



Universidad Nacional Mayor de San Marcos

Universidad del Perú. Decana de América

Dirección General de Estudios de Posgrado

Facultad de Medicina

Unidad de Posgrado

**Factores de riesgo asociados al desarrollo de
tromboembolismo pulmonar en pacientes COVID 19
en servicios de Medicina Intensiva. Hospital Nacional
Edgardo Rebagliati, Perú, enero 2021
– marzo 2021**

PROYECTO DE INVESTIGACIÓN

Para optar el Título de Segunda Especialidad Profesional en
Medicina Interna

AUTOR

Nicolas Juan HIGUERAS BROMLEY

ASESOR

Héctor Luis BOJORQUEZ CASTILLO

Lima - Perú

2023



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

Higueras, N. Factores de riesgo asociados al desarrollo de tromboembolismo pulmonar en pacientes COVID 19 en servicios de Medicina Intensiva. Hospital Nacional Edgardo Rebagliati, Perú, enero 2021 – marzo 2021 [Proyecto de Investigación de Segunda Especialidad]. Lima: Universidad Nacional Mayor de San Marcos, Facultad de Medicina, Unidad de Posgrado; 2023.

Metadatos complementarios

Datos de autor	
Nombres y apellidos	Nicolas Juan Higuera Bromley
Tipo de documento de identidad	DNI (Documento Nacional de Identidad)
Número de documento de identidad	76507830
URL de ORCID	https://orcid.org/0009-0000-9477-9016
Datos de asesor	
Nombres y apellidos	Héctor Luis Bojorquez Castillo
Tipo de documento de identidad	DNI (Documento Nacional de identidad)
Número de documento de identidad	70426690
URL de ORCID	https://orcid.org/0000-0002-9464-0249/print
Datos del jurado	
Presidente del jurado	
Nombres y apellidos	Eddie Enrique Vargas Encalada
Tipo de documento	DNI
Número de documento de identidad	08035908
Miembro del jurado 1	
Nombres y apellidos	Zoila Julia Rodríguez Bellido
Tipo de documento	DNI
Número de documento de identidad	21448173
Datos de investigación	
Línea de investigación	Epidemiología de las enfermedades transmisibles
Grupo de investigación	No aplica
Agencia de financiamiento	Sin financiamiento
Ubicación geográfica de la investigación	Servicio de Medicina Intensiva del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins Perú, Lima, Lima, Jesús María
Año o rango de años en que se realizó la investigación	enero 2021 – marzo 2021

URL de disciplinas OCDE	<p data-bbox="754 174 1326 241">Enfermedades infecciosas http://purl.org/pe-repo/ocde/ford#3.03.08</p> <p data-bbox="754 282 1326 349">Epidemiología http://purl.org/pe-repo/ocde/ford#3.03.09</p> <p data-bbox="754 389 1326 456">Medicina General, Medicina Interna http://purl.org/pe-repo/ocde/ford#3.02.27</p>
-------------------------	---



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



Facultad de Medicina
Vicedecanato de Investigación y Posgrado

PROGRAMA DE SEGUNDA ESPECIALIZACIÓN EN MEDICINA HUMANA

INFORME DE CALIFICACIÓN

MÉDICO: HIGUERAS BROMLEY NICOLAS JUAN

PROYECTO DE INVESTIGACIÓN:

FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS AL DESARROLLO DE TROMBOEMBOLISMO PULMONAR EN PACIENTES COVID 19 EN SERVICIOS DE MEDICINA INTENSIVA. HOSPITAL NACIONAL EDGARDO REBAGLIATI, PERÚ, ENERO 2021-MARZO 2021

AÑO DE INGRESO: 2020

ESPECIALIDAD: *MEDICINA INTERNA*

SEDE: *HOSPITAL NACIONAL EDGARDO REBAGLIATI MARTINS*

Lima, 06 de noviembre de 2023

Doctor

JESUS MARIO CARRIÓN CHAMBILLA

Coordinador del Programa de Segunda Especialización en Medicina Humana

El comité de la especialidad de MEDICINA INTERNA

ha examinado el Proyecto de Investigación de la referencia, el cual ha sido:

SUSTENTADO Y APROBADO

OBSERVADO

NOTA:

Atentamente,


Dr. EDDIE ENRIQUE VARGAS ENCALADA
JEFE DE SECCIÓN DE SEGUNDA ESPECIALIDAD


Dra. ZOILA JULIA RODRIGUEZ BELLIDO
MIEMBRO DE COMITÉ EVALUADOR

C.c. UPG

*Comité de Especialidad
Interesado*



UNIVERSIDAD NACIONAL MAYOR DE SAN MARCOS

Universidad del Perú. Decana de América

FACULTAD DE MEDICINA

Vicedecanato de Investigación y Posgrado



CERTIFICADO DE SIMILITUD

Yo Héctor Luis Bojorquez Castillo en mi condición de asesor según consta Dictamen N° 001909-2023-UPG-VDIP-FM/UNMSM de aprobación del proyecto de investigación, cuyo título es: *Factores de riesgo asociados al desarrollo de tromboembolismo pulmonar en pacientes COVID 19 en servicios de Medicina Intensiva. Hospital Nacional Edgardo Rebagliati, Perú, enero 2021 - marzo 2021*, presentado por el médico HIGUERAS BROMLEY NICOLAS JUAN para optar el título de segunda especialidad Profesional en MEDICINA INTERNA.

CERTIFICO que se ha cumplido con lo establecido en la Directiva de Originalidad y de Similitud del Proyecto de investigación. Según la revisión, análisis y evaluación mediante el software de similitud textual, el documento evaluado cuenta con el porcentaje de 17% 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 título de la especialidad correspondiente.

Firma del Asesor

DNI: 70426690

Nombres y apellidos del asesor:

Héctor Luis Bojorquez Castillo



INDICE GENERAL

I	CAPITULO:	1
	DATOS GENERALES	1
II	CAPITULO:	2
	PLANTEAMIENTO DEL ESTUDIO.....	2
	2.1 Planteamiento del Problema.....	2
	2.1.1 Descripción del Problema.....	2
	2.1.2 Antecedentes del Problema:.....	5
	2.1.3 Fundamentos.....	12
	2.1.3.1 Marco Teórico	12
	2.1.4 Formulación del Problema.....	20
	2.2 Hipótesis	21
	2.3 Objetivos de la Investigación.....	21
	2.3.1 Objetivo General	21
	2.3.2 Objetivos Específicos	21
	2.4 Evaluación del Problema.....	22
	2.5 Justificación e Importancia del Problema.....	23
	2.5.1 Justificación Legal.....	23
	2.5.2 Justificación Teórico – Científico.....	24
	2.5.3 Justificación Práctica.....	24
III	CAPITULO:	26
	METODOLOGÍA	26
	3.1 Tipo de Estudio	26
	3.2 Diseño de Investigación	26
	3.3 Universo de pacientes que acuden a la Institución	27
	3.4 Población a estudiar.....	28
	3.5 Muestra de Estudio o tamaño muestral.....	28
	3.6 Criterios de Inclusión y Exclusión	29
	3.6.1 Criterios de inclusión	29
	3.6.2 Criterios de Exclusión.....	30
	3.7 Variable de Estudio	30
	3.7.1 Independientes.....	30
	3.7.2 Dependiente.....	31
	3.7.3 Intervinientes.....	31
	3.8 Operacionalización de Variables.....	32
	3.9 Técnicas e instrumentos de recolección de datos.....	33

III

3.10	Procesamiento y Análisis de Datos	34
IV	CAPÍTULO:	35
	ASPECTOS ADMINISTRATIVOS	35
4.1	Plan de Acciones	35
4.2	Asignación de Recursos.....	35
4.2.1	Recursos Humanos.....	35
4.2.3	Recursos Materiales.....	35
4.3	Presupuesto o Costo del Proyecto	36
4.4	Cronograma de Actividades	37
V	CAPÍTULO:	38
	REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	38
VI	CAPÍTULO VI:.....	43
	ANEXOS.....	43
6.1	Definición de Términos.....	43
6.2	Consentimiento informado	44
6.3	Matriz de consistencia.....	45
6.4	Ficha de recolección de datos.....	46

RESUMEN

Introducción: La enfermedad por COVID-19 se ha asociado significativamente a un riesgo incrementado de tromboembolismo pulmonar, sobre todo en los pacientes críticamente enfermos admitidos en UCI, incluso en pacientes que estén recibiendo anticoagulación profiláctica, desde inicios de la pandemia se observó parámetros de coagulación marcadamente alterados, sobre todo el incremento del dímero D que se correlaciona de forma independiente con la mortalidad. Dentro de los factores de riesgo asociados a eventos tromboembólicos venosos en pacientes con COVID-19 son la edad mayor de 70 años, género masculino, obesidad con IMC mayor a 30, neoplasia maligna, hipertensión arterial, enfermedad cardiovascular, diabetes mellitus, antecedente de stroke, falla renal crónica, pacientes admitidos UCI, pacientes con fiebre alta, pacientes con hipotensión, y con disfunción multiorgánica, así como injuria pulmonar pre existente. El motivo de realizar este estudio será identificar en la población de pacientes del Hospital Nacional Rebagliati que se encuentran hospitalizados por COVID severo y hayan desarrollado tromboembolia pulmonar, los factores asociados al desarrollo de aquella complicación, que aumenta la morbilidad y mortalidad, con ello pudiendo instaurar una terapia anticoagulante apropiada al identificar dichos factores. **Metodología:** estudio Observacional, longitudinal, retrospectivo, casos y controles, a realizarse en realizando la revisión de historias clínicas de pacientes que estuvieron hospitalizados por neumonía por COVID-19 severa en los servicios de Medicina Intensiva 2C, 4C, UCI Emergencia Antigua y UCI Celim, del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati, en el período de Enero a Marzo del año 2021. Se realizará un análisis descriptivo de las variables con la finalidad de caracterizar a los pacientes según frecuencias y distribución de las variables a estudiar. Luego se realizará estadística analítica buscando asociar los factores pronósticos, que corresponderían a las variables independientes, al desarrollo de TEP que es la variable dependiente; se realizará análisis bivariable con determinación de OR, intervalo de confianza al 95 %, con valor $p (< 0.05)$, finalmente se realizará análisis multivariable.

ABSTRACT

Introduction: COVID-19 disease has been significantly associated with an increased risk of pulmonary thromboembolism, especially in critically ill patients admitted to the ICU, even in patients receiving prophylactic anticoagulation. Since the beginning of the pandemic, coagulation parameters have been observed markedly altered, especially the increase in D-dimer, which is independently correlated with mortality. Among the risk factors associated with venous thromboembolic events in patients with COVID-19 are age over 70 years, male gender, obesity with a BMI greater than 30, malignancy, arterial hypertension, cardiovascular disease, diabetes mellitus, history of stroke, chronic renal failure, patients admitted to the ICU, patients with high fever, patients with hypotension, and with multi-organ dysfunction, as well as pre-existing lung injury. The reason for carrying out this study will be to identify in the population of patients at the Rebagliati National Hospital who are hospitalized for severe COVID and have developed pulmonary thromboembolism, the factors associated with the development of that complication, which increases morbidity and mortality, thereby being able to establish appropriate anticoagulant therapy by identifying such factors.

Methodology: Observational, longitudinal, retrospective, case-control study, to be carried out by reviewing the medical records of patients who were hospitalized for severe COVID-19 pneumonia in the Intensive Medicine 2C, 4C, Old Emergency ICU and Celim ICU services from the Edgardo Rebagliati National Hospital, in the period from January to March of the year 2021. A descriptive analysis of the variables will be carried out in order to characterize the patients according to frequencies and distribution of the variables to be studied. Later, analytical statistics will be carried out seeking to associate the prognostic factors, which would correspond to the independent variables, to the development of PE, which is the dependent variable; bivariate analysis will be performed with OR determination, 95% confidence interval, with p value (<0.05), finally multivariate analysis will be performed.

I CAPITULO:

DATOS GENERALES

1.1 Título: Factores de riesgo asociados al desarrollo de tromboembolismo pulmonar en pacientes COVID 19 en servicios de Medicina Intensiva. Hospital Nacional Edgardo Rebagliati, Perú, enero 2021 – marzo 2021

1.2 Área de investigación: Epidemiología de las enfermedades transmisibles

1.3 Autor responsable del proyecto: Médico residente Nicolas Juan Higuera Bromley

1.4 Asesor: Héctor Bojorquez Castillo

1.5 Institución: Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins

1.6 Entidades o Personas con las que se coordinará el proyecto: Servicio de Medicina Intensiva del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins

1.7 Duración: 9 meses

1.8 Clave del proyecto: Covid 19, factores de riesgo, tromboembolia pulmonar

II CAPITULO:

PLANTEAMIENTO DEL ESTUDIO

2.1 Planteamiento del Problema

2.1.1 Descripción del Problema

La enfermedad por coronavirus COVID 19, es una enfermedad infecciosa causada por el coronavirus SARS COV 2, siendo actualmente una pandemia mundial. La mayoría de personas presentan un cuadro clínico compatible con enfermedad respiratoria leve-moderada que no va a requerir manejo especializado. Algunos pacientes sufrirán enfermedad severa y requerirán hospitalización. (1) Para el 18 de diciembre del 2022, el número de casos nuevos por semana globalmente asciende a 3.7 millones, con un total de 649 millones de casos confirmados y 6.6 millones de muertes en el mundo (1). Asimismo para el 22 de diciembre del 2022 en América Latina se han diagnosticado alrededor de 79 millones de casos, con alrededor de 1.7 millones de muertes según el sitio web statista.

En el Perú, hasta el 25 de diciembre del 2022, según la sala situacional del MINSA, se reportan 4 443 656 casos confirmados con 218 072 fallecidos, y una tasa de letalidad de 4.91%, y en vacunación se reporta cobertura con 1ra dosis 93.95%, 2da dosis 90.23%, 3ra dosis 73.87% y 4ta dosis 24.95%. (2)

La enfermedad por COVID-19 se ha asociado significativamente a un riesgo incrementado de tromboembolismo pulmonar, sobre todo en los pacientes críticamente enfermos admitidos en UCI, incluso en pacientes que estén recibiendo anticoagulación profiláctica, desde inicios de la pandemia se observó parámetros de coagulación marcadamente alterados, sobre todo el incremento del dímero D que se correlaciona de forma independiente con la mortalidad. (3)

Pequeñas series de autopsias en pacientes con COVID-19 demostraron alta incidencia de tanto macrotrombosis pulmonar como microtrombosis. (3)

La relación del COVID-19 con la trombosis se debe principalmente a dos procesos diferentes, un estado de hipercoagulabilidad responsable de la trombosis de grandes vasos y tromboembolismo, además de un daño endotelial y vascular directo responsable de trombosis microvascular in situ. (3)

La presencia de trombosis pulmonar puede explicar por qué algunos pacientes con neumonía por COVID-19 presentan hipoxemia desproporcionada a la afectación del compliance pulmonar por la misma neumonía. (3)

La tromboembolia pulmonar y el COVID-19 comparten muchos signos y síntomas por lo que es de difícil diagnóstico. Por ello, y por la gran morbilidad y mortalidad asociada a COVID-19 severo y las complicaciones trombóticas derivadas, muchos sistemas de salud optaron por protocolos de anticoagulación agresiva sobre la profilaxis estándar para tromboembolismo pulmonar. (3)

Se ha identificado a la tromboembolia pulmonar y la coagulación intravascular diseminada como las causas primarias de muerte en pacientes críticos con COVID-19. (4)

Dentro de los factores de riesgo asociados a eventos tromboembólicos venosos en pacientes con COVID-19 son la edad mayor de 70 años, género masculino, obesidad con IMC mayor a 30, neoplasia maligna, hipertensión arterial, enfermedad cardiovascular, diabetes mellitus, antecedente de stroke, falla renal crónica, pacientes admitidos UCI, pacientes con fiebre alta, pacientes con hipotensión, y con disfunción multiorgánica, así como injuria pulmonar pre existente. (4)

En algunas series se ha reportado hasta 30% de pacientes admitidos a UCI por COVID-19 presentaron una complicación tromboembólica venosa, se mencionan incidencias en otras series variables entre 4.8 a 85% en pacientes de UCI y no UCI, trombosis sintomática o asintomática y estrategias de diagnóstico (por sospecha clínica o tamizaje sistemático). (3) (4)

Debido a la preocupación sobre el control de la infección y los recursos limitados en los picos más importantes de la pandemia, el umbral para el diagnóstico con

angiotomografía pulmonar, ecografía de compresión o ambos fue alto, llevando a una baja frecuencia de test diagnósticos. (3)

El motivo de realizar este estudio será identificar en la población de pacientes del Hospital Nacional Rebagliati que se encuentran hospitalizados por COVID severo y hayan desarrollado tromboembolia pulmonar, los factores asociados al desarrollo de aquella complicación, que aumenta la morbilidad y mortalidad, con ello pudiendo instaurar una terapia anticoagulante apropiada al identificar dichos factores.

2.1.2 Antecedentes del Problema:

En un estudio multicéntrico observacional en 7 hospitales italianos, desde el 28 de febrero al 20 de abril del 2020, con población de 224 pacientes, de edad media 69 +/- 14 años con 62% de población de sexo masculino, fue diagnosticado tromboembolismo pulmonar en 32 casos (14%). Se observó que los pacientes con TEP fueron hospitalizados después de mayor tiempo desde el inicio de los síntomas, en una etapa más tardía de la infección ($p = 0.001$), además mostraron niveles más elevados de dímero D ($p < 0.001$) y una mayor prevalencia de injuria miocárdica asociada ($p = 0.033$) definida como aumento de las Troponinas. Los pacientes de este estudio fueron sometidos a ecocardiografía transtorácica para medición del TAPSE que es una medida que valora de forma indirecta la función ventricular derecha ($p = 0.046$) y la presión sistólica de la arteria pulmonar ($p = 0.008$), ambos parámetros fueron los únicos

independientemente asociados con incidencia de tromboembolismo pulmonar, la fracción de eyección del ventrículo izquierdo no tuvo relevancia estadística entre los grupos. Además, la mortalidad (50% vs 27%) ($p = 0.010$) y el shock cardiogénico (37% vs 14%) ($p = 0.001$) fue significativamente más alta en los pacientes con embolismo pulmonar que en los que no lo tuvieron. Este estudio además comparo diversos factores en los pacientes con COVID-19 y embolismo pulmonar vs los que no tuvieron dicha complicación tales como la edad, el sexo masculino, presencia de fiebre, disnea, dolor torácico, tos, síncope, además hipertensión arterial, diabetes, dislipidemia, trastorno de ansiedad generalizado, falla cardíaca, EPOC, fibrilación auricular, enfermedad renal crónica, neoplasia maligna, sin encontrar significancia estadística entre ambos grupos. El uso previo por los pacientes de IECAS o ARA – II, así como beta bloqueadores, inhibidores de canales de calcio, antiplaquetarios, anticoagulantes o estatinas no mostro a su vez significancia estadística entre los grupos. Evaluaron además el uso previo de drogas para tratamiento experimental del COVID 19, y el uso de antivirales, antibióticos, hidroxiclороquina, glucocorticoides o heparina no fraccionada o de bajo peso molecular tampoco influyo de manera significativa en el desarrollo de TEP en el grupo de estudio. (5)

En el estudio de Bompard F, et al, realizado en 2 hospitales en París, Francia, en el periodo del 1 de marzo al 16 de abril del 2020, se evaluó a todos los pacientes con neumonía COVID-19 que se les había realizado una Angiotomografía pulmonar con contraste para descartar Tromboembolia pulmonar (TEP), reportando una incidencia acumulada de 24%. Dentro de los factores evaluados se encontró en el

grupo con TEP, mayor elevación del dímero D ($p < 0.001$), el estar en UCI ($p = 0.001$) y en ventilación mecánica ($p = 0.01$), además el progreso de la enfermedad al comparar con TEM previa ($p = 0.009$) como factores estadísticamente significativos para el desarrollo de TEP. El sexo masculino, la edad avanzada, los días de instauración de los síntomas, los días de hospitalización y la extensión de la neumonía fueron factores que se evaluaron en ambos grupos y no tuvieron significancia estadística. (6)

En otro estudio de Fauvel C, et al, retrospectivo, multicéntrico, observacional, en 24 centros en Francia, del 26 de febrero al 20 de abril del 2020, se incluyó a paciente hospitalizados por COVID-19. Se excluyeron a los pacientes que no tuvieran un angiotomografía pulmonar y aquellos que fueron directamente admitidos a la UCI. De 1240 pacientes, 103 pacientes tuvieron un diagnóstico confirmatorio de TEP por angiotomografía pulmonar. La transferencia a UCI y necesidad de ventilación mecánica fueron significativamente más altos en el grupo de pacientes con TEP ($p < 0.001$). Los factores de riesgo tradicionales para tromboembolismo (edad avanzada, historia de malignidad, historia de TEP previo, fumadores y obesidad) no fueron asociados con el mismo en estos pacientes ($p > 0.05$). En el análisis univariado en este estudio, se encontró que el sexo masculino ($p = 0.009$), la historia de stroke previo ($p = 0.037$), historia de fibrilación auricular ($p = 0.004$), la presencia de dolor torácico ($p = 0.004$) o disnea ($p = 0.022$) fueron significativamente asociados al desarrollo de TEP. Además los pacientes con TEP tuvieron un mayor tiempo desde el inicio de los síntomas hasta la hospitalización ($p = 0.009$). En este estudio evaluaron además la presencia de inflamación sistémica y su asociación con el desarrollo de TEP

encontrando que una mayor leucocitosis ($p = 0.028$), elevación de PCR (0.013) y plaquetas ($p = 0.022$) se asocio con mayor incidencia de TEP. Un mayor nivel de dimero D se asocio con mayor riesgo de TEP ($p < 0.001$), presencia de lesiones pulmonares severas en tomografía ($p = 0.036$) y necesidad de alto FiO_2 ($p = 0.044$) se asociaron mayor ocurrencia de TEP. Se encontró además que los pacientes que recibieron anticoagulación a dosis terapéutica ($p = 0.044$) o anticoagulación a dosis profiláctica durante su hospitalización ($p < 0.001$) tuvieron una incidencia mas baja de TEP. (7)

En el estudio de Alonso-Fernández A, et al, que fue un estudio en 1 solo centro, de cohorte prospectivo, realizado entre el 6 de abril al 17 de abril del 2020, se estudiaron los casos confirmados de COVID-19, que tuvieron dimero D $> 1 \mu\text{g/mL}$ y fueron sometidos a Angiotomografía pulmonar con contraste para investigar la presencia y magnitud de un posible TEP. La población es estudio fueron 30 pacientes (11 mujeres, 19 hombres) en los cuales 15 pacientes fueron diagnosticados con TEP (50%). Se evidencio que los pacientes con TEP fueron significativamente mayores (media de edad de 67 años), vs (57 años en los pacientes sin TEP) ($p = 0.048$), no hubo diferencias entre sexos entre el grupo con TEP vs sin TEP. La proporción de pacientes con TEP que se diagnosticó en los primeros días cuando se tomó por protocolo los controles de laboratorio fue significativamente mayor (66.7%) que los que se diagnosticó durante la evolución (42.9%). El dimero D, conteo de plaquetas y la proteína C reactiva fueron significativamente mas altos en los pacientes con TEP, además el valor de dimero D se correlaciono radiológicamente con la magnitud del TEP ($p < 0.001$). Se observo un patrón de TEP

predominante periférico y bilateral (60%) afectando las arterias segmentarias y subsegmentarias (53% y 7 %). (8)

En el estudio de Pietro Ameri, et al, realizado en Italia, en 13 unidades de cardiología del 1 de marzo al 9 de abril del 2020, incluyo a 689 pacientes con media de edad 67.3 +/- 13.2 años, 69.4% varones, 43.6% sin ventilación mecánica invasiva y 15.8% con ventilación mecánica. De ellos 52 (7.5%) pacientes tuvieron TEP en 15 días de seguimiento. Al comparar con el grupo de pacientes sin TEP estos pacientes eran mas jóvenes, tenían IMC mas alto, menos falla cardiaca y falla renal crónica, mayor compromiso cardio pulmonar y dimero d a la admisión más elevado ($p < 0.001$). También recibieron más frecuentemente darunavir/ritonavir, tocilizumab y ventilación mecánica. Además estos pacientes tuvieron mas episodios de sangrado que requirieron transfusión de hemoderivados (15.6% vs 5.1%) ($p < 0.001$) y no tuvieron una mortalidad significativamente mayor (34.6% vs 22.9%) ($p = 0.06$). En el análisis multivariado solamente el dimero D fue asociado a TEP ($p = 0.01$). (9)

Otro estudio de Natividad Benito, et al, que fue realizado en un total de 1275 pacientes con COVID 19 admitidos a un hospital en Barcelona, desde el 9 de marzo al 15 de abril del 2020. De ellos en un total de 76 pacientes se realizó Angiotomografía pulmonar, de ellos 32 pacientes tuvieron diagnostico confirmatorio de TEP. Los pacientes con TEP eran mayores, tuvieron un PaO₂:FiO₂ menor ($p = 0.017$), y niveles más altos de dimero D y PCR. Además requirieron mayor admisión a UCI ($p = 0.027$) y ventilación mecánica ($p = 0.015$). Los valores elevados de Dimero D ($p = 0.017$) y PCR ($p = 0.007$) en la admisión fueron factores independientemente asociados con TEP, además ello se relacionó a menor PaO₂:FiO₂. Se concluye que los

pacientes con COVID-19 tienen claramente una mayor incidencia de TEP y se requiere altas dosis de trombopprofilaxis para prevenir el mismo, sobre todo en paciente con niveles elevados de PCR y Dimero D en la admisión (10).

En el estudio de Chen J, et al, realizado en la ciudad de Wuhan, describió los hallazgos clínicos, de imagen y laboratoriales de pacientes con neumonía por COVID-19 con diagnóstico de TEP. Estudiaron a los pacientes de forma retrospectiva a los cuales se les realizó una Angiotomografía pulmonar. 25 pacientes fueron estudiados en el periodo de Enero a Febrero del 2020. Se encontró que los pacientes con TEP (que fueron 10, el 40%) tenían valor de Dimero D significativamente más alto que los pacientes sin TEP. ($p = 0.003$). No encontraron otras diferencias laboratoriales significativas en valores laboratoriales entre los grupos. En los 10 pacientes con TEP, 6 de ellos tuvieron compromiso bilateral, y 4 unilateral. Las localizaciones más frecuentes fueron el lóbulo inferior derecho (70%), y lóbulo superior izquierdo (60%), ambos lóbulos superiores (40%) y el lóbulo medio derecho (20%). Concluyen que cuando el dimero D está anormalmente elevado en los pacientes con neumonía por COVID-19, se debe realizar una Angiotomografía pulmonar para detectar y valorar la severidad de un probable TEP. (11)

Otro trabajo de Contou, et al, realizado en un centro en Francia, estudio a pacientes con SDRA (Síndrome de distrés respiratorio del adulto) por COVID-19 y su relación con el desarrollo de TEP. Realizado desde el 13 de marzo al 24 de abril del 2020, se estudió a 92 pacientes, de los cuales 26 de ellos fueron sometidos a Angiotomografía pulmonar para

diagnóstico de TEP probable, 16 fueron positivos para TEP (17% de todos los pacientes), encontraron que los pacientes que desarrollaron TEP tuvieron más días desde la admisión a la UCI y la realización de Angiotomografía ($p = 0.008$) y más días desde el desarrollo de síntomas de la enfermedad y la angiotomografía ($p = 0.008$). No encontraron diferencias significativas entre los grupos en los valores de dimero D, fibrinógeno y plaquetas. En la comparación de grupos no se encontró otras características estadísticamente significativas. (12)

Otro estudio de Leonard-Lorant, et al, estudio a 106 pacientes con infección por COVID-19 que fueron sometidos a una Angiotomografía pulmonar por sospecha de TEP. De ellos 32 fueron positivos para TEP por imágenes. Estos pacientes tuvieron significativamente mayor valor de dimero D ($p < 0.001$), estuvieron más frecuentemente hospitalizados en UCI ($p < 0.001$) y fueron tratados con heparina de bajo peso molecular previo a la angiotomografía con mayor frecuencia ($p < 0.001$). Se encontró que los pacientes con TEP fueron más frecuentemente varones que en mujeres ($p = 0.04$), además el intervalo entre el desarrollo de síntomas y la realización de angiotomografía pulmonar fue significativamente mayor ($p = 0.001$). (13)

En el estudio de Soumagne, et al, que involucro a 375 pacientes con neumonia por COVID-19 de 12 centros en Francia y 9 centros en Bélgica, se diagnosticó TEP en 15% de los pacientes (55). Al comparar el grupo con TEP y sin TEP, se encontró que la presencia de trombosis venosa profunda fue significativamente mayor en el grupo con TEP ($p = 0.003$), los días en ventilación mecánica también fueron más ($p = 0.048$), la duración de terapia con bloqueadores

neuromusculares fue mayor ($p < 0.001$), y el tiempo desde el inicio de síntomas y la administración de fármacos antivirales fue mayor ($p = 0.02$), el resto de variables comparadas entre los grupos no tuvieron diferencias estadísticamente significativas. (14)

2.1.3 Fundamentos

2.1.3.1 Marco Teórico

La frecuencia de tromboembolismo venoso en pacientes hospitalizados con COVID-19 es significativamente mayor que en el control histórico de pacientes con otras patologías, por lo tanto, otros mecanismos trombóticos aparte de los factores de riesgo clásicos para TEP como son la inmovilidad y la enfermedad severa, son importantes a estudiar. (3)

La predilección por la trombosis en COVID-19 se da a partir de 2 procesos fisiopatológicos distintos pero interrelacionados entre sí como el estado de hipercoagulación responsable de la trombosis de grandes vasos y el tromboembolismo, y el daño vascular e injuria endotelial directa responsable por la trombosis microvascular. (3)

Los pacientes con COVID-19 muestran un perfil de hemostasia alterado, con dímero D elevado como la anomalía más frecuentemente encontrada. Como encontrado en una serie grande de Nueva York donde el

76% de pacientes con COVID-19 tuvieron dímero D elevado en la presentación inicial de su enfermedad. (3)

El dímero D es un producto de degradación de la fibrinólisis, aunque se debe tener en cuenta que hay muchos procesos inflamatorios que pueden alterar su valor, en COVID-19 su elevación refleja la presencia de trombosis intravascular. El dímero D ha demostrado correlacionarse directamente con la frecuencia de trombosis en COVID-19. Además, él se observó que una elevación de >50% durante la hospitalización fue el factor predictor independiente mas fuerte para tromboembolismo venoso sintomático en pacientes con COVID-19, los niveles elevados de Dímero D fueron asociados de forma independiente como factor de severidad de la enfermedad y mortalidad por COVID-19. (3)

El fenotipo bioquímico y de parámetros de coagulación en COVID-19 difiere de la coagulación intravascular diseminada (CID) y la coagulopatía inducida por sepsis, la CID y la coagulopatía inducida por sepsis se caracterizan por bajo conteo de plaquetas, bajos niveles de factores de coagulación en plasma y prolongación del tiempo de protrombina. En la coagulopatía por COVID-19 generalmente no se ve consumo de plaquetas ni de factores de coagulación, lo que sugiere mecanismos fisiopatológicos diferentes. Huang et al, reporto que en los pacientes hospitalizado con COVID-19 solo el 8% de los pacientes en UCI y el 4% de los pacientes que no estaban en UCI mostraron conteos de plaquetas menores de 100 mil en la admisión. (3) (15)

Helms et al, reporto que >95% de pacientes con COVID-19 en la UCI mostraron niveles elevados de Dímero D y fibrinógeno, y ninguno de ellos demostró un puntaje positivo

para el score de CID de la Sociedad de Trombosis y Hemostasia. (16)

Otras anormalidades de la coagulación observados en COVID-19 es un gran aumento de la producción de trombina y elevación del factor V y el factor de Von Willebrand. (16) (17) (18)

El factor VIII, uno de los más potentes activadores de un estado de hipercoagulabilidad ha demostrado estar significativamente elevado en pacientes con COVID-19, estudios de tromboelastografía demostraron rápida formación del trombo con fibrinólisis alterada en pacientes con COVID-19 severo. (19)

Adicionalmente a ello, las plaquetas de los pacientes con COVID-19 son activadas de forma más eficiente que las plaquetas de pacientes sanos y pacientes con ARDS por otra patología diferente al COVID-19. (20)

Marcadores elevados de inflamación sistémica, particularmente la PCR (Proteína C Reactiva) y la Interleucina 6 (IL-6) son comúnmente observados en pacientes con COVID-19, hay una respuesta tanto inmune como del sistema de coagulación para proveer de una defensa efectiva del huésped. (21) (3)

Las células inmunes y las citoquinas pro inflamatorias incitan al desarrollo del inmunotrombo que consisten de fibrina, monocitos, neutrófilos y plaquetas, creando una barrera estéril contra la invasión patógena, estos trombos fisiológicos inicialmente tienen un propósito protector. (22) (23). Sin embargo, la desregulación de la trombosis y la

inflamación puede desencadenar un círculo vicioso que puede llevar a trombosis excesiva que lleve a disfunción de órganos. (3)

Estudios de autopsia durante la pandemia en pacientes con COVID-19 demostraron un daño endotelial difuso en muchos órganos, incluyendo el pulmón, corazón, hígado y riñones, con evidencia de infección viral directa de las células endotelial por el coronavirus SARS-COV 2. (24)

Se encontró arteritis mediada por células inmunes en casi la mitad de los pacientes que fallecieron por COVID-19 en una serie de autopsias. (24)

La injuria endotelial, en el contexto de un medio de hipercoagulabilidad, es responsable por las altas tasas de microtrombosis que se ven en la vasculatura pulmonar de los pacientes con COVID-19, la microtrombosis pulmonares ha sido descrita previamente en otras etiologías de SDRA (Síndrome de Distrés Respiratorio del Adulto), pero es evidentemente mayor en COVID-19. (26)

Como describió Ackerman, et al, en una serie de autopsias de pacientes con COVID-19 encontró nueve veces más microtrombosis capilar alveolar, al compararlo con pacientes con SDRA por influenza H1N1. (26)

La alta incidencia de microtrombosis no solamente está limitada a los pulmones, también se ha reportado en el corazón y piel. (3)

Estudios de imágenes demuestran que las lesiones trombóticas en COVID-19 son más pequeñas y localizadas más periféricamente comparadas con pacientes con TEP no

relacionado al COVID-19, sugiriendo que algunos defectos del llenado en la Angiotomografía pulmonar, particularmente TEP subsegmentario aislado podría reflejar trombosis pulmonar in situ, en vez del típico mecanismo embólico originado de una trombosis venosa profunda de miembros inferiores. (27)

Mirsadraee, et al, reporto que de todos los pacientes con COVID-19 que tuvieron TEP diagnosticado por Angiotomografía pulmonar, 77% no tuvieron evidencia radiológica de trombosis venosa profunda de miembros inferiores. (28)

Muchos pacientes con COVID-19 no intubados, mostraron una hipoxemia dramática, con falta de signos proporcional de un franco distrés respiratorio, condición llamada hipoxemia feliz, algunas hipótesis son que la presencia de trombosis pulmonar, tanto macro como microtrombosis, puede explicar por qué la desconexión entre del intercambio de gases y la compliance pulmonar en COVID-19 severo. (3) Los émbolos pulmonares incrementan la resistencia vascular pulmonar y presión en la arteria pulmonar, con una mayor prevalencia de trombosis asociado a incremento de resistencia vascular pulmonar y de la presión en la arteria pulmonar, con una elevación suficiente de la post carga ventricular derecha, los émbolos pulmonares pueden inducir dilatación y disfunción ventricular derecha. (29) Sin embargo los pacientes con COVID-19 que requirieron ventilación mecánica invasiva muestran disminución de la resistencia vascular pulmonar. Este hallazgo es sorprendente debido a alta prevalencia de TEP en pacientes con COVID-19 en la UCI, así como la alta prevalencia de elevación de la resistencia vascular pulmonar en pacientes con SDRA por otra entidad

diferente al COVID-19. (3) Es posible por ello que los efectos hemodinámicos de la trombosis pulmonar sean mitigados por un proceso de vasodilatación primaria pulmonar en algunos pacientes con COVID-19, la dilatación pulmonar ha sido demostrada por imágenes en la neumonía por COVID-19. (30) Mientras la macrotrombosis y microtrombosis pulmonar incrementan la resistencia vascular pulmonar (RVP), la vasodilatación pulmonar la disminuye, cuando ambos procesos ocurren de forma simultánea se cancelan el uno al otro, en SDRA por COVID-19 el proceso vasoconstrictor puede predominar, llevando a una severa falla ventricular derecha y shock cardiogénico. (31) Aunque el proceso vasoconstrictor y vasodilatador se pueden contrarrestar el uno al otro, su coexistencia puede amplificar la hipoxemia en COVID-19, las regiones pulmonares vasodilatadas experimentan incremento del flujo sanguíneo creando un ratio ventilación/perfusión (V/Q) bajo. La microtrombosis y la vasoconstricción en otras del pulmón reorganizan el flujo sanguíneo a las regiones vasodilatadas, lo que disminuye aún más la relación V/Q. (3)

En ausencia de un screening sistemático, el diagnóstico de TEP comienza con la sospecha clínica, disnea no explicada e hipoxemia, particularmente en el contexto hallazgos normales en la radiografía tórax, incrementa la sospecha de TEP. (3)

La sospecha clínica de TEP en paciente con neumonía por COVID-19 a veces disminuye debido a que los signos y síntomas de la neumonía por COVID-19 imitan los del TEP, la disnea e hipoxemia se puede atribuir solamente a la neumonía por COVID-19 y los test diagnósticos para TEP pueden diferirse. El score de Wells, usado para aumentar la

sospecha clínica de TEP, no ha sido validada en pacientes con COVID-19 y puede infraestimar la probabilidad de TEP en COVID-19. (32)

El dímero D, en asociación con la probabilidad clínica, es de gran uso para desestimar el diagnóstico de TEP en pacientes con probabilidad baja o intermedia, aunque no está claro su uso en COVID-19. (3)

Aunque los valores de dímero D en COVID-19 se correlacionan con los grados de trombosis, no está claro si un valor en particular da el diagnóstico de TEP o lo descarta. En el estudio de Mirsadree, et al, en el cual se realizó screening con Angiotomografía pulmonar en pacientes con COVID-19 que eran admitidos a la UCI, los valores de dímero D no discriminaron entre los pacientes con o sin TEP. (28)

La angiotomografía pulmonar con contraste viene a ser el método diagnóstico de primera elección en pacientes con TEP, aunque su uso podría estar limitado en pacientes con COVID-19 críticamente enfermos que no están lo suficientemente estables para transferirlos y en pacientes con falla renal, que es una complicación común en COVID-19 severo. (3) La gammagrafía pulmonar de ventilación/perfusión (V/Q) se puede usar en pacientes que la Angiotomografía este contraindicada o haya sido inconcluso. Este examen cuando se realiza en pacientes con hallazgos anormales en la radiografía tórax, resultan más probablemente en falsos positivos ya que las imágenes raramente son normales o muestra una baja probabilidad de TEP en dichos pacientes. (3)

La ultrasonografía de compresión de miembros inferiores se puede realizar para diagnosticar trombosis venosa profunda (TVP) cuando las imágenes pulmonares están contraindicadas o son indeterminadas, sin embargo, la ausencia de TVP no implica que se descarte el diagnóstico de TEP, especialmente porque en COVID-19 la trombosis pulmonar in situ es un mecanismo potencial en la fisiopatología. Un diagnóstico de TVP puede eliminar la necesidad de evaluar TEP ya que la indicación de anticoagulación terapéutica ya estaría establecida en los pacientes. (3)

El ecocardiograma puede aumentar la sospecha del diagnóstico de TEP con la presencia de trombos en el corazón derecho, la ecocardiografía, aunque tiene un limitado valor diagnóstico, es el examen más útil para la estratificación de riesgo de un TEP confirmado. (33)

Siendo el TEP una de las causas prevenibles más comunes de muerte intrahospitalaria, la trombopprofilaxis viene a ser un componente crucial en el cuidado del paciente hospitalizado, así también en el paciente con COVID-19. (34) (3)

El estudio de Rentsch, et al, demostró que la administración de anticoagulación profiláctica dentro de las 24 horas de la admisión en los pacientes con COVID-19 fue asociado con disminución de la mortalidad al compararlo con no dar anticoagulación profiláctica. Múltiples guías recomiendan la anticoagulación profiláctica en los pacientes hospitalizados con COVID-19 que no tengan contraindicación para la misma. (35) (36) Sin embargo la dosis estándar de anticoagulación profiláctica es insuficiente para la prevención de TEP en pacientes con COVID-19,

muchos pacientes con TEP son diagnosticados en las primeras 24h luego de la admisión hospitalaria y los reportes de incidencia de TEP son notablemente altos a pesar del uso anticoagulación profiláctica (3)

Como resultado de ello, muchas instituciones implementaron protocolos utilizando mayores dosis, incluyendo dosis intermedia y terapéutica. (3)

Tacquard, et al, reporto en un estudio de 538 pacientes con COVID-19 en ocho UCIS en Francia, que la anticoagulación profiláctica a altas dosis (intermedia o terapéutica) fue asociada con una significativa reducción de eventos trombótico (hazard ratio 0.81), sin un incremento de riesgo de sangrado. (37)

En más de 4000 pacientes en un hospital de Nueva York con un protocolo de anticoagulación agresiva, se notó una tendencia a disminución de la mortalidad con anticoagulación terapéutica al compararlo con anticoagulación profiláctica. (3)

2.1.4 Formulación del Problema

¿Cuáles son los principales factores de riesgo asociados al desarrollo de tromboembolismo pulmonar en pacientes con neumonía COVID 19 severa en servicios de Medicina Intensiva del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati?

2.2 Hipótesis

El dímero D elevado, el mayor tiempo desde el inicio de síntomas hasta la hospitalización, la edad avanzada y el IMC ≥ 30 , son factores de riesgo asociados al desarrollo de tromboembolismo pulmonar en pacientes con neumonía COVID 19 severa en servicios de Medicina Intensiva del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati.

2.3 Objetivos de la Investigación

2.3.1 Objetivo General

- Identificar los factores de riesgo asociados al desarrollo de tromboembolismo pulmonar en la población de pacientes con COVID-19 severo en servicios de Medicina Intensiva del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati.

2.3.2 Objetivos Específicos

- Determinar la prevalencia de TEP en pacientes con COVID-19 severo en servicios de Medicina Intensiva del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati.
- Determinar los diferentes esquemas de tratamiento anticoagulante recibido en pacientes con TEP asociado

a COVID-19 severo en servicios de Medicina Intensiva del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati.

- Determinar la distribución de los trombos a nivel de la vasculatura pulmonar en pacientes con TEP asociado a COVID-19 severo en servicios de Medicina Intensiva del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati

2.4 Evaluación del Problema

En el Perú, para marzo del 2022, hemos tenido más de 3.5 millones de casos de COVID-19, y más de 210,000 fallecimientos, estadísticas que corresponderían a la mayor mortalidad por millón de habitantes en el mundo. Múltiples factores interrelacionados se pueden encontrar detrás de estas cifras, incluyendo la fragilidad del sistema de salud, problemas socio-económicos, y factores biológicos, tales como el estado de hipercoagulabilidad asociado a la neumonía por COVID-19, que predispone a los pacientes al desarrollo de eventos trombóticos, sobre todo a nivel pulmonar. (38)

El costo humano de la pandemia por COVID-19 es significativo, sin embargo, el verdadero impacto aun sería incierto. Durante el año 2020 se perdieron 926 343,5 años de vida en el Perú; sin embargo, entre el 01 de enero y el 31 de julio del 2021 ya se habían perdido 1 116 553,1 años. Desde el inicio de la pandemia hasta el 31 de julio del 2021, el costo social

por fallecimientos a consecuencia de COVID-19 ha ascendido a USD 18 807 942 464,6. (40)

2.5 Justificación e Importancia del Problema

2.5.1 Justificación Legal

Actualmente el COVID 19, constituye una pandemia mundial, que ha causado millones de muertes en nuestro país y en el mundo.

La pandemia ha afectado en mayor medida a los pobres, empujando a la pobreza a millones de personas más, 88 millones de personas más han sido empujados a la pobreza extrema. El COVID-19 ha desatado una crisis mundial sin precedentes, una crisis sanitaria mundial que, además de generar un enorme costo humano, está llevando a la recesión mundial más profunda desde la Segunda Guerra Mundial. (39)

En el Perú, según el Instituto Peruano de Economía, la pandemia ha golpeado fuertemente la economía del país. Se perdieron en el segundo trimestre del 2021, 6 millones de empleos y la población con empleo se redujo en 39.6%, el Producto Bruto Interno se redujo 30.2% en el mismo periodo.

Como ya mencionado desde el inicio de la pandemia hasta el 31 de julio del 2021, el costo social por

fallecimientos a consecuencia de COVID-19 ha ascendido a USD 18 807 942 464,6. (40)

2.5.2 Justificación Teórico – Científico

Al momento no se cuenta con estudios realizados en la población peruana, que estudien los factores de riesgo asociados a TEP en COVID-19 severo, este estudio permitirá describir aquellos factores y brindar herramientas predictivas para que el clínico que evalúe pacientes con COVID-19 pueda brindar una adecuada terapia anticoagulante, que disminuirá la mortalidad en neumonía por COVID-19. Estudios en otras realidades recomiendan que los pacientes en los cuales se identifique factores de riesgo asociados a desarrollo de TEP, se realicen una Angiotomografía pulmonar con contraste para el diagnóstico preciso, examen de alto costo, no disponible en todos los centros de atención en nuestro país.

2.5.3 Justificación Práctica

Con los resultados obtenidos de la presente investigación, se dará base a otros estudios de predicción acerca que puedan valorar la dosificación de terapia anticoagulante adecuada en los pacientes con neumonía severa por COVID-19 basado en la

presencia de factores de riesgo estudiados en otras realidades.

III CAPITULO:

METODOLOGÍA

3.1 Tipo de Estudio

Observacional, longitudinal, retrospectivo, casos y controles, a realizarse en realizando la revisión de historias clínicas de pacientes que estuvieron hospitalizados por neumonía por COVID-19 severa en los servicios de Medicina Intensiva 2C, 4C, UCI Emergencia Antigua y UCI Celim, del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati, en el período de Enero a Marzo del año 2021.

3.2 Diseño de Investigación

Es observacional porque se basa en la observación de características clínicas, imagenológicas y laboratoriales en pacientes hospitalizados por neumonía por COVID-19 severa en los servicios de Medicina Intensiva 2C, 4C, UCI Emergencia Antigua y UCI Celim, del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati, limitándonos a medir o describir los fenómenos estudiados.

Es de tipo longitudinal debido a que el estudio y la comparación de las variables se llevan a cabo a través del tiempo para observar su evolución.

Es retrospectivo debido a que la información se recolectará de acuerdo a los fines específicos de investigación en base a información obtenida de las historias clínicas de los pacientes que estuvieron hospitalizados por neumonía por COVID-19 severa en los servicios mencionados de Medicina Intensiva, del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati, durante el periodo de Enero a Marzo del año 2021.

Es de casos y controles debido a que se tomaran dos grupos de pacientes para comparación de la presencia o ausencia de las variables de estudio, aquellos pacientes con neumonía severa por COVID-19 con diagnóstico de TEP por Angiotomografía pulmonar y aquellos con Angiotomografía negativa para TEP.

3.3 Universo de pacientes que acuden a la Institución

Pacientes mayores de 18 años con diagnóstico de neumonía severa por COVID-19 que estuvieron hospitalizados en los servicios de Medicina Intensiva 2C, 4C, UCI Emergencia Antigua y UCI Celim del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati, en el periodo de Enero a Marzo del año 2021.

3.4 Población a estudiar

Pacientes mayores de 18 años con diagnóstico de neumonía severa por COVID-19 que estuvieron hospitalizados en los servicios de Medicina Intensiva 2C, 4C, UCI Emergencia Antigua y UCI Celim del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati, que tuvieron sospecha de tromboembolismo pulmonar, definido por el clínico que estuvo a cargo de la atención del paciente, en el periodo de Enero a Marzo del año 2021.

3.5 Muestra de Estudio o tamaño muestral

Durante el período de estudio planteado, de Enero a Marzo del 2021, correspondiente a lo que se conoció como la segunda ola del COVID-19 en nuestro país, el servicio de Medicina Intensiva del Hospital Rebagliati, contaba con 4 servicios dedicados exclusivamente a la atención de pacientes COVID-19 con enfermedad severa. La UCI del 2C que cuenta con 24 camas, la UCI del 4C que conto con 27 camas, la UCI 3 del CELIM que cuenta con 14 camas y la UCI IV de la antigua emergencia que cuenta con 12 camas, un total de 77 camas UCI COVID durante el período de estudio.

Según información de los médicos del servicio de los servicios de medicina intensiva, el promedio mensual por servicio de realización de Angiotomografías pulmonares mensualmente por servicio de UCI fue de 3-5 por mes, lo

que hace necesario abarcar los 4 servicios para obtener una muestra más significativa para el presente estudio, es por ello que el muestreo será de tipo no probabilístico censal, sobre la base de criterios de inclusión y exclusión. incluyéndose a la totalidad de los pacientes que cumplan estos criterios, información que será obtenida luego de presentar el proyecto al comité de ética del hospital Rebagliati, para que pueda ser brindada por el servicio de medicina intensiva.

3.6 Criterios de Inclusión y Exclusión

3.6.1 Criterios de inclusión

- Pacientes mayores de 18 años que estuvieron hospitalizados con diagnóstico neumonía severa por COVID-19 en los servicios de Medicina Intensiva 2C, 4C, UCI Emergencia Antigua y UCI Celim del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati en el periodo de Enero a Marzo del año 2021.
- Pacientes con toma de valor de dímero D, hemograma, proteína C reactiva y fibrinógeno en la presentación inicial de su enfermedad.
- Pacientes con toma de Angiotomografía pulmonar al momento de la sospecha de tromboembolismo pulmonar asociado definido por el clínico a cargo de la atención del paciente.

3.6.2 Criterios de Exclusión

- Pacientes que cumplan los criterios de inclusión pero que no se les haya tomado una Angiotomografía pulmonar.

3.7 Variable de Estudio

3.7.1 Independientes

- Edad
- Sexo
- IMC
- Tiempo desde el inicio de los síntomas hasta la hospitalización
- Severidad de las lesiones pulmonares en tomografía, >75% de compromiso o menor
- Valor de dímero D
- Valor de proteína C reactiva
- Valor de fibrinógeno
- Valor de leucocitos
- Valor de plaquetas
- Historia de stroke previo
- Historia de fibrilación auricular

3.7.2 Dependiente

Diagnóstico de tromboembolismo pulmonar, por
Angiotomografía pulmonar

3.7.3 Intervinientes

No corresponde en el estudio variables intervinientes

3.8 Operacionalización de Variables

Dimensión	Indicador	Criterio de Medición	Según su Función	Según su Naturaleza	Escala de Medición
Clínica	Edad	Número expresado en años desde el día de nacimiento.	Independiente	Cuantitativa	De Razón
	Sexo	Masculino o Femenino	Independiente	Cualitativa	Nominal
	Índice de masa corporal	Peso/talla ² expresado en números	Independiente	Cuantitativa	De Intervalo
	Tiempo desde el inicio de los síntomas hasta hospitalización	Número expresado en días desde el inicio de los síntomas hasta hospitalización	Independiente	Cuantitativa	De Razón
	Diagnóstico de tromboembolismo pulmonar, por Angiotomografía pulmonar	Ausencia o presencia de TEP definido en Angiotomografía pulmonar	Dependiente	Cualitativa	Nominal
	Severidad de las lesiones pulmonares en tomografía, >75% de compromiso o menor	Severidad de las lesiones pulmonares en tomografía, >75% o menos	Independiente	Cualitativa	Nominal
	Historia de stroke previo	Ausencia o presencia de desorden cerebrovascular isquémico previo	Independiente	Cualitativa	Nominal

	Historia de fibrilación auricular	Ausencia o presencia de diagnóstico de fibrilación auricular	Independiente	Cualitativa	Nominal
Laboratorial	Valor de dímero D	Valor de dímero D expresado en ug/ml	Independiente	Cuantitativa	De Razón
	Valor de proteína C reactiva	Valor de PCR expresado en mg/dl	Independiente	Cuantitativa	De Razón
	Valor de fibrinógeno	Valor de fibrinógeno expresado en mg/dl	Independiente	Cuantitativa	De Razón
	Valor de leucocitos	Valor de leucocitos expresado en K/ul	Independiente	Cuantitativa	De Razón
	Valor de plaquetas	Valor de plaquetas expresado en K/ul	Independiente	Cuantitativa	De Razón

3.9 Técnicas e instrumentos de recolección de datos

Se revisarán las historias clínicas de los pacientes mayores de 18 años que fueron hospitalizados por neumonía severa por COVID-19 en los servicios de Medicina Intensiva 2C, 4C, UCI Emergencia Antigua y UCI Celim del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati, a los cuales se le haya realizado una Angiotomografía pulmonar por sospecha de TEP, en el periodo de Enero a Marzo del año 2021.

Se recolectarán los datos en fichas de recolección prediseñadas, registrando los datos clínicos, imagenológicos y laboratoriales pertinentes, los hallazgos de Angiotomografía pulmonar deberán ser tomados del informe tomográfico descrito por el médico especialista en Imagenología.

3.10 Procesamiento y Análisis de Datos

Los datos serán introducidos inicialmente en el programa estadístico Microsoft Excel y la información obtenida se utilizará para el análisis estadístico a través del programa SPSS versión 27.0 para Windows, presentándose los resultados en forma de tablas y gráficos.

Se realizará un análisis descriptivo de las variables con la finalidad de caracterizar a los pacientes según frecuencias y distribución de las variables a estudiar.

Luego se realizará estadística analítica buscando asociar los factores pronósticos, que corresponderían a las variables independientes, al desarrollo de TEP que es la variable dependiente; se realizará análisis bivariable con determinación de OR, intervalo de confianza al 95 %, con valor $p (< 0.05)$, finalmente se realizará análisis multivariable.

IV CAPÍTULO:

ASPECTOS ADMINISTRATIVOS

4.1 Plan de Acciones

El presente trabajo será ejecutado por el investigador principal, con apoyo del asesor de tesis, el investigador realizará la recolección de datos y análisis de los mismos.

4.2 Asignación de Recursos

4.2.1 Recursos Humanos

El investigador principal y asesor.

4.2.3 Recursos Materiales

Fichas de recolección de datos, historias clínicas del archivo digital del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati.

4.3 Presupuesto o Costo del Proyecto

El presente trabajo será autofinanciado por los autores del mismo.

4.4 Cronograma de Actividades

<u>Actividades</u>	<u>Años-Meses</u>				
	Diciembre 2022 – Enero 2023	Febrero – Marzo 2023	Abril – Mayo 2023	Junio - Julio 2023	Agosto 2023
Elaboración del protocolo					
Presentación al comité de ética					
Recolección de datos					
Verificación y procesamiento de los datos					
Análisis de los resultados					
Elaboración del informe final					
Entrega del informe final					

V CAPÍTULO:

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. OMS, Emergency Situational Updates, 2022. Disponible en: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/situation-reports>
2. Instituto Nacional de Salud y Centro Nacional de Epidemiología. Prevención y control de Enfermedades. MINSA. 2021. Disponible en: https://covid19.minsa.gob.pe/sala_situacional.asp
3. Hooman D. Poor, MD. Pulmonary Thrombosis and Thromboembolism in COVID 19. Pulmonary Vascular CHEST Reviews. American College of Chest Physicians. October 2021.
4. Islam Eljinaly, Abdel-Naser Elzouki. D-Dimer, Fibrinogen, and IL-6 in COVID-19 Patients with Suspected Venous Thromboembolism: A Narrative Review. *Vascular Health and Risk Management* 2020;16, 455-462
5. Pulmonary embolism in COVID-19 patients: prevalence, predictors and clinical outcome for. Letter to the Editors in Chief. *Thrombosis Research* 198 (2021) 34-39
6. Bompard F, Monnier H, Saab I, et al. Pulmonary embolism in patients with COVID-19 pneumonia. *The European respiratory journal* 2020;56(1).
7. Fauvel C, Weizman O, Trimaille A, et al. Pulmonary embolism in COVID-19 patients: a French multicentre cohort study. *European heart journal* 2020;41(32):3058–68.
8. Alonso-Fernández A, Toledo-Pons N, Cosío BG, et al. Prevalence of pulmonary embolism in patients with COVID-19 pneumonia and high D-dimer values: A prospective study. *PloS one* 2020;15(8).
9. Ameri P, Inciardi RM, Di Pasquale M, et al. Pulmonary embolism in patients with COVID-19: characteristics and outcomes in the Cardio-

- COVID Italy multicenter study. *Clinical Research in Cardiology* 2020;3:1–9 Nov.
10. Benito N, Filella D, Mateo J, et al. Pulmonary thrombosis or embolism in a large cohort of hospitalized patients with COVID-19. *Frontiers in Medicine* 2020;25(7):557.
 11. Chen J, Wang X, Zhang S, et al. Characteristics of acute pulmonary embolism in patients with COVID-19 associated pneumonia from the city of Wuhan. *Clinical and applied thrombosis-hemostasis* 2020;26:1076029620936772.
 12. Contou D, Pajot O, Cally R, et al. Pulmonary embolism or thrombosis in ARDS COVID-19 patients: A French monocenter retrospective study. *PloS one* 2020;15(8).
 13. Léonard-Lorant I, Delabranche X. Acute pulmonary embolism in patients with COVID-19 at CT angiography and relationship to d-dimer levels. *Radiology* 2020;296(3):e189–91.
 14. Soumagne T, Lascarrou JB, Hraiech S, et al. Factors associated with pulmonary embolism among coronavirus disease 2019 acute respiratory distress syndrome: a multicenter study among 375 patients. *Critical care explorations* 2020;2(7):e0166.
 15. Huang C, Wang Y, Li X, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel corona virus in Wuhan, China. *Lancet*. 2020;395(10223):497-506.
 16. Helms J, Tacquard C, Severac F, et al. High risk of thrombosis in patients with severe SARS-CoV-2 infection: a multicenter prospective cohort study. *Intensive Care Med*. 2020;46(6):1089-1098.
 17. Ranucci M, Sitzia C, Baryshnikova E, et al. Covid-19-associated coagulopathy: biomarkers of thrombin generation and fibrinolysis leading the outcome. *J Clin Med*. 2020;9(11):3487.
 18. Goshua G, Pine AB, Meizlish ML, et al. Endotheliopathy in COVID-19-associated coagulopathy: evidence from a single-centre, cross-sectional study. *Lancet Haematol*. 2020;7(8):e575-e582.
 19. Panigada M, Bottino N, Tagliabue P, et al. Hypercoagulability of COVID-19 patients in intensive care unit: a report of thromboelastography findings

- and other parameters of hemostasis. *J Thromb Haemost.* 2020;18(7):1738-1742.
20. Zaid Y, Guessous F, Puhm F, et al. Platelet reactivity to thrombin differs between patients with COVID-19 and those with ARDS unrelated to COVID-19. *Blood Adv.* 2021;5(3):635-639.
 21. Chen G, Wu D, Guo W, et al. Clinical and immunological features of severe and moderate coronavirus disease 2019. *J Clin Invest.* 2020;130(5):2620-2629.
 22. Antoniak S, Mackman N. Multiple roles of the coagulation protease cascade during virus infection. *Blood.* 2014;123(17):2605-2613.
 23. Thachil J, Srivastava A. SARS-2 coronavirus-associated hemostatic lung abnormality in COVID-19: is it pulmonary thrombosis or pulmonary embolism? *Semin Thromb Hemost.* 2020;46(7):777-780.
 24. Varga Z, Flammer AJ, Steiger P, et al. Endothelial cell infection and endothelitis in COVID-19. *Lancet.* 2020;395(10234):1417-1418.
 25. Dorward DA, Russell CD, Um IH, et al. Tissue - specific Immunopathology in Fatal COVID-19. *Am J Respir Crit Care Med.* 2021;203(2):192-201.
 26. Ackermann M, Verleden SE, Kuehnel M, et al. Pulmonary vascular endothelialitis, thrombosis, and angiogenesis in Covid-19. *N Engl J Med.* 2020;383(2):120-128.
 27. Van Dam LF, Kroft LJM, van der Wal LI, et al. Clinical and computed tomography characteristics of COVID-19 associated acute pulmonary embolism: a different phenotype of thrombotic disease? *Thromb Res.* 2020;193:86-89.
 28. Mirsadraee S, Gorog DA, Mahon CF, et al. Prevalence of thrombotic complications in ICU-treated patients with coronavirus disease 2019 detected with systematic CT scanning. *Crit Care Med.* 2021;49(5): 804-815.
 29. Matthews JC, McLaughlin V. Acute right ventricular Failure in the setting of acute pulmonary embolism or chronic pulmonary hypertension: a detailed review of the pathophysiology, diagnosis, and management. *Curr Cardiol Rev.* 2008;4(1):49-59.

30. Lang M, Som A, Mendoza DP, et al. Hypoxaemia related to COVID- 19: vascular and perfusión abnormalities on dual – energy CT. *Lancet Infect Dis.* 2020;20(12):1365-1366.
31. Creel-Bulos C, Hockstein M, Amin N, Melhem S, Truong A, Sharifpour M, et al. Acute cor pulmonale in critically ill patients with Covid-19. *N Engl J Med.* 2020;382(21):e70.
32. Kirsch B, Aziz M, Kumar S, et al. Wells score to predict pulmonary embolism in patients with coronavirus disease 2019. *Am J Med.* 2021;134(5):688-690.
33. Konstantinides SV, Meyer G, Becattini C, et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS). *Eur Heart J.* 2020;41(4):543-603.
34. Kahn SR, Lim W, Dunn AS, et al. Prevention of VTE in nonsurgical patients: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest.* 2012;141(2 suppl): e195S-e226S
35. Spyropoulos AC, Levy JH, Ageno W, et al. Scientific and standardization committee communication: clinical guidance on the diagnosis, prevention, and treatment of venous thromboembolism in hospitalized patients with COVID-19. *J Thromb Haemost.* 2020;18(8):1859-1865.
36. Moores LK, Tritschler T, Brosnahan S, et al. Prevention, diagnosis, and treatment of VTE in patients with coronavirus disease 2019: CHEST guideline and expert panel report. *Chest.* 2020;158(3):1143- 1163.
37. Tacquard C, Mansour A, Godon A, et al. Impact of high dose prophylactic anticoagulation in critically ill patients with COVID-19 pneumonia. *Chest.* 2021;159(6):2417-2427. 12.
38. Araujo-Castillo, Roger. (2022). Dos años de pandemia, una batalla que aún no termina. *Acta Médica Peruana*, 39(1), 3-6. Epub 05 de enero de 2022
39. Lakner et al. (2020) (actualizado), PovcalNet, *Perspectivas Económicas Mundiales*

40. Curro-Urbano, Olga María, Pacovilca-Alejo, Olga Vicentina, Pastor-Ramírez, Norma, Cordova-Delgado, Margarita, Zea-Montesinos, Cesar Cipriano, Lacho-Gutierrez, Pavel, Quispe-Illanzo, Melisa Pamela, & Oyola-García, Alfredo Enrique. (2022). Costo social de las muertes prematuras por COVID-19 en el Perú. *Revista del Cuerpo Médico Hospital Nacional Almanzor Aguinaga Asenjo*, 15(1), 27-34. Epub 31 de marzo de 2022.

VI CAPÍTULO VI:

ANEXOS

6.1 Definición de Términos

- Tromboembolismo pulmonar: El tromboembolismo pulmonar (TEP) es la oclusión o taponamiento de una parte del territorio arterial pulmonar (vasos sanguíneos que llevan sangre pobre en oxígeno desde el corazón hasta los pulmones para oxigenarla) a causa de un émbolo o trombo que procede de otra parte del cuerpo. En COVID-19 fue explicado en el marco teórico se ha descrito la trombosis in situ pulmonar.

- Neumonía severa por SARS COV 2: Pacientes con neumonía por COVID-19 que cursen con SDRA (Síndrome de Distrés Agudo) con necesidad de soporte avanzado en unidad de cuidados intensivos.

- El síndrome de Distrés respiratorio agudo (SDRA) es una enfermedad pulmonar inflamatoria aguda y difusa que tiene como consecuencia un aumento de la permeabilidad vascular pulmonar y una disminución del tejido pulmonar aireado. Se caracteriza por presentar hipoxemia, disminución de la compliance, aumento del shunt intrapulmonar y del espacio muerto fisiológico

- Sospecha de TEP en COVID 19: Se debe tener alto índice de sospecha, como fue mencionado en el marco teórico, los scores predictivos conocidos para otro tipo de pacientes no son de gran utilidad de estos pacientes, El diagnóstico es difícil porque los signos y síntomas son inespecíficos y las pruebas diagnósticas no son 100% sensibles ni específicas. Es importante incluir la embolia pulmonar entre los diagnósticos diferenciales cuando se encuentran síntomas inespecíficos como disnea, dolor torácico pleurítico, hemoptisis, mareos o síncope. Ayudarnos a su vez del valor de dímero D, cuya positividad y a mayor valor aumenta el índice de sospecha.

6.2 Consentimiento informado

No corresponde por tratarse de toma de datos para la investigación mediante la revisión de historias clínicas

6.3 Matriz de consistencia

PROBLEMA	OBJETIVOS <i>(Generales y específicos)</i>	HIPÓTESIS	VARIABLES	INDICADORES
<p>¿Cuáles son los principales factores de riesgo asociados al desarrollo de tromboembolismo pulmonar en pacientes con neumonía COVID 19 severa en servicios de Medicina Intensiva del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati?</p>	<p>Objetivo general</p> <ul style="list-style-type: none"> - Identificar los factores de riesgo asociados al desarrollo de tromboembolismo pulmonar en la población de pacientes con COVID-19 severo en servicios de Medicina Intensiva del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati. <p>Objetivos específicos</p> <ul style="list-style-type: none"> - Determinar la prevalencia de TEP en pacientes con COVID-19 severo en servicios de Medicina Intensiva del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati. - Determinar los diferentes esquemas de tratamiento anticoagulante recibido en pacientes con TEP asociado a COVID-19 severo en servicios de Medicina Intensiva del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati. - Determinar la distribución de los trombos a nivel de la vasculatura pulmonar en pacientes con TEP asociado a COVID-19 severo en servicios de Medicina Intensiva del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati 	<p>Hipótesis</p> <p>El dímero D elevado, el mayor tiempo desde el inicio de síntomas hasta la hospitalización, la edad avanzada y el IMC ≥ 30, son factores de riesgo asociados al desarrollo de tromboembolismo pulmonar en pacientes con neumonía COVID 19 severa en servicios de Medicina Intensiva del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Independientes <ul style="list-style-type: none"> - Edad - Sexo - IMC - Tiempo desde el inicio de los síntomas hasta la hospitalización - Severidad de las lesiones pulmonares en tomografía, $>75\%$ de compromiso o menor - Valor de dímero D - Valor de proteína C reactiva - Valor de fibrinógeno - Valor de leucocitos - Valor de plaquetas - Historia de stroke previo - Historia de fibrilación auricular • Dependiente <ul style="list-style-type: none"> - Diagnóstico de tromboembolismo pulmonar, por Angiotomografía pulmonar 	<ul style="list-style-type: none"> -Número expresado en años desde el día de nacimiento. -Masculino o Femenino -Peso/talla² expresado en números -Número expresado en días desde el inicio de los síntomas hasta hospitalización -Severidad de las lesiones pulmonares en tomografía, $>75\%$ o menos -Valor de dímero D expresado en ug/ml -Valor de PCR expresado en mg/dl -Valor de fibrinógeno expresado en mg/dl -Valor de leucocitos expresado en K/ul -Valor de plaquetas expresado en K/ul -Ausencia o presencia de desorden cerebro-vascular isquémico previo -Ausencia o presencia de diagnóstico de fibrilación auricular -Ausencia o presencia de TEP definido en Angiotomografía pulmonar

6.4 Ficha de recolección de datos

FICHA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

N° Ficha: _____ N° HC: _____

Edad al Diagnóstico: ____ años Sexo: Masculino Femenino IMC: ____

Tiempo desde el inicio de los síntomas hasta la hospitalización: ____ días

Severidad de las lesiones pulmonares en tomografía: >75% <75%

Valor de dímero D _____ ug/ml

Valor de proteína C reactiva _____ mg/dl

Valor de fibrinógeno _____ mg/dl

Valor de leucocitos _____ K/ul

Valor de plaquetas _____ K/ul

Historia de stroke previo Sí NoHistoria de fibrilación auricular Sí NoDiagnóstico de TEP por Angiotomografía Sí No