

Universidad Católica de Santa María

Facultad de Medicina Humana

Segunda Especialidad en Medicina Intensiva



“EFICACIA DE LA TERAPIA ANTICOAGULANTE EN LA SOBREVIVENCIA DE PACIENTES PORTADORES DE INSUFICIENCIA RESPIRATORIA SEVERA POR INFECCIÓN POR SARS-COV-2 EN LA UNIDAD DE CUIDADOS INTENSIVOS DEL HOSPITAL COVID-19 HONORIO DELGADO ESPINOZA, AREQUIPA 2020”

**Proyecto de Investigación
presentado por el M.C.
Cáceres Obada, Claudia
Cecilia**

Para optar el Título de Segunda
Especialidad en
Medicina Intensiva

Asesor: Dr. Chambi Manzano, Edgar

**Arequipa - Perú
2020**

ÍNDICE

RESUMEN	i
ABSTRACT	ii
I. PREÁMBULO	1
II. PLANTEAMIENTO TEÓRICO	3
1. PROBLEMA DE INVESTIGACIÓN	3
1.1. Enunciado del Problema	3
1.2. Descripción del Problema	3
1.3. Justificación del problema	6
2. MARCO CONCEPTUAL	8
2.1. Enfermedad por SARS-CoV-2	8
2.1.1. Aspectos generales	8
2.1.2. Síntomas y signos	11
2.1.3. Grupos de riesgo	13
2.1.4. Diagnóstico	19
2.1.5. Tratamiento	21
2.1.6. Tratamiento con anticoagulantes	25
3. ANÁLISIS DE ANTECEDENTES INVESTIGATIVOS	32
4. Objetivos	37
4.1. General	37
4.2. Específicos	37
5. HIPÓTESIS	38
III. PLANTEAMIENTO OPERACIONAL	39
1. Técnicas, instrumentos y materiales de verificación	39
2. Campo de verificación	39
3. Estrategia de Recolección de datos	41
IV. Cronograma de Trabajo	44
V. Referencia bibliográfica	Error! Bookmark not defined.
VI. Anexos	53

RESUMEN

El presente estudio busca determinar la eficacia de la terapia anticoagulante en la sobrevida de pacientes portadores de insuficiencia respiratoria severa por infección por SARS-CoV-2 en la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) del Hospital COVID-19 Honorio Delgado Espinoza, Arequipa 2020.

Se formarán dos grupos de pacientes: aquellos que durante la pandemia por SARS-CoV-2 no hayan recibido tratamiento anticoagulante como parte del manejo en la UCI, y aquellos que acepten recibir el anticoagulante como parte de la terapia. En ambos grupos se hará seguimiento hasta el alta para valorar la sobrevida y el tiempo de hospitalización, así como la necesidad de terapia de soporte con oxígeno.

Se realizará análisis de datos mediante pruebas de comparación entre grupos independientes, con cálculo de chi cuadrado para variables categóricas y t de Student para variables numéricas de distribución normal, caso contrario se empleará la prueba de Mann-Whitney.

Los resultados de la presente investigación contribuirán a establecer la eficacia de la terapia anticoagulantes como forma de tratamiento en casos con COVID-19 severos que requieren de hospitalización en UCI.

PALABRAS CLAVE: COVID-19, terapia anticoagulante, unidad de cuidados intensivos, mortalidad.

ABSTRACT

The present study seeks to determine the efficacy of anticoagulant therapy in the survival of patients with respiratory failure due to SARS-CoV-2 infection in the Intensive Care Unit (ICU) of the COVID-19 Honorio Delgado Espinoza Hospital, Arequipa 2020.

Two groups of patients will be formed: those who during the SARS-CoV-2 pandemic have not received anticoagulant treatment as part of ICU management, and those who agree to receive the anticoagulant as part of therapy. In both groups, follow-up until discharge to assess survival and hospitalization time, as well as the need for supportive oxygen therapy.

Data analysis will be carried out by means of comparison tests between independent groups, with chi-square calculation for categorical variables and Student's t-test for numerical variables with normal distribution, otherwise the Mann-Whitney test will be used.

The results of the present investigation will contribute to establish the efficacy of anticoagulant therapy as a form of treatment in cases with severe COVID-19 that require hospitalization in the ICU.

KEY WORDS: COVID-19, anticoagulant therapy, intensive care unit, mortality.

I. PREÁMBULO

Un coronavirus que no había sido identificado antes, denominado en forma provisional 2019-nCoV (un acrónimo de 2019 novel coronavirus) y después renombrado coronavirus 2 del síndrome respiratorio agudo grave (SARS-CoV-2, severe acute respiratory syndrome coronavirus 2), surgió en el centro de China en diciembre de 2019. La enfermedad causada por este virus se ha llamado COVID-19 (siglas de coronavirus disease 2019). El virus infeccioso afectó de manera inicial a individuos en la ciudad de Wuhan, sobre todo a personas que trabajaban o frecuentaban ciertos mercados de animales. Al principio, se pensaba que el virus se propagaba desde los animales (quizá murciélagos o pangolines) a las personas; sin embargo, pronto comenzaron a identificarse personas afectadas que no habían estado expuestas a mercados de animales, lo que indicaba que ocurría transmisión de persona a persona. Además, algunos estudios indican que el virus permanece estable durante varias horas o días en aerosoles y en superficies; por tanto, las personas pueden adquirir el virus a través del aire o después de tocar objetos contaminados. Debido a las numerosas incógnitas sobre este nuevo coronavirus y la rapidez con que sucede su propagación, los profesionales de la salud y los epidemiólogos de la Organización Mundial de la Salud, el 30 de enero de 2020 declaró que COVID-19 era una urgencia sanitaria mundial y el 11 de marzo de 2020 anunció oficialmente que COVID-19 es una pandemia (1).

La pandemia llegó al Perú el 05 de marzo del 2020 y a partir del 15 de marzo se declaró el estado de emergencia nacional ante el incremento de los

casos en un intento de frenar la propagación en el país. Se instalaron medidas de aislamiento social obligatorio, cierre de fronteras, suspensión de actividades no esenciales inicialmente por 15 días (2), y en el momento se ha extendido por 91 días, con un total de casi 229.736 casos y 6.688 fallecidos, con una letalidad del 2.91% (3).

Los signos y síntomas de la enfermedad COVID-19 pueden aparecer entre dos y 14 días después de la exposición al virus; los signos y los síntomas comunes pueden incluir fiebre, tos, dificultad para respirar, dolores musculares, dolor de garganta, pérdida del sentido del gusto o del olfato, cefalea, entre otros. Se han reportado otros síntomas menos comunes, como náuseas, vómitos, y diarrea. Los niños presentan síntomas similares a los de los adultos, y generalmente tienen una enfermedad leve. La gravedad de los síntomas de COVID-19 puede ser de muy leve a extrema. Algunas personas tienen solo unos pocos síntomas, y otras no tienen ninguno. Los adultos mayores o las personas que tienen ciertas afecciones crónicas, como enfermedades cardíacas o pulmonares, diabetes, obesidad extrema, enfermedad crónica renal o hepática, o que tienen un sistema inmunitario comprometido, pueden correr un riesgo más alto de enfermarse de gravedad. Esto es similar a lo que se ve con otras enfermedades respiratorias, como la influenza (4).

En el tratamiento de los casos graves, que requieren hospitalización con terapia de apoyo con oxígeno, requieren de tratamiento en Unidades de Cuidados Intensivos, y se han postulado una serie de tratamientos que van desde antivirales, antagonistas de la IL-6, hasta antibióticos como la

azitromicina, antiparasitarios como la hidroxiclороquina o la ivermectina, y anticoagulantes, y se están desarrollando diversos estudios que están demostrando la utilidad o no de estos tratamientos (5) (6), por lo tanto los protocolos de tratamiento se encuentran en constante modificación.

Por tal motivo, el presente estudio pretende determinar la eficacia de la terapia anticoagulante en la sobrevida de pacientes portadores de insuficiencia respiratoria por infección por SARS-CoV-2 en una Unidad de Cuidados Intensivos (UCI), para establecer la terapia como parte de un protocolo de manejo basado en la evidencia.

II. PLANTEAMIENTO TEÓRICO

1. PROBLEMA DE INVESTIGACIÓN

1.1. Enunciado del Problema

¿Cuál es la eficacia de la terapia anticoagulante en la sobrevida de pacientes portadores de insuficiencia respiratoria por infección por SARS-CoV-2 en la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) del Hospital COVID-19 Honorio Delgado Espinoza, Arequipa 2020?

1.2. Descripción del Problema

▣ Área del conocimiento

- ▣ Área general: Ciencias de la Salud
- ▣ Área específica: Medicina Humana
- ▣ Especialidad: Medicina intensiva
- ▣ Línea: COVID-19, terapia anticoagulante

III Operacionalización de Variables

Variable	Indicador	Subindicador
Variable independiente		
Grupo de estudio	Uso de terapia anticoagulante	Con anticoagulante / Sin anticoagulante
Variables dependientes:		
Mortalidad	Condición de alta	Fallecido / No fallecido
Estancia hospitalaria	Fecha de ingreso y alta	Días
Necesidad de apoyo ventilatorio	Forma de administración de oxigenoterapia	Ventilación mecánica, máscara con reservorio, oxígeno normobárico
Variables intervinientes		
Edad	Fecha de nacimiento	Años
Sexo	Caracteres sexuales secundarios	Masculino / Femenino
Comorbilidades	Otras patologías	Diabetes, hipertensión, insuficiencia renal, obesidad, otras
Tipo de tratamiento anticoagulante	Indicación médica	Profiláctica / Terapéutica
Complicaciones del tratamiento	Reacciones adversas	ECV hemorrágica, hemorragia digestiva, otras hemorragias; tromboembolia

III Interrogantes básicas

1. ¿Cuál es la mortalidad de pacientes portadores de insuficiencia

respiratoria por infección por SARS-CoV-2 hospitalizados en la UCI del Hospital Regional Honorio Delgado Espinoza (HRHDE) que reciben y no reciben terapia anticoagulante como forma de tratamiento?

2. ¿Cuál es la estancia hospitalaria de pacientes portadores de insuficiencia respiratoria por infección por SARS-CoV-2 hospitalizados en la UCI del HRHDE que reciben y no reciben terapia anticoagulante como forma de tratamiento?

3. ¿Cuál es la modalidad de oxigenoterapia necesaria en pacientes portadores de insuficiencia respiratoria por infección por SARS-CoV-2 hospitalizados en la UCI del HRHDE que reciben y no reciben terapia anticoagulante como forma de tratamiento?

4. ¿Cuáles son las complicaciones intrahospitalarias de los pacientes portadores de insuficiencia respiratoria por infección por SARS-CoV-2 hospitalizados en la UCI del HRHDE que reciben y no reciben terapia anticoagulante como forma de tratamiento?

□ **Tipo de investigación:** Se trata de un estudio clínico.

□ **Nivel de investigación:** es un estudio comparativo, prospectivo y longitudinal.

1.3. Justificación del problema

El presente estudio busca establecer la eficacia de la terapia anticoagulante en la sobrevida de pacientes portadores de insuficiencia respiratoria por infección por SARS-CoV-2 en una Unidad de Cuidados Intensivos (UCI); al ser éste un virus emergente con afectación mundial con características de pandemia, no se han realizado hasta la fecha estudios en nuestro medio acerca de la terapia anticoagulante en casos severos de COVID-19, por lo que el estudio es **original**.

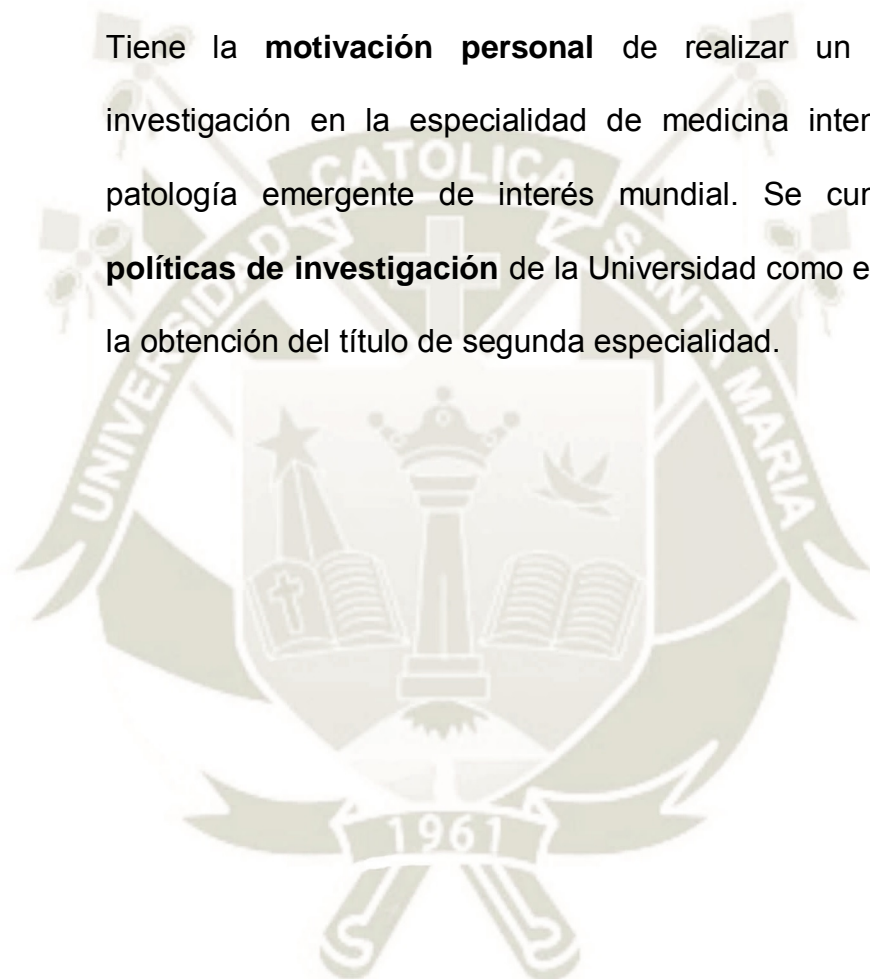
Tiene **relevancia científica**, porque se identificará la utilidad de la terapia anticoagulante como parte de la terapia que contrarresta el posible daño endotelial o el estado procoagulante del mecanismo de acción en los pulmones de pacientes infectados por SARS-CoV-2. Tiene **relevancia práctica** porque permitirá establecer la real utilidad de la terapia anticoagulante para mejorar la perfusión pulmonar y la oxigenación de los pacientes con casos severos de infección.

Tiene **relevancia social** porque beneficiará a un grupo creciente de la población en riesgo afectados por una pandemia en la que se espera un incremento paulatino de casos, para poder así mejorar la sobrevida.

El estudio es **contemporáneo** ya que se produce en el contexto de una pandemia de aparición nueva a nivel mundial, con interés

permanente y actual para la investigación. El estudio es **factible** por su diseño prospectivo y la cantidad elevada de casos que requieren de hospitalización en servicios de UCI, además que la terapia anticoagulante es de uso frecuente en el entorno clínico intensivo.

Tiene la **motivación personal** de realizar un proyecto de investigación en la especialidad de medicina intensiva en una patología emergente de interés mundial. Se cumple así las **políticas de investigación** de la Universidad como exigencia para la obtención del título de segunda especialidad.



2. MARCO CONCEPTUAL

2.1. Enfermedad por SARS-CoV-2

2.1.1. Aspectos generales

La enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19) se define como la enfermedad causada por un nuevo coronavirus ahora llamado síndrome respiratorio agudo severo coronavirus 2 (SARS-CoV-2; anteriormente llamado 2019-nCoV), que se identificó por primera vez en medio de un brote de casos de enfermedades respiratorias en la ciudad de Wuhan, provincia de Hubei, China. Inicialmente se informó a la OMS el 31 de diciembre de 2019. El 30 de enero de 2020, la OMS declaró que el brote de COVID-19 era una emergencia sanitaria mundial. El 11 de marzo de 2020, la OMS declaró a COVID-19 una pandemia mundial (1).

Las enfermedades causadas por el SARS-CoV-2 fueron denominadas COVID-19 por la OMS, el acrónimo derivado de "enfermedad por coronavirus 2019". El nombre fue elegido para evitar estigmatizar los orígenes del virus en términos de poblaciones, geografía o asociaciones de animales. El 11 de febrero de 2020, el Grupo de Estudio Coronavirus del Comité Internacional de Taxonomía de Virus emitió una declaración anunciando una designación oficial para el nuevo virus: coronavirus 2 del síndrome respiratorio agudo severo (SARS-CoV-2) (2).

Posteriormente, los CDC emitieron una recomendación de que el público en general, incluso aquellos sin síntomas, deberían comenzar a usar cubiertas para la cara en entornos públicos donde las medidas de distanciamiento social son difíciles de mantener para reducir la propagación de COVID-19 (7).

En el Perú, para el 10 de abril, se había ya reportado 5,897 casos confirmados y 169 fallecidos (8). El sexo masculino en el 58.18%, y el grupo etario más afectado en los adultos con una tasa de letalidad de 3.16%, aumentando dicha tasa en los adultos mayores hasta el 20.51%; para el momento actual, el 14 de junio se cumplieron 91 días de medidas de aislamiento social, con un total de casi 229.736 casos y 6.688 fallecidos, con una letalidad del 2.91% (3).

El análisis epidemiológico genético mostró que el virus pudo originarse de un ancestro común entre noviembre y diciembre del 2019 desde Wuhan, China. Virus que se une con mayor afinidad al receptor de la angiotensina-2 (ACE2) (9) (10). La proteína ACE2 se localiza en varios órganos humanos (mucosa oral y nasal, nasofaringe, pulmón, estómago, intestino delgado, colon, piel, ganglios linfáticos, timo, médula ósea, bazo, hígado, riñón y cerebro). El hallazgo más notable es la expresión superficial de la proteína ACE2 en las células epiteliales alveolares pulmonares y los enterocitos del intestino delgado. Además, ACE2 está presente en las células endoteliales arteriales y venosas y en las células del músculo liso arterial en todos los órganos estudiados. En conclusión, ACE2 está abundantemente presente en humanos en los epitelios del pulmón y el intestino delgado, lo que podría proporcionar posibles vías de entrada para el SARS-CoV (9).

Estos datos son consistentes con los hallazgos anteriores de que se encuentran niveles bajos de ARNm de ACE2 en muchos tejidos y que el ARNm de ACE2 se expresa altamente en los tejidos renal, cardiovascular y gastrointestinal (9).

Li et al mostraron que ACE2 puede ser inmunoprecipitado por el dominio S1 del virus SARS-CoV y que ACE2 puede promover la replicación viral. La demostración de la expresión de ACE2 en órganos humanos puede identificar potencialmente las posibles rutas de infección para SARS-CoV, y posibles vías de propagación y respuesta en todo el cuerpo.

Los neumocitos tipo I y tipo II son marcadamente positivos para ACE2 y que las células epiteliales bronquiales muestran una tinción débil. La línea de células epiteliales alveolares tipo II A549 confirmó la presencia de proteína ACE2 en los neumocitos tipo II (9) (10).

En el SARS, la expresión abundante de células alveolares ACE2 en neumocitos tipo II, puede causar una base para la rápida expansión viral y un círculo vicioso de destrucción local de la pared alveolar, lo que resulta en daño alveolar difuso severo rápidamente progresivo.

Las anomalías vasculares y los cambios inflamatorios en varios órganos podrían, por lo tanto, estar relacionados con los efectos tóxicos sistémicos de las reacciones inmunes provocadas por la infección por SARS-CoV (9).

La vía de transmisión es a través del contacto de las mucosas respiratorias con las secreciones respiratorias o gotitas eliminadas por una persona infectada mediante la tos, estornudos o al hablar. Las gotitas que se exhalan pueden infectar si hacen contacto con las mucosas y también cuando la persona toca superficies infectadas y luego se toca los ojos, la nariz o la boca. Se calcula que estas gotas eliminadas por la persona infectada no avanzan más de 2 metros. Se ha sugerido que el virus también puede estar presente

en las heces y podría contaminar lugares como inodoros y lavabos, pero se requiere mayor investigación al respecto.

2.1.2. Síntomas y signos

Las personas con COVID-19 pueden tener pocos síntomas o ninguno, aunque algunas enferman gravemente y mueren. Los síntomas pueden consistir en fiebre, tos y disnea. Los pacientes con enfermedad más grave pueden presentar linfopenia y hallazgos en las imágenes de tórax compatibles con neumonía. No se sabe con certeza cuál es el tiempo exacto de incubación; las estimaciones van de 1 a 14 días. El riesgo de enfermedad grave y muerte en los casos de COVID-19 aumenta con la edad (11).

La presentación clínica de COVID-19 varía desde asintomáticos o síntomas leves hasta enfermedades graves y muerte. Los síntomas pueden desarrollarse de 2 días a 2 semanas después de la exposición al virus. Un análisis agrupado de 181 casos confirmados de COVID-19 fuera de Wuhan, China, encontró que el período de incubación promedio fue de 5.1 días y que el 97.5% de las personas que desarrollaron síntomas lo hicieron dentro de los 11.5 días de la infección (12).

La presencia de tos y dificultad para respirar o dificultad para respirar más al menos dos de los siguientes síntomas pueden indicar COVID-19: Fiebre, escalofríos, dolor muscular, cefalea, dolor de garganta, pérdida de sabor u olor (13). Otros síntomas informados han incluido los siguientes: Fatiga, producción de esputo, diarrea, malestar general, dificultad respiratoria, neuropatía, rash cutáneo.

La manifestación grave más común de COVID-19 parece ser la neumonía. Wu y McGoogan informaron que, entre 72.314 casos de COVID-19 informados al Centro Chino para el Control y la Prevención de Enfermedades (CCDC), el 81% fueron leves (neumonía ausente o leve), el 14% fueron graves (hipoxia, disnea, > 50% pulmón participación dentro de las 24-48 horas), el 5% fueron críticos (shock, insuficiencia respiratoria, disfunción multiorgánica) y el 2,3% fueron fatales (14).

Los pacientes sintomáticos graves son los pacientes con mayor probabilidad de transmisión por tener carga viral más elevada; sin embargo, los casos leves, los presintomáticos (hasta 3 días previo a iniciar síntomas) o incluso los asintomáticos se han establecido como una causa fundamental de contagio por falta de aislamiento y por ser la mayoría de los casos registrados. (15). En condiciones sin aislamiento social y en una población sin inmunidad adquirida se pueden esperar de 2.2 a 3.3 casos secundarios por cada enfermo identificado. Es fundamental prevenir los casos subsecuentes y evitar un aumento exponencial en los casos. Para lograr esto se debe considerar que el periodo de incubación del virus es de 5-7 días en promedio (rango de 1-14 días), que los pacientes pueden transmitir el virus antes de iniciar los síntomas y que la excreción viral permanece desde 8 hasta 20 días después de la resolución de los síntomas. Por lo anterior es necesario el aislamiento de estos pacientes por tiempo prolongado. Esta excreción se ha descrito que puede ser más prolongada en hombres, adultos mayores, pacientes con enfermedad severa y pacientes con uso de ventilación no invasiva o corticoesteroides (16).

La severidad de la enfermedad de COVID-19 se define de acuerdo con la Guía de gestión china para COVID-19 (versión 6.0) de la siguiente manera (17):

- (1) General: fiebre y síntomas respiratorios, con evidencia de neumonía en imágenes radiológicas;
- (2) Severo: pacientes con cualquiera de los siguientes síntomas y signos: dificultad respiratoria con frecuencia respiratoria ≥ 30 respiraciones/min; $SpO_2 \leq 93\%$ en reposo; y $PaO_2/FiO_2 \leq 300$ mmHg (1 mmHg = 0.133 kPa);
- (3) Crítico: pacientes con cualquiera de las siguientes condiciones: insuficiencia respiratoria que requiere ventilación mecánica, shock y/u otra falla orgánica que requiere ingreso a la unidad de cuidados intensivos (UCI).

2.1.3. Grupos de riesgo

Con base en la información disponible actualmente y la experiencia clínica, los adultos mayores y las personas de cualquier edad con afecciones subyacentes graves podrían correr mayor riesgo de enfermarse gravemente a causa del COVID-19 (18) (19).

a) Asma (moderado a grave)

El asma moderado a grave puede aumentar el riesgo de enfermarse gravemente a causa del COVID-19. Las medidas a tomar incluyen seguir el plan de acción para el asma, mantener bajo control el problema de asma, y

seguir utilizando su medicamento actual, incluidos los inhaladores con esteroides.

Evite los factores que desencadenan el asma. Al utilizar productos de limpieza y desinfección, debe asegurarse de que no haya personas con asma en la habitación. Reducir el uso de desinfectantes que puedan provocar ataques de asma. Abrir puertas o ventanas y usar un ventilador para hacer circular el aire.

b) Enfermedad renal crónica bajo tratamiento con diálisis

Las personas con enfermedad renal crónica bajo tratamiento con diálisis pueden tener mayor riesgo de enfermarse gravemente a causa del COVID-19. Si está en tratamiento de diálisis, NO debe faltar a su tratamiento.

Los pacientes de diálisis son más propensos a las infecciones y enfermedades graves porque sus sistemas inmunitarios están debilitados, por los procedimientos y tratamientos que atraviesan para controlar su insuficiencia renal y porque suelen tener otras enfermedades como diabetes.

c) Enfermedad pulmonar crónica

Las enfermedades pulmonares crónicas, como la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) (incluido el enfisema y la bronquitis crónica), la fibrosis pulmonar idiopática y la fibrosis quística pueden aumentar el riesgo de enfermarse gravemente por COVID-19.

Se debe seguir tomando los medicamentos actuales, incluidos los que contienen esteroides ("esteroides" es otra palabra para los corticosteroides). Evitar los desencadenantes que agravan los síntomas.

d) Diabetes

La diabetes, incluida la diabetes tipo 1, tipo 2 o gestacional, puede aumentar el riesgo de enfermarse gravemente a causa del COVID-19.

Se debe seguir tomando el tratamiento para la diabetes y su insulina como se hace normalmente.

Las personas con diabetes cuyos niveles de azúcar en la sangre suelen ser más elevados que su objetivo tienen mayor probabilidad de tener problemas de salud relacionados con la diabetes. Esos problemas de salud pueden dificultar más recuperarse del COVID-19.

e) Afecciones cardíacas graves

Las afecciones cardíacas graves, incluidas la insuficiencia cardíaca, la enfermedad de las arterias coronarias, las enfermedades cardíacas congénitas, las cardiomiopatías y la hipertensión pulmonar, pueden aumentar el riesgo de enfermarse gravemente a causa del COVID-19. La hipertensión fue la comorbilidad más común en un 49%.

El COVID-19, como otras enfermedades virales como la influenza (gripe), pueden dañar el sistema respiratorio y dificultar el funcionamiento de

su corazón. Para las personas con insuficiencia cardiaca y otras afecciones cardiacas graves, esto puede ocasionar un agravamiento de los síntomas de COVID-19.

f) *Obesidad grave*

La obesidad grave, que se define como un índice de masa corporal (IMC) de 40 o más, aumenta el riesgo de presentar complicaciones a causa del COVID-19.

La obesidad grave aumenta el riesgo de un problema grave para respirar que se llama síndrome de distrés respiratorio agudo (SDRA), que es una complicación grave del COVID-19 que puede dificultar a los médicos dar apoyo respiratorio a los pacientes muy enfermos. Las personas que viven con obesidad grave pueden tener diversas enfermedades crónicas y subyacentes graves que pueden aumentar su riesgo de enfermarse gravemente a causa del COVID-19.

g) *Enfermedad hepática*

Las enfermedades hepáticas crónicas, incluida la cirrosis, pueden aumentar el riesgo de enfermarse gravemente a causa del COVID-19.

La enfermedad grave causada por el COVID-19 y los medicamentos utilizados para el tratamiento de algunas consecuencias graves del COVID-19 pueden afectar la función del hígado, especialmente en personas con problemas hepáticos subyacentes. Las personas que viven con enfermedades

hepáticas graves pueden tener un sistema inmunitario debilitado, lo que dificulta a sus organismos combatir el COVID-19.

h) Trastornos de la hemoglobina

Trastornos de la hemoglobina como anemia falciforme (SCD) y talasemia pueden aumentar el riesgo de enfermarse gravemente a causa del COVID-19. Se debe controlar los medicamentos y terapias para el trastorno (como hidroxiurea, terapia de quelación, transfusiones de sangre y medicamentos recetados para controlar el dolor) y cualquier otra afección que pueda tener (como diabetes, hipertensión y artritis). Tratar de evitar episodios vasooclusivos y crisis de dolor al evitar los posibles desencadenantes.

Vivir con un trastorno de la hemoglobina puede ocasionar complicaciones multiorgánicas graves, y algunas afecciones subyacentes, como enfermedades cardíacas, del hígado, diabetes, sobrecarga de hierro, enfermedades renales, infecciones virales o un sistema inmunitario debilitado, pueden aumentar el riesgo de enfermarse gravemente a causa del COVID-19.

i) Personas inmunodeprimidas

Muchas afecciones y tratamientos pueden causar que una persona tenga el sistema inmunitario debilitado, es decir (inmunodeprimido), por ejemplo, el tratamiento para el cáncer, transplantes de médula ósea o de otros órganos, deficiencias del sistema inmunitario, pacientes con VIH con un bajo

recuento de células CD4 o sin tratamiento para el VIH, y el uso prolongado de corticosteroides y otros medicamentos que debilitan el sistema inmunitario.

Las personas con un sistema inmunitario debilitado tienen menor capacidad para combatir las enfermedades infecciosas, incluidos los virus como el COVID-19. La información que conocemos acerca del virus que causa el COVID-19 es limitada, pero con base en virus similares, hay motivos para creer que los pacientes con sistemas inmunitarios deprimidos pueden tener la infección por un periodo más prolongado que otros pacientes con COVID-19.

j) Personas de 65 años de edad o más

Los adultos mayores, de 65 años de edad o más, corren mayor riesgo de enfermarse gravemente y morir a causa del COVID-19.

Si bien el COVID-19 puede afectar a cualquier grupo, el riesgo de enfermarse gravemente aumenta con la edad. Ocho de cada 10 fallecimientos informados en los Estados Unidos fueron en adultos de 65 años o más; el riesgo de fallecimiento más alto es entre las personas de 85 años o más (18). Los sistemas inmunitarios de los adultos mayores se debilitan con la edad, y esto les dificulta combatir las infecciones. Además, los adultos mayores suelen tener enfermedades crónicas que pueden aumentar el riesgo de enfermarse gravemente a causa del COVID-19.

k) Personas que viven en un hogar de ancianos o en un establecimiento de cuidados a largo plazo

Muchos casos de COVID-19 en los Estados Unidos se produjeron entre adultos mayores que vivían en asilos de ancianos o establecimientos de cuidados a largo plazo

Debido a la naturaleza comunitaria de los asilos de ancianos y establecimientos de cuidados a largo plazo y a la población a la que prestan servicios (por lo general adultos mayores que suelen tener afecciones subyacentes), las personas que viven en asilos de ancianos corren mayor riesgo de infección y de enfermarse gravemente a causa del COVID-19.

2.1.4. Diagnóstico

La decisión de realizar una prueba debe basarse en datos clínicos o epidemiológicos, relacionados a una evaluación de la probabilidad de infección con protocolos adaptados a la situación local.

En la tomografía axial computarizada se observan consolidaciones o áreas de vidrio esmerilado bilateral. También con predominio subpleural y con engrosamiento pleural asociado, esto último principalmente en adultos mayores. Los cambios en TAC pueden preceder a la positividad de la RT-PCR y también puede ser predictor de severidad, principalmente cercano al día 10 de sintomatología (20).

Existen 2 tipos de pruebas de utilidad diagnóstica: las basadas en la detección del virus (RNA o antígeno viral) y las basadas en la detección de anticuerpos (IgM o IgG) frente al virus.

La PCR (reacción en cadena de la polimerasa) que se basa en la detección de material genético (RNA) del virus, es la prueba más usada para diagnosticar COVID-19. Se realiza habitualmente sobre una muestra nasofaríngea, necesita laboratorios especialmente equipados, puede detectar casos aún en fase asintomática y alcanza su punto máximo de utilidad dentro de la primera semana de aparición de los síntomas. Esta prueba puede superar el 20% de falsos negativos, por lo que debe repetirse si se mantiene la sospecha clínica. Parece que el cultivo del virus habitualmente no es posible más allá del día 8 tras el inicio de los síntomas, lo que se correlaciona con la disminución de la infectividad tras la primera semana (21).

La prueba serológica de anticuerpos busca la presencia de proteínas específicas producidas en respuesta a la infección (IgM e IgG). Los anticuerpos detectados por esta prueba indican que una persona tuvo una respuesta inmune al SARS-CoV-2, aunque la infección fuera asintomática. Es más económica y sencilla que el PCR y tienen gran utilidad epidemiológica y diagnóstica (22).

Se sugiere seguir tamizando según la definición del Ministerio de Salud, como política de gobierno. También se debe considerar tamizar a los pacientes febriles con síntomas “no respiratorios” sin otra etiología que los explique, neumonía bilateral con linfopenia, linfocitosis hemofagocítica e hipoxemia silente. Además se deben considerar los pacientes que reconsultan por persistencia y deterioro de los síntomas y el personal en funciones esenciales.

Los estudios diagnósticos actuales no tienen la sensibilidad esperada, sin embargo, repetir el estudio molecular en algunos casos y complementar con estudios serológicos, pueden mejorar el rendimiento de manera considerable (23).

El marcador serológico más sensible y más temprano son los anticuerpos totales, cuyos niveles comienzan a aumentar a partir de la segunda semana del inicio de los síntomas, aunque con el ELISA IgM e IgG pueden ser positivas incluso al cuarto día después del inicio de los síntomas. Los niveles más altos se producen en la segunda y tercera semana de enfermedad (21).

La seroconversión de IgM e IgG se produce en todos los pacientes entre la tercera y cuarta semana tras el inicio de la clínica. La IgM comienza a disminuir y alcanza niveles más bajos en la semana 5 y casi desaparece en la semana 7, mientras que la IgG persiste más allá de las 7 semanas (21).

La eficacia de detección por IgM es mayor que la de PCR después de 5,5 días de inicio de síntomas. La tasa de detección positiva aumenta significativamente (98,6%) cuando se combina la IgM con PCR para cada paciente en comparación con una sola prueba (24).

2.1.5. Tratamiento

El tratamiento de COVID-19 es sintomático. No se dispone de ninguna vacuna, fármaco antiviral u otro tratamiento específico. En la actualidad, se

han registrado más de 175 ensayos clínicos sobre tratamientos y vacunas, aun así, los datos sobre la terapia eficaz siguen siendo escasos (25).

El pasado 15 de mayo, la Organización de la Salud publicó un listado de las vacunas candidatas para COVID-19, en el que destacaba ocho que ya están en fase de evaluación clínica. Y son: Ad5-nCoV (CanSino Biological Inc. y Beijing Instituto de Biotecnología de China), mRNA-1273 (Moderna de Cambridge, Massachusetts en colaboración con el NIAID (National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID) que es parte de National Institutes of Health (NIH), PiCoVacc, ChAdOx1 nCoV-19 (Oxford University), BNT162a1, BNT162b1, BNT162b2 y BNT162c2, INO-4800 (26).

No existe tratamiento antiviral profiláctico, pero según Gotuzzo y Maquiña, en pacientes con comorbilidad que hacen enfermedad leve se puede aplicar Hidroxicloroquina e Ivermectina para evitar que progrese la enfermedad a grave.

Existen muy pocos datos sobre los fármacos que se están empleando: suele tratarse de datos pre-clínicos o con poca evidencia clínica (poca calidad de los datos publicados y no revisados por pares).

Las estrategias terapéuticas actuales para la enfermedad grave incluyen agentes antivirales (en particular remdesivir, en ensayos clínicos), derivados de la cloroquina y agentes inmunomoduladores, a saber, inhibidores de la IL-6

como tocilizumab (27) (28). En cada paciente se deben sopesar los beneficios frente a los posibles riesgos para cada agente terapéutico.

Existen muy pocos datos sobre los fármacos que se están empleando: suele tratarse de datos pre-clínicos o con poca evidencia clínica (poca calidad de los datos publicados y no revisados por pares). Se recomienda sopesar detenidamente riesgo/beneficio.

Las estrategias terapéuticas contra COVID-19 deben decidirse según la etapa de la infección. En la etapa I (fase leve) el virus se multiplica y coloniza el tracto respiratorio del hospedero, causando un cuadro gripal, con malestar general, fiebre y tos. El tratamiento actualmente es sintomático. El mejor momento para utilizar antivirales en COVID-19, si se aprueba alguno, es en la fase previa a la aceleración inmunológica, es decir, durante las etapas I y II (29). Esto puede ayudar a reducir la duración de la sintomatología, prevenir la progresión a gravedad y disminuir el riesgo de contagio (30).

La etapa II (fase moderada) se caracteriza por el desarrollo de neumonía, la cual puede ser leve, moderada o grave, ameritando ingreso para observación y tratamiento. El tratamiento consiste principalmente en medidas de soporte respiratorio y terapias antivirales disponibles (ya sea en la modalidad de uso compasivo de drogas o como parte de un ensayo clínico) (30). En teoría, el efecto antiinflamatorio de los corticosteroides ayudaría a mejorar la evolución clínica de estos pacientes (31). Sin embargo, al momento no hay evidencia suficiente para recomendar el tratamiento con corticosteroides en pacientes con COVID-19. Su eficacia y seguridad se determinarán en los ensayos controlados aleatorizados en proceso (32).

La etapa III (fase grave) se manifiesta como un síndrome de hiperinflamación sistémica extrapulmonar. En esta etapa, el shock, la vasoplejía, la insuficiencia respiratoria, la afectación sistémica de órganos e incluso el colapso cardiopulmonar, son evidentes. Para la etapa III, el uso de inmunomoduladores es la propuesta, con el fin de disminuir la aceleración inmunológica que la caracteriza. Se ha sugerido el uso de corticosteroides e inhibidores de las interleucinas 1 y 6, como anakinra y tocilizumab, respectivamente. El uso de inmunoglobulina intravenosa (IGIV) también puede desempeñar un papel inmunomodulador durante esta fase (29) (32).

En cuanto a la oxigenoterapia, se recomienda administrar oxígeno mediante cánula nasal de alto flujo (CNAF) a los pacientes que reúnan las siguientes condiciones: $SO_2 < 93 \%$; $PaO_2/FiO_2 < 300$ mmHg y frecuencia respiratoria > 25 /minuto. Durante el tratamiento con CNAF, el paciente debe llevar mascarilla quirúrgica. El flujo de aire de la oxigenoterapia con cánula nasal de alto flujo debería empezar con un caudal lento y luego aumentar gradualmente hasta un máximo de 40 a 60 L/min cuando el PaO_2/FiO_2 esté entre 200-300 mmHg.

En el caso de pacientes con disnea severa y eminente estado de insuficiencia respiratoria, debe proporcionarse de inmediato un flujo inicial de al menos 60 L/min y evaluar si reúne criterios para pasar a la UCI y pasar a ventilación mecánica. Si no se cuenta con CNAF, debe instalarse cánula binasal simple y administrar oxígeno de 3 a 5 L/min. Los pacientes mayores de 60 años con PaO_2/FiO_2 mmHg que ya presentan infiltrados pulmonares u otra complicación, deben pasar de inmediato a la UCI (33).

Para pacientes cuyos requerimientos de oxígeno van en aumento, se sugiere monitorizar parámetros clínicos y gasométricos, cada una o dos horas, así mismo se sugiere tener un umbral bajo para intubar a los pacientes con las siguientes características:

- Progresión rápida, en horas de la insuficiencia respiratoria.
- En caso de contar con cánulas de alto flujo, se considerará la intubación al no evidenciar mejoría con flujos mayores a 50 L/min con $FIO_2 > 0.6\%$.
- Hipercapnea en aumento, exacerbación del trabajo respiratorio, aumento de volúmenes tidales, empeoramiento del estado mental y consecuente inadecuada protección de la vía aérea.
- $PaFIO_2 < 200$ mmHg (Arequipa < 170 mmHg)
- Inestabilidad hemodinámica o falla orgánica (34).

2.1.6. Tratamiento con anticoagulantes

A medida que se incrementan las hospitalizaciones por COVID-19, se está aclarando la patogenia detrás de las altas tasas de mortalidad observadas. Además de la afectación respiratoria establecida, el sistema cardíaco ha sido recientemente implicado, aunque con mecanismos controvertidos. Nuevos datos de estudios de cohortes y autopsias sugieren un papel potencial de la coagulopatía en la COVID-19. Aunque el mecanismo exacto aún no es del todo claro, ahora se dispone de varias implicancias clínicas sometidas a discusión (33).

En un estudio de cohorte multicéntrico retrospectivo de China, se analizaron los gráficos de 191 pacientes adultos con COVID-19 confirmado por laboratorio. De los 137 pacientes sobrevivientes, solo uno reportó lesión cardíaca, en contraste con 32 de 54 (59%) de los pacientes no sobrevivientes. Además de la edad avanzada y los puntajes elevados de evaluación de falla orgánica, la regresión multivariable mostró mayores probabilidades de muerte en el hospital asociada con niveles de dímero D $> 1 \mu\text{g/mL}$ ($P = 0.0033$) al ingreso. Además, la coagulopatía fue común en 27 (50%) de 54 pacientes no sobrevivientes, en comparación con 10 de 137 (7%) pacientes sobrevivientes ($P < 0,0001$). Dado que se sabe que la sepsis se complica por la coagulopatía y es un mecanismo controvertido potencial detrás de las altas tasas informadas en pacientes con COVID-19, debe mencionarse que 38 (70%) de los pacientes no sobrevivientes tuvieron sepsis, en comparación con ninguno de los sobrevivientes. Por lo tanto, según esta cohorte, la sepsis en pacientes con COVID-19 no era una condición previa necesaria para el desarrollo de la coagulopatía (19).

Además, aunque los pacientes con COVID-19 parecen tener anomalías de la coagulación, no son típicos de la coagulopatía intravascular diseminada (CID) del tipo observado en la septicemia. En la CID, la trombocitopenia (recuento de plaquetas $< 150 \times 10^9/L$) es un hallazgo clave junto con un tiempo de coagulación elevado. Sin embargo, en cohortes con COVID-19, los pacientes que no sobrevivieron tuvieron un recuento promedio de plaquetas de $165.5 \times 10^9/L$ (107.0–229.0) y un tiempo de protrombina de 11.4 s (10.4–12.6) que se encuentra dentro del rango normal (11–13.5 s). Por lo tanto,

puede ser probable que la generación de trombina local en lugar de una forma diseminada, tenga algún rol en pacientes con COVID-19. Además del recuento de plaquetas, se puede usar el fibrinógeno para diferenciar la coagulopatía relacionada con COVID-19 de la CID aguda típica, donde los niveles de fibrinógeno normalmente bajarían (35). También se han visto pacientes confirmados con COVID-19 que no presentan una CID aguda típica, sino más bien con niveles significativamente elevados de dímero D y de fibrinógeno, mientras que el recuento de plaquetas no cambió. Un estudio reciente que informó una incidencia acumulada del 27% de angiografía pulmonar por TC y/o ecografía que confirmaron un tromboembolismo venoso pulmonar en 184 pacientes de la UCI con neumonía comprobada por COVID-19, ninguno de los cuales realmente desarrolló CID (32). La formación de microtrombos pulmonares también se ha confirmado en informes de autopsias (37).

Los mecanismos de formación de trombos son variables. Generalmente con los virus, la evidencia sugiere que la inflamación de las células inmunes y no inmunes puede conducir a un desequilibrio de los estados pro y anticoagulantes durante la infección. Dado que el endotelio juega un papel importante en la regulación de la homeostasis, y debido a que está alterado en las infecciones virales, el riesgo de hemopatología es inminente. Además, la elevación del factor de von Willebrand inducida por la infección viral, la activación del receptor tipo Toll y la activación de la vía del factor tisular pueden desempeñar un papel en la cascada procoagulante que sigue, lo que lleva a la formación de coágulos de fibrina reticulados. La descomposición de

estos coágulos según la respuesta fisiológica a la activación excesiva de la cascada de coagulación es responsable de los marcadores de dímero D procoagulantes. Tras el reconocimiento del antígeno, las plaquetas se activan adicionalmente, coordinando con los glóbulos blancos para la eliminación del patógeno y la formación de coágulos. Las células inmunes, las plaquetas y las células endoteliales juegan un papel importante en el estado coagulante de las infecciones virales (38). Además, teniendo en cuenta la larga duración del reposo en cama para los pacientes con COVID-19, los tromboembolismos venosos no pueden excluirse como una posible fuente de coagulación (39).

En vista de la evidencia limitada actual y la urgencia del tema, la decisión de anticoagular o no es discutible. En un estudio retrospectivo de 449 pacientes con COVID-19 grave en China, 99 de los cuales recibieron heparina [principalmente heparina de bajo peso molecular (HBPM)] durante al menos 7 días, se encontró que el tiempo de protrombina se correlacionó positivamente con la mortalidad a los 28 días y el recuento de plaquetas se correlacionó negativamente. En general, no se encontraron diferencias significativas en la mortalidad a los 28 días entre los usuarios de heparina y los no usuarios (30.3% vs. 29.7%, $P = 0.910$). Sin embargo, la mortalidad a 28 días de los usuarios de heparina fue menor que la de los no usuarios en pacientes con niveles de dímero D seis veces por encima del límite superior a la normalidad (32.8% vs. 52.4%, $P = 0.017$), y aquellos con puntajes de coagulopatía inducida por sepsis > 4 (40.0% vs. 64.2%, $P = 0.029$) (38). Es importante tener en cuenta que los autores no informaron dosis específicas, sino que

declararon que la mayoría de los pacientes tomaban dosis profilácticas de heparina.

La heparina se ha implicado en la unión a las proteínas pico del SARS-CoV-2, así como a la regulación negativa de la interleucina-6 (IL-6) (40), que ha demostrado estar elevada en pacientes con COVID-19, y por lo tanto la heparina no fraccionada o la HBPM sigue siendo la mejor elección de anticoagulación para pacientes ingresados a UCI (19). Es posible que estos pacientes incluso requieran una anticoagulación continua durante un cierto período de tiempo después del alta hospitalaria. Es importante implementar pruebas diagnósticas para todos los pacientes ingresados en UCI en lugar de solo para aquellos con complicaciones trombóticas.

Las recomendaciones de la Sociedad Argentina de Terapia Intensiva (SATI) acerca de la anticoagulación en casos de COVID-19 hospitalizados en UCI son:

- 1) En ausencia de contraindicaciones (sangrado activo o plaquetas 30 ml/min) o heparina no fraccionada. Las dosificaciones propuestas son de 40 mg subcutáneos de enoxaparina cada 24 horas. y 5.000 U subcutáneos de heparina no fraccionada cada 8-12 h. Para minimizar el contacto, la enoxaparina es la droga de elección.
- 2) La anticoagulación terapéutica plena sólo debería ser administrada en presencia de indicaciones definidas como trombosis venosa, tromboembolismo pulmonar, embolias arteriales y coagulación intravascular diseminada con fenómenos isquémicos graves. También

deben respetarse las indicaciones habituales en los síndromes coronarios agudos.

- 3) La elevación aislada del dímero-D, la alteración de otras pruebas de laboratorio, y/o su combinación no son por sí mismas indicación de dosis anticoagulantes de heparina (44).

Diferentes consensos de especialistas recomiendan dosis de anticoagulantes en forma profiláctica, extendida/intermedia y anticoagulante de acuerdo a la siguiente tabla (Tabla 1) (44):

Tabla 1. Algoritmos y tipos de anticoagulación en pacientes COVID-19

Criterios de gravedad	Riesgo Tromboembólico	Tipo de dosis de HBPM	Función renal normal	Decisión
NO	NO	PROFILÁCTICA	SI	Enoxaparina 40 mg/24 h
NO	NO	PROFILÁCTICA	NO	Enoxaparina 20 mg/24 h
NO	SI	EXTENDIDA	SI	Enoxaparina 1mg/kg/24 h
NO	SI	EXTENDIDA	NO	Enoxaparina 0,5 mg/kg/24 h
SI	NO	EXTENDIDA	SI	Enoxaparina 1mg/kg/24 h
SI	NO	EXTENDIDA	NO	Enoxaparina 0,5 mg/kg/24 h
SI	SI	ANTICOAGULANTE	SI	Enoxaparina 1mg/kg/12 h
SI	SI	ANTICOAGULANTE	NO	Enoxaparina 1 mg/kg/24 h
ALTA HOSPITALARIA		Enoxaparina 40 mg/24 h		

Para la prevención del tromboembolismo venoso (TEV) asociado al COVID-19, las dosis recomendadas se muestran en la Tabla 2:

Tabla 2. Dosis de prevención de TEV en pacientes COVID-19

Gravedad COVID-19	Riesgo de Sangrado	Recomendación
Alto	Bajo	Enoxaparina 4000 UI d/24 h Heparina 5000 U c/12 horas (en caso de daño renal severo)
Alto	Alto	No hay estudios sobre este caso, los autores recomiendan tratamiento convencional para prevenir la hemorragia
Leve o Moderado	Bajo	No recomiendan tratamiento anticoagulante, si hidratación y mantenerse activo
Leve o Moderado	Alto	Iniciar tratamiento con HBPM (en ausencia de contraindicación)

- La dosis debe ser ajustada de acuerdo a peso y función renal.
- Se debe monitorear anti-Xa y los niveles plaquetarios (heparina produce trombocitopenia).
- Evitar el uso de anticoagulantes orales, principalmente rivaroxaban.

El riesgo de sangrado se mide teniendo en cuenta lo siguiente:

- Factores del paciente: edad >85 años, antecedentes de problemas de sangrado, alteración de los factores de coagulación, conteo plaquetario < 50 x 10⁹ / L y presencia de desórdenes hemorrágicos constitutivo (enfermedad de Willebrand, disfunción plaquetaria, entre otros).
- Enfermedades de fondo: Sangrado activo, hipertensión arterial no controlada (<180/110 mmHg), enfermedades intracraneanas, diabetes, tumoraciones malignas, falla renal y/o hepático.
- Medicamentos concomitantes: fármacos anticoagulantes, antiplaquetarios o medicamentos trombolíticos que el paciente esté usando.
- Procedimientos invasivos: 4 horas antes y 12 horas de una cirugía, punción lumbar y anestesia epidural (42).

3. ANÁLISIS DE ANTECEDENTES INVESTIGATIVOS

A nivel local

No se encontraron investigaciones recientes relacionadas a uso de anticoagulantes en el tratamiento de la COVID-19 en nuestro medio.

A nivel nacional

3.1. **Autores:** Mendoza-Ticona A, Valencia G, Quintana A, Cerpa B, García G, Álvarez C, Riveros JP (43).

Título: Clasificación clínica y tratamiento temprano de la COVID-19. Reporte de casos del Hospital de Emergencias Villa El Salvador, Lima-Perú.

Fuente: Acta Med Peru 2020;37(2).

Resumen: La enfermedad producida por el SARS-CoV-2 constituye una pandemia declarada con alta contagiosidad y letalidad en grupos de riesgo. En menos de tres meses la humanidad ha tenido que lidiar con este virus sin saber mucho de su patogenia y tratamiento. Se presentan cinco casos atendidos en el Hospital de Emergencias Villa El Salvador (HEVES) en Lima, Perú. Se destaca la importancia de la clasificación clínica en cuatro estadios: leve, moderado, severo y crítico y revisamos el tratamiento antiviral, inmunomodulador y antitrombótico consecuente a tal clasificación. La terapia antiviral con hidroxiclороquina y azitromicina obtuvo resultados favorables en cuatro casos: sobre todo, cuando se inició en los primeros días de enfermedad. Sin embargo, su eficacia es aún controversial y se esperan resultados de ensayos clínicos aleatorizados.

Mientras tanto, su uso en fase temprana de la enfermedad, en estadios leves o moderados, debería mantenerse. Se reportan 5 casos tratados, haciendo hincapié en la necesidad de médicos experimentados para lograr un adecuado estadiaje de severidad para dirigir el tratamiento.

A nivel internacional

3.2. **Autores:** Llitjos JF, Leclerc M, Chochois C, Monsallier JM, Ramakers M, Auvray M, Merouani K (44).

Título: [COVID-19 patients and thrombotic events in anticoagulated venous in patients with COVID-19 severe thrombotic events in anticoagulated patients].

Fuente: Journal of Thrombosis and Haemostasis 2020; <https://doi.org/10.1111/jth.14869>

Resumen: Objetivos: Evaluación sistemática del tromboembolismo venoso (TEV) utilizando ultrasonido dúplex completo (CDU) en pacientes con COVID-19 anticoagulados. Pacientes y métodos: Se realizó un estudio retrospectivo en 2 unidades francesas de cuidados intensivos (UCI) donde la CDU se realiza como un estándar de atención. Una CDU desde el muslo hasta el tobillo en sitios seleccionados con formas de onda Doppler e imágenes se realizó temprano durante la estadía en la UCI en pacientes ingresados con COVID-19. La dosis de anticoagulación se dejó a discreción del médico tratante en función del riesgo individual de trombosis. Los pacientes fueron clasificados como tratados con anticoagulación profiláctica o anticoagulación terapéutica. La embolia

pulmonar se buscó sistemáticamente en pacientes con hipoxemia persistente o deterioro secundario. Resultados: del 19 de marzo al 11 de abril de 2020, 26 pacientes consecutivos con COVID - 19 se sometieron a pruebas de detección de TEV. Ocho pacientes (31%) fueron tratados con anticoagulación profiláctica, mientras que 18 pacientes (69%) fueron tratados con anticoagulación terapéutica. La tasa global de TEV en pacientes fue del 69%. La proporción de TEV fue significativamente mayor en pacientes tratados con anticoagulación profiláctica en comparación con el otro grupo (100% frente a 56%, respectivamente, $p = 0,03$). Sorprendentemente, encontramos una alta tasa de eventos tromboembólicos en pacientes con COVID-19 tratados con anticoagulación terapéutica, con 56% de TEV y 6 embolias pulmonares. Conclusión: Nuestros resultados sugieren considerar tanto el cribado sistemático de TEV como la anticoagulación terapéutica precoz en pacientes con COVID - 19 graves en la UCI.

3.3. **Autores:** Tang N, Bai H, Chen X, Gong J, Li D, Sun Z (41).

Título: Anticoagulant treatment is associated with decreased mortality in severe coronavirus disease 2019 patients with coagulopathy. [El tratamiento anticoagulante se asocia con una disminución de la mortalidad en pacientes con enfermedad grave por coronavirus 2019 con coagulopatía.]

Fuente: Journal of thrombosis and haemostasis, 2020; 18(5):1094-1099.

Resumen: Antecedentes: una mortalidad relativamente alta de la enfermedad grave por coronavirus 2019 (COVID-19) es preocupante, y algunos expertos han recomendado la aplicación de heparina en COVID-19 debido al riesgo de coagulación intravascular diseminada y tromboembolismo venoso. Sin embargo, su eficacia aún no se ha validado. Métodos: se analizaron retrospectivamente los resultados de la coagulación, los medicamentos y los resultados de pacientes consecutivos clasificados como COVID - 19 grave en el hospital de Tongji. Se comparó la mortalidad a 28 días entre los usuarios de heparina y los no usuarios, al igual que un riesgo diferente de coagulopatía, que se estratificó por el puntaje de coagulopatía inducida por sepsis (SIC) o el resultado del dímero D. Resultados: hubo 449 pacientes con COVID - 19 grave inscritos en el estudio, 99 de ellos recibieron heparina (principalmente con heparina de bajo peso molecular) durante 7 días o más. El dímero D, el tiempo de protrombina y la edad fueron positivos, y el recuento de plaquetas se correlacionó negativamente con la mortalidad a los 28 días en el análisis multivariado. No se encontraron diferencias en la mortalidad a los 28 días entre los usuarios de heparina y los no usuarios (30.3% vs 29.7%, $P = .910$). Pero la mortalidad a los 28 días de los usuarios de heparina fue menor que la de los no usuarios en pacientes con puntaje $SIC \geq 4$ (40.0% vs 64.2%, $P = .029$), o dímero $D > 6$ veces el límite superior de la normalidad (32.8% vs 52,4%, $P = 0,017$). Conclusiones: La terapia anticoagulante, principalmente con heparina de bajo peso molecular, parece estar asociada con un mejor pronóstico en

pacientes con COVID - 19 graves que cumplen con los criterios de SIC o con dímero D marcadamente elevado.



4. Objetivos.

4.1. General

Establecer eficacia de la terapia anticoagulante en la sobrevida de pacientes portadores de insuficiencia respiratoria severa por infección por SARS-CoV-2 en la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) del Hospital COVID-19 Honorio Delgado Espinoza, Arequipa 2020.

4.2. Específicos

- 1) Comparar la mortalidad de pacientes portadores de insuficiencia respiratoria severa por infección por SARS-CoV-2 hospitalizados en la UCI del Hospital Regional Honorio Delgado Espinoza (HRHDE) que reciben y no reciben terapia anticoagulante como forma de tratamiento.
- 2) Establecer diferencias en la estancia hospitalaria de pacientes portadores de insuficiencia respiratoria severa por infección por SARS-CoV-2 hospitalizados en la UCI del HRHDE que reciben y no reciben terapia anticoagulante como forma de tratamiento.
- 3) Comparar la modalidad de oxigenoterapia necesaria en pacientes portadores de insuficiencia respiratoria severa por infección por SARS-CoV-2 hospitalizados en la UCI del HRHDE que reciben y no reciben terapia anticoagulante como forma de tratamiento.
- 4) Establecer diferencias en las complicaciones intrahospitalarias de los pacientes portadores de insuficiencia respiratoria severa por infección por SARS-CoV-2 hospitalizados en la UCI del HRHDE que reciben y no reciben terapia anticoagulante como forma de tratamiento

5. HIPÓTESIS.

Es probable que los pacientes portadores de insuficiencia respiratoria severa por infección por SARS-CoV-2 hospitalizados en UCI que reciben terapia anticoagulante como forma de tratamiento, presenten menor mortalidad, menor estancia hospitalaria, menor requerimiento de oxigenoterapia, y menor frecuencia de complicaciones que los pacientes que no reciben terapia anticoagulante.



III. PLANTEAMIENTO OPERACIONAL

1. Técnicas, instrumentos y materiales de verificación

Técnicas: En la presente investigación se aplicará la técnica de la valoración clínica.

Instrumentos: El instrumento que se utilizará consiste en una ficha de recolección de datos (Anexo 1).

Materiales:

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

2. Campo de verificación

2.1. **Ubicación espacial:** La presente investigación se realizará en la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) del Hospital Regional Honorio Delgado Espinoza (HRHDE), Arequipa.

2.2. **Ubicación temporal:** El estudio se realizará en forma coyuntural durante los meses de junio a agosto 2020.

2.3. **Unidades de estudio:** pacientes portadores de insuficiencia respiratoria por infección por SARS-CoV-2 hospitalizados en la UCI del HRHDE, Arequipa.

2.4. **Población:** Todos los pacientes portadores de insuficiencia respiratoria

severa por infección por SARS-CoV-2 hospitalizados en la UCI del HRHDE, Arequipa en el periodo de estudio.

Muestra: Se estudiará una muestra representativa cuyo tamaño se calculó mediante la fórmula de muestreo para proporciones en grupos independientes:

$$n = \left[\frac{Z_{\alpha} \sqrt{2(p \cdot q)} + Z_{\beta} \sqrt{(p_1 \cdot q_1) + (p_2 \cdot q_2)}}{p_1 - p_2} \right]^2$$

Donde:

n = tamaño de la muestra

Z α = coeficiente de confiabilidad para una precisión del 95% = 1.96

Z β = coeficiente de confiabilidad para una potencia del 80% = 0.84

p₁ = proporción estimada de mortalidad de pacientes sin anticoagulante = 0.80

p₂ = proporción estimada de mortalidad de pacientes con anticoagulante = 0.20

$$\hat{p} = \frac{p_1 + p_2}{2}$$

$$q = 1 - p$$

Por tanto: n = 22.30 \approx 25 pacientes por grupo como mínimo; para compensar la posible pérdida de datos se tomará 30 casos por grupo.

Además los integrantes de la muestra deberán cumplir los criterios de selección.

Criterios de selección:

■ Criterios de Inclusión

- Pacientes de cualquier edad
- De ambos sexos
- Diagnóstico de infección por SARS-CoV-2 confirmado por prueba molecular
- Participación voluntaria en el estudio

■ Criterios de Exclusión

- Pacientes portadores de neumopatía crónica de diagnóstico previo a la hospitalización (EPOC, EPID, cáncer pulmonar, neumonectomizados)

3. Estrategia de Recolección de datos

3.1. Organización

Se realizarán coordinaciones con la Dirección del Hospital y la Jefatura del Servicio de UCI para obtener la autorización para realizar el estudio.

Se conformarán dos grupos de estudio: grupo con terapia anticoagulante, conformada por pacientes que cumplan los criterios de selección y que accedan a la terapia previa firma de consentimiento informado (Anexo 2); al ser un problema ético la conformación de grupo control de pacientes que no recibirán tratamiento, y ante la posibilidad de no contar con pacientes que voluntariamente decidan no recibirlo, se conformará el grupo sin terapia

anticoagulante entre los pacientes que hayan estado hospitalizados previamente y que no hayan recibido el tratamiento por no haber formado parte de los esquemas iniciales. La selección en ambos casos será al azar, verificando que cumplan los criterios de selección.

Una vez concluida la recolección de datos, éstos se organizarán en bases de datos para su posterior análisis e interpretación.

3.2. Recursos

a) Humanos

§ Investigador, asesor.

b) Materiales

§ Fichas de investigación

§ Material de escritorio

§ Computadora personal con programas procesadores de texto, bases de datos y software estadístico.

c) Financieros

§ Autofinanciado

3.3. Validación de los instrumentos

No se requiere de validación por tratarse de una ficha de recolección de datos.

3.4. Criterios para manejo de resultados

a) Plan de Procesamiento

Los datos registrados en el Anexo 1 serán luego codificados y tabulados para su análisis e interpretación.

b) Plan de Clasificación:

Se empleará una matriz de sistematización de datos en la que se transcribieron los datos obtenidos en cada Ficha para facilitar su uso. La matriz fue diseñada en una hoja de cálculo electrónica (Excel 2019).

c) Plan de Codificación:

Se procederá a la codificación de los datos que contenían indicadores en la escala continua y categórica para facilitar el ingreso de datos.

d) Plan de Recuento.

El recuento de los datos será electrónico, en base a la matriz diseñada en la hoja de cálculo.

e) Plan de análisis

Se empleará estadística descriptiva con medidas de tendencia central (promedio) y de dispersión (rango, desviación estándar) para variables continuas; las variables categóricas se presentarán como frecuencias (absolutas y relativas). La comparación entre grupos independientes se realizará con cálculo de chi cuadrado para variables categóricas y t

de Student para variables numéricas de distribución normal, caso contrario se empleará la prueba de Mann-Whitney. Para el análisis de datos se empleará la hoja de cálculo de Excel 2019 con su complemento analítico y el paquete SPSSv.25.0.

IV. Cronograma de Trabajo

Actividades	Mayo 20				Junio 20				Julio 20				Agosto 20			
	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4
1. Elección del tema																
2. Revisión bibliográfica																
3. Aprobación del proyecto																
4. Ejecución																
5. Análisis e interpretación																
6. Informe final																

Fecha de inicio: 02 de mayo 2020

Fecha probable de término: 30 de agosto 2020

V. Referencia bibliográfica

1. Fielding A. Reseña del COVID-19. In Boletín: COVID-19 New York. New York: McGraw-Hill; 2020.
2. RPP noticias. Cronología del COVID-19 en el Perú y el mundo. [Online].; 2020 [Citado el 2020 Junio 13. Disponib en: <https://rppe/vital/salud/coronavirus-esta-es-la-cronologia-del-covid-19-en-el-peru-y-el-mundo-noticia-1256724>.
3. MINSA. Sala situacional COVID-19. [Online].; 14-jun-2020 [Citado el 2020 Junio 14. Disponib en: https://covid19.minsa.gob.pe/sala_situacional.asp.
4. Chen N, Zhou M, Dong X, Qu J, Gong F, Han Y. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. Lancet. 2020; 395(10223): 507-513.
5. Kalil AC. Treating COVID-19—Off-Label Drug Use, Compassionate Use, and Randomized Clinical Trials During Pandemics. JAMA. 2020; 323(19): 1897-8.
6. Dong L, Hu S, Gao J. Discovering drugs to treat coronavirus disease 2019 (COVID-19). Drug Discov Ther. 2020; 14(1): 58-60.
7. Prevention. CCfDCa. Recommendations for Cloth Face Covers. [Online]. [Citado el 2020 Abr 06. Disponib en: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/prevent-getting-sick/cloth-face-cover.html>.
8. MINSA. Sala situacional COVID-19. [Online]. [Citado el 2020 Abr 10. Disponib en: https://covid19.minsa.gob.pe/sala_situacional.asp.
9. Hamming I, Timens W, Bulthuis ML, Lely AT, Navis GJ, van Goor H. Tissue distribution of ACE2 protein, the functional receptor for SARS

- coronavirus. A first step in understanding SARS pathogenesis. *J. Pathol.* 2004; 203: 631-637.
10. Chan KW, Wong VT, Tang SC. COVID-19: An update on the epidemiological, clinical, preventive and therapeutic evidence and guidelines of integrative Chinese–Western medicine for the management of 2019 novel coronavirus disease. *The American journal of Chinese medicine.* 2020; 48(3): 737-762.
 11. Centers for Disease Control and Prevention. Resultados graves entre los pacientes con enfermedad por coronavirus (COVID-19) - Estados Unidos, del 12 de febrero al 16 de marzo de 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Re* 2020; 69: 343-346.
 12. Lauer SA, Grantz KH, Bi Q, Jones FK, Zheng Q, Meredith HR. The Incubation Period of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) From Publicly Reported Confirmed Cases: Estimation and Application. *Ann Intern Med.* 2020; 172(9): 577-582.
 13. Spinato G, Fabbris C, Polesel J, Cazzador D, Borsetto D, Hopkins C. Alterations in Smell or Taste in Mildly Symptomatic Outpatients With SARS-CoV-2 Infection. *JAMA.* 2020; 323(20): 2089-2090.
 14. Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and Important Lessons From the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary of a Report of 72 314 Cases From the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA.* 2020; 323(13): 1239-1242.
 15. Chin A, et al. Stability of SARS-CoV-2 in different environmental conditions. *Lancet Microbe* 2020. Published Online. [https://doi.org/10.1016/S2666-5247\(20\)30003-3](https://doi.org/10.1016/S2666-5247(20)30003-3)
 16. Jamil S, et al. ATS. Diagnosis and Management of COVID-19 Disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2020 [online ahead of print]

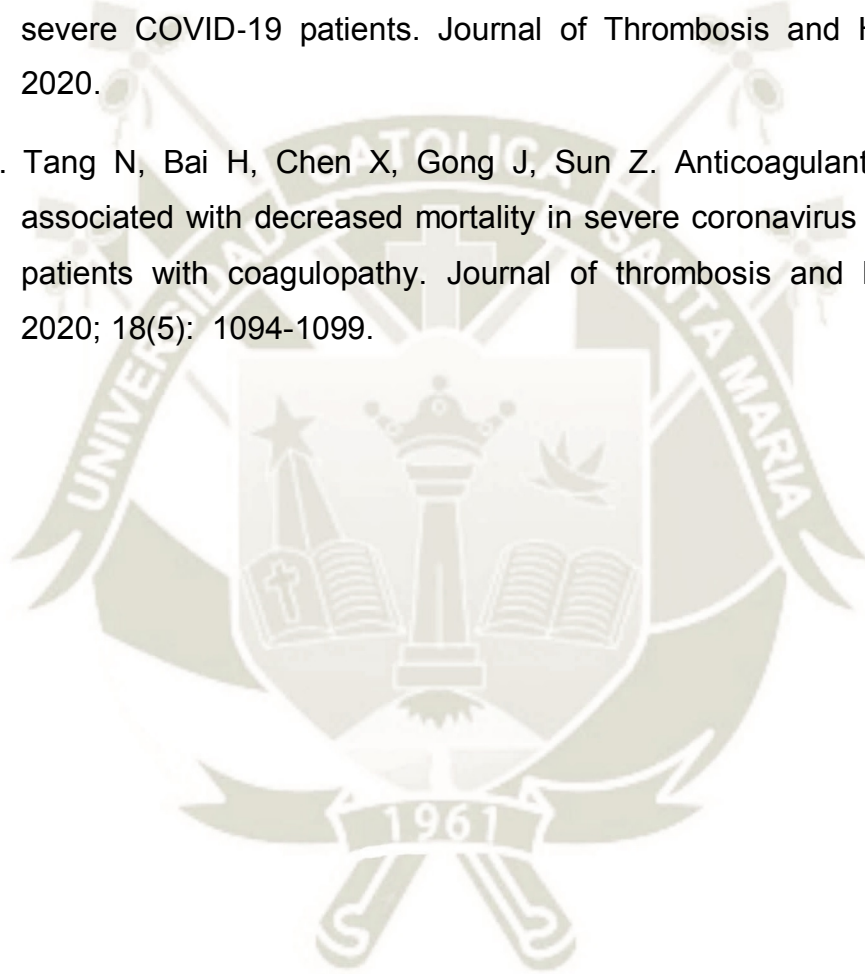
17. Zhang L, Feng X, Zhang D, Jiang C, Mei H, Wang J. Deep vein thrombosis in hospitalized patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19) in Wuhan, China: prevalence, risk factors, and outcome. *Circulation*. 2020.
18. CDC. Enfermedad del coronavirus 2019 (COVID-19). Personas que necesitan tomar precauciones adicionales. [Online]. [Citado el 2020 Jun 10]. Disponib en: <https://espanol.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/need-extra-precautions/groups-at-higher-risk>.
19. Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet*. 2020.
20. Kooraki S, et al. Coronavirus (COVID-19) Outbreak: What the Department of Radiology Should Know. *J Am Coll Radiol*. 2020;17:447-451.
21. Sethuraman N, Jeremiah SS, Ryo A. Interpreting diagnostic tests for SARS-CoV-2. *JAMA*. 2020 May.
22. (CDC) CfDCa CDC Diagnostic Tests for COVID-19. [Online]. [Citado el 2020 Jun 12]. Disponib en: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/about/testing.html>.
23. World Health Organization. (2020). Laboratory testing for coronavirus disease 2019 (COVID-19) in suspected human cases: interim guidance. World Health Organization, 2 March 2020.
24. Guo L, Ren L, Yang S, Xiao M, Yang F. Profiling early humoral response to diagnose novel coronavirus disease (COVID-19). *Clin Infect Dis*. 2020;; ciaa310.
25. Indacochea S, Bisso A, Penny E, Peña E, Vásquez A. Guía de manejo de los pacientes hospitalizados por COVID-19. Sociedad Peruana de Medicina Interna (SPMI). [Online]. [Citado el 2020 Jun 06]. Disponib en: <http://www.medicinainterna.net.pe/sites/default/files/DOCUMENTO%20PARA%20PACIENTES%20COVID%20HOSPITALIZADOS%20SPMI%2>

0V.1%20%20CORREGIDO%20%20al%2010%20%20marzo%202020
%20para%20PDF.pdf.

26. DRAFT landscape of COVID-19 candidate vaccines – 26 March 2020
27. Beigel JH, Tomashek KM, Dodd LE, Mehta AK, Zingman BS, Kalil AC. desivir for the Treatment of Covid-19 - Preliminary Report (ACTT-1 y). N Engl J Med. 2020.
28. McCreary EK, Pogue JM. COVID-19 Treatment: A Review of Early and Emerging Options. Open Forum Infectious Diseases (OFID). 2020; 7(4).
29. Cao W, Liu X, Bai T, Fan H, Hong K, Song H. High-Dose Intravenous Immunoglobulin as a Therapeutic Option for Deteriorating Patients With Coronavirus Disease 2019. Open Forum Infectious Diseases (OFID). 2020; 7(3): 1-6.
30. Russell CD, Millar JE, Baillie JK. Clinical evidence does not support corticosteroid treatment for 2019-nCoV lung injury. The Lancet. 2020; 395(10223): 473–5.
31. Mehta P, McAuley DF, Brown M, Sanchez E, Tattersall RS, Manson JJ. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. The Lancet. 2020 395; 10229: 1033–4.
32. Shang L, Zhao J, Hu Y, Du R, Cao B. On the use of corticosteroids for 2019-nCoV pneumonia. The Lancet. 2020; 395(10225): 683–4.
33. Tingbo L. Manual de Prevención y Tratamiento del COVID-19. China: Universidad de Zhejiang.; 2020.
34. Guia de cuidados respiratorios COVID-19. Hospital Italiano 2020.
35. Atallah B, Mallah SI, AlMahmeed W. Anticoagulation in COVID-19. European Heart Journal—Cardiovascular Pharmacotherapy. 2020 Abr.
36. Vivas D, Roldán V, Esteve-Pastor MA, Roldán I, Tello-Montoliu A, Ruiz-Nodar JM, et al. Recomendaciones sobre el tratamiento antitrombótico

- durante la pandemia COVID-19. Posicionamiento del Grupo de Trabajo de Trombosis Cardiovascular de la Sociedad Española de Cardiología. *Rev Esp Cardiol.* 2020.
37. Klok FA, Kruip MJ, van der Meer NJ, Arbous MS, Gommers DA, Kant KM, et al. Incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19. *Thromb Res.* 2020.
 38. Yao XH, Li TY, He ZC, Ping YF, Liu HW, Yu SC. A pathologic report of three COVID-19 cases by minimally invasive autopsies. *Zhonghua Bing Li Xue Za Zhi.* 2020; 49: E009.
 39. Escher R, Breakey N, Lämmle B. Severe COVID-19 infection associated with endothelial activation. *Thrombosis research.* 2020; 190: 62.
 40. Giannis D, Ziogas IA, Gianni Coagulation disorders in coronavirus infected patients: COVID-19, SARS-CoV-1, MERS-CoV and lessons from the past. *J Clin Virol.* 2020; 9: 104362.
 41. Tang N, Bai H, Chen X, Gong J, Li D, Sun Z. Anticoagulant treatment is associated with decreased mortality in severe coronavirus disease 2019 patients with coagulopathy. *J Thromb Haemost.* 2020.
 42. Mummery RS, Rider CC. Characterization of the heparin-binding properties of IL-6. *J Immunol.* 2020; 165: 561–569.
 43. Dubin A, Estenssoro E. Ampliación de las recomendaciones sobre el Uso de Heparina y Corticoides en la pandemia COVID-19. [Online]. [Citado el 2020 Jun 10. Disponib en: <https://www.itaes.org.ar/Documentos/COVID-19/ServSalud/0000001901cnt-ampliacion-recomendaciones-sati.pdf>.
 44. (IETSI). EldEdTeSel. Anticoagulación parenteral en el tratamiento de pacientes con COVID-19. [Online].; 20 Mayo 2020 [Citado el 2020 Jun 10. Disponible en: [http://www.essalud.gob.pe/ietsi/pdfs/covid_19/RB_27_v2_Anticoagulant es_covid_22Mayo.pdf](http://www.essalud.gob.pe/ietsi/pdfs/covid_19/RB_27_v2_Anticoagulant_es_covid_22Mayo.pdf).

45. Mendoza-Ticona A, Valencia G, Quintana A, Cerpa B, García G, Álvarez C, et al. Clasificación clínica y tratamiento temprano de la COVID-19. Reporte de casos del Hospital de Emergencias Villa El Salvador, Lima-Perú. Acta Med Peru. 2020; 37(2).
46. Llitjos JF, Leclerc M, Chochois C, Monsallier JM, Ramakers M, Auvray M, et al. High incidence of venous thromboembolic events in anticoagulated severe COVID-19 patients. Journal of Thrombosis and Haemostasis. 2020.
47. Tang N, Bai H, Chen X, Gong J, Sun Z. Anticoagulant treatment is associated with decreased mortality in severe coronavirus disease 2019 patients with coagulopathy. Journal of thrombosis and haemostasis. 2020; 18(5): 1094-1099.







Anexos

Anexo 1: Ficha de recolección de datos

N° ficha: _____

||| Grupo de estudio: Con anticoagulante "c" Sin anticoagulante "c"

Características de los pacientes

Edad : _____ Años Sexo: Varón "c" Mujer "c" Tiempo
desde diagnóstico hasta cirugía: _____ meses

Comorbilidad: Diabetes "c" hipertensión "c" Insuf. Renal "c"
		obesidad "c" Otra "c" _____		

Variables objetivo

||| Condición de alta: Mejorado "c" Fallecido "c"
|||

Apoyo ventilatorio:

||| O₂ normobárico: Cánula "c" Bigote "c" Máscara simple "c"
|||

||| O₂ hiperbárico: máscara con reservorio "c" ventilación mecánica "c"
|||
|||

Duración de la hospitalización: _____ días

Observaciones:
.....
.....

Anexo 2: Consentimiento informado

Título del proyecto “Eficacia de la terapia anticoagulante en la sobrevida de pacientes portadores de insuficiencia respiratoria por infección por SARS-CoV-2 en la Unidad de Cuidados Intensivos del Hospital COVID-19 Honorio Delgado Espinoza, Arequipa 2020”

Se me ha explicado que como parte del tratamiento de la COVID-19, se busca conocer si el uso de anticoagulantes mejora el cuadro clínico y disminuye la mortalidad de los pacientes infectados.

Al participar en este estudio, yo estoy de acuerdo en recibir el anticoagulante a la dosis que determine el médico tratante. Yo entiendo y se me ha explicado lo siguiente:

1. El uso de anticoagulante ha demostrado ser útil en algunos estudios del extranjero, pero no se han hecho estudios en nuestro medio.
2. Si no estoy de acuerdo con recibir el anticoagulante, se me dará los demás tratamientos que se usan en los casos de COVID-19
3. Los resultados de este estudio podrán ser publicados pero mi nombre o mi identidad no serán reveladas.
4. Este consentimiento será dado voluntariamente sin que haya sido forzado u obligado.

Yo he tenido oportunidad de hacer preguntas, y siento que todas mis preguntas han sido contestadas.

Firma y/o huella digital del participante

que da su autorización

DNI

Nombre del Investigador principal:

**CÁCERES OBADA, CLAUDIA
CECILIA**

Fecha

