



UNIVERSIDAD RICARDO PALMA

FACULTAD DE MEDICINA HUMANA

ESCUELA DE RESIDENTADO MÉDICO Y ESPECIALIZACIÓN

Trastornos hematológicos asociados a severidad en niños con COVID-19
atendidos en el Hospital Guillermo Almenara en Lima – Perú, de abril del
2020 a diciembre del 2022

PROYECTO DE INVESTIGACIÓN

Para optar el Título de Especialista en Pediatría

AUTORA

Pinto Chumbile, Ana Lucia

(ORCID: 0009-0003-4780-2174)

ASESORA

Quiroz Gonzales, Carla Jahaira

(ORCID 0009-0003-3404-1177)

Lima, Perú

2024

Metadatos Complementarios

Datos de la autora

Pinto Chumbile, Ana Lucia

Tipo de documento de identidad de la AUTORA: DNI

Número de documento de identidad de la AUTORA: 46007758

Datos de la asesora

Quiroz Gonzales, Carla Jahaira

Tipo de documento de identidad de la ASESORA: DNI

Número de documento de identidad de la ASESOR: 40011226

Datos del Comité de la Especialidad

PRESIDENTE: Estupiñan Vigil, Matilde Emperatriz

DNI: 07835407

Orcid: 0000-0002-4226-7729

SECRETARIO: Alvarado Gamarra, Angel Giancarlo

DNI: 43794610

Orcid: 0000-0002-7266-5808

VOCAL: Morales Acosta, Marco Antonio Emilio

DNI: 08770491

Orcid: 0000-0002-1710-2316

Datos de la investigación

Campo del conocimiento OCDE: 3.02.03

Código del Programa: 912859

ANEXO N°1

DECLARACIÓN JURADA DE ORIGINALIDAD

Yo, Ana Lucia Pinto Chumbile, con código de estudiante N° 202020946, con DNI N° 46007758, con domicilio en Jr Fernando Faustor 430, distrito Santiago de Surco, provincia y departamento de Lima, en mi condición de Médico(a) Cirujano(a) de la Escuela de Residentado Médico y Especialización, declaro bajo juramento que:

El presente Proyecto de Investigación titulado: "Trastornos hematológicos asociados a severidad en niños con COVID-19 atendidos en el Hospital Guillermo Almenara en Lima – Perú, de abril del 2020 a diciembre del 2022" es de mi única autoría, bajo el asesoramiento del docente Dra. Carla Jahaira Quiroz Gonzales, y no existe plagio y/o copia de ninguna naturaleza, en especial de otro documento de investigación presentado por cualquier persona natural o jurídica ante cualquier institución académica o de investigación, universidad, etc; el cual ha sido sometido al antiplagio Turnitin y tiene el 9% de similitud final.

Dejo constancia que las citas de otros autores han sido debidamente identificadas en el proyecto de investigación, el contenido de estas corresponde a las opiniones de ellos, y por las cuales no asumo responsabilidad, ya sean de fuentes encontradas en medios escritos, digitales o de internet.

Asimismo, ratifico plenamente que el contenido íntegro del proyecto de investigación es de mi conocimiento y autoría. Por tal motivo, asumo toda la responsabilidad de cualquier error u omisión en el proyecto de investigación y soy consciente de las connotaciones éticas y legales involucradas.

En caso de falsa declaración, me someto a lo dispuesto en las normas de la Universidad Ricardo Palma y a los dispositivos legales nacionales vigentes.

Surco, 12 de febrero de 2024



Firma

Ana Lucia Pinto Chumbile

DNI 46007758

Trastornos hematológicos asociados a severidad en niños con COVID-19 atendidos en el Hospital Guillermo Almenara en Lima – Perú, de abril del 2020 a diciembre del 2022

INFORME DE ORIGINALIDAD

9%	9%	9%	3%
INDICE DE SIMILITUD	FUENTES DE INTERNET	PUBLICACIONES	TRABAJOS DEL ESTUDIANTE

FUENTES PRIMARIAS

1	www.archbronconeumol.org Fuente de Internet	3%
2	www.yumpu.com Fuente de Internet	1%
3	repositorio.urp.edu.pe Fuente de Internet	1%
4	repositorio.uta.edu.ec Fuente de Internet	1%
5	repositorio.uax.es Fuente de Internet	1%
6	daten-quadrat.de Fuente de Internet	1%
7	dspace.ucuenca.edu.ec Fuente de Internet	1%
8	www.essalud.gob.pe Fuente de Internet	1%

Excluir citas Apagado
Excluir bibliografía Activo

Excluir coincidencias < 1%

INDICE

RESUMEN DEL PROYECTO	1
CAPÍTULO I:	1
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	1
1.1 DESCRIPCIÓN DE LA REALIDAD PROBLEMÁTICA:	1
1.2 FORMULACIÓN DEL PROBLEMA.....	2
1.3 LÍNEA DE INVESTIGACIÓN.....	3
1.4 OBJETIVOS.....	3
1.4.1 General	3
1.4.2 Específicos	3
1.5 JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO	4
1.6 DELIMITACIÓN	5
1.7 VIABILIDAD.....	5
CAPÍTULO II:	1
MARCO TEÓRICO	1
2.1 ANTECEDENTES DE LA INVESTIGACIÓN:	1
ANTECEDENTES INTERNACIONALES:.....	1
ANTECEDENTES LATINOAMERICANOS:	5
2.2 BASES TEÓRICAS	7
2.2.1 <i>Definiciones</i>	7
2.3 HIPÓTESIS DE INVESTIGACIÓN.....	16
2.3.1 <i>Nula</i>	16
CAPÍTULO III:	16
METODOLOGÍA	16
3.1 DISEÑO DE ESTUDIO	16
3.2 POBLACIÓN	17
3.3 MUESTRA.....	17

3.3.1 Tamaño muestral	17
3.3.2 Tipo de muestreo	18
3.3.3 Criterios de selección de la muestra	18
3.4 VARIABLES DEL ESTUDIO:	19
3.4.2 Operacionalización de variables	21
3.5 TÉCNICAS E INSTRUMENTO DE RECOLECCIÓN DE DATOS	26
3.6 PROCESAMIENTO DE DATOS Y PLAN DE ANÁLISIS	26
3.7 ASPECTOS ÉTICOS DE LA INVESTIGACIÓN	27
3.8 LIMITACIONES DE LA INVESTIGACIÓN	28
CAPÍTULO IV:	28
RECURSOS Y CRONOGRAMA	28
4.1 FUENTE DE FINANCIAMIENTO	28
4.2 RECURSOS HUMANOS Y MATERIALES	28
4.2 CRONOGRAMA	29
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS:	29
ANEXOS	33
1. ANEXO N° 01: MATRIZ DE CONSISTENCIA	33
2. ANEXO N° 02: FICHA DE RECOLECCION DE DATOS	35
3. ANEXO SOLICITUD DE PERMISO INSTITUCIONAL	37
SOLICITUD DE EVALUACIÓN POR COMITÉ DE ÉTICA URP	38

RESUMEN DEL PROYECTO

Introducción:

La pandemia de COVID-19 ha impactado en el sistema hematológico, dando lugar a diversas alteraciones, como trombocitopenia y trombosis. Estas complicaciones se acompañan de cambios en el recuento de plaquetas, el valor del fibrinógeno y el dímero D. La coagulopatía asociada con el virus se debe a su capacidad para afectar la producción de plaquetas en la médula ósea, aumentando el riesgo de complicaciones hemorrágicas y trombóticas. Esta situación se vuelve especialmente crítica en niños, debido a su conexión con el síndrome multisistémico (MIS-C) por COVID-19. La comprensión y gestión adecuada de estas complicaciones en niños requiere evidencia científica sobre la asociación de trastornos hematológicos y la gravedad de la COVID-19 en este grupo de población.

Objetivos: Determinar la asociación de trastornos hematológicos en niños con COVID-19 severo en comparación con pacientes con COVID-19 no severo atendidos en el Guillermo Almenara, Perú de [enero-abril 2020](#) - [Diciembre-Junio 2023](#).

Materiales y métodos: Se realizará una investigación observacional y analítica de corte retrospectivo. En esta investigación, se analizarán los datos obtenidos de los historiales médicos de niños de 1 mes a 14 años que han sido diagnosticados con COVID-19. El objetivo es evaluar la asociación entre la severidad de la enfermedad y los trastornos de coagulación. Los pacientes que formarán parte de la muestra fueron atendidos en el hospital Guillermo Almenara en Perú, en desde abril de 2020 y diciembre de 2022. Estos pacientes se dividirán en dos grupos: uno formado por aquellos con diagnóstico de COVID-19 severo y otro por aquellos con diagnóstico de COVID-19 no severo. La investigación buscará examinar y analizar la asociación entre la severidad de la infección por COVID-19 y los trastornos hematológicos en esta población de estudio.

Palabras clave: (DeCS)

Child, COVID-19, Blood Coagulation Disorders, Immune thrombocytopenia

CAPÍTULO I:

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

1.1 Descripción de la problemática:

En el contexto de la COVID-19, se han documentado diversas alteraciones hematológicas que abarcan desde la trombocitopenia hasta la trombosis, destacándose la elevada incidencia de episodios tromboembólicos como la trombosis venosa profunda y la embolia pulmonar^{1,2}. Además, se ha observado un incremento significativo en los niveles de dímero D, lo que sugiere la presencia de coagulopatía asociada al virus². Esta coagulopatía se relaciona con múltiples factores, entre ellos, la capacidad del virus para afectar la generación de plaquetas en la médula ósea y la inducción de una respuesta inmunológica que conduce a la destrucción de las plaquetas².

La trombocitopenia y la trombocitosis son situaciones críticas en las situaciones graves de COVID-19, ya que aumentan el riesgo de complicaciones hemorrágicas y trombóticas, respectivamente³. La trombocitopenia, comúnmente observada durante la fase inmunológica activa de la enfermedad debido a la sepsis, se manifiesta como un bajo conteo de plaquetas séricas y puede asociarse al síndrome inflamatorio multisistémico en niños (MIS-C) por COVID-19³. Es importante destacar que la trombocitopenia aislada es extremadamente rara y no suele presentarse de manera independiente³.

La COVID-19 induce un estado de hiperinflamación sistémica, similar al síndrome hemofagocítico, con un alto riesgo de trombosis⁴. Estas señales inflamatorias alteran la barrera protectora de las células endoteliales con pérdida de factores antitrombóticos, con la siguiente exposición y la fuga de factor tisular, fibrinógeno y antígeno de von willebrand⁵. Se ha observado trombocitopenia en niños con COVID-19 que presentan comorbilidades como la púrpura trombocitopénica inmune (PTI), la púrpura trombocitopénica trombótica (PTT) y la coagulación intravascular

diseminada (CID)⁴. Estas condiciones han generado la necesidad de evaluar a los pacientes utilizando puntuaciones como el "sepsis-induced coagulopathy (SIC) score" o el "disseminated intravascular coagulation (DIC) score"⁴.

Además, el COVID-19 ocasiona una mayor posibilidad de eventos tromboembólicos, como la trombosis venosa profunda (TVP) y la embolia pulmonar (EP), debido a la respuesta multisistémica y la activación de la coagulación observada en la enfermedad^{1,4}. La coagulopatía en COVID-19 resulta de una serie compleja de eventos protrombóticos que provocan trombosis tanto a nivel microvascular como macrovascular, inicialmente en la circulación pulmonar y con la posibilidad de progresar a lesión pulmonar aguda y disfunción multiorgánica¹. Este estado de hipercoagulabilidad se caracteriza por un aumento de fibrinógeno y generación de trombina, y el descenso de los niveles de anticoagulantes circulantes como la proteína C y la antitrombina, junto con el consumo de factores de coagulación y plaquetas, y la prolongación del tiempo de protrombina [TP] y del tiempo de tromboplastina parcial [TTPA])¹.

Por lo tanto, la realización de este estudio es relevante, al permitir establecer en nuestro hospital la evidencia científica que pueda argumentar si el incremento de la incidencia de las alteraciones hematológicas están asociados a la gravedad por COVID-19 en los niños atendidos en el Hospital Guillermo Almenara.

1.2 Formulación del problema

¿Cuál es la asociación de trastornos hematológicos en pacientes con COVID-19 severo comparados con niños con COVID-19 no severo atendidos en el Guillermo Almenara, Perú de abril del 2020 a diciembre del 2022?.

1.3 Línea de Investigación

- De acuerdo a las prioridades de Investigación Nacional es la línea de investigación de infecciones respiratorias y neumonía.
- De acuerdo a las prioridades de Investigación de la URP es la línea de investigación número 1: Clínicas médicas, clínicas quirúrgicas y sus especialidades.

1.4 Objetivos

1.4.1 General

- Determinar la asociación de trastornos hematológicos en niños con COVID-19 severo en comparación con pacientes con COVID-19 no severo atendidos en el Guillermo Almenara, Perú de abril 2020 a diciembre 2022.

1.4.2 Específicos

- Describir las características clínicas de los niños con COVID-19 severo y los pacientes con COVID-19 no severo.
- Analizar las características sociodemográficas de los niños con COVID-19 severo y no severo.
- Identificar los valores de los exámenes laboratoriales: Fibrinógeno, Dímero D, Tiempo de protrombina, Tiempo de tromboplastina activado, recuento de plaquetas, en niños con COVID-19 severo y no severo.
- Describir la incidencia de mortalidad en los niños con COVID-19.

1.5 Justificación del Estudio

La necesidad de comprender a fondo los trastornos de coagulación asociados a la COVID-19 en niños se fundamenta en la existencia de información desigual y poco integral acerca de la incidencia de las complicaciones trombóticas, la activación de la coagulación y el uso de anticoagulantes en pacientes pediátricos afectados por el SARS-CoV-2⁶. Aunque varios estudios han identificado biomarcadores predictivos de trombosis en la COVID-19, como la troponina-I de alta sensibilidad y el dímero D, se ha observado una discrepancia en relación con otros biomarcadores, como la fracción de plaquetas inmaduras y el recuento de plaquetas inmaduras⁷. El monitoreo del recuento de plaquetas puede servir como un índice simple y efectivo para la gravedad de la enfermedad y el pronóstico⁸.

Es importante abordar la importancia de entender y manejar adecuadamente los trastornos hematológicos en niños con COVID-19. Otros autores destacan la importancia de reconocer y tratar oportunamente esta complicación para prevenir desenlaces fatales, sugiriendo la necesidad de terapias alternativas a los corticosteroides para abordar las complicaciones hematológicas autoinmunes en pacientes de COVID-19⁹. Además, debemos considerar algunas condiciones sociodemográficas, como son el sexo masculino, los niños menores a tres meses como factor de riesgo para la gravedad de la enfermedad¹⁰.

Este estudio se realizará para abordar la falta de información completa sobre la incidencia de complicaciones trombóticas, la activación del sistema de coagulación en niños con COVID-19, especialmente en el contexto pediátrico. Además, se busca comprender el papel de los valores de laboratorio, como el dímero D, el fibrinógeno y el tiempo de protrombina, en la progresión de la enfermedad por SARS-CoV-2.

Se espera a partir de esta investigación generar un marco para manejar a los pacientes de COVID-19 con disfunción hematológica, resaltando la necesidad de realizar más investigaciones para orientar el manejo adecuado de estos casos en el ámbito pediátrico.

1.6 Delimitación

Niños entre 1 mes y 14 años diagnosticados con COVID-19 que hayan presentado alteraciones hematológicas y que hayan sido atendidos en el Hospital Guillermo Almenara en el período de abril 2020 a diciembre del 2022. La ficha para recolección de datos se aplicará durante los meses de noviembre a diciembre del 2023.

1.7 Viabilidad

La investigadora llevará a cabo la investigación previa autorización de la Universidad Ricardo Palma, así como del Hospital Guillermo Almenara y el respectivo Departamento de Pediatría. Estas instituciones proporcionarán la información esencial para completar la "ficha de recolección de datos" previamente diseñada por la tesista.

CAPÍTULO II:

MARCO TEÓRICO

2.1 Antecedentes de la Investigación:

Antecedentes internacionales:

1. Bomhof G, Mutsaers PGNJ, y col. "COVID-19-associated immune thrombocytopenia"⁹. Este artículo presenta tres pacientes con COVID-19 que desarrollaron trombocitopenia inmune (ITP). Los autores destacan la necesidad de terapias alternativas a los corticosteroides para manejar a los pacientes de COVID-19 con complicaciones hematológicas autoinmunes y proponen un marco para manejar a los pacientes de COVID-19 con disfunción hematológica. Enfatizan en el diagnóstico oportuno y sugieren más estudios para guiar el uso de inmunosupresores.
2. Chrysoula Kosmeri. "Hematological manifestations of SARS-CoV-2 in children" ¹¹. El autor aborda el tratamiento de la coagulopatía asociada a COVID-19 en niños y el uso de terapias anticoagulantes como la enoxaparína. Destaca el papel de la inflamación pulmonar y la activación anormal del sistema fibrinolítico, así como el impacto de COVID-19 en niños con trastornos hemorrágicos congénitos y la prevalencia de trombocitopenia en pacientes con COVID-19. Discute el uso de terapias de reperfusión y tromboembolismo pulmonar severo.
3. Vadakkekara J, "COVID-19 – Associated immune Thrombocytopenia in a toddler"³. Este informe presenta un caso de trombocitopenia inmune asociada a COVID-19 en un niño pequeño con infección leve por COVID-19. Se confirmó la trombocitopenia y el paciente respondió bien al tratamiento con inmunoglobulina intravenosa (IVIG). Destaca la importancia de que el médico reconozca esta complicación asociada a la COVID-19.

4. Sukrita B. "Immune thrombocytopenia secondary to COVID-19: a systematic Review"⁴. Revisión sistemática que proporciona información sobre la relación entre la púrpura trombocitopénica inmune (PTI) de inicio reciente y COVID-19. Se encontró que la PTI es más común en personas mayores y en aquellos con COVID-19 moderado a grave. La revisión también discute las características clínicas, el proceso de diagnóstico y los resultados y estrategias usadas en los pacientes con COVID-19 con PTI.
5. Levy JH, y col. "COVID-19: Thrombosis, thromboinflammation, and anticoagulation considerations"¹. El artículo discute las implicaciones de COVID-19 para la trombosis y las estrategias de anticoagulación. Explica la hipercoagulabilidad de las infecciones agudas, la coagulopatía asociada con COVID-19, y la lesión y endotelopatía vascular endotelial en COVID-19. También se discute la tromboinflamación y la inmunotrombosis en COVID-19. Los estudios de Intervenciones Terapéuticas y Vacunas Aceleradas para COVID-19 (ACTIV) están en curso para definir aún más las estrategias de manejo.
6. Hoy See. "Immune thrombocytopenia (ITP) in a pediatric patient positive for SARS-CoV-2"². Este informe de caso describe a un paciente pediátrico con Trombocitopenia Inmune (ITP) que dio positivo para SARS-CoV-2. La investigación destaca la importancia de que los médicos soliciten el examen de SARS-CoV-2 en pacientes con ITP para prevenir la propagación comunitaria y garantizar un tratamiento adecuado.
7. Riten Kumar. "Thrombotic complications in children with Coronavirus disease 2019 and Multisystem Inflammatory Syndrome of Childhood"⁵. Este es un artículo de revisión que discute las complicaciones trombóticas en niños con la enfermedad del COVID-19 y el MIS-C. Brinda una actualización sobre los estudios pediátricos que investigan la tasa de tromboembolismo venoso y accidente cerebrovascular isquémico en COVID-19 y MIS-C.
8. Yujiao Zhang. "Mechanisms involved in the development of thrombocytopenia in patients with COVID-19"⁸. Este estudio se centra en

los cambios hematológicos en niños con COVID-19, especialmente la trombocitopenia, y los posibles mecanismos subyacentes. Los pacientes con niveles elevados de D-dímero, especialmente aquellos con enfermedad grave, tienen un mayor riesgo de trombosis. Los tratamientos dirigidos basados en el grado de trombocitopenia y los mecanismos subyacentes pueden ayudar a mejorar los resultados para los pacientes con COVID-19.

9. Borrello GD, et al. "SARS-COV-2-associated coagulopathy and thromboembolism prophylaxis in children: A single-center observational study."⁶. Este estudio se centra en la coagulopatía asociada con SARS-CoV-2 y la profilaxis de tromboembolismo en niños. Los hallazgos indican que los valores de D-dímero no discriminan entre casos de COVID-19 de diferente gravedad, pero son significativamente diferentes entre los casos de COVID-19 y MIS-C. El estudio sugiere que no es necesario aplicar una profilaxis anticoagulante universal en niños hospitalizados con manifestaciones relacionadas con SARS-CoV-2, pero podría considerarse en pacientes con otros factores de riesgo protrombóticos como parte de un enfoque terapéutico multimodal.
10. Mungmunpantipantip R, "COVID-19 Associated Immune Thrombocytopenia in a Toddler"¹². Los autores de un artículo publicado en el Indian Journal of Pediatrics en septiembre de 2022 destacan la relación entre la trombocitopenia inmune (ITP) y la COVID-19 en niños pequeños. Sugieren descartar trastornos médicos concurrentes, como el dengue, como causas potenciales de la PTA. Los autores destacan la importancia de datos completos sobre el perfil trombohemostático del paciente, tanto antes como durante una infección por COVID-19.
11. "Xiong M, Liang X, Wei YD. Changes in blood coagulation in patients with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19): a meta-analysis. British Journal of Haematology"¹³. Este meta-análisis investiga la coagulación sanguínea en COVID-19 severo, encontrando que el tiempo de protrombina (PT) y los niveles de D-dímero eran significativamente más

altos en casos severos en comparación con los leves, sugiriendo una posible coagulación intravascular diseminada (DIC) y fibrinólisis secundaria. El estudio enfatiza la importancia de monitorear la función de coagulación en pacientes con COVID-19 y alienta a investigar más sobre los biomarcadores y los mecanismos detrás de la disfunción de coagulación en COVID-19. Dentro de sus limitantes es que no pudo identificar parámetros de detección específicos para establecer la gravedad de COVID-19. También demostró los niveles de PLT, APTT, PT y D-D en pacientes con COVID-19 severo versus leve.

12. Behlivi E. "Immune thrombocytopenia secondary to COVID-19 infection: Report of two cases"¹⁴. En este estudio, el autor presenta dos casos de paciente con PTI vinculados a infecciones previas de COVID-19. Los pacientes experimentaron mejoría luego de la administración de Inmunoglobulina IV. Los autores sugieren que la COVID-19 puede desencadenar la aparición de PTI en niños al igual que otras infecciones y vacunas.
13. Ahmed S. "COVID-19 and the clinical course of rheumatic manifestations"¹⁵. El autor resalta el potencial de la COVID-19 en causar enfermedades reumáticas y autoinmunes. Destaca el papel de la inmunidad innata, la trombosis y los anticuerpos antinucleares en COVID-19. Enfatiza la necesidad de más estudios de cohortes para evaluar el potencial de los fenómenos de autoinmunidad post COVID-19.
14. Noni M, y col. "Coagulation Abnormalities and Management in Hospitalized Pediatric Patients With COVID-19"¹⁶. Este estudio describe las anomalías en los trastronos de coagulación en pacientes COVID-19. Los resultados sugieren que estas complicaciones son frecuentes, pero no aumentan el riesgo de trombosis venosa (TEV), incluso en casos graves. Las anomalías tienden a normalizarse temprano en el curso de la enfermedad, independientemente del uso de tromboprolifaxis anticoagulante. No se evidenciaron complicaciones trombóticas tres meses después del egreso hospitalario.

15. Kaicker S, Martinko K, Bussel JB. "Effects of COVID-19 vaccination on platelet counts and bleeding in children, adolescents, and young adults with immune thrombocytopenia"¹⁷. Este informe sobre el impacto de la vacunación contra la COVID-19 en los recuentos de plaquetas y el sangrado en niños, adolescentes y adultos jóvenes con trombocitopenia inmunitaria (ITP). Los hallazgos sugieren que la vacuna tiene efectos mínimos en los recuentos de plaquetas y el sangrado en este grupo de pacientes, con solo descenso en el recuento de plaquetas observada, que mejoró espontáneamente. El estudio, aunque limitado en muestra poblacional, respalda la continuación de la vacunación contra la COVID-19.
16. Ceglie G. et al. "Immune thrombocytopenia in a child with COVID-19: Is it the calm after the (cytokine) storm?"¹⁸. Carta al editor que discute un caso de trombocitopenia inmune (ITP) en un niño con COVID-19. Los autores sugieren que la trombocitopenia puede deberse a una respuesta inflamatoria sistémica retrasada a la infección previa de SARS-CoV-2. Concluyen que se necesitan más estudios para definir el perfil clínico y biológico inflamatorio de enfermedad por SARS-CoV-2.

Antecedentes latinoamericanos:

17. Avila-Castro D. "Propuesta para el manejo de la coagulopatía asociada a COVID-19 en niños"¹⁰. Este artículo propone un enfoque de manejo para la coagulopatía por COVID-19 en niños, basado en una revisión de la literatura publicada y considerando los recursos disponibles en México.. El texto proporciona información sobre el manejo de la coagulopatía y la enfermedad tromboembólica venosa asociada a COVID-19 en niños, incluyendo dosis de enoxaparina en pacientes pediátricos, factores de riesgo para VTE, trombólisis, un anexo con una propuesta de manejo.
18. Sáenz Morales OA. "Coagulopatía en la infección por el virus SARS-CoV-2 (COVID-19): de los mecanismos fisiopatológicos al diagnóstico y

tratamiento”¹⁹. El estudio revisa la coagulopatía en pacientes con COVID-19, destacando su asociación con alto riesgo de muerte y la importancia de su detección y manejo. Se mencionan posibles estrategias de tratamiento para la hipercoagulabilidad y la disfunción endotelial, incluyendo el uso de tocilizumab y heparina. Se observa aumento en niveles del fibrinógeno y dímero-D, y se recomienda el monitoreo de la coagulopatía en pacientes graves. Se sugiere profilaxis antitrombótica en todo paciente hospitalizado por COVID-19.

19. “Giraldo-Alzate C., Síndrome inflamatorio multisistémico en niños asociado a COVID-19. Revisión narrativa de la literatura a propósito de un caso”²⁰. El artículo presenta el caso de una niña de 4 años que presentó deterioro rápido con compromiso hemodinámico grave, disfunción multiorgánica múltiple y complicaciones neurológicas. Se discuten las características clínicas y las recomendaciones de tratamiento del Colegio Americano de Reumatología sobre el uso de dosis bajas de aspirina, anticoagulación y terapia inmunomoduladora en casos graves. El artículo también enfatiza la necesidad de más investigación sobre la fisiopatología, los mecanismos de la respuesta inmunológica y el desarrollo de vacunas seguras para COVID-19.
20. “López-Reyes R. Riesgo trombotico y COVID-19: revisión de la evidencia actual para una mejor aproximación diagnóstico y terapéutica”²¹. En este informe presentan dos casos de PTI en niños posiblemente vinculados a COVID-19. Los pacientes recibieron inmunoglobulina intravenosa y experimentaron mejoría. Los autores sugieren que la COVID_19) puede desencadenar la aparición de PTO en niños, al igual que otras infecciones y vacunas.

2.2 Bases teóricas

2.2.1 Definiciones:

- Coagulopatía asociada a COVID-19²¹:

La COVID-19 puede provocar una respuesta inflamatoria excesiva que lleva a la activación de la cascada de coagulación y a un estado procoagulante. La hipercoagulabilidad asociada a la COVID-19, presenta elevación de los niveles de fibrinógeno y dímero D. Los pacientes con infección severa por SARS-CoV-2 presentan anomalías de coagulación similares a la coagulopatía intravascular diseminada (CID) clásica, con niveles elevados de dímero D asocian a gravedad y pronóstico. A diferencia del CID típica de la sepsis, la trombocitopenia en la COVID-19 es leve, y existe menor consumo de los factores de la coagulación.

Los pacientes que presentaron COVID-19 tienen mayor probabilidad de desarrollar coagulopatías o eventos trombóticos, especialmente los ingresados a UCI. La prevalencia de TEP en niños hospitalizados por causas médicas agudas, es del 10-20%, por lo que se brinda la recomendación de tromboprofilaxis en pacientes con riesgo elevado de trombosis, y el uso de heparinas de bajo peso molecular. El diagnóstico de ETEV se hace por escalas de probabilidad clínica, resultados del dímero D así como apoyo con imágenes. La anticoagulación terapéutica en paciente con COVID-19 solo para pacientes con COVID-19 confirmados con ETEV²¹.

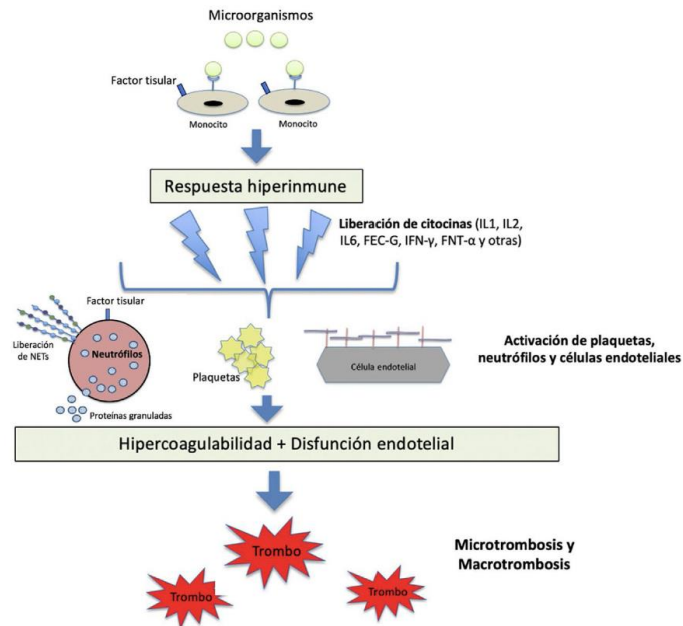


Ilustración 1: Fisiopatología de la activación de la coagulación en situación de sepsis.
 López-Reyes R, Oscullo G, Jiménez D, Cano I, García-Ortega A. Riesgo trombótico y COVID-19: revisión de la evidencia actual para una mejor aproximación diagnóstica y terapéutica.²¹

- Dímero D y COVID-19²¹

El incremento del dímero D (DD) en pacientes con COVID-19, se asocia a mayor severidad del cuadro así como su pronóstico. El 46% de los pacientes con COVID-19 presentan valores de DD por encima del punto de corte habitual (0,5 mg/L), especialmente en pacientes graves. El DD se ha identificado para valorar pronóstico, siendo significativamente más alto en pacientes que fallecieron en comparación con los supervivientes, y se asocia independientemente a la mortalidad.

En un metaanálisis reciente, se estableció un punto de corte de 3,0 mg/L en pacientes graves, destacando la utilidad de los niveles de DD como indicador de gravedad en estos casos.

- **Microtrombosis asociada a COVID-19**²¹.

Los pacientes con COVID-19 experimentan una rápida progresión hacia el SDRA y fallo multiorgánico. Produce un estado hiperinmune del huésped. Las necropsias de pacientes fallecidos por COVID-19 han revelado daño alveolar difuso con neumocitos atípicos y microtrombosis periférica, lo cual puede explicar la grave hipoxemia característica del SDRA en estos pacientes. Algunos autores proponen la hipótesis de MicroCLOTS (síndrome tromboinflamatorio obstructivo microvascular pulmonar en COVID-19) como explicación del SDRA atípico asociado a COVID-19²¹.

Este fenómeno de microtrombosis, no es exclusivo del SDRA causado por COVID-19. Se nota frecuentemente en la etapa intermedia o proliferativa del daño alveolar agudo, ya sea de origen diverso, con la presencia de hiperplasia, cambios celulares atípicos y actividad mitótica en los neumocitos tipo II. ²¹.

El beneficio en la mortalidad de la heparina en la COVID-19 parece extenderse más allá de las propiedades anticoagulantes convencionales. Los diversos roles de las células endoteliales, el flujo sanguíneo turbulento y la disfunción plaquetaria incluidos en la tríada de Virchow se discuten detalladamente en otros lugares⁴.

Los anticuerpos antifosfolípidos (APLA) encontrados en la COVID-19 son un indicador de autoinmunidad. Inicialmente, se suponía que estos eran patológicos. En cohortes de casos graves de COVID-19, se demostró que casi la mitad tenía al menos un APLA. Al menos el 30% supera los límites estrictos (> 40 UI) requeridos en los criterios de clasificación para el síndrome antifosfolípido (APS). Estudios más recientes han mostrado que los APLA en la COVID-19 tienen especificidades de epítomos diferentes a los del APS clásico. Uno de los blancos de los anticuerpos en APS podría ser la anexina-A2. Se ha demostrado que los anticuerpos contra esta proteína de unión a fosfolípidos se correlacionan con la mortalidad en la COVID-19. La persistencia de estos anticuerpos puede indicar una mayor predisposición a la trombosis y puede ser indistinguible de APS⁴.

La temporalidad de los efectos protrombóticos de la COVID-19 aún es incierta. Aunque no hay evidencia de enfermedad trombótica altamente prevalente entre los sobrevivientes de la COVID-19, puede llevar algún tiempo antes de que surjan datos suficientes para descartar esta posibilidad⁴.

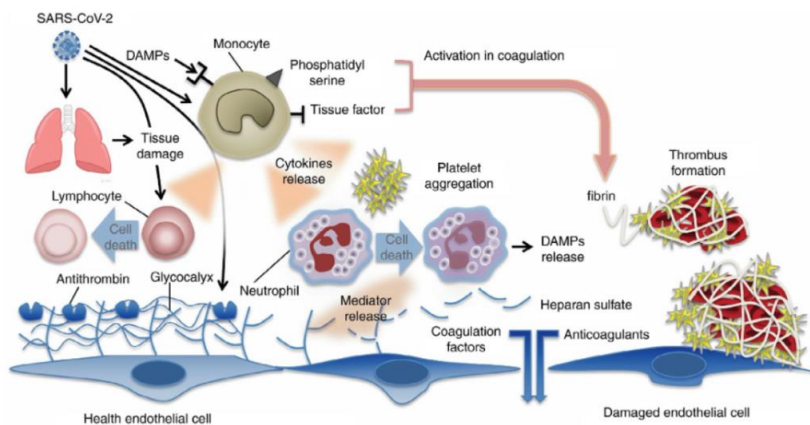


FIGURE 1 Mechanisms of coagulation activation and thromboinflammation in COVID-19. Both pathogens (viruses) and damage-associated molecular patterns (DAMPs) from injured host tissue can activate monocytes. Activated monocytes release inflammatory cytokines and chemokines that stimulate neutrophils, lymphocytes, platelets, and vascular endothelial cells. Monocytes and other cells express tissue factor and phosphatidylserine on their surfaces and activate coagulation. Healthy endothelial cells maintain their antithrombotic properties by expressing glycocalyx and its binding protein antithrombin. Damaged endothelial cells change their properties to procoagulant following disruption of the glycocalyx and loss of anticoagulant proteins. From Iba T, Levy JH, et al with permission⁶

Ilustración 2: Mecanismos de activación de coagulación y tromboinflamación en COVID-19. López-Reyes R, Oscullo G, Jiménez D, Cano I, García-Ortega A. Riesgo trombótico y COVID-19: revisión de la evidencia actual para una mejor aproximación diagnóstica y terapéutica²¹.

- Penetración multisistémica y endotelitis en la COVID-19⁴.

El ingreso del SARS-CoV-2 es facilitada por el receptor 2 de la enzima convertidora de angiotensina (ACE2). Este es un receptor bastante ubicuo presente en el epitelio respiratorio, células glomerulares renales, tracto gastrointestinal, células endoteliales, células inmunitarias e incluso tejido nervioso⁴.

Las manifestaciones clínicas asociadas con la infección pueden incluir SDRA, lesión renal aguda, insuficiencia cardíaca, diarrea y trombosis. Aunque el ACE2 canónico no se ve afectado por el interferón (IFN), se puede inducir una isoforma (llamada MIRb-ACE2) que puede aumentar con el IFN. Se ha postulado que el Estimulador

de Genes de Interferón (STING) se activa en exceso en la patogénesis de la COVID-19 grave⁴.

El receptor ACE2 está presente en las células endoteliales, y se ha informado de endoteliitis con partículas virales. El SARS-CoV-2 puede invadir un organoide vascular sanguíneo creado artificialmente in vitro. La invasión endotelial puede amplificarse con apoptosis y piroptosis, dando lugar a características similares a la vasculitis. Esto ha llevado a la hipótesis de que la endoteliitis puede inducir reacciones inmunológicas con trombosis. Aunque un estudio no pudo demostrar la invasión del SARS-CoV-2 en las células endoteliales humanas, puede ser prematuro descartar esta hipótesis⁴.

- **Síndrome Inflamatorio Multisistémico en Niños con COVID-19**¹¹

Recientemente, se ha asociado al SARS-CoV-2 con un nuevo SIM en niños, similares a los de la enfermedad de Kawasaki. En una gran cohorte de 186 niños de 26 estados en los Estados Unidos, este síndrome involucró múltiples sistemas: gastrointestinal en un 92%, cardiovascular en un 80%, hematológico en un 76%, mucocutáneo en un 74% y respiratorio en un 70%. Los niños con SIM tienen niveles séricos elevados de marcadores inflamatorios, en particular IL-6 y proteína C-reactiva (PCR). Presentan una tasa elevada de sedimentación de eritrocitos (VSG) y niveles altos de ferritina sérica, procalcitonina, péptido natriurético cerebral y troponina. La mayoría de los niños con SIM tenían neutrofilia, linfopenia, anemia, trombocitopenia y niveles elevados de dímeros D, con un tiempo de protrombina (INR) prolongado o un nivel elevado de fibrinógeno¹¹.

Estos hallazgos de laboratorio sugieren una "tormenta de citoquinas", similar a la reportada en adultos, pero la presentación de SIM se ha retrasado hasta después del pico de casos de SARS-CoV-2 en cada ciudad donde se ha informado. Por lo tanto, se considera un síndrome de inflamación mediada inmunológicamente, asociado con una infección anterior por SARS-CoV-2. En el estudio de Belhadjer y

colegas, las pruebas de anticuerpos fueron positivas en el 86% de los casos de SIM, y los anticuerpos tipo IgG ya eran detectables, lo que sugiere una infección anterior por SARS-CoV-2, mientras que el 34% tenía una prueba de reacción en cadena de la polimerasa (PCR) nasofaríngea positiva para SARS-CoV-2, y el 6% tenía una PCR fecal positiva¹¹.

Se considera que esta enfermedad similar a la de Kawasaki está mediada por citoquinas proinflamatorias producidas por macrófagos y células mastocíticas. En los informes disponibles, las características del SIM se asemejan a las del síndrome hemofagocítico linfocitario secundario (SHLH)/síndrome de activación macrófaga (SAM). El SHLH se puede desencadenar por infecciones virales, y los hallazgos en los pacientes incluyen fiebre, hipoferritinemia, niveles altos de marcadores inflamatorios y evidencia de disfunción orgánica. La hipoferritinemia (>500 ng/mL), que es un hallazgo característico de SHLH/SAM, aún no es patognomónica para el SIM, pero se detectó en seis de ocho pacientes hospitalizados en una UCI pediátrica en Londres durante la pandemia de COVID-19. En la provincia de Bergamo en Italia, entre 10 niños que presentaron una enfermedad similar a la de Kawasaki durante la pandemia de SARS-CoV-2, cinco fueron diagnosticados con SHLH¹¹.

- **Persistencia del SARS-CoV-2⁴.**

Aunque las enfermedades virales son autolimitadas, algunos virus pueden persistir en el huésped durante años y décadas. El virus persistente puede reactivarse durante períodos de supresión inmunológica, como en el caso del herpes zóster, o desempeñar un papel en el mantenimiento de la autoinmunidad. En el caso de la infección por chikungunya, puede desarrollarse artritis crónica autoinmune que imita la artritis reumatoide⁴.

La estacionalidad de la autoinmunidad está, al menos en parte, asociada con infecciones virales. Si esto es cierto para la enfermedad por SARS-CoV-2 es

desconocido. Se ha encontrado que algunos pacientes eliminan la partícula viral del SARS-CoV-2 en sus heces durante semanas. Los niños más pequeños parecen eliminar el virus durante períodos más largos. Algunos pacientes dan positivo para el SARS-CoV-2 durante mucho tiempo, lo que dificulta distinguir la reinfección de la persistencia del virus. Si hay una persistencia a largo plazo del virus latente, puede ser completamente inofensiva o hacer que una persona sea propensa a la autoinmunidad debido a la activación prolongada de la inmunidad innata⁴.

- Tromboprofilaxis en COVID-19²¹.

La frecuencia de eventos tromboembólicos venosos en pacientes hospitalizados por causas médicas es del 10-20%. Las pautas clínicas recomiendan la tromboprofilaxis farmacológica para aquellos con alto riesgo trombótico, identificado por escalas validadas. Estas directrices se aplican también a pacientes con COVID-19.²¹.

Diversos consensos proponen el uso inicial de heparinas de bajo peso molecular para la tromboprofilaxis en pacientes hospitalizados por COVID-19, especialmente en aquellos que requieren ingreso en UCI. La compresión neumática intermitente se sugiere para niños con contraindicaciones de tromboprofilaxis farmacológica. Expertos consideran el uso de tromboprofilaxis a dosis intermedias o ajustadas al peso en niños con COVID-19, basándose en observaciones de sepsis, aunque se destaca la necesidad de ensayos clínicos para respaldar estos cambios en los esquemas de tromboprofilaxis. También se plantea la posibilidad de considerar la tromboprofilaxis extendida en niños con COVID-19 que presenten factores de riesgo persistentes o preexistentes de ETEV, siempre que el riesgo hemorrágico sea bajo. Sin embargo, de la tromboprofilaxis en pacientes ambulatorios con COVID-19 leve pero con enfermedades de fondo significativas.²¹.

TABLE 1 COVID-19: thrombosis data on anticoagulation prophylaxis

Author	Country	Prophylaxis	Symptomatic VTE	
Klok ²³	Netherlands	2850 U nadroparin	27% at 14d in ICU	31% including arterial emboli
Middledorp ³³	Netherlands	2850 U nadroparin	23% at 14d	
Helms ²⁴	France	40 mg enoxaparin	11.7%	ARDS patients vs 2.1% in non COVID-19
Poissey ²⁵	France	40 mg enoxaparin	20.6%	ICU patients v 7.5% influenza
Moll ³⁰	USA	40 mg enoxaparin	9.3% at 14d	

Ilustración 1: COVID-19 thrombosis y profilaxis anticoagulación. López-Reyes R, Oscullo G, Jiménez D, Cano I, García-Ortega A. Riesgo trombótico y COVID-19: revisión de la evidencia actual para una mejor aproximación diagnóstica y terapéutica²¹.

- Anticoagulación en COVID-19²¹.

El uso de anticoagulantes terapéuticos en pacientes con COVID-19 se reserva específicamente para aquellos con eventos tromboembólicos venosos confirmados, pero algunos profesionales de la salud han planteado la posibilidad de administrarlos a pacientes críticos sin confirmación de ETEV. Esta sugerencia se basa en la hipótesis no demostrada de un posible beneficio en la prevención de la trombosis microvascular. Debido a las interacciones farmacológicas y la dificultad para controlar la actividad de los anticoagulantes orales en pacientes con tratamiento antiviral, se prefiere el uso de heparinas de bajo peso molecular en monoterapia para el tratamiento anticoagulante, por lo menos en las primeras semanas después del episodio trombótico²¹.

En pacientes hospitalizados por COVID-19 con comorbilidades como fibrilación auricular, valvulopatía o ETEV, y que usan anticoagulantes orales, se sugiere cambiar a HBPM a dosis terapéuticas hasta que se resuelva el cuadro clínico y/o finalice la interacción farmacológica²¹.

Los pacientes con infección por SARS-CoV-2 en una condición estable y que no estén recibiendo ningún fármaco, podría considerarse mantener su tratamiento anticoagulante habitual.²¹.

La coagulopatía asociada a la COVID-19 se caracteriza por elevación del fibrinógeno y del DD, discreta elevación del TP y el TTPa, y leve trombocitopenia en las primeras etapas de la enfermedad (2-8,11,12,16,20-22)

Los niveles de IL-6 muestran una correlación positiva con el aumento del fibrinógeno (16)

La coagulopatía parece estar relacionada con la gravedad de la enfermedad y la inflamación asociada, y no con la actividad viral intrínseca (11)

El DD elevado al ingreso se asocia con una mayor mortalidad (6)

El aumento progresivo del DD durante la hospitalización se asocia con fallo multiorgánico y CID (11)

Los datos sobre las manifestaciones hemorrágicas en la COVID-19 son muy escasos, aunque parecen no ser comunes a pesar de la coagulopatía (2-5,7-9,21)

CID: coagulopatía intravascular diseminada; DD: dímero D; IL-6: interleucina 6; TP: tiempo de protrombina; TTPa: tiempo de tromboplastina parcial activada.

Ilustración 2: Características de la coagulación asociada a COVID-19. López-Reyes R, Oscullo G, Jiménez D, Cano I, García-Ortega A. Riesgo trombótico y COVID-19: revisión de la evidencia actual para una mejor aproximación diagnóstica y terapéutica ²¹

Terapia inmunosupresora en COVID-19

Aunque inicialmente se propusieron varias terapias inmunomediadas para la COVID-19, solo unas pocas han resistido la rigurosidad de los ensayos aleatorizados. Un fármaco muy promocionado, la hidroxiclороquina, no cumplió con los objetivos en varios ensayos clínicos aleatorizados (RCT). La colchicina ha mostrado cierta promesa en la COVID-19 moderada en un RCT, aunque el punto final principal no se cumplió. La evidencia es escasa para varios agentes biológicos como tocilizumab y anakinra, y las pautas actuales de práctica no respaldan su uso rutinario. Es posible que las personas con características autoinmunes respondan a estas terapias mientras que otras no. Sin embargo, para explorar tales posibilidades, se requiere un enfoque de medicina personalizada⁴.

Lo interesante es que algunos de estos medicamentos se han utilizado en la pandemia y dicho uso fuera de indicación podría haber influido en el desarrollo de autoinmunidad. Pueden contrarrestar el desarrollo de la autoinmunidad. El uso y la retirada pueden inducir paradójicamente la autoinmunidad. Se ha postulado que la inmunosupresión transitoria seguida de una reconstitución inmunitaria inapropiada

en sí misma puede resultar en autoinmunidad. Además, la gota también puede ser precipitada por antivirales como favipiravir y la combinación lopinavir-ritonavir que se utilizaron inicialmente para la COVID-19. De manera similar, el uso de suero convaleciente puede llevar a una reacción retardada del suero (reacción sistémica tipo Arthus)⁴.

2.3 Hipótesis de investigación

2.3.1 Nula

Los trastornos hematológicos en pacientes con COVID-19 no están asociados a severidad en niños atendidos en el Guillermo Almenara en Lima – Perú, de abril del 2020 a diciembre del 2022.

2.3.1 Hipótesis alterna

Los trastornos hematológicos en pacientes con COVID-19 están asociados a severidad en niños atendidos en el Guillermo Almenara en Lima – Perú, de abril del 2020 a diciembre del 2022.

CAPÍTULO III:

METODOLOGÍA

3.1 Diseño de estudio

- La presente investigación es observacional por que la autora no realizará ninguna intervención en las variables del estudio.
- Según el alcance: Analítico, por que busca establecer la asociación entre la incidencia de trastornos hematológicos y severidad del COVID-19.

- De acuerdo a las veces que se miden las variables: El presente trabajo es transversal por que mide la variable y recolecta los datos en un solo tiempo.
- De acuerdo al momento en que se recolectan los datos: se describe como retrospectivo, ya que implica el seguimiento de pacientes que presentaron trastornos de coagulación de acuerdo a dos grupos, COVID-19 severo y no severo. Se realizará además el control de las variables confusoras así como el análisis de datos a partir de la ficha de recolección de datos y las historias clínicas de los pacientes.

3.2 Población

Paciente entre 1 mes hasta 14 años con COVID-19 que fueron atendidos en el Hospital Guillermo Almenara en Lima, Perú, durante el período de abril de 2020 hasta diciembre de 2022.

3.3 Muestra

Población pediátrica de 1 mes hasta 14 años, atendidos en la emergencia pediátrica del Hospital Hospital Guillermo Almenara por el diagnóstico de COVID-19. La muestra se centra en aquellos pacientes dentro de este grupo que presentaron trastornos hematológicos y comparados según la gravedad de su condición, ya sea severa o no severa. Pacientes atendidos entre los años de abril de 2020 hasta diciembre de 2022, y que cumplan con los criterios de inclusión establecidos.

3.3.1 Tamaño muestral

Asumiendo estimados conservadores y de estudios previos²². La incidencia de trastornos de coagulación en pacientes con COVID-19 es variable en diferentes estudios. Se produce desde trombocitopenia leve en la tercera parte de estos pacientes con enfermedad grave (57.7%), no grave (31.6%)^{4,19}. Con una potencia

del 80%, un grado de significancia del 0.05% se requiere una muestra de 112 pacientes. Estos resultados fueron obtenidos mediante el test² sin corrección por continuidad.

Datos:

Proporción esperada en:
Población 1: 57,700%
Población 2: 31,600%
Razón entre tamaños muestrales: 1,00
Nivel de confianza: 95,0%

Resultados:

Potencia (%)	Tamaño de la muestra*		
	Población 1	Población 2	Total
80,0	56	56	112

*Tamaños de muestra para aplicar el test ² sin corrección por continuidad.

3.3.2 Tipo de muestreo

La selección muestral será de tipo no probabilístico y por conveniencia debido a la población de estudio es pequeña.

3.3.3 Criterios de selección de la muestra

3.3.3.1 Criterios de inclusión

- Pacientes de 1 mes hasta 14 años de edad.
- Atendidos en la emergencia del Hospital Guillermo Almenara.

- Diagnóstico de COVID-19 confirmado por prueba molecular PCR, prueba de antígeno y/o prueba de anticuerpo IgM / IgG..
- Atendidos en el periodo abril de 2020 hasta diciembre de 2022.
- Pacientes con COVID-19 clasificados como severo y no severo.
- Pacientes que hayan presentado trastornos hematológicos según las definiciones del presente estudio.

3.3.3.2 Criterios de exclusión

- Fuera del rango de edad.
- Paciente no hayan sido atendidos en el hospital donde se realizará el estudio.
- Pacientes con COVID-19 no clasificados según severidad

3.4 Variables del estudio:

- Severidad de COVID-19: La clasificación de la severidad varía de la afectación clínica y/o radiológica, hecha por el médico tratante. Dependerá de si presenta neumonía extensa en imágenes radiológicas, necesidad de UCI, necesidad de ventilación mecánica, soporte ventilario no invasivo, de fármacos vasoactivos, shock, presencia de anomalías cardiacas y/o muerte¹⁰.
- Trastornos hematológicos: Anomalías que afectan la coagulación y función celular sanguínea arterial, venosa y microcirculatoria¹⁹, asociada posiblemente a una tormenta de citoquinas²³. Se caracteriza por elevación del fibronógeno, dímero D, alteración de las plaquetas (plaquetopenia o

trombocitosis), prolongación del tiempo de protrombina (TP) y prolongación del tiempo de tromboplastina parcial activada (TTPa)¹⁹.

- Edad del paciente: intervalo de tiempo que ha transcurrido desde el nacimiento de un individuo hasta un punto determinado de su vida, generalmente expresado en años¹⁰.
- Género del paciente: Determinación genética de género, que enmarca la diferencias biológicas y fisiológicas entre ser hombre o mujer¹⁰.
- Factores sociodemográficos: Hace referencia a las características referidas a variables como edad, sexo, etnia²⁴.
- Comorbilidades: Presencia de enfermedades que son diagnosticadas previamente al diagnóstico de COVID-19 como enfermedades cardiovasculares, diabetes, obesidad, o cáncer, también puede actuar como variables confusoras, ya que estas condiciones pueden aumentar el riesgo de complicaciones trombóticas y afectar la gravedad de la COVID-19²¹.

3.4.2 Operacionalización de variables

VARIABLES DE ESTUDIO	DEFINICIÓN CONCEPTUAL	DEFINICIÓN OPERACIONAL	ESCALA DE MEDICIÓN	TIPO DE VARIABLE RELACION Y NATURALEZA	UNIDAD Y/O CATEGORÍA
Edad	Tiempo de vida desde el nacimiento al momento que se realiza la atención.	Edad en años y meses y que está consignado en la historia clínica.	Continua Numérica	Independiente cuantativa	Años y meses
Sexo	Determinación genética de género, que enmarca la diferencias biológicas y fisiológicas entre ser varón o mujer	Sexo del paciente consignado en la historia clínica de acuerdo a su documento de identidad.	Nominal Categórica	Independiente cualitativa	0=Varón 1=Mujer
Etnia	Grupo social o racial a la cual pertenece al paciente	Lugar de nacimiento registrada en el historial médico	Nominal Categórica	Independiente cualitativa	0=Mestizo 1=Blanca 2=Afrodescendiente 3=Otros
Año de infección	Periodo del estudio durante el cual los pacientes fueron diagnosticados de COVID-19	Fechas recopiladas de los datos de los pacientes y encontradas en la historia clínica.	Continua Numérica	Independiente cuantativa	Fecha

Función renal	Aclaramiento de creatinina, que es una medida de la tasa a la que la creatinina es eliminada del cuerpo por los riñones y es un indicador de la función renal ²¹	De acuerdo al valor brindado como referencia por el laboratorio del hospital	Nominal Categórica	Independiente cualitativa	1= Aclaramiento de creatinina > 30 mL/min. 2= Aclaramiento de creatinina < 30 mL/min y > 20 mL/min. 3= Aclaramiento de creatinina < 20 mL/min.
Severidad de COVID	La clasificación de la severidad varía de la afectación clínica y/o radiológica, hecha por el médico tratante.	Dependerá de si presenta neumonía extensa en imágenes radiológicas, necesidad de UCI, necesidad de ventilación mecánica, soporte ventilario no invasivo, de fármacos vasoactivos, shock, presencia de anomalías cardíacas y/o muerte ¹⁰ .	Nominal Dicotómica	Independiente cualitativa categórica	0=Severo 1=No severo
Uso de fibronolíticos	uso de medicamentos que afectan la coagulación, como la heparina u otros símiles	Medicamentos descritos en historia clínica en hábitos nocivos y/o fármacos de uso habitual	Nominal categórica	Dependiente cualitativa	0= Sin consumo 1= Con consumo

Fibrinogeno	Proteína soluble en plasma sintetizado por el hígado y se convierte en fibrina por la acción de la enzima trombina durante el proceso de coagulación.	Valor brindado por laboratorio y consignado en la historia clínica	Nominal categórica	Dependiente cualitativa	0=Menor de 200 1= Entre 200 y 400 mg/dL 2= Mayor a 400 mg/dL
Recuento de Plaquetas	Prueba de laboratorio que mide la cantidad de plaquetas en la sangre esenciales para la coagulación sanguínea	Valor brindado por laboratorio y consignado en la historia clínica	Nominal categórica	Dependiente cualitativa	1=150 000 - 450 000 plaquetas/L 2= Menor a 150 000 plaquetas/L 3= Mayor a 450 000 plaquetas/L
TP y TTPA	El TP mide la rapidez con la que la sangre coagula al evaluar la vía extrínseca. El TTPa evalúa la vía intrínseca tiempo que tarda el plasma en formar un coágulo después de la adición de un activador.	Valor brindado por laboratorio y consignado en la historia clínica	Nominal categórica	Dependiente cualitativa	0=Normal 1= Prolongados
Proteina C reactiva	Marcador inflamatorio agudo que se eleva en muchas situaciones inflamatorias, pero no es específica de COVID-19 ²⁵	Resultados cuantitativos reportados en los de exámenes de laboratorio.	Nominal categórica	Dependiente cualitativa	0= Debajo a 0.5 mg/dL 1= Por encima de 0.5 mg/dL

Dimero D	Producto de degradación de la fibrina que pueden ser medidos y son indicativos de un proceso de coagulación y fibrinólisis activos.	Valor brindado por laboratorio y consignado en la historia clínica	Nominal categórica	Dependiente cualitativa	0: Menor a 500 ng/mL 1: 500 a 1500 ng/mL 2: Mayor a 1500 ng/mL
Recuento de Leucocitos	Cantidad y características de los glóbulos blancos encontrados en el hemograma ²⁶ .	Valores absolutos de los tipos de leucocitos reportados en el hemograma del paciente.	Nominal categórica	Dependiente cualitativa	1=Neutrofilia 2= Linfopenia 3=Neutrofilia más linfopenia 4= Otros
Comorbilidades	Presencia de enfermedades que son diagnosticadas previamente al diagnóstico de COVID-19.	Descrito en la historia clínica con CIE10	Nominal	Dependiente cualitativa	0=Sin comorbilidades 1= Enfermedades cardiovasculares 2= Diabetes 3= Obesidad 4= Cancer 5= Otros
UCI	Unidad de atención para cuidados intensivos dedicada a la atención de pacientes con alto riesgo de muerte.	Determinado por la admisión al servicio de UCI pediátrica del hospital	Categórica	Dependiente cualitativa	0= Si, 1= No

Ventilación mecánica	Asistencia o reemplazo de la función respiratoria en pacientes que no pueden respirar por si mismos.	Indicación médica de ventilador mecánico por tubo endotraqueal en pacientes con insuficiencia respiratoria	Nominal Categorica	Dependiente cualitativa	0=En mecánica 1=Sin mecánica	ventilación ventilación
----------------------	--	--	-----------------------	----------------------------	---------------------------------------	----------------------------

3.5 Técnicas e instrumento de recolección de datos

Para la evaluación de la variable dependiente se utilizarán los datos de la historia clínica y/o registros médicos de los pacientes con COVID-19 y trastornos hematológicos y se clasificarán en dos grupos según la gravedad del cuadro: COVID-19 severo y COVID-19 no severo.

Se recopilarán además los datos de las variables sociodemográficas como edad, sexo, etnia; así como los datos clínicos para poder determinar la gravedad del paciente: presenta neumonía extensa en imágenes radiológicas, necesidad de UCI, necesidad de ventilación mecánica, soporte ventilatorio no invasivo, de fármacos vasoactivos, shock, presencia de anomalías cardíacas y/o muerte.

La información se obtendrá para ambos grupos de pacientes, valorando la presencia de trastornos hematológicos: Elevación del fibronógeno, dímero D, alteración de las plaquetas (plaquetopenia o trombocitosis), prolongación TP y prolongación del TTPa. Para establecer confiabilidad en los datos utilizados, se realizará una doble llenado y registro de datos y se solicitará la ayuda del área de estadística del hospital.

Todos datos recolectados, serán trasladados a la ficha de datos (Anexo N° 02) elaborada por la autoría y que estará compuesta por los ítems ya descritos.

3.6 Procesamiento de datos y plan de análisis

Los datos ingresados a la ficha de recolección de datos serán registrados en una tabla de excel para luego ser importados al programa de STATA versión 17. La información faltante durante el traslado de los datos, será nuevamente revisada para ser completada, en el caso no se puedan obtener los datos, será eliminada del registro.

1. Para el análisis univariado: Será utilizada la tabla de frecuencia absolutas y relativas para el caso de las variables categóricas; para las variables numéricas, se utilizará la mediana con desviación estándar y rangos intercuartílico.

2. Análisis bivariado: Para la evaluación de 2 variables dicotómicas se utilizará la prueba de chi cuadrado y/o prueba exacta de Fisher calculando el porcentaje dentro de las filas y las columnas. Asimismo, para las variables numéricas se realizará la prueba de test de students para comparación de medias para muestras independientes, considerando un valor de p menor a 0,05 para ser estadísticamente significativo.

3. Análisis multivariado. Se realizará con modelos lineales generalizados con familia binomial, se utilizará esta familia porque el desenlace es dicotómico-severidad COVID-19 (si/no)-, con función de enlace log para calcular las razones de prevalencia con su intervalo de confianza al 95% (IC 95%) y los valores p. Se considerarán significativos los valores $p < 0,05$. En caso no converja el modelo de regresión con familia binomial, se utilizará la familia Poisson con varianza robusta y función de enlace log. Las variables que ingresarán al modelo de regresión serán las que obtienen un valor de p menor a 0.2 en la regresión cruda. Se usará software estadístico STATA v.17 (StataCorp LP, College Station, TX, USA)., adicionalmente se exportarán los resultados en tablas y/o graficas.

~~Para las variables dicotómicas se utilizarán la regresión logística, ajustadas a variables confusoras con intervalos de confianza crudas y/o ajustadas al 95%. Se estimará el riesgo atribuible en caso sea necesario. Consideraremos un nivel de significancia de $p < 0.05$.~~

3.7 Aspectos éticos de la investigación

Para la realización del proyecto se solicitará el permiso del Comité de ética del Hospital Guillermo Almenara. Asimismo, será necesario contar con el permiso al Departamento/servicio de Pediatría para el desarrollo del presente estudio.

Deberá ser aprobado por la Dirección de grados y títulos de la Facultad de Medicina de la Universidad Ricardo Palma, así como por el comité institucional de ética que evaluará los riesgos y beneficios del estudio garantizando la protección de datos de los sujetos del estudio.

Para asegurarnos de ello, los datos de los pacientes serán reemplazados por códigos numéricos elaborados por la autora, de esta forma se respetarán los principios de ética establecidos.

3.8 Limitaciones de la investigación

La principal restricción de la autora serán los recursos financieros, debido a que asumirá el costo total del trabajo de investigación. Además en el contexto de la investigación sobre la COVID-19 puede que haya dificultad para acceder a la información necesaria para la investigación.

CAPÍTULO IV: RECURSOS Y CRONOGRAMA

4.1 Fuente de financiamiento

El financiamiento de la investigación será con los recursos propios asumidos por la autora, sin financiamiento o apoyo externo.

4.2 Recursos humanos y materiales

RECURSOS	CANTIDAD	COSTO UNITARIO S/.	COSTO TOTAL S/.
Gastos de logística			
Hojas A4 / millar	1 millar	25	25
Bolígrafos y lápices	6 c/u	2	12
Sobres, folders	8 c/u	2	32
Cuaderno para hacer registro	2	7	12
Copias fotostáticas	140	0.2	28
Costo de telefonía e internet	5 meses	210	1050

Gastos por telefonía / mes	5 meses	50	250
Gasolina y transporte	4 meses	100	400
Gastos operativos			
Asesoría metodológica	1	300	300
Análisis estadístico	1	700	700
TOTAL			1806.00

4.2 Cronograma

ACTIVIDADES	MESES DE REALIZACION										
	2023								2024		
	MAY	JUN	JUL	AGOS	SEPT	OCT	NOV	DIC	ENE	FEB	MAR
Inicio y elaboración del proyecto	X	X	X								
Revisión bibliográfica				X	X	X					
Presentación del proyecto						X	X	X	X		
Aplicación de instrumentos y Trabajo de campo									X		
Procesamiento de datos recolectados										X	
Análisis e interpretación de datos										X	
Elaboración del informe										X	
Presentación del informe											X

--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS:

1. Levy JH, Iba T, Olson LB, Corey KM, Ghadimi K, Connors JM. COVID-19: Thrombosis, thromboinflammation, and anticoagulation considerations. International Journal of Laboratory Hematology. 1 de julio de 2021;43(S1):29-35.
2. Tsao HS, Chason HM, Fearon DM. Immune Thrombocytopenia (ITP) in a Pediatric Patient Positive for SARS-CoV-2. Pediatrics. agosto de 2020;146(2):e20201419.
3. Vadakkekara J, Mathew R, Khera S. COVID-19-Associated Immune Thrombocytopenia in a Toddler: Authors' Reply. Indian J Pediatr. septiembre de 2022;89(9):948.
4. Bhattacharjee S, Banerjee M. Immune Thrombocytopenia Secondary to COVID-19: a Systematic Review. SN Compr Clin Med. 2020;2(11):2048-58.
5. Kumar R, Rivkin MJ, Raffini L. Thrombotic complications in children with Coronavirus disease 2019 and Multisystem Inflammatory Syndrome of Childhood. J Thromb Haemost. septiembre de 2023;21(9):2313-26.
6. Borrello GD, Giraud I, Bondone C, Denina M, Garazzino S, Linari C, et al. SARS-COV-2-associated coagulopathy and thromboembolism prophylaxis in children: A single-center observational study. Journal of Thrombosis and Haemostasis. 1 de febrero de 2021;19(2):522-30.
7. Ashraf B, Jeon-slaughter H, Webb C, Lee NCJ, Chen W, Choi SH, et al. Biomarkers for Thrombosis in COVID-19: A Role for High Sensitivity Troponin-I and

Código de campo cambiado

Con formato: Inglés (Estados Unidos)

Immature Platelet Fraction? *Blood*. 23 de noviembre de 2021;138:4260.

8. Zhang Y, Zeng X, Jiao Y, Li Z, Liu Q, Ye J, et al. Mechanisms involved in the development of thrombocytopenia in patients with COVID-19. *Thrombosis Research*. septiembre de 2020;193:110.
9. Bomhof G, Mutsaers PGNJ, Leebeek FWG, Te Boekhorst PAW, Hofland J, Croles FN, et al. COVID-19-associated immune thrombocytopenia. *Br J Haematol*. julio de 2020;190(2):e61-4.
10. Palomino-Nolasco S, Pacheco-González GM, Saldaña-Díaz CV. Propuesta para el manejo de la coagulopatía asociada a COVID-19 en niños. *Gaceta Médica de México* [Internet]. 2021 [citado 22 de noviembre de 2023];157(6). Disponible en: https://www.gacetamedicademexico.com/frame_esp.php?id=660
11. Kosmeri C, Koumpis E, Tsaouri S, Siomou E, Makis A. Hematological manifestations of SARS-CoV-2 in children. *Pediatr Blood Cancer*. diciembre de 2020;67(12):e28745.
12. Mungmunpantip R, Wiwanitkit V. COVID-19-Associated Immune Thrombocytopenia in a Toddler: Correspondence. *Indian J Pediatr*. septiembre de 2022;89(9):947.
13. Xiong M, Liang X, Wei YD. Changes in blood coagulation in patients with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19): a meta-analysis. *British Journal of Haematology*. 1 de junio de 2020;189(6):1050-2.
14. Behlivani E, Tragiannidis A, Hatzipantelis E, Panagopoulou P. Immune thrombocytopenia secondary to COVID-19 infection: Report of two cases. *Pediatr Blood Cancer*. octubre de 2021;68(10):e29175.
15. Ahmed S, Zimba O, Gasparyan AY. COVID-19 and the clinical course of rheumatic manifestations. *Clin Rheumatol*. 1 de julio de 2021;40(7):2611-9.
16. Noni M, Koukou DM, Tritzali M, Kanaka-Gantenbein C, Michos A, Spoulou V. Coagulation Abnormalities and Management in Hospitalized Pediatric Patients With COVID-19. *Pediatr Infect Dis J*. 1 de julio de 2022;41(7):570-4.
17. Kaicker S, Martinko K, Bussel JB. Effects of COVID-19 vaccination on platelet counts and bleeding in children, adolescents, and young adults with immune thrombocytopenia. *Pediatr Blood Cancer*. enero de 2023;70(1):e30051.

18. Ceglie G, De Ioris MA, Mercadante S, Olivini N, Del Bufalo F, Marchesani S, et al. Immune thrombocytopenia in a child with COVID-19: Is it the calm after the (cytokine) storm? *Pediatr Blood Cancer*. enero de 2022;69(1):e29326.
19. Sáenz Morales OA, Rubio AM, Yomayusa N, Gamba N, Garay Fernández M. Coagulopatía en la infección por el virus SARS-CoV-2 (COVID-19): de los mecanismos fisiopatológicos al diagnóstico y tratamiento. *Acta colomb cuid intensiv*. 1 de enero de 2022;22(1):44-54.
20. Giraldo-Alzate C, Tamayo-Múnera C, López-Barón E, Caicedo-Baez MC, Piñeres-Olave BE. Síndrome inflamatorio multisistémico en niños asociado a COVID-19. Revisión narrativa de la literatura a propósito de un caso. *Acta colomb cuid intensiv*. 1 de abril de 2022;22(2):137-48.
21. López-Reyes R, Oscullo G, Jiménez D, Cano I, García-Ortega A. Riesgo trombótico y COVID-19: revisión de la evidencia actual para una mejor aproximación diagnóstica y terapéutica. *Arch Bronconeumol*. 1 de enero de 2021;57:55-64.
22. Carroll W, Lenney W. Drug therapy in the management of acute asthma. *Arch Dis Child Educ Pract Ed*. junio de 2007;92(3):ep82-86.
23. Araya S, Mamo MA, Tsegay YG, Atlaw A, Aytenew A, Hordofa A, et al. Blood coagulation parameter abnormalities in hospitalized patients with confirmed COVID-19 in Ethiopia. *PLoS One*. 2021;16(6):e0252939.
24. Velez M, Velasquez Salazar P. Factores clínicos pronósticos de enfermedad grave y mortalidad en pacientes con COVID-19. *Unidad de Evidencia y Deliberación de decisiones UNED*. 22 de abril de 2020;55.
25. Stegeman I, Ochodo EA, Guleid F, Holtman GA, Yang B, Davenport C, et al. Routine laboratory testing to determine if a patient has COVID-19. *Cochrane Database of Systematic Reviews [Internet]*. 2020 [citado 4 de enero de 2024];(11). Disponible en: <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD013787/full/es>
26. Definición de leucocito - Diccionario de cáncer del NCI - NCI [Internet]. 2011 [citado 4 de enero de 2024]. Disponible en: <https://www.cancer.gov/espanol/publicaciones/diccionarios/diccionario-cancer/def/leucocito>

ANEXOS

1. ANEXO Nº 01: Matriz de consistencia

PROBLEMA DE INVESTIGACIÓN	OBJETIVOS	HIPÓTESIS	VARIABLES	DISEÑO METODOLÓGICO	POBLACIÓN Y MUESTRA	TÉCNICA E INSTRUMENTOS	PLAN DE ANÁLISIS DE DATOS
<p>¿Cuál es la asociación de trastornos hematológicos en pacientes con COVID-19 severo en comparación con niños con COVID-19 no severo atendidos en el Guillermo Almenara, Perú de abril del 2020 a diciembre del 2022?.</p>	<p>GENERAL: Determinar la asociación de trastornos hematológicos en niños con COVID-19 severo en comparación con pacientes con COVID-19 no severo atendidos en el Guillermo Almenara, Perú de abril 2020 a diciembre 2022</p>	<p>GENERAL: Los trastornos hematológicos en pacientes con COVID-19 no estan asociados a severidad en niños atendidos en el Guillermo Almenara en Lima – Perú, de abril del 2020 a diciembre del 2022.</p>	<p>observacional, analítico, de cohorte retrospectiva</p>	<p>Variabe Independiente: Severidad de covid-19</p> <p>Trastornos hematológicos</p>	<p>Población pediátrica de 1 mes hasta 14 años, atendidos en la emergencia pediátrica del Hospital Hospital Guillermo Almenara por el diagnóstico de COVID-19 . La muestra se centra en aquellos pacientes dentro de este grupo que presentaron trastornos hematológicos y comparados según la gravedad de su condición, ya sea severa o no severa. Pacientes atendidos durante el periodo de abril de 2020 hasta diciembre de 2022.</p>	<p>Fuente documentaria de historias clínicas, Ficha de recolección compuesta por diferentes ítems, como el Número de HCL, fecha de nacimiento. edad, sexo, etnia, antecedentes patológicos, así como los datos clínicos: Severidad de covid. Necesidad de oxígeno, fibronógeno, dímero D, plaquetas TP y TTPa.</p>	<p>Los datos serán introducidos en una hoja de cálculo de Excel y luego transferidos al programa STATA en su versión 17 para realizar el análisis estadístico correspondiente.</p>

¿Cuáles son las características clínicas de los niños con COVID-19 severo y los pacientes con COVID-19 no severo.?	ESPECIFICOS Describir las características clínicas de los niños con COVID-19 severo y los pacientes con COVID-19 no severo.	No tiene hipótesis				
¿cuáles son características sociodemográficas de los niños con COVID-19 severo y no severo.?	Analizar las características sociodemográficas de los niños con COVID-19 severo y no severo.	No tiene hipótesis				
¿cuáles son los valores de los exámenes de laboratorio: Fibrinógeno, Dímero D, Tiempo de protrombina, Tiempo de tromboplastina activado, recuento de plaquetas, en niños con COVID-19 severo y no severo?	Identificar los valores de los exámenes de laboratorio: Fibrinógeno, Dímero D, Tiempo de protrombina, Tiempo de tromboplastina activado, recuento de plaquetas, en niños con COVID-19 severo y no severo	No tiene hipótesis		Variable Dependiente: Hospitalizaciones		Muestra: 112 pacientes entre 1mes hasta 14 años con COVID-19 y trastornos hematológicos divididos en dos grupos según gravedad: Severo y No severo
¿Cuál es la incidencia de mortalidad en los niños con COVID-19 en estudio.?	Describir la incidencia de mortalidad en los niños con COVID-19 en estudio.	No tiene hipótesis				

2. ANEXO Nº 02: FICHA DE RECOLECCION DE DATOS

ASOCIACIÓN DE TRASTORNOS HEMATOLÓGICOS EN PACIENTES CON COVID-19 SEVERO EN COMPARACIÓN CON NIÑOS CON COVID-19 NO SEVERO ATENDIDOS EN EL GUILLERMO ALMENARA, PERÚ DE ABRIL DEL 2020 A DICIEMBRE DEL 2022?

1. Variables sociodemográficas:

- ID del paciente [código asignado]:
- Número de HCL:
- Fecha de nacimiento:
- Edad:
- Sexo:
- Etnia

2. Antecedentes Personales:

- Historial de Enfermedades Preexistentes.
- Tratamientos Médicos Previos.
- Vacunas Recibidas.

3. Datos clínicos al ingreso

- Fecha y hora de ingreso:
- Fecha de Diagnóstico de COVID-19.
- Síntomas Presentes al Ingreso.
- Datos sobre la Severidad del COVID-19.
- Necesidad de Hospitalización.

4. Trastornos Hematológicos:

- Resultados de Exámenes de Laboratorio:
 - Fibrinógeno.
 - Dímero D.

- Tiempo de Protrombina (TP).
- Tiempo de Tromboplastina Parcial Activada (TTPa).
- Recuento de Plaquetas.

5. Tratamientos y Medicación:

- Tipo y Duración de la Tromboprofilaxis.
- Medicamentos Administrados, con detalles sobre dosis y frecuencia.
- Otros Exámenes de Laboratorio Relevantes:
- Niveles de Hemoglobina.
- Recuento de Leucocitos.
- Otros marcadores hematológicos y de coagulación específicos según disponibilidad.

Necesidad de Ingreso a UCI:

- Sí Número de días.
- No

Uso de Ventilación mecánica:

- Sí Número de días.
- No

3. Anexo Solicitud de permiso institucional

CARTA DE PRESENTACION

ASUNTO:

SOLICITUD DE RECOLECCIÓN DE DATOS RELACIONADOS A TRASTORNOS HEMATOLÓGICOS ASOCIADOS A SEVERIDAD EN NIÑOS CON COVID-19 ATENDIDOS EN EL HOSPITAL GUILLERMO ALMENARA EN LIMA – PERÚ, DE ABRIL DEL 2020 A DICIEMBRE DEL 2022

Me es grato dirigirme a usted Doctora Sonia Indacochea Cáceda teniendo el conocimiento que posee el cargo presidenta del Comité Institucional de Ética en Investigación de la Universidad Ricardo Palma.

Requiero su permiso para la aplicación de mi protocolo de tesis en niños atendidos en el **HOSPITAL GUILLERMO ALMENARA EN LIMA – PERÚ, DE ABRIL DEL 2020 A DICIEMBRE DEL 2022**, haciendo uso de la ficha de recolección de datos en formato de encuesta virtual con la cual recogeré la información necesaria para poder desarrollar mi investigación y con la cual optaré por el título de médico especialista en Pediatría.

El título del proyecto de investigación en cuestión es: **“TRASTORNOS HEMATOLÓGICOS ASOCIADOS A SEVERIDAD EN NIÑOS CON COVID-19 ATENDIDOS EN EL HOSPITAL GUILLERMO ALMENARA EN LIMA – PERÚ, DE ABRIL DEL 2020 A DICIEMBRE DEL 2022”**

La investigadora es:

1. Ana Lucia Pinto Chumbile, Investigadora principal, Universidad Ricardo Palma.

Expresándole mis respetos y consideración, me despido de usted no sin antes agradecerle por la atención que dispense a la presente.

Atentamente,



Ana Lucia Pinto Chumbile

DNI: *46007758

Solicitud de evaluación por comité de ética URP

CARTA DE SOLICITUD

ASUNTO:

- **SOLICITUD DE EVALUACION AL COMITÉ DE ÉTICA DE LA UNIVERSIDAD RICARDO PALMA**

Me es grato dirigirme a usted Doctora Sonia Indacochea Cáceda, presidenta del Comité Institucional de Ética en Investigación de la Universidad Ricardo Palma, para poder solicitar la evaluación de mi proyecto de tesis con el cual optaré por el título de Médico especialista en Pediatría.

El título del nombre del proyecto de investigación en cuestión es: **“TRASTORNOS HEMATOLÓGICOS ASOCIADOS A SEVERIDAD EN NIÑOS CON COVID-19 ATENDIDOS EN EL HOSPITAL GUILLERMO ALMENARA EN LIMA – PERÚ, DE ABRIL DEL 2020 A DICIEMBRE DEL 2022**

Expresándole mis respetos y consideración me despido de usted, no sin antes agradecerle por la atención que dispense a la presente.

Atentamente,



Ana Lucia Pinto Chumbile

DNI: *46007758