



GRADO EN MEDICINA

“IMPORTANCIA DEL DÍMERO D EN LA IDENTIFICACION DE LAS TROMBOSIS Y SU ASOCIACIÓN CON MORTALIDAD A 90 DÍAS EN PACIENTES COVID.”

AUTOR

Peciña Melgosa, Paula

TUTORES

Dra. Gómez Sánchez, Esther

Dr. Tamayo Velasco, Álvaro

Trabajo de Fin de Grado 2021-2022

Contenido

1. Abstract	3
2. Introducción	4
3. Materiales y métodos.....	5
3.1 Selección de pacientes.....	5
3.2 Identificación de las trombosis.....	5
3.3 Características de las trombosis.....	6
3.4 Protocolo de tratamiento hospitalario	6
3.5 Análisis estadístico	7
3.6 Aprobación ética.....	7
4. Resultados	7
5. Discusión.....	12
6. Conclusiones.....	14
7. Bibliografía	14

1. Abstract

Introducción: En el contexto de la infección por COVID-19, se ha visto que es muy frecuente que aparezca un estado procoagulante, el cual ha llevado al diagnóstico de un gran número de trombosis en estos enfermos. Debido a la importancia sobre la salud y la supervivencia de estos pacientes, se han realizado múltiples estudios que intentan explicar la fisiopatología de este estado. Sin embargo, no hay suficiente literatura describiendo ampliamente los eventos trombóticos que aparecen en este contexto.

Métodos: Planteamos un estudio retrospectivo descriptivo basado en la identificación y amplia caracterización de aquellos eventos trombóticos mayores (ETM) que se produjeron en el contexto de la infección por COVID-19 durante los 18 primeros meses de pandemia en el Hospital Clínico Universitario de Valladolid (Valladolid Este). El objetivo principal fue la evaluación de la importancia del Dímero D como marcador diagnóstico y pronóstico junto con la mortalidad a 90 días. Además, pretendíamos identificar factores de riesgo para su desarrollo y la implicación de la profilaxis con terapias anticoagulantes.

Resultados: Identificamos un total de 100 trombosis, habiendo acontecido la mayoría en pacientes varones de edad avanzada con comorbilidades previas. Fueron más frecuentes las trombosis venosas (ETEV) (72%) frente a las arteriales (ETEA) (28%), asociando, además, niveles más elevados de dímero D. El 30% de los eventos trombóticos sucedieron durante el ingreso hospitalario entre los días 6 y 11 de ingreso y hasta casi el 50% de los pacientes tenía una terapia anticoagulante en el momento diagnóstico. Los niveles de dímero D han resultado útiles para predecir la mortalidad, de hecho, se objetivaron 22 defunciones a 90 días con niveles de dímero D significativamente mayores. Incluso valores por encima de **8176ng/ml** asociaron 3 veces más riesgo de mortalidad a 90 días. Sin embargo, tiene mayor utilidad en el diagnóstico precoz, siendo un excelente marcador de identificación de ETM al ingreso. Utilizando como punto de corte dímero D **> 2014 µg/mL** al ingreso podríamos identificar las trombosis con una seguridad del 90%, alcanzando casi un 95% con un valor mayor de **2666 µg/mL** para los ETEV.

Discusión: El valor predictivo negativo del dímero D es ampliamente conocido, sin embargo, nuestros resultados (confirmados en otras series publicadas) sugieren la posibilidad de emplearlo para identificar trombosis relacionadas con COVID-19. De hecho, valores cercanos a 3000 pg/ml podrían justificar la realización de pruebas de imagen. Además, el hecho de que prácticamente la mitad de los pacientes estuvieran en tratamiento profiláctico anticoagulante se relaciona con el fuerte estado procoagulante asociado a la infección, aunque, probablemente, influido por el sedentarismo del confinamiento durante la primera ola y la hospitalización (pacientes más comórbidos) de cara al mayor desarrollo de ETM. Por ello, se debe evaluar e individualizar la necesidad de aumentar las dosis profilácticas de HBPM como ya han sugerido algunos ensayos clínicos.

2. Introducción

En Diciembre de 2019, en la provincia china de Wuhan, se detectó un brote de coronavirus causante de infección respiratoria severa (SARS-CoV-2). Desde ese primer caso, han aparecido alrededor de 300,000,000 millones de casos confirmados con unos 5,500,000 muertes según la OMS(1). A principios de 2020 numerosas empresas se dedicaron a investigar para dar con una vacuna, y tras dos años se han administrado aproximadamente 8,700,000,000 dosis, que han demostrado disminuir de forma efectiva la gravedad de los síntomas y las muertes causadas por el virus. Un gran número de evidencias han ido siendo publicadas, en las cuales se ha relacionado los casos graves de infección por COVID-19 con alteraciones de la regulación del sistema inmune como la endotelitis y la coagulopatía. Por lo tanto, estas alteraciones inmunológicas podrían ayudarnos a clasificar la infección por covid-19 en distintos fenotipos, y de igual forma encontrar marcadores diagnósticos, pronósticos y terapéuticos específicos.

A pesar de que la COVID-19 se trata de una infección respiratoria vírica, se han descrito alteraciones de la coagulación asociadas. Al inicio de la infección se observa un incremento del dímero D y el fibrinógeno, pese a la normalidad del tiempo de protrombina, el tiempo de tromboplastina parcial activada y el recuento plaquetario. Estas alteraciones de la coagulación dan lugar a un estado procoagulante que involucra los mecanismos de defensa del huésped, la inmunidad y el sistema de coagulación, lo cual se asocia a un incremento del riesgo de ETM. Esto ha dado lugar a que los eventos trombóticos mayores hayan sido un diagnóstico asociado muy frecuentemente, requiriendo hospitalización, muchas veces en unidades de cuidados intensivos, y siendo causantes de una gran parte de los fallecimientos.

Por lo tanto, para prevenir estos ETM, tanto arteriales como venosos, se ha incluido como parte de los protocolos de actuación la administración de profilaxis antitrombótica con heparinas de bajo peso molecular en los pacientes hospitalizados por COVID-19. Esta estrategia ha demostrado una reducción tanto de los ETM como de la mortalidad. Algunos estudios proponen, incluso, emplear dosis superiores a las utilizadas normalmente como profilácticas, debido a la escasa evidencia que se ha observado en los ensayos clínicos. Pero no solo esto, sino que además se ha visto que el riesgo de trombosis se mantiene al alta y se asocia a mayor riesgo de reingreso y mortalidad a 90 días.

Después de 2 años de pandemia, múltiples estudios han ido saliendo a la luz en los cuales se ha visto claramente que la infección por COVID-19 aumenta el riesgo de ETM. Se han planteado múltiples hipótesis, revisiones y estudios en poblaciones muy diversas, muchos de ellos con escaso tamaño muestral, o pacientes hospitalizados en uci...Desde nuestro punto de vista, es muy importante realizar estudios descriptivos detallados sobre los pacientes que han sufrido esta patología de forma que nos permita conocer mejor las características de las trombosis, los factores de riesgo para padecerlas, pruebas útiles para su diagnóstico precoz... Además, la mayoría de los estudios que han sido publicados se centran en las ETEV, sin embargo son deficientes en ETEA. Por lo cual hemos considerado interesante incluir también las arteriales en nuestro estudio para ampliar el conocimiento en este campo, en cuanto a

incidencia, relación con tratamiento anticoagulante, o la posibilidad de utilizar el dímero D como marcador diagnóstico.

Por todos es sabido el alto valor predictivo negativo del dímero D para excluir ETM, sin embargo, los pacientes covid suelen tener de manera intrínseca el dímero D por encima de la normalidad, por lo tanto, creemos que también sería interesante evaluarlo como valor predictivo positivo, a partir del cual planteamos realizar más pruebas para llegar al diagnóstico precoz de las una trombosis en estos pacientes y ver su implicación en el pronóstico.

El dímero D, se podría plantear como factor pronóstico elevando el punto de corte, de forma que en pacientes con valores por encima de ese límite, podamos plantear una estrategia profiláctica con heparina a dosis terapéuticas, para disminuir la mortalidad. Aparte de lo anterior, también consideramos que puede ser de interés realizar una descripción de los casos teniendo en cuenta el área geográfica, ya que apenas hay evidencias publicadas sobre población española en este contexto.

Teniendo esto en cuenta, nos planteamos realizar un **estudio retrospectivo** que incluya a todos los pacientes hospitalizados con COVID-19 en el Hospital Clínico Universitario de Valladolid durante 18 meses para describir los fenómenos trombóticos. Nuestro objetivo principal es describir si el evento ocurre a nivel intra o extra hospitalario, dado que cambian las condiciones de trombopprofilaxis con heparinas de bajo peso molecular los pacientes que ingresan por COVID-19 comienzan con profilaxis con PBM al ingreso, mientras que aquellos que acuden a urgencias por una trombosis concomitante a la infección por COVID-19 no suelen estar realizando ningún tipo de profilaxis antitrombótica. La relevancia del dímero D, tanto diagnóstico como pronóstico y la severidad/repercusión que asocian, con medidas como mortalidad a 90 días.

3. Materiales y métodos

3.1 Selección de pacientes

Hemos realizado un seguimiento durante 18 meses, desde el inicio de la pandemia (15 de Marzo de 2020) hasta el 31 de Agosto de 2021, de todos los pacientes que han ingresado por COVID-19 relacionado con trombosis en el “Hospital clínico universitario de Valladolid” (Valladolid, España). Hemos obtenido 100 pacientes que sufrieron un ETM en el contexto de la infección por COVID-19. Se confirmó la positividad para SARS-CoV-2 mediante reacción en cadena de la polimerasa en hisopos nasales. Todos los pacientes que ingresaron por otro tipo de cuadro respiratorio, enfermedad vírica o trombosis sin infección por COVID-19 reciente o presente fueron excluidos. Además, los pacientes pertenecientes a otro área de salud distinto de Valladolid ESTE remitidos al hospital clínico, por ser considerado centro de referencia (unidad coronaria, unidad de ictus...), fueron excluidos para evitar sesgos.

3.2 Identificación de las trombosis

Para identificar los ETM en todos los pacientes ingresados con COVID-19 en el Hospital Clínico de Valladolid, se cruzaron los datos del CMBD del hospital con los diagnósticos de la CIE-10 (archivo suplementario 1). La principal variable a estudio fue la mortalidad y el lugar de diagnóstico (intra/extrahospitalario). Incluimos los diagnósticos de trombosis tanto

primarios como secundarios. Pero antes se realizó una confirmación previa del diagnóstico del ETM revisando la historia clínica electrónica en Jimena 4. Errores diagnósticos de trombosis, diagnósticos de sospecha sin confirmación y los eventos cardíacos o cerebrales no trombóticos fueron excluidos. Los tromboembolismos pulmonares requerían un angioTAC, una angiografía compatible. Las trombosis venosas profundas necesitaban eco-doppler compatible. Las trombosis arteriales precisaban eco-doppler arterial compatible, angiografía arterial, resonancia magnética, Tac o cateterismo cardíaco compatible. Tras la realización de esa revisión exhaustiva, 39 diagnósticos de trombosis habían sido clasificados incorrectamente y por tanto fueron eliminados de la muestra. Asumiendo los criterios anteriores nuestra muestra consiste en (n=100) que fueron divididos en dos grupos: i) Vivos (n=78); ii) Éxitus (n=22). Igualmente fueron divididos en extrahospitalarios (llegada a urgencias) (n=70) e intrahospitalarios (n=30).
 Figura 1

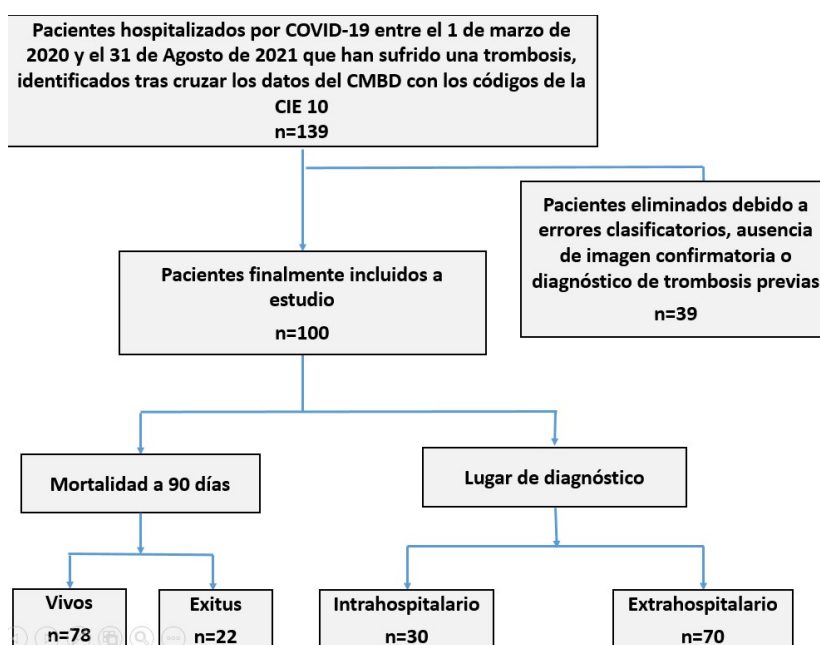


Figura 1

3.3 Características de las trombosis

Una vez identificadas correctamente las 100 trombosis, realizamos una gran caracterización de las mismas. En primer lugar recogimos el tipo de ETM (ETE V O ETE A), localización específica, toma de antiagregantes o anticoagulantes orales al diagnóstico y el número de trombosis previas. Además incluimos factores de riesgo y determinaciones de laboratorio específicas relacionadas con las trombosis, como son: el dímero D, recuento plaquetario, tiempo de tromboplastina parcial activada (TTPA) y tiempo de protrombina (TP) al ingreso y en el momento de la trombosis. También hemos descrito a los pacientes en función de la severidad y la mortalidad basándonos en la estancia en la unidad de cuidados intensivos (UCI), mortalidad a los 90 días o ambas (intubación o riesgo de fallecimiento). La comorbilidad ha sido definida según el índice de Charlson (11).

3.4 Protocolo de tratamiento hospitalario

El protocolo hospitalario para el tratamiento de la neumonía por COVID-19 ha ido cambiando según aparecían las nuevas evidencias, aunque incluía: solución de Lopinavir/Ritonavir 200/50 mg/ml dos veces al día. Hidroxicloroquina 400mg dos veces al día. Según los criterios de inflamación, en la planta de hospitalización, se añadía Interferon 1 β 0.25 mg cada 48 horas, corticoides 240mg diario durante 3 días, Tocilizumab, Baricitinib o Anakinra. Ante la sospecha de sobreinfección bacteriana, se añade antibioterapia. Se administraba oxigenoterapia (gafas nasales, mascarilla de alto flujo, ventilación mecánica no invasiva e invasiva) en función de la severidad de la hipoxemia del paciente. Todos los pacientes hospitalizados recibieron profilaxis antitrombótica con Heparina de bajo peso molecular (HPBM) con Bemiparina 3500 UI o enoxaparina 400mg al día. Una vez dados de alta, se mantenía la profilaxis antitrombótica con HPBM durante 15 días más.

3.5 Análisis estadístico

Hemos utilizado estadísticos descriptivos para resumir las características clínicas y los datos demográficos y analíticos. Las variables categóricas han sido expresadas como valor absoluto y porcentaje [n (%)], calculando la significación estadística mediante el test de Chi cuadrado. Por otro lado, las variables continuas se representaron como mediana y rango intercuartílico [media (IQR)] y calculamos la significación estadística con la U de Mann Whitney.

Después empleamos un modelo de regresión univariable para las siguientes asociaciones: lugar del diagnóstico del evento trombótico (intra o extrahospitalario), mortalidad a 90 días y niveles de dímero D asociados a localización y mortalidad. La validez interna de cada modelo se realizó con el procedimiento de validación cruzada sin intervención (LOOCV) y el análisis de la curva característica de funcionamiento (ROC). Para calcular la tasa de eventos acumulativa basada en la muerte o la necesidad de ventilación mecánica hemos utilizado el método de Kaplan-Meier comparando los niveles de dímero D. Calculamos las curvas de incidencia acumulada con la prueba de Log-rank. Y por último, el modelo estratificado de riesgos proporcionales de Cox para estimar el cociente de riesgos y el intervalo de confianza al 95%.

El análisis estadístico fue realizado mediante el paquete estadístico IBM SPSS statistics software (SPSS) versión 26. La significación estadística se fijó en $P \leq 0,05$.

3.6 Aprobación ética

El estudio fue aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica del Hospital (CEIm) con el código: PI 22-2595. Este estudio siguió las normas éticas de la Asociación Médica Mundial (Declaración de Helsinki).

4. Resultados

1. Importancia del diagnóstico intra o extrahospitalario del evento trombótico.

Del total de 100 ETM que hemos descrito, 70 de ellas (70%) fueron diagnosticadas al ingreso, lo cual significa que fueron la causa de que los

pacientes acudiesen a urgencias. Por lo tanto, esto significa que el 70% de las trombosis ocurrieron en pacientes extrahospitalarios (no ingresados). Los 30 eventos trombóticos restantes (30%) fueron diagnosticados durante el ingreso (trombosis intrahospitalarias) en pacientes que, aparentemente, carecían de síntomas trombóticos al ingreso. En la figura 5, describimos el día de ingreso en el cual fueron diagnosticadas las trombosis de estos pacientes, y vemos que la mayoría de ellas ocurrieron entre el 6º y el 11º día de ingreso (19/30, 63,33%).

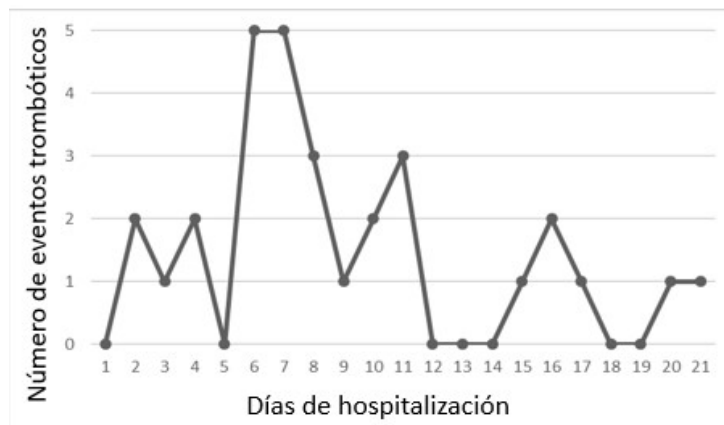


Figura 2

Los ETM diagnosticados intrahospitalariamente fueron más frecuentes en varones (80%) comparado con las extrahospitalarias (52,86%) con un resultado estadísticamente significativo ($p=0,011$). Además, las trombosis extrahospitalarias se asociaron a mayor número de pacientes con cáncer activo, mientras que en las intrahospitalarias predominaba el tratamiento antiagregante previo. Las diagnosticadas intrahospitalariamente también asociaban mayor estancia hospitalaria y en unidades de cuidados intensivos, pero no se encontraron diferencias en términos de mortalidad (tabla2a).

Tabla 1: Características clínicas según el lugar de diagnóstico (extrahospitalarias/hospitalarias)

	Lugar de diagnóstico de la trombosis		
	Extrahospitalaria (n = 70)	Intrahospitalaria (n = 30)	P valor
Edad			
Edad [media (IQR)]	73.50 (20)	73.7 (23)	0.916
Edad >65 años, [n (%)]	50 (71.43)	22 (73.33)	0.846
Sexo, [n (%)]			
Femenino	33 (47.14)	6 (20)	0.011
Masculine	37 (52.86)	24 (80)	
Comorbilidades , [n (%)]			
Trombosis previa	9 (12.86)	6 (20)	0.359
Índice de Charlson ≥ 2	20 (28.57)	9 (30)	0.885
Hipertensiónn	34 (48.55)	15 (50)	0.896
Tabaco	15 (21.43)	8 (26.67)	0.568
Alcohol	3 (4.29)	2 (6.67)	0.617
Diabetes Mellitus	14 (20)	9 (30)	0.276
Dislipemia	29 (41.43)	8 (26.67)	0.161

Fibrilación auricular	5 (7.14)	3 (10)	0.629
Enfermedad cardíaca coronaria	1 (1.43)	1 (3.33)	0.533
Enfermedad cardíaca	2 (2.86)	2 (6.67)	0.373
Enfermedad renal crónica	5 (7.14)	5 (16.67)	0.146
Enfermedad pulmonar	7 (10)	2 (6.67)	0.594
Oxígeno domiciliario al alta	12 (17.14)	6 (20)	0.733
Enfermedad vascular periférica	5 (7.14)	3 (10)	0.629
Cáncer activo	12 (17.14)	1(3.33)	0.060
Características de las trombosis, [n (%)]			
Trombosis arterial	17 (24.28)	11 (36.67)	0.206
Evento trombotico al ingreso	-	-	-
Tratamiento farmacológico previo al ingreso, [n (%)]			
Terapia antiagregante	5 (7.14)	8 (26.67)	0.008
Terapia anticoagulante	7 (10)	4 (13.3)	0.625
Valores de laboratorio, [media (IQR)]			
Recuento plaquetario al ingreso, ($\times 10^3/L$)	249 (176)	203 (100.5)	0.037
Recuento plaquetario en la trombosis, ($\times 10^3/L$)	249 (176)	230 (189)	0.758
Dímero-D al ingreso, (ng/mL)	6272 (12441)	918 (920)	<0.001
Dímero-D en el evento trombotico, (ng/mL)	6272 (12441)	5432 (22144)	0.604
Dímero-D tras 2 meses después, (ng/mL)	336 (367)	384 (1112)	0.532

Quizás, el punto de vista más importante de cara a la práctica clínica sean los niveles de dímero D al llegar al hospital. Los pacientes COVID-19 positivos que sufrieron un ETM durante su estancia hospitalaria tuvieron niveles ligeramente elevados a la admisión (media: 918ng/ml) comparado con los valores de referencia (normal hasta 500ng/ml). Esto podría ser consecuencia de la propia infección viral. Sin embargo, aquellos que fueron diagnosticados de un ETM en su llegada a urgencias, mostraban niveles claramente más elevados (media: 6272ng/ml) en comparación con aquellos que no estaban sufriendo una trombosis en ese momento ($p < 0.001$).

El dímero-D presenta un área bajo la curva (**AUC**)= **0,906**, lo cual significa que es un magnífico marcador para detectar ETM en pacientes COVID al ingreso. Además, el punto de corte resultante fue de **2014ng/ml**, el cual tiene una sensibilidad del 83% y una especificidad del 80% con un p valor < 0.001 . Teniendo en cuenta únicamente los ETEV, se produce un aumento de la capacidad de identificación, asociando un punto de corte en **2666ng/ml** [**AUC=0,937**, $p < 0.001$, sensibilidad 80% y especificidad 90%](tablas 3ª y 3b).

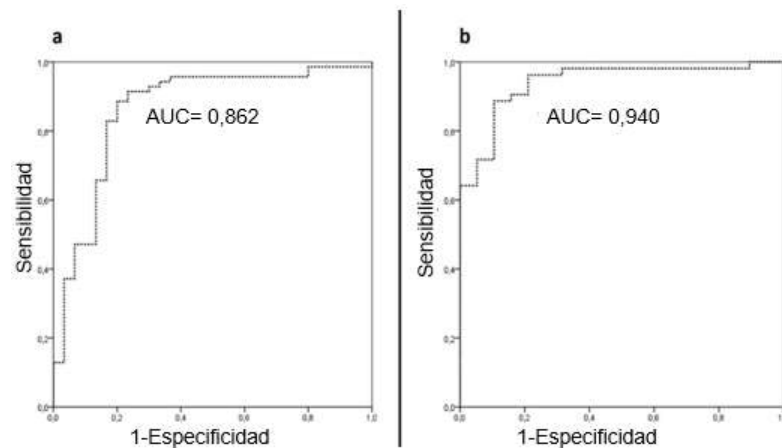


Figura 3a y 3b: A la izquierda el análisis teniendo en cuenta los ETM tanto venosos como arteriales y a la derecha teniendo en cuenta solo ETEV.

Tras esto, realizamos un análisis multivariante que demostró que el dímero-D era un factor de riesgo independiente para el desarrollo de un ETM, aumentando 16,78 veces el riesgo de que exista un ETEA O ETEV, si al ingreso presenta unos valores superiores a 2014ng/ml [OR=16.781, 95%CI (5.214–54.014), $p<0.001$]. Además, si tenemos en cuenta únicamente las trombosis venosas, el riesgo aumenta hasta 77 veces más, utilizando como punto de corte 2666ng/ml [OR=77.186, 95%CI (10.567–563.819), $p<0.001$]. En el análisis multivariante se incluyeron las variables: dímero D, sexo, edad, cáncer activo, terapia antiagregante y anticoagulante previa. (no se muestra).

2. Mortalidad asociada a eventos trombóticos mayores en la enfermedad por COVID-19-

En la **tabla 2** se muestra la comparación entra pacientes vivos y exitus diagnosticados de ETM en el contexto de la infección por COVID-19. Los pacientes que fallecieron fueron la mayoría varones de edad avanzada, de ahí que hayamos obtenidos resultados estadísticamente significativos en edad ($p=0,032$) y sexo ($p=0,023$). Prácticamente el 82% de los pacientes fallecidos fueron varones y el 86% fueron mayores de 65 años. En cuanto a comorbilidades, solo hallamos diferencias en cuanto a consumo de alcohol, el cual era más frecuente en aquellos pacientes fallecidos. En los pacientes no fallecidos, se encontró un recuento plaquetario significativamente mayor, tanto al ingreso como al momento del ETM, y por otro lado, el dímero D estaba extremadamente elevado en todos los momentos en los fallecidos. Sin embargo, no hubo diferencias en la duración de la estancia hospitalaria ni en la admisión en UCI.

	Mortalidad a 90 días		
	Vivos (n = 78)	Exitus (n = 22)	P
Edad			
Edad [media (IQR)]	72.5 (20)	78 (13)	0.032
Edad >65 años, [n (%)]	53 (67.95)	19 (86.36)	0.089
Sexo, [n (%)]			
Femenino	35 (44.9)	4 (18.2)	0.023
Masculine	43 (55.1)	18 (81.8)	
Comorbilidades , [n (%)]			
Trombosis previa	11 (14.1)	4 (18.18)	0.636
Índice de Charlson ≥ 2	20 (25.64)	9 (40.91)	0.163
Hipertensiónn	37 (47.4)	12 (54.54)	0.556
Tabaco	16 (20.5)	7 (31.8)	0.266
Alcohol	2 (2.56)	3 (13.6)	0.035
Diabetes Mellitus	16 (20.51)	7 (31.81)	0.266
Dislipemia	30 (38.46)	7 (31.81)	0.569
Fibrilación auricular	6 (7.69)	2 (9.09)	0.831
Enfermedad cardiaca coronaria	1 (1.28)	1 (4.54)	0.334
Enfermedad cardiaca	3 (3.84)	1 (4.54)	0.882
Enfermedad renal crónica	8 (10.25)	2 (9.09)	0.872
Enfermedad pulmonar	7 (8.97)	2 (9.09)	0.987
Oxigeno domiciliario al alta	-	-	-
Enfermedad vascular periférica	6 (7.69)	2 (9.09)	0.831
Cancer activo	9 (11.53)	4 (18.18)	0.413
Características de las trombosis, [n (%)]			
Trombosis arterial	22 (28)	6 (27.2)	0.931
Evento trombotico al ingreso	54 (69.23)	16 (72.73)	0.752
Tratamiento farmacológico previo al ingreso, [n (%)]			
Terapia antiagregante	9 (11.53)	4 (18.18)	0.413
Terapia anticoagulante	9 (11.53)	3 (13.63)	0.789
Valores de laboratorio, [media (IQR)]			
Recuento plaquetario al ingreso, (x10 ³ /L)	240 (161.5)	207 (117.75)	0.050
Recuento plaquetario en la trombosis, (x10 ³ /L)	253 (181)	214 (168.75)	0.021
Dímero-D al ingreso, (ng/mL)	2755.5 (5702)	6312 (17597)	0.096
Dímero-D en el evento trombotico, (ng/mL)	5536 (9816)	13863 (39605)	0.017
Dímero-D tras 2 meses después, (ng/mL)	336 (326)	1530 (1451)	*0.09

Tabla 3. En este escenario, el dímero D no predice tan bien la mortalidad como identificaba las trombosis al ingreso.

	OR	95% CI	p
Dímero-D >8176 ng/mL	3.031	1.264-7.264	0.013
Sexo	3.276	1.070-10.029	0.038
Edad	1.042	1.000-1.086	0.051
Alcohol	1.890	0.536-6.668	0.322

Tabla 3: Modelo estratificado de riesgos proporcionales de Cox para la mortalidad a 90 días en cualquier ETM.

En este caso, el AUC era de 0,667 para la mortalidad en cualquier ETM y 0,709 para los ETEV con el mismo punto de corte establecido en 8176ng/ml (**Tablas 4c**).

Biomarcador	AUC	p	Punto de corte	Sensitividad	Especificidad
D-dimer (1)	0.906	<0.001	2014 ng/mL	83%	80%
D-dimer (2)	0.937	<0.001	2666 ng/mL	85%	90%
D-dimer (3)	0.667	0.017	8176 ng/mL	64%	71%
D-dimer (4)	0.709	0.011	8176 ng/mL	75%	57%

Tabla 4

La curva de Kaplan meier (**Figura 4**) revelan como el porcentaje acumulativo de supervivientes y fallecidos fue estadísticamente significativo, siendo más elevado en aquellos pacientes con dimero-D >8176ng/ml (Log Rank: p= 0,003). Además, el modelo de riesgos proporcionales de Cox, estratificado por sexo y género también mostró significación estadística. Por lo tanto, el dímero D>8176 ng/mL se asoció con un riesgo de mortalidad 3 veces mayor en cualquier evento trombótico TE [Hazard Ratio: 3.832, CI 95% (1.264–7.264), p=0.013].

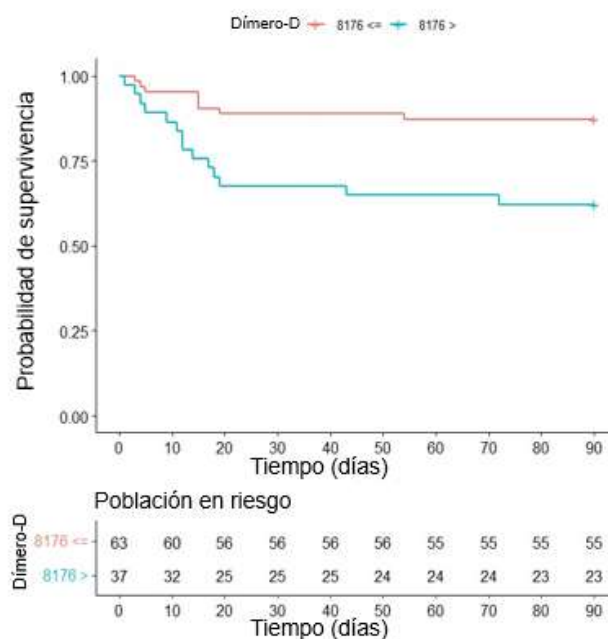


Figura 4

5. Discusión

Se trata de un estudio retrospectivo descriptivo que incluye 100 pacientes con COVID-19 que han sufrido un evento trombótico mayor, y han sido ingresados en el Hospital Clínico Universitario de Valladolid, durante 18 meses de seguimiento, el estudio más completo que se ha realizado hasta el momento en población española.

Los puntos clave de este estudio han sido los siguientes:

- i. El 70% de los ETM han sido extrahospitalarios (es decir, son pacientes que acudían a urgencias y eran diagnosticados de las trombosis al ingreso) y por lo tanto, el 30% ocurrieron durante el ingreso mientras recibían profilaxis antitrombótica con Heparinas de bajo peso molecular.

- ii. Un nivel de dímero-D mayor de **2014ng/ml** al ingreso, permite identificar ETM con una precisión del 90%, llegando hasta prácticamente el 95% si utilizamos como punto de corte **2666ng/ml** en los ETEV
- iii. El mejor factor de riesgo independiente, de mortalidad ha sido el dímero D, que pese a no ser tan buen predictor de severidad como lo es de diagnóstico, niveles mayores de **8176ng/ml** asocian 3 veces más riesgo de mortalidad a 90 días.

La presencia de ETM es más frecuente en varones, de edad avanzada y con factores de riesgo trombótico asociados (12,13,14). Estos mismos factores, son los que se suelen asociar a la infección por COVID-19 (15,16,17,18). Sin embargo esas diferencias y asociaciones ya han sido descritas previamente en gran cantidad de estudios y quizás el resultado más interesante de nuestro trabajo haya sido el momento de presentación del ETM, ya que en muchos estudios publicados hasta ahora no se le da la importancia que parece que podría tener.

De hecho, en nuestra población, el 70% de los ETM fueron diagnosticados en el hospital, al ingreso (trombosis extrahospitalarias), incluyendo 11 pacientes que estaban siendo tratados con anticoagulación en su domicilio. Esto significa, que el 41% de las trombosis tuvieron lugar en pacientes que estaban recibiendo terapia antitrombótica profiláctica con Heparinas de bajo peso molecular, bien en el hospital o en su domicilio.

La mayoría de los estudios se centran en intentar establecer las dosis y la duración de la profilaxis antitrombótica tras el alta hospitalario (19, 20). Y sin embargo, viendo los resultados que hemos obtenido, quizás merezca una reflexión pensar si hay que implementar las estrategias para prevenir las trombosis en pacientes que no estén ingresados, porque al final, 11 pacientes de 60 han sufrido un ETM estando con profilaxis antitrombotica en su domicilio y a lo mejor también en los ingresados, ya que del total de 100 eventos trombóticos, 30 de ellos estaban hospitalizados y por tanto recibiendo profilaxis antitrombótica con heparinas de bajo peso molecular.

Por lo cual, igual habría que plantearse si en pacientes de alto riesgo trombótico podría ser necesario realizar profilaxis con dosis más altas e heparina de bajo peso molecular. Y de hecho, ya hay estudios que hablan de poner la heparina a dosis terapéuticas para prevenir los eventos trombóticos mayores en estos pacientes (21 y 22).

Hasta donde nosotros sabemos, únicamente Lodigiani *et al* indica que el 50% de los eventos trombóticos fueron diagnosticados durante el ingreso (13). Esto debería hacernos reflexionar acerca de las formas en las que podríamos implementar la profilaxis antitrombótica para evitar los eventos trombóticos.

Analizando la incidencia, se ha visto que los eventos trombóticos mayores han ido disminuyendo desde el inicio de la pandemia, por lo que es importante tener en cuenta que el sedentarismo causado por los dos meses de confinamiento podría haber influido también en la incidencia de eventos trombóticos, ya que nosotros no hemos evidenciado diferencias en cuanto a comorbilidades.

En cuanto a la predisposición trombótica en el COVID-19, en las autopsias se han encontrado, en el 60% de los pacientes, microtrombos en los capilares alveolares y tromboembolismos no identificados ni sospechados previamente. Esto reafirma la existencia de un estado de hipercoagulabilidad en la infección por COVID-19, pese a que los mecanismos que subyacen todavía no están

claros. Según se cree, podría estar influenciado por variables interacciones entre el sistema inmune (liberación de citoquinas), los mediadores de inflamación y los sistemas de coagulación (23 Y 24). A mayores, también parece estar implicado un aumento de la actividad plaquetaria en relación con la inflamación endotelial mediada por virus (25).

El marcador de laboratorio que más frecuentemente se relaciona con los ETM mayores en relación con la hipercoagulabilidad inducida por COVID-19 es el dímero D (derivados de fibrina reticulados formados durante la trombolisis) (21). Varios estudios han descrito el valor predictivo negativo del dímero-D en los ETM (26, 27), al igual que hemos comprobado con nuestro trabajo.

Es mundialmente conocido el valor predictivo negativo del dímero-D para los ETM (28), sin embargo, sus niveles no suelen utilizarse para identificar los eventos trombóticos (valor predictivo positivo), especialmente cuando partimos de unos niveles basales de dímero-D previamente elevados, como por ejemplo en la infección por COVID-19.

En nuestro estudio, hemos observado como unos valores de dímero-D >2014ng/ml al ingreso, predicen con un 90% de seguridad un evento trombótico mayor, alcanzando prácticamente un 95% si aumentamos el punto de corte hasta 2666ng/ml. De hecho, existen algunos estudios que respaldan nuestros hallazgos, ya que demuestran resultados estadísticamente significativos al comparar los niveles de dímero-D entre pacientes que han sufrido un ETM y otros que no siendo positivos para infección por COVID-19 (14, 29, 30).

Las diferencias más llamativas residen en la elección de los puntos de corte que hemos hallado en nuestro estudio. Por tanto, de acuerdo con nuestros resultados y nuestras cifras, ¿podría estar indicado realizar pruebas de imagen a aquellos pacientes con COVID-19 que presenten esos valores de dímero-D? Habría que realizar más estudios para comprobar la eficiencia y utilidad de esta medida.

Por último, nos gustaría reseñar algunas de las limitaciones de nuestro estudio:

- Se trata de un estudio retrospectivo realizado a partir de una base de datos.
- No se realizó ningún screening radiológico para identificar los eventos trombóticos mayores, lo cual puede haber infraestimado los diagnósticos de trombosis.
- El tamaño muestral es pequeño, solo 100 pacientes.
- Se trata de un estudio realizado sobre un único centro (lo cual es una limitación clara), pero es lo que nos permitió poder obtener la máxima información de forma óptima y precisa, a través de la historia clínica de los pacientes, de cara a poder caracterizarlos mejor y obtener los mejores resultados posibles.

6. Conclusiones

La infección por COVID-19 da lugar a una situación de hipercoagulabilidad que asocia un riesgo de sufrir ETM. En general, son más frecuentes las ETEV, y además los pacientes afectos suelen ser en su mayoría varones de edad avanzada (>65 años).

Aparte, el hecho de recibir profilaxis antitrombótica con Heparinas de bajo peso molecular durante el ingreso, no elimina el riesgo de sufrir un ETM, y de igual forma sucede con la anticoagulación domiciliaria profiláctica. Lo cual significa que quizás, deberíamos buscar nuevas estrategias de prevención de ETM en pacientes con infección por COVID-19.

El 70% de los diagnósticos fueron ETM extrahospitalarios y casi el 50% de los pacientes que sufrieron un ETM estaban recibiendo tratamiento anticoagulante concomitante (bien con heparina de bajo peso molecular en el hospital o con terapia anticoagulante domiciliaria).

Los niveles de dímero-D por encima de **2014ng/ml** en la llegada a urgencias nos permiten identificar las trombosis con un 90% de precisión, llegando hasta un 95% en el caso de los ETEV, utilizando como punto de corte **2666ng/ml**.

Es posible que, niveles tan elevados de dímero-D pudiesen ser una razón suficiente como para realizar pruebas de imagen diagnósticas de trombosis, que nos permitieran detectarlas precozmente y por consiguiente instaurar un tratamiento precoz y adecuado para las mismas.

Tener todo lo anterior en cuenta, podría generar beneficios directos en la práctica clínica, en relación con el cómo y cuándo identificar una trombosis, además de promover la implementación de nuevas estrategias tanto terapéuticas como profilácticas en los pacientes con COVID-19, de cara a un mejor manejo clínico.

7. Bibliografía

1. WHO Coronavirus (COVID-19) dashboard [Internet]. Who.int. [citado el 17 de mayo de 2022]. Disponible en: <https://covid19.who.int/>
2. Ali MAM, Spinler SA. COVID-19 and thrombosis: From bench to bedside. Trends Cardiovasc Med [Internet]. 2021;31(3):143–60. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.tcm.2020.12.004>
3. Gómez-Mesa JE, Galindo-Coral S, Montes MC, Muñoz Martin AJ. Thrombosis and coagulopathy in COVID-19. Curr Probl Cardiol [Internet]. 2021;46(3):100742. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.cpcardiol.2020.100742>
4. Chan NC, Weitz JI. COVID-19 coagulopathy, thrombosis, and bleeding. Blood [Internet]. 2020;136(4):381–3. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1182/blood.2020007335>
5. Wool GD, Miller JL. The impact of COVID-19 disease on platelets and coagulation. Pathobiology [Internet]. 2021;88(1):15–27. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1159/000512007>
6. Hadid T, Kafri Z, Al-Katib A. Coagulation and anticoagulation in COVID-19. Blood Rev [Internet]. 2021;47(100761):100761. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.blre.2020.100761>
7. Haque S, Jawed A, Akhter N, Dar SA, Khan F, Mandal RK, et al. Acetylsalicylic acid (Aspirin): a potent medicine for preventing COVID-19 deaths caused by thrombosis and pulmonary embolism. Eur Rev Med Pharmacol Sci [Internet].

2020;24(18):9244–5. Disponible en:
http://dx.doi.org/10.26355/eurrev_202009_23005

8. Kashi M, Jacquin A, Dakhil B, Zaimi R, Mahé E, Tella E, et al. Severe arterial thrombosis associated with Covid-19 infection. *Thromb Res* [Internet]. 2020;192:75–7. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.thromres.2020.05.025>
9. Katneni UK, Alexaki A, Hunt RC, Schiller T, DiCuccio M, Buehler PW, et al. Coagulopathy and thrombosis as a result of severe COVID-19 infection: A microvascular focus. *Thromb Haemost* [Internet]. 2020;120(12):1668–79. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1055/s-0040-1715841>
10. Leisman DE, Deutschman CS, Legrand M. Facing COVID-19 in the ICU: vascular dysfunction, thrombosis, and dysregulated inflammation. *Intensive Care Med* [Internet]. 2020;46(6):1105–8. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1007/s00134-020-06059-6>
11. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis* [Internet]. 1987;40(5):373–83. Disponible en: [http://dx.doi.org/10.1016/0021-9681\(87\)90171-8](http://dx.doi.org/10.1016/0021-9681(87)90171-8)
12. Hanif A, Khan S, Mantri N, Hanif S, Saleh M, Alla Y, et al. Thrombotic complications and anticoagulation in COVID-19 pneumonia: a New York City hospital experience. *Ann Hematol* [Internet]. 2020;99(10):2323–8. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1007/s00277-020-04216-x>
13. Lodigiani C, Iapichino G, Carenzo L, Cecconi M, Ferrazzi P, Sebastian T, et al. Venous and arterial thromboembolic complications in COVID-19 patients admitted to an academic hospital in Milan, Italy. *Thromb Res* [Internet]. 2020;191:9–14. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.thromres.2020.04.024>
14. Oba S, Hosoya T, Amamiya M, Mitsumura T, Kawata D, Sasaki H, et al. Arterial and venous thrombosis complicated in COVID-19: A retrospective single center analysis in japan. *Front Cardiovasc Med* [Internet]. 2021;8:767074. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3389/fcvm.2021.767074>
15. Chen N, Zhou M, Dong X, Qu J, Gong F, Han Y, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet* [Internet]. 2020;395(10223):507–13. Disponible en: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30211-7](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30211-7)
16. Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet* [Internet]. 2020;395(10229):1054–62. Disponible en: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30566-3](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30566-3)
17. Chen Y, Klein SL, Garibaldi BT, Li H, Wu C, Osevala NM, et al. Aging in COVID-19: Vulnerability, immunity and intervention. *Ageing Res Rev* [Internet]. 2021;65(101205):101205. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.arr.2020.101205>

18. Tamayo-Velasco Á, Peñarrubia Ponce MJ, Álvarez FJ, Gonzalo-Benito H, de la Fuente I, Pérez-González S, et al. Can the cytokine profile according to ABO blood groups be related to worse outcome in COVID-19 patients? Yes, they can. *Front Immunol* [Internet]. 2021;12:726283. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3389/fimmu.2021.726283>
19. Talasaz AH, Sadeghipour P, Kakavand H, Aghakouchakzadeh M, Kordzadeh-Kermani E, Van Tassell BW, et al. Recent randomized trials of antithrombotic therapy for patients with COVID-19: JACC state-of-the-art review. *J Am Coll Cardiol* [Internet]. 2021;77(15):1903–21. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2021.02.035>
20. Sholzberg M, Tang GH, Rahhal H, AlHamzah M, Kreuziger LB, Ní Áinle F, et al. Heparin for moderately ill patients with Covid-19. *medRxiv* [Internet]. 2021; Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1101/2021.07.08.21259351>
21. Rostami M, Mansouritorghabeh H. D-dimer level in COVID-19 infection: a systematic review. *Expert Rev Hematol* [Internet]. 2020;13(11):1265–75. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1080/17474086.2020.1831383>
22. Iba T, Levy JH, Connors JM, Warkentin TE, Thachil J, Levi M. The unique characteristics of COVID-19 coagulopathy. *Crit Care* [Internet]. 2020;24(1):360. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1186/s13054-020-03077-0>
23. Iwamura APD, Tavares da Silva MR, Hümmelgen AL, Soeiro Pereira PV, Falcai A, Grumach AS, et al. Immunity and inflammatory biomarkers in COVID-19: A systematic review. *Rev Med Virol* [Internet]. 2021;31(4):e2199. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1002/rmv.2199>
24. Iba T, Connors JM, Levy JH. The coagulopathy, endotheliopathy, and vasculitis of COVID-19. *Inflamm Res* [Internet]. 2020;69(12):1181–9. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1007/s00011-020-01401-6>
25. Barrett TJ, Bilaloglu S, Cornwell M, Burgess HM, Virginio VW, Drenkova K, et al. Platelets contribute to disease severity in COVID-19. *J Thromb Haemost* [Internet]. 2021;19(12):3139–53. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1111/jth.15534>
26. Cohen SL, Gianos E, Barish MA, Chatterjee S, Kohn N, Lesser M, et al. Prevalence and predictors of venous thromboembolism or mortality in hospitalized COVID-19 patients. *Thromb Haemost* [Internet]. 2021;121(8):1043–53. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1055/a-1366-9656>
27. Yao Y, Cao J, Wang Q, Shi Q, Liu K, Luo Z, et al. D-dimer as a biomarker for disease severity and mortality in COVID-19 patients: a case control study. *J Intensive Care* [Internet]. 2020;8(1):49. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1186/s40560-020-00466-z>
28. Nomura H, Wada H, Mizuno T, Katayama N, Abe Y, Noda M, et al. Negative predictive value of D-dimer for diagnosis of venous thromboembolism. *Int J Hematol* [Internet]. 2008;87(3):250–5. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1007/s12185-008-0047-x>

29. Bilaloglu S, Aphinyanaphongs Y, Jones S, Iturrate E, Hochman J, Berger JS. Thrombosis in hospitalized patients with COVID-19 in a New York city health system. *JAMA* [Internet]. 2020;324(8):799–801. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1001/jama.2020.13372>
30. von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtzsche PC, Vandenbroucke JP, et al. The Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) Statement: guidelines for reporting observational studies. *Int J Surg* [Internet]. 2014;12(12):1495–9. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijsu.2014.07.013>

IMPORTANCIA DEL DÍMERO D EN LA IDENTIFICACIÓN DE LAS TROMBOSIS Y SU ASOCIACIÓN CON MORTALIDAD A 90 DÍAS EN PACIENTES COVID-19

Autora: Peciña Melgosa, Paula
Tutores: Dra. Gómez Sánchez, Esther
Dr. Tamayo Velasco, Álvaro



Universidad de Valladolid

INTRODUCCIÓN

- En el contexto de la infección por COVID-19, se ha visto que es muy frecuente que aparezca un estado procoagulante, el cual ha llevado al diagnóstico de un gran número de trombosis.
- La literatura que describe ampliamente las trombosis en este contexto es escasa.

OBJETIVOS

- Describir si el evento ocurre a nivel intra o extrahospitalario. (fig.2)
- La relevancia del dímero-D, como factor pronóstico y diagnóstico. (fig.3)
- Repercusión asociada a las trombosis medida como mortalidad a 90 días. (fig.4)

RESULTADOS

- El 70% de las trombosis ocurrieron a nivel extrahospitalario. Del 30% de intrahospitalarias, la mayor parte acontecieron entre los días 6 y 11 de ingreso.
- Si aumentamos el punto de corte del dímero D hasta 2.014 obtenemos una sensibilidad del 83% y un especificidad del 80%.
- El dímero D $> 8.176 \mu\text{g/ml}$ se asoció con un riesgo de mortalidad 3 veces mayor en cualquier evento trombotico TE [Hazard Ratio: 3.832, CI 95% (1.264–7.264), $p=0.013$].

MATERIALES Y MÉTODOS (fig.1)

- Estudio retrospectivo cruzando el CMBD del Hospital Clínico Universitario de Valladolid con los diagnósticos de la CIE-10 para identificar las trombosis.
- Variables:** clínicas, analíticas, epidemiológicas, tipo y localización de trombosis y tratamiento previo con anticoagulantes.
- Análisis estadístico mediante SPSS

Pacientes hospitalizados por COVID-19 entre el 1 de marzo de 2020 y el 31 de Agosto de 2021 que han sufrido una trombosis, identificados tras cruzar los datos del CMBD con los códigos de la CIE 10
n=139

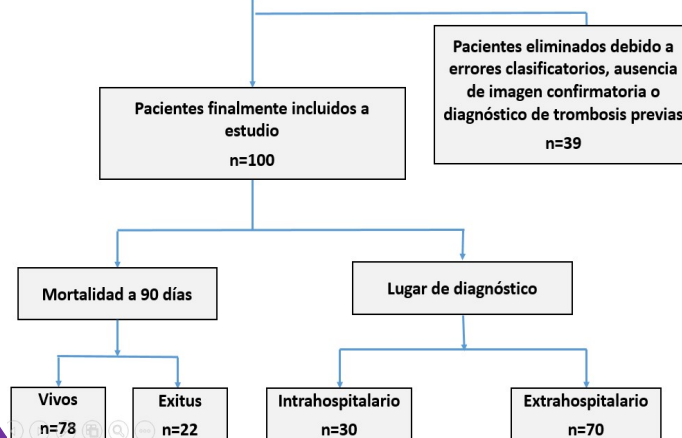


Figura 1

Diagnóstico intrahospitalario

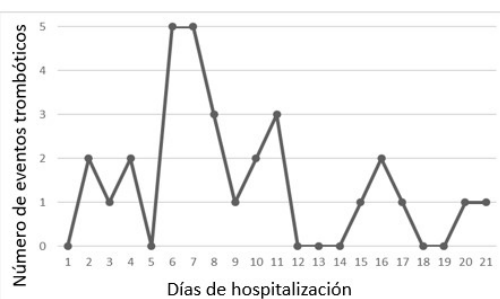


Figura 2

AUC eventos tromboticos venosos

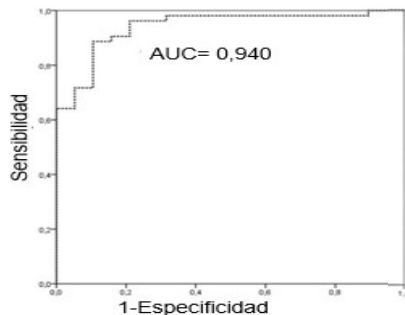


Figura 3

Mortalidad a 90 días

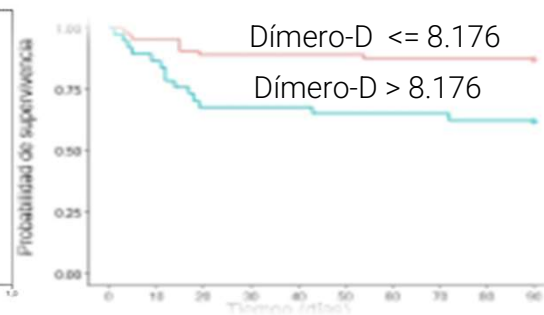


Figura 4

CONCLUSIONES

- El 70% de las trombosis fueron extrahospitalarias y casi el 50% recibiendo profilaxis antitrombótica.
- Niveles de dímero-D $> 2.666 \mu\text{g/ml}$ predicen un evento trombotico venoso con un 94% de precisión, lo cual podría ser suficiente como para realizar una prueba de imagen diagnóstica.

BIBLIOGRAFÍA

- Ali MAM, Spinler SA. COVID-19 and thrombosis: From bench to bedside. Trends Cardiovasc Med. 2021 Apr;31(3):143-160.
- Iba T, Levy JH, Levi M, et al. Coagulopathy of Coronavirus Disease 2019. Crit Care Med 2020; 48: 1358–64.
- Chan NC, Weitz JI. COVID-19 coagulopathy, thrombosis, and bleeding. Blood. 2020 Jul 23;136(4):381-383.