

TRABAJO FIN DE MASTER

MASTER DE INTRODUCCIÓN A LA INVESTIGACIÓN EN MEDICINA

UNIZAR

TITULO

**Incidencia e impacto de coagulopatía intravascular diseminada en
pacientes críticos con COVID-19**

**Alumno: Carlos Francisco Hernández Mata
Tutor TFM: José Manuel Calvo Villas**

INDICE

Sección	Página
➤ Resumen.....	3
➤ Antecedentes.....	4
➤ Objetivos.....	5
➤ Material y Métodos.....	5
➤ Resultados.....	6
➤ Discusión.....	7
➤ Tabla 1.....	10
➤ Tabla 2.....	11
➤ Tabla 3.....	13
➤ Tabla 4.....	16
➤ Figura 1.....	17
➤ Bibliografía.....	18

RESUMEN

Introducción: Una primera publicación por Tang et en marzo 2020 reportó una mayor incidencia (71.4%) de Coagulación Intravascular Diseminada (CID) en pacientes fallecidos por infección por SARS-COV-2 (COVID-19). Desde entonces, algunos estudios han puesto en duda esta elevada incidencia de CID en COVID-19.

Metodología: Estudio observacional, descriptivo, transversal y retrospectivo que incluye pacientes mayores de 18 años con infección por aguda grave por COVID-19 ingresados en la UCI del Hospital Universitario “Miguel Servet” entre marzo y diciembre de 2020 para identificar la incidencia de CID en esta población, su curso clínico e impacto en el pronóstico de los pacientes.

Resultados: Se incluyeron 130 pacientes, 9 pacientes desarrollaron CID (6,9%) la mortalidad general fue del 40,8%, 38% en pacientes sin CID y 77,8% en pacientes con CID. La incidencia de CID en fallecidos fue del 13,2%. Los pacientes con CID presentaron mayor frecuencia de eventos trombóticos y hemorrágicos y mayor puntaje en la escala SOFA y menor supervivencia.

Discusión: Si bien la coagulopatía en COVID-19 aparenta ser distinta a la CID clásica, y la alta frecuencia de CID reportada inicialmente por Tang et al no parece repetirse en nuevas series, incluyendo la nuestra; un pequeño porcentaje de pacientes aun cumple criterios diagnósticos y tiene comportamiento clásico de CID. Los pacientes en nuestra serie que cumplen criterios de CID presentaron mayor frecuencia de eventos trombóticos y hemorrágicos, y asocian peor pronóstico que los pacientes que no lo desarrollan.

Incidencia e impacto de coagulopatía intravascular diseminada en pacientes críticos con COVID-19

ANTECEDENTES

Los coronavirus son virus de RNA envueltos, con amplia distribución entre humanos, otros mamíferos y aves, son responsables de patología respiratoria, gastrointestinal y neurológica.¹ Los más comunes en la práctica clínica son el 229E, OC43, NL63 y HKU1, los cuales típicamente causan síntomas similares a catarro en pacientes inmunocompetentes². SARS-CoV-2 es el tercer coronavirus responsable de patología grave en humanos en las últimas 2 décadas, siendo el SARS-CoV en 2002-2003 y MERS-CoV en 2012 los dos previos.³⁻⁵ Es un virus de RNA de cadena sencilla de 60-140nm con espinas características de 9-12nm que dan a los viriones la apariencia de una corona solar;⁵ este virus se ancla a las células de su huésped a través el receptor de la enzima convertidora de angiotensina tipo 2 (ECA2); las características de la patología pulmonar de COVID-19 incluyen la disrupción de la barrera endotelial, disfunción de la transmisión de oxígeno a través de la barrera alveolo-capilar y disminución en la capacidad de difusión del oxígeno.⁶

A la par de las alteraciones respiratorias, las alteraciones en la coagulación son relativamente frecuentes entre los pacientes con COVID-19, especialmente en aquellos con enfermedad grave;⁷ en un estudio retrospectivo durante los 2 primeros meses de la epidemia en china, se encontró elevación de D-dímero en 260 de 560 pacientes (46%)⁸ siendo aún más frecuente entre los casos graves (59,6% VS 43,2% en no graves). En concordancia, otro estudio retrospectivo en China mostró que los valores de D-dímero y el tiempo de protrombina (TP) eran más elevados en pacientes que requirieron soporte en Unidades de Cuidados Intensivos (UCI) (2,4mg/L VS 0,5mg/L y 12,2seg VS 10,7seg)⁹. Dos estudios más apoyan el mal pronóstico asociado las alteraciones en los parámetros de coagulación, el primero encontró coagulopatía (definida como >3seg de alargamiento en TP o >5seg alargamiento en el tiempo de tromboplastina parcial activada (TTP)) en 37 de 191 casos (19%) siendo más frecuente en pacientes fallecidos (50% VS 7% en supervivientes), además se encontró asociación entre valores superiores de D-dímero a 1mg/L (42% de los pacientes) con 20 veces más riesgo de muerte (95% IC 6,52 – 61,56);¹⁰ el segundo encontró una media de TP y D-dímero más alta en pacientes no supervivientes que en supervivientes (2,12mg/L VS 0,61mg/L y 15,5seg VS 13,6seg); este estudio, además informó que el 71% de 183 pacientes que fallecieron por COVID-19 cumplían criterios de coagulación intravascular diseminada (CID).¹¹

La CID se caracteriza por activación excesiva de la coagulación, con generación exagerada de trombina, formación de microtrombos locales y remotos al sitio de la inflamación desencadenante, consumo de los factores de coagulación y plaquetas, desencadenado en isquemia por trombosis y/o sangrado, terminando en fallo orgánico múltiple. Es una condición asociada a estados inflamatorios graves por distintas causas,

siendo la sepsis y el trauma las dos más habituales, la incidencia y mortalidad es muy variada dependiendo la serie, año y el criterio diagnóstico usado^{12,13}. En 2011 se publicaron las directrices para el diagnóstico de CID por la International Society on Thrombosis and Haemostasis (ISTH) mediante una escala con 5 criterios¹³, siendo la más frecuentemente usada en la literatura para el estudio de la CID.

Posterior al reporte en población China de la elevada incidencia de CID en pacientes fallecidos por COVID-19, otra publicación, informó específicamente sobre la incidencia de CID en pacientes con COVID-19, paradójicamente este estudio de 184 pacientes ingresados en UCI por COVID-19 en población holandesa, reportó coagulopatía (>3seg en TP o >5seg en TTP) en 38% de los pacientes y un 31% de eventos tromboticos, a pesar de lo cual, ninguno de sus pacientes, cumplía criterios de CID¹⁴.

Esta llamativa discrepancia en la incidencia de CID entre ambos estudios, más allá de la elevada frecuencia de alteraciones en la hemostasia en pacientes con COVID, hace necesaria la búsqueda de más información y reportes sobre CID en estos pacientes; ya que si bien las alteraciones de la coagulación se reportan con gran frecuencia, solo estas dos publicaciones especifican la incidencia de CID, y como se demuestra en el estudio holandés, las alteraciones en la hemostasia no necesariamente implican alta incidencia de CID.

OBJETIVOS

Objetivos principales:

- Investigar la incidencia de CID y su relación con la mortalidad de los pacientes con infección grave por COVID-19, ingresados en la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) del Hospital Universitario Miguel Servet (HUMS) en Zaragoza, España durante el primer año de pandemia.
- Describir las características clínicas, paraclínicas y mortalidad de los pacientes con infección grave por COVID-19, ingresados en UCI del HUMS en Zaragoza, España.

Objetivos secundarios:

- Investigar la relación entre la presencia de CID y la puntuación en escala APACHE-II (Acute Physiology and Chronic Health Evaluation), SOFA (Sequential Organ Failure Assessment) y la mortalidad
- Estudiar posibles factores asociados al desarrollo de CID en nuestra población

MATERIAL Y METODOS

Estudio retrospectivo, transversal, observacional y descriptivo, que incluyó a pacientes críticos con diagnóstico de COVID-19 ingresados en la UCI del HUMS desde marzo 2020 a diciembre 2020.

Se incluyeron todos los pacientes mayores de 18 años con infección aguda grave por COVID-19 confirmada, con ingreso a la UCI del HUMS

Se excluyeron pacientes con infección por SARS-CoV2 que hayan ingresado en UCI por motivo distinto a la infección aguda grave por SARS-CoV2; pacientes con ingreso en UCI por otra patología, y que desarrollaran infección aguda por SARS-CoV2 durante su estancia en UCI y pacientes en quienes faltara información importante para su análisis estadístico.

Se definió como caso confirmado de COVID-19, pacientes con clínica e imagen de neumonía compatible y una prueba de PCR positiva para RNA viral del SARS-COV-2. Se definió como caso de CID a los pacientes que alcanzaron una puntuación ≥ 5 en la escala de riesgo de CID de la International Society on Thrombosis and Haemostasis (ISTH).¹³ El cálculo de la escala APACHE-II y SOFA se realizó según las escalas descritas en sus publicaciones originales.^{15,16} La lesión renal aguda (LRA) se clasificó acorde a la escala de RIFLE¹⁷

Todas las variables clínicas y parámetros analíticos se recogieron de forma retrospectiva, siendo transcritos en una base de datos anonimizada. Todas las decisiones clínicas, así como los parámetros clínicos y de laboratorio se solicitaron y se analizaron según la práctica clínica habitual.

El análisis estadístico se realizó con el programa Jamovi versión 1.6 (The jamovi project 2021), la descripción de las variables se realizó mediante las medidas frecuencia, tendencia central y dispersión que se consideraron más relevantes.

El análisis de la relación entre variables cualitativas se realizó mediante la prueba de Chi Cuadrado de continuidad o prueba exacta de Fisher según fuera aplicable; las variables cuantitativas se analizaron mediante U de Mann Whitney tras determinar la distribución no paramétrica de las variables, se realizó regresión logística univariada de aquellas variables que mostraron diferencia significativa entre sus grupos, siempre que el número de eventos permitiera el cálculo de la odds ratio (OR), no mostraran colinealidad con la escala SOFA o ISTH (en el caso de CID) y se consideraran relevantes por los autores. En la prueba de contraste de hipótesis el análisis de la diferencia de supervivencia se realizó mediante la prueba de long-rank. Se consideró como significativo un nivel de α a dos colas menor a 0.05

RESULTADOS

Analizamos 130 pacientes con ingreso en UCI por infección aguda grave por COVID-19 confirmada, durante marzo 2020 a diciembre 2020, el 60% fueron hombres, la mediana de edad fue de 67 años (24-79). En nuestra corte se encontraron 9 pacientes que cumplían criterios para diagnóstico de CID (6,9%), el resto de las variables clínicas se muestran en la Tabla 1.

Se encontraron diferencias en la edad y comorbilidad respiratoria entre los pacientes supervivientes y no supervivientes, no así, entre paciente con y sin CID.

Al momento del ingreso en UCI, el grado de linfopenia fue mayor en los pacientes que desarrollaron CID, mientras que los niveles de troponina I y lactato fueron más altos en

pacientes no supervivientes. Las características clínicas y paraclínicas al ingreso a UCI se resumen en la Tabla 2.

Durante su estancia en UCI, los pacientes no supervivientes y aquellos que desarrollaron CID presentaron mayor linfopenia, valores más elevados de creatinina, procalcitonina, LDH y D-dímero; los niveles de interleucina 6 fueron más altos en pacientes fallecidos. En cuanto a la evolución clínica, los pacientes no supervivientes presentaron mayor daño renal agudo, necesidad de soporte vasopresor, infecciones concomitantes y soporte ventilatorio.

Se documentaron 11 eventos tromboticos (8,5%) y 22 eventos hemorrágicos (16,9%), no hubo diferencia en la frecuencia de estos eventos entre pacientes supervivientes y no supervivientes, sin embargo, la frecuencia de ambos fue mayor en los pacientes que desarrollaron CID. Las características clínicas y paraclínicas durante la estancia en UCI se resumen en la Tabla 3

Los pacientes no supervivientes presentaron valores más altos en la escala APACHE-II, pero sin diferencia en el puntaje en la escala SOFA, de forma inversa, los pacientes que desarrollaron CID presentaron valores más altos en la escala SOFA sin diferencia en la escala APACHE-II. La mortalidad general fue del 40,8%, en los pacientes sin desarrollo de CID fue del 38% (46/121) mientras que en los pacientes con CID fue del 77,8% (7/9), la incidencia de CID en fallecidos fue del 13,2% (7/53). La relación de estas escalas, mortalidad y CID se resumen en la Tabla 4.

Tras realizar el análisis invariado se encontró que niveles mayores a 2mmol/L de lactato al ingreso en UCI, se asoció con un OR de 3,36 (IC 95% 1,5-7,49 / p= 0.003) en el riesgo de muerte. Durante la estancia en UCI, el desarrollo de desarrollo de daño renal agudo (OR 4,26 IC 95% 1,98-9,14 / p 0,001), requerimiento de vasopresores (OR 6,32 IC 95% 2,85-14,01 / p 0,001) y co-infecciones (OR 3,15 IC 95% 1,4-6,8 / p 0,003), se asociaron con mayor riesgo de muerte.

Puntajes altos en la escala APACHE-II y SOFA también representó un mayor riesgo de muerte (OR 1,068 IC 95% 1,01-1,12 /p 0.015 // OR 1,26 IC95% 1,039-1,53 /p 0,019), sin embargo, solo la escala SOFA mostró aumento de riesgo para el desarrollo de CID (OR 1,45 IC 95% 1,14-1,72 /p 0,003). Por otro lado, el desarrollo de CID aumentó 5,7 veces la posibilidad de fallecimiento (IC 95% 1,13-28,6/ p 0.034). El resto de los valores de OR calculados se muestran en las tablas 2,3 y 4 en color rojo.

Al realizar el análisis de supervivencia, se observó una diferencia significativa en las curvas de supervivencia de pacientes con y sin CID con p 0,031. La curva de supervivencia se muestra en la Figura 1.

DISCUSIÓN

Se trata, a nuestro saber, del primer reporte casos de infección aguda grave por COVID-19 ingresados en UCI y su relación con la CID en población española. La mortalidad en nuestra serie es similar al 41,6% reportado al rededor del mundo¹⁸, y otros centros

españoles. pero menor al reporte de una UCI española en Vitoria (52%)¹⁹ al inicio de la pandemia.

En nuestra serie, se repiten factores que previamente se han asociado a mal pronóstico de los pacientes con COVID-19, como la edad, necesidad de VMI, fallo renal agudo, coinfecciones o elevación de troponina; encontrando diferencias estadísticamente significativas en estos parámetros entre supervivientes y no supervivientes, con aumento de riesgo de mortalidad al realizar el análisis univariado. En otros parámetros clásicamente asociados a mal pronóstico como la presencia de linfopenia, no se encontró diferencia significativa entre los grupos, lo que consideramos se debe a que casi la totalidad de la serie ya presentaba linfopenia al momento de su ingreso en UCI, condición que apoya su asociación con la gravedad de la infección.^{8,20,21}

Respecto a las alteraciones en los parámetros de coagulación, el valor de D-dímero fue mayor entre los fallecidos, lo cual va acorde a lo descrito en la literatura,⁷⁻⁹ sin embargo, aunque se encontró diferencia en el TP y TTPa, este aumento en estos tiempos de coagulación no cumple con la definición clásicamente usada de coagulopatía (alargamiento mayor a 3 seg en TP o 5 seg en TTPa) además, nuestros resultados son similares a lo publicado por otros autores como Huang et al (12,2seg VS 10,7seg comparando pacientes dentro y fuera de UCI)⁹, Tang et al (15,5seg VS 13,6seg comparando no supervivientes y supervivientes)¹¹, o al estudio de Martín-Rojas et al (12,7seg VS 14seg comparando supervivientes y no supervivientes) también realizado en población española.²²

Otro aspecto a destacar, es que a pesar de la elevación de D-dímero y el alargamiento en los tiempos de coagulación (TP y TTPa), ningún paciente presentó hipofibrinogenemia, reportamos valores superiores a 2g/L en toda la serie, lo cual concuerda con lo publicado por Martín-Rojas et al,²² este aspecto es llamativo pues la hipofibrinogenemia es una característica relevante en los pacientes con CID, condicionando que ningún paciente en nuestra serie lograra puntuar en este rubro en la escala de CID de la ISTH.

Consideramos que estas alteraciones de la coagulación (fibrinógeno mantenido y alargamiento leve de los tiempos de coagulación), contribuyen a que la tasa de pacientes con criterios de CID en nuestra serie sea menor a lo descrito por Tang et al quien reportó CID en 71% en fallecidos VS el 13% en nuestra serie.¹¹ Esta peculiar alteración en los parámetros de coagulación se repite en la serie de Klok et al quienes no reportaron casos de CID a pesar del alargamiento del TP en 38% de sus pacientes.¹⁴ y ha puesto en duda si la coagulopatía de los pacientes con COVID-19 es realmente CID. A este respecto, el estudio de Martín-Rojas cuantificó los factores de coagulación en 206 muestras de pacientes con COVID-19 demostrando que no existía consumo de los mismos, lo cual apoya la idea de que la coagulopatía asociada a COVID-19 es distinta a la CID clásica.

Si bien la coagulopatía en COVID-19 aparenta ser distinta a la CID clásica, y la alta frecuencia de CID reportada inicialmente por Tang et al no parece repetirse en nuevas series, incluyendo la nuestra; un pequeño porcentaje de pacientes aun cumple criterios diagnósticos y tiene curso clínico clásico de CID. Los pacientes en nuestra serie que

cumplen criterios de CID presentaron mayor frecuencia de eventos trombóticos y hemorrágicos y asocian peor pronóstico que los pacientes que no lo desarrollan.

La incidencia e impacto real de la CID en pacientes con COVID-19 es aún incierta, por lo que estudios como este, que aporten información sobre incidencia y comportamiento clínico ayudarán a ampliar el conocimiento en este tema, por el momento, se debe prestar atención a la coagulopatía de los pacientes con COVID-19, considerando el espectro de la misma, como una coagulopatía elevación de D-dímero y aumento de riesgo trombótico, o considerando también que es posible el desarrollo de CID, sumando complejidad al manejo del paciente y posiblemente empeorando el pronóstico del mismo.

TABLA 1. Características basales de los pacientes hospitalizados en UCI con COVID-19

		N 130 (%)	Supervivientes N 77 (%)	Fallecidos N 53 (%)	Valor p	No CID N 121 (%)	CID ^a N 9 (%)	Valor p
Edad, Mediana (RIC) [Rango] Años		67 (59-72) [24-79]	62 (56-70) [24-78]	70 (66-73) [50-79]	0,001	67 (59-71) [24-79]	65 (56-74) [50-79]	0,7
Sexo	Hombre	78 (60)	44 (57,1)	34 (64,2)	0,43	70 (57,9)	8 (88,9)	0,067
	Mujer	52 (40)	33 (42,9)	19 (35,8)		51 (42,1)	1 (11,1)	
IMC	Normal	23 (19)	16 (20,8)	7 (13,2)	0,26	22 (18,2)	1 (11,1)	0,15
	Sobrepeso	46 (38)	27 (35,1)	19 (35,8)		45 (37,2)	1 (11,1)	
	Obesidad	52 (43)	26 (33,8)	26 (49,1)		46 (38)	6 (66,7)	
Comorbilidad Cardiovascular	Ninguna	51 (39,2)	35 (45,5)	16 (30,2)	0,24	46 (38)	5 (55,6)	0,86
	Hipertensión	63 (48,5)	34 (44,2)	29 (54,7)		60 (49,6)	3 (33,3)	
	Cardiopatía isquémica	14 (10,8)	6 (7,8)	8 (15,1)		13 (10,7)	1 (11,1)	
	Otros	14 (10,8)	7 (9,1)	7 (13,2)		14 (11,6)	0 (0)	
Comorbilidad Respiratoria	Ninguna	99 (76,2)	62 (80,5)	37 (69,8)	0,047	92 (76)	7 (77,8)	0,67
	EPOC	12 (9,2%)	3 (3,9)	9 (17)		12 (9,9)	0 (0)	
	Asma	10 (7,7)	8 (10,4)	2 (3,8)		9 (7,4)	1 (11,1)	
	SAHOS	7 (5,4)	5 (6,5)	2 (3,8)		6 (5)	1 (11,1)	
	Otros	4 (3,1)	1 (1,3)	3 (5,7)		4 (3,3)	0 (0)	
Inmunosupresión	Ninguna	121 (93,1)	71 (59,2)	50 (94,3)	0,59	112 (92,6)	9 (100)	0,69
	Trasplante de órgano sólido	4 (3,1)	2 (2,6)	2 (3,8)		4 (3,3)	0 (0)	
	Inmunosupresión farmacológica	5 (3,8)	4 (5,2)	1 (1,9)		5 (4,1)	0 (0)	
Comorbilidad Renal	Ninguna	125 (96,2)	74 (96,1)	51 (96,2)	0,66	116 (95,9)	9 (100)	0,82
	ERC I-IV	4 (3,1)	2 (2,6)	2 (3,8)		4 (3,3)	0 (0)	
	ERC V	1 (0,8)	1 (1,3)	0 (0)		1 (0,8)	0 (0)	
Comorbilidad Metabólica	No	70 (53,8)	40 (51,9)	30 (56,6)	0,15	65 (53,7)	5 (55,6)	0,92
	Diabetes	40 (30,8)	28 (36,4)	12 (26,6)		37 (30,6)	3 (33,3)	
	Otras	36 (27,7)	21 (27,3)	15 (28,3)		35 (28,9)	1 (11,1)	
Cáncer	Ninguno	127 (97,7)	76 (98,7)	51 (96,2)	0,46	119 (98,3)	8 (88,9)	0,001
	Órgano sólido	2 (1,5)	1 (1,3)	1 (1,9)		2 (1,7)	0 (0)	
	Hematológico	1 (0,8)	0 (0)	1 (1,9)		0 (0)	1 (11,1)	
Comorbilidades	Ninguna	12 (9,2)	9 (11,7)	3 (5,7)	0,308	12 (9,9)	0 (0)	0,49
	Una	29 (22,3)	19 (24,7)	10 (18,9)		26 (21,5)	3 (33,3)	
	Dos o más	89 (68,5)	49 (63,6)	40 (75,5)		83 (68,6)	6 (66,7)	

UCI, unidad de cuidados intensivos; COVID-19, Coronavirus disease 2019; CID, coagulación intravascular diseminada; RIC, rango intercuartílico; IMC, índice de masa corporal; EPOC, Enfermedad pulmonar obstructive crónica; SAHOS, síndrome de apnea hipopnea del sueño; ERC, Enfermedad renal crónica,

^a Definido con un puntaje en escala ISTH ≥ 5

^b Acorde a la clasificación de la OMS, Sobrepeso = IMC ≥ 25 , Obesidad grado I = IMC 30-34.9, Obesidad grado II = IMC 35-39.9, Obesidad grado III = IMC ≥ 40

TABLA 2. Parámetros al ingreso en UCI

	N 130	Supervivientes N 77	Fallecidos N 53	Valor p OR (IC 95%) p	No CID ^a N 121	CID ^a N 9	Valor p OR (IC 95%) p	
	Mediana, (RIC)	Mediana, (RIC)	Mediana, (IQR)		Mediana, (RIC)	Median, (RIC)		
Inicio de síntomas – Ingreso en hospital, mediana (RIC) [rango] días	6 (4-8) [0-15]	7 (4-8) [0-15]	5 (3-7) [0-10]	0,006	6 (4-8) [0-15]	5 (4-5) [0-7]	0,1	
Ingreso en hospital – Ingreso en UCI, mediana (RIC) [rango], días	2 (1-4) [0-28]	2 (1-4) [0-16]	3 (0-5) [0-28]	0,58	2 (1-4) [0-28]	3 (1-8) [0-8]	0,46	
Frecuencia cardiaca (lpm)	83 (72-95)	83 (71-96)	80 (73- 91)	0,48	83 (73-95)	75 (65-90)	0,42	
Temperatura (grados centígrados)	37,0 (36,4- 37,8)	37,0 (36,4- 37,8)	37,0 (36,4- 37,6)	0,51	37 (36,4- 37,8)	37,2 (36,9- 37,4)	0,72	
Presión arterial media (mm/Hg)	82 (75-90)	82 (74-90)	80 (75- 90)	0,90	82 (75-91)	80 (75-84)	0,33	
Hemoglobina gr/dL	13,4 (12,5- 14,5)	13,4 (12,5- 14,5)	13,1 (12,6- 14,5)	0,71	13,4 (12,5- 14,5)	12,9 (12- 15,3)	0,73	
Hematocrito %	39,5 (36,9-43)	39,8 (36,9-43)	39 (37,4- 42,7)	0,93	39,8 (37- 43)	38,9 (35- 45)	0,84	
Leucocitos celx10 ³ /μL	Leucocitos totales	8,45 (5,7- 12)	8,4 (5,7-10,9)	8,6 (5,8- 12,8)	0,51	8,4 (5,7-12)	10,1 (8- 13,3)	0,47
	Neutrófilos	6,85 (4,3- 11)	7 (4,3-9)	6,5 (4- 11,7)	0,65	6,8 (4,3-11)	9,7 (6,8- 12)	0,36
	Linfocitos	0,7 (0,5- 1,1)	0,8 (0,5-1,2)	0,7 (0,6- 0,9)	0,36	0,8 (0,6- 1,2)	0,5 (0,4- 0,7)	0,006
Plaquetas celx10 ³ /μL	225 (168- 298)	233 (167-302)	222 (169- 297)	0,8	225 (170- 297)	222 (140- 318)	0,58	
Sodio mEq/L	138 (135- 141)	138 (136-140)	137 (135- 141)	0,82	138 (135- 141)	138 (136- 140)	0,64	
Creatinina mg/dL	0,89 (0,65- 1,08)	0,8 (0,61-1,04)	1,0 (0,61- 1,24)	0,007	0,84 (0,64- 1,06)	1,1 (0,98- 1,64)	0,013	
Bilirrubina total mg/dL	0,64 (0,52- 0,85)	0,64 (0,54- 0,82)	0,70 (0,49-0,9)	0,44	0,64 (0,52- 0,85)	0,79 (0,52- 0,9)	0,25	
Aspartato aminotransferasa U/L	48 (32-78)	50 (34-85)	48 (32- 74)	0,77	48 (34-79)	48 (27-69)	0,58	
Alanina aminotransferasa U/L	37 (25-62)	41 (27-61)	36 (22- 63)	0,39	39 (24-65)	35 (31-41)	0,68	
Troponina I [N=89] ng/L	12 (6,6- 25,7)	10 (6-21,9)	15 (9,1- 41,8)	0,02 1,0 (0,99- 1,001) p 0,54	11,9 (6,5- 25,3)	76 (76-76)	0,17	
Procalcitonina [N=129] ng/mL	0,21 (0,12-0,5)	0,21 (0,13- 0,45)	0,20 (0,12-0,5)	0,95	0,21 (0,12- 0,5)	0,2 (0,14- 0,37)	0,78	

Ferritina [N=106] ng/mL	1025 (543-1837)	1074 (571-1850)	993 (500-1575)	0,58	1039 (519-1822)	862 (700-2267)	0,65
IL-6 [N=103] pg/mL	78 (40-152)	79 (40-153)	76 (44-149)	0,96	78 (40,8-149)	166 (43,4-318)	0,62
Proteína C reactiva [N=124] mg/dL	14,5 (8,1-25,7)	14,9 (8,3-27)	12,8 (5,59-20,3)	0,15	14,8 (8,3-25,7)	9,85 (1,93-23,3)	0,31
Lactato deshidrogenasa U/L [N=128]	492 (379-670)	486 (281-655)	522 (374-718)	0,41	487 (379-684)	608 (379-684)	0,40
Presión arterial de oxígeno [N=116] mm/Hg	64 (53-80)	64,5 (51-74)	62 (54-87)	0,70	62 (52-75)	88,5 (75,8-113)	0,013
Tiempo de protrombina seg	13 (12,2-14)	13 (12,3-14)	13,2 (12-14)	0,72	13 (12,2-14)	13,5 (12,2-15,6)	0,37
Tiempo de tromboplastina seg	29 (26,5-32)	29 (26,9-32)	28,4 (26-32)	0,25	29 (26,6-32)	27 (25,1-29)	0,15
Fibrinógeno g/L	7 (6,68-7)	7 (6,73-7)	7 (6,5-7)	0,46	7 (6,7-7)	6,6 (4,2-7)	0,08
D-dímero µg/L	996 (550-2067)	959 (523-2038)	1031 (653-2050)	0,59	969 (535-1842)	1918 (118-7843)	0,089
Lactato > ULN >16 mg/dL o > 2 mmol/L	36	12	22	0,002 3,36 (1,50-7,49) p 0,003	31	5	0,06

UCI, unidad de cuidados intensivos; COVID-19, Coronavirus disease 2019; CID, coagulación intravascular diseminada; RIC, rango intercuartílico; FC, frecuencia cardiaca; lpm, latidos por minuto; mm/Hg, milímetros de mercurio; IL-6, Interleucina 6; seg, segundos; PCR, proteína C reactiva; LDH, Lactato deshidrogenasa; TP, tiempo de trombina; TTP, Tiempo de tromboplastina

^a Defined as an ISTH score ≥ 5

TABLA 3. Parámetros durante la estancia en UCI.

	Supervivientes N 77 Mediana, (RIC)	Fallecidos N 53 Mediana, (IQR)	Valor p OR (IC 95%) p	No CID ^a N 121 Mediana, (RIC)	CID ^a N 9 Median, (RIC)	Valor p OR (IC 95%) p
Linfocitos, mediana (RIC) [N=130] celx10 ³ /μL	0,7 (0,5-1,0)	0,5 (0,3-0,9)	0,06	0,7 (0,4-1)	0,3 (0,3-0,5)	0,046
Plaquetas, mediana (RIC) [N=130] celx10 ³ /μL	276 (195-386)	204 (125-355)	0,019	266 (181-376)	79 (60-92)	0,001
Creatinina, mediana (RIC) [N=130] mg/dL	0,7 (0,56-1,0)	1,0 (0,68-1,5)	0,006 1,26 (0,95-1,7) p 0,09	0,7 (0,58-1,1)	2,24 (1,08-3,67)	0,012 1,51 (1,08-2,14) p 0,016
Procalcitonina, mediana (RIC) [N=130] ng/mL	0,3 (0,1-0,76)	1,22 (0,35-6,1)	0,001 1,03 (0,9-1,07) p 0,06	0,44 (0,14-1,5)	2,89 (0,66-10,6)	0,026 1,03 (0,99-1,07) p 0,11
Ferritina, mediana (RIC) [N=116] ng/mL	1196 (662-1847)	1223 (724-2139)	0,39	1210 (665-1972)	730 (694-2498)	0,96
IL-6, mediana (RIC) [N=108] pg/mL	88,8 (30,5-177)	198 (73,4-598)	0,002 1,001 (1,0-1,002) p 0,02	103 (42-293)	347 (39-2484)	0,4
PCR, mediana (RIC) [N=116] mg/dL	12,7 (6,9-26,9)	23,5 (11,2-35)	0,012 1,03 (1,006-1,06) p 0,018	15,6 (7,54-32)	27,3 (12,9-34,6)	0,46
Troponina I, mediana (RIC) [N=11] ng/L	8,3 (7,6-9,6)	31,1 (8,4-78,8)	0,27	9,75 (7,9-65,5)	25,2 (25,2-25,2)	0,9
LDH, mediana (RIC) [N=129] U/L	420 (352-543)	545 (415-714)	0,001 1,003 (1,0008- 1,005) p 0,005	464 (380-582)	624 (514-785)	0,018 1,003 (1,0007- 1,005) p 0,01
TP, mediana (RIC) [N=130] Seg	13 (12,1-15)	15 (13,6-16,6)	0,001 1,24 (1,06-1,45) p 0,005	13,9 (12,7-15,8)	17,9 (17,5-18,4)	0,001
TTPa, mediana (RIC) [N=69] Seg	29,4 (27-33,4)	32 (27-37,2)	0,002 1,06 (1,01-1,12) p 0,015	30,5 (27,3-35,3)	35,4 (34,9-40,8)	0,014

Fibrinógeno, mediana (RIC) [N=69] g/L		7 (5,7-7)	7 (6,4-7)	0,13	7 (6,1-7)	5,7 (2,37-7)	0,07	
D-dímero, median (RIC) [N=130] µg/L		1960 (957-5215)	5447 (1736-8330)	0,004 1,0 (1,0-1,0) p 0,052	2356 (995-6238)	7933 (5941- 25175)	0,007	
Lactato > ULN [N= 61]	> 2 mmol/L	17	14	0,058	30	1	0,4	
	> 4 mmol/L	4	7		10	1		
Ingreso a UCI – Fallecimiento o alta, mediana (RIC) [N=130] días		42 (22-59)	28 (22-42)	0,22	34 (21-55)	41 (19-46)	0,45	
Lesión renal aguda N (%)		No	59 (76,6)	23 (43,4)	0,001 4,26 (1,98-9,14) p 0,001	79 (65,3)	3 (33,3)	0,19
		Si	17 (22,1)	30 (56,6)		42 (34,7)	6 (66,7)	
		RIFLE1	7 (9,1)	8 (15,1)	0,001	15 (12,4)	0 (0)	0,001
		RIFLE2	4 (5,2)	6 (11,3)		10 (8,3)	0 (0)	
		RIFLE3	7 (9,1)	16 (30,2)		17 (14)	6 (66,7)	
Sustitución renal N (%)		No	67 (87)	40 (75,5)	0,11	104 (86)	3 (33,3)	0,001
		Si	10 (13)	13 (24,5)		17 (14)	6 (66,7)	
Necesidad de vasopresores N (%)		No	50 (64,9)	12 (22,6)	0,001 6,32 (2,85-14,01) p 0,001	60 (49,6)	2 (22,2)	0,113
		Si	27 (35,1)	41 (77,4)		61 (50,4)	7 (77,8)	
Co-Infección N (%)		No	39 (50,6)	13 (24,5)	0,003 3,15 (1,4-6,8) p 0,003	51 (42,1)	1 (11,1)	0,067
		Si	38 (49,4)	40 (75,5)		70 (57,9)	8 (88,9)	
Oxigenoterapia N (%)		Convencional	2 (2,6)	2 (3,8)	0,001	4 (3,3)	0 (0)	0,316
		CNAF	20 (26)	1 (1,9)		21 (17,4)	0 (0)	
		VMI	55 (71,4)	50 (94,3)		96 (79,3)	9 (100)	

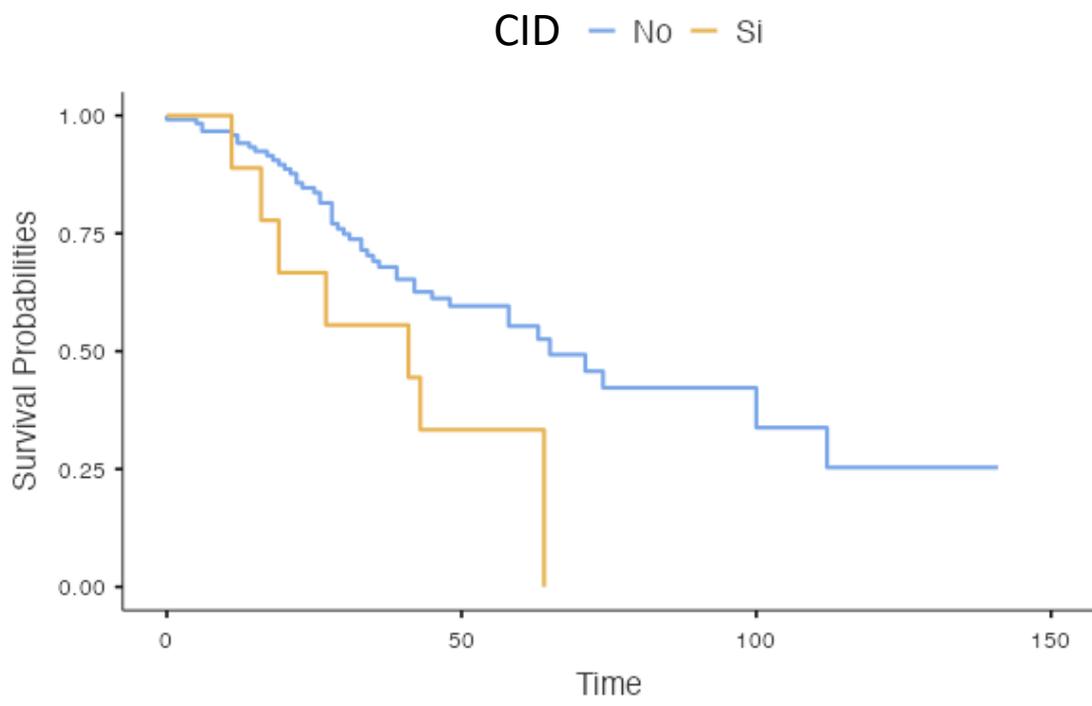
Trombosis	Ninguna	73 (94,8)	46 (86,8)	0,107	113 (93,4)	6 (66,7)	0,005 7,06 (1,48-33,62) p 0,014
	Si	4 (5,2)	7 (13,2)		8 (6,6)	3 (33,3)	
	TVP	3 (3,9)	0 (0)		2 (1,7)	1 (11,1)	
	TEP	0 (0)	1 (1,9)		1 (0,8)	0 (0)	
	Relacionada a catéter	0 (0)	3 (5,7)		1 (0,8)	2 (22,2)	
	Ictus	0 (0)	1 (1,9)		1 (0,8)	0 (0)	
	IAM	1 (1,3)	1 (1,9)		2 (1,7)	0 (0)	
	Otras	0 (0)	1 (1,9)		1 (0,8)	0 (0)	
Sangrado	No	68 (88,3)	40 (75,5)	0,055	103 (85,1)	5 (55,6)	0,022 4,57 (1,12-18,69) p 0,034
Si	9 (11,7)	13 (24,5)	18 (14,9)		4 (44,4)		
Leve	5 (6,5)	7 (13,2)	10 (8,3)		2 (22,2)		
Clínicamente relevante	3 (3,9)	5 (9,4)	6 (5,0)		2 (22,2)		
	Riesgo vital	1 (1,3)	1 (1,9)		2 (1,7)	0 (0)	

UCI, unidad de cuidados intensivos; COVID-19, Coronavirus disease 2019; CID, coagulación intravascular diseminada; RIC, rango intercuartílico; FC, frecuencia cardiaca; lpm, latidos por minuto; mm/Hg, milímetros de mercurio; IL-6, Interleucina 6; seg, segundos; PCR, proteína C reactiva; LDH, Lactato deshidrogenasa; TP, tiempo de trombina; TTP, Tiempo de tromboplastina; CNAF, cánulas nasales de alto flujo; VMI, ventilación mecánica invasiva

TABLA 4. Escalas APACHE-II y SOFA y su relación con CID

		Todos N=130	Supervivientes N=77	Fallecidos N=53	Valor p OR (IC 95%) p	No CID N=121	CID N=9	Valor p OR (IC 95%) p
APACHE, Mediana (RIC) [rango],		13 (9-18) [4-38]	11 (8-15) [4-31]	14 (10-19) [7-38]	0,012 1,068 (1,01-1,12) p 0,015	12 (9-18) [4-34]	16 (10-24) [7-38]	0,12
SOFA, Mediana (RIC) [rango],		3 (2-4) [1-14]	3 (2-4) [1-10]	4 (3-5) [1-14]	0,012 1,26 (1,039-1,53) p 0,019	3 (2-4) [1-14]	5 (4-10) [2-11]	0,001 1,46 (1,14-1,72) p 0,003
Escala ISTH, N (%)	Puntaje ≤ 4	121 (93,1)	75 (97,4)	46 (86,8)				
	Puntaje ≥ 5	9 (6,9)	2 (2,6)	7 (13,2)	5,70 (1,13-28,6) p 0,034			

Figura 1. Curva de supervivencia



BIBLIOGRAFÍA

1. Weiss SR, Leibowitz JL. Coronavirus Pathogenesis. *Adv Virus Res.* 2011;81:85–164.
2. Su S, Wong G, Shi W, Liu J, Lai ACK, Zhou J, et al. Epidemiology, Genetic Recombination, and Pathogenesis of Coronaviruses. *Trends Microbiol.* 2016;24(6):490–502.
3. Zhong NS, Zheng BJ, Li YM, Poon LLM, Xie ZH, Chan KH, et al. Epidemiology and cause of severe acute respiratory syndrome (SARS) in Guangdong, People's Republic of China, in February, 2003. *Lancet.* 2003;362(9393):1353–8.
4. Zaki AM, van Boheemen S, Bestebroer TM, Osterhaus ADME, Fouchier RAM. Isolation of a Novel Coronavirus from a Man with Pneumonia in Saudi Arabia. *N Engl J Med.* 2012;367(19):1814–20.
5. Zhu N, Zhang D, Wang W, Li X, Yang B, Song J, et al. A novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med.* 2020;382(8):727–33.
6. Wiersinga WJ, Rhodes A, Cheng AC, Peacock SJ, Prescott HC. Pathophysiology, Transmission, Diagnosis, and Treatment of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Review. *JAMA.* 2020;324(8):782–93.
7. Terpos E, Ntanasis-Stathopoulos I, Elalamy I, Kastritis E, Sergentanis TN, Politou M, et al. Hematological findings and complications of COVID-19. *Am J Hematol.* 2020;95(7):834–47.
8. Guan W, Ni Z, Hu Y, Liang W-H, Ou C, He J, et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med.* 2020;382(18):1708–20.
9. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet.* 2020;395(10223):497–506.
10. Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet.* 2020;395(10229):1054–62.
11. Tang N, Li D, Wang X, Sun Z. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. *J Thromb Haemost.* 2020;18(4):844–7.
12. Gando S, Levi M, Toh CH. Disseminated intravascular coagulation. *Nat Rev Dis Prim.* 2016;2:1–16.
13. Taylor J, Toh CH, Hoots WK, Wada H, Levi M. Towards definition, clinical and laboratory criteria, and a scoring system for disseminated intravascular coagulation: On behalf of the scientific subcommittee on Disseminated Intravascular Coagulation (DIC) of the International Society on Thrombosis and . *Thromb Haemost.* 2001;86(5):1327–30.
14. Klok FA, Kruip MJHA, van der Meer NJM, Arbous MS, Gommers DAMPJ, Kant KM, et al. Incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19. *Thromb Res.* 2020;191:145–7.
15. Knaus WA, Draper EA, Wagner DP, Zimmerman JE. APACHE II: a severity of disease classification system. *Crit Care Med.* 1985;13(10):818–29.
16. Vincent J-L, de Mendonca A, Cantraine F, Moreno R, Takala J, Suter PM, et al. Use of the SOFA score to assess the incidence of organ dysfunction/failure in intensive care units. *Crit Care Med.* 1998;26(11):1793–800.

17. Bellomo R, Ronco C, Kellum JA, Mehta RL, Palevsky P, Acute Dialysis Quality Initiative workgroup. Acute renal failure - definition, outcome measures, animal models, fluid therapy and information technology needs: the Second International Consensus Conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) Group. *Crit Care*. 2004;8(4):R204-12.
18. Armstrong RA, Kane AD, Cook TM. Outcomes from intensive care in patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Anaesthesia*. 2020;75(10):1340–9.
19. Barrasa H, Rello J, Tejada S, Martín A, Balziskueta G, Vinuesa C, et al. SARS-CoV-2 in Spanish Intensive Care Units: Early experience with 15-day survival in Vitoria. *Anaesth Crit Care Pain Med*. 2020;39(5):553–61.
20. Du R-H, Liang L-R, Yang C-Q, Wang W, Cao T-Z, Li M, et al. Predictors of mortality for patients with COVID-19 pneumonia caused by SARS-CoV-2: a prospective cohort study. *Eur Respir J*. 2020;55(5):2000524.
21. Ruan Q, Yang K, Wang W, Jiang L, Song J. Clinical predictors of mortality due to COVID-19 based on an analysis of data of 150 patients from Wuhan, China. *Intensive Care Med*. 2020;46(5):846–8.
22. Martín-Rojas RM, Pérez-Rus G, Delgado-Pinos VE, Domingo-González A, Regalado-Artamendi I, Alba-Urdiales N, et al. COVID-19 coagulopathy: An in-depth analysis of the coagulation system. *Eur J Haematol*. 2020;105(6):741–50.