

Características epidemiológicas, clínicas y de laboratorio de pacientes con infección por SARS-CoV-2 que presentan eventos trombóticos y su relación con mortalidad intrahospitalaria

Investigador principal:

Huxlhey Braulio Cabrera García.
Residente de Hematología, Universidad de Antioquia.

Asesor clínico:

Dr. Oliver Gerardo Perilla, médico internista – Hematólogo, profesor de Hematología
Universidad de Antioquia.

Asesor Metodológico

Dr. Sigifredo Ospina.
Médico microbiólogo y epidemiólogo. Profesor de Epidemiología clínica, Universidad de Antioquia.

Universidad de Antioquia
Facultad de Medicina
Departamento de Medicina interna
Posgrado de Hematología
2022

Características epidemiológicas, clínicas y de laboratorio de pacientes con infección por SARS-CoV-2 que presentan eventos tromboticos y su relación con mortalidad intrahospitalaria

Huxlhey Braulio Cabrera ¹, Oliver Gerardo Perilla ^{1,2}, Edwin de Jesús De la Peña ³, José Emilio Ágamez ⁴, Andrés Garcés ⁴, José Carlos Álvarez ⁴, Sigifredo Ospina ⁵.

1. Sección de Hematología, Departamento de Medicina interna. Facultad de Medicina – Universidad de Antioquia.

2. Hospital Universitario San Vicente Fundación.

3. Living Lab – Telesalud. Facultad de Medicina – Universidad de Antioquia.

4. IPS Universitaria, Clínica León XIII.

5. Instituto de investigaciones médicas. Facultad de Medicina – Universidad de Antioquia.

Resumen

Introducción: Los eventos tromboticos tienen alta prevalencia en la población infectada con SARS-CoV2, agregando morbilidad y contribuyendo a la mortalidad. **Objetivos:** Caracterizar la población con COVID-19 que presenta eventos vasculares tromboticos arteriales y venosos, y determinar si existe relación entre las variables epidemiológicas, clínicas y paraclínicas con mortalidad. **Métodos:** estudio de cohorte de recolección retrospectiva de datos de pacientes adultos con infección sintomática confirmada por SARS-CoV-2 que presentaron eventos tromboticos; el principal desenlace fue mortalidad. **Resultados:** De una población de 3715 con infección por COVID-19 se identificaron 340 casos con trombosis, predominaron los eventos venosos sobre los arteriales, 54.1% tenían connotación bilateral, se estimó una mortalidad del 47.9%, 8.5% presentó sangrado clínicamente significativo y 1.5% tuvo un nuevo evento trombotico; la mediana de estancia fue de 16 días, y la mediana de tiempo desde la sospecha de trombosis a la muerte fue de 10 días. Se encontró una relación independiente entre el valor de PCR y muerte ($p=0.001$). **Conclusiones:** La población con COVID-19 que presenta eventos tromboticos tiene alta mortalidad intrahospitalaria, siendo la PCR una variable independiente para la ocurrencia de este desenlace.

Palabras clave: COVID-19, SARS-CoV2, trombosis, tromboembolismo, muerte, sangrado, hospitalización.

Summary:

Introduction: Thrombotic events are highly prevalent in patients with SARS-CoV2 infection, adding morbidity and contributing to mortality. **Objectives:** To characterize the population with COVID-19 with arterial and venous thrombotic vascular events, and to determine if there is a relation between the epidemiological, clinical and paraclinical variables with mortality. **Methods:** retrospective cohort study of adult patients with confirmed symptomatic COVID-19 infection and thrombotic events, the main outcome was mortality. **Results:** from 3715 patients with COVID-19 infections 340 cases with thrombosis were found, venous events were common than arterial, 54.1% were bilateral, mortality was 47.9%, 8.5% had clinically significant bleeding and 1.5% had a new event; median length of stay was 16 days, and median time from thrombosis suspicion to death was 10 days. It was found and independent relation between CRP value and death. **Conclusions:** COVID-19 population with thrombotic events have high inhospital mortality, being CRP an independent variable related with the outcome.

Keywords: COVID-19, SARS-CoV2, thrombosis, thromboembolism, death, bleeding, hospitalization.

Introducción

A finales del año 2019, el SARSCoV-2 (Coronavirus 2 – Síndrome Respiratorio Agudo Severo) emergió en Wuhan, China, y se propagó mundialmente generando la muerte de millones de individuos (1). Esto ha implicado grandes retos en los sistemas de salud, la sociedad, la cultura y la economía global. Colombia no ha sido un país ajeno a esta problemática (2).

El Covid-19 tiene un amplio espectro de presentación clínica. Se postula que el 33% de los casos infectados nunca presentará síntomas; de aquellos sintomáticos, el 81% tiene enfermedad leve, 14% enfermedad grave, 5% enfermedad crítica, y de todos ellos un 2.3% fallece (3). Los pacientes más graves suelen cursar con fiebre que no responde al tratamiento convencional, síndrome de dificultad respiratoria del adulto (SDRA), choque y falla orgánica múltiple (4). La inflamación desencadenada por el virus genera daño endotelial, disminución de niveles de óxido nítrico, vasoconstricción e hipoxia (5); se ha observado aumento de la concentración de fibrinógeno, del factor VIII, del antígeno del von Willebrand, de la proteína C activada y descenso de la antitrombina y la proteína S libre (6); todo esto converge en una alta susceptibilidad a eventos tromboticos.

Un estudio de autopsias publicado al inicio de la pandemia encontró una alta prevalencia de trombosis venosa profunda (58%) y en una tercera parte la embolia pulmonar fue la causa de muerte (33%); esto suscitó una importante preocupación en la comunidad médica, dado que en la mayoría de los casos el tromboembolismo venoso no se había sospechado premortem (7). Posteriormente se empezaron a publicar estudios de cohorte, que dejaron en evidencia que los pacientes con Covid-19 tenían mayor riesgo de enfermedad tromboembólica venosa si se comparaban de forma indirecta con aquellos con otras infecciones virales respiratorias (8) o que requerían hospitalización por distintas condiciones clínicas (9–11).

Las complicaciones tromboticas agregan morbilidad y pueden contribuir a la mortalidad de quienes las presentan (HR 1.82; IC 95% 1.54-2.15; $p < 0.001$) (12). En América latina no hay estudios que aborden esta problemática.

Se pretendió con este estudio caracterizar la población de pacientes con infección confirmada por SARS-CoV-2 que por sus manifestaciones clínicas requirieron hospitalización y presentaron eventos vasculares tromboticos, y determinar si las variables (epidemiológicas, clínicas y paraclínicas) que rodeaban el evento se relacionaban con mortalidad intrahospitalaria.

Materiales y métodos

Se realizó un estudio de cohorte con recolección retrospectiva de la información.

Se identificaron pacientes mayores de 18 años con infección sintomática por SARS-CoV2 documentada por prueba de antígeno o reacción en cadena de la polimerasa,

admitidos al Hospital Universitario San Vicente Fundación (HUSVF) sedes Medellín y Rionegro en el periodo comprendido entre el 1 de marzo de 2020 y el 31 de Julio de 2021, quienes durante la estancia hospitalaria por la atención de la infección hubiesen tenido eventos vasculares trombóticos arteriales o venosos. Esto se llevó a cabo a través de la revisión de las historias clínicas, incluyendo los códigos CIE-10 y registro de ayudas diagnósticas.

Se excluyeron aquellos con eventos no confirmados por imágenes y/o criterios clínicos (definición operativa internacional), de carácter no profundo (trombosis venosas superficiales) o crónico, quienes ingresaron remitidos desde otra institución con el evento ya instaurado, y quienes fueron remitidos a otra institución y por ende se desconocían los desenlaces de interés.

Para el descriptivo y el análisis se tomó el universo de pacientes durante el periodo de tiempo que cumpliera con los criterios de inclusión y no tuviera criterios de exclusión. Se revisaron las historias clínicas electrónicas de donde se obtuvieron las variables epidemiológicas, clínicas y paraclínicas relacionadas con el momento de la sospecha y respectiva confirmación del evento vascular trombótico. Para las variables de laboratorio se tomó el dato más cercano al evento y de forma interna se hizo un control de acuerdo con la disponibilidad del dato. Se revisaron los eventos, el manejo recibido y los desenlaces asociados al mismo tales como sangrado, nueva trombosis y muerte.

Las variables cualitativas se presentaron como frecuencias absolutas y relativas de las categorías definidas. A través de la prueba de Kolmogorov Smirnov se estableció si las variables cuantitativas tenían distribución normal: aquellas que sí, se expresaron con la media y su desviación estándar; aquellas que no, con la mediana y el rango intercuartílico.

Se hizo un análisis bivariado, entre el desenlace mortalidad intrahospitalaria y las siguientes variables: edad, alguna comorbilidad, estancia en unidad de cuidados intensivos (UCI), soporte vasoactivo, insuficiencia respiratoria, sospecha de infección, necesidad de diálisis, uso de esteroide, relación neutrófilos/linfocitos, recuento de plaquetas, lactato deshidrogenasa (LDH), proteína C reactiva (PCR), ferritina, tiempo de protrombina, tiempo de tromboplastina parcial, fibrinógeno, dímero D, troponina, creatinina, PaO₂/FiO₂, lactato, lateralidad, y sangrado. El análisis entre variables cualitativas y los desenlaces se llevó a cabo usando chi-cuadrado para verificar su independencia. Para establecer la relación entre las variables cuantitativas y los desenlaces se empleó la prueba de T de student en aquellas con distribución normal, y la prueba U de Mann Whitney en aquellas sin distribución normal.

Posteriormente se hizo un análisis multivariado de regresión logística para establecer la relación entre edad, estancia en UCI, uso de vasopresor, relación neutrófilos-linfocitos, dímero D, PCR, PaO₂/FiO₂, lactato y sangrado durante la estancia (mayor o menor clínicamente significativo de acuerdo con los criterios de ISTH(13,14)) con mortalidad intrahospitalaria, haciendo un ajuste con las variables exploradas en el bivariado y la limitación de esfuerzo terapéutico.

Se utilizó el estimador de Kaplan Meier para representar gráficamente la sobrevida en relación con eventos clínicamente relevantes.

Se consideraron las diferencias como estadísticamente significativas si el valor de p era inferior a 0.05.

Para los análisis estadísticos se utilizó el software SPSS (IBM), version 27.0.

El protocolo de investigación fue presentado inicialmente al comité de programa de Hematología de la Universidad de Antioquia, quienes aprobaron su realización; posteriormente fue presentado al comité de ética de la investigación del hospital San Vicente Fundación, donde se autorizó el inicio del estudio. Se garantizó la confidencialidad de la información en todas las etapas, y para la divulgación no se incluyeron variables que permitiesen la identificación de los pacientes.

Resultados

Se revisaron 3715 historias clínicas de pacientes hospitalizados por COVID-19, de las cuales se identificaron 380 casos de trombosis: 194 de HUSVF sede Medellín y 186 de HUSVF sede Rionegro. Posteriormente, tras la revisión minuciosa de la historia clínica se excluyeron 40 casos por múltiples causas (ver gráfico 1), incluyendo así 340 pacientes en el estudio. Se calculó una prevalencia de eventos trombóticos del 9.15%.

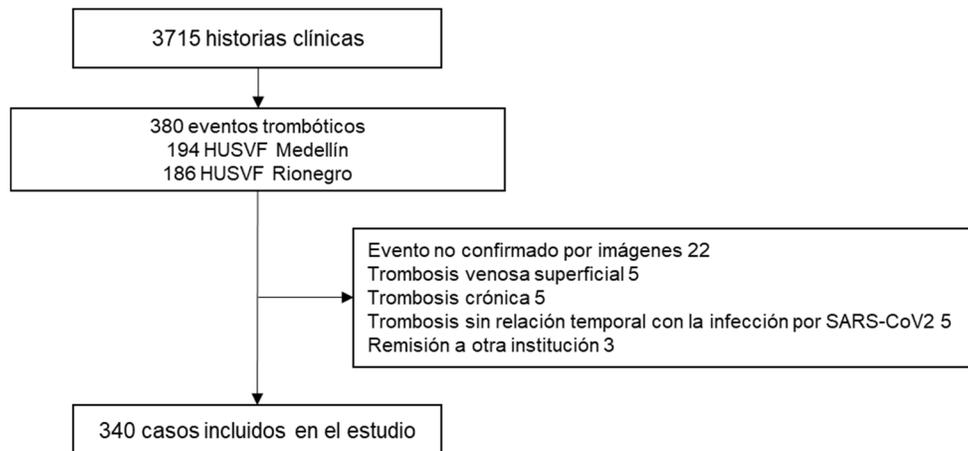


Gráfico 1. Flujograma de selección de casos para el estudio.

El promedio de edad fue de 58.7 años (DS 13.1), con un mínimo de 25 años y un máximo de 92 (Gráfico 1). En la población de estudio predominó el sexo masculino con un 70.3% (239).

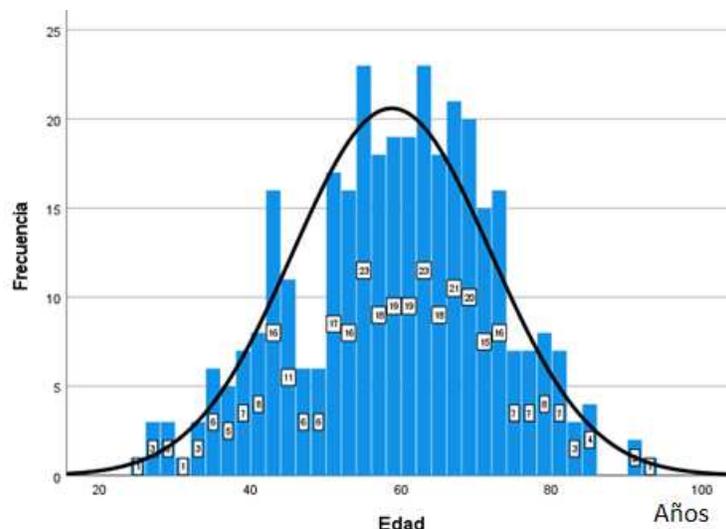


Figura 2. Distribución por edad de la población del estudio.

El 70.3% de la población tenía al menos una comorbilidad, las más frecuentes fueron hipertensión arterial (40.3%), obesidad (23.8%) y diabetes mellitus (23.5%). Pocos pacientes recibían manejo antiagregante o anticoagulante previo al ingreso hospitalario, y una pequeña proporción se había inmunizado frente al virus (Tabla 1).

Tabla 1. Antecedentes de los pacientes con COVID-19 y eventos trombóticos (n =340)

Variable	Frecuencia absoluta	Frecuencia relativa
Comorbilidades		
Hipertensión arterial	137	40.3%
Obesidad	81	23.8%
Diabetes mellitus	80	23.5%
Tabaquismo	54	15.9%
Dislipidemia	35	10.3%
Enfermedad pulmonar crónica	27	7.9%
Enfermedad tromboembólica venosa previa	14	4.1%
Cardiopatía isquémica	13	3.8%
Enfermedad reumatológica	9	2.6%
Enfermedad renal crónica sin terapia de reemplazo renal	8	2.4%
Insuficiencia cardiaca	7	2.1%
Enfermedad cerebrovascular	5	1.5%
Fibrilación o aleteo auricular	5	1.5%
Enfermedad renal crónica con terapia de reemplazo renal	4	1.2%
Demencia	4	1.2%
Cáncer activo (sólido o hematopoyético)	4	1.2%
Hepatopatía crónica	3	0.9%
Síndrome antifosfolípidos	2	0.6%

Trombofilia heredada	2	0.6%
Infección por VIH	2	0.6%
Otros tipos de enfermedad aterosclerótica (carotídea, oclusiva de miembros, mesentérica)	2	0.6%
Limitación de esfuerzo por parte del equipo médico o decisión del paciente	21	6.2%
Tratamiento previo al ingreso		
Antiagregación	18	5.3%
Anticoagulación	4	1.2%
Vacunación para SARS-CoV2 incompleta	17	5%
Vacunación para SARS-CoV2 completa	2	0.6%

El 78.2% de los pacientes cumplía criterios de estancia en unidad de cuidados intensivos al momento de la sospecha del evento, 77.1% cursaba con insuficiencia respiratoria y 15% requería soporte vasoactivo. Tener un valor elevado del dímero D y la hipoxemia persistente o refractaria fueron las principales razones que condujeron al diagnóstico de los eventos. El 22.9% tenía para dicho momento sospecha de infección, que se definió como el registro en la historia clínica junto a una prescripción activa de tratamiento antibiótico. En el 22.4% la sospecha del evento se tuvo desde el ingreso al hospital. Sólo el 6.7% de los pacientes no contó con alguna estrategia de profilaxis antitrombótica. La mayor parte de los pacientes (90%) recibió tratamiento con esteroides (Tabla 2).

Tabla 2. Variables clínicas que rodearon el evento trombótico (n = 340)

Variables que rodearon la sospecha del evento	Frecuencia absoluta	Frecuencia relativa
Elementos que llevaron al diagnóstico		
Valor elevado del dímero D	218	64.1%
Hipoxemia persistente o refractaria	66	19.4%
Disnea	61	17.9%
Caída rápida de la oxigenación	40	11.8%
Edema y/o cianosis de extremidad	22	6.5%
Deterioro hemodinámico en corto tiempo	19	5.6%
Dolor en extremidad	18	
Taquicardia de causa no clara	18	5.3%
Dolor torácico	14	4.1%
Fiebre de causa no clara	11	3.2%
Palidez y/o frialdad de la extremidad	11	3.2%
Choque persistente o refractario	9	2.6%
Déficit neurológico focal	9	2.6%
Hemoptisis	6	1.8%
Incidental	4	1.2%
Disfunción de acceso vascular o dispositivo	2	0.6%
Síncope	2	0.6%
Dolor abdominal	1	0.3%
Otro	20	5.9%

Estancia o criterio de cuidado intensivo	266	78.2%
Insuficiencia respiratoria (ventilación mecánica no invasiva, cánula nasal de alto flujo, ventilación invasiva)	262	77.1%
Requerimiento de vasopresor		
Dopamina $\leq 5 \mu\text{gr/Kg/min}$ o Dobutamina a cualquier dosis	5	1.5%
Dopamina $> 5 \mu\text{gr/Kg/min}$, Epinefrina $\leq 0.1 \mu\text{gr/Kg/min}$ o Norepinefrina $\leq 0.1 \mu\text{gr/Kg/min}$	35	10.3%
Dopamina $> 15 \mu\text{gr/Kg/min}$, Epinefrina $> 0.1 \mu\text{gr/Kg/min}$ o Norepinefrina $> 0.1 \mu\text{gr/Kg/min}$	11	3.2%
Sospecha de infección	78	22.9%
Requerimiento de terapia de reemplazo renal	19	5.6%
Tratamiento en el momento de la sospecha		
No aplica (sospecha del evento el mismo día del ingreso)	76	22.4%
Un antiagregante plaquetario	7	2.1%
Antiagregación dual	2	0.6%
Dosis profiláctica	201	59.1%
Dosis intermedia (15)	24	7.1%
Dosis terapéutica	16	4.7%
Esteroides	306	90%

Al revisar la mediana de los datos de laboratorio se encontró que la población tenía marcadores bioquímicos de mal pronóstico de la enfermedad (Tabla 3): recuento bajo de linfocitos, relación neutrófilos/linfocitos alta, elevación de reactantes de fase aguda (PCR, ferritina), de la LDH, el dímero D, y bajos índices de oxigenación ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$); la mediana de los otros marcadores (hemoglobina, recuento de plaquetas, tiempos de coagulación, fibrinógeno, troponina I, creatinina, bilirrubina total y lactato) se encontraron dentro de los rangos de referencia. Los datos paraclínicos estuvieron disponibles para la mayoría de las variables ($>70\%$ de los casos) con excepción del Fibrinógeno en el cual la disponibilidad de la medición fue tan solo del 15.9%. Con los datos clínicos y de laboratorio se calculó el score de SOFA, teniéndose para la cohorte una mediana de 4 puntos (rango intercuartílico 3-6).

Tabla 3. Valores de laboratorio durante el periodo de sospecha del evento trombótico en pacientes con COVID-19.

Analito (valor de referencia)	Mediana	Rango intercuartílico
Hemoglobina 13.5-18 gr/dL.	13 gr/dL	11.8 - 14.3 gr/dL
Recuento absoluto de neutrófilos 1500-8000 /mm ³ .	9600/mm ³ .	7222.5 - 12622.5 /mm ³ .
Recuento absoluto de linfocitos 1500-4000 /mm ³ .	800 /mm ³ .	510 - 1215 /mm ³
Relación neutrófilos / linfocitos	12.38	7.19 - 20.23
Recuento de plaquetas 150000-450000 /mm ³	245000 /mm ³ .	178000 - 326000 /mm ³ .

PCR 0.4-1 mg/dL.	13.77 mg/dL	5.85 - 22.18 mg/dL
Ferritina 22-322 ng/mL	1221 ng/mL	586 - 1729.85 ng/mL
LDH 120-246 U/L.	483 U/L	378.5 - 654
PT Control 12 segs	13.15 segs	12.2 - 14.3 segs
PTT Control 32 segs	32 segs	28 - 36.7 segs
Fibrinógeno* 238-498 mg/dL	470.63 mg/dL	134.7 mg/dL
Dímero D 0-500 ng/mL	13273 ng/mL	3716.5 - 41397.5 ng/mL
Troponina I 0-45 ng/L.	15.81 ng/L	4.35 - 82.06
Creatinina 0.72-1.25 mg/dL	0.81 mg/dL	0.66 - 1.1 mg/dL
Bilirrubina total 0.2-0.9 mg/dL	0.68 mg/dL	0.49 - 0.97 mg/dL
Lactato < 2 mmol/L.	1.5 mmol/L	1.1 - 2 mmol/L
PaO2/FiO2 > 100 mmHg.	131.66 mmHg	86.45 - 185.19 mmHg

* Dado que esta variable tenía distribución normal, se presenta el promedio y la desviación estándar en lugar de la mediana y el rango intercuartílico.

En cuanto a los eventos, predominaron los venosos sobre los arteriales (Gráfico 3), siendo el más frecuente el embolismo pulmonar no masivo, seguido de la trombosis venosa profunda de miembros inferiores proximal y distal. No se documentó ningún caso de trombosis venosa de vasos abdominales, senos venosos cerebrales o circulación ocular. El 54.1% de todos los eventos tenía connotación bilateral. En 43 pacientes (12.6%) se documentó más de un evento trombótico no contiguo. La proporción de eventos arteriales en la cohorte fue del 11.17%.

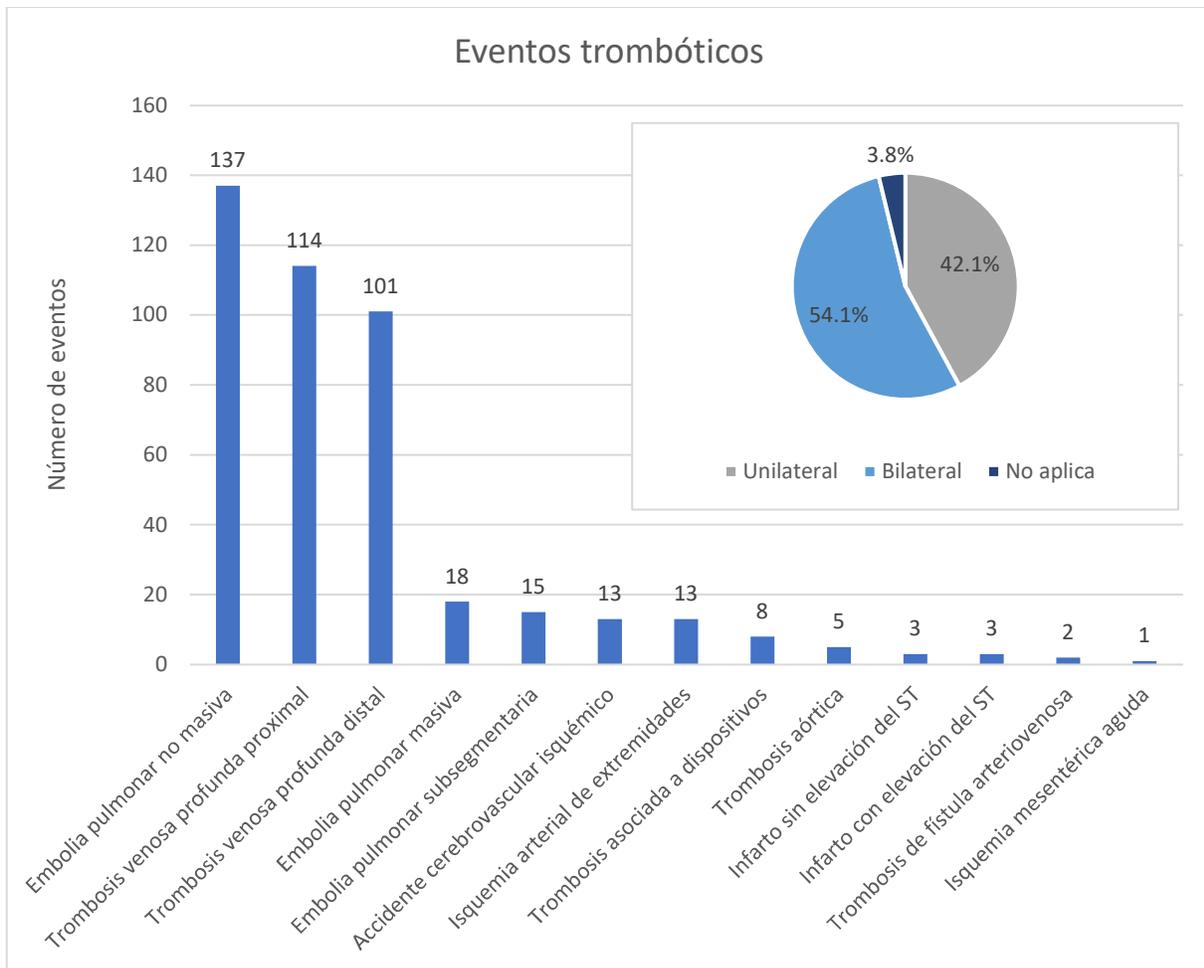


Gráfico 3. Frecuencia absoluta de los eventos trombóticos y frecuencia relativa de acuerdo con la lateralidad (gráfico de pastel).

El 92.9% de los pacientes recibió manejo anticoagulante, empleándose para tal fin heparina no fraccionada o de bajo peso molecular. El 5.3% recibió terapia con un agente antiagregante y 2.1% con dos; todos ellos tenían eventos arteriales. 3 pacientes (0.9%) requirieron implante de filtro de vena cava inferior, 6 (1.8%) ameritaron intervención endovascular y 2 (0.6%) intervención quirúrgica (abierta).

Con respecto a los desenlaces, el 47.9% de los pacientes murieron, y el 8.5% tuvieron algún episodio de sangrado luego del diagnóstico del evento (tabla 4). Hubo pocos casos (5) de nueva trombosis.

Tabla 4. Desenlaces en los pacientes con COVID -19 y evento trombótico (n = 340)

Variable	Datos
Sangrado mayor (porcentaje)	15 (4.4%) Sangrado digestivo 9 Sangrado en sitios de inserción de catéter 3 Sangrado en sistema nervioso central 2

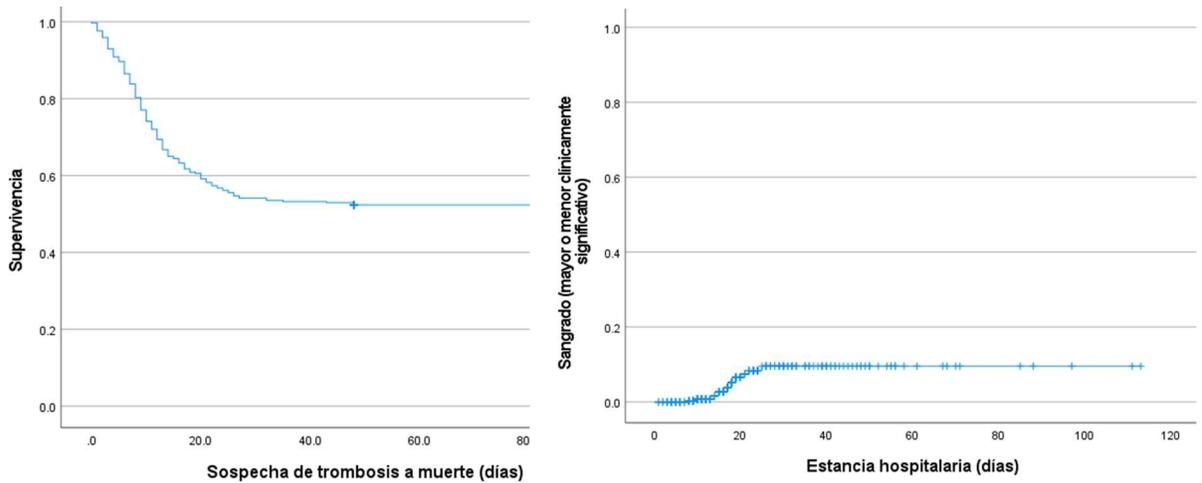
	Sangrado por tubo orotraqueal 1
Sangrado menor clínicamente significativo (porcentaje)	14 (4.1%) Sangrado digestivo 6 Sangrado en sitios de inserción de catéter 3 Sangrado por tubo orotraqueal 2 Sangrado por piel y tejidos blandos 2 Hematuria 1
Nuevo evento trombótico (porcentaje)	5 (1.5%) Embolia pulmonar 2 Trombosis venosa profunda (proximal) 1 Accidente cerebrovascular 1 Isquemia de extremidades 1
Muerte (porcentaje)	163 (47.9%)

La mediana desde el inicio de los síntomas al ingreso hospitalario fue de 9 días y la mediana de estancia hospitalaria fue de 16 días. En la tabla 5 se presentan los tiempos desde la sospecha de la trombosis a los respectivos desenlaces.

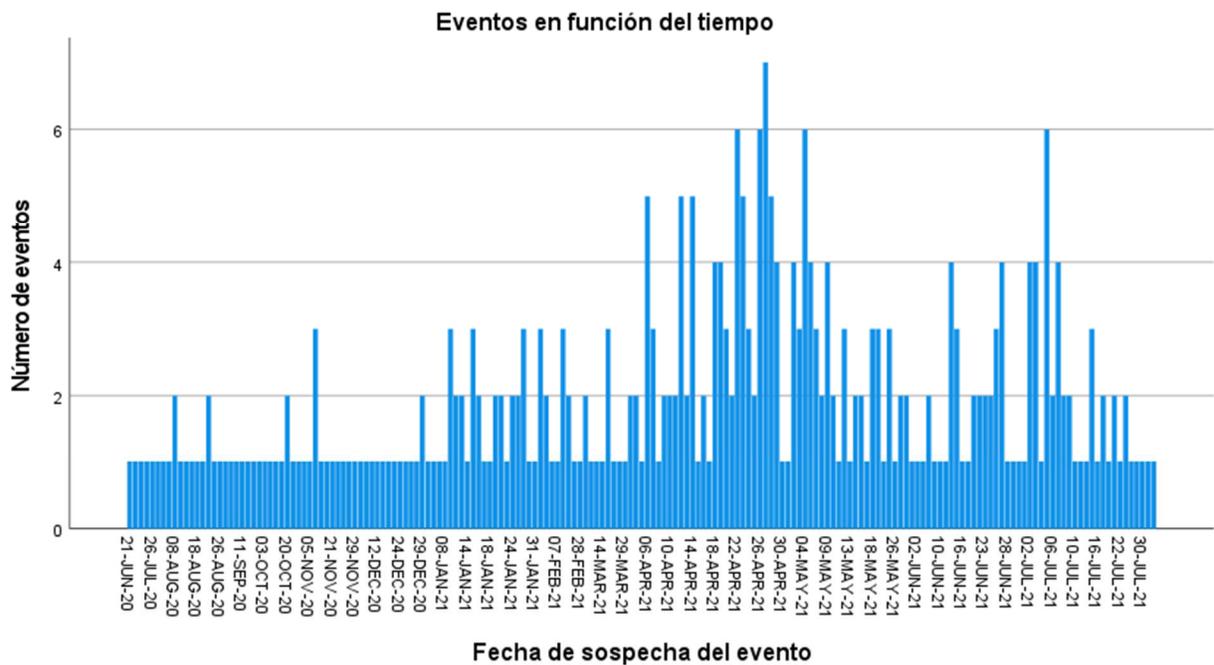
Tabla 5. Periodos de tiempo de importancia clínica en pacientes con COVID-19 y eventos trombóticos (n=340).

Variable	Mediana (días)	Rango intercuartílico (días)
Estancia hospitalaria	16	10-23
Tiempo desde el inicio de los síntomas al ingreso hospitalario	9	7-11
Tiempo desde el ingreso hospitalario a la confirmación de la trombosis	5	2-10
Tiempo desde la sospecha de trombosis a la muerte	10	6-16
Tiempo desde la sospecha de trombosis al sangrado	7	3.5-13
Tiempo desde la sospecha de trombosis al nuevo evento trombótico	13	6.5-14.5

La gráfica 4 muestra la curva de supervivencia desde la sospecha del evento hasta la muerte y desde el ingreso al sangrado (mayor o menor clínicamente significativo). La gráfica 5 muestra la frecuencia de eventos de acuerdo con la fecha de presentación, congruente con los periodos críticos de casos en el país.



Gráfica 4. A. Curva de Kaplan-Meier para el evento muerte desde la sospecha del evento trombótico en pacientes con COVID-19. B. Curva de Kaplan Meier para ocurrencia de sangrado durante la estancia hospitalaria.



Gráfica 5. Frecuencia absoluta de eventos de acuerdo con la fecha de presentación.

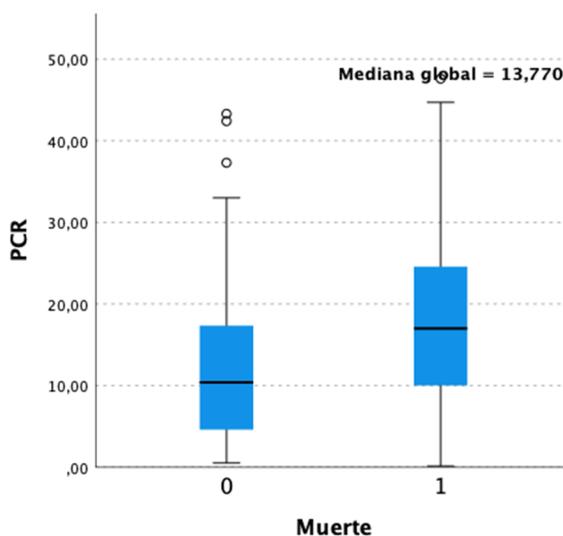
Se hizo un análisis exploratorio de las variables que podían relacionarse con el desenlace mortalidad, la tabla 6 muestra aquellas que mostraron significancia estadística en el análisis bivariado.

Tabla 6. Análisis bivariado con el desenlace mortalidad en pacientes con COVID-19 y evento trombótico.

Variables cualitativas	OR	Valor de p
Alguna comorbilidad	1.9 (1.2-3.1)	0.007

Estancia o criterio UCI	7.6 (3.8-15.1)	<0.001	
Necesidad de soporte vasoactivo	5.61 (2.7-11.6)	<0.001	
Insuficiencia respiratoria	7.4 (3.8-14.5)	<0.001	
Sospecha de infección	2.1 (1.3-3.7)	0.003	
Esteroides	2.4 (1.1-5.2)	0.023	
Sangrado mayor	4.6 (1.3-16.6)	0.01	
Variables cuantitativas	Medianas (con el evento y sin el evento)	Valor de p	
Relación neutrófilos / linfocitos	15.37	10	<0.001
Recuento de plaquetas	235000 /mm ³	256000 /mm ³	0.007
LDH	540 U/L	467 U/L	<0.001
PCR	17 mg/dL	10.39 mg/dL	<0.001
Ferritina	1361 ng/mL	1018 ng/m	0.003
Troponina I	21.73 ng/L	10.72 ng/L	0.005
Creatinina	0.93 mg/dL	0.79 mg/dL	0.003
Lactato	1.6 mmol/L	1.4 mmol/L	<0.001
PaO ₂ /FiO ₂	100.3	165.31	<0.001

Al realizar un análisis multivariado con los ajustes preespecificados, la única variable que mantuvo la relación fue la PCR ($p=0.001$), las demás variables perdieron la significancia estadística. Ver gráfica 6.



Gráfica 6. Distribución de datos para PCR de acuerdo con el desenlace muerte.

Discusión

Este estudio muestra datos de los eventos trombóticos asociados a infección por coronavirus en dos centros asistenciales de la ciudad de Medellín. Hasta el momento es el único estudio que aborda el tema teniendo en cuenta tanto los eventos trombóticos arteriales como venosos, y el único hecho en población latinoamericana. Se estimó una prevalencia de trombosis del 9.15%, inferior a lo que reporta un metaanálisis de estudios

observacionales (17%, intervalo de confianza 13.4-20.9%) (16). Este hallazgo podría ser explicado por la no realización universal de estudios de imagen, bajos índices de sospecha y las restricciones que existieron durante la pandemia (especialmente en los primeros periodos de tiempo) para poder realizar los procedimientos diagnósticos.

La edad promedio está discretamente por debajo de lo que reportan otros estudios enfocados en el tema (65 años), pero la proporción de hombres y comorbilidades fue bastante similar (17,18). En esta cohorte, excepto por la obesidad, se encontró una baja prevalencia de factores de riesgo para enfermedad tromboembólica venosa, sugiriendo un papel importante de otros elementos como la infección y la estancia hospitalaria. Al entrar en detalle en los datos obtenidos queda en evidencia que a un 22.4% de los pacientes se les sospechó el evento desde el ingreso hospitalario, y que, de los casos restantes, sólo el 6.7% no contaba con profilaxis farmacológica para eventos trombóticos, llevando a pensar que las medidas preventivas podrían ser insuficientes.

Un alto porcentaje (78.2%) de los pacientes cumplía criterios de ingreso a cuidados intensivos, esto pudo obedecer a que las instituciones donde se llevó a cabo el estudio se especializaron durante el periodo de pandemia en manejar pacientes con enfermedad severa por coronavirus y fueron centro de referencia para tal fin. La mortalidad en esta cohorte fue superior a la reportada en pacientes con COVID-19 que requieren manejo en UCI (23-27%) (19,20), y que en otros estudios enfocados en pacientes con trombosis (19-43.2%) (12,17,18); esto podría explicarse por el alto porcentaje de pacientes críticos y con comorbilidades. Las tasas de sangrado fueron inferiores a las reportadas por Demelo-Rodríguez en un estudio similar (20%) (18), pero muy parecidas a la encontrada en un metaanálisis de estudios observacionales (7.8%) (16).

Al igual que en otras cohortes, predominaron los eventos venosos, y de ellos el tromboembolismo pulmonar (17,18). En este estudio no se documentaron casos de trombosis de vasos venosos abdominales o cerebrales, eventos que rara vez están asociados a infección por COVID (21,22), pero que son frecuentes en pacientes con trombocitopenia y trombosis asociada a vacunación (VITT) (23–25).

En el análisis bivariado algunas variables cuantitativas (recuento de plaquetas, troponina I, creatinina y lactato) mostraron diferencias estadísticamente significativas, pero al hacer una evaluación de la diferencia de medianas, se podía observar que varias de ellas no eran clínicamente importantes, manteniéndose en ambos grupos (con y sin el desenlace) dentro de valores de referencia. Llamativamente los esteroides mostraron un aumento del riesgo de muerte en el análisis bivariado, sin embargo, el número de pacientes que no los recibió fue bajo (probablemente, aquellos de la fase inicial de la pandemia), tras el análisis multivariado tuvieron un efecto neutro y en los estudios aleatorizados, en donde se limita el efecto de las variables de confusión el efecto fue benéfico (26).

Sólo el estudio de Demelo-Rodríguez ha explorado la asociación entre las variables clínicas y el desenlace combinado de muerte o sangrado mayor con un tiempo de seguimiento de 90 días. Encontraron en el análisis multivariado que hubo asociación independiente con admisión a la UCI (HR 12.2; 95% CI 3.0- 48.3), trombocitopenia (HR

4.5; 95% CI 1.2- 16.5), y cáncer (HR 21.6; 95% CI 1.8- 259) (18). En el análisis multivariado de nuestro estudio la única variable que conservó la asociación con el desenlace mortalidad fue la PCR.

Estos eventos seguirán ocurriendo dado que la dinámica de la infección por SARS-CoV2 ha tomado un comportamiento endémico con brotes epidémicos producto de las variantes genéticas (como ocurrió con delta y ómicron) (27), sumado a que, un porcentaje de pacientes no adquiere inmunidad contra el virus, ya sea por no haber tenido exposición, no contar con inmunización (por deseo propio o falta de acceso) (28) o carecer de una respuesta inmune adecuada (como ocurre en quienes reciben terapia anti-CD20) (29).

Se concluye que los pacientes con COVID-19 tienen una prevalencia importante de eventos trombóticos, tanto arteriales como venosos (predominando los últimos), dicha población tuvo mortalidad cercana al 50%, baja prevalencia de sangrado y retrombosis. La PCR fue la única variable que mantuvo asociación independiente con muerte intrahospitalaria.

Limitaciones

Como ocurre en los estudios de recolección retrospectiva, la calidad de los registros de historia clínica puede afectar los resultados obtenidos. En las instituciones donde se llevó a cabo el estudio no se contaba con un protocolo específico para la detección y manejo de trombosis en pacientes con infección por coronavirus, por lo cual la metodología diagnóstica y terapéutica era bastante heterogénea y dependía exclusivamente del criterio del clínico que se enfrentaba al caso. En relación con lo anterior, no se disponía de resultados de algunos estudios paraclínicos, y en quienes se tenía el dato, había variabilidad temporal entre éste y el momento de la sospecha del evento. El seguimiento de los pacientes culminó con el egreso hospitalario, de tal forma que desconocemos si posterior a esto ocurrió alguno de los desenlaces evaluados.

Referencias

1. Zhou P, Yang XL, Wang XG, Hu B, Zhang L, Zhang W, et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature*. 12 de marzo de 2020;579(7798):270-3.
2. <https://coronaviruscolombia.gov.co/Covid19/index.html>.
3. Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and Important Lessons From the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary of a Report of 72 314 Cases From the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA*. 7 de abril de 2020;323(13):1239-42.
4. Bhatraju PK, Ghassemieh BJ, Nichols M, Kim R, Jerome KR, Nalla AK, et al. Covid-19 in Critically Ill Patients in the Seattle Region — Case Series. *N Engl J Med*. 21 de mayo de 2020;382(21):2012-22.
5. Levi M, Thachil J, Iba T, Levy JH. Coagulation abnormalities and thrombosis in patients with COVID-19. *The Lancet Haematology*. junio de 2020;7(6):e438-40.
6. Panigada M, Bottino N, Tagliabue P, Grasselli G, Novembrino C, Chantarangkul V, et al. Hypercoagulability of COVID-19 patients in intensive care unit: A report of thromboelastography findings and other parameters of hemostasis. *J Thromb Haemost*. julio de 2020;18(7):1738-42.
7. Wichmann D, Sperhake JP, Lütgehetmann M, Steurer S, Edler C, Heinemann A, et al. Autopsy Findings and Venous Thromboembolism in Patients With COVID-19: A Prospective Cohort Study. *Annals of Internal Medicine*. 18 de agosto de 2020;173(4):268-77.
8. Bunce PE, High SM, Nadjafi M, Stanley K, Liles WC, Christian MD. Pandemic H1N1 influenza infection and vascular thrombosis. *Clin Infect Dis*. 15 de enero de 2011;52(2):e14-17.
9. Lim W, Meade M, Lauzier F, Zarychanski R, Mehta S, Lamontagne F, et al. Failure of anticoagulant thromboprophylaxis: risk factors in medical-surgical critically ill patients*. *Crit Care Med*. febrero de 2015;43(2):401-10.
10. Patel R, Cook DJ, Meade MO, Griffith LE, Mehta G, Rocker GM, et al. Burden of illness in venous thromboembolism in critical care: a multicenter observational study. *J Crit Care*. diciembre de 2005;20(4):341-7.
11. Samama MM, Cohen AT, Darmon JY, Desjardins L, Eldor A, Janbon C, et al. A comparison of enoxaparin with placebo for the prevention of venous thromboembolism in acutely ill medical patients. Prophylaxis in Medical Patients with Enoxaparin Study Group. *N Engl J Med*. 9 de septiembre de 1999;341(11):793-800.

12. 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*. 25 de agosto de 2020;324(8):799.
13. Schulman S, Kearon C, Subcommittee on Control of Anticoagulation of the Scientific and Standardization Committee of the International Society on Thrombosis and Haemostasis. Definition of major bleeding in clinical investigations of antihemostatic medicinal products in non-surgical patients. *J Thromb Haemost*. abril de 2005;3(4):692-4.
14. Kaatz S, Ahmad D, Spyropoulos AC, Schulman S, Subcommittee on Control of Anticoagulation. Definition of clinically relevant non-major bleeding in studies of anticoagulants in atrial fibrillation and venous thromboembolic disease in non-surgical patients: communication from the SSC of the ISTH. *J Thromb Haemost*. noviembre de 2015;13(11):2119-26.
15. Cuker A, Tseng EK, Nieuwlaat R, Angchaisuksiri P, Blair C, Dane K, et al. American Society of Hematology 2021 guidelines on the use of anticoagulation for thromboprophylaxis in patients with COVID-19. *Blood Adv*. 9 de febrero de 2021;5(3):872-88.
16. Jiménez D, García-Sánchez A, Rali P, Muriel A, Bikdeli B, Ruiz-Artacho P, et al. Incidence of VTE and Bleeding Among Hospitalized Patients With Coronavirus Disease 2019. *Chest*. marzo de 2021;159(3):1182-96.
17. Fernández-Capitán C, Barba R, Díaz-Pedroche M del C, Sigüenza P, Demelo-Rodríguez P, Siniscalchi C, et al. Presenting Characteristics, Treatment Patterns, and Outcomes among Patients with Venous Thromboembolism during Hospitalization for COVID-19. *Semin Thromb Hemost*. junio de 2021;47(04):351-61.
18. Demelo-Rodríguez P, Ordieres-Ortega L, Ji Z, Toro-Cervera J, Miguel-Díez J, Álvarez-Sala-Walther LA, et al. Long-term follow-up of patients with venous thromboembolism and COVID-19: Analysis of risk factors for death and major bleeding. *Eur J Haematol*. mayo de 2021;106(5):716-23.
19. Grasselli G, Greco M, Zanella A, Albano G, Antonelli M, Bellani G, et al. Risk Factors Associated With Mortality Among Patients With COVID-19 in Intensive Care Units in Lombardy, Italy. *JAMA Intern Med*. 1 de octubre de 2020;180(10):1345.
20. Nguyen NT, Chinn J, Nahmias J, Yuen S, Kirby KA, Hohmann S, et al. Outcomes and Mortality Among Adults Hospitalized With COVID-19 at US Medical Centers. *JAMA Netw Open*. 5 de marzo de 2021;4(3):e210417.
21. Kaur I, Vyas C, Mughal M, Gandhi H, Du D. Cerebral Venous Sinus Thrombosis in COVID-19: An Unusual Presentation. *Cureus* [Internet]. 8 de marzo de 2021 [citado 17 de abril de 2022]; Disponible en: <https://www.cureus.com/articles/54042-cerebral-venous-sinus-thrombosis-in-covid-19-an-unusual-presentation>

22. Rahimian S, Pawar T, Garrahy I, Rettew A. Acute Portal Vein Thrombosis during COVID-19 Convalescent Phase. Feher G, editor. *Case Reports in Hematology*. 11 de marzo de 2022;2022:1-3.
23. Greinacher A, Thiele T, Warkentin TE, Weisser K, Kyrle PA, Eichinger S. Thrombotic Thrombocytopenia after ChAdOx1 nCov-19 Vaccination. *N Engl J Med*. 9 de abril de 2021;NEJMoa2104840.
24. Schultz NH, Sørvoll IH, Michelsen AE, Munthe LA, Lund-Johansen F, Ahlen MT, et al. Thrombosis and Thrombocytopenia after ChAdOx1 nCoV-19 Vaccination. *N Engl J Med*. 9 de abril de 2021;NEJMoa2104882.
25. Scully M, Singh D, Lown R, Poles A, Solomon T, Levi M, et al. Pathologic Antibodies to Platelet Factor 4 after ChAdOx1 nCoV-19 Vaccination. *N Engl J Med*. 16 de abril de 2021;NEJMoa2105385.
26. The RECOVERY Collaborative Group. Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid-19. *N Engl J Med*. 25 de febrero de 2021;384(8):693-704.
27. Katzourakis A. COVID-19: endemic doesn't mean harmless. *Nature*. 27 de enero de 2022;601(7894):485-485.
28. <https://www.minsalud.gov.co/salud/publica/Vacunacion/Paginas/Vacunacion-covid-19.aspx>.
29. Arnold J, Winthrop K, Emery P. COVID-19 vaccination and antirheumatic therapy. *Rheumatology*. 2 de agosto de 2021;60(8):3496-502.