Richarson[84], en 99,1% por Borobia[82] y en 99,6% por Casas [37].

En esta serie el envejecimiento se identificó como el principal factor de riesgo asociado a la mortalidad en los pacientes hospitalizados por COVID-19, con un riesgo de muerte mayor de 2 a partir de 60 años y mayor de 4 a partir de 80 años en el análisis bivariado (Figura 5), manteniendo la significación estadística en el análisis multivariado con un estimado de riesgo de muerte mayor de 2 a partir de los 60 años y mayor de 3 a partir de 70 años (Figura 9), datos que apoyan la utilidad del ajuste del Dímero D a la edad aplicada en este estudio.

Finalmente, esta cohorte numerosa de pacientes con diagnóstico confirmado por pruebas moleculares TR-PCR positivas para Covid-19, muestra dos factores de riesgo fuertemente asociados a la mortalidad: el incremento del dímero D > 1,0 µg/ml con un riesgo de muerte mayor de 2,2 que se mantuvo incluso luego del ajuste de las variables de edad, tiempo de hospitalización, TP, TTPa y fibrinógeno incluidas en el modelo multivariado, y la edad mayor de 60 años, ambos factores relevantes en la mortalidad por Covid-19 en la población peruana coinciden con los reportes de grandes cohortes internacionales con algunas diferencias metodológicas.

LIMITACIONES

La principal limitación del estudio radica en su diseño observacional y unicéntrico, lo que puede presentar sesgos locales, como diferencias demográficas o características propias del hospital, los reducidos datos clínicos limitan una integración clínica. La prueba del Dímero D aunque ha sido ampliamente utilizada para tomar decisiones en la Covid-19, no ha sido aprobada con esta indicación. La falta de grupo control podría inducir una sobreestimación en el papel pronóstico del Dímero D en los pacientes Covid-19.

APORTE DEL ESTUDIO

Esta es la mayor serie publicada en el Perú y una de las más grandes a nivel mundial con pacientes hospitalizados con diagnóstico confirmado por pruebas moleculares RT-PCR positivas para infección por SAR-COV-2 durante la primera ola de la pandemia Covid-19. Es uno de los pocos estudios que reduce el sesgo del incremento fisiológico atribuible al envejecimiento utilizando para los análisis el Dímero D ajustado por edad. Los valores del Dímero D y del resto de biomarcadores de hemostasia tanto en los pacientes fallecidos como en los sobrevivientes estuvieron claramente definidos, lo que refleja un estado hipercoagulable y una población de riesgo elevado con una alta mortalidad. El volumen de la cohorte estudiada garantiza los resultados de las alteraciones precoces de los biomarcadores de la hemostasia y su asociación con la mortalidad hospitalaria para complementar la evaluación clínica al internamiento.

CAPÍTULO 6. CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

6.1 Conclusiones

1. El estudio confirma que el Dímero D elevado > 1,0 µg/ml, la trombocitopenia < 150,000/mm3, el TTPa > 41 segundos y el TP > 13 segundos, son biomarcadores de hemostasia estadísticamente asociados a la mortalidad por Covid-19 en la población estudiada.

2. Los pacientes que fallecen tienen desde el ingreso el Dímero D elevado, el cual que se incrementa significativamente hasta el deceso, a diferencia, de los pacientes que sobreviven, que ingresan con Dímero D menos elevado el cual disminuye hasta el alta.

3. El estudio aporta que un Dímero D > 1,0 µg/ml al ingreso está asociado a un riesgo de muerte de 2,2 veces, en comparación con valores menores, demostrado tanto en el análisis bivariado como el multivariado y tanto en el análisis con el Dímero D convencional como en el ajustado por edad, el TTPa prolongado estuvo asociado con un riesgo de muerte mayor de 1.8 en forma consistente en el análisis bivariado y multivariado, la trombocitopenia y el TP prolongado estuvieron asociados a un riesgo de muerte sólo en el análisis bivariado.

4. Este estudio peruano realizado en un establecimiento hospitalario de nivel nacional, con una gran base de pacientes con diagnóstico de COVID-19, confirmado con pruebas moleculares de RT-PCR, aporta en forma sólida

que los mayores factores de riesgo asociados a la mortalidad fueron el Dímero D > 1,0 µg/ml al ingreso y la edad mayor de 60 años.

6.2 Recomendaciones

Considerar el Dímero D > 1,0 µg/ml y la trombocitopenia como indicadores de apoyo en la evaluación clínica del riesgo de muerte de los pacientes con Covid-19 hospitalizados, principalmente en aquellos mayores de 60 años.

Se requiere ensayos clínicos multicéntricos para determinar el rol real del Dímero D y de los biomarcadores de hemostasia, a fin de elaborar una guía de apoyo en la evaluación del riesgo de gravedad y muerte del paciente con Covid-19, talvez aplicable a otras infecciones virales severas.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Organización Mundial de la Salud-2020.: Los nombres de la enfermedad por coronavirus (COVID-19) y del virus que la causa [internet]. OMS. 2020 [consultado el 16 de junio 2023] Disponible en: https://www.who.int/es/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/technical-guidance/naming-the-coronavirus-disease-(covid-2019)-and-the-virus-that-causes-it
2. Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, Liang W, OU C, He J et al. (China Medical Treatment Expert Group for Covid-19). Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China[internet]. N Engl J Med. 2020[consultado el 16 de junio 2023]; 382:1708-20. Disponible en: 10.1056/NEJMoa2002032
3. Organización Mundial de la Salud-2020.: La OMS caracteriza a COVID-19 como una pandemia. [consultado el 16 de junio 2023]; Disponible en: https://www.paho.org/es/noticias/11-3-2020-oms-caracteriza-covid-19-como-pandemia
4. Organización Mundial de la Salud-2022.: Coronavirus (COVID-19) - 16 de diciembre 2022 [Revisado el 23-12-2023]. Disponible en: https://www.dsn.gob.es/es/actualidad/sala-de-prensa/coronavirus-covid-19-16-diciembre-2022
5. National Institutes of Health. COVID-19. Treatment Guidelines Panel. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Treatment Guidelines. NIH [internet]. 2024 [consultado el 21 de junio 2023]. Disponible en: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK570371/pdf/Bookshelf_NBK570371.pdf
6. Pérez, M., Luque Del Pino, J., Jiménez, N., Mora, E., Asencio, C., García J.M., Navarro, F y Núñez, M.V. (2020). Comorbilidad y factores pronósticos al

ingreso en una cohorte COVID-19 de un hospital general [internet]. Rev Clin Esp. 2020 [consultado el 16 de junio 2023]; 221 (19):521-35. Disponible en: https://doi.org/10.1016/j.rce.2020.05.017

7. Vélez M, Acosta-Reyes J, Vera-Giraldo C, Santiago J, Lorena, K, Vélez V, Gómez Y, Andrade S, Jaimes F, Marín I, Castaño D, Ramírez P. Síntesis Rápida. Factores clínicos pronósticos de enfermedad grave y mortalidad en pacientes con COVID-19. Unidad de Evidencia y Deliberación para la Toma de Decisiones - Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia[internet]. 2020[consultado el 28 de junio 2023]. Disponible en: https://es.cochrane.org/sites/es.cochrane.org/files/uploads/COVID-19/udea-uned_sintesisrapida_covid-19_pronostico_22abril2020.pdf
8. Izcovich A, Ragusa MA, Tortosa F, Lavena Marzio MA, Agnoletti C, Bengolea A, et al. Prognostic factors for severity and mortality in patients infected with COVID-19: A systematic review [internet]. PLoS ONE 2020 [consultado el 28 de junio 2023];15(11): e0241955. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0241955
9. Páramo J. Respuesta inflamatoria en relación con COVID-19 y otros fenotipos protrombóticos [internet]. Reumatol Clin. 2022[consultado el 21 de junio 2023]; 18:1-4. Disponible en: http://doi.org/10.1016/j.reuma.2020.06.004.
10. Fletcher-Sandersjöö A., Bellandera, B. Is COVID-19 associated thrombosis caused by overactivation of the complement cascade? A literature review [internet]. Thrombosis Research 2020 [consultado el 07 de julio 2023] ;194: 36–41. Disponible en: https://doi.org/10.1016/j.thromres.2020.06.027
11. Abou-Ismail MY, Diamond A, Kapoor S, Arafah Y, Nayak L. The hypercoagulable state in COVID-19: Incidence, pathophysiology, and management. Thromb Res. 2020; 194:101–15. doi:10.1016/j.thromres.2020.06.029
12. Han H, Yang L, Liu R, Liu, F, Wu, K, Li J. Prominent changes in blood coagulation of patients with SARS-CoV-2 infection[internet]. Clin Chem Lab Med. 2020[consultado el 07 de julio 2023]; 58 (7). Disponible en: http://dx.doi.org/10.1515/cclm-2020-0188.
13. Vabret N, Britton G, Gruber C, Hegde S, Kim J, Kuksin, M. Immunology of Covid-19: Current State of the Science[internet]. Immunity, 2020 [consultado el 16 de junio 2023]; 52, 910-941. Disponible en: https://doi.org/10.1016/j.immuni.2020.05.002

14. Ponti G, Maccaferri M, Ruini C, Tomasi A & Ozbend T. (2020) Biomarkers associated with COVID-19 disease progression[internet]. Critical Reviews in Clinical Laboratory [internet]. Sciences 2020 [consultado el 07 de julio 2023]; 57 (6), 389-399. Disponible en: https://doi.org/10.1080/10408363.2020.1770685
15. Shi W, Jiagao Lv & Lin, L. Coagulopathy in COVID-19: Focus on vascular thrombotic events [internet]. JMCC 2019[consultado el 16 de junio 2023]; 146, 32-40. Disponible en: https://doi.org/10.1016/j.yjmcc.2020.07.003
16. Moreno G, Carbonell R, Bodi M, Rodríguez A. Revisión sistemática sobre la utilidad pronóstica del dímero-D, coagulación intravascular diseminada y tratamiento anticoagulante en pacientes graves con COVID-19 [internet]. *Medicina Intensiva* 2020 [consultado el 16 de junio 2023]; 45 (1) 42-55. Disponible en: https://doi.org/10.1016/j.medin.2020.06.006
17. Yang X, Yang Q, Wang Y, Wu Y, Xu J, Yu, Y. Thrombocytopenia and its association with mortality in patients with COVID-19 [internet]. J Thromb Haemos. 2020 [consultado el 10 de julio 2023]; 1469–72. Disponible en: https://DOI:10.1111/jth.14848.
18. Terpos E, Ntanasis-Stathopoulos I, Elalamy I, Kastritis E, Sergentanis T, Politou M. Hematological findings and complications of COVID-19 [internet]. Am J Hematol 2020 [consultado el 16 de junio 2023]; 95, 834–47. Disponible en: https://DOI:Org/10.1002/ajh.25829
19. Sáenz O, Morales AM, Rubio N, Yomayusa N, Gamba N. Coagulopatía en la infección por el virus SARS-CoV-2 (COVID-19): de los mecanismos fisiopatológicos al diagnóstico y tratamiento [internet]. ACCI. 2020 [consultado el 17 de junio 2023]; 22, 44-54. DOI: 10.1016/j.acci.2020.10.007
20. Bikdeli B, Mahesh V, Madhavan M, Jimenez, D, Taylor Chuich T, Dreyfus I. COVID-19 and Thrombotic or Thromboembolic Disease: Implications for Prevention, Antithrombotic Therapy, and Follow-Up[internet]. J Am Coll Cardiol. 2020 [consultado el 17 de junio 2023]; 75. Disponible en: 10.1016/j.jacc.2020.04.031
21. Violi F, Pastori D, Cangemi R, Pignatelli P, Loffredo L. Hypercoagulation and Antithrombotic Treatment in Coronavirus 2019: A New Challenge[internet]. Thromb Haemost, 2020[consultado el 17 de junio 2023];120, 949–56. Disponible en: https://doi.org/10.1055/s-0040-1710317

22. Thachil,J, Tang N, Gando S, Falanga A, Cattaneo M, Levi M, Clark C, Iba T; ISTH interim guidance on recognition and management of coagulopathy in COVID-19. states [internet]. J Thromb Haemost. 2020[consultado el 07 de julio 2023]. https://doi.org/10.1111/jth.14810

23. Cheung C, Man, Law M, Lui C, Wong S, Wong R. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Haematologist's Perspective [internet]. Acta Haematol, 2021[consultado el 07 de julio 2023]; 144, 10-23. Disponible en: https://DOI:10.1159/000510178

24. Gorog D, Storey R, Gurbel P, Tantry U, Berger J, Chan M et al. Current and novel biomarkers of thrombotic risk in COVID-19: a Consensus Statement from the International COVID-19 Thrombosis BiomarkersColloquium [internet]. Nat Rev Cardiol 2022[consultado el 07 de julio 2023]; 19, 475-95. https://doi.org/10.1038/s41569-021-00665-7

25. Collins JA, Altamirano AA, Delgado NC, Vargas JL, Cáceres MJ, Díaz GE et al. Características clínicas y su asociación con la muerte en una gran cohorte de pacientes adultos hospitalizados con COVID-19 [internet]. Rev Soc Peru Med Interna. 2023 [consultado el 103 de enero 2024]; 36(3): 129 - 36. Disponible en: DOI 10.36393/spmi.v36i3.778

26. Valdez W, Miranda A, Napanga E & Driver C. Impact of COVID-19 on mortality in Peru using triangulation of multiple data sources [internet]. Rev Panam Salud Publica 2020 [consultado el 07 de julio 2023]; 46:e 53. Disponible en: https://doi.org/10.26633/RPSP.2022.53

27. Giannis D, Ziogasb I, Giann, P. Coagulation disorders in coronavirus infected patients: COVID-19, SARSCoV- 1, MERS-CoV and lessons from the past [internet]. Journal of Clinical Virology 2020[consultado el 17 de junio 2023]; 127. Disponible en: https://doi.org/10.1016/j.jcv.2020.104362

28. Wang D, Hu B, Hu Ch, Zhu F, Liu X, Zhang J et al. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients with 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China [internet]. *JAMA 2020* [consultado el 16 de junio 2023]*; 323*(11), 1061–1069. Disponible en: https://doi.org/10.1001/jama.2020.1585

29. Wu Ch, Chen X, Cai, Y, Xia J, Zhou X, Xu S et al. Risk Factors Associated with Acute Respiratory Distress Syndrome and Death in Patients with Coronavirus Disease 2019 Pneumonia in Wuhan, China [internet]. *JAMA Internal Medicine,* 2020 [consultado el 17 de junio 2023]; 180(7), 934-43. Disponible en: https://doi:10.1001/jamainternmed.2020.0994

30. Zhou F, Ting Y, Ronghui D, Guohui F, Ying L, Zhibo L et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study [internet]. Lancet 2020 [consultado el 16 de junio 2023]; 395:1054–62. Disponible en: https://www.thelancet.com/article/S0140-6736(20)30566-3/fulltext

31. Tang N, Li D, Wang X, Sun Z. (2020). Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia [internet]. JTH 2020 [consultado el 07 de julio 2023]; 18:844–7. Disponible en: https://doi.org/10.1111/jth.14768

32. Xu J, Yang X, Yang L, Zou X, Wang Y, Wu Y et al. Clinical course and predictors of 60-day mortality in 239 critically ill patients with COVID-19: a multicenter retrospective study from Wuhan, China [internet]. Critical care (London, England) 2020 [consultado el 10 de julio 2023]; 24: 394. Disponible en: https://doi.org/10.1186/s13054-020-03098-9

33. Al-Samkari H, Sam R, Leaf K, Dzik W, Carlson J, Fogerty, A. et al. COVID-19 and coagulation: bleeding and thrombotic manifestations of SARS- CoV-2 infection [internet]. Blood 2020 [consultado el 10 de julio 2023]; 136 (4), 489-500. https://doi.org/10.1182/blood.2020006520

34. Maatman T, Jalali F, Feizpour C, Douglas A.2nd, McGuire S, Kinnaman, G et al. Routine Venous Thromboembolism Prophylaxis May Be Inadequate in the Hypercoagulable State of Severe Coronavirus Disease 2019 [internet]. *Critical Care Medicine,* 2020 [consultado el 16 de junio 2023]; 48, e783-90. Disponible en: https://doi.org/10.1097/CCM.0000000000004466

35. Zhang L, Xinsheng Y, Qingkun F, Liu H, Xintian L, Zejin L et al. D-dimer levels on admission to predict in-hospital mortality in patients with Covid-19 [internet]. J Thromb Haemost. 2020 [consultado el 10 de julio 2023];18, 1324–9. Disponible en: 10.1111/jth.14859

36. Liao D, Zhou F, Luo L, Xu M, Wang H, Xia J et al. Haematological characteristics and risk factors in the classification and prognosis evaluation of COVID-19: a retrospective cohort study [internet]. The Lancet, *2020* [consultado el 17 de junio 2023]*;* 7(9) e671-8. Disponible en: https://doi.org/10.1016/S2352-3026(20)30217-9

37. Casas-Rojo, J., Antón-Santos, J., Núñez-Cortés, C., Lumbreras-Bermejo, J., Ramos-Rincón. M., Roy-Vallejo et al. (Grupo SEMI-COVID-19 Network).

Características clínicas de los pacientes hospitalizados con COVID-19 en España: resultados del Registro SEMI-COVID-19 [internet]. *Revista Clínica Española*, 2020 [consultado el 21 de junio 2023] ; 220 (8), 480 - 94. Disponible en: https://doi.org/10.1016/j.rce.2020.07.003

38. Klok, F., Kruipb, A., Meerc, N., Arbousd, S., Gommerse, M., et al. (2020). Incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19 [internet]. *Thrombosis Research,* 2020 [consultado el 21 de junio 2023];191, 145–7. Disponible en: https://doi.org/10.1016/j.thromres.2020.04.013
39. Zhang Y, He L, Chen H, Lu S, Xiong Y, Liu J Et al. Manifestations of blood coagulation and its relation to clinical outcomes in severe COVID-19 patients: Retrospective analysis. Int J Lab Hematol. 2020 ;42(6):766-72. Disponible en: https://doi.org/10.1111/ijlh.13273
40. Collins-Camones JA, Loyola-Salvatierra FV, Gamarra-Lazo RL, Páucar-Miranda CJ, Cárdenas-Ruiz MG, Grande-Castro et al. Pruebas de laboratorio y desenlace clínico en pacientes hospitalizados por la COVID-19 [internet]. Rev Soc Peru Med Interna. 2021 [consultado el 10 de julio 2023]; 34(2): 53-60. Disponible en: https://doi.org/10.36393/spmi.v34i2.596
41. Ramos MC, Cuaresma EA, Cayo JJ, Monasterio DA. Asociación de biomarcadores y severidad de COVID-19: estudio transversal [internet]. Medwave, 2022; 22 (6), 002548. Disponible en: https://doi.org/10.5867/medwave.2022.06.002548
42. Chen N, Chen N, Zhou M, Dong X, Qu J, Gong F, Han Y Et L. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. Lancet. 2020, 15; 395(10223):507-513. Disponible en: https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30211-7
43. Zhang W, Zhao Y, Zhang F, Wang Q, Li T, Liu Z, Wang J, Qin Y, Zhang X, Yan X, Zeng X, Zhang S. The use of anti-inflammatory drugs in the treatment of people with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19): The Perspectives of clinical immunologists from China. Clin Immunol. 2020 May; 214:108393. Disponible en: doi: https://doi.org/10.1016/j.clim.2020.108393
44. Decreto Supremo N° 008-2020-SA. Declara en Emergencia Sanitaria a nivel nacional por el plazo de noventa (90) días calendario y dicta medidas prevención y control del Covid-19 [internet]. El Peruano. 2020 [consultado el 16 de junio 2023], marzo 11. Disponible en:

https://cdn.www.gob.pe/uploads/document/file/605928/DS_008-2020-SA.PDF?v=1587403441

45. Miyahira J. Lo que nos puede traer la pandemia[internet]. Rev Méd Hered, 2020 [consultado el 10 de julio 2023]; 31(2): 83-4. Disponible en: https://revistas.upch.edu.pe/index.php/RMH/article/view/3768

46. Siddiqi HK, Mehra MR. COVID-19 illness in native and immunosuppressed states: A clinical−therapeutic staging proposal. J Heart Lung Transplant. 2020 [consultado 16 enero 2023]; 39 (5): 405 – 7. Disponible en: https://doi.org/10.1016/j.healun.2020.03.012

47. Gupta A, Madhavan M, Sehgal K, Nandini N Shiwani M. Extrapulmonary manifestations of COVID-19 [internet]. *Nature Medicine,* 2020 [consultado el 17 de junio 2023]; 26, 1017–32. Disponible en: https://doi.org/10.1038/s41591-020-0968-3

48. Ministerio de Salud del Perú. Documento Técnico Prevención, Diagnóstico y tratamiento de personas afectadas por COVID- 19 en el Perú [internet]. 2020 [consultado el 16 de junio 2023] Disponible en: https://www.gob.pe/institucion/minsa/informes-publicaciones/473587-prevencion-diagnostico-y-tratamiento-de-personas-afectadas-por-covid-19-en-el-per

49. Biomarkers Definitions Working Group. Biomarkers and surrogate endpoints: Preferred definitions and conceptual framework [internet]. Clin Pharmacol Ther 2001[consultado el 16 de junio 2023] ; 69 (3), 89-95 Disponible en: https://doi:10.1067/mcp.2001.113989.

50. Lukas, A., Andreas, H., Bernd, M. Biomarkers for capturing disease pathology as molecular process hyperstructure (pre-print) [internet]. 2019 [consultado el 16 de junio 2023] bioRxiv. Disponible en: https://doi:10.1101/573402.

51. Favaloro EJ & Lippi G. (2020). Recommendations for Minimal Laboratory Testing Panels in Patients with COVID-19: Potential for Prognostic Monitoring. *Seminars in thrombosis and hemostasis* [internet]. 2020 [consultado el 10 de agosto 2023]; *46*(3): 379–82. Disponible en: https://doi.org/10.1055/s-0040-1709498. ISSN 0094-6176.

52. Iba T, Levy J H, Levi M, Connors JM & Thachil J. Coagulopathy of Coronavirus Disease 2019 [internet]. *Critical care medicine*, 2020 [consultado

el 21 de junio 2023]; *48*(9), 1358–64. Disponible en: https://doi.org/10.1097/CCM.0000000000004458

53. Duboscq C, Ceresetto J, Martinuzzo M, Bottaro F, Ramos G, Echenagucia et al. Uso y limitaciones del dímero D en la exclusión del tromboembolismo venoso[internet]. *Revista Hematología*, 2019 [consultado el 17 de junio 2023]; 22 (1): 55–65. Disponible en: https://www.revistahematologia.com.ar/index.php/Revista/article/view/112
54. Konstantinides S, Becattini C, Bueno H, Geert-Jan G, Veli-Pekka H, Huisman M, et al. Guía ESC 2019 para el diagnóstico y tratamiento de la embolia pulmonar aguda [internet]. *Revista Española de Cardiología,* 2020 [consultado el 16 de junio 2023]; 73 (6): 452-6. Disponible en: https://doi.org/10.1016/j.recesp.2019.12.011
55. Vidali S, Morosetti D, Cossu E, et al. D-dimer as an indicator of prognosis in SARS-CoV-2 infection: a systematic review. ERJ Open Res 2020; 6: 00260-2020 The use of anti-inflammatory drugs in the treatment of people with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19): The Perspectives of clinical immunologists from China. Clin Immunol. 2020 May;214:108393. Disponible en: https://doi.org/doi:10.1016/j.clim.2020.108393/
56. Rosa C, Mereles S, Wiersba V, Valenzuela J, Frassa M, Princz M et al. (2022). Valor pronóstico del dímero D al ingreso en pacientes COVID-19. *Revista Hematología*, 2020 [consultado el 22 de junio 2023]; 26 (1): 1-10.
57. Iba T, Levy JH, Connors JM, Warkentin TE, Thachil J & Levi M. (2020). The unique characteristics of COVID-19 coagulopathy [internet]. Critical Care, 2020 [consultado el 16 de junio 2023]; 24 (1), 360. Disponible en: https://doi:10.1186/s13054-020-03077-0.
58. Yu, H.H., Qin, C., Chen, M., Wang, W., Tian, DS. (2020). D-dimer level is associated with the severity of COVID-19 [internet]. *Thrombosis Research*. 2020 [consultado el 10 de julio 2023]; 195, 219-25. Disponible en: https://doi.org/10.1016/j.thromres.2020.07.047
59. Hearse C, Joergensen M, Ellervik C, Klok Joergensen M, Bathum L. Age- and sex-dependent reference intervals for D- dimer: evidence for a marked increase by age. Thromb Res. 2013;132(6):676-80. Disponible en: https://doi.org/10.1016/j.thromres.2013.09.033.

60. Douma RA, le Gal G. Söhne M, Righini, M, Kamphuisen PW, Perrier A, Kruip MJ, Bounameaux H, Büller HR & Roy PM. Potential of an age adjusted D-dimer cut-off value to improve the exclusion of pulmonary embolism in older patients: a retrospective analysis of three large cohorts. BMJ (Clinical research ed.). 2010; 340, c1475. Disponible en: Doi: 10.1136/bmj.c1475

61. Schouten HJ, Geersing G J, Koek HL, Zuithoff NP, Janssen KJ, Douma RA. Diagnostic accuracy of conventional or age adjusted D-dimer cut-off values in older patients with suspected venous thromboembolism: systematic review and meta-analysis [internet]. BMJ (2013 [consultado el 16 de junio 2023]; 346: f2492. Disponible en: https://doi.org/10.1136/bmj.f2492

62. Lippi G, Cervellin G, Casagranda I, Morelli B, Testa S, Tripodi A. D-dimer testing for suspected venous thromboembolism in the emergency department. Consensus document of AcEMC, CISMEL, SIBioC, and SIMeL [internet]. *Clinical* Clin Chem Lab Med. 2014 [consultado el 21 de junio 2023]; 52(5), 621-8. Disponible en: https://doi.org/10.1515/cclm-2013-0706

63. Chuliber, F. A., vanden Ryn, R., Schutz, N., Barrera, L., López, M. S., Raff, C. et al. (2021). Utilidad clínica de la elevación del Dímero-D a la admisión en pacientes con sospecha de COVID-19. Revista Hematología, 25(2), 8–19. Recuperado a partir de https://revistahematologia.com.ar/index.php/Revista/article/view/368

64. Zhilina S, Martínez M, Lacalzada B, Del Hoyo Cuenda, Andreu Arnanz A, y col. CO-118 - Nivel de Dímero D al Ingreso como Factor Pronóstico en Pacientes con infección por Sars-COV-2. Rev Clin Esp. 2021;221(Espec Congr):174. https://www.revclinesp.es

65. Lippi G, Plebani M, Henry BM. Thrombocytopenia is associated with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19) infections: A meta-analiseis. Clin Chim Acta. 2020;506:145–8. Disponible en: https://doi.org/10.1016/j.cca.2020.03.022

66. Raza S, Pinkerton P, Hirsh J, Callum J & Selby R. (2024). The historical origins of modern international normalized ratio targets [internet]. *J Thromb Haemost. 2024* [consultado el 10 de diciembre 2023]*; 22*(8), 2184–94. Disponible en: https://doi.org/10.1016/j.jtha.2024.05.013

67. Moiseiwitsch N, Zwennes N, Szlam F, Sniecinski R, Brown A. COVID-19 patient fibrinogen produces dense clots with altered polymerization kinetics,

partially explained by increased sialic acid. *J Thromb Haemost.* 2022 [consultado 16 enero 2023]; 20:2909–20. Disponible en: https://www.jthjournal.org/article/S1538-7836(22)18370-4/pdf

68. OPS/OMS. COVID-19 Novel Coronavirus 2019 Representación OPS/OMS Argentina Actualización 16-04-2020 – 3 PM – GMT-3 (presentación en ppt). 2020; 1-35 https://www.paho.org/es/documentos/novel-coronavirus-2019-actualizacion-16-04-2020-representacion-opsoms-argentina
69. Posso M, Comas M, Román M, Domingo L, Louro J, González C et al. (Comorbidities and Mortality in Patients with COVID-19 Aged 60 Years and Older in a University Hospital in Spain [internet]. Arch Bronconeumol 2020 [consultado el 21 de junio 2023]; 56(11), 747-63. Disponible en: https://doi.org/10.1016/j.arbres.2020.06.012.
70. Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación. Síntesis Rápida de Evidencia: Comorbilidades como Factores de Riesgo para Mortalidad por COVID-19. Reporte de Resultados de Investigación 10- 2020 [internet]. Lima: ESSALUD; 2020 [consultado el 16 de junio 2023]. Disponible en: http://www.essalud.gob.pe/ietsi/pdfs/direcc_invest_salud/RRI_10_2020.pdf
71. Hernández-Sampieri R, Mendoza C. Metodología de la Investigación: Las Rutas Cuantitativa, Cualitativa y Mixta. Ciudad de México Mc Graw Hill. 2020.
72. Thachil J. The protective rather than prothrombotic fibrinogen in COVID-19 and other inflammatory states. J Thromb Haemost. 2020;18:1849–52. Disponible en: https://doi.org/10.1111/jth.14942
73. Berraondo F J, Samper GJ, Fernández-Fabrellas E, Izumi Konishi I, López Vazquéz A, Bediaga Collado A et al. Análisis de la utilización del dímero D en urgencias: ajuste por edad, uso inapropiado y predicción de extensión y gravedad de la embolia pulmonar. Emergencias 2016; 28:223-8. Disponible en: https://revistaemergencias.org/wp-content/uploads/2023/08/Emergencias-2016_28_4_223-228-228.pdf
74. Auditeau C, Khider L, Planquette B. Sanchez O, Smadja D, Gendron N. D-dimer testing in clinical practice in the era of COVID-19. Res Pract Thromb Haemost. 2022;6: e12730. Disponible en: https://doi.org/10.1002/rth2.12730
75. Gupta A, Raja AS, Ip IK, Khorasani R. Assessing 2 D-dimer age-adjustment strategies to optimize computed tomographic use in ED evaluation of pulmonary

embolism. Am J Emerg Med. 2014 Dec;32(12):1499-502. Disponible en: https://doi.org/10.1016/j.ajem.2014.09.027.

76. Favresse J, Lippi G, Roy PM, Chatelain B, Jacqmin H, ten Cate H & Mullier F. D-dimer: Preanalytical, analytical, postanalytical variables, and clinical applications, Critical Reviews in Clinical Laboratory. Sciences, 2018; 55:8, 548-577, Disponible en: https://doi.org/10.1080/10408363.2018.1529734
77. Lee RH, Wang S, Akerman M, Joseph D. Role of peak D-dimer in predicting mortality and venous thromboembolism in COVID-19 patients. Sci Prog. 2025;108(1):368504241247982. Disponible en: https://doi.org/10.1177/00368504241247982.
78. Alburqueque-Melgarejo J, Guerra Cuyutupac IA; Roque-Quezada JC, Virú Flores HM, Aguirre Coronado ME; Nieves Cordova LE. Capacidad pronóstica del dimero D en la predicción de mortalidad en pacientes con el diagnóstico de COVID-19. Rev Fac Med Hum. 2024;24(2):99-107. Disponible en: https://doi.org/10.25176/rfmh.v24i2.6558
79. Poudel A, Poudel Y, Adhikari A, Aryal BB, Dangol D, Bajracharya T, et al. (2021) D-dimer as a biomarker for assessment of COVID-19 prognosis: D-dimer levels on admission and its role in predicting disease outcome in hospitalized patients with COVID-19. PLoS ONE 16(8): e0256744. Disponible en: https://doi.org/10.1371/journal.pone.0256744
80. Lippi G, Mullier F, Favaloro EJ. D-dimer: old dogmas, new (COVID-19) tricks. Clin Chem Lab Med. 2022 Jul 14;61(5):841-850. Disponible en: DOI: 10.1515/cclm-2022-0633
81. Docherty AB, Harrison EM, Green CA, Hardwick HE, Pius R, Norman L et al ISARIC4C investigators. Features of 20 133 UK patients in hospital with covid-19 using the ISARIC WHO Clinical Characterisation Protocol: prospective observational cohort study. BMJ. 2020 22;369:m1985. Disponible en: https://doi.org/10.1136/bmj.m1985.
82. Borobia AM, Carcas AJ, Arnalich F, Álvarez-Sala R, Monserrat-Villatoro J, Quintana M et al. On Behalf of The Covid Hulp Working Group. A Cohort of Patients with COVID-19 in a Major Teaching Hospital in Europe. J Clin Med. 2020 4;9(6):1733. Disponible en: https://doi.org/10.3390/jcm9061733.

83. Onder G, Rezza G, Brusaferro S. Case-Fatality Rate and Characteristics of Patients Dying in Relation to COVID-19 in Italy. JAMA. 2020 May 12;323(18):1775-6. Disponible en: https://doi.org/10.1001/jama.2020.4683.

84. Richardson S, Hirsch JS, Narasimhan M, Crawford JM, McGinn T, Davidson KW. Presenting Characteristics, Comorbidities, and Outcomes Among 5700 Patients Hospitalized With COVID-19 in the New York City Area. JAMA. 2020, 26;323(20):2052-9. Disponible en: https://doi.org/doi 10.1001/jama.2020.6775.

ANEXOS

ANEXO 1

Análisis descriptivo de las variables originales del estudio de mortalidad por COVID-19 en el Hospital Guillermo Almenara Irigoyen-2020.

Variable	Escala de medición original
Edad (años)	Razón
Sexo	Nominal
Condición al alta	Nominal
Días de hospitalización	Razón
Fibrinógeno	Razón
Tiempo de protrombina	Razón
Tiempo parcial de tromboplastina activada	Razón
Dímero D (ingreso)	Razón
Plaquetas	Razón
Deshidrogenasa láctica	Razón
Ferritina	Razón
Proteína C reactiva	Razón

Nota: Las variables seleccionadas para el análisis: Las variables de razón fueron transformadas en categorías (ordinales), según criterios clínicos de clasificación.

ANEXO 2

Variables seleccionadas y transformadas en categorías según criterios clínicos

Variable	Escala Transformada para el análisis
Edad (grupos de edad)	Ordinal
Sexo	Nominal
Condición al alta	Nominal
Fibrinógeno	Ordinal
Tiempo de protrombina	Ordinal
Tiempo parcial de tromboplastina activada	Ordinal
Dímero D (ingreso)	Ordinal
Plaquetas	Ordinal
Deshidrogenasa láctica	Ordinal
Ferritina	Ordinal
Proteína C reactiva	Ordinal

Nota: La deshidrogenasa láctica, ferritina y proteína C reactiva no fueron considerados para este estudio porque no son biomarcadores de hemostasia.

ANEXO 3

Guías de Internamiento Para Pacientes Covid-19 Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen Período Marzo – agosto 2020

Pacientes pertenecientes al sistema del seguro Social del Perú "ESSALUD" que llegan al Servicio de Emergencia o consultorio del Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen (HNGAI), con sospecha de COVID-19, y son catalogados con diagnóstico clínico de COVID-19, identificado con código de emergencia CIE-10: "U07.2 COVID-19, virus no identificado".

Son evaluados y en ellos se busca de los siguientes síntomas:

- Disnea o dificultad respiratoria
- Frecuencia respiratoria >22 por minuto
- Saturación de oxígeno < 95%
- Alteración del nivel de conciencia (desorientación o confusión)
- Hipotensión arterial o shock
- Signos clínicos y radiológicos de neumonía
- Recuento linfocitario < 1000 células/µg.

Los pacientes que presentan uno o más de los síntomas señalados son catalogados con enfermedad del tracto respiratorio inferior, y tengan o no dato epidemiológico de contacto Covid-19, son catalogados con código "U07.2 COVID-19, virus no identificado", con compromiso clínico: moderado, severo o crítico.

Se indica las pruebas para identificar en forma directa o indirecta al virus del SAR-COV-2, se toma la muestra por isopado nasofaríngeo en el hospital y se envía al

Instituto Nacional de salud (INS) para procesamiento de la prueba molecular de PCR-RT (por isopado), método “in house”, elaborados por ellos mismos.

Los pacientes con pruebas Moleculares positivas son catalogados como pacientes COVID-19 confirmado, con código "U07.1 COVID-19, virus identificado", los que califican de gravedad moderada o más son hospitalizados.

Se solicita análisis de laboratorio para pacientes COVID-19, positivos hospitalizados en formato que se adjunta (EMED-ALMENARA), en el cual se han agrupado pruebas de laboratorio como Perfil COVID-1 que es el basal para los pacientes en su internamiento y Perfil Covid-2, para el seguimiento hospitalario.

Perfil COVID-1

La muestra es tomada en la hospitalización del paciente como basal, mediante una venopuntura de rutina de toma de muestra de laboratorio clínico con la asepsia establecida.

Incluye: hemograma, perfil de coagulación, Dímero D, fibrinógeno; Glucosa, urea creatinina, perfil hepático, Deshidrogenasa Láctica (DHL), troponina, Proteína C Reactiva (PCR), ferritina sérica, electrolitos.

El perfil COVID-2 incluye:

Hemograma, dímero D; Glucosa, urea, creatinina, DHL, troponina, PCR, ferritina sérica y electrolitos.

Se realiza cada 48 horas en casos moderados y cada 24 horas en casos severos, dos veces, para valorar la tendencia clínica y de laboratorio.

ANEXO 4

EsSalud

EMED - Almenara

Formato para la solicitud de pruebas de laboratorio en pacientes Covid-19 positivos hospitalizados[1]

Ubicación del ambiente de hospitalización:.....; fecha: .....; hora del consolidado:.....

Nombre y apellidos del paciente	Cama	Perfil Covid 1[a]	Perfil Covid 2[b]	Otras pruebas

[a]: El perfil covid-1 incluye: hemograma, perfil de coagulación, dímero D, fibrinógeno; GUC, perfil hepático, DHL, troponina, PCR, ferritina sérica, electrolitos. Se realiza al ingreso del paciente al hospital, como basal. ; [b]: El perfil covid-2 incluye: hemograma, dímero D; GUC, DHL, troponina, PCR, ferritina sérica, electrolitos. Se realiza cada 48 horas en casos moderados y cada 24 horas en casos severos, dos veces, para valorar la tendencia clínica y de laboratorio en con tres perfiles, incluido el basal. Luego según necesidad.

[1] En coordinación con la jefatura de toma de muestras y las jefaturas de los laboratorios de emergencia y de bioquímica, y para evitar manipular varios papeles se ha considerado conveniente utilizar un formato como este para la solicitud de las pruebas de laboratorio. Los médicos de cada área solo tienen que colocar un aspa en el recuadro respectivo. El laboratorio ya sabe a que pruebas corresponde y tomaran las muestras en serie en un horario definido.

Lima, 12 de mayo de 2020

ANEXO 5

EsSalud

Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen
Pruebas de Laboratorio, Valores Normales, Unidad de Reporte, Método de Análisis e Instrumento de Medición.

Biomarcador	**Valor Normal HNGAI**	**Unidades De reporte**	**Método De análisis**	**Instrumento De medición Modelo marca**
Dímero D	≤ 0,5	µg/ml	inmunoturbidimetría	BCS-xp
Fibrinógeno	2,0 - 4,2	g/L	inmunoturbidimetría	BCS-xp
TP	9 – 13	Seg.	inmunoturbidimetría	BCS-xp
TTPa	27 – 41	Seg.	inmunoturbidimetría	BCS-xp
Trombocitopenia	≤ 150,000	Cels/mm3	Impedancia	ADVIA 2120

ANEXO 6

Matriz de Datos de los Pacientes y sus Resultados de Biomarcadores de la Hemostasia

Código	DHOSP	INGRESO	AÑO	MES	DIA	SEXO	CIE-10	ALTA, FECHA	**DESCENLACE**	Fib	TP	TTPA	Dd1	Plaq	DHL	Ferr	PCR	Dd2
U1-000001																		

Código: U1-000001, código CIE correspondiente a

paciente COVID-19 confirmado, guión seguido de 5 ceros y 1 para inicio de la serie.

DHOSP: días de hospitalización

INGRESO: fecha de ingreso: día (dd) mes (mm) año (aaaa)

AÑO: año de nacimiento

MES: mes de nacimiento

DIA: día de nacimiento

SEXO: masculino o femenino

CIE: código CIE 10

ALTA: fecha de alta: día (dd) mes (mm) año (aaaa)

DESENLACE: fallecido o aliviado

Fib: fibrinógeno, 1 entero y 2 decimales

TP: tiempo de protrombina, 2 enteros y 2 decimales

TTPA: tiempo parcial de tromboplastina activada, 2 enteros y 2 decimales

Dd1: Dímero D toma inicial al internamiento del paciente, 1 entero y 2 decimales

Plaq: plaquetas, de 1,000 a 990,000

DHL: deshidrogenasa láctica, 2 a 3 enteros y 2 decimales

Ferr: ferritina, 2 a 4 enteros y 2 decimales

Dd2: Dímero D toma final antes del alta del paciente, 1 entero y 2 decimales

ANEXO 7

Matriz de identificación de los registros laboratoriales de cada prueba de hemostasia con su debida codificación. HNGAI-2020

BIOMARCADORES DE HEMOSTASIA	
FIBRINOGENO	3330413
TP	3336070
ATTP	3330417
DIMERO D	3330443
PLAQUETAS	3336028
FIBRINOGENO 2	3330413
TP 2	3336070
ATTP 2	3330417
DIMERO D 2	3330443
PLAQUETAS 2	3336028

ANEXO 8

Variables Registradas según la Base de Datos Original Y Transformadas según Criterio Clínico. HNGAI-2020.

VARIABLE	Escala de medición original	Escala transformada para el análisis
Edad (años)	Razón	Ordinal
Sexo	Nominal	Nominal
Condición de alta	Nominal	Nominal
días de hospitalización	Razón	Ordinal
Fibrinógeno	Razón	Ordinal
Tiempo de protrombina	Razón	Ordinal
Tiempo parcial de tromboplastina activada	Razón	Ordinal
Dímero D (ingreso)	Razón	Ordinal
Plaquetas	Razón	Ordinal
Deshidrogenasa láctica	Razón	Ordinal
Ferritina	Razón	Ordinal
Proteína C reactiva	Razón	Ordinal

ANEXO 9

Medidas descriptivas de la población estudiada según sexo. HNGAI-2020.

Descriptivos

	Sexo			Estadístico	Desv. Error
Edad (años)	Femenino	Media		59,91	1,004
		95% de intervalo de confianza para la media	Límite inferior	57,93	
			Límite superior	61,88	
		Media recortada al 5%		60,20	
		Mediana		61,00	
		Varianza		299,106	
		Desv. Desviación		17,295	
		Mínimo		22	
		Máximo		93	
		Rango		71	
		Rango intercuartil		24	
		Asimetría		-,275	,141
		Curtosis		-,802	,282
	Masculino	Media		59,65	,553
		95% de intervalo de confianza para la media	Límite inferior	58,56	
			Límite superior	60,73	
		Media recortada al 5%		59,72	
		Mediana		60,00	
		Varianza		222,888	
		Desv. Desviación		14,929	
		Mínimo		18	
		Máximo		95	
		Rango		77	
		Rango intercuartil		23	
		Asimetría		-,060	,091
		Curtosis		-,451	,181

ANEXO 10

Percentiles según Edad y Sexo en la Población de 1026 Pacientes Hospitalizados por Covid-19. HNGAI-2020.

			Percentiles						
		Sexo	5	10	25	50	75	90	95
Promedio ponderado (Definición 1)	Edad (años)	Femenino	29,00	34,00	49,00	61,00	73,00	83,00	86,00
		Masculino	36,00	40,00	48,50	60,00	71,00	79,00	85,00
Bisagras de Tukey	Edad (años)	Femenino			49,00	61,00	73,00		
		Masculino			49,00	60,00	71,00		

ANEXO 11

Percentiles según Edad y Condición de Alta en 1026 Pacientes Hospitalizados por Covid-19. HNGAI-2020

	Percentiles						
Condición al alta	5	10	25	50	75	90	95
Aliviado	30,00	35,00	44,00	55,00	66,00	76,00	82,00
Fallecido	42,00	47,00	56,00	65,00	75,00	83,20	87,00
Aliviado			44,00	55,00	66,00		
Fallecido			56,00	65,00	75,00		

ANEXO 12

Análisis de la Mortalidad según el Dímero D al Ingreso y antes del Alta en 572 Pacientes Hospitalizados por Covid-19. HNGAI-2020

Para establecer si la diferencia entre estos dos grupos de pacientes es estadísticamente significativa, se procedió a realizar el análisis de varianza. Modelo lineal Split-plot ANOVA.

Estadísticos descriptivos

	Descenlace Num	Media	Desv. Desviación	N
Ddi	Sobreviviente	1,6974	1,44016	308
	Fallecido	2,3160	1,57180	264
	Total	1,9829	1,53242	572
Dde	Sobreviviente	1,5127	1,29761	308
	Fallecido	2,8848	1,44468	264
	Total	2,1460	1,52816	572

Pruebas de efectos inter-sujetos

Medida: MEASURE_1

Variable transformada: Promedio

Origen	Tipo III de suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	Sig.	Eta parcial al cuadrado
Intersección	5028,197	1	5028,197	1739,066	,000	,753
Condición al alta	281,649	1	281,649	97,412	,000	,146
Error	1648,053	570	2,891			

El resultado del análisis estadístico muestra un valor de $p < 0.05$, lo cual establece que la diferencia observada entre los que fueron de alta aliviados y los que fallecieron fue estadísticamente significativa. En la gráfica se observa la variación del valor del Dímero D en ambos grupos. Mientras que en los dados de alta aliviados el dímero descendió; en los que fallecieron se incrementó.

ANEXO 13

Modelo de Regresión logística de biomarcadores de hemostasia asociados a mortalidad en pacientes con COVID-19. HNGAI-2020.

Resumen de procesamiento de casos

Casos sin ponderar		N	Porcentaje
Casos seleccionados	Incluido en el análisis	1017	99,1
	Casos perdidos	9	,9
	Total	1026	100,0
Casos no seleccionados		0	,0
Total		1026	100,0

Codificaciones de variables categóricas

			Codificación de parámetro		
		Frecuencia	(1)	(2)	(3)
Grupos etarios	<60	484	,000	,000	,000
	60-69	241	1,000	,000	,000
	70-79	185	,000	1,000	,000
	≥80	107	,000	,000	1,000
Dímero D corregido	≤ 0.5	170	,000	,000	
	>0.5 a 1	217	1,000	,000	
	>1	630	,000	1,000	
Tiempo de Hospitalización	<4 días	268	1,000	,000	
	4-14 días	505	,000	1,000	
	>14 días	244	,000	,000	
Tiempo parcial de tromboplastina activada	≤41	908	,000		
	>41	109	1,000		
Fibrinógeno	≤4.2	955	1,000		
	>4.2	62	,000		
Tiempo protrombina	≤ 13	892	,000		
	>13	125	1,000		

Regresión logística de marcadores de hemostasia asociados a mortalidad en pacientes con COVID-19

		B	Error estándar	p	OR	95% C.I. para OR Inferior	Superior
	Grupos etarios			,000			
	Grupos etarios (1)	,830	,170	,000	2,294	1,644	3,201
	Grupos etarios (2)	1,175	,189	,000	3,239	2,235	4,695
	Grupos etarios (3)	1,157	,234	,000	3,179	2,009	5,031
	Dímero D corregido			,000			
	Dímero D corregido (1)	,293	,233	,209	1,341	,848	2,118
	Dímero D corregido (2)	,821	,195	,000	2,272	1,552	3,327
	Tiempo protrombina (1)	,212	,216	,326	1,236	,809	1,888
	Tiempo parcial de tromboplastina activada (1)	,582	,229	,011	1,789	1,141	2,804
	Fibrinógeno (1)	,784	,311	,012	2,189	1,191	4,025
	Tiempo de Hospitalización			,000			
	Tiempo de Hospitalización (1)	,859	,197	,000	2,361	1,606	3,471
	Tiempo de Hospitalización (2)	,765	,175	,000	2,148	1,526	3,024

Resumen del modelo

Logaritmo de la verosimilitud -2	R cuadrado de Cox y Snell	R cuadrado de Nagelkerke
1254,785	,134	,179