

UTILIDAD DE LOS PARÁMETROS DE COAGULACIÓN Y EL EFECTO TROMBÓTICO EN PACIENTES CON COVID-19

USEFULNESS OF COAGULATION PARAMETERS AND THE THROMBOTIC EFFECT IN PATIENTS WITH COVID-19

Kenya Lubetsi Vera Bailon^{1*}

¹ Carrera de Laboratorio Clínico, Facultad Ciencias de la Salud, Universidad Estatal del Sur de Manabí, Ecuador. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5631-6456>. Correo: vera-kenya9650@unesum.edu.ec

Nicole Giselle Pincay Muñoz²

² Carrera de Laboratorio Clínico, Facultad Ciencias de la Salud, Universidad Estatal del Sur de Manabí, Ecuador. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8659-904X>. Correo: pincay-nicole1406@unesum.edu.ec

Nereida Josefina Valero Cedeño³

³ Magíster en Biología, Mención Inmunología Básica, PhD. en Inmunología, Licenciada en Bioanálisis, Docente de la Carrera de Laboratorio Clínico, Universidad Estatal del Sur de Manabí, Ecuador. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3496-8848>. Correo: nereida.valero@unesum.edu.ec

* Autor para correspondencia: vera-kenya9650@unesum.edu.ec

Resumen

A nivel mundial se reporta que la infección producida por COVID-19 genera eventos protrombóticos en semanas posteriores a la enfermedad, lo que significa que dura semanas incluso después de la hospitalización. Este trabajo de investigación tuvo como objetivo analizar el uso de los parámetros de coagulación y el riesgo trombótico causado por la infección de COVID-19. La metodología se basó en un estudio de diseño documental, informativo y exploratorio con búsqueda de información en las bases de datos PubMed Central, Elsevier, Medigraphic y Google Académico. La prevalencia de trombosis a nivel mundial es del 76,41% en 11 países estudiados, provenientes de Asia, Europa, Norte América y América Latina, el diagnóstico de apoyo incluyó la determinación de los niveles del Dímero-D, tiempo de protrombina, tiempo de trombotoplastina parcial y las comorbilidades. Se demostró que los niveles altos de Dímero-D son indicador de alta mortalidad y más cuando se está asociado a enfermedades subyacentes como hipertensión arterial, diabetes mellitus, entre otras. Este trabajo de investigación permitió dilucidar las estrategias empleadas en el diagnóstico de la trombosis y el impacto de la coagulopatía en pacientes con COVID-19.

Palabras clave: trombosis; COVID-19; tiempos de coagulación; prevalencia; comorbilidades.

Abstract

Worldwide, it is reported that the infection caused by COVID-19 generates prothrombotic events in weeks after the disease, which means that it lasts for weeks even after hospitalization. This research work aimed to analyze the use of coagulation parameters and the thrombotic risk caused by COVID-19 infection. The methodology was based on a documentary, informative and exploratory design study with a search for information in the PubMed Central, Elsevier, Medigraphic and Google Scholar databases. The prevalence of thrombosis worldwide is 76.41% in 11 countries studied, from Asia, Europe, North America and Latin America, the support diagnosis included the determination of D-dimer levels, prothrombin time, of partial thromboplastin and comorbidities. It was shown that high levels of D-Dimer are an indicator of high mortality and more when it is associated with underlying diseases such as arterial hypertension, diabetes mellitus, among others. This research work allowed elucidating the strategies used in the diagnosis of thrombosis and the impact of coagulopathy in patients with COVID-19.

Keywords: *thrombosis; COVID-19; coagulation times; prevalence; comorbidities.*

Fecha de recibido: 19/06/2022

Fecha de aceptado: 23/08/2022

Fecha de publicado: 24/08/2022

Introducción

La coagulación es un proceso natural de la sangre para mantener la hemostasia del cuerpo frente a una lesión. En el proceso de coagulación interactúan diversas proteínas denominadas factores de la coagulación que se activan posterior al daño o lesión iniciando lo que se conoce como cascada de la coagulación. Las pruebas de laboratorio que evalúan la actividad procoagulante de estos factores corresponden al Tiempo de Protrombina (TP), Tiempo de Tromboplastina Parcial activado (TTPa) y el Tiempo de Trombina (TT) (Guerrero y López, 2019).

La prevalencia de tromboembolismo es de 10 al 35% en pacientes con COVID-19, esta coagulopatía viral se relaciona con un mal pronóstico al cursar la infección lo que va a depender del estado inflamatorio, activación plaquetaria, disfunción endotelial y estasis sanguínea (Antonis S et al, 2021).

La Sociedad Internacional de Trombosis y Hemostasia (ISTH) recomienda cuantificar en sangre el dímero D, el tiempo de protrombina (TP), el tiempo de protrombina parcial activada (TTPa) y recuento de plaquetas en todos los pacientes hospitalizados con COVID-19 debido que la fisiopatología de la enfermedad y la coagulopatía posterior producen un estado inflamatorio, hipercoagulable e hipo fibrinolítico (Raj et al, 2020; Velasco et al, 2020; Dobesh y Trujillo, 2020).

En el estudio realizado por Longchamp et al (2020) detectaron una prevalencia del 32% en pacientes con COVID-19 al igual que en la investigación de Lee et al (2021) donde el 26% de los infectados por el virus y que se sometieron a imágenes vasculares presentaron riesgo trombótico. La mortalidad en pacientes con COVID-19 graves con sospecha de TEV es menor cuando se da tratamiento profiláctico anticoagulante.

De acuerdo con Vélez et al (2020) la enfermedad por COVID-19 comprende un amplio espectro de manifestaciones clínicas dependiendo de la presencia o ausencia de coenfermedades que pueden llevar a un cuadro agudo a largo plazo y secuelas que requieren rehabilitación. Una de las complicaciones latentes que ha surgido son los cambios homeostáticos en pacientes graves con COVID-19 que podrían presentar un alto riesgo de tromboembolismo venoso (TEV), incluida trombosis venosa profunda (TVP) y o tromboembolia pulmonar (EP).

En Ecuador la mortalidad por COVID-19 registrada en el estudio realizado por Proaño fue de 17,1%, se evidencia que los valores de dímero D se asociaron significativamente con mortalidad. El fibrinógeno, el TP y el LDH presentaron relación que fue significativa al tercer día de ingreso hospitalario (Proaño, 2020). Los parámetros de la coagulación se evidencian alterados en la coagulopatía viral con la prolongación del tiempo de protrombina y tiempo de tromboplastina parcial activada, dímero D y producto de degradación de la fibrina significativamente elevado (Tang, Dengju et al, 2020).

El objetivo de la investigación es analizar el uso de los parámetros de la coagulación como detector temprano de riesgo trombótico a causa de la COVID-19. Es importante destacar que no solo la enfermedad por COVID-19 sino otros factores clínicos constituyen un riesgo de complicación tromboembólica así está incluido la edad avanzada, la obesidad, cáncer e infecciones bacterianas, virales y demás estados inflamatorios, de ello surge la necesidad de analizar la importancia de la determinación de los parámetros homeostáticos relacionado con antecedentes de morbilidad como parte de la evaluación, diagnóstico y seguimiento del efecto trombótico en pacientes con COVID-19.

Materiales y métodos

Diseño y Tipo de estudio

Es un estudio retrospectivo con diseño documental de tipo descriptivo y exploratorio el cual permitió seleccionar artículos relacionados al tema, donde los autores exponen los resultados obtenidos del mismo, logrando así obtener un conocimiento amplio con respecto a la prevalencia, utilidad de los parámetros de coagulación y comorbilidades relacionadas con procesos trombóticos y COVID-19.

Estrategia de búsqueda

La investigación se llevó a cabo mediante una revisión bibliográfica de artículos científicos de revista indexadas en las bases de datos de PubMed, SciELO, Springer, Google Scholar, ELSEVIER, Dialnet, BMJ journal, MDPI, Medigraphic, Wiley Online Library y Redalyc a partir de la búsqueda avanzada con los términos MeSH: “Parámetros de coagulación”, “Parámetros de laboratorio”, “Dímero D”, “tromboembolismo”, “coagulopatía” y “COVID-19” con sus respectivas traducciones en inglés. Se emplearon operadores booleanos “and”, “or”, para facilitar la búsqueda de la información.

Criterios de inclusión y criterios de exclusión

Para la recolección de información se incluyeron artículos a texto completo de revisión, originales, metaanálisis, análisis de casos, textos de divulgación científicas; páginas oficiales Centro de Control y la Prevención de Enfermedades (CDC) y de reportes de salud, considerando países a nivel mundial, publicados entre los años 2017 al 2022, sin restricción de idioma con el fin recopilar información actualizada. Se excluyeron las tipologías de artículos con información insuficiente, no disponibles en versión completa, cartas al editor, comentarios, opiniones, perspectivas, guías, blogs, selecciones bibliográficas, resúmenes o actas de congresos.

Consideraciones éticas

Este estudio consideró los derechos de autor de cada artículo, así como los resultados obtenidos, tablas y gráficos. Además, se consideraron las pautas del Consejo de las Organizaciones Internacionales de las Ciencias Médicas “CIOMS” las cuales indican que los principios éticos garantizan la ejecución de investigación en países en desarrollo, analizando la situación socio-económica, leyes y reglamentos de cada estado, con el único propósito de contribuir a mejorar la salud de la población, realizándose una adecuada citación y referenciación de la información de acuerdo a las normas APA (Abad-García, 2019).

Proceso de selección y síntesis de la información

En la selección inicial se incluyeron 150 artículos de las bases de datos científicas escogidas y aplicando los criterios de inclusión y exclusión se seleccionaron 47 artículos que se relacionan en esta revisión. Una vez seleccionados los artículos, todos fueron evaluados de manera independiente en cuanto a características básicas de publicación, de diseño de los estudios, los resultados y sus conclusiones. Cuando durante la revisión hubo dudas para su inclusión, se dio paso a la revisión sistemática del texto completo del documento (Page et al, 2021).

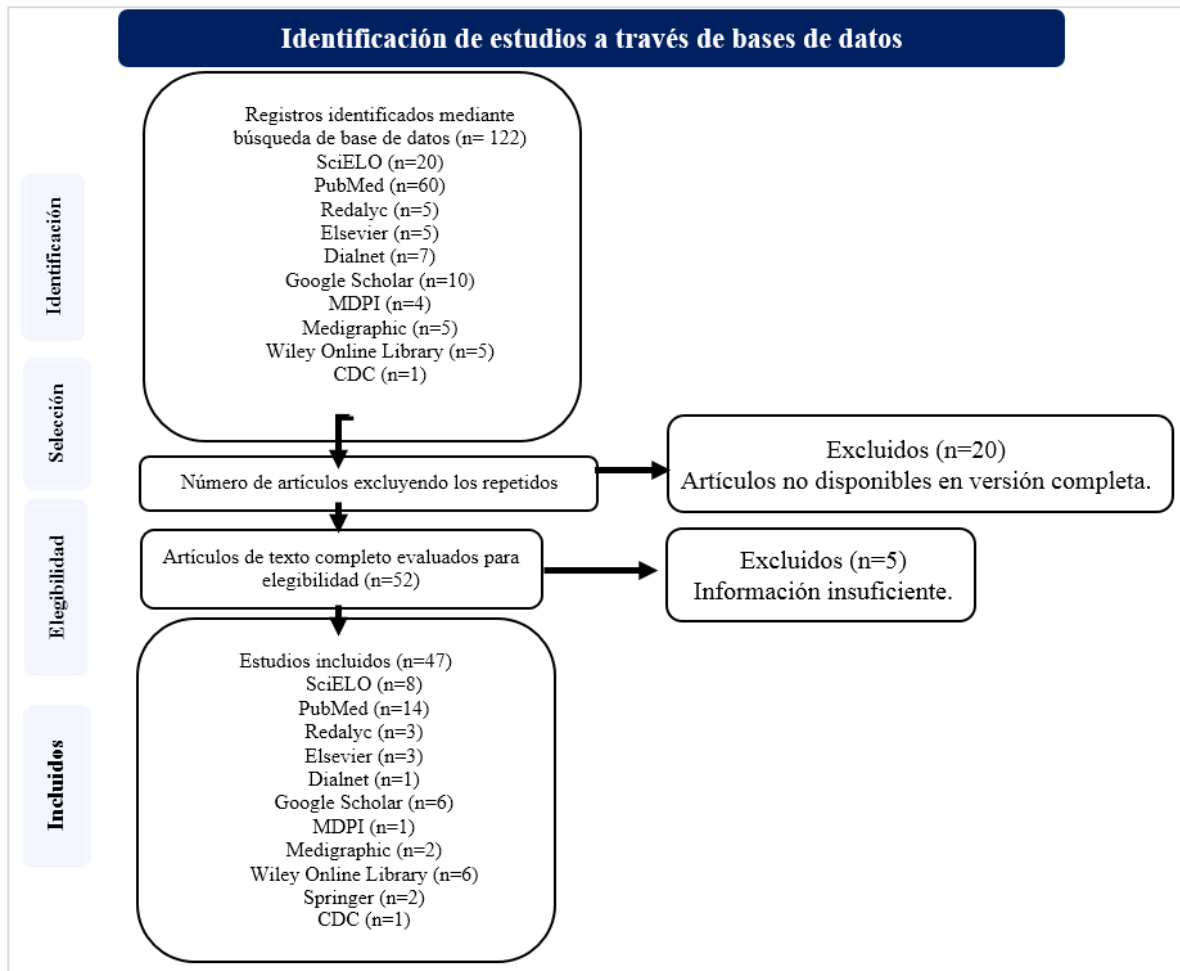


Figura 1. Proceso de identificación de estudios a través de bases de datos.

Resultados y discusión

Para dar cumplimiento a la documentación de la investigación se realizó una revisión bibliográfica sistemática de artículos que tienen relación con el tema de investigación, que usan los parámetros de hemostasia como indicador de coagulación para el diagnóstico del efecto trombótico en pacientes que presentaron infección activa por COVID-19, de los estudios consultados se incluyeron 38 artículos para dar cumplimiento a los objetivos.

La información en la Tabla 1 muestra la distribución de los estudios por regiones y países, las que se realizaron en Asia, Europa, Norte América y América Latina, en todas las investigaciones se puso en evidencia la fisiopatología del efecto trombótico en pacientes con COVID-19. Estos estudios se realizaron desde 2020 al 2022 con pacientes que asistieron a los sistemas de salud y que fueron hospitalizados por presentar síntomas graves de la enfermedad. Esta tabla se logra demostrar los diferentes estudios acerca de la fisiopatología del COVID-19 demostrando que para el diagnóstico definitivo se utilizó la determinación de los niveles del

Dímero-D, TP Y TTP, por lo que son de gran relevancia, ya que valores que sobrepasan los niveles normales provocando complicaciones graves en pacientes hospitalizados, es por esta razón que el tromboembolismo causado por COVID-19 generan una mortalidad significativa

Tabla 1. Fisiopatología del efecto trombótico en pacientes con COVID-19.

Autor	País/Region	Año	Fisiopatología
Asia			
(Tang, Bai et al.)	China	2020	La disfunción de las células endoteliales, excesiva de trombina y el cierre de la fibrinólisis genera hipercoagulabilidad
(Tang, Dengju et al.)	China	2020	Los pacientes que murieron revelaron niveles altos de dímero D y producto de degradación de fibrina (FDP), tiempo de protrombina y tiempo de tromboplastina parcial activado más largos en comparación con los supervivientes.
Europa			
(Pizzi et al.)	Italia	2020	Los niveles de dímero D aumentaron de manera similar en pacientes con y sin enfermedad relacionada con el SARS-CoV 2. Hubo pocos casos de trombosis venosa profunda asintomática o embolia pulmonar sintomática el primer día de ingreso
(Bellmunt-Montoya et al.)	España	2021	El embolismo pulmonar (EP) fue diagnosticado mediante angiografía por tomografía computarizada. Se registraron TEV asintomáticos y sintomáticos, incluyendo preselección en TEV hospitalaria.
(Santoliquid et al.)	Italia	2020	Todos los pacientes tenían un diagnóstico establecido de infección por SARS-CoV-2, confirmado por un ensayo molecular positivo en hisopos orales/nasofaríngeos.
(Helms et al.)	Francia	2020	Función de coagulación anormal en dímero D, tiempo de protrombina, fibrinógeno y recuento de plaquetas
(Ibañez et al)	Suiza	2020	La coagulopatía asociada con COVID-19 se relaciona con una mortalidad significativa. La coagulopatía observada en enfermedades graves se ha relaciona con una alta mortalidad, y los pacientes que fallecieron desarrollaron coagulación intravascular diseminada (CID)
(Longchamp et al.)	Suiza	2020	Los pacientes con COVID-19 tienen una actividad de coagulación aumentada, y las concentraciones de dímero D >1000 µg/L se asociaron con un mayor riesgo de muerte hospitalaria
(Engelen et al.)	Bélgica	2021	Tromboembolismo venoso (TEV) es una complicación frecuente de la COVID-19, por lo que está bien establecida la importancia de una adecuada trombo profilaxis intrahospitalaria en pacientes hospitalizados por COVID-19.
Norte América			
(Lee et al.)	Estados Unidos	2021	Aumento de la respuesta inflamatoria sistémica del virus que conduce a un mayor riesgo de hipercoagulabilidad y enfermedad tromboembólica
(Parth et al.)	Estados Unidos	2021	La necesidad de ventilación mecánica invasiva y el nivel de dímero D al ingreso ≥ 1500 ng/mL fueron marcadores independientes asociados con TEV.
(Parada Guzmán et al.)	México	2022	La COVID-19 puede considerarse un factor de riesgo de trombosis; las alteraciones del endotelio, flujo y de la función plaquetaria nos conducen a trombosis venosas y arteriales
América Latina			
(Sánchez, et al.)	Ecuador	2021	El SARS-CoV-2 tiene afinidad por el receptor ACE2, estas células tienen mayor capacidad receptora, están presentes en los humanos independientemente de la edad o género. Estas se distribuyen a lo largo

del organismo, pudiéndose hallar en: los neumocitos tipo II del alveolo pulmonar, las células epiteliales estratificadas del esófago,

(Sáenz et al.) Colombia 2020 Los estudios clínicos han mostrado que la patogénesis de COVID-19 se encuentra relacionada con el desarrollo de un tipo específico de coagulopatía que difiere de la CIS asociada con sepsis, con niveles relativamente normales de PT, fibrinógeno y plaquetas, a pesar de niveles de dímero-D marcadamente elevados².

(Lopez-Fontalvo et al.) Colombia 2022 Pacientes con COVID-19 exhiben una predisposición a los eventos tromboembólicos, la respuesta inflamatoria sistémica, la endotelialitis y la hipoxemia juegan un papel importante en las complicaciones de los eventos trombóticos

La Tabla 2 es de mucha importancia epidemiológica debido a que se evidencia la prevalencia de trombosis producida en pacientes durante la infección activa por COVID-19, según los resultados de las investigaciones seleccionadas que se presenta se obtuvo un total de 8.029 casos relacionados con COVID-19, de ellos 6.135 pacientes proveniente de 11 países se confirmó que presentaron trombosis provocada por COVID-19, teniendo como resultado una prevalencia del 76,41% de todos los casos estudiados, esta cifra es muy significativa debido a que se evidencia que existe una alta presencia de trombosis con consecuencias fatales que incluso llevo a la muerte de los pacientes que padecieron trombosis, cabe recalcar que también se presentaron casos de mortalidad por factores predisponentes como diabetes, hipertensión, problemas cardíacos, entre otras.

Tabla 2. Prevalencia de trombosis en COVID-19.

Autor/Ref.	Año de publicación	Servicio hospitalario	País	Población total	Casos sin Trombosis	Casos con Trombosis	Prevalencia %
(Tang, Bai et al.)	2020	Sala Hospitalaria	China	449	0	449	100
(Tang, Dengju et al.)	2020	Sala Hospitalaria	China	183	12	21	11
(Pizzi et al.)	2020	Sala Hospitalaria	Italia	324	162	162	50
(Bellmunt-Montoya et al.)	2021	UCI	España	230	169	61	27
(Santoliquid et al.)	2020	Sala Hospitalaria	Italia	84	58	26	31
(Helms et al.)	2020	UCI	Francia	150	86	64	43
(Ibañez et al.)	2020	UCI	Suiza	19	12	7	37
(Longchamp et al.)	2020	UCI	Suiza	27	10	17	63
(Trujillo et al.)	2021	Sala Hospitalaria	México	57	42	15	26
(Engelen et al.)	2021	UCI Post COVID	Bélgica	485	309	176	36
(Lee et al.)	2021	Sala Hospitalaria y UCI	Estados Unidos	192	139	53	28
(Parth et al.)	2021	Sala Hospitalaria	Estados Unidos	147	122	25	17
(Parada et al.)	2022	Sala Hospitalaria	México	83	0	10	12
(Lopez-Fontalvo et al.)	2022	Sala Hospitalaria	Colombia	525	0	16	3
(Hunter et al.)	2021	UCI	Argentina	46	0	5	11
(Katsoularis et al.)	2022	Sala Hospitalaria	Suecia	5028	0	5028	100
Total				8029	1121	6135	76,41

La pandemia provocada por coronavirus se constituyó como una de las infecciones víricas que se asocia a una respuesta inflamatoria de carácter sistemático que altera la hemostasia de la coagulación en los pacientes sintomáticos, es por ellos que se puede establecer que la infección por COVID-19 puede causar y condicionar trombosis en diversos territorios alrededor del mundo. A través de los diferentes tipos de estudios de carácter retrospectivo y prospectivo que se utilizaron para la presente investigación, la Tabla 3 deja en evidencia

valores elevados de Dímero D. Por lo que para esta patología se lo considera un marcador generacional de trombosis, lo que puede significar un índice pronóstico muy relevante de complicación grave durante la enfermedad o incluso un indicador de riesgo de alta mortalidad.

Así mismo, dichos estudios señalan que los niveles superiores de 1000 ng/mL de Dímero-D se asocia a un mayor riesgo de mortalidad, también la mayoría de los pacientes presentan valores de TP normales o ligeramente elevados y de TTP pueden presentarse de manera normal o incluso bajo, pero en el caso de que se vean significativamente elevados se relaciona con la mortalidad, por lo que en la actualidad la determinación de estas pruebas de coagulación se incluyen en el screening de todo paciente que da positivo para COVID-19 y que este presentando sintomatología grave, una vez determinados estos valores se toman estrategias antitrombóticas sobre todo en los pacientes que se encuentran en el servicio hospitalario UCI o que presentan daño sistemático de órganos.

Tabla 3. Parámetros de la coagulación asociados a riesgo trombótico en pacientes con COVID-19.

Autor/ Referencia	Dímero D (ug/ml)	Tiempo de protrombina (seg, %)	Tiempo de tromboplastina (seg)	Valores referenciales
(Tang, Dengju et al.)	2,12	15,5 (14,4-16,3)	44,8 (40,2 a 51,0)	Dímero D: <0,50 ug/ml TP: 11,5-14,5 s TTPa: 29,0-42,0 s
(Helms et al.)	227	84 (73; 91)	1,2 (1,1; 1,3)	Dímero D: <50 ug /ml TP: >70% TTPa: 0,7-1,2 s
(Rojas-Martín et al.)	0,45	12,8 (12,1-13,6)	29,7 (26,8-32,6)	Dímero D: < 0.25 ug/ml TP: 10,5-13,5 s TTPa: 27-38 s
(Wang et al.)	2,030	13,0 (12,3-13,7)	31,4 (29,4-33,5)	Dímero D: <5,000 ug/ml TP: 9,4-12,5 s TTPa: 25,1-36,5 s
(Samkari et al.)	0,040	16,0 (14,7-16,8)	38,1 (34,0-47,8)	Dímero D: <0,005 µg/mL TP: 11,5-14,5 s TTPa: 22,0-36,0 s
(Ibañez et al.)	0,01	12,7 (12,2-13,3)	30 (26-31)	Dímero D: <0,005 µg/mL TP: 9,9-13,6 s TTPa: 23,5-32,5 s
(Eugene et al.)	1.0	14,0 (12,9 - 15,7)	36,3 (32,8 - 41,6)	Dímero D: <0,50 µg/mL TP: 11,7-14,0 TTPa: 27,0-37,05 s
(Arachchillage et al.)	3,20	14.4 (13,3- 15,7)	41,7 (32,5 - 66,33)	Dímero D: <0,0005 µg/mL TP: 10,2-13,2 s TTPa: 26,0-36,0 s
(Proaño et al.)	24,18	13,4 (11-13)	30(25-32)	Dímero D: <5,0 µg/mL TP: 9,4-12,5 s TTPa: 25,1-36,5 s
(Patricia et al.)	1,705	63,67	30	Dímero D: <0,25 µg/mL TP: 75-113% TTPa: 25-36,5 s
(Cui et al.)	5,2 ± 3,0	15,4 ± 1,0	39,9 ± 6,4	Dímero D: <0,50 µg/mL TP: 11,0 - 16,0 TTPa: 27,0 - 45,0 s

Utilidad de los parámetros de coagulación y el efecto trombótico en pacientes con COVID-19

(Rad et al.)	0,595	12,4	28,2	Dímero D: <0,50 µg/mL TP: 11,2–13,8 s TPPa: 21–34 s
(Páez et al.)	5,492	11,4	24,3	Dímero D: <0,50 µg/mL TP: 10,2–13,2 s TPPa: (26,0–36,0) s
(Bellmunt-Montoya et al.)	2,135	13,1	-	Dímero D: <0,50 µg/mL TP: 11,0 - 16,0 s
(Jara et al.)	1,042	-	-	Dímero D: <0,50 µg/mL
(Longchamp et al.)	2,071	-	-	Dímero D: <0,50 µg/mL
(Nauka et al.)	5,2	-	-	Dímero D: <0,50 µg/mL
(Engelen et al.)	0,776	-	-	Dímero D: <0,50 µg/mL
(Parth et al.)	1,5	-	-	Dímero D: <0,50 µg/mL

Al realizar la evaluación de las variables presentadas en la Tabla 4 que corresponde a los antecedentes de comorbilidad asociados a la infección por coronavirus, en el caso de la diabetes todos los estudios seleccionados lo consideran como un agente de riesgo para la letalidad de las personas infectadas, es por ellos que la diabetes tiene una alta influencia en la incidencia de los índices de mortalidad por COVID-19. Por otro lado, la hipertensión a excepción de los estudios de Helms et al (2020), Bellmunt-Montoya et al (2021), Parth et al (2021), COVIDSurg y GlobalSurg (2022) todos los demás la consideran como un factor de riesgo ya que la presión arterial alta al ser una afección grave que si no se maneja con cuidado puede llevar a otras complicaciones de salud. La Insuficiencia Renal Crónica se posiciona como la tercera enfermedad asociada a complicaciones por COVID-19 debido a que virus posee un vínculo muy fuerte con receptores ACE-2 que es abundante en todo el cuerpo humano incluyendo los riñones. Las cardiopatías y los eventos cerebrovasculares que también se consideran como un factor de riesgo estudiado en 18 de los estudios seleccionados.

Las complicaciones cancerígenas y neoplasias, personas con un sistema inmunológico debilitado también se consideran un grupo importante y vulnerable frente a la infección por COVID-19. El tabaquismo, TEV previo y la hepatitis fueron los antecedentes de comorbilidad menos estudiados, sin embargo, las complicaciones pueden llevar al agravamiento de la enfermedad por COVID-19. Teniendo en cuenta que las personas de edad avanzada son las que padecen de estas patologías fueron aquellas que peor reaccionaron a la enfermedad, así mismo los estudios demuestran que las personas que no tiene un control adecuado de la presión sufren consecuencias más graves que aquellas que están medicadas.

Tabla 2. Antecedentes de comorbilidad asociado a efectos trombóticos en pacientes con COVID-19.

Ref./ Autor	Población	TEV	DM	HTA	TB	EC	ECV	ERC, EPO	IRC	EHC	Cáncer, Neoplasias malignas
(Cui et al.)	81		8 (10%)	20 (25%)	35 (43%)	10 (12%)					
(Pizzi et al.)	162		32 (19,8%)	89 (54,9%)			45 (27,8%)	21 (13,0%)	19 (11,8%)		19 (11,8%)
(Bellmunt-Montoya et al.)	230	3 (1,3%)	51 (22,2%)	110 (47,8%)		9 (3,9%)	8 (3,5%)		21 (9,1%)		
(Santoliquido et al.)	84	3 (3,6%)	18 (21,4%)	45 (53,6%)			11 (13,1%)	72 (85,7%)			14 (16,7%)

Utilidad de los parámetros de coagulación y el efecto trombótico en pacientes con COVID-19

(Helms et al.)	150	8 (5,3%)	30 (20%)			72 (48%)	21 (14%)	6 (4,0%)	4 (2,7%)
(Ibañez et al.)	19		4 (19%)	10 (47%)		3 (15%)	2 (10%)	2 (10%)	
(Longchamp et al.)	25		1 (4%)	10 (40%)	6 (24%)		2 (8%)		2 (8%)
(Engelen et al.)	146	4 (3%)	42 (29%)	66 (45%)	62 (44%)			34 (23%)	9 (6%)
(Lee et al.)	145		64 (44%)			95 (66%)	47 (32%)	13 (19%)	29 (20%)
(Parth et al.)	25	2 (8%)	7 (28%)			5 (20%)	1 (4%)	2 (8%)	5 (20%)
(Proaño et al.)	99		12 (12,1%)	21 (21,3%)					
(Forcelledo et al.)	140		61 (43,5%)	59 (42,1%)					
(Salinas et al.)	17479		1901 (10,9%)	2.344 (13,5%)	926 (5,3%)	213 (1,2%)	308 (1,8%)	250 (1,4%)	
(COVIDSurg y GlobalSurg)	953				106 (11%)	46 (4,8%)	99 (10,4%)	53 (5,6%)	211 (22,1%)
(Lodigiani et al.)	388	12 (3,1%)	88 (22,7%)	183 (47,2%)	45 (12%)	54 (14%)		61 (15,7%)	25 (6,4%)
(Goshua et al.)	68		20 (29%)	38 (56%)		10 (15%)		7 (10%)	3 (4%)
(Samkari et al.)	328		32 (9,7%)	78 (23%)		13 (3,9%)		53 (16%)	6 (2%)
(Duggal et al.)	785		174 (22,2%)	342 (43,6%)		58 (7,4%)		83 (10%)	
(Ruiz et al.)	186		44 (23,7%)	142 (76,3%)		40 (22%)		30 (16,1%)	35 (18,8%)
(Dominguez et al.)	1141		250 (21,91%)	386 (33,8%)	115 (10%)	79 (6,92%)	66 (5,78%)	71 (6,22%)	3 (1,6%)

Discusión

La presente investigación se realizó con la finalidad de analizar el uso de los parámetros de coagulación y riesgo trombótico en pacientes con COVID-19, es así que de acuerdo a los estudios analizados en las diferentes regiones y países del mundo se atribuye que la fisiopatología de trombosis por COVID-19 está relacionada con la disfunción endotelial a causa del proceso inflamatorio mediado por citoquinas y la alteración en la hemostasia consecuentemente con la alteración de las pruebas diagnósticas y clínicas entre las que se encuentran los parámetros de coagulación.

A comienzos de la pandemia se desconocían los mecanismos que daban lugar a la hipercoagulabilidad y la presencia de trombosis hoy en día existen evidencias aportadas por Lee et al. (2021) y Rali y col Parth et al. (2021) que sugieren que la respuesta inflamatoria excesiva del sistema inmunitario denominado tormenta de citoquinas induce la alteración de la coagulación creando la formación de trombos. De acuerdo con Tang et al (2020) y Helms et al. (2020) evidenciaron que los mecanismos de hipercoagulabilidad se debían a la disfunción de células endoteliales manifestada por niveles altos de dímero D, producto de degradación de fibrina (FDP), tiempo de protrombina y tiempo de tromboplastina parcial activado más largos. Pizzi et al.

(2020) encontraron niveles de dímero D elevados con casos de Trombosis Venosa Profunda (TVP) y Embolia Pulmonar (EP) desde el primer día de ingreso, lo cual se ha asociado a un mal pronóstico y elevada mortalidad de acuerdo con los estudios de Longchamp et al (2020), Ibañez et al (2020), Cui et al (2020).

La determinación de la prevalencia de eventos trombóticos en pacientes con COVID-19 valorado en 11 países de 4 regiones a nivel mundial en este análisis fue de 76,7%, pudiendo variar el número de casos de trombosis por la gravedad y localización del paciente, de la estancia en UCI, sala hospitalaria o si es paciente Post COVID-19 (Engelen et al 2021), (Tang, Dengju et al,2020).

Con base a la literatura recientemente publicada, la prevalencia general de trombosis observada en pacientes con COVID-19 se encuentra alrededor del 10 a 35 % (Antonis, 2021). La trombosis se puede presentar de diferentes formas, es así que Longchamp et al. (2020) reportaron una prevalencia de Tromboembolismo Venoso o TEV en pacientes alojados en la UCI de 38% mientras que en los pacientes en estancia hospitalaria la prevalencia va desde el 17% (Lee et al, 2021) al 26% (Parth et al, 2021) lo que concuerda con lo observado por Bellmunt-Montoya et al (2021) que incluso después del séptimo día de seguimiento la frecuencia de TEV tanto asintomática como sintomática fue de 26.5% con riesgo de recurrencia de trombosis a pesar recibir tratamiento profiláctico anticoagulante.

La trombosis venosa profunda o TVP presenta una de las incidencias más bajas, con un 0.7% entre un total de 146 pacientes examinados según el estudio mencionado por Engelen et al. (2021) discrepando con los resultados emitidos en el estudio retrospectivo observacional de Longchamp et al. (2020) donde la prevalencia de TVP fue considerablemente mucha más alta con un 24%, al igual que el 25% presentado por Lee et al (2021).

Con la finalidad de identificar los parámetros de coagulación relacionado con riesgo trombótico las evidencias científicas apuntan a los cambios anormales en las pruebas de coagulación en pacientes con COVID-19. El dímero D es el parámetro de coagulación que mayormente se ve elevado, es decir, que está fuera de los valores referenciales, según los artículos mencionados en este estudio bibliográfico.

Los investigadores Tang, Dengju et al (2020) revelaron en su estudio que tanto el dímero D (2,012 ng/ml) como el TP (15.5 s) fueron parámetros que tuvieron relación estadísticamente significativa (<0.001) en el grupo de no sobrevivientes por COVID-19. Así mismo, Helms et al (2020) reportan que el TP (84%) fue uno de los valores significativamente más altos en los pacientes con COVID-19 y Cui et al (2020) reportan TTPa prolongado ($39,9 \pm 6,4$ versus $35,6 \pm 4,5$ segundos, $P = 0,001$) y mayor dímero D ($5,2 \pm 3,0$ versus $0,8 \pm 1,2$ $\mu\text{g/mL}$, $P < 0,001$). Sin embargo, en aportes científico de Bellmunt-Montoya et al (2021) e Ibañez et al (2020) el tiempo de TP y TTPa no representaron mayor alteración entre los pacientes UCI y no UCI, es decir que estos parámetros de coagulación anormales no se correlacionaron con un mayor riesgo de coagulopatía.

Los antecedentes de comorbilidades asociadas a la infección por COVID-19 permiten establecer o dirigir el curso de la enfermedad para los pacientes hospitalizados. En este análisis bibliográfico se encontró que 12 de los 18 artículos presentados tiene como principal comorbilidad a la hipertensión arterial. López et al (2021)

exponen que el 76,3% de su muestra padece de hipertensión arterial, seguida de Diabetes Mellitus (76,3%) y EPO (21,5%). Dominguez et al (2021) en su estudio de 1.141 pacientes demuestran que el (33,83%) presenta HTA, y el (21,91%) Diabetes Mellitus. Helms et al (2020), por otro lado, exponen como principal comorbilidad asociada a COVID-19 a las enfermedades cardiovasculares, Cui et al (2020) evidenciaron que el 43% de su grupo en estudio tenía como costumbre el habido de fumar. Entre otros antecedentes patológicos en presencia de la COVID-se hayan la insuficiencia renal crónica, enfermedades coronarias, cáncer o neoplasias y antecedentes de previos de TEV (Lee et al, 2021; Salinas et al, 2022; COVIDSurg y GlobalSurg, 2022).

Las diversas investigaciones planteadas sugieren que el aumento de la actividad de los parámetros de coagulación es producto de la infección por covid-19, sin embargo, aún quedan inconsistencia por aclarar sobre la fisiopatología del estado trombótico, los mecanismos aún son divergentes y queda por establecer si la coagulopatía es producto de la infección por el virus o a causa de la respuesta inflamatoria del organismo, ambas son vías accesibles para la activación del proceso de la coagulación. Además de explorar otros posibles mecanismos como la intervención de factores de la coagulación que no se abarcaron en esta investigación. En América latina, a pesar de la alta mortalidad por la COVID-19, son escasos los estudios originales que evidencien o evalúen la prevalencia de casos por trombosis y de la utilidad de las pruebas de coagulación básicas aun cuando de acuerdo con protocolos para pacientes con covid-19 se recomienda cuantificar en sangre el dímero D, el tiempo de protrombina (TP), el tiempo de protrombina parcial activada (TTPa) sin embargo que tan útil y viable es acceder a estas pruebas en los sistemas de salud públicos de América Latina.

Conclusiones

La fisiopatología de la COVID-19 demuestra que la coagulopatía generada por el daño endotelial cuando el virus ingresa a la célula y la inflamación producto de la respuesta exacerbada del organismo puede relacionarse con la presencia de eventos trombóticos relacionado principalmente con la alteración en los valores del Dímero D y otros parámetros de la coagulación.

Los estudios analizados muestran un total de 7.972 casos de pacientes con COVID-19, obteniendo así 6.120 pacientes provenientes de Asia, Europa, Norte América y América Latina, dando una prevalencia del 77,76% de trombosis producida por COVID-19 evidenciando que existe la presencia de trombosis con consecuencias fatales e incluso mortalidad en los pacientes.

El screening de los parámetros de coagulación y el Dímero D constituyen la prueba de laboratorio más utilizada y menos invasiva que apoya al diagnóstico de la coagulopatía en la COVID-19. La elevación de ese último en las primeras etapas de la enfermedad por COVID 19 se ha valorado como un factor de mortalidad y mal pronóstico en pacientes con sintomatología grave.

Las personas con enfermedades subyacentes como hipertensión arterial, diabetes y hábitos de fumar, antecedente previo de TEV más aun siendo mayores de edad corren el riesgo de enfermar gravemente con la COVID-19 sin olvidar al riesgo de hipercoagulabilidad latente al cual se lo ha asociado en múltiples estudios.

Referencias

- Abad-García, M (2019). El plagio y las revistas depredadoras como amenaza a la integridad científica. *Anales de pediatria*. 90 (1). Obenido de <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1695403318305265?via%3Dihub#!>
- Antonis S, M., Theodora A, M., Amnolis, A. A., Despoina, P., & Melita, H. (2021). COVID-19 infection: Viral Macro and Micro Vascular Coagulopathy and Tromboembolism/ Profhylactic and therapeutic Management. *J Cardiovasc Pharmacol Ther.*2021; 26 (1). doi:10.1177 / 1074248420958973
- Arachchilage, D. J., Rajakaruna, I., Scott, I., Gaspar, M., Odho, Z., Banya, W., & al, e. (2020). Impacto del sangrado mayor y la trombosis en la supervivencia a 180 días en pacientes con COVID-19 grave apoyados con oxigenación por membrana extracorpórea en el Reino Unido: un estudio observacional multicéntrico. *BJHaem*. 2020 Febrero. 196 (3). doi:<https://doi.org/10.1111/bjh.17870>
- Araujo, M., Ossandón, P., Abarca, A. M., & Muñoz, A. M. (2020.). Pronóstico de pacientes hospitalizados por COVID-19 en un centro terciario en Chile: estudio de cohorte. *Medwave*. 2020. 20 (10). doi:doi: 10.5867/medwave.2020.10.8066
- Bellmunt-Montoya, S., Riera, C., Gil, D., Rodríguez, M., García-Reyes, M., Martínez-Carnovale, L., & et, a. (2021). COVID-19 Infection in Critically Ill Patients Carries a High Risk of Venous Thromboembolism. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 61 (4). doi:10.1016/j.ejvs.2020.12.015
- Nauka, P., W. Baron, S., Andrei Assa, Laurel Mohrmann, Shawn Jindal , & Erick Oran, e. a. (2021). doi:<https://doi.org/10.1016/j.thromres.2020.12.023>
- Colaborativo, C. S., & Surg, C. y. (2022). Infección por SARS-CoV-2 y tromboembolismo venoso después de la cirugía: un estudio de cohorte prospectivo internacional. *Anaesthesia*. 2022. 77; p: 28-39. doi:doi:10.1111/anae.1556
- Cui, S., Chen, S., Li, X., Liu, S. (2020). Prevalencia de tromboembolismo venoso en pacientes con neumonía grave por coronavirus nuevo. *J Thromb Haemost*. 2020 Mayo. 18 (6). doi:10.1111 / jth.14830 [Publicación electrónica
- Dobesh, P y Trujillo, T. (2020). Coagulopathy, Venous Thromboembolism, and Anticoagulation in Patients with COVID-19. *Pharmacotherapy*; 40 (11). doi:10.1002 / phar.2465
- Engelen, M. M., Vandenbrielle, C., Balthazar, T., Claeys, E., Gunst, J., Guler, I., & all, e. (2021). Tromboembolia venosa en pacientes dados de alta tras hospitalización por COVID-19. *Semin Thromb Hemost*; 47 (4). doi: 10.1055 / s-0041-1727284
- Eugene, F. B., Ng, J., Chan, S. W., Christopher, D., & Allison Ching Yee Tso, L. M. (2021). COVID-19 associated coagulopathy in critically ill patients: A hypercoagulable state demonstrated by parameters of haemostasis and clot waveform analysis. *Journal of Thrombosis and Thrombolysis*; 51. p: 663–674. doi:<https://doi.org/10.1007/s11239-020-02318-x>
- Forcelledo, H. A., Campo, J. A., Broca, J. C., Rodríguez, B. O., & Priego, C. G. (2020). Características epidemiológicas y clínicas en pacientes con covid-19 en un hospital general en Tabasco, México. *Aten Fam*. 2020. 20 (1); p: 9-14. doi: <http://dx.doi.org/10.22201/fm.14058871p.2022.1.81184>
- Gaspar Dominguez, C. G., Maria, C., & Mirta, D. K. (2021). Factores demográficos y comorbilidades asociadas a severidad de COVID-19 en un hospital chileno: el rol clave del nivel socioeconómico. *Rev. méd. Chile*. 149 (8). doi:<http://dx.doi.org/10.4067/s0034-98872021000801141>

- Goshua, G., Pine, A. B., & Lee, A. (2020). Endoteliopatía en la coagulopatía asociada a COVID-19: evidencia de un estudio transversal de un solo centro. *Hematol de lanceta*. 2020; 7 (8). p: e575-e58. doi:<https://doi.org/10.1016/>
- Guerrero, B., & López, M. (s.f.). (2019) Generalidades del sistema de la coagulación y pruebas para su estudio. *Invest Clin*, 56 (4), p.432-454. Obtenido de <https://www.redalyc.org/pdf/3729/372943268010.pdf>
- Helms, J., Tacquard, C., François, S., Leonard-Lorant, I., Ohana, M., Delabranche, X., & et, a. (2020). High risk of thrombosis in patients with severe SARS-CoV-2 infection: a multicenter prospective cohort study. *Intensive Care Med*, 4. doi: 10.1007/s00134-020-06062-x
- Hunter M, L. M. (2021). Incidencia de trombosis venosa profunda en pacientes con síndrome de distrés respiratorio agudo secundario a covid-19, bajo tromboprofilaxis con dosis intermedia de heparina de bajo peso molecular. *Medicina*. 82 (2). Obtenido de https://www.medicinabuenosaires.com/revistas/vol81-21/destacado/original_7677.pdf
- Ibañez, C., Perdomo, J., Calvo, A., Ferrando, C., Reverter, J. C., & Tassies, D. e. (2020). High D dimers and low global fibrinolysis coexist in COVID19 patients. *Journal of Thrombosis and Thrombolysis*, 51 (2). doi:10.1007/s11239-020-02226-0
- Jara, G. F., Alulima, G. d., Auquilla, E. L., Sanclemente, J. C., Vasquez, P. A., & Páez, e. a. (s.f.). Hipercoagulabilidad, trombosis intravascular y trombocitosis asociada al COVID-19. Informe de un caso. *Bionatura*. 2020. doi:<http://dx.doi.org/10.21931/RB/2020.05.02.11>
- Katsoularis, I., Fonseca, O., Farrington, P., Haggstrong, E., Sund, M., Lindmark, K., & Fors, A. (2022). Riesgos de trombosis venosa profunda, embolia pulmonar y sangrado después de covid-19: serie de casos autocontrolados a nivel nacional y estudio de cohorte emparejado. *BMJ*; 3 (77). Obtenido de <https://www.bmj.com/content/377/bmj-2021-069590>
- Lee, E., Krajewski, A., Clarke, C., O'Sullivan, D., Herbst, T., & Lee, S. (2021). Arterial and venous thromboembolic complications of COVID-19 detected by CT angiogram and venous duplex ultrasound. *Emerg Radiol*; 11. doi:10.1007/s10140-020-01884-0
- Lodigiani, Iapichino, & Cecconi., C. y. (2020). Complicaciones tromboembólicas venosas y arteriales en pacientes con COVID-19 ingresados en un hospital académico de Milán, Italia. *Thromb Res*. Obtenido de <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32353746/>.
- Longchamp, A., Longchamp, J., Manzocchi, S., Besson, Whiting, L., Claude, H., & all, e. (2020). Venous thromboembolism in critically ill patients with COVID-19: Results of a screening study for deep vein thrombosis. *Res Pract Thromb Haemost*, 4 (5). doi:10.1002/rth2.12376
- Lopez-Fontalvo, J., Palencia, S., & Botero, S. y. (2022). Incidencia de eventos tromboembólicos venosos en pacientes hospitalizados con COVID-19. *Acta Colombiana de Cuidado Intensivo*. . doi:10.1016/j.acci.2022.02.004
- Páez, J. L., Moscoso, S. X., Coello, C. L., & Wilson Daniel Alava Muñoz, e. a. (2021). Coexistencia de hemorragia subaracnoidea aneurismática accidentada. *Revista bionatura*. 2021. 5 (4). doi:<http://revistabionatura.com/files/2020.05.04.21.pdf>
- Page, M. J., McKenzie, J. E., Bossuyt, P. M., Boutron, I., Hoffmann, T. C., Mulrow, C. D., & et, a. (2021). La declaración PRISMA 2020: una guía actualizada para informar revisiones sistemáticas. *BMJ*, 372 (21). doi:<https://doi.org/10.1136/bmj.n71>

- Parada Guzmán, M., Sierra, M. A., Olivares, S., & Balderrama, C. (2022). Frecuencia y factores de riesgo de trombosis venosa profunda asociada a pacientes con COVID-19. *Revista mexicana de angiología*; 50 (1). doi:<https://doi.org/10.24875/rma.21000035>
- Parth, R., Oisin, O., Lawrence, O., Daohai, Y., Sheriff de, O., & Robert, W. (2021). Incidence of venous thromboembolism in coronavirus disease 2019: An experience from a single large academic center. *J Vasc Surg Venous Lymphat Disord*; 9 (3). doi:doi: 10.1016/j.jvsv.2020.09.006.
- Patricia, V., Patricia, Á., Patricia, A., Vicente, M., Cecilia, P., & Tapia Lorena, e. a. (2021). Parámetros hematológicos y biomarcadores predictores de gravedad en Síndrome Inflamatorio Pediátrico Multisistémico asociado a SARS-CoV-2. *Andes pediátr.* 2021 Junio. 92 (3). doi:<http://dx.doi.org/10.32641/andespediatr.v92i3.3316>
- Pizzi, R., Gini, G., Caiano, L., Castelli, B., Dotan, N., & et, a. (2020). Coagulation parameters and venous thromboembolism in patients with and without COVID-19 admitted to the Emergency Department for acute respiratory insufficiency. *Thromb Res*,196 (). doi:10.1016/j.thromres.2020.09.004
- Priya Duggal, T. P. (2022.). Síntomas y comorbilidades posteriores a las secuelas después de COVID-19. *Journal of Medical Virology*. Mayo. 94 (5). doi:DOI: 10.1002/jmv.27586
- Proaño, R. (2020). Características clínicas de 99 pacientes hospitalizados con neumonía por infección de Coronavirus 2019, desde el 15 de marzo hasta el 31 de mayo del 2020. *Practica Familiar Rural*, 5 (3). doi:<https://doi.org/10.23936/pfr.v5i3.182>
- Rad, D. y. (2021). La relación entre las citoquinas inflamatorias y la coagulopatía en pacientes con COVID-19. *J. Clin. Med.* 10 (9). Obtenido de <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8125898/>
- Raj, M., Gosain, R., Donato, A., Pathak, R., Raj, V., Katel, A., & all, e. (2020). Venous Thromboembolism in COVID-19: Towards an Ideal Approach to Thromboprophylaxis, Screening, and Treatment. *Curr Cardiol Rep*.;22 (7). doi:10.1007/s11886-020-01327-9
- Raúl, L. I., Ruiz, A., Bermejo-Martín, J. F., & Almans, R. y. (2021). Modelos de riesgo para la predicción de mortalidad hospitalaria en ancianos con neumonía por COVID-19. *Revista de la Sociedad Española de Medicina de Urgencias y Emergencias.* 2021 Agosto. 33 (4). Obtenido de Modelos de riesgo para la predicción de mortalidad hospitalaria en ancianos con neumonía por COVID-19. *Revista de la Sociedad Española de Medicina de Urgencias y Emergencias.* 33 (4).: <https://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=7966513>
- Rojas-Martín, M., Pérez-Rus, G., Delgado-Pinos, V., Domingo-González, A., Regalado-Artamendi, I., & all, e. (2020). COVID-19 coagulopathy: an in-depth analysis of the coagulation system. *Eur J Haematol.* doi: 10.1111/ejh.13501
- Sáenz, O., Rubio, A., Yomayusa, N., & Garay, N. G. (2020.). Coagulopatía en la infección por el virus SARS-CoV-2 (COVID-19): de los mecanismos fisiopatológicos al diagnóstico y tratamiento. *Acta Colombiana de Cuidado Intensivo.* . doi:DOI: 10.1016/j.acci.2020.10.007
- Salinas Aguirre, J., & Sánchez-García, C. a.-G. (2022). Características clínicas y comorbilidades asociadas a mortalidad en pacientes con COVID-19 en Coahuila (México). *Revista Clinica Espanola.* 2022 Mayo. 222 (5); p: 288-292. doi:<https://doi.org/10.1016/j.rce.2020.12.006>
- Samkari, A., Leaf, H., Karp, R. S., Dzik, W. H., Carlson, J. C., & Fogerty, A. E. (2020). COVID-19 and coagulation: bleeding and thrombotic manifestations of SARS-CoV-2 infection. *Blood*; 136 (4).p: 489–500. doi:10.1182/blood.2020006520

- Sánchez, A., Miranda, C., Castillo, C., Arellano, N., & Tixe, T. (2021). Covid-19: fisiopatología, historia natural y diagnóstico. Eugenio Espejo Facultad de Ciencias de la Salud; 15 (2). doi:<https://doi.org/10.37135/ee.04.11.13>
- Santoliquido, A., Porfidia, A., Nesci, A., Giuseppe De, M., Marrone, G., Porceddu, E., & all, e. (2020). Incidence of Deep Vein Thrombosis among non-ICU Patients Hospitalized for COVID-19 Despite Pharmacological Thromboprophylaxis. J Thromb Haemost, 18 (9). doi:<https://doi.org/10.1111/jth.14992>
- Tang, N., Bai, H., Chen, X., Gong, J., Ziyong, Dengju, L., & all, e. (2020). El tratamiento anticoagulante se asocia con una disminución de la mortalidad en pacientes con enfermedad grave por coronavirus 2019 con coagulopatía. Revista de trombosis y hemostasia. 18 (5). doi:DOI: 10.1111/jth.14817
- Tang, N., Dengju, L., Xiong, W., & Ziyong, S. (2020). Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. J Thromb Haemost, 18 (4). doi: 10.1111/jth.14768
- Trujillo-Araujo A, Cossío-Zazueta A, Camarillo-Nava V, Serrato-Auld R. Trombosis aguda arterial y venosa en pacientes infectados con COVID-19. Rev. mex. angirol. 2021 abr./jun; 49 (2). [Online].; 2021.. Disponible en: <https://doi.org/10.24875/rma.21000017>.
- Velasco, P., Orquera, A., Velazco, P., Granja, M., Heredia, M., Luján, M., . . . all, e. (2020). Respuesta a diferentes escenarios y complicaciones hematológicas en COVID-19. Protocolo médico. Quito.Cambios rev. méd; 19 (1.). doi:<https://doi.org/10.36015/cambios.v19.n1.2020.604>
- Vélez, J., Saltos, L., Vinicio, H., Rojas, P., Guerrero, V., Chuquilla, M., & López, É. (2020). Fibrinólisis en tromboembolia pulmonar en paciente con COVID-19. Revista científica digital INSPILIP, 4 (3). Obtenido de https://www.researchgate.net/profile/Jorge-Luis-Velez-Paez/publication/347496068_Fibrinolisis_en_tromboembolia_pulmonar_en_paciente_con_COVID-19_Fibrinolysis_in_pulmonary_thromboembolism_in_a_patient_with_COVID-19/links/5fde443ca6fdccdb8e580ad/Fibrinolisis
- Wang, D., Hu, B., Hu, C., Zhu, F., Liu, X., & Zhang, J. e. (2020). Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus–Infected Pneumonia in Wuhan, China. JAMA; 323 (11). doi:10.1001/jama.2020.1585