



Hospital Universitari de la Plana Vila-real

# TRABAJO FIN DE CARRERA DE MEDICINA

CURSO 2022-2023

**“ENFERMEDAD TROMBOEMBÓLICA VENOSA EN LA ERA DEL COVID”**



Ana Recio Gimeno

Tutora: Amparo Blasco Claramunt

Servicio Medicina Interna

Hospital Universitario de la Plana

RESUMEN .....	4
ABSTRACT .....	5
EXTENDED SUMMARY .....	6
INTRODUCCIÓN .....	9
OBJETIVOS .....	13
MÉTODOS .....	14
A. Diseño del estudio.....	14
B. Selección de participantes.....	14
C. Variables .....	15
D. Análisis estadísticos .....	16
RESULTADOS .....	18
DISCUSIÓN .....	28
A. Interpretación de resultados.....	28
B. Conclusión.....	33
C. Limitaciones del estudio.....	33
D. Futuras líneas de investigación.....	34
AGRADECIMIENTOS.....	35
ABREVIATURAS .....	36
BIBLIOGRAFÍA .....	37
ANEXO 1 .....	42

## RESUMEN

**Introducción:** La infección por Covid-19 ha resultado una pandemia mundial. La enfermedad tromboembólica en el contexto de la infección por SARS-CoV-2 es un cuadro frecuente, con secuelas importantes, y alta tasa de mortalidad. **Objetivo:** Describir las características de los pacientes con TEP o TVP diagnosticados en el HU de la plana con y sin infección por SARS-CoV-2. **Métodos:** Estudio unicéntrico observacional descriptivo transversal y retrospectivo. Tras recoger los datos se han expresado en frecuencias, absolutas y relativas las variables cualitativas, y en media, desviación típica, mediana y percentiles las cuantitativas. Se han calculado las diferencias significativas con los test Chi cuadrado, T-Student y Mann-Whitney según el tipo de variables, y las correlaciones con el método de Spearman. **Resultados:** Tras confirmar los criterios de inclusión, se obtuvo una N de 69 pacientes. El 40.6% presentó infección por Sars-Cov-2, y el 31.9% de estos, neumonía. La situación basal de los pacientes sin infección por Covid, tomó tendencia a ser peor que el grupo que sí tenía infección. Pero, por el contrario, la gravedad del cuadro fue mayor en los Covid positivo (estancia hospitalaria media de 13.1 días y mortalidad en el ingreso de un 7.1%). Los estudios de correlación solo la establecieron de forma negativa con la enfermedad oncológica, trombosis previa y los valores de ferritina, mientras que sí que se demostró un riesgo relativo elevado para variables como el tabaquismo, el haberse sometido a cirugía el mes previo o la enfermedad renal crónica. **Conclusiones:** Se han encontrado diferencias significativas en las variables frecuencia cardiaca, valores de ferritina, neutrófilos y linfocitos, y la estancia hospitalaria.

**PALABRAS CLAVE:** Tromboembolismo pulmonar, Trombosis venosa profunda, Covid-19, morbilidad y mortalidad.

## **ABSTRACT**

**Introduction:** Covid-19 infection has become a global pandemic. Thromboembolic disease in the context of SARS-CoV-2 infection is a common condition with significant consequences and a high mortality rate. **Objective:** To describe the characteristics of patients diagnosed with pulmonary embolism (PE) or deep vein thrombosis (DVT) with and without SARS-CoV-2 infection at HU de la Plana. **Methods:** This was a unicentric observational, descriptive, cross-sectional, and retrospective study. Data were collected and expressed as frequencies, absolute and relative values for qualitative variables, and mean, standard deviation, median, and percentiles for quantitative variables. Significant differences were calculated using the chi-square test, t-test, and Mann-Whitney test depending on the type of variables, and correlations were determined using the Spearman method. **Results:** After confirming the inclusion criteria, a total of 69 patients were included. 40.6% of them had SARS-CoV-2 infection, and 31.9% of these had pneumonia. The baseline condition of patients without Covid infection tended to be worse than the group with infection. However, the severity of the condition was higher in Covid-positive patients (average hospital stay of 13.1 days and 7.1% mortality rate upon admission). Correlation studies only showed negative correlations with oncological disease, previous thrombosis, and ferritin levels, while a higher relative risk was demonstrated for variables such as smoking, undergoing surgery in the previous month, or chronic kidney disease. **Conclusions:** Significant differences were found in variables such as heart rate, ferritin levels, neutrophils and lymphocytes count, and hospital stay.

**KEYWORDS:** Pulmonary embolism, Deep vein thrombosis, Covid-19, morbidity and mortality.

## **EXTENDED SUMMARY**

### **Introduction.**

Covid-19 is caused by the SARS-CoV-2 virus, which triggered the pandemic that originated in Wuhan, China, at the end of 2019. It is a single-stranded RNA virus that activates the immune system and leads to microvascular damage and disruptions in coagulation and fibrinolysis.

The most common presentation of the disease is usually fever and shortness of breath. However, it has also been observed to affect other organs.

Venous thromboembolism (VTE) is a complex and multifactorial condition in which environmental and genetic factors interact, leading to the development of Deep Vein Thrombosis (DVT) and/or Pulmonary Embolism (PE).

The high incidence of VTE in patients with Covid-19 has prompted the establishment of a line of research into the cause-effect relationship between SARS-CoV-2 infection and thrombosis, of which much is still unknown to this day.

So far, it has been observed that there could be a relationship based on what has been termed *immunothrombosis*, which involves thrombosis generated from an immune process within the vascular bed.

Given that these are frequent conditions with significant and potentially fatal consequences, preventive measures, early diagnosis, and appropriate treatment are essential to avoid their consequences.

Therefore, we believe that this study is relevant because understanding the true impact of VTE in patients with COVID-19 has the potential to improve our ability to reach timely diagnoses and initiate appropriate treatment.

### **Objectives:**

The general objective is to describe the characteristics of patients diagnosed with PE or DVT at the HU de la Plana with and without SARS-CoV-2 infection.

The specific objectives are:

- To describe the demographic characteristics of patients diagnosed with VTE with and without SARS-CoV-2 infection and analyse if there are significant differences between the two groups.

- To describe the clinical characteristics of patients diagnosed with VTE with and without SARS-CoV-2 infection and analyse if there are significant differences between the two groups.
- To describe the classical risk factors associated with VTE in patients with and without SARS-CoV-2 infection and analyse if there are significant differences between the two groups.
- To describe the length of hospital, stay and mortality of patients hospitalized for VTE with and without SARS-CoV-2 infection.

### **Methods:**

Our project is a single-centre observational, descriptive, cross-sectional, and retrospective study aimed at describing the characteristics of patients admitted to Hospital de La Plana between October 1, 2020, and February 28, 2021, with a primary diagnosis or as the first of the secondary diagnoses of pulmonary embolism or deep vein thrombosis, confirmed by imaging tests (CT angiography or venous Doppler ultrasound).

Data were collected from the electronic medical records of each patient, generating a database in which the medical record number and population information system (SIP) number were not included to preserve patient privacy and anonymity.

In the data analysis, qualitative variables were expressed in absolute frequencies and relative frequencies, and quantitative variables were presented with the mean and standard deviation, median, and 25th and 75th percentiles.

To compare and identify significant differences, the Chi-square test ( $\chi^2$ ) was used for qualitative variables, the independent samples t-test for parametric quantitative variables, and the Mann-Whitney test for non-parametric quantitative variables. Additionally, correlation studies were conducted using the Pearson and Spearman tests based on whether the variables were quantitative or qualitative, respectively.

### **Results:**

A total of 69 patients met the inclusion criteria.

Out of the 69 patients, 40.6% had SARS-CoV-2 infection, while 59.4% tested negative. Significant differences were observed between the two groups in terms of heart rate, with a mean value of 86.08 bpm in the SARS-CoV-2 negative group and 96.48 bpm in the SARS-CoV-2 positive group. Ferritin levels were 522.27 ng/mL in the SARS-CoV-2 negative group and 1375.74 ng/mL in the SARS-CoV-2 positive group. Neutrophil counts

were 7931.7 cells/ $\mu$ L in the SARS-CoV-2 negative group and 6308.92 cells/ $\mu$ L in the SARS-CoV-2 positive group, while lymphocyte counts were 1521.95 cells/ $\mu$ L in the SARS-CoV-2 negative group and 1050 cells/ $\mu$ L in the SARS-CoV-2 positive group.

The average length of hospital stay was 8.34 days for patients without Covid-19 and 13.1 days for patients with Covid-19.

The relative frequency of patients with an oncological disease was 24.4%, while there were no cases of this condition in the Covid-19 positive group. The prevalence of previous thrombotic events was 14.6% in the SARS-CoV-2 negative group, and no cases were reported in the Covid-19 positive group.

Regarding the presence of DVT, 43.9% of patients without Covid-19 had DVT, compared to 14.3% in the Covid-19 positive group.

No significant differences were observed for the rest of the variables, but there was a trend towards worse baseline conditions in patients without Covid-19 and greater severity of the event in Covid-19 positive cases.

Spearman correlation analysis demonstrated a negative correlation between Covid-19 and ferritin levels, as well as the presence of an oncological disease and previous VTE.

### **Conclusion:**

The incidence of PE in our population of patients with Covid-19 was 96.4%, and the incidence of DVT was 14.3%. Furthermore, the need for mechanical ventilation was 11%, and the mortality rate was 7.1%.

In our study, patients with VTE without SARS-CoV-2 infection had a worse baseline condition with more risk factors and higher one-year mortality. Patients with VTE and Covid-19 had a significantly longer hospital stay and more severe clinical presentations, with a higher number of ICU admissions, increased use of non-invasive mechanical ventilation, and higher in-hospital mortality.

These findings highlight the increased burden and severity of VTE in patients with Covid-19. Early recognition, appropriate risk stratification, and timely management of VTE in these patients are crucial for improving outcomes and reducing mortality rates.

## INTRODUCCIÓN

En diciembre de 2019, en Wuham, China, se dieron una serie de casos graves de neumonía de origen no filiado<sup>1</sup>. Los casos fueron progresivamente en aumento tanto en la ciudad de origen como en el resto del país y posteriormente en el resto mundo. Esto condicionó una incidencia muy elevada de una infección de la que no conocíamos el manejo, que presentaba una elevada tasa de mortalidad y que con el tiempo conocimos como infección por virus Sars-Cov-2. Este sería el inicio de lo que hoy conocemos como pandemia del COVID-19<sup>2</sup>.

El Covid-19 está causado por el virus Sars-Cov-2. Se trata de un virus de ARN monocatenario que mediante el receptor de la enzima convertidora de angiotensina 2<sup>3,4</sup> se internaliza en las células. Este, activa el sistema inmune innato, generando una respuesta excesiva y la activación de macrófagos y granulocitos<sup>5</sup>, lo que conlleva a una liberación masiva de citoquinas pro-inflamatorias (IL.6)<sup>2,4</sup>. Esta activación excesiva, conlleva un daño microvascular y activa el sistema de coagulación y, a su vez, la inhibición de la fibrinólisis<sup>6</sup>.

Sabemos que afecta de forma predominante al sistema respiratorio y puede generar complicaciones graves como el SDRA<sup>7</sup> (síndrome del distrés respiratorio del adulto), aunque también se ha demostrado que puede afectar a otros órganos como riñones, corazón y cerebro<sup>1</sup>.

La clínica con la que más frecuentemente se presenta se basa en síntomas respiratorios, fiebre y disnea. Más del 50% de los pacientes hospitalizados han presentado infiltrados respiratorios, según estudios anteriores<sup>8</sup>. Junto con todo esto, se ha visto que puede afectar al organismo de forma sistémica y muy grave. Por todo ello. durante todos estos años, se han estudiado, las complicaciones que la covid-19 puede dar a nivel de otros sistemas como el nervioso en forma de polineuropatía, las manifestaciones a nivel gastrointestinal o las manifestaciones tromboembólicas<sup>9,10,11</sup>.

Según estudios anteriores publicados, en los pacientes con covid-19, se ha demostrado un aumento del Dímero-D (“fragmento de proteína que se produce cuando un coágulo de sangre se disuelve en el cuerpo”)<sup>12</sup> en aproximadamente el 30% de los pacientes ingresados debido a que la infección promueve un estado procoagulante en el organismo que conlleva un peor pronóstico<sup>8</sup>.



La enfermedad tromboembólica venosa (ETE) es una patología compleja y multifactorial en la que interaccionan factores ambientales y genéticos, determinando el desarrollo de una Trombosis Venosa Profunda (TVP) y/o de un Tromboembolismo de pulmón (TEP).

En la ETE se producen alteraciones en el sistema de coagulación dando como resultado un aumento de Dímero D, fibrinógeno, productos de degradación de la fibrina y aumento de la trombina<sup>13</sup>.

Se sabe que, dichas alteraciones, son la causa de muerte evitable más frecuente en los hospitales y la tercera causa de muerte cardiovascular por detrás de la cardiopatía isquémica y del ictus.

La TVP es una alteración hematológica predispuesta por varios factores de los que destacamos la “Triada de Virchow”<sup>10,14</sup> formada por las alteraciones en el endotelio vascular, la hipercoagulabilidad y el estancamiento del flujo<sup>11</sup>, Esta se desarrolla más frecuentemente en miembros inferiores, especialmente en las zonas con mayor dilatación del sistema venoso como pueden ser los plexos venoso de los músculos sóleos<sup>15</sup> (localización más frecuente).

Su incidencia ronda los 50.4 casos por cada 100.000 personas año. Se conoce que, en un 10% de ellas se desarrollará un TEP<sup>13</sup>.

El diagnóstico está basado en la exploración física (basada en criterios diagnósticos como los criterios de Wells) junto con valores analíticos como el Dímero-D y las técnicas complementarias necesarias, como la Ecografía Doppler que presenta una sensibilidad y especificidad del 95%<sup>13,16</sup>.

Por otro lado, el TEP se trata de una complicación a nivel del lecho arterial pulmonar que generalmente presenta su origen en una TVP (95% de las veces). Esta produce aumento de resistencias vasculares, hiperventilación alveolar, alteración de la relación ventilación perfusión y del intercambio gaseoso y provoca de forma predominante clínica de disnea y taquicardia.

Su incidencia se encuentra entre 1-2 casos cada 1000 personas, y se relaciona con la falta de prevención de los factores de riesgo cardiovascular<sup>16</sup>.

Como la TVP, se diagnostica con la exploración física y valores analíticos como el Dímero-D, pero encontramos como prueba definitiva el Angio-TAC, siendo esta confirmatoria del diagnóstico con una sensibilidad mayor del 95%<sup>13,16</sup>.

Desde la propagación pandémica del SARS-CoV-2, múltiples estudios han descrito la elevada incidencia de complicaciones tromboticas como la trombosis venosa profunda (TVP) y la embolia pulmonar (EP)<sup>9,17</sup>. Todo esto ha motivado la creación de una línea de investigación sobre la relación causa-efecto entre infección SARS-CoV-2 y trombosis de la que, a día de hoy, todavía queda mucho por saber<sup>11</sup>.

Hasta el momento, se ha visto que podría existir una relación basada en lo que se ha denominado *inmunotrombosis*<sup>18</sup>, que consiste en la trombosis generada a partir de un proceso inmunitario en ese mismo lecho vascular, ya que, se sabe que en los pacientes con infección SARS-CoV-2, la mayoría de los casos diagnosticados de TEP, no presentan TVP de base como ocurre en el 95% de pacientes con TEP sin esta infección. Además, los TEPs son más frecuentes como complicación trombotica de la infección SARS-CoV-2 que la trombosis venosa de miembros inferiores.

Según estudios anteriores, la incidencia de TEP en pacientes que padecen infección por Sars-Cov-2 llega hasta el 15%, mientras que la incidencia en nuestra comunidad, la Comunidad Valenciana<sup>19</sup>, según estudios previos ronda los 56,22 casos por cada 100.000 habitantes-año, un porcentaje considerablemente menor.

Por otro lado, se han visto características del TEP en pacientes con infección por SARS-CoV-2 que son infrecuentes en pacientes sin infección. Por ejemplo, la localización de las lesiones que generalmente se da en la microvasculatura<sup>20,21</sup> de la periferia pulmonar en los casos de TEP + infección por SARS-CoV-2<sup>22,23</sup>. También parece que, en los pacientes con infección, el hecho de estar recibiendo tratamiento anticoagulante en dosis profiláctica, no ofrece la misma protección<sup>23,24</sup> que en pacientes sin infección SARS-CoV-2, pues se han visto más casos de TEP en estos.

Lo que sí se ha podido observar es que aquellos pacientes con diagnóstico de Covid-19 y que, por la gravedad del cuadro, ingresan en la Unidad de Cuidados Intensivos presentan una mayor incidencia de TEP que aquellos que no ingresan en UCI<sup>25,26,27</sup>.

También se ha comprobado la mayor incidencia de TEP en aquellos hospitales en los que se han realizado mayor número de Angio-TACs<sup>24,26</sup> por lo que se llega a la conclusión así

que existen TEPs no suficientemente significativos como para dar clínica y que la incidencia está a día de hoy infraestimada<sup>28</sup>.

Los datos clínicos actuales indican que tanto el tromboembolismo pulmonar (TEP) como la trombosis venosa profunda (TVP) son los eventos trombóticos observados con mayor frecuencia en la COVID-19. Lo que se pretende con este trabajo de investigación es estudiar la relación entre la enfermedad tromboembólica y los casos de infección por SARS-CoV-2 en nuestra área de salud.

Dado que son cuadros frecuentes, con secuelas importantes y potencialmente mortales, las medidas preventivas, el diagnóstico precoz y el tratamiento adecuado constituyen medidas esenciales para evitar sus consecuencias. Además, en algunos centros se ha estudiado que la profilaxis con la dosis de anticoagulante<sup>14</sup> dada hasta el momento no es efectiva, por eso se han iniciado estudios para tratar con una dosis más agresiva a estos pacientes, sin embargo, el riesgo-beneficio<sup>24</sup> no está claro hasta el momento por lo que se debe individualizar.

Como hemos visto, la enfermedad tromboembólica en el contexto de la infección por SARS-CoV-2 es un cuadro frecuente, con secuelas importantes, y alta tasa de mortalidad. Se ha demostrado que la anticoagulación una vez inician los síntomas respiratorios no es lo suficientemente efectiva<sup>23,24</sup>, por eso es de vital importancia seguir estudiando las posibles medidas para dar un enfoque profiláctico a dichos pacientes.

Con el presente estudio se pretende evaluar a los pacientes diagnosticados de enfermedad tromboembólica venosa en nuestra área de salud con y sin infección por SARS-CoV-2 para analizar las características clínicas, demográficas, factores de riesgo y morbi-mortalidad en ambos grupos.

Pensamos pues que este estudio es relevante porque comprender el verdadero impacto de la ETV en los pacientes con COVID-19 mejorará potencialmente nuestra capacidad para llegar a un diagnóstico oportuno e iniciar el tratamiento adecuado.

## **OBJETIVOS**

### **Objetivo general:**

Describir las características de los pacientes con TEP o TVP diagnosticados en el HU de la plana con y sin infección por SARS-CoV-2.

### **Objetivos específicos:**

-Describir las características demográficas en pacientes diagnosticados de ETV con y sin infección por SARS-CoV-2 y analizar si existen diferencias significativas entre ambos grupos.

-Describir las características clínicas en pacientes diagnosticados de ETV con y sin infección por SARS-CoV-2 y analizar si existen diferencias significativas entre ambos grupos.

- Describir los factores de riesgo clásicos asociados a la ETV tanto en pacientes con y sin infección por SARS-CoV-2 y analizar si existen diferencias significativas entre ambos grupos.

- Describir los días de ingreso hospitalario y mortalidad de los pacientes hospitalizados por ETV tanto con infección por SARS-CoV-2 como sin esta.

### **Hipótesis:**

Las características clínicas, demográficas y la mortalidad de los pacientes diagnosticados en el Hospital Universitario de la Plana de enfermedad tromboembólica venosa en el contexto de una infección por SARS-CoV-2 son diferentes de forma significativa con respecto a aquellos con enfermedad tromboembólica venosa sin infección por SARS-CoV-2.

## **MÉTODOS**

### **A. Diseño del estudio**

Se trata de un estudio unicéntrico observacional descriptivo transversal y retrospectivo. Consta de una primera parte descriptiva para conocer las características de los pacientes ingresados con diagnóstico de ETV (enfermedad tromboembólica venosa) con y sin infección por SARS-Cov-2 en el Hospital Universitario de La Plana y de una segunda parte analítica donde se analiza la mortalidad y si existen diferencias significativas entre ambos grupos.

Se trata de describir las características de los pacientes que ingresaron en el Hospital de La Plana, que atiende a la ciudad de Vila-real (Castellón, España) y todo su Departamento de Salud de forma individual y sin presentar seguimiento, así como estudiar las relaciones causa-efecto entre las variables seleccionadas y las patologías consecuentes.

El Hospital de la Plana se trata de un hospital comarcal con 258 camas que dispone de la totalidad de los servicios médicos, se considera un hospital de prestación especializada, de agudos, con finalidad asistencial general y con unidad de cuidados intensivos.

### **B. Selección de pacientes**

Los participantes fueron identificados de forma retrospectiva. Se reclutaron todos los pacientes ingresados en el Hospital Universitario de la Plana (HULP) entre el 1 de octubre de 2020 y el 28 de febrero de 2021 con diagnóstico principal o como primero de los diagnósticos secundarios de Embolia pulmonar o trombosis venosa profunda con una prueba de imagen (angio TAC o ecografía doppler venosa) que lo objetivara. Se identificaron según el código de la CIE-10 I82.4 para embolia o trombosis agudas de venas profundas de las extremidades inferiores y el I26.99 para embolia pulmonar.

El diagnóstico de infección por SARS-Cov-2 se definió por la detección del antígeno en frotis nasofaríngeo mediante la reacción en cadena de la polimerasa de transcripción inversa (RT-PCR).

Fueron excluidos del estudio aquellos pacientes en los que constaban como diagnóstico los descritos, pero, que, por algún motivo, no tenían ninguna prueba de imagen que lo confirmara. Asimismo, se excluyen los reingresos en el mismo período de tiempo, así

como los pacientes sin una prueba de detección del SARS-CoV-2 en frotis nasofaríngeo mediante reacción en cadena de la polimerasa de transcripción inversa independientemente del resultado de esta.

Los servicios donde los pacientes se diagnosticaron fueron: medicina interna, neumología, cardiología, otorrinolaringología, urología, traumatología y cirugía.

Los datos de los pacientes se recogieron a partir de la historia clínica electrónica. El servicio de documentación clínica del HULP nos facilitó una base de datos con el número de historia clínica de cada paciente, la fecha de alta, el diagnóstico con el código de la CIE-10 y el servicio de procedencia. A partir de aquí, los datos de cada paciente fueron recogidos de su historia electrónica en una nueva base de datos que no incluía ni el número de historia clínica ni el número del sistema de información poblacional (SIP) para preservar la intimidad y el anonimato de los pacientes.

El estudio fue aprobado por el comité de ética de investigación del HULP. Debido a su carácter retrospectivo no fue necesario obtener el consentimiento informado de los pacientes.

### **C. Variables**

Se recogieron y analizaron las siguientes variables:

- Demográficas: Edad y sexo.
- Situación basal: Índice de Barthel, fumador, inmovilización de más de 3 días; cirugía el mes previo, embarazo y viaje en avión (síndrome clase turista).
- Comorbilidad: HTA, diabetes, dislipemia, obesidad (IMC > 30), FA, ERC, cáncer activo, trombofilia, ETV previa, Enfermedad inflamatoria intestinal, policitemia, trombocitemia, paraproteinemia y síndrome nefrótico.
- Tratamiento habitual: estrógenos-progestágenos, anticoagulación y estatinas.
- Infección por covid-19 en el momento del diagnóstico o en el mes previo y tipo de infección con o sin neumonía.
- Enfermedad tromboembólica venosa: Tromboembolismo pulmonar o Trombosis venosa profunda.

- Días de hospitalización, mortalidad durante el ingreso y al año (con seguimiento retrospectivo a los 12 meses), estancia en UCI, y necesidad de ventilación mecánica.
- Exploración física: saturación de O<sub>2</sub>, frecuencia cardíaca, Tensión arterial.
- Analítica al ingreso: Hemoglobina, dímero D, PCR, ferritina, neutrófilos, linfocitos, plaquetas.
- Exploraciones complementarias: Rx simple tórax, Angio TAC pulmonar y eco Doppler venoso periférico.

#### **D. Análisis estadístico**

El análisis estadístico de este proyecto se ha realizado mediante el programa SPSS IBM Statistics 29.

Tras recoger los datos y rechazar aquellos pacientes que no cumplían los criterios de inclusión (posteriormente explicados), se obtuvo una N de 69 pacientes de los cuales se recogieron los datos correspondientes a las variables elegidas, tanto cuantitativas como cualitativas.

En el caso de las variables cualitativas los datos se han expresado en frecuencias absolutas y en frecuencias relativas, es decir, números absolutos y porcentajes.

Respecto a las variables cuantitativas discretas, en primer lugar, se ha comprobado si siguen una distribución normal mediante la fórmula de Kolmogorov-Smirnov. A continuación, se ha obtenido la media y la desviación estándar para cada una de ellas, así como la mediana y los percentiles (percentil 25 y 75) (**Tabla 1**).

Para realizar la comparativa entre variables y así ver si existen diferencias significativas entre ambos grupos de pacientes (padecer infección por Sars-Cov-2 o no padecerla), se utilizó la prueba del Chi Cuadrado ( $\chi^2$ ) para las variables cualitativas independientes en todos los casos, ya que todas presentan un tamaño muestral suficiente, y el test de T de Student de grupos independientes para las variables cuantitativas paramétricas (es decir, que siguen una distribución normal). Por último, para las variables cuantitativas no paramétricas, se utilizó la prueba de Mann-Whitney.

Todas estas relaciones se han hecho basándose en que existe una diferencia significativa si la  $p$  es inferior a 0.05, puesto que asumimos el error alfa, aceptando que las diferencias son reales (aceptando hipótesis alternativa) y rechazando la hipótesis nula.

Y por último se han realizado una serie de estudios de correlación en la que hemos utilizado el test de Spearman cuando se trata de dos variables cualitativas o una cuantitativa y otra cualitativa, y en un caso en el que se han relacionado dos variables cuantitativas hemos utilizado el test de correlación de Pearson. Para ambos, si el resultado era menor de cero la correlación era inversa, es decir, si una variable aumenta la otra disminuye, sin embargo, en el caso que nos da cifras mayores de cero seguirán una relación directa. En caso de obtenerse un resultado de cero o muy próximo a él, no existirá correlación.



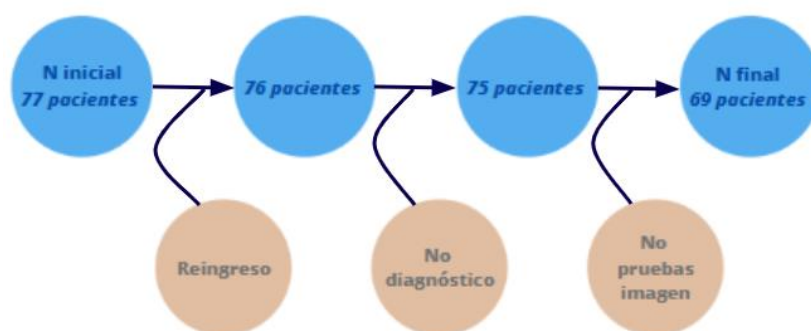
## RESULTADOS

Al inicio del estudio, se recogieron datos de 77 pacientes, teniendo todos estos como diagnóstico principal o como primer diagnóstico secundario el TEP o la TVP.

De estos 77, un paciente estaba contabilizado dos veces por haber presentado dos ingresos en el periodo de fechas objeto de nuestro estudio, por lo que solo se incluyó el primer ingreso. Otro paciente fue excluido porque, a pesar de que el primer diagnóstico secundario era “TEP de repetición”, motivo por el cual había sido incluido por el sistema de informática del hospital, en el momento del estudio no presentaba ningún evento tromboembólico, sino que se hacía referencia a sus antecedentes.

Y, por último, se excluyeron seis pacientes puesto que no presentan pruebas de imagen (Angio-TC o Eco Doppler) para confirmar el diagnóstico de ETV.

Tras verificar el cumplimiento de los criterios de inclusión, se mantuvo una N total de 69 pacientes que ingresaron en el Hospital Universitario de La Plana desde el 01/10/2020 hasta el 28/02/2021, 28 de ellos con infección por Covid-19 y 41 sin esta. (el proceso de selección se recoge en la **Imagen 1**).



**Imagen 1:** Criterios de exclusión con recuento de pacientes totales incluidos en el estudio.

De estos 69 pacientes, se obtuvieron todos los datos pertinentes para cumplimentar las variables necesarias de sus historias clínicas electrónicas, cumpliendo con el anonimato del paciente.

Estos pacientes, cuyas características se muestran en las **Tablas 1 y 2**, se siguieron de forma retrospectiva durante un año observando la mortalidad durante el ingreso y en este tiempo.

	COVID															
	SI					NO					TOTAL					
	Media	Desviación estándar	Mediana	Percentil 25	Percentil 75	Media	Desviación estándar	Mediana	Percentil 25	Percentil 75	Media	Desviación estándar	Mediana	Percentil 25	Percentil 75	Recuento
Edad	63,36	14	62,5	52,25	78,25	66,10	18,14	70	54	81,5	64,90	16,53	66	53,5	80	69
SatO2	91,07	9,5	94	89	97	94,78	3,59	95	92,25	97,75	93,28	6,82	95	91	97	67
FC	86,08	12,9	85	77	95,75	96,49	20,86	95	83	108,5	92,44	18,79	92	79	105	67
TA sistólica	126,32	22,52	124	110,5	136,25	132,50	21,74	132	122	146,75	129,95	21,99	128	114	145	68
TA diastólica	72,79	12,5	72	62,25	80,75	79,43	14,57	80,5	69,25	87,5	76,69	14,06	77	67	85,7	68
HB	13,48	1,34	13,6	12,225	14,575	13,20	1,95	13,1	12,05	15,65	13,20	1,73	13,2	12,2	14,9	69
DimeroD	17854,67	5377	34121,6	1530,5	18820	13561,20	17426,94	5688	1905,5	20106	15329,10	25504,9	5688	1905,5	18820	68
PCR	8,97	8,23	6,65	1,5675	14,04	125,20	423,65	4,04	0,61	12,62	78,03	330,01	5,32	0,73	13,34	69
Ferritina	1375,74	2955	566,60	320,95	1242,82	522,28	937,95	250,80	122,90	575,13	964,81	2246,96	368,1	213,4	1050,5	54
Neutrofilos	6308,93	3413,04	5500	4250	7675	7931,71	3678	6800	5000	10050	7273,18	3636,91	6200	4750	8850	69
Linfocitos	1050,00	578,31	1000	650	1275	1521,95	900,42	1300	900	1950	1330,43	814,99	1200	850	1700	69
Plaquetas	226142,85	96750,81	211000	153500	297250	224975,60	77870,56	215000	174000	282000	225449,27	85346,62	213000	161000	293000	69
Dias Hospital	13,10	11,5	9,5	6,25	14,5	8,34	5,39	7	5	10	10,27	8,69	8	6	12	69

Tabla 1: Media, Desviación estándar, Mediana y Percentiles de variables cuantitativas.

		COVID-19					
		SI		NO		Total	
		F.Abs	%	F.Abs	%	F.Abs	%
Sexo	M	10	35,7%	16	39,0%	26	37,7%
	H	18	64,3%	25	61,0%	43	62,3%
Índice de Barthel	Dependiente Total	3	11,1%	5	13,9%	8	12,7%
	Grave	1	3,7%	1	2,8%	2	3,2%
	Moderado	2	7,4%	0	0,0%	2	3,2%
	Leve	2	7,4%	9	25,0%	11	17,5%
	Independiente	19	70,4%	21	58,3%	40	63,5%
Tabaco	SI	0	0,0%	4	10,0%	4	6,3%
	NO	24	100,0%	36	90,0%	60	93,8%
Inmovilización	SI	1	3,6%	6	14,6%	7	10,1%
	NO	27	96,4%	35	85,4%	62	89,9%
Cirugía en mes previo	SI	0	0,0%	4	9,8%	4	5,8%
	NO	28	100,0%	37	90,2%	65	94,2%
Embarazo	SI	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%
	NO	28	100,0%	41	100,0%	69	100,0%
Viaje en avión	SI	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%
	NO	28	100,0%	41	100,0%	69	100,0%
HTA	SI	11	39,3%	21	51,2%	32	46,4%
	NO	17	60,7%	20	48,8%	37	53,6%
DM	SI	6	21,4%	10	24,4%	16	23,2%
	NO	22	78,6%	31	75,6%	53	76,8%
Dislipemia	SI	9	32,1%	17	41,5%	26	37,7%
	NO	19	67,9%	24	58,5%	43	62,3%
Obesidad	SI	8	50,0%	9	42,9%	17	45,9%
	NO	8	50,0%	12	57,1%	20	54,1%
FA	SI	2	7,1%	0	0,0%	2	2,9%
	NO	26	92,9%	41	100,0%	67	97,1%
ERC	SI	0	0,0%	5	12,2%	5	7,2%
	NO	28	100,0%	36	87,8%	64	92,8%
Enfermedad oncológica	SI	0	0,0%	10	24,4%	10	14,5%
	NO	28	100,0%	31	75,6%	59	85,5%
Trombofilia	SI	0	0,0%	1	2,4%	1	1,4%
	NO	28	100,0%	40	97,6%	68	98,6%
ETV previa	SI	0	0,0%	6	14,6%	6	8,7%
	NO	28	100,0%	35	85,4%	63	91,3%
EII	SI	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%
	NO	28	100,0%	41	100,0%	69	100,0%
Policitemia	SI	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%
	NO	28	100,0%	41	100,0%	69	100,0%
Trombocitemia	SI	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%
	NO	28	100,0%	41	100,0%	69	100,0%
Paraprotei-nemia	SI	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%
	NO	28	100,0%	41	100,0%	69	100,0%
Síndrome nefrótico	SI	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%
	NO	28	100,0%	41	100,0%	69	100,0%
Estrogenos	SI	1	3,6%	5	12,2%	6	8,7%
	NO	27	96,4%	36	87,8%	63	91,3%
ACO	SI	4	14,3%	5	12,2%	9	13,0%
	NO	24	85,7%	36	87,8%	60	87,0%
Estatinas	SI	8	28,6%	13	31,7%	21	30,4%

	NO	20	71,4%	28	68,3%	48	69,6%
Neumonía	SI	22	78,6%	0	0,0%	22	31,9%
	NO	6	21,4%	41	100,0%	47	68,1%
TEP	SI	27	96,4%	35	85,4%	62	89,9%
	NO	1	3,6%	6	14,6%	7	10,1%
TVP	SI	4	14,3%	18	43,9%	22	31,9%
	NO	24	85,7%	23	56,1%	47	68,1%
Estancia UCI	SI	3	11,1%	3	7,3%	6	8,8%
	NO	24	88,9%	38	92,7%	62	91,2%
Mortalidad ingreso	SI	2	7,1%	1	2,4%	3	4,3%
	NO	26	92,9%	40	97,6%	66	95,7%
Mortalidad año	SI	3	10,7%	8	19,5%	11	15,9%
	NO	25	89,3%	33	80,5%	58	84,1%
Ventilacion Mecánica	SI	4	14,8%	2	5,0%	6	9,0%
	NO	23	85,2%	38	95,0%	61	91,0%

*Tabla 2: Frecuencia absoluta y relativa para variables cualitativas.*

Comenzaremos con la descripción de las características de los pacientes. En este caso hablaremos del total de ellos para poder valorar a grandes rasgos la incidencia de las variables estudiadas.

De los 69 pacientes un 40.6% fueron pacientes con infección por SARS-CoV-2, mientras que el 59.4% fueron pacientes con resultado negativo, por tanto, sin esta infección. Esto corresponde, en valores absolutos, a un total de 28 pacientes con infección y 41 sin infección. De este 40.6% de pacientes positivos para la infección, 22 (31.9% de los totales) fueron diagnosticados de neumonía por Sars-Cov-2.

En cuanto a las variables demográficas, la edad media fue de 64.9 años, y un 62.3% fueron hombres, como ya hemos leído en literatura previa, donde el sexo masculino es más frecuente en los ingresos tanto con TEP como con TVP.

Respecto a los antecedentes y la situación basal, el 6.3% eran fumadores, un 10.1% habían tenido una inmovilización previa mayor o igual a tres días, y el 5.8% del total había sido sometido a una intervención quirúrgica el mes previo.

Como escala clave en la valoración de la situación basal, se tuvo en cuenta el Índice de Barthel cuya puntuación media fue de 11.6% de dependencia total, 2.9% dependencia grave, 2.9 moderada, 15.9 dependencia leve, y un 91.3% de los pacientes fueron independientes para las actividades de la vida diaria.

No hubo gestantes en nuestra cohorte y ninguno había viajado en avión recientemente (descartando el Síndrome de clase turista), por lo que no son variables que repercutan en el estudio.

En lo que a las comorbilidades respecta, un 46.4% presentaba hipertensión arterial, un 23.2% diabetes y un 37.7% dislipemia.

Solo se pudieron recoger datos de obesidad en un total de 37 pacientes de los 69 por no venir la información recogida en la historia clínica. De estos, un 45.9% presentaba obesidad.

En cuanto a las demás comorbilidades sólo dos de los pacientes (2.9%) estaban diagnosticados de Fibrilación auricular (FA) y la enfermedad renal crónica (ERC) se recogió con frecuencia relativa de 7.2%. Un 14.5% de los pacientes, presentaba enfermedad oncológica concomitante, un 1.4% trombofilia (solo un caso de todos los pacientes estudiados) y un 8.7% enfermedad trombotica previa (ETV).

Ninguno de los pacientes de nuestra cohorte estaba diagnosticado de enfermedad inflamatoria intestinal, policitemia, trombocitopenia, paraproteinemia o síndrome nefrótico, por lo que no tendremos estas variables en cuenta a la hora de comparar los resultados.

Los tratamientos al ingreso que se recogieron fueron los estrógenos como posibles factores procoagulantes, y las estatinas y los anticoagulantes, como factor protector. Solo el 8.7% del total tomaba estrógenos, estatinas la tomaba un 30.4% de los pacientes totales mientras que un 13% de los pacientes estaban anticoagulados.

Se recogieron datos de la exploración física en urgencias. Se detectó una Saturación de oxígeno media de 93.28%, una frecuencia cardiaca media de 92.44 lpm, y la tensión arterial media fue de 129.95/76.69 mmHg.

Respecto a la analítica de ingreso, se han tenido en cuenta las siguientes variables: Hemoglobina, con media de 13.2 g/dl, Dímero-D cuya media es de 15329.1 µg/m, PCR con 78.03 mg/dl de media. Y ferritina, la cual solo estaba extraída en las analíticas de 54 pacientes, con media de 964.81 nmol/L. En serie blanca una media de 7273.18/microlitros neutrófilos y 1330.43/microlitro linfocitos. Y por último en la coagulación se recogieron los datos de las plaquetas, con una media de 225449,27/ml.

Del total de pacientes un 8.8% requirió en algún momento ingresar en la Unidad de cuidados intensivos. Un 9% del total tuvo necesidad de ventilación mecánica durante el ingreso. La mortalidad durante el ingreso fue del 4.3% y la mortalidad a los 12 meses, de un 15.9%.

En cuanto a incidencia de cada tipo de ETV un 81.9% de los casos fueron diagnosticados de TEP y un 31.9% TVP.

El objetivo principal de nuestro estudio se basa en demostrar la existencia o no se diferencias en las características clínicas de dos grupos de pacientes. Estos grupos se han distribuido en función de la variable Covid. Es decir, el primer grupo de pacientes lo formaran aquellos que sí presentan infección por Sars-Cov-2, mientras que el segundo grupo los que no tienen la infección en ese momento o no la han tenido un mes previo al evento trombótico. (Se designarán las sigas “C+” para Covid-19 positivo y “C-“ para Covid-19 negativo).

En primer lugar, hablaremos de las variables que siendo comparadas han demostrado tener diferencias significativas. Para el análisis estadístico utilizaremos el test de Xi cuadrado para las variables cualitativas (**Tabla 3**) y la T-Student o Mann–Whitney para las variables cuantitativas.

	COVID-19		
	Chi Cuadrado (Sig)	R.R	IC
Sexo	0,780		
I Barthel	0,208		
Tabaco	0,110	1,667	[1,356-2,049]
Inmovilización	0,135		
Cirugía	0,089	1,757	[1,422-2,170]
HTA	0,329		
DM	0,775		
Dislipemia	0,433		
Obesidad	0,666		
FA	0,082	2,577	[1,908-3,481]
ERC	0,055	1,778	[1,432-2,207]
Enf. Onco	0,005	1,903	[1,493-2,426]
Trombofilia	0,405	1,700	[1,393-2,074]
ETV previa	0,034	1,800	[1,443-2,245]
Estrogenos	0,212		
ACO	0,880		
Estatinas	0,781		
TEP	0,135		
TVP	0,010	0,213	[0,063-0,715]
Estancia UCI	0,589		
Mortalidad ingreso	0,347		
Mortalidad año	0,327		
Ventilación mecánica	0,168		

Tabla 3: Chi cuadrado y Riesgo Relativo con Intervalo de confianza para variables cualitativas. Solo se adjuntan los valores de RR significativos.

En el caso de las variables paramétricas cuantitativas continuas, se utilizó el test T-Student, para aquellas que seguían una distribución normal, mientras que en las no paramétricas se utilizó el test Mann-Whitney (**Tabla 4**).

	COVID	
	T-Student	Mann-Whitney
Edad	0.127	
TAS	0.631	
TAD	0.816	
SatO2		0.111
FC		0.034
Hb		0.494
DimeroD		0.803
PCR		0.557
Ferritina		0.003
Neutrófilos		0.038
Linfocitos		0.029
Plaquetas		0.85
Días Hospitalización		0.02

Tabla 4: T-Student para variables cuantitativas con distribución normal.  
Mann-Whitney para variables cuantitativas sin distribución normal.

Se observaron diferencias significativas ( $p < 0.05$ ) en el registro de la frecuencia cardiaca en el servicio de urgencias hospitalarias que fue de 86.08 lpm en C- y 96.48 lpm en C+.

En el caso de la ferritina, los valores fueron de 522.27 en C- y 1375.74 en C+ siendo la diferencia estadísticamente significativa ( $p < 0.05$ ).

Se encontraron también diferencias significativas en cuanto al número de neutrófilos y linfocitos. En el caso de los neutrófilos fue mayor en el grupo en C- (7931.7/microlitro) que en el grupo C+ (6308.92/microlitro) con una p valor de 0038. También los valores medios que se registran de los linfocitos son mayores en el grupo C- (1521.95/microlitro) que, en el grupo C+ (1050/microlitro) de forma significativa con una p de 0.029.

La estancia hospitalaria registrada fue de 8.34 días de media para los pacientes del grupo C- y 13.1 días para los pacientes del grupo C + siendo esta diferencia estadísticamente significativa.

Respecto a las variables cualitativas que sí tuvieron significatividad estadística, se estudió mediante el test el test de Xi-cuadrado ( $\chi^2$ ), donde hemos observado diferencias

significativas en los valores de enfermedad oncológica, así como haber presentado ETV previa o en la presentación de TVP.

El 24.4% de los pacientes con ETV del grupo C- presentaban alguna enfermedad oncológica concomitante en el momento del ingreso y, por el contrario, en el grupo C+ hubo cero pacientes con enfermedad oncológica concomitante lo que fue estadísticamente significativo.

El antecedente de haber tenido una enfermedad trombótica es conocido como un claro factor predisponente del evento por el riesgo de recidiva. En nuestro estudio, un 14.6% de pacientes del grupo C- había tenido previamente ETV ningún paciente en el grupo C+.

Y por último la presencia de TVP. Según estudios previos el TEP está intrínsecamente relacionado con la TVP y esta es el origen del émbolo pulmonar en muchos de los casos en los que no interviene la patogenia del Sars-Cov-2. En este estudio en los pacientes del grupo C-, el 85.4% presentaban TEP, y el 43 % TVP. En el caso del grupo C+ el 96.4% presentaban TEP y sólo el 14.3% TVP. Podemos afirmar que la concomitancia TEP-TVP es mucho mayor en aquellos pacientes sin infección SaRs-CoV-2 que en aquellos que si la presentan.

Aun no presentando un p valor suficiente como para ser despreciable ( $p < 0.05$ ), y no pudiendo desprestigiar el error alfa, se ha podido observar durante todo el estudio una tendencia a presentar peores resultados en los datos de factores de riesgo, comorbilidad y situación basal al grupo de pacientes sin infección por Sars-Cov-2.

Si nos centramos en los antecedentes de los pacientes, el 9.8% de grupo C- eran fumadores y ninguno en el grupo C+. La inmovilización de tres días se detectó en un 14.6% de los pacientes del grupo C- y sólo en un 3.6% del grupo C+. De nuevo para la variable haber presentado cirugía el mes previo no se encontró ningún paciente del grupo C+ y un 9.8% presentaban este antecedente en el grupo C-.

Un 51.2% de los pacientes del grupo C- presentaban HTA como factor de riesgo frente al 46.4% en el grupo C+. Lo mismo para DM que se presentó en un 24.4% y la dislipemia en un 41.5% para C- mientras que en el grupo C+ se observó un 21.4% y un 32.1% respectivamente.



Sólo obtuvimos información acerca de la obesidad en 37 de los 69 pacientes. De estos 37 17 eran obesos. 9 de los 21 pacientes con datos acerca de obesidad pertenecientes al grupo C- (42%), y 8 de los 16 pacientes del C+ (50%).

En el caso de la fibrilación auricular, no se encontró ningún caso en el grupo C- y un 7.1% para C+, teniendo esta variable una tendencia inversa puesto que la presentan un mayor número de paciente con Covid-19.

La enfermedad renal crónica se objetivó en un 12.2% del grupo C- frente a ningún caso del grupo C+. En cuanto a la trombofilia un único paciente (2.4%) la padecía en el grupo C- y no se detectó ningún caso en el grupo C+.

En lo referente al Índice de Barthel, un 11.1% de los pacientes del grupo C + presentaban dependencia total frente a un 13.9% del grupo C -, dependencia grave 3.7% en C+ y 2.8% en C-. en dependencia de grado moderado, presentaron una frecuencia relativa de 7.4% en C+ y ningún caso del grupo de Covid negativo. Para la dependencia leve, en el grupo C+ se obtuvo un 7.4%, y un 25% en C-. Por último, un 70.4% del grupo C+ eran totalmente independientes y un 58.3% en el grupo C-.

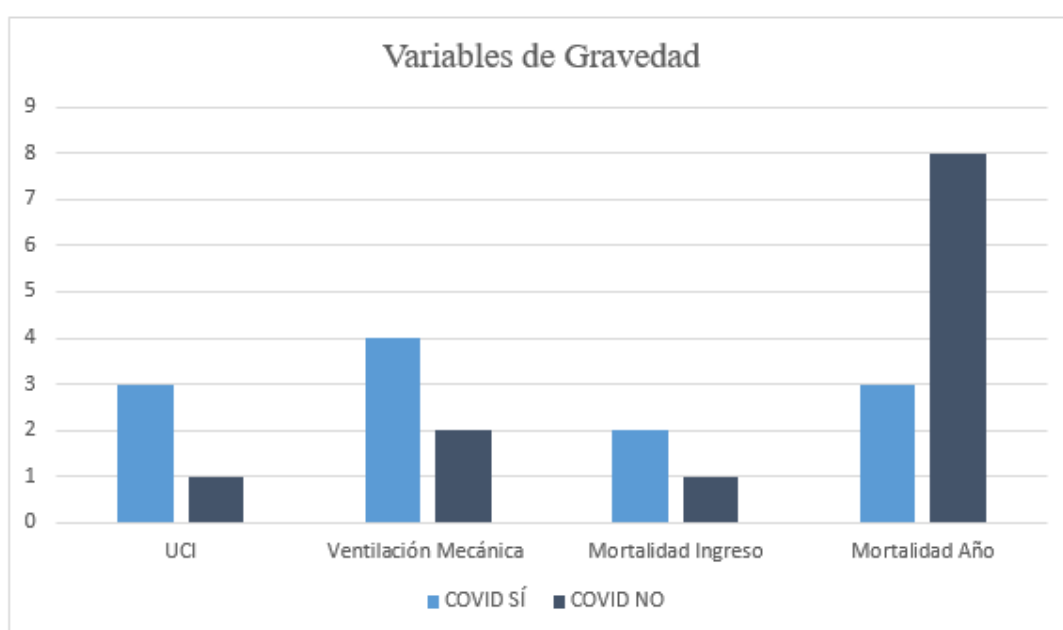
Respecto al tratamiento que los pacientes llevaban de base, en distinción por grupos según Covid se ha visto una distribución de la siguiente forma; un 12.2% de los C- y un 3.6% de los C+ tomaban estrógenos, un 31.7% de los C- y un 28.5 de los C+ estatinas, y por último un 12.2% de C- y un 14.3% de C+ anticoagulantes, ya sean antagonistas de la Vitamina K o anticoagulantes de acción directa.

La toma de constantes a la llegada al servicio de urgencias hospitalario también fue registrada. La saturación de oxígeno presentó un 94.77% de media en C- y 91.07% en C+, así como la tensión arterial con valores medios de 132.5/79.4 en C- y 126.3/72.7 en C+. También se recogieron datos de la frecuencia cardiaca que, al presentar diferencias significativas se ha comentado anteriormente.

Igual sucede con los valores analíticos, donde la ferritina y la serie blanca han presentado diferencias significativas por lo que se han comentado ya. Respecto a los valores media de hemoglobina, se han obtenido 13.2 g/dl en C- y 13.47 g/dl en C+, en el Dímero-D, 13561.2 µg/ml en C- y 17854.67 µg/ml en C+, y en los valores de PCR 125.19 mg/dl en C- y 8.27 mg/dl en C+. Los valores plaquetarios han resultado ser de 224975.6 por microlitro en C- y 226142.85 en C+.

Por otro lado, la tendencia de gravedad de la enfermedad parece aumentar en el caso de los pacientes con infección por Covid-19. En estos, el ingreso en la Unidad de Cuidados Intensivos ha sido de un 11.11%, la necesidad de ventilación mecánica de un 14.8% y la mortalidad en el ingreso de un 7.1%. Mientras que en los pacientes sin enfermedad por Covid-19 han presentado un 7.3%,4.9% y 2.4% respectivamente.

Por último, la mortalidad al año, ha obtenido una mayor frecuencia en los pacientes sin Covid-19 (19.5% frente a 10.7% en C+), y es que como hemos mencionado, estos pacientes presentaban una peor situación basal, lo que puede estar relacionado con estas cifras (**Gráfica 1**).



*Gráfica 1: Variables de gravedad en función de los grupos para Covid positivo y negativo.*

A parte de estos estudios comparativos, se realizaron, mediante el test de Spearman estudios de correlación, donde nos apareció una relación negativa entre Covid y enfermedad oncológica (-0.34), enfermedad trombótica previa (-0.255) y los valores de ferritina (-0.403).

Y por último, en cuanto a estudios comparativos, hemos calculado el riesgo relativo de las variables cualitativas respecto a padecer infección por Covid, (**Tabla 3**) obteniendo unos resultados de 1.66 para tabaco y sus respectivos intervalos de confianza al 95% [1.35-2.04], para cirugía el mes previo 1.75 [1.422-2.170], para fibrilación auricular 2.57 [1.91-3.48], para enfermedad renal crónica 1.7 [1.432-2.207], para presentar enfermedad

oncológica 1.903 [1.493-2.426], para la trombofilia 1.7 [1.39-2.07], para la enfermedad trombótica previa 1.8 [1.44-2.24] y por último para la TVP 0.21 [0.06-0.71].

## **DISCUSIÓN:**

### **A. INTERPRETACIÓN DE RESULTADOS**

Se presenta un estudio observacional, transversal, descriptivo y retrospectivo de 69 pacientes ingresados en el Hospital de La Plana de Villareal, Castellón entre el 1 de octubre de 2020 y el 28 de febrero de 2021 y cuyo diagnóstico principal (o su primer diagnóstico secundario) fue de Tromboembolia pulmonar (TEP) o trombosis venosa profunda (TVP).

La edad media fue de 64.9 años (D.E = 16.53), con un ligero predominio masculino (62.3%)<sup>8</sup> como en la mayoría de estudios previos. Un 40.6% fueron pacientes con infección por SARS-CoV-2 y 31.9% desarrollaron neumonía.

En la bibliografía previa está recogido que aquellos pacientes que presentan infección por Covid-19 y enfermedad tromboembólica (ETV) presentaban menor incidencia de hipertensión<sup>26</sup>, y que, como factor de riesgo más prevalente se encuentra la inmovilización<sup>29</sup> (70.7% en estudios previos). En nuestro estudio, aun no demostrando diferencias significativas, los pacientes con Covid positivo han presentado una menor tendencia a padecer hipertensión arterial (39.3% frente 51.2% en C-), así como diabetes Mellitus o dislipemia. Por otro lado, la inmovilización también se presenta un mayor porcentaje (14.6%) en los casos que no padecen la infección.

En cuanto a otras comorbilidades, acerca de la enfermedad oncológica se ha publicado recientemente que un cuarto de los pacientes con ETV y Covid-19<sup>30</sup> la presentan como factor de riesgo, mientras que, en nuestro estudio, presenta un porcentaje mayor en los casos que no sufren la infección (24.4%) frente los pacientes que sí la sufren (ningún paciente de los recogidos), presentando diferencias significativas.

La obesidad, como hemos visto en los resultados (**Tabla 2**) está registrada en un total de datos recogidos de N=37, dato inferior al total de pacientes. Estos datos han sido extraídos o bien de los informes realizados en el Servicio de Urgencias Hospitalarias o bien por los datos obtenidos en el programa Abucasis, programa de seguimiento del paciente principalmente en Atención Primaria. Dado que la prevalencia de obesidad en países como España es tan alta, era caer en un error el suponer que, si no aparecía en el informe

como factor de riesgo o antecedente personal, el paciente no la presentaba, por lo que solo aquellos pacientes confirmados como obesos, o explícitamente calculado el IMC, han sido incluidos. Por este motivo, la muestra no es muy representativa ya que tanto en el grupo C+ como en el C- solo tenemos 8 y 9 casos respectivamente.

El índice de Barthel nos muestra un mayor porcentaje de pacientes independientes para las actividades de la vida diaria en el grupo de Covid positivo, así como un mayor porcentaje de dependencia total en los del grupo de Covid negativo. Esto difiere a los estudios previamente publicados en los que los pacientes con infección presentan peor situación funcional<sup>7,9</sup>.

Todos los datos referidos a la exploración física del paciente, se obtuvieron en el Servicio de Urgencias Hospitalarias, y es que estos los hemos extraído de la toma de constantes a la llegada del paciente y de la analítica de ingreso.

En el caso de la tensión arterial, tanto la sistólica como la diastólica presenta de media un mayor valor en aquellos pacientes que no presentan infección por Covid-19 (132.5/79.4 mmHg), así como los valores de PCR (125.19 mg/dl de media en C-). Sin embargo, tanto en el caso de las plaquetas como la hemoglobina se obtienen valores mayores en pacientes que sí presentan la infección por Sars-Cov-2.

Lo mismo ocurre con el dímero D. Los pacientes del grupo C+ de nuestro estudio presentan cifras mayores que aquellos sin infección. Se ha visto en estudios previos que los pacientes con infección por covid complicado con un TEP, presentan un valor promedio de 12992  $\mu\text{g/mL}$ <sup>31</sup>. Y es que se ha podido observar que aquellos pacientes con Covid-19 sin patología vascular, presentan valores más elevados de Dímero D por el simple hecho de presentar la infección, sin signos de ETV. Esto nos lleva a pensar que existe un mecanismo fisiopatológico de base que hace que aumente este valor.

Por este motivo, dado que en la infección por covid- 19 eleva por si sola los valores de Dímero-D, se ha estudiado la posibilidad de marcar otro valor de corte para poder seguir utilizándolo en estos pacientes. Esto nos puede llevar a pensar que el mecanismo fisiopatológico causante del TEP provenga de un proceso local (designado en otros artículos como “inmuntrombosis”) y por lo que el valor del Dímero-D no tendría correlación clínica<sup>26</sup>.

Respecto al tratamiento crónico, se han recogido datos de la toma de anticoagulantes (siendo la mayoría de los antagonistas de la vitamina K o los anticoagulantes de acción directa), estrógenos, por su acción procoagulante, y estatinas.

En el caso de las estatinas, estas disminuyen la síntesis endógena de colesterol mediante inhibición competitiva de la enzima HMG-CoA reductasa<sup>29</sup>, enzima limitante en la biosíntesis del colesterol. Además, han demostrado reducir el riesgo de desarrollar una trombosis venosa profunda entre un 15% y un 25%<sup>33</sup>, según un estudio publicado en The Lancet y elaborado por investigadores de las universidades inglesas de Bristol y Leicester<sup>15</sup>.

Además, en estudios previos, se ha demostrado que la toma de estatinas conlleva un beneficio en la supervivencia<sup>33</sup>, y en nuestro estudio, aun sin presentar diferencias significativas, aquellos que tomaban estatinas tuvieron una tasa de mortalidad tanto en el ingreso como en el siguiente año, menor.

Respecto a los anticoagulantes, se ha visto un mayor número de pacientes que los tomaban dentro del grupo de pacientes con infección por covid, presentando un 14.3% respecto un 12.2% en los que no presentan covid. Aun sin poder sacar conclusiones estadísticamente significativas, esto nos hace cuestionarnos si realmente la profilaxis con anticoagulación es efectiva. En cuanto a este tema, hemos observado discrepancia entre diferentes estudios previos<sup>30</sup>, y es que, mientras que en algunos se recomienda iniciar profilaxis con dosis más agresivas en aquellos pacientes que presenten factores de riesgo<sup>18</sup>, en otros se ha confirmado que el aumento de dosis no solo no es eficaz<sup>35</sup>, sino que añade un componente hemorrágico (descrito en varios casos dados en Italia)<sup>36</sup>, con lo que no estaría indicada la profilaxis.

Si nos centramos en la repercusión de la enfermedad como tal, vamos a analizar los valores de los días de hospitalización, la mortalidad en ingreso, la estancia en la Unidad de Cuidados intensivos y la necesidad de ventilación mecánica. En estas tres últimas nombradas, los valores recogidos han sido mayores para los casos de covid positivo. Además, en el caso del número de días de hospitalización, las diferencias han sido significativas, siendo una media de 8.34 días para los que no sufren infección por covid, y 13.1 días para los que sí. Es evidente pensar, como nos muestra la bibliografía previa, que al tratarse de una enfermedad agregada al proceso trombótico, la gravedad aumentará y con ella los días de hospitalización<sup>26</sup>.

Con todo esto podemos llegar a la conclusión de que aquellos que padecían ambas patologías (covid y ETV) de forma concomitante, padecían una forma más grave de la enfermedad, teniendo mayor repercusión en su estado de salud y necesitando más días de ingreso, así como más ingresos en UCI.

Por otro lado, si nos fijamos en la mortalidad al año, aun sin tener diferencias significativas, se observa un mayor número de muertes en el grupo que no presenta covid (19.5%). Esto puede parecer contradictorio si pensamos en la gravedad de la patología aguda, pero es que, si nos fijamos en los antecedentes de los pacientes, en el caso de los que no tienen covid, presentan una peor situación basal<sup>9</sup>, con lo que podemos relacionar las muertes al año con estas patologías de base y no con el evento agudo de ETV, hipótesis que sí confirmaría el hecho de presentar un 19.5% de muertes al año en pacientes sin covid, frente al 10.7% de los que sí que tienen la infección<sup>26</sup>.

Y como indicador de gravedad del covid-19<sup>37</sup>, hemos valorado la presencia de desarrollar o no una neumonía por Sars-Cov-2. Dentro de los pacientes que sí tienen Covid-19 se han estudiado las variables que indican repercusión en el estado de salud, es decir, el ingreso en UCI, la necesidad de ventilación mecánica, y los días de ingreso<sup>23</sup> (**Tabla 5**).

		NEUMONÍA			
		SI		NO	
		F.Abs	%	F.Abs	%
Estancia en UCI	SI	3	14,3%	0	0,0%
	NO	18	85,7%	6	100,0%
Mortalidad ingreso	SI	1	4,5%	1	16,7%
	NO	21	95,5%	5	83,3%
Mortalidad año	SI	2	9,1%	1	16,7%
	NO	20	90,9%	5	83,3%
VentilacionMechanica	SI	4	19,0%	0	0,0%
	NO	17	81,0%	6	100,0%
		Media	D.E	Media	D.E
Días de hospitalización		14,36	12,66	8,5	3,78

Tabla 5: Variables de gravedad en los pacientes con neumonía.

En los casos que sí han desarrollado la neumonía, la estancia en UCI ha sido de un 14.3% de los pacientes, mientras que ninguno de los que no tuvo neumonía estuvo ingresado en cuidados intensivos. Además, los días de hospitalización prácticamente se duplicaron (14.36 de media frente 8.5 en los pacientes sin neumonía). Estos datos de nuevo nos ayudan a pensar que no solo el sufrir infección por covid-19 empeora el pronóstico, sino que a más gravedad de la infección peor será este como nos indican estudios previos.

En las correlaciones según el test de Spearman, las tres variables que se han obtenido han concluido con una correlación negativa. En el caso de la enfermedad oncológica, existe una correlación moderada negativa, es decir, que presenta una tendencia de forma que a medida que aumenta la presencia de COVID, la incidencia de enfermedad oncológica tiende a disminuir. En el caso de la ferritina, como los valores son semejantes (-0.340 para patología oncológica y -0.403 en ferritina) igualmente se trata de una correlación moderada que interpretaremos del mismo modo. Y en el caso de la ETV previa (-0.255) la correlación es débil.

Y por último respecto al riesgo relativo, como hemos visto en los resultados, tanto el tabaco, como la cirugía en el mes previo, como la fibrilación auricular, la enfermedad renal crónica, la patología oncológica, la trombofilia y la ETV previa presentan un riesgo relativo mayor de 1, por lo que presentan un mayor riesgo de presentar Covid-19 en caso de tener estas variables estudiadas. Por ejemplo, en el caso del tabaquismo, los fumadores tienen un riesgo relativo 1.667 veces mayor de contraer Covid en comparación con los no fumadores. Es decir, los fumadores tienen aproximadamente un 67% más riesgo de adquirir Covid en comparación con aquellos que no fuman.

Por el contrario, la TVP presenta un riesgo relativo de 0.21, lo que indica que los individuos con Covid tienen un riesgo relativo 0.213 veces menor de desarrollar TVP en comparación con aquellos que no tienen COVID en nuestro estudio.

En conclusión, se ha ido viendo que los casos de TEP en pacientes con Covid-19 presentan un aumento respecto a aquellos casos en los que no padecen infección, además de su relación con la TVP. En un estudio concordante con los casos estudiados por Poissy y Lodigani, se observó que la incidencia de TVP en pacientes con covid era de 13.6%, una incidencia mucho inferior a la del TEP (35-45%), por lo que se desarrolló la teoría de la posible microangiopatía trombótica que se desarrolla localmente en el pulmón, y cuyo causante principal sería la infección<sup>38</sup>.

## **B. CONCLUSIÓN**

La enfermedad tromboembólica es una de las tres primeras causas de muerte cardiovascular y la primera causa evitable en pacientes hospitalizados. Además, conlleva graves complicaciones en el paciente como hipertensión pulmonar en el caso del TEP y síndrome postflebitico en TVP.

Es por esto que es muy importante conocer los factores de riesgo que aumentan la probabilidad de padecer estos eventos para así poder evitarlos o al menos conocerlos para prevenir los eventos.

La incidencia de TEP en nuestro medio en pacientes con Covid-19 ha sido del 96.4%, y la de TVP de 14.3%. además, la mortalidad durante el ingreso en estos casos ha sido del 7.1%, al igual que un 11% de paciente que necesitaron ventilación mecánica<sup>39</sup>.

Aun no siendo significativas las diferencias entre algunas variables, se observó como algunas características de gravedad sí difieren en función de los pacientes que tienen Covid o no lo tienen. Lo que sí tuvo significancia y nos puede hablar de la gravedad del caso fueron los días de hospitalización con una media de 13.1 días en los pacientes que tuvieron ambas patologías concomitantemente.

Estos datos nos ayudan a ver la relación entre padecer la infección por Covid-19 y tener un evento de TEP, así como la magnitud de la clínica, por lo que se debe aumentar la búsqueda activa de estas patologías en estadios tempranos para evitar signos de gravedad.

## **C. LIMITACIONES**

Este estudio presenta diferentes limitaciones. En primer lugar, el tratarse de un estudio retrospectivo, lo que no nos permite calcular prevalencias, incidencias ni pronósticos. Esto ha hecho tener que extraer los datos de las historias electrónicas, de forma que en los casos que faltaban datos no se podían pedir puesto que no se habían recogido en el momento, llevándonos esto a poder haber infraestimado los datos obtenidos.

Por otro lado, los casos asintomáticos no se han podido tener en cuenta, puesto que o bien no han acudido al servicio hospitalario o han acudió por otra causa y no se le ha realizado



la prueba complementaria suficientemente específica para dar con el diagnóstico. Como en el caso de TEP sin síntomas de TVP en los que no se les ha realizado Eco-Doppler.

Así como las causas de muerte al año, en caso de haberlas conocido, podríamos haber visto si realmente se trataba de la patología crónica o de un nuevo evento agudo.

Respecto a la N total, tras cribar los pacientes que no cumplen criterios de inclusión se nos ha quedado un número reducido de casos, 69 pacientes. Por lo que en caso de haber podido coger un número mayor de pacientes, posiblemente habríamos aumentado la validez externa, de forma que habría sido más fácil llegar a la significatividad estadística en caso de existir.

Y, por último, hemos trabajado con datos de un solo hospital, en caso de haber utilizado datos de diferentes hospitales y de diferentes niveles asistenciales, habríamos aumentado la heterogeneidad de la muestra, pudiendo así realzar una inferencia más fiable de cara a sacar conclusiones estadísticas.

## **LÍNEAS DE INVESTIGACIÓN**

A pesar de las limitaciones que hemos encontrado en este estudio, podría ser la base para el inicio de nuevas líneas de investigación.

El mayor objetivo sería encontrar un protocolo de manejo mediante el que se pudiese detectar los factores de riesgo específicos para Covid-19 y TEP y así tener herramientas para realizar diagnósticos precoces sin realizar pruebas innecesarias que, en ocasiones, pueden tener efectos secundarios nocivos para el paciente y para mejorar la profilaxis y el tratamiento.

También, como es un tema que hemos visto que presenta discordancia se podría iniciar una línea de estudio en la búsqueda de algún tratamiento anticoagulante preventivo, que beneficiase a aquellos con alto riesgo de ETV.

Dado que nuestro proyecto es de pequeña envergadura, se podría realizar un estudio prospectivo en el que se obtuviesen todos los datos de las variables a estudio, con un mayor número de pacientes incluidos y de diferentes centros hospitalarios. En caso de que ese fuese realizado, se podría hacer un estudio coste-beneficio para ver si es rentable aplicar estas medidas de prevención y en qué población diana, viendo cómo afecta en la calidad de vida de los pacientes.



## **AGRADECIMIENTOS**

En primer lugar, me gustaría agradecer a la UJI estos seis años donde me he formado y he crecido no solo como profesional de la salud sino como persona. Gracias a todos los profesores que se han implicado en las prácticas y en nuestras clases, pero especialmente a mi tutora Amparo Blasco por toda la dedicación en este trabajo que ha hecho que sea mucho más llevadero. Gracias por la cercanía con la que me has ayudado a realizar la investigación y por todos los consejos que han hecho de este un trabajo fructífero.

Gracias a todos los profesionales que han hecho posible que yo haya podido recoger y analizar los datos de todos los pacientes, y especialmente a la residente Paloma Monllor, del Servicio de Medicina interna del Hospital La Plana, por dedicar su tiempo y conocimientos a la mejora de mis competencias estadísticas.

Y gracias a todas las personas que me han ayudado y animado para llegar hasta aquí, especialmente a mi familia, por confiar en todo momento y apoyarme, porque sin vosotros no estaría donde estoy.

## **ABREVIATURAS**

**C+:** Covid positivo

**C-:** Covid negativo

**ETV:** Enfermedad Tromboembólica Venosa

**TVP:** Trombosis Venosa Profunda

**TEP:** Tromboembolismo Pulmonar

**HTA:** Hipertensión Arterial

**DM:** Diabetes Mellitus

**FA:** Fibrilación Auricular

**ERC:** Enfermedad Renal Crónica

**EII:** Enfermedad Intestinal Inflamatoria

**ACO:** Anticoagulantes

**FC:** Frecuencia Cardíaca

**SatO2:** Saturación de Oxígeno

**TAS:** Tensión Arterial Sistólica

**TAD:** Tensión Arterial Diastólica

**HB:** Hemoglobina

**DD:** Dímero-D

**PCR:** Proteína C Reactiva

## BIBLIOGRAFIA

1. Coronavirus disease (COVID-19) [Internet]. Who.int. Disponible en: <https://www.who.int/health-topics/coronavirus>
2. Ribes A, Vardon-Boune F, Mémier V, Poette M, Au-Duong J, Garcia C, Minville V, Sié P, Bura-Rivière A, Voisin S, Payrastre B. Thromboembolic events and Covid-19. *Adv Biol Regul.*2020 Aug;77:100735. doi: 10.1016/j.jbior.2020.100735. Epub 2020 Jun 17. PMID: 32773098; PMCID: PMC7833411.
3. Ortega-Paz L, Capodanno D, Montalescot G, Angiolillo DJ. Coronavirus Disease 2019-Associated Thrombosis and Coagulopathy: Review of the Pathophysiological Characteristics and Implications for Antithrombotic Management. *J Am Heart Assoc.* 2021 Feb 2;10(3): e019650. doi: 10.1161/JAHA.120.019650. Epub 2020 Nov 24. PMID: 33228447; PMCID: PMC7955431.
4. Velasco-Vázquez A, Bizueto-Rosas H, Morales-Montoya BK, Castro-Luna BD, Boada-Sandoval PM, Camarillo-Nava VM. Frecuencia de trombosis arteriales y venosas de las extremidades en pacientes con COVID-19. *Revista Mexicana de Angiología* [Internet]. 2022;50(2). Available from: <http://dx.doi.org/10.24875/rma.21000045>
5. Porres-Aguilar M, Guerrero-de León MC, Grimaldo-Gómez FA, Izaguirre-Ávila R, Cabrera-Rayó A, Santos-Martínez LE, et al. Complicaciones trombóticas en COVID-19 grave: enfoque en tromboembolia venosa, tromboprofilaxis y anticoagulación. *Cir* [Internet]. 2020;89(1). Available from: <http://dx.doi.org/10.24875/CIRU.20000879>
6. Sanz JM, Gómez Lahoz AM, Martín RO. Papel del sistema inmune en la infección por el SARS-CoV-2: inmunopatología de la COVID-19. *Medicine* [Internet]. 2021;13(33):1917–31. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.med.2021.05.005>
7. Razi M, Gu J, He X, Kong J, Ahmed MJ. Venous thromboembolism in patients with COVID-19. A prevalent and a preventable complication of the pandemic. *J Interv Med.* 2021 May;4(2):62-65. doi: 10.1016/j.jimed.2021.02.006. Epub 2021 Feb26. PMID: 34557323; PMCID: PMC7908849.
8. Jiménez Hernández S, Lozano Polo L, Suñen Cuquerella G, Peña Pardo B, et al. Características clínicas, factores de riesgo y resultados finales de pacientes con COVID-19 diagnosticados de tromboembolia de pulmón en urgencias. *Emergencias* 2020; 32:253-257

9. Tal S, Spectre G, Kornowski R, Perl L. Venous Thromboembolism Complicated with COVID-19: What Do We Know So Far? *Acta Haematol.* 2020;143(5):417-424. doi:10.1159/000508233. Epub 2020 May 12. PMID: 32396903; PMCID: PMC7270063.
10. Al-Ani F, Chehade S, Lazo-Langner A. Thrombosis risk associated with COVID-19 infection. A scoping review. *Thromb Res.* 2020 Aug; 192:152-160. doi: 10.1016/j.thromres.2020.05.039. Epub 2020 May 27. PMID: 32485418; PMCID: PMC7255332.
11. Sastry S, Cuomo F, Muthusamy J. COVID-19 and thrombosis: The role of hemodynamics. *Thromb Res* [Internet]. 2022;212:51–7. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.thromres.2022.02.016>
12. Prueba del dímero D [Internet]. Medlineplus.gov. Disponible en: <https://medlineplus.gov/spanish/pruebas-de-laboratorio/prueba-del-dimero-d/>
13. Borstnar CR, Cardellach F, editores. Farreras Rozman. *Medicina Interna*. 19a ed. Elsevier; 2020.
14. Zhou X, Cheng Z, Hu Y. COVID-19 and Venous Thromboembolism: From Pathological Mechanisms to Clinical Management. *J Pers Med.* 2021 Dec 8;11(12):1328. doi: 10.3390/jpm11121328. PMID: 34945800; PMCID: PMC8706381.
15. Parada-Guzmán M, Sierra-Juárez MÁ, Olivares-Cruz S, Balderrama CA. Frecuencia y factores de riesgo de trombosis venosa profunda asociada a pacientes con COVID-19. *Revista Mexicana de Angiología* [Internet]. 2022;50(1). Available from: <http://dx.doi.org/10.24875/rma.21000035>.
16. Harrison TR. *Principios de medicina interna*. McGraw-Hill Companies; 2004.
17. Avila J, Long B, Holladay D, Gottlieb M. Thrombotic complications of COVID-19. *Am J Emerg Med.* 2021 Jan; 39: 213-218. doi: 10.1016/j.ajem.2020.09.065. Epub 2020 Oct 1. PMID: 33036855; PMCID: PMC7528743.
18. Schulman S, Hu Y, Konstantinides S. Venous Thromboembolism in COVID-19. *Thromb Haemost.* 2020 Dec;120(12):1642-1653. doi: 10.1055/s-0040-1718532. Epub 2020 Oct 24. PMID: 33099284; PMCID: PMC7869046.
19. Del Olmo A, Belmonte Domingo S, Vela Bernal C, Bea Serrano J, Redón Mas y A, Ruiz Hernández A de GLEF, editor. *Incidencia de ETEV y epidemiología de factores de riesgo relacionados en un hospital de la Comunidad Valenciana*. Elsevier; 2020.

20. De la Fuente I, Rodríguez Pintó A, de la Sierra y P, Almagro LSPJSSOLMPML. Incidencia de trombosis venosa profunda en pacientes hospitalizados por neumonía por Covid-19 en salas de hospitalización. revista clini. 2021
21. Velasco-Vázquez A, Bizueto-Rosas H, Morales-Montoya BK, Castro-Luna BD, Boada-Sandoval PM, Camarillo-Nava VM. Frecuencia de trombosis arteriales y venosas de las extremidades en pacientes con COVID-19. Revista Mexicana de Angiología [Internet]. 2022;50(2). Available from: <http://dx.doi.org/10.24875/rma.21000045>
22. Anés y J, Torres Macho AFMMHMBMGNMRMDFBEFMU. Incidencia de trombosis venosa profunda en pacientes con Covid-19 y embolia de pulmón. Revista clínica española. 2021.
23. Poor HD. Pulmonary Thrombosis and Thromboembolism in COVID-19. Chest. 2021. Oct;160(4):1471-1480. doi: 10.1016/j.chest.2021.06.016. Epub 2021 Jun 19. PMID:34153340; PMCID: PMC8213519.
24. Hunter M, Lurbet MF, Parodi J, Mandó F, Bonelli I, Rodríguez PO, et al. Deep venous thrombosis incidence in patients with COVID-19 acute respiratory distress syndrome, under intermediate dose of chemical thromboprophylaxis. Medicina (B Aires). 2022;82(2):181–4
25. Suh YJ, Hong H, Ohana M, Bompard F, Revel M-P, Valle C, et al. Pulmonary embolism and deep vein thrombosis in COVID-19: A systematic review and meta-analysis. Radiology [Internet]. 2021;298(2):E70–80. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1148/radiol.2020203557>
26. Jiménez Hernández S, Lozano Polo L, Suñen Cuquerella G, Peña Pardo B, Espinosa B, Cardozo C, et al. Clinical findings, risk factors, and final outcome in patients diagnosed with pulmonary thromboembolism and COVID-19 in hospital emergency departments. Emergencias. 2020;32(4):253–7.
27. Tufano A, Rendina D, Abate V, Casoria A, Marra A, Buonanno P, Galletti F, Di Minno G, Servillo G, Vargas M. Venous Thromboembolism in COVID-19 Compared to Non-COVID-19 Cohorts: A Systematic Review with Meta-Analysis. J Clin Med. 2021 Oct 25;10(21):4925. doi: 10.3390/jcm10214925. PMID: 34768445; PMCID: PMC8584903
28. Gąsecka A, Borovac JA, Guerreiro RA, Giustozzi M, Parker W, Caldeira D, Chiva-Blanch G. Thrombotic Complications in Patients with COVID-19:

- Pathophysiological Mechanisms, Diagnosis, and Treatment. *Cardiovasc Drugs Ther.* 2021 Apr;35(2):215-229. doi: 10.1007/s10557-020-07084-9. Epub 2020 Oct 19. PMID:33074525; PMCID: PMC7569200.
29. González Jiménez E, Álvarez Ferre J. Estatinas: Características y Efectos sobre el Control Lipídico en el Niño y Adolescente Obeso. *Rev clín med fam [Internet]*. 2011;4(1). Available from: <http://dx.doi.org/10.4321/s1699-695x2011000100010>
  30. Kollias A, Kyriakoulis KG, Lagou S, Kontopantelis E, Stergiou GS, Syrigos K. Venous thromboembolism in COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *Vasc Med.* 2021 Aug;26(4):415-425. doi: 10.1177/1358863X21995566. Epub 2021 Apr 4. PMID: 33818197; PMCID: PMC8024143.
  31. Grafital. Coagulación, Dímero D y COVID-19 [Internet]. Sociedad Española de Trombosis y Hemostasia. Sociedad Española de Trombosis y Hemostasia (SETH); 2020. Available from: <https://www.covid-19.seth.es/coagulacion-dimero-d-y-covid-19/>
  32. Fernández Solá A, Vidal Pla R. Utilidad del dímero-D en el diagnóstico del tromboembolismo pulmonar en urgencias. *An Med Interna [Internet]*. 2002;19(12). Available from: <http://dx.doi.org/10.4321/s0212-71992002001200015>
  33. Monreal A. Las estatinas reducen hasta en un 25% el riesgo de trombosis - TROMBO.info [Internet]. *Trombo.* 2017 [cited 2023 Jun 2]. Available from: <https://trombo.info/las-estatinas-reducen-25-riesgo-trombosis/>
  34. González Jiménez E, Álvarez Ferre J. Estatinas: Características y Efectos sobre el Control Lipídico en el Niño y Adolescente Obeso. *Rev clín med fam [Internet]*. 2011;4(1). Available from: <http://dx.doi.org/10.4321/s1699-695x2011000100010>
  35. Rossi FH. Venous thromboembolism in COVID-19 patients. *J Vasc Bras.* 2020 oct 16;19:e20200107. doi: 10.1590/1677-5449.200107. PMID: 34211527; PMCID: PMC8217998.
  36. Kaptein FHJ, Stals MAM, Huisman MV, Klok FA. Prophylaxis and treatment of COVID-19 related venous thromboembolism. *Postgrad Med.* 2021 Aug;133(sup1): 27-35.doi: 10.1080/00325481.2021.1891788. Epub 2021 Mar 4. PMID: 33657964; PMCID: PMC7938649.
  37. Ortega-Paz L, Capodanno D, Montalescot G, Angiolillo DJ. Coronavirus Disease 2019-Associated Thrombosis and Coagulopathy: Review of the Pathophysiological Characteristics and Implications for Antithrombotic Management. *J Am Heart Assoc.*



2021 Feb 2;10(3): e019650. doi: 10.1161/JAHA.120.019650. Epub 2020 Nov 24. PMID: 33228447; PMCID: PMC7955431

38. Sakr Y, Giovini M, Leone M, Pizzilli G, Kortgen A, Bauer M, Tonetti T, Duclos G, Zieleskiewicz L, Buschbeck S, Ranieri VM, Antonucci E. Pulmonary embolism in patients with coronavirus disease-2019 (COVID-19) pneumonia: a narrative review. *Ann Intensive Care*. 2020 Sep 16; 10:124. doi: 10.1186/s13613-020-00741-0. PMID: 32953201; PMCID: PMC749278
39. A. Franco-Moreno, N. Muñoz-Rivas, B. Mestre-Gómez, J. Torres-Macho. Tromboembolismopulmonar y COVID-19: un cambio de paradigma. *Revista clínica española*. 2020;

## INFORME DE EVALUACIÓN DEL ESTUDIO

**"ENFERMEDAD TROMBOEMBOLICA VENOSA EN LA ERA COVID"**

VERSIÓN: Versión 2.0

FECHA DEL PROTOCOLO: 07/05/2023

INVESTIGADOR PRINCIPAL: Dras. Ana Recio Gimeno y Amparo Blasco Claramunt

EL COMITÉ DE ETICA E INVESTIGACIÓN del HOSPITAL UNIVERSITARIO DE LA PLANA, ha analizado los aspectos éticos y científicos relacionados con el estudio y emite el siguiente dictamen:

**DICTAMEN FAVORABLE**

En Vila-real, a 01 de junio de 2023

La Presidenta del CEI

  
Fdo: Roberto Izquierdo María

