



Universidad de Valladolid

Facultad de Medicina

GRADO EN MEDICINA

**CARACTERIZACIÓN DE LOS EVENTOS
TROMBÓTICOS MAYORES EN EL
CONTEXTO DE LA ENFERMEDAD POR
COVID-19 DURANTE LOS PRIMEROS 18
MESES DE PANDEMIA**

TRABAJO DE FIN DE GRADO 2021-2022

AUTOR:

Lozano Narganes, Laura

TUTORES:

Dra. Gómez Sánchez, Esther

Dr. Tamayo Velasco, Álvaro

ÍNDICE

1. RESUMEN.....	3
2. INTRODUCCIÓN.....	4
3. MATERIALES Y MÉTODOS.....	5
2.1 Diseño del estudio y selección de pacientes	
2.2 Identificación de la trombosis	
2.3 Caracterización de la trombosis	
2.4 Análisis estadístico	
2.5 Aprobación del Comité Ético	
4. RESULTADOS.....	8
3.1 Comparación entre ET y no ET	
3.2 Evolución de la incidencia de ET durante los 18 meses de seguimiento	
3.3 Localización del ET	
5. DISCUSIÓN.....	15
6. CONCLUSIONES.....	18
7. BIBLIOGRAFÍA.....	19

1. RESUMEN

Introducción

Desde el inicio de la pandemia por COVID-19, se objetivó una mayor tasa de incidencia de complicaciones tromboticas en algunos pacientes con la infección. Teniendo en cuenta el estado de hipercoagulabilidad que induce la enfermedad por coronavirus, el objetivo de este estudio es describir las principales características clínicas y comorbilidades de aquellos pacientes que sufrieron un episodio trombotico con el fin de identificar precozmente a ese perfil de pacientes, así como analizar el grado de asociación entre la localización del trombo en la circulación y su repercusión.

Material y métodos

Se realizó un estudio retrospectivo donde se han incluido un total de 2894 pacientes diagnosticados de COVID-19 entre el 15 de marzo 2020 y el 31 de agosto de 2021 que requirieron ingreso hospitalario en el Hospital Clínico Universitario de Valladolid. Se dividió a los pacientes en dos grupos según si habían sufrido un evento trombotico mayor (n=100) o no (n=2794), objetivado mediante pruebas complementarias. Variables analíticas y parámetros clínicos fueron recogidos del registro de la CMBD del hospital y el análisis estadístico se realizó con el programa IBM SPSS Statistics 24.

Resultados

El análisis multivariante reveló asociación entre evento trombotico y la necesidad de intubación o mortalidad a los 90 días [OR=1.711, 95%CI (1.121–2.612), p<0.013], así como ser varón, edad >65 años y tener un Índice de Charlson >2, que también incrementaban el riesgo entre 1.5 y 2.7 veces. Por otro lado, la trombosis arterial fue más frecuente que la venosa (72 vs 28), asociando la venosa mayores niveles de Dímero-D (5649.5 ng/mL vs 1404.5 ng/mL) y la arterial, más severidad (46,42% ingreso en UCI).

Conclusiones

La incidencia de evento trombotico en nuestra población a estudio fue 3.45%, lo que involucra a un total de 100 casos, siendo los venosos dos veces más frecuentes que los arteriales y relacionándose con valores más elevados de dímero-D. Además, es preciso destacar que el diagnóstico de evento trombotico asocia un aumento de prácticamente el doble de riesgo de intubación o muerte a los 90 días. Estas consideraciones pueden ser útiles en la práctica clínica con el objetivo de saber cómo y cuándo diagnosticar un ET, para así proponer posibles estrategias terapéuticas.

2. INTRODUCCIÓN.

La enfermedad grave por coronavirus 2019 (COVID-19) se define como una enfermedad viral respiratoria causada por el *Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus-2* (SARS-CoV-2). Desde que a finales de diciembre de 2019 se documentaran los primeros casos procedentes de la ciudad china de Wuhan, la infección fue extendiéndose a un ritmo insostenible, hasta que el 30 de enero de 2020 la Organización Mundial de la Salud (OMS) declaraba la emergencia de salud pública de importancia internacional y finalmente, el 11 de marzo la pandemia. Su capacidad de transmisibilidad y consecuente extensión al resto de poblaciones, unido a su alto grado de virulencia y sus implicaciones clínicas, han condicionado un impacto sin precedente en los sistemas sanitarios. Esta enfermedad se caracteriza por causar un cuadro clínico típico de neumonía, y aunque en la mayoría de los pacientes la sintomatología es leve o inexistente, la presencia de factores de riesgo tales como enfermedad cardiovascular y cerebrovascular preexistente, hipertensión arterial y diabetes mellitus tienen mayor probabilidad de presentar complicaciones.

Numerosas investigaciones nos brindan información sobre los cambios que predisponen a un individuo a sufrir una trombosis como resultado de infecciones virales graves, como es el caso de la infección por SARS-CoV-2. El fenómeno de formación de un trombo, tal y como fue descrito por Virchow, se puede atribuir a alguno de los siguientes factores: daño endotelial, lentitud de flujo o éstasis sanguíneo y estados de hipercoagulabilidad. Por consiguiente, cualquier causa que altere los mecanismos de homeostasia de algún componente de dicha triada, puede causar un episodio de trombosis. En el caso del coronavirus, la infección conduce a una tormenta de citocinas, que induce la activación endotelial, daño celular, aumento de la agregación plaquetaria, y por tanto, aumento de la incidencia trombótica.

De todas las complicaciones comunes observadas en pacientes con COVID-19 (síndrome de distress respiratorio agudo, fallo cardíaco o renal, sepsis,...), los episodios trombóticos se presentan con cierta frecuencia. Puesto de manifiesto el papel que juegan los diferentes factores de riesgo en el desarrollo de trombosis y su localización en la circulación, sería conveniente determinar su grado de asociación con el fin de establecer un seguimiento más exhaustivo a aquellos pacientes con una comorbilidad estrechamente relacionada con alto riesgo trombótico para así no sólo evaluar el riesgo y poder pautar una adecuada tromboprofilaxis, sino también para asegurar la realización de pruebas complementarias oportunas ante cualquier signo que nos genere la más mínima sospecha, garantizando así un diagnóstico precoz y por tanto, el éxito en el tratamiento y una buena evolución.

Por otro lado, otro aspecto clave en el desarrollo de la enfermedad, puede ser la relación que existe entre la localización en la circulación del trombo con variables como su diagnóstico principal (debido o no al COVID) con el objetivo de buscar otras causas subyacentes para esa alteración vascular u otras variables como la estancia en UCI o la necesidad de oxigenoterapia crónica al alta para poder ponernos en el contexto y asumir un determinado grado de gravedad y posibles complicaciones y tratamiento, simplemente en función del territorio circulatorio donde se haya desarrollado el trombo.

El objetivo de este trabajo no es otro que describir las principales características clínicas, comorbilidades y factores de riesgo vascular asociados a los pacientes que sufrieron un episodio trombótico mayor con necesidad de ingreso hospitalario con el fin de caracterizar e identificar precozmente a los pacientes. En segundo lugar, analizar el grado de asociación en función de su localización en la circulación, según sean episodios venosos o arteriales, describiendo la implicación y repercusión que pueda presentar.

3. MATERIALES Y MÉTODOS.

A. Diseño del estudio y selección de pacientes.

Para la realización de este trabajo, se ha llevado a cabo un estudio retrospectivo donde se han incluido un total de 2894 pacientes mayores de 18 años que fueron diagnosticados de COVID-19 y admitidos en el Hospital Clínico Universitario de Valladolid (hospital que ofrece servicio a unos 250.000 habitantes pertenecientes al Área de Salud Este de Valladolid) entre el 15 de marzo 2020 y el 31 de agosto de 2021. Se seleccionaron aquellos pacientes con una infección por SARS-CoV-2 confirmada mediante reacción en cadena de la polimerasa (PCR) de una muestra nasofaríngea. Además, el evento trombótico mayor requería de ingreso hospitalario.

Los datos fueron obtenidos de los registros contenidos en el Conjunto Mínimo Básico de Datos (CMBD) del hospital. Las historias clínicas incluían sexo, fecha de nacimiento, fechas de ingreso y alta hospitalaria, centro médico y códigos de diagnóstico y procedimiento de acuerdo con la Clasificación Internacional de Enfermedades 10ª Revisión, Modificación Clínica (CIE-10-CM). Esta información coincidía con la del CMBD del Sistema Nacional de Vigilancia de Datos Hospitalarios de España.

B. Identificación de la trombosis

Se usaron los siguientes códigos ICD 10 para identificar todos los eventos trombóticos (ET) en cada uno de los pacientes con COVID-19 ingresados en el hospital. El criterio principal de valoración del estudio fue la presencia de cualquier evento trombótico mayor y en segundo lugar su localización venosa (ETV) o arterial (ETA).

La correcta identificación de los eventos trombóticos ha tenido como requisito previo su objetivación mediante pruebas complementarias: el Eco-Doppler en el caso de trombosis venosa profunda, y angio-TAC, angiografía o escintigrafía de perfusión pulmonar en el caso de tromboembolismo pulmonar. Por otro lado, las trombosis arteriales han necesitado para su confirmación un Eco-Doppler arterial compatible, una arteriografía convencional, resonancia magnética, tomografía axial computarizada o un cateterismo cardiaco.

Es conveniente tener en cuenta que se han excluido de nuestro estudio una serie de pacientes, concretamente 39 individuos, que a pesar de ser seleccionados en un principio porque aparentemente eran objeto de estudio por sospecha de evento trombótico, finalmente no cumplían requisitos. Conforman este colectivo aquellos casos con un diagnóstico erróneo de ET, diagnóstico probable de ET sin prueba de imagen final confirmatoria o aquellos infartos cerebrales o cardiacos de causa no trombótica.

Por otro lado, también se ha decidido excluir de este estudio a todos aquellos pacientes que no pertenecieran al Hospital Clínico Universitario (Área de Salud Este) y fueran trasladados a este centro por la crítica situación durante, principalmente, la primera ola de la pandemia. De esta manera pretendemos evitar sesgos.

Una vez hemos asumido esos criterios, nuestra muestra inicial fue dividida en dos grupos: a) evento trombótico (n=100); b) no evento trombótico (n=2794). El diagrama de flujo de la **Figura 1** explica cómo ha sido diseñado el estudio, basado en la presencia o ausencia de trombo. Sobre esta variable dicotómica se ha articulado nuestro estudio, profundizando aún más en aquellos casos con un evento trombótico, precisando si se trataba de evento tromboembólico venoso o tromboembólico arterial y determinando su inclusión como diagnóstico primario o secundario.

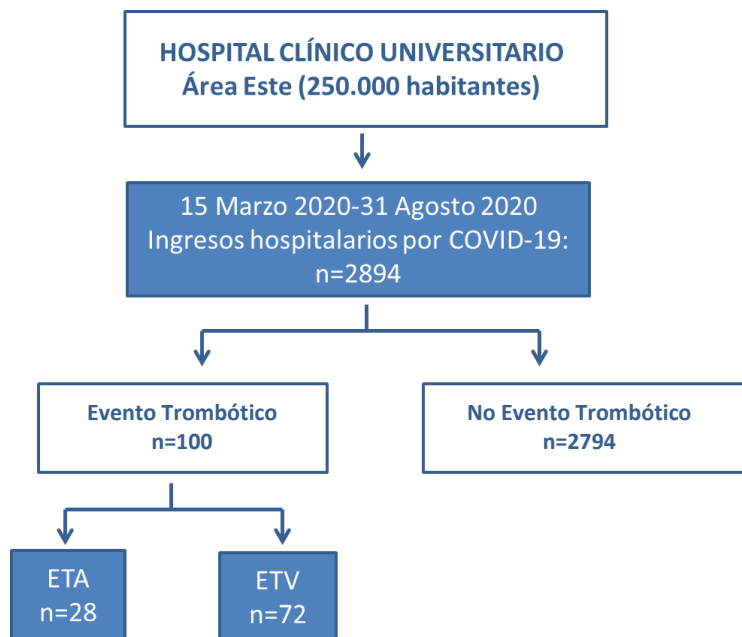


Figura 1: Diagrama de Flujo de los pacientes a estudio. ETA: evento trombótico mayor arterial. ETV: evento trombótico mayor venoso.

C. Caracterización de la trombosis

Una vez identificados los casos de trombosis arterial y trombosis venosa, se han determinado diferentes factores de riesgo y datos analíticos de laboratorio relacionados con la trombosis, y se han descrito tanto variables categóricas (tabaco, HTA, diabetes, trombosis previas,...) como variables continuas (dímero D, TP y TTPA). También se ha investigado acerca de la existencia de terapia antiagregante o anticoagulante previa al diagnóstico, así como el número de trombosis previas. Además, se realizó una búsqueda exhaustiva sobre el momento exacto del evento trombótico, con tal de clasificarlo como extrahospitalario (al ingreso) o intrahospitalario (durante el ingreso). La severidad y mortalidad de los pacientes ha sido descrita en base a la admisión en Unidad de Cuidados Intensivos (UCI), mortalidad a los 90 días o ambos (intubación o riesgo de muerte); mientras que la comorbilidad ha sido definida mediante el índice de Charlson.

D. Análisis estadístico

Se utilizaron estadísticos descriptivos para resumir los datos demográficos, clínicos y analíticos. Se empleó el programa Excel para la recogida de las diferentes variables objeto de estudio.

Posteriormente el análisis estadístico se realizó con el programa IBM SPSS Statistics 24 y para la obtención de resultados se llevaron a cabo análisis multivariantes mediante regresiones logísticas binarias, incluyendo como variable de ajuste aquellas con una p menor de 0.1 en los univariantes.

Las variables categóricas se expresaron en número total y en porcentaje [número total, %] y se detectó significación mediante el test Chi Cuadrado. Por otro lado, las variables continuas se expresaron mediante la mediana y el rango intercuartílico [mediana, IQR] y la significación se detectó con la prueba de U de Mann-Whitney. Se consideraron significativas aquellas diferencias cuyo P valor fuera menos de 0.05 y se consideró cierta tendencia con P valor entre 0.05 y 0.1.

Para evaluar la relación de las diferentes comorbilidades y variables analíticas con la localización de la trombosis, los pacientes se dividieron en dos grupos: grupo I (n=28) de trombosis arterial y grupo II (n=72) de trombosis venosa, siendo esta la variable principal (dicotómica: trombosis arterial/trombosis venosa).

E. Aprobación del comité ético

Este estudio fue aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica del Hospital (CEIm) y se obtuvo la aprobación de todos los participantes del estudio (COD: PI 22-2617). Además, ha seguido las normas éticas de la Asociación Médica Mundial (Declaración de Helsinki). Se ha asegurado la confidencialidad de cada paciente según la ley de protección de datos de España.

3. RESULTADOS

3.1. Comparación entre ET y no-ET

Un total de 2894 pacientes fueron diagnosticados de enfermedad por COVID-19 en nuestro área hospitalaria, los cuales fueron divididos en dos grupos: Pacientes con evento trombotico (ET) (n=100) y pacientes sin evento trombotico (no ET) (n=2794). Las características clínicas de ambos grupos se recogen en la **Tabla 1**.

Tabla 1. Características clínicas de los pacientes hospitalizados acorde al diagnóstico de Trombosis.

	Evento Trombótico (ET)		
	ET (n = 100)	No ET (n = 2794)	P
Edad			
Edad, [media (IQR)]	73.50 (21)	71 (24)	0.190
Edad >65 años, [n (%)]	72 (72)	1715 (61.38)	0.032
Sexo, [n (%)]			
Femenino	39 (39)	1291 (46.20)	0.155
Masculino	61 (61)	1503 (53.80)	
Comorbilidades, [n (%)]			
Índice de Charlson \geq 2	29 (29)	565 (20.22)	0.033
Hipertensión	49 (49)	1271 (45.49)	0.489
Tabaco	23 (23)	609 (21.80)	0.775
Alcohol	5 (5)	1 (0.03)	<0.001
Diabetes Mellitus	23 (23)	551 (19.72)	0.419
Dislipemia	37 (37)	858 (30.71)	0.181
Fibrilación Auricular	8 (8)	227 (8.12)	0.964
Enfermedad coronaria	2 (2)	132 (4.72)	0.203
Enfermedad cardíaca	4 (4)	103 (3.69)	0.870
Enfermedad Renal Crónica	10 (10)	246 (8.8)	0.679
Enfermedad Pulmonar	9 (9)	285 (10.20)	0.696
Oxígeno Domiciliario al alta	18 (18)	320 (11.45)	0.045
Enfermedad Vascular Periférica	8 (8)	176 (6.30)	0.493
Cáncer Activo	13 (13)	107 (3.83)	<0.001
Parámetros hospitalarios			
Duración del ingreso, días [media (IQR)]	12 (12)	9 (9)	0.002
Ingreso en UCI, [n (%)]	25 (25)	303 (10.85)	<0.001
Duración ingreso en UCI, días [media (IQR)]	8 (15)	15 (20)	0.021
Mortalidad a los 90 días, [n (%)]	22 (22)	501 (17.93)	0.299
Intubación/muerte, [n (%)]	39 (39)	697 (24.94)	0.002

Las variables continuas están expresadas como [media, (rango intercuartílico (IQR))]; Las variables categóricas están expresadas como [n, (%)]. ET; Evento Trombótico.

En términos de edad, la media fueron 73.50 años en el grupo ET comparados con los 71 del grupo de no-ET ($p=0.296$). A pesar de que no hubo diferencias como variable continua, los pacientes con ET fueron, de forma estadísticamente significativa, mayores de 65 años (72% frente a 61.38%, $p=0.032$). Por otro lado, no se encontraron diferencias en cuanto al sexo, evidenciando un 39% de mujeres con ET y un 46% sin ET, siendo mayoría hombres en el grupo de ET, aunque sin diferencias estadísticamente significativas ($p=0.155$). Además, los pacientes con ET presentaron más comorbilidades de acuerdo al índice de Charlson >2 ($p=0.033$) y asociaron tasas significativamente más altas de cáncer activo ($p<0.001$), consumo de alcohol ($p<0.001$), así como más requerimientos de oxígeno domiciliario ($p=0.045$). Finalmente, de acuerdo a los parámetros hospitalarios, se evidencian diferencias estadísticamente significativas en cuanto a una mayor duración de estancia hospitalaria ($p=0.002$), más ingresos en UCI (<0.001) y más necesidad de intubación o riesgo de muerte ($p=0.002$) en el grupo con evento trombótico.

El análisis multivariante fue conformado para asociar el grupo con evento trombótico con la necesidad de intubación o mortalidad a los 90 días, ajustado por género, edad >65 años e Índice de Charlson >2 . De esta manera, la **Tabla 2** nos muestra cómo el desarrollo de un evento trombótico asocia 1.7 veces más la necesidad de intubación o mortalidad a los 90 días [OR=1.711, 95%CI (1.121–2.612), $p<0.013$], así como ser varón, edad >65 años y tener un Índice de Charlson >2 , que también incrementaban el riesgo entre 1.5 y 2.7 veces.

Tabla 2. Análisis multivariante que asocia el evento trombótico con la necesidad de intubación o mortalidad a los 90 días, ajustado por género, edad >65 años e Índice de Charlson >2 .

	OR	95% CI	<i>p</i>
Evento Trombótico	1.711	1.121-2.612	0.013
Sexo	1.612	1.351-1.923	<0.001
Edad > 65 años	2.732	2.233-3.342	<0.001
Índice de Charlson ≥ 2	1.386	1.131-1.698	0.002

3.2. Evolución de la incidencia de et durante los 18 meses de seguimiento

La **Figura 2** muestra la tasa de incidencia de ET en cada mes durante el periodo de seguimiento (15 de marzo 2020 al 31 de agosto de 2021).

Podemos observar las diferentes dinámicas correspondientes a cada ola de COVID-19 hasta el final de la cuarta, que tuvo lugar en España en Junio de 2021. No hubo ninguna nueva hospitalización con diagnóstico de COVID-19 o ET en Julio ni Agosto de 2021. La distribución de ET durante los meses de estudio fue diferente ($p < 0.001$), debido a que la ET se produjo justo después del inicio de una ola con la consiguiente disminución de la incidencia.

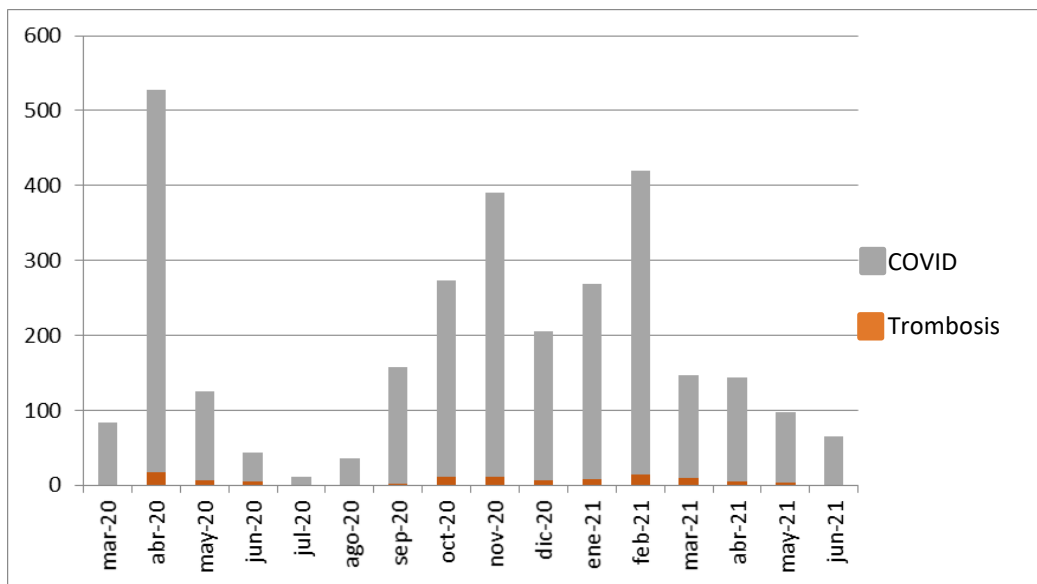


Figura 2: Evolución de la tasa de incidencia de eventos tromboticos en pacientes hospitalizados, de acuerdo a la incidencia de pacientes hospitalizados por COVID-19, entre 15 de Marzo 2020 y 31 de agosto de 2021.

3.3. Localización del ET.

El grupo de ET ($n=100$) estaba compuesto por 28 trombosis arteriales (ETA) y 72 trombosis venosas (ETV). Las características clínicas y analíticas de cada grupo se muestran en la **Tabla 3**.

Tabla 3: Diferentes características entre pacientes con eventos tromboticos arteriales y venosos. ETA; Evento Trombótico Arterial. ETV; Evento Trombótico Venoso.

	Tipo de Evento Trombótico		
	ETA (n = 28)	ETV(n = 72)	P
Edad			
Edad, [media (IQR)]	71 (21)	74 (21)	0.511
Edad >65 años, [n (%)]	20 (71.43)	52 (72.22)	0.937
Sexo, [n (%)]			
Femenino	9 (32.14)	30 (41.67)	0.381
Masculino	19 (67,85)	42 (58,33)	
Comorbilidades, [n (%)]			
ET previo	7 (25)	8 (11.11)	0.081
Indice de Charlson ≥ 2	7 (25)	22 (30.56)	0.583
Hipertension	16 (57.14)	33 (45.83)	0.310
Tabaco	10 (35.71)	13 (18.05)	0.06
Alcohol	0 (0)	5 (6.94)	0.153
Diabetes Mellitus	10 (35.71)	13 (18.05)	0.06
Dislipemia	9 (32.14)	28 (38.88)	0.53
Fibrilación Auricular	3 (10.71)	5 (6.94)	0.53
Enfermedad coronaria	0 (0)	2 (2.77)	0.373
Enfermedad cardiaca	1 (3.5)	3 (4.16)	0.892
Enfermedad Renal Crónica	3 (10.71)	7 (9.78)	0.882
Enfermedad Pulmonar	3 (10.71)	6 (8.33)	0.709
Oxígeno Domiciliario al alta	1 (3.67)	17 (23.61)	0.019
Enfermedad Vascular Periférica	5 (17.85)	3 (4.16)	0.023
Cáncer Activo	1 (3.67)	12 (16.66)	0.08
ET al ingreso	17 (60.71)	53 (77.61)	0.206
Tratamientos previos al ingreso, [n (%)]			
Terapia antiagregante	4 (14.28)	9 (12.5)	0.812
Terapia anticoagulante	4 (14.28)	7 (9.72)	0.513
Valores de Laboratorio, [media (IQR)]			
Plaquetas al ingreso, (x10 ³ /L)	262 (124.5)	210 (152.25)	0.116
Paquetas en el momento TE, (x10 ³ /L)	290 (130.25)	227.50 (178.5)	0.203
Dímero D al ingreso, (ng/mL)	1404.50 (1617)	5649.5 (12473)	<0.001
Dímero D en el momento TE, (ng/mL)	2200 (4254)	7021 (15633)	<0.001
Dímero D a los 2 meses, (ng/mL)	379 (736.50)	331.50 (332.5)	0.525
TTPA al ingreso (s)	27.5 (5)	27 (4)	0.593
TP al ingreso, (s)	13.5 (1.25)	13 (3)	0.989
Parámetros hospitalarios			
Duración del ingreso, días [media (IQR)]	12.5 (21)	12 (10)	0.298
Ingreso en UCI, [n (%)]	13 (46.42)	12 (16.66)	0.002
Duración ingreso en UCI, días [media (IQR)]	4 (21)	11.5 (15)	0.219
Mortalidad a los 90 días, [n (%)]	6 (21.42)	16 (22.22)	0.931
Intubación/muerte, [n (%)]	16 (57.14)	23 (31.94)	0.020

En términos de edad y sexo, no hubo diferencias entre Trombosis Arterial y Venosa. Sin embargo, dentro del grupo de Trombosis Arterial se evidenció la presencia de una mayor cantidad de personas fumadoras ($p=0.06$), así como más personas que padecían enfermedad de Diabetes Mellitus ($p=0.06$) y enfermedad vascular periférica ($p=0.023$); por otro lado, los pacientes que sufrieron una Trombosis Venosa asociaron más cáncer activo ($p=0.08$) y más requerimientos de oxígeno crónico domiciliario ($p=0.019$).

Además, de forma estadísticamente significativa, los niveles de Dímero-D fueron más elevados en aquellos pacientes con ETV, tanto en el momento del ingreso (5649.5 ng/mL vs 1404.5 ng/mL, $p<0.001$) como en el momento del diagnóstico del ETV (7021 ng/mL vs 2200 ng/mL, $p<0.001$). Sin embargo, no se encontraron diferencias en otros valores de laboratorio ni en cuanto a la existencia de terapias antiagregantes o anticoagulantes previas.

Por otro lado, los parámetros hospitalarios revelaron más severidad en los pacientes COVID con diagnóstico de Trombosis Arterial, puesto que el 46,42% requirió ingreso en UCI, en comparación con el 16,66% de los trombos venosos ($p=0.002$). Además, a pesar de que una vez admitidos en el servicio de UCI, no mostraron diferencias estadísticamente significativas en la duración del ingreso, sí que se asociaron a mayor riesgo de intubación o muerte ($p=0.02$).

La localización concreta de cada evento trombótico está representada en la **Figura 3**. La mayoría de las trombosis venosas fueron embolismos pulmonares (68, 94.44%) y el resto fueron trombosis venosas profundas. Cinco pacientes presentaron además de embolismo pulmonar, trombosis venosa profunda al mismo tiempo. Por otro lado, la trombosis arterial se corresponde principalmente con el diagnóstico de infarto cerebral (18, 64.29%), seguido de trombosis intracardíaca (8, 28.57%), arteria iliaca (1, 3.57%) y aorta abdominal (1, 3.57%).

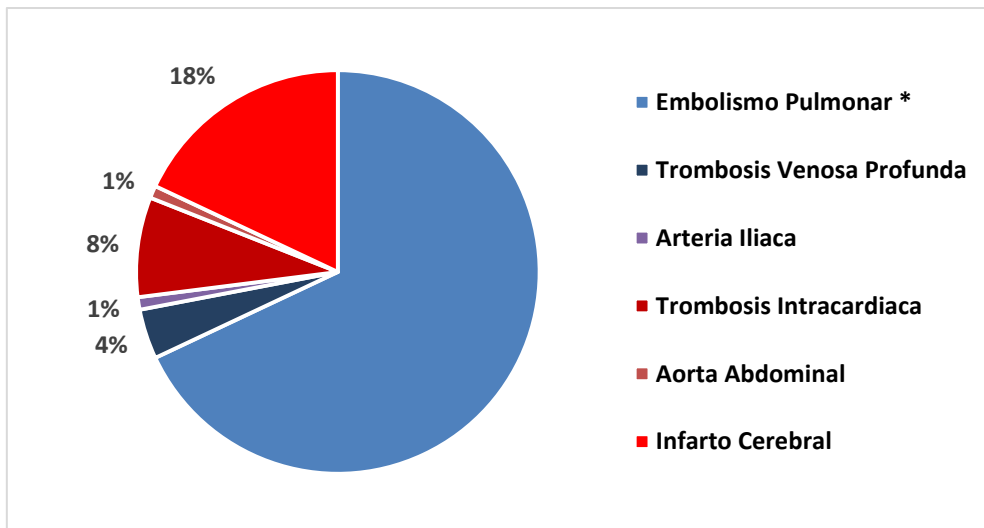


Figura 3: Representación de la localización del trombo en la circulación en aquellos pacientes con un evento trombótico (n=100). Los eventos trombóticos venosos (n=72) están representados en azul y los arteriales, en rojo-naranja. El * significa que de los 68 casos con tromboembolismo pulmonar, cinco incluyeron además un evento de trombosis venosa profunda.

Se objetivó la presencia de tratamiento anticoagulante o antiagregante previo al evento trombótico en once pacientes (11% de los ET). En la **Figura 4** se explica con detalle el tipo de terapia.

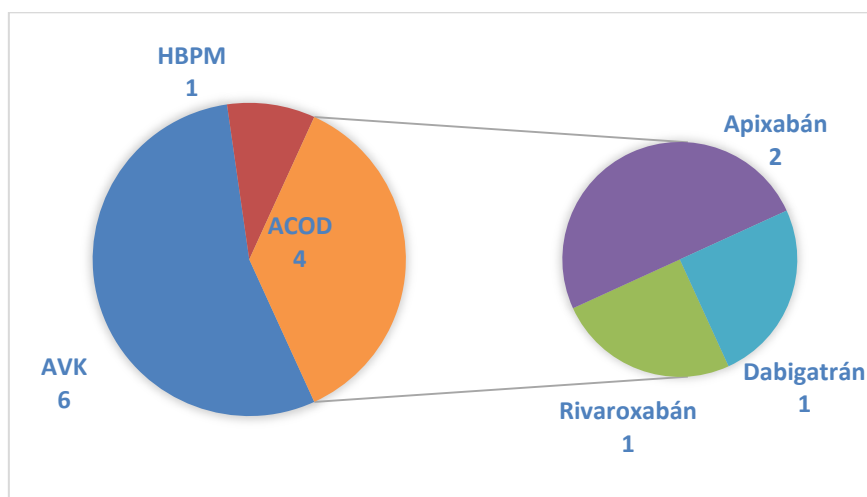


Figura 4: Tipo de terapia anticoagulante antes del ingreso de los pacientes con tratamiento anticoagulante domiciliario (n = 11). AVK: Antagonistas de la Vitamina K, HBPM: Heparinas de Bajo Peso Molecular; ACOD: Anticoagulante Oral Directo.

4. DISCUSIÓN

Este estudio retrospectivo, que incluye 2894 pacientes adultos con COVID-19 que fueron ingresados en el hospital y seguidos durante 18 meses, nos ha permitido lograr nuestro objetivo de caracterizar a los pacientes que han sufrido un evento trombótico gracias a la cantidad de información obtenida. Los hallazgos más relevantes en nuestra investigación fueron:

- La incidencia de evento trombótico en nuestra población a estudio fue 3.45%, lo que involucra a un total de 100 casos.
- El diagnóstico de cualquier tipo de evento trombótico asocia un aumento de prácticamente el doble de riesgo de intubación o muerte a los 90 días en el contexto de COVID-19.
- Los eventos trombóticos venosos fueron dos veces más frecuentes que los arteriales, estando relacionados además con valores más elevados de dímero-D.
- El 70% de los eventos fueron extrahospitalarios (sucedieron fuera del hospital y fueron diagnosticados al ingreso), mientras que el 30% ocurrieron durante la estancia hospitalaria, estando incluso anticoagulados de manera profiláctica con Heparina de Bajo Peso Molecular.

Durante estos dos años de pandemia, después de que el estado protrombótico y la coagulopatía fueran sugeridos como efectos del COVID-19, numerosos estudios evaluaron la incidencia de ET en pacientes hospitalizados. De vita *et al* notificaron 121 eventos en 2579 pacientes COVID-19 (4.7%), de los cuales la mitad fueron ETV (20). Ilyas *et al* realizaron un recuento de 3.9% de ETA y 3.7% de ETV en un registro estadounidense de 21528 adultos hospitalizados en un total de 107 centros, en el cual los varones estaban sobrerrepresentados (21). Lodigiani *et al* recopilaron 28 eventos (7.7%) en 388 pacientes italianos, muchos de los cuales fueron diagnosticados al ingreso (22) Oba *et al* estudiaron 516 pacientes en Tokyo, de los cuales 42 personas (6.20%) sufrieron un ET (23) Además, Klok *et al* describió una incidencia de ET del 31% en los pacientes con COVID-19 ingresados en UCI (24). Giannis *et al* establecieron que el 1.55% de los pacientes con COVID-19 sufrieron un ETV durante los 90 días después del alta hospitalaria (25).

Por el contrario, en nuestro estudio se han encontrado menores tasas de incidencia de eventos tromboembólicos (3.45%). Estas tasas se acercan más a los resultados descritos en aquellos estudios con mayor tamaño muestral. Las limitaciones de un estudio retrospectivo fundamentado en una base de datos son ampliamente conocidas, y es por ese motivo por lo que hemos realizado una tediosa tarea de comprobación de cada evento trombótico que ha sido registrado en nuestra base de datos, como se ha expuesto en el apartado de métodos. Todos los ET de nuestra base han sido estrictamente verificados con el objetivo de evitar diagnósticos incorrectos, como por ejemplo sobre-diagnósticos de ET erróneos, especialmente relacionados con ETA. Esto nos ha llevado a eliminar 39 personas pertenecientes al grupo de ET de nuestro estudio. Por consiguiente, la tasa de incidencia de ET en la población española puede ser ligeramente menor que en el resto de poblaciones estudiadas, a pesar de que se haya realizado un estudio prospectivo sólido.

La aparición de eventos trombóticos se asocia con más frecuencia a la edad avanzada, sexo masculino y la presencia de factores de riesgo tromboembólicos (12, 25, 26, 35). Estos factores son prácticamente los mismos que aquellos que están asociados a la patología severa por COVID-19 (1, 3, 5, 26, 27). A pesar de este hecho, nosotros hemos encontrado Índices de Charlson más elevados, edades más avanzadas y una mayor proporción de varones, así como también peores parámetros hospitalarios en el grupo con ET. Además, la comorbilidad a mayores que asocian aquellos pacientes al tener un ET en el contexto de COVID-19 en comparación con aquellos que no tienen ET, los hace especialmente vulnerables.

Sin embargo, estas diferencias han sido descritas ya y probablemente el hallazgo más interesante de nuestra investigación sea el momento de la presentación clínica. De hecho, el 70% de los pacientes con ET fueron diagnosticados al ingreso (ET extrahospitalario), entre los cuales se incluyen 11 personas que ya tenían terapia anticoagulante domiciliaria. Esto significa que el 41% de los ET sucedieron en pacientes que estaban recibiendo tratamiento tromboproláctico con Heparina de Bajo Peso Molecular (HBPM) hospitalaria o terapia anticoagulante domiciliaria.

Es por eso por lo que la efectividad del tratamiento tromboproláctico está en el punto de mira, y por consiguiente la mayoría de los estudios están centrados en el debate sobre la dosis de anticoagulación necesaria y el tiempo que debemos mantenerla, después del alta hospitalaria (28, 29).

Por otro lado, y hasta donde nosotros sabemos, Lodigiani *et al* ha notificado que el 50% de los ET fueron diagnosticados en las primeras 24 horas tras el ingreso (22). Esto merece una reflexión y preguntarnos a nosotros mismos las causas de que esto suceda y las estrategias que podríamos implementar para evitar la trombosis. Si bien es cierto que si analizamos las tasas de incidencia de ET mes a mes, estas no son tan elevadas como al principio de la pandemia. El estilo de vida sedentario derivado del confinamiento que tuvo lugar en el año 2020, el cual forzó a todos los españoles a estar encerrados en pocos metros cuadrados, pudo haber influido (30). Esto puede ser un punto clave en la explicación sobre el incremento en el número de ET, especialmente en la primera ola. Además, como ya expusimos, cuanta más comorbilidad presente un paciente, más riesgo para desarrollar una patología severa por COVID-19 y también un evento ET.

Con respecto a la coagulopatía en la infección por COVID-19, algunas autopsias han identificado tromboembolismos que no habían sido sospechados previamente (mayoritariamente de localización pulmonar) o microtrombosis en los capilares alveolares en más del 60% de los pacientes (31, 32). Esto apoya la existencia de un estado de hipercoagulabilidad, cuyos mecanismos subyacentes no están claros todavía. Se establece el supuesto de que este estado de hipercoagulabilidad pueda estar influenciado por diferentes interacciones (8), incluyendo el sistema inmunitario (descenso células T CD3+ y CD4+ con neutrofilia) (4, 33), sistema inflamatorio (liberación de citoquinas y mediadores de la inflamación) y sistema de coagulación (34, 36, 38). Además, el aumento en la actividad plaquetaria relacionada con la inflamación del endotelio causada por virus, parece estar implicada (37). Por último, señalar que el dímero-D (producto de degradación de la fibrina derivado de la disolución de un coágulo) es el marcador de laboratorio más comúnmente asociado al ET en COVID-19, relacionado con la hipercoagulabilidad (5, 8, 17, 23, 35, 36, 37).

Finalmente, debemos indicar algunas limitaciones de este estudio. En primer lugar, se trata de un estudio retrospectivo fundamentado en una base de datos. En segundo lugar, es conveniente puntualizar que no han sido realizadas pruebas radiológicas de screening para identificar los trombos, lo cual puede infra-estimar el diagnóstico de trombosis. En tercer lugar, partimos de un tamaño muestral pequeño de nuestro grupo con ET. Por último, esto es un estudio realizado en un único centro, lo cual es de por sí una limitación evidente, sin embargo, esto nos ha permitido recopilar historias clínicas completas para obtener toda la información necesaria y así poder caracterizar cada paciente de la manera más detallada posible con el objetivo de optimizar nuestros resultados.

5. CONCLUSIONES

- La incidencia trombótica en los pacientes con COVID-19 de nuestro estudio fue del 3.45%, siendo estos principalmente varones de edad avanzada y con comorbilidades, lo cual asocia hasta el doble de riesgo de intubación y mortalidad a los 90 días en COVID-19.
- El diagnóstico de un evento trombótico mostró ser un factor de riesgo independiente de intubación o mortalidad a 90 días, aumentando su diagnóstico hasta 1.7 veces el riesgo.
- Las trombosis venosas fueron claramente más frecuentes que las arteriales, asociando además valores de dímero-D más elevados. El 70% de los eventos trombóticos fueron extrahospitalarios y casi el 50% de aquellos pacientes que sufrieron un evento, estaban recibiendo terapia anticoagulante.
- Estas consideraciones pueden ser beneficiosas en la práctica clínica con el objetivo de saber cómo y cuándo diagnosticar un ET, así como para proponer estrategias terapéuticas o adecuar terapias profilácticas.

6. BIBLIOGRAFÍA

1. Chen N, Zhou M, Dong X, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet* 2020; 395: 507–13.
2. Zhu N, Zhang D, Wang W, et al. A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med* 2020; 382: 727–33.
3. Gallo Marin B, Aghagoli G, Lavine K, et al. Predictors of COVID-19 severity: A literature review. *Rev Med Virol* 2021; 31: 1–10.
4. Giamarellos-Bourboulis EJ, Netea MG, Rovina N, et al. Complex Immune Dysregulation in COVID-19 Patients with Severe Respiratory Failure. *Cell Host Microbe* 2020; 27: 992-1000.e3.
5. Zhou F, Yu T, Du R, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet* 2020; 395: 1054–62.
6. Tamayo-Velasco Á, Martínez-Paz P, Peñarrubia-Ponce MJ, et al. HGF, IL-1 α , and IL-27 Are Robust Biomarkers in Early Severity Stratification of COVID-19 Patients. *J Clin Med* 2021; 10: 2017.
7. Varga Z, Flammer AJ, Steiger P, et al. Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19. *Lancet* 2020; 395: 1417–8.
8. Iba T, Levy JH, Levi M, et al. Coagulopathy in COVID-19. *J Thromb Haemost* 2020; 18: 2103–9.
9. Levi M, Thachil J, Iba T, et al. Coagulation abnormalities and thrombosis in patients with COVID-19. *Lancet Haematol* 2020; 7: e438–40.
10. Iba T, Levy JH, Levi M, et al. Coagulopathy of Coronavirus Disease 2019. *Crit Care Med* 2020; 48: 1358–64.
11. Klok FA, Kruip MJHA, van der Meer NJM, et al. Incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19. *Thromb Res* 2020; 191: 145–7.
12. Hanif A, Khan S, Mantri N, et al. Thrombotic complications and anticoagulation in COVID-19 pneumonia: a New York City hospital experience. *Ann Hematol* 2020; 99: 2323–8.
13. Paranjpe I, Fuster V, Lala A, et al. Association of Treatment Dose Anticoagulation With In-Hospital Survival Among Hospitalized Patients With COVID-19. *J Am Coll Cardiol* 2020; 76: 122–4.
14. Tang N, Bai H, Chen X, et al. Anticoagulant treatment is associated with decreased mortality in severe coronavirus disease 2019 patients with coagulopathy. *J Thromb Haemost* 2020; 18: 1094–9.

15. Rostami M, Mansouritorghabeh H. D-dimer level in COVID-19 infection: a systematic review. *Expert Rev Hematol* 2020; 13: 1265–75.
16. Iba T, Levy JH, Connors JM, et al. The unique characteristics of COVID-19 coagulopathy. *Crit Care* 2020; 24: 360.
17. García-Cervera C, Giner-Galvañ V, Wikman-Jorgensen P, et al. Estimation of Admission D-dimer Cut-off Value to Predict Venous Thrombotic Events in Hospitalized COVID-19 Patients: Analysis of the SEMI-COVID-19 Registry. *J Gen Intern Med* 2021; 36: 3478–86.
18. Ministerio de Sanidad - Portal Estadístico del SNS - Registro de Altas de los Hospitales del Sistema Nacional de Salud. CMBD [Internet]. [cited 2022 Jan 27]. Available from: <https://www.sanidad.gob.es/estadEstudios/estadisticas/cmbdhome.htm>
19. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, et al. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis* 1987; 40: 373–83.
20. De Vita A, De Matteis G, d’Aiello A, et al. Incidence and Predictors of Thrombotic Complications in 4742 Patients with COVID-19 or Other Acute Infectious Respiratory Diseases: A Propensity Score-Matched Study. *J Clin Med* 2021; 10: 4973.
21. Ilyas S, Henkin S, Martinez-Cambor P, et al. Sex-, Race- and Ethnicity-Based Differences in Thromboembolic Events Among Adults Hospitalized With COVID-19. *J Am Heart Assoc* 2021; 10: e022829.
22. Lodigiani C, Iapichino G, Carenzo L, et al. Venous and arterial thromboembolic complications in COVID-19 patients admitted to an academic hospital in Milan, Italy. *Thromb Res* 2020; 191: 9–14.
23. Oba S, Hosoya T, Amamiya M, et al. Arterial and Venous Thrombosis Complicated in COVID-19: A Retrospective Single Center Analysis in Japan. *Front Cardiovasc Med* 2021; 8: 767074.
24. Klok FA, Kruip MJHA, Meer NJM van der, et al. Incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19. *Thrombosis Research Elsevier*; 2020; 191: 145–7.
25. Giannis D, Allen SL, Tsang J, et al. Postdischarge thromboembolic outcomes and mortality of hospitalized patients with COVID-19: the CORE-19 registry. *Blood* 2021; 137: 2838–47.
26. Chen Y, Klein SL, Garibaldi BT, et al. Aging in COVID-19: Vulnerability, immunity and intervention. *Ageing Res Rev* 2021; 65: 101205.
27. Tamayo-Velasco Á, Peñarrubia Ponce MJ, Álvarez FJ, 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* 2021; 12: 726283.
28. Talasaz AH, Sadeghipour P, Kakavand H, et al. Recent Randomized Trials of Antithrombotic Therapy for Patients With COVID-19: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol* 2021; 77: 1903–21.

29. Sholzberg M, Tang GH, Rahhal H, et al. Heparin for Moderately Ill Patients with Covid-19. medRxiv 2021; 2021.07.08.21259351.
30. Meyer J, McDowell C, Lansing J, et al. Changes in Physical Activity and Sedentary Behavior in Response to COVID-19 and Their Associations with Mental Health in 3052 US Adults. *Int J Environ Res Public Health* 2020; 17: E6469.
31. Wichmann D, Sperhake J-P, Lütgehetmann M, et al. Autopsy Findings and Venous Thromboembolism in Patients With COVID-19: A Prospective Cohort Study. *Ann Intern Med* 2020; 173: 268–77.
32. Ackermann M, Verleden SE, Kuehnel M, et al. Pulmonary Vascular Endothelialitis, Thrombosis, and Angiogenesis in Covid-19. *N Engl J Med* 2020; 383: 120–8.
33. Iwamura APD, Tavares da Silva MR, Hümmelgen AL, et al. Immunity and inflammatory biomarkers in COVID-19: A systematic review. *Rev Med Virol* 2021; 31: e2199.
34. Barrett TJ, Bilaloglu S, Cornwell M, et al. Platelets contribute to disease severity in COVID-19. *J Thromb Haemost* 2021; 19: 3139–53.
35. Cohen SL, Gianos E, Barish MA, et al. Prevalence and Predictors of Venous Thromboembolism or Mortality in Hospitalized COVID-19 Patients. *Thromb Haemost* 2021; 121: 1043–53.
36. Yao Y, Cao J, Wang Q, et al. D-dimer as a biomarker for disease severity and mortality in COVID-19 patients: a case control study. *J Intensive Care* 2020; 8: 49.
37. Nomura H, Wada H, Mizuno T, et al. Negative predictive value of D-dimer for diagnosis of venous thromboembolism. *Int J Hematol* 2008; 87: 250–5.
38. Bilaloglu S, Aphinyanaphongs Y, Jones S, et al. Thrombosis in Hospitalized Patients With COVID-19 in a New York City Health System. *JAMA* 2020; 324: 799–801.
39. Rieder M, Goller I, Jeserich M, et al. Rate of venous thromboembolism in a prospective all-comers cohort with COVID-19. *J Thromb Thrombolysis* 2020; 50: 558–66.
40. Artifoni M, Danic G, Gautier G, et al. Systematic assessment of venous thromboembolism in COVID-19 patients receiving thromboprophylaxis: incidence and role of D-dimer as predictive factors. *J Thromb Thrombolysis* 2020; 50: 211–6.
41. Yang X, Yang Q, Wang Y, et al. Thrombocytopenia and its association with mortality in patients with COVID-19. *J Thromb Haemost* 2020; 18: 1469–72.
42. Zhang Y, Cao W, Jiang W, et al. Profile of natural anticoagulant, coagulant factor and anti-phospholipid antibody in critically ill COVID-19 patients. *J Thromb Thrombolysis* 2020; 50: 580–6.



CARACTERIZACIÓN DE LOS EVENTOS TROMBÓTICOS MAYORES EN EL CONTEXTO DE LA ENFERMEDAD POR COVID-19 DURANTE LOS PRIMEROS 18 MESES DE PANDEMIA



Universidad de Valladolid
Facultad de Medicina

Autora: Laura Lozano Narganes

Tutores: Dra. Gómez Sánchez, Esther y Dr. Tamayo Velasco, Álvaro

INTRODUCCIÓN

Desde el inicio de la pandemia por COVID-19, se objetivó una mayor tendencia de los pacientes a sufrir complicaciones trombóticas. Esto es debido a un estado de hipercoagulabilidad que induce la enfermedad por coronavirus, consecuencia de una desregularización inmune con liberación de citocinas, endotelitis y coagulopatía, que provoca en el individuo un aumento del riesgo trombótico. Por consiguiente, es de vital importancia determinar los factores de riesgo relacionados con el desarrollo de un evento trombótico, así como su localización en la circulación.

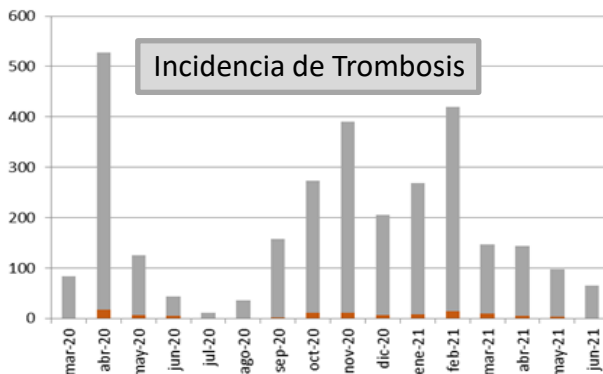
OBJETIVOS

- Describir las principales **características clínicas, comorbilidades y factores de riesgo vascular** asociados a los pacientes que sufrieron un episodio trombótico mayor con necesidad de ingreso hospitalario con el fin de identificar precozmente a los pacientes.
- Analizar el grado de asociación en función de su **localización** en la circulación (venosos o arteriales) describiendo la implicación y repercusión que pueda presentar.

MATERIALES Y MÉTODOS

- Estudio retrospectivo → **CMBD** hospitalario + Códigos diagnósticos de la Clasificación Internacional de Enfermedades (**CIE**) **versión 10**
 - **Identificar** aquellos ET mayores relacionados con COVID-19
- **Recogida de datos** clínicos, epidemiológicos, indicadores hospitalarios, tipo y localización de la trombosis, parámetros analíticos, y anticoagulación previa.
- Análisis con el programa estadístico **IBM SPSS Statistics 24**

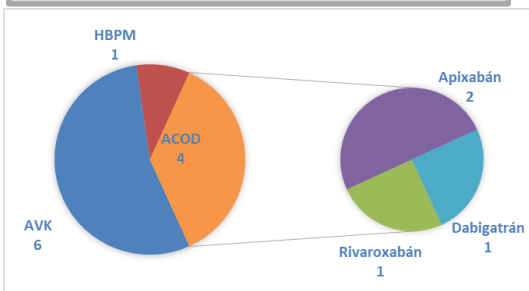
RESULTADOS



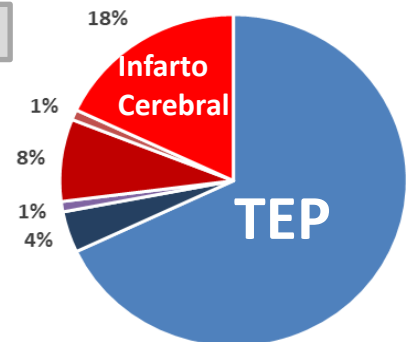
Multivariante: Riesgo de intubación o mortalidad a 90 días

	OR	95% CI	p
Evento Trombótico	1.711	1.121-2.612	0.013
Sexo	1.612	1.351-1.923	<0.001
Edad > 65 años	2.732	2.233-3.342	<0.001
Índice de Charlson ≥ 2	1.386	1.131-1.698	0.002

Anticoagulación previa domiciliaria



Localización



CONCLUSIONES

- ✓ La incidencia trombótica en nuestro estudio fue del 3.45%, siendo estos principalmente varones de edad avanzada y con comorbilidades.
- ✓ El diagnóstico de un evento trombótico mostró ser un factor de riesgo independiente de intubación o mortalidad a 90 días, aumentando su diagnóstico hasta 1.7 veces el riesgo.
- ✓ Las trombosis venosas fueron claramente más frecuentes que las arteriales, asociando además valores de dímero-D más elevados.
- ✓ El 70% de los eventos trombóticos fueron extrahospitalarios y casi el 50% de aquellos pacientes que sufrieron un evento, estaban recibiendo terapia anticoagulante.

BIBLIOGRAFÍA

- Zhu N, Zhang D, Wang W, et al. A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019. N Engl J Med 2020; 382: 727–33.
- Gallo Marin B, Aghagholi G, Lavine K, et al. Predictors of COVID-19 severity: A literature review. Rev Med Virol 2021; 31: 1–10.
- Iba T, Levy JH, Levi M, et al. Coagulopathy in COVID-19. J Thromb Haemost 2020; 18: 2103–9.
- Chen Y, Klein SL, Garibaldi BT, et al. Aging in COVID-19: Vulnerability, immunity and intervention. Ageing Res Rev 2021; 65: 101205.