

Factores de riesgo de evento tromboembólico en pacientes con infección por COVID-19 que requieren ingreso hospitalario

**Máster Universitario en Enfermedades Infecciosas y
Salud Internacional**

Curso 2022-2023



Autora: Carolina Ding Lin

Tutor. Sergio Padilla Urrea.



RESUMEN

La infección por SARS-CoV-2 se ha asociado a un aumento de riesgo de eventos tromboembólicos (ET) sobre todo en pacientes que presentan enfermedad grave, si bien es cierto, los factores predictores no están bien definidos. Se ha diseñado un estudio observacional de cohortes retrospectivo con pacientes con infección por SARS-CoV-2 que ingresaron en el Hospital General Universitario de Elche desde el inicio de la pandemia hasta el 31 Julio 2022, con el objetivo de analizar factores de riesgo de ET. Se analiza una cohorte de 2524 pacientes, de los cuales, 97 (3.7%) desarrollaron un ET en los 90 días del diagnóstico, 76 (78%) trombosis venosas y 17 (22%) arteriales. La tasa de incidencia de ET durante el ingreso hospitalario fue de 3.25 (IC 95% 2.49 – 4.18) x 1000 pacientes-día. El análisis estadístico por regresión de COX muestra un aumento de riesgo en pacientes con un índice severidad en la escala de la OMS ≥ 5 [HR 3.99 (IC 95% 2.23 – 7.18)], sin objetivar otro factor predisponente; en cuanto a parámetros analíticos el dímero D se ha asociado de forma directamente proporcional a ET de forma que por cada $\mu\text{g/ml}$ aumenta en un 7% el riesgo de desarrollar un ET. Por otra parte, se observa una disminución de la incidencia de ET en pacientes con la variante omicron.

ABSTRACT

SARS-CoV-2 infection has been associated to an increased of thromboembolic events (TE) and more often in those with severe disease, nonetheless predicting factors are still not well defined. It has been designed an observational retrospective cohort study with patients infected by SARS-CoV-2 admitted to General University Hospital in Elche. The primary endpoint of the study is to analyse clinical and analytic factors to assess. We analyse 2524 patients, risk of thromboembolic event. 97 (3.7%) developed TE within 90 days of diagnosis, 76 (78%) venous thrombosis and 17 (22%) arterials. Incidence rate of TE during admission was 3.25 (CI 95% 2.49 – 4.18) x 1000 patients-day. Statistical analysis with COX regression showed a risk increase in patients with severe disease with WHO severity index ≥ 5 [HR 3.99 (IC 95% 2.23 – 7.18)]. Laboratory findings revealed a positive association D dimer values with an increase of thromboembolic risk of 7% per $\mu\text{g/ml}$. We also found lower incidence of TE in omicron variant in comparison to others.

PALABRAS CLAVE: SARS-CoV-2, COVID-19, tromboembolismo pulmonar, enfermedad tromboembolica, variantes SARS-CoV-2, inmunotrombosis.



ÍNDICE DE CONTENIDOS

1. Introducción	5
2. Hipótesis	7
3. Objetivos	7
3.1. Objetivo primario	7
3.2. Objetivos secundarios	7
4. Metodología y análisis estadístico	7
4.1. Estrategia del análisis	8
5. Aspectos éticos	9
6. Resultados	9
6.1. Objetivo primario	11
6.2. Objetivos secundarios	13
7. Discusión	16
8. Conclusiones	19
9. Referencias bibliográficas	20
Anexo	23



1. INTRODUCCIÓN

En diciembre 2019 en Wuhan, China, apareció un virus nuevo de la familia de *Coronaviridae*, conocido como el SARS-CoV-2, presentó una extensión mundial y fue reconocida como una pandemia por la OMS (Organización Mundial de la Salud). Este virus infecta las vías respiratorias inferiores y tiene gran capacidad de diseminación. La presentación clínica es muy variable dando lugar a la enfermedad por COVID-19, pudiendo producir desde una enfermedad leve hasta cuadros de distrés respiratorio agudo muy graves. Se ha descrito hasta un 14% de pacientes afectados con enfermedad grave, y hasta un 5% de pacientes en estado crítico condicionado por insuficiencia respiratoria grave y fallo multiorgánico (1).

El SARS-CoV-2 se une a la enzima convertidora de angiotensina 2 (ECA2) para la infección e invasión del virus en el huésped, ésta es una enzima ampliamente distribuida en el organismo, con importante expresión en el endotelio del parénquima pulmonar. La infección puede dar lugar a una destrucción de las células epiteliales y consecuentemente, producir una activación de la inmunidad innata por activación de los macrófagos y las células dendríticas (2). Estas células tras fagocitar los virus actúan como células presentadoras de antígenos, activan la respuesta adaptativa a través de los linfocitos T favoreciéndose así la liberación de citoquinas proinflamatorias tanto a nivel local como en el resto del organismo. Esta tormenta de citoquinas produce una disfunción endotelial y un daño vascular, que puede dar lugar en pacientes graves a un síndrome de distrés respiratorio y desembocar en un fallo multiorgánico (3).

En pacientes con infección por SARS-CoV-2 se ha detectado un incremento de los eventos tromboembólicos (4), si bien la prevalencia es variable en diferentes series, varía entre el 5 y 30%, correspondiendo los porcentajes menores a pacientes con enfermedad leve-moderada y con una incidencia mayor en pacientes con enfermedad grave ingresados en Unidades de Cuidados Intensivos (UCI) (4–6).

Los eventos que se describen con mayor frecuencia son las trombosis venosas profundas (TVP) seguido de los tromboembolismos pulmonares (TEP). Además, hasta en un 2% de los pacientes también se describen tromboembolismos arteriales (5).

Entre los mecanismos fisiopatológicos implicados está el estado de hiperinflamación asociado a la inflamación que produce un daño micro y macrovascular que a su vez favorece la formación de tromboembolismos, por lo que se ha observado, que en los pacientes con enfermedad más grave, los ET ocurren con mayor frecuencia (6,7).

La cascada de coagulación se activa por diferentes mecanismos. En la infección por SARS-CoV-2 se produce un daño en el endotelio vascular que expone a la circulación el factor tisular y el subendotelio vascular que a su vez, da lugar a la activación de la cascada de hemostasia, resultando en la activación del factor X activado favoreciendo la formación de trombina. Ésta, al unirse al fibrinógeno da lugar a filamentos de fibrina, responsables de la formación de trombos (8).

Por otra parte, en un estado de hiperinflamación, las plaquetas actúan como reactantes de fase aguda. Durante su activación, aumentan la formación de tromboxano A2 y la liberación de gránulos plaquetarios ricos en factores proinflamatorios y procoagulantes, también aumentan la expresión de P-selectina que favorece la adhesión plaquetar y leucocitaria (6).

Durante la COVID-19 se han identificado cambios que implican un estado protrombótico como la disregulación inflamatoria en la que participan el sistema inmunitario con liberación exagerada de citoquinas, aumento en la agregación plaquetar, activación de la vía del complemento y la activación de la cascada de coagulación, todo ello generando un estado proinflamatorio conocido por el término de inmunotrombosis, lo que precipita la formación de microtrombos a nivel de la microcirculación pulmonar (6,10).

Se han estudiado diferentes biomarcadores para predecir el riesgo trombótico de los pacientes como el recuento de plaquetas total, los niveles de dímero D, la proteína C reactiva (PCR) o la interleuquina 6 (IL-6) que son predictores de enfermedad grave en los pacientes, sin embargo, no es así en cuanto a predicción de riesgo tromboembólico (9).

Por lo anteriormente expuesto, la intención de este proyecto es analizar la expresión de diferentes biomarcadores y factores de riesgo que permitan la identificación de un estado de hipercoagulabilidad de forma precoz en pacientes con

riesgo de desarrollar un evento tromboembólico. De esta forma, se podría actuar de forma precoz con tromboprolifaxis, además, por extensión podría extrapolarse a otras infecciones víricas.

2. HIPÓTESIS

Los pacientes que desarrollan una enfermedad grave por COVID-19 presentan un estado de hipercoagulabilidad que condiciona un riesgo aumentado a desarrollar un evento tromboembólico, y existen unos factores de riesgo, identificables, cuyo conocimiento puede ayudar a su prevención.

3. OBJETIVOS

Objetivo principal: Identificación de factores de riesgo clínicos y analíticos implicados en el desarrollo de eventos tromboembólicos en pacientes que precisan ingreso hospitalario debido a infección por SARS-CoV-2.

Los objetivos secundarios que se plantean son los siguientes:

1. Cálculo de la tasa incidencia de los ETE en pacientes que han precisado ingreso hospitalario a 90 días de seguimiento de forma global y estratificada por variante de SARS-CoV-2.
2. Comparar las características de dichos eventos según la variante
3. Describir las características de los eventos tromboembólicos y su localización.

4. METODOLOGÍA Y ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se ha diseñado un estudio observacional, de carácter longitudinal sobre los datos y muestras recogidas de forma prospectiva en la cohorte compuesta por todos los pacientes con diagnóstico por SARS-COV-2 mediante PCR o detección rápida de antígeno (5 días antes o durante el ingreso) que precisaron hospitalización en el Hospital General Universitario de Elche (HGUE) desde el inicio de la pandemia hasta el 31 de julio 2022.

Dicha cohorte asocia una base de datos estandarizada para todos los pacientes con infección por SARS-CoV-2 que requirieron ingreso hospitalario, obtenidos a partir de la historia médica electrónica. Las variables recogidas incluyen datos demográficos (sexo y edad), antecedentes médicos (diabetes mellitus, hipertensión arterial, enfermedad renal crónica, se calculó la escala de comorbilidad de Charlson), la situación clínica en urgencias (saturación, necesidades de O₂ y se clasificó a los pacientes según la escala de gravedad de la OMS (anexo 1)) y resultados analíticos incluyendo la función renal, marcadores de inflamación en suero (proteína C reactiva, el dímero D, IL-6), y leucocitos de forma seriada durante el ingreso hasta el alta hospitalaria, ingreso en UCI y/o la muerte de los pacientes. Además, en los pacientes que presentaron un tromboembolismo pulmonar se calculó el índice de severidad de tromboembolismo pulmonar (PESI, *Pulmonary Embolism Severity Index*) (11).

El manejo clínico de los pacientes ingresados en dicha cohorte se realizó siguiendo un protocolo común de intervención desarrollado por el HGU Elche. Específicamente permitía estandarizar el manejo diagnóstico y terapéutico de la infección por SARS-COV2, promovándose una búsqueda activa de fenómenos tromboembólicos. De tal forma que a los pacientes con empeoramiento clínico y respiratorio o elevación de las cifras de dímero D, eran evaluados con pruebas radiológicas por angioTC o doppler de miembros inferiores según la sospecha clínica para descartar fenómenos tromboembólicos. Se ha realizado un seguimiento ambulatorio sistemático tras el alta hospitalaria hasta 90 días desde el diagnóstico de la COVID-19 (12).

Por otra parte, en nuestro hospital, se han secuenciado gran parte de las muestras obtenidas identificando las diferentes variantes que han afectado a los pacientes a lo largo de toda la pandemia. En aquellos en los que no se dispone de secuenciación la variante se imputa como aquella predominante en el periodo en que se obtuvo la muestra.

4.1. Estrategia de análisis

Para el análisis descriptivo, las variables secundarias cualitativas se estudiarán con el test de *chi-cuadrado* o la prueba de Fisher cuando sea conveniente, y las cuantitativas mediante el test de la *t de Student* o la prueba de *Wilcoxon* según se asuma

la normalidad en la distribución de la variable que se comprobará con el test de *Shapiro-Wilk*.

Para la obtención del objetivo primario y la búsqueda de predictores de ET, se han utilizado modelos de regresión de Cox ajustado por edad, sexo, índice de Charlson, índice de gravedad de enfermedad por COVID-19 según la escala OMS, el valor de dímero D y la variante real; y considerando el día inicial el día de ingreso hospitalario y el final, el evento que sucediera primero de entre las siguientes: la ocurrencia del evento (desarrollo de ET), muerte, pérdida o la censura administrativa que se consideró a los 90 días. Los resultados se proporcionarán con la elaboración de curvas de Kaplan-Meier para su visualización. También se calcularán las tasas de incidencia expresadas en 1000 pacientes-día. El nivel de significación para los diferentes estadísticos empleados, será un valor de “*p*” menor de 0.05.

5. ASPECTOS ÉTICOS

El protocolo fue aprobado por el Comité de Ética del Hospital General Universitario de Elche como parte del Proyecto de Investigación titulado ‘Modelo predictivo para severidad, ingresos en UCI y mortalidad producidas por Covid-19 en pacientes hospitalizados en España’ (código de registro PI46/2020), aprobado el 11 Mayo de 2020.

6. RESULTADOS

Durante el periodo del estudio ingresaron 2524 pacientes con infección por SARS-CoV-2 confirmada mediante PCR, obteniendo la secuenciación de 1036 (41%) muestras permitiendo conocer la variante real.

El total de la cohorte se incluyó en el análisis descriptivo, infiriendo en aquellos pacientes a los que no se secuenció la variante, la predominante durante el periodo del ingreso.

Las características generales de los pacientes se resumen en la tabla 1. Del total de la cohorte se estimó que un 49% presentaron infección por la variante ancestral, un 20% de ellos por la variante alfa, un 7% por delta y un 21% por omicron.

La mediana de edad de los pacientes fue de 67 (Q1-Q3, 54 – 79), 55% de ellos varones. Del total de la cohorte, 93 (3.7%) desarrollaron un evento trombótico en los primeros 90 días del diagnóstico de COVID-19, entre los cuales se describieron 66 (70.1%) trombosis venosas profundas, 59 (53.4%) tromboembolismos pulmonares y 17 (18.3%) eventos arteriales.

Los pacientes que desarrollaron un evento trombótico presentaban una edad más avanzada, con un índice de comorbilidad según la puntuación de Charlson mayor, así como un filtrado glomerular significativamente menor respecto a los que no presentaron ET, no obstante, no se observaron diferencias entre los diferentes factores de riesgo como la enfermedad cardiovascular, HTA o DM de forma individual. En cuanto a parámetros analíticos, los pacientes con ET presentaron cifras de Dímero D, e IL-6 mayores, mientras que no se detectaron diferencias en los niveles de proteína C reactiva.

La estancia hospitalaria fue más prolongada en pacientes con ET, con una mediana de 7 ((Q1-Q3) 3 – 1) vs 5 (3 – 8) con un p-valor = 0.002. También se observa mayor mortalidad, admisión en UCI y ventilación mecánica tanto invasiva (VMI) como no invasiva (VMNI) en los pacientes que desarrollan ET de forma significativa.

Tabla 1. Características generales de los pacientes de forma global y según hayan desarrollado un evento trombótico o no.				
	ET			
	Todos los pacientes	No	Si	p-valor
n	2524	2431	93	
Varones	1396(55)	1340(55)	56(60)	0.56
Edad	67(54-79)	67(54-80)	72(61-79)	0.04
Índice comorbilidad Charlson	3(1-5)	3(1-5)	4(2-5)	0.008
Comorbilidad	1818(73)	1763(72)	80(86)	0.02
- ECV	818(32)	778(32)	40(44)	0.05
- HTA	1137(45)	1091(45)	46(49)	0.59
- DM	600(24)	577(24)	23(25)	0.9
Puntuación severidad WHO COVID-19	4(3-4)	4(3-4)	4(3-4)	0.002
FG(ml/min)	91.8 (65.7-105.3)	92.0 (65.7-105)	87.8 (65.5-99.4)	0.02
NLR	4.5(2.8-7.9)	4.4(2.7-8)	5.6(3.6-10.8)	0.001
PCR mg/dL	43.7(16.6-	43.7(16.6-92.8)	43(15.4-113)	0.81

	93.4)			
IL-6 (pg/mL)	32.5(9.6-118.7)	32.4(9.3-116)	37.2(20-217)	0.02
Dímero D				
Mediana (Q1Q3)	0.71 (0.4-1.4)	0.7 (0.4-1.4)	2(0.82-7.0)	<0.001
mcg/ml				
>1mcg/mL	830(37)	769(32)	61(66)	<0.001
Días de ingreso	5(3-9)	5(3-8)	7(3-15)	0.002
Eventos clínicos a los 90 días				
-Mortalidad	325 (13)	305(13)	20(22)	0.02
-Ingreso UCI	208(8.2)	174(7.2)	34(38)	<0.001
-VMI	34(1.3)	27(1.1)	7(7.8)	0.02
-VMNI/ OAF	169(6.7)	150(6.2)	19(21.1)	<0.001
Variante SARS-CoV-2				0.02
-Ancestral	1227 (49)	1183 (49)	44(49)	
-Alfa	511 (20)	481 (20)	30 (33)	
-Delta	167 (7)	158 (6)	9 (10)	
-Omicron	537 (21)	530 (22.9)	7 (8)	
DM: Diabetes mellitus, CV: Cardiovascular, FG: filtrado glomerular, HTA: hipertensión arterial, IL-6: interleuquina 6, NLR: ratio neutrófilos y linfocitos, OAF oxígeno de alto flujo, PCR: proteína C reactiva, UCI: Unidad Cuidados Intensivos, VMI: ventilación mecánica invasiva, VMNI: ventilación mecánica no invasiva.				

6.1. Objetivo primario

En el análisis multivariante ajustado (tabla 2) los factores de riesgo que se han asociado a desarrollar un evento tromboembólico son la enfermedad grave por COVID – 19 y las cifras elevadas de dímero D. La forma de presentación de COVID-19 con una puntuación mayor o igual a 5 en la escala de severidad de COVID-19 de la WHO, presenta hasta 4 veces más de riesgo trombótico con HR 3.99 (IC 95% 2.23 – 7.18). Si bien es cierto que existe una tendencia de mayor riesgo tromboembólico con la edad o con mayor puntuación en la escala de Charlson, los resultados no son estadísticamente significativos; mientras que HTA, DM o la enfermedad cardiovascular de forma individual no se ha asociado a mayor riesgo de ET. Entre las variables analíticas, tener un dímero D >1µg/ml también se ha asociado a un riesgo aumentado de ET con un HR 2.79 (IC 95% 1.67 – 4.65), de forma que por cada µg/ml aumenta un 7% la probabilidad de desarrollar un ET. Otras variables analíticas como la IL-6, la PCR o el cociente neutrófilo/linfocito (NLR) no presentan una relación estadísticamente significativa.

Al comparar los diferentes subgrupos por variante de SARS-CoV-2 con respecto a la ancestral, en el análisis realizado por según la variante, se observa una disminución del riesgo de presentar un ET en pacientes infectados con la variante omicron, con un HR de 0.18 (IC95% 0.04 – 0.74) respecto a la variante ancestral, lo que supone una disminución del riesgo de un 82%, mientras que en el resto de variantes no se observa el mismo efecto. Cuando se realiza el análisis según la variante asumida, se observa igualmente una disminución del riesgo de ET en los pacientes con infección por omicron respecto al resto de las variantes.

Tabla 2. Análisis multivariante por Regresión de COX a los 90 días			
		Hazard ratio crudo HR (95%CI)	Hazard ratio ajustado HR (95%CI)
Sexo			
	Hombre	Ref	Ref
	Mujer	0.87(0.58-1.33)	0.96(0.62-1.49)
Edad		1.02(1.01-1.03)	1.02(0.99-1.04)
Índice Comorbilidad Charlson		1.09(1.02-1.16)	1.02(0.92-1.13)
Cualquier comorbilidad			
	No	Ref	-
	Sí	2.20(1.23-3.96)	
Enfermedad cardiovascular		1.59(1.06-2.40)	-
HTA		1.19(0.79-1.78)	-
DM		1.05(0.66-1.68)	-
Índice severidad OMS COVID-19			
	3-4	Ref	Ref
	5-7	6.65(1.54-17.34)	3.99(1.02-11.20)
Dímero D Valor mcg/mL		1.09(1.07-1.11)	1.07(1.05-1.09)
	<1mcg/ml	ref	ref
	>1mcg/ml	4.42(2.84-6.89)	2.79(1.67-4.65)
IL6 pg/mL		1.00(1.00-1.001)	-
PCR mg/dL		1.01(0.99-1.01)	-
NLR		1.02(1.01-1.03)	-
Variante SARS-CoV-2 real Todos (n=1036)			
	Ancestral	Ref	Ref
	Alfa	0.67(0.29-1.55)	0.84(0.36-1.95)
	Delta	0.78(0.29-2.10)	0.95(0.32-2.77)
	Omicron	0.17(0.04-0.72)	0.17(0.04-0.74)
Variante SARS-CoV-2 asumida.			

Todos (n=2524)			
	Ancestral	Ref	Ref
	Alfa	1.69(1.07-2.70)	1.63(1.02-2.61)
	Delta	1.57(0.77-3.22)	1.14(0.49-2.59)
	Omicron	0.40(0.18-0.90)	0.40(0.17-0.95)

DM: Diabetes mellitus, CV: Cardiovascular, FG: filtrado glomerular, HTA: hipertensión arterial, IL-6: interleuquina 6, NLR: ratio neutrófilos y linfocitos, OAF oxígeno de alto flujo, PCR: proteína C reactiva, UCI: Unidad Cuidados Intensivos, VMI: ventilación mecánica invasiva, VMNI: ventilación mecánica no invasiva.

Las variables de ajuste en el modelo multivariante fueron edad, sexo, índice comorbilidad de Charlson, índice severidad COVID-19 de la OMS, dímero D y variante real de SARS-CoV-2.

6.2. Objetivos secundarios

Las características de los eventos trombóticos se resumen en la tabla 3. 66 (71%) pacientes desarrollaron una TVP, 49 de ellos presentaron tanto TEP como TVP y 59 (63%) fueron diagnosticados de TEP. Entre los pacientes que desarrollaron TEP, se describieron 21 tromboembolismos centrales y 38 periféricos. En estos pacientes, además se calculó el PESI, un Índice de Severidad de Embolismo Pulmonar para estimar el riesgo de mortalidad a los 30 días, entre los cuales, solo 19 presentaron riesgo bajo (I-II). Además se documentaron 17 (18%) eventos trombóticos arteriales, 9 accidentes cerebrovasculares, 6 infartos de miocardio y 2 isquemias arteriales periféricas.

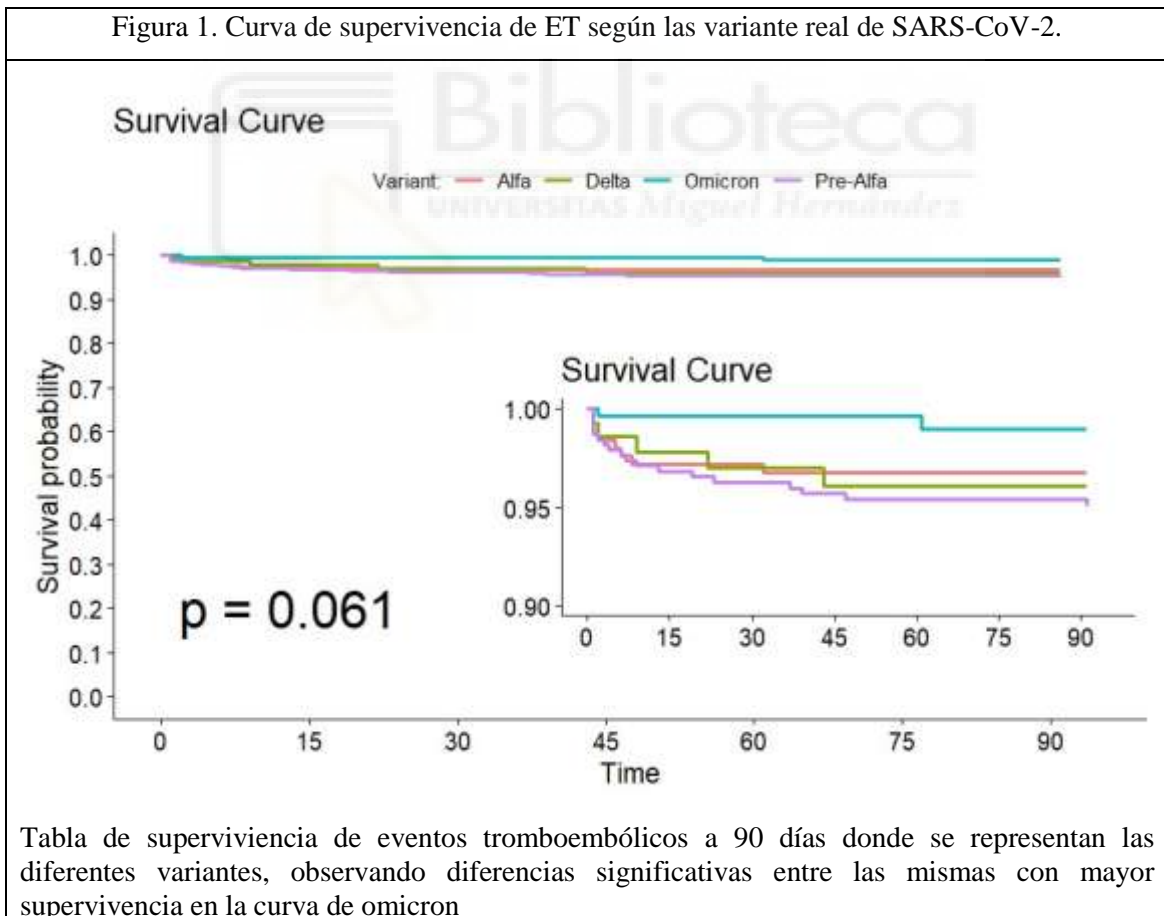
Tabla 3. Características de los eventos trombóticos	
Número de eventos	93
Tipo ET	
TVP	66
TEP	59
1. Categoría PESI	
I	4
II	15
III	15
IV	17
V	8
2. Características según TC	
Central	21
Periféricos	38
TVP sin TEP	17
Trombosis arterial	17

ET: evento tromboembólico, PESI: Índice de Severidad del Tromboembolismo Pulmonar. TEP: tromboembolismo pulmonar, TVP: Trombosis venosa profunda

La tasa de incidencia de ET a los 30 y 90 días es de 1.14 (IC 95% 0.80 – 1.43) y de 0.55 (IC 95% 0.44 – 0.67) x 1000 pacientes-día respectivamente. Además, la tasa de incidencia de ET se ve incrementada durante el ingreso hospitalario alcanzando el 3.25 (IC 95% 2.49 – 4.18) x 1000 pacientes-día (anexo 2).

Según la variante real, la tasa de incidencia expresada por 1000 pacientes-día es de 0.62 (0.37 – 0.98) para la variante ancestral, 0.41 (0.18 – 0.81) para la variante alfa, 0.52 (0.17 – 1.22) para delta y 0.13 (0.02 – 0.46) en la variante omicron. En la figura 1 se muestra la gráfica de supervivencia de eventos ET según la variable de SARS-CoV-2.

En cuanto a la presentación de eventos clínicos de los pacientes con ET se observó una tasa de incidencia de mortalidad y de ingreso en UCI de 2.91 (1.78-4.49) y 2.96 (2.05 - 4.14) por 1000 pacientes-día respectivamente (anexo 2).



Por otra parte, se ha comparado diferencias clínicas y analíticas entre los pacientes según la variante real con la que infectaron, estas características se resumen en la tabla 4. Se observan diferencias para diferentes variables en los diferentes grupos. Destacando un aumento de la edad media en los pacientes afectados por la variante omicron, y con ello un aumento en las comorbilidades de los pacientes reflejado por un índice de comorbilidad de Charlson mayor, así como un porcentaje mayor de enfermedad cardiovascular, DM e HTA. Por otra parte, la frecuencia de presentación más grave en los pacientes se observa en las variantes delta (6%) en comparación con el 1% de pacientes con infección por omicron. En cuanto a los eventos clínicos, de forma consistente con el dato anterior, los pacientes con variante delta ingresaron en mayor proporción respecto al resto de las variantes, pero paradójicamente, se observa una mortalidad aumentada del 17% respecto al 10% en la variante ancestral y alfa y 7% en la variante delta. Los resultados se mantienen constantes al realizar el análisis según la variante asumida (Anexo 3).

Tabla 4. Tabla comparativa de las características de los pacientes según la variante viral real.					
	Ancestral	Alfa	Delta	Omicron	P-valor
n	386	252	143	275	
Sexo mujer (%)	160 (41)	115 (45)	58 (41)	115 (41)	0.646
Edad (mediana)	68 (56,79)	64 (50,76)	58 (46,73)	78 (62,84)	0.001
Índice Charlson (mediana)	3 (1,5)	2 (1,5)	2 (0,4)	5 (2,7)	0.001
Cualquier comorbilidad(%)	300 (78)	174 (69)	86 (60)	230 (83)	0.001
Enf. Cardiovascular (%)	128 (32)	72 (28)	28 (19)	120 (43)	0.001
HTA	190 (49)	107 (42)	45 (31)	152 (55)	0.001
Diabetes Mellitus	106 (27)	45 (17)	23 (16)	82 (29)	0.001
Escala severidad WHO para COVID19					0.027
3-4	377 (97)	246 (97)	134 (93)	271 (98)	
5-6-7	9 (2)	6 (2)	9 (6)	4 (1)	
Dímero D (µg/ml)	0.7 (0.4, 1.21)	0.6 (0.4, 1)	0.5 (0.3, 1)	0.9 (0.5, 1.8)	0.001
IL-6 (pg/mL)	40 (11, 154)	52 (14, 162)	47 (11, 128)	24 (6, 103)	0.004
PCR (mg/dL)	57 (23, 107)	55 (27, 95)	47 (11, 128)	38 (12, 79)	0.012
NLR	4.6 (2.9, 7.6)	4.4 (2.8, 6.9)	4 (2, 7)	5 (2.7, 9.3)	0.163
Eventos clínicos					
-Mortalidad	40 (10)	26 (10)	11 (8)	48 (17)	0.007
-VMI	6 (1)	3 (1)	3 (2)	2 (0.7)	0.660
-VMNI/OAF	36 (9)	22 (8)	26 (11)	19 (6)	0.493

-Ingreso UCI	21 (5)	9 (3)	15 (10)	13 (5)	0.029
HTA: hipertensión arterial, IL-6: interleuquina 6, NLR: ratio neutrófilos y linfocitos, OAF oxígeno de alto flujo, PCR: proteína C reactiva, UCI: Unidad Cuidados Intensivos, VMI: ventilación mecánica invasiva, VMNI: ventilación mecánica no invasiva.					

7. DISCUSIÓN

En este estudio donde se analizan los eventos tromboembólicos de pacientes ingresados por SARS-CoV-2 a lo largo de toda la pandemia, se observa que el factor principal predictor de riesgo de desarrollo de un ET es la gravedad de la enfermedad. Los pacientes con una puntuación mayor o igual a 5 en la escala de gravedad OMS de la COVID-19 presentan un riesgo de hasta 4 veces mayor de desarrollar un ET, sin que otros factores clínicos influyan en este proceso. Por lo que respecta a parámetros analíticos, únicamente se ha observado una relación directamente proporcional con los valores de dímero D, de tal forma que por cada aumento de 1 µg/ml, aumenta un 7% el riesgo de desarrollar un ET.

Los resultados de este estudio concuerdan con los obtenidos en el estudio de Yachi et al. (13), donde establecen que la gravedad de presentación de la COVID-19, tener un dímero D >1 µg/ml y ser varón son factores independientes de riesgo de ET, sin observar la influencia de otros factores de riesgo clínicos o analíticos. Aunque en este estudio, no hemos observado que el sexo aumente el riesgo de ET.

En múltiples series se describe mayor incidencia de ET en pacientes ingresados en UCI en comparación con pacientes sin estos requerimientos (1,14,15), y en el estudio de Tholin et al. se observa una tasa de incidencia creciente de ET en pacientes con infección por SARS-CoV-2 manejados de forma ambulatoria (0.2%, (IC95% 0 – 1.3)), pacientes hospitalizados (3.9%, (IC95 0.2 – 3.1)) e ingresados en UCI (7.8%, (IC95% 3.1 – 18.5)) (15). Estos datos apoyan la teoría de que la gravedad de presentación de la COVID-19 es un factor determinante en el desarrollo de ET.

El dímero D es producto de degradación de la fibrinólisis que habitualmente se utiliza como biomarcador en el despistaje de trombosis (9). En la COVID-19 el dímero D se ha asociado múltiples eventos clínicos tanto a trombosis, como a enfermedad severa y a mortalidad (16). Respecto a los ET, en diferentes estudios los valores elevados de dímero D se asocia como un factor predictor de riesgo de forma casi constante (17,18).

Los mecanismos fisiopatológicos que explican estas manifestaciones son múltiples. En primer lugar, los pacientes con enfermedad grave por COVID-19 producen una respuesta inflamatoria exagerada. Esta tormenta de citoquinas proinflamatorias interfiere en la vía de regulación de la hemostasia dando lugar a un estado protrombótico. En segundo lugar, este estado de hiperinflamación, se produce la formación de inmunotrombosis consistente en formación de trombos constituidos por fibrina y diferentes células inmunes como macrófagos, monocitos, neutrófilos y plaquetas (19). Estos microtrombos, a su vez, pueden producir un daño endotelial de forma generalizada aumentando el riesgo trombótico y favoreciendo la formación de trombosis *in situ* (20). Por último, el daño vascular a nivel de la microcirculación pulmonar, interfiere en el correcto intercambio gaseoso dando lugar a un estado de hipoxemia que también contribuye a la estimulación de la activación inflamatoria (19).

En este sentido, se ha estudiado el valor predictivo de diferentes biomarcadores de inflamación como la proteína C reactiva y la IL-6, que se han relacionado con procesos graves, tanto enfermedad grave por SARS-CoV-2, sepsis o síndrome de distrés respiratorio, sin embargo no se han establecido como factores predictores de trombosis (21). También hay estudios que han intentado relacionar diferentes parámetros de la coagulación (protrombina, tiempo parcial de protrombina activado, anti-Xa), de fibrinolisis (PAI-1, tPA) o de disfunción endotelial (factor de von Willebrand, ADAMTS13) con la severidad o pronóstico de la COVID-19, no obstante el grado de evidencia es bajo ya que la mayoría de resultados provienen de estudios observacionales, y su papel predictor en la enfermedad tromboembólica tampoco está establecida (9).

Un aspecto importante de este estudio, es la comparación de la incidencia de ET en las diferentes variantes, que hasta la fecha, existen muy pocos estudios donde se haya evaluado este aspecto. Únicamente un estudio de Law et al. (22) comparan el riesgo de tromboembolismo pulmonar entre las variantes ancestral, delta y omicron, donde observan menor tendencia entre la variante ancestral y la delta, así como entre la delta y omicron, sin embargo las diferencias no son estadísticamente significativas en ningún grupo, a diferencia de nuestros resultados donde sí se observa una disminución del riesgo de ET con la variante omicron.

Por otra parte, y de forma llamativa, se observa que la mortalidad en los pacientes con la variante omicron es mayor respecto al resto de variantes, esto se podría explicar a que los pacientes hospitalizados con la variante omicron eran pacientes más longevos y con otras comorbilidades que durante la infección por COVID-19, fallecían por descompensación de sus patologías de base y no tanto por la gravedad de la infección, ello justifica la disminución del uso de medidas más agresivas como la VMNI o el ingreso en la UCI. En contraposición a los resultados de este estudio, otros investigadores han observado que los pacientes con infección por la variante omicron se asociada a menor riesgo de mortalidad hospitalaria y defienden que estos hallazgos pueden ser debidos al efecto rebaño ya que gran parte de la población ha desarrollado inmunidad ya sea por infección previa o por vacunación. Si bien es cierto, describen riesgo de mortalidad incrementado en aquellos pacientes con multimorbilidad y edad avanzada, independientemente de la variante (23,24).

En cuanto a las limitaciones del estudio, no se ha comparado la tasa de incidencia de evento trombótico en pacientes en nuestro medio sin infección por SARS-CoV-2, por lo que no podemos saber cuánto más está aumentada la incidencia de ET en pacientes con COVID-19 respecto la población general. Un estudio epidemiológico en población danesa estima una tasa de incidencia de ET de pacientes hospitalizados entre 2006 y 2015 de 12.6 (95% CI: 12.3-12.9) hasta un 15.1 (95% CI: 14.7-15.4) por 10,000 persona-año (25), lo que representa también una tasa importante de eventos tromboembólicos.

Otra limitación es que en el análisis no se ha tenido en cuenta otros factores que podrían influir en el riesgo de ET como por ejemplo, los tratamientos recibidos ya que a lo largo de las diferentes periodos de la pandemia, las recomendaciones terapéuticas fueron variando conforme aumentaba el conocimiento sobre la enfermedad. De forma que en la periodo donde predominó la variante ancestral los corticoides o los antivirales no se contemplaban en el tratamiento, mientras que en las olas posteriores el tratamiento con glucocorticoides ha sido la base del tratamiento, así como el uso del tocilizumab se generalizó tras los resultados del estudio RECOVERY (26). Otra variable que puede haber influido en el riesgo de trombosis es la introducción de la vacunación. Se conoce que las diferentes vacunas frente al SARS-CoV-2 disminuyen el riesgo de enfermedad grave (27,28), por lo que teóricamente, la tormenta de citoquinas sería menor en pacientes vacunados y consecuentemente el riesgo tromboembólico. En el estudio de

Law, et al. analizan el riesgo de TEP en pacientes vacunados y no vacunados, y sí observan hasta 2.75 veces más de riesgo de TEP en pacientes no vacunados ($p=0.02$) (22), por lo que la vacunación podría actuar como factor confusor en el análisis.

8. CONCLUSIÓN

En este estudio, los factores de riesgo asociados al desarrollo de ET son la manifestación grave de enfermedad por SARS-CoV-2 y elevación del dímero D. Por otra parte la variante Omicron, se ha asociado a una disminución de la incidencia de ET. El principal factor de riesgo es la gravedad de la COVID-19, sin embargo el perfil de biomarcadores como predictores de enfermedad tromboembólica en la COVID-19 todavía está por definir.



REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and Important Lessons From the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary of a Report of 72 314 Cases From the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA*. 7 de abril de 2020;323(13):1239.
2. Yuki K, Fujiogi M, Koutsogiannaki S. COVID-19 pathophysiology: A review. *Clin Immunol*. junio de 2020;215:108427.
3. Bhaskar S, Sinha A, Banach M, Mittoo S, Weissert R, Kass JS, et al. Cytokine Storm in COVID-19—Immunopathological Mechanisms, Clinical Considerations, and Therapeutic Approaches: The REPROGRAM Consortium Position Paper. *Front Immunol*. 10 de julio de 2020;11:1648.
4. Piazza G, Campia U, Hurwitz S, Snyder JE, Rizzo SM, Pfeferman MB, et al. Registry of Arterial and Venous Thromboembolic Complications in Patients With COVID-19. *J Am Coll Cardiol*. noviembre de 2020;76(18):2060-72.
5. Malas MB, Naazie IN, Elsayed N, Mathlouthi A, Marmor R, Clary B. Thromboembolism risk of COVID-19 is high and associated with a higher risk of mortality: A systematic review and meta-analysis. *EClinicalMedicine*. diciembre de 2020;29-30:100639.
6. Gąsecka A, Borovac JA, Guerreiro RA, Giustozzi M, Parker W, Caldeira D, et al. Thrombotic Complications in Patients with COVID-19: Pathophysiological Mechanisms, Diagnosis, and Treatment. *Cardiovasc Drugs Ther*. abril de 2021;35(2):215-29.
7. McFadyen JD, Stevens H, Peter K. The Emerging Threat of (Micro)Thrombosis in COVID-19 and Its Therapeutic Implications. *Circ Res*. 31 de julio de 2020;127(4):571-87.
8. Loo J, Spittle DA, Newnham M. COVID-19, immunothrombosis and venous thromboembolism: biological mechanisms. *Thorax*. abril de 2021;76(4):412-20.
9. Gorog DA, Storey RF, Gurbel PA, Tantry US, Berger JS, Chan MY, et al. Current and novel biomarkers of thrombotic risk in COVID-19: a Consensus Statement from the International COVID-19 Thrombosis Biomarkers Colloquium. *Nat Rev Cardiol* [Internet]. 13 de enero de 2022 [citado 11 de mayo de 2022]; Disponible en: <https://www.nature.com/articles/s41569-021-00665-7>
10. Miesbach W, Makris M. COVID-19: Coagulopathy, Risk of Thrombosis, and the Rationale for Anticoagulation. *Clin Appl Thromb*. 1 de enero de 2020;26:107602962093814.
11. Donzé JG Grégoire Le; Fine, Michael J; Roy, Pierre Marie; Sanchez, Olivier; Verschuren, Franck; Cornuz, Jacques; Meyer, Guy; Perrier, Arnaud; Righini, Marc; Aujesky, Drahomir. Prospective validation of the Pulmonary Embolism Severity Index. *Clin Progn Model Pulm Embolism*. 22 de noviembre de 2017;100(05):943-8.

12. Padilla S, Polotskaya K, Fernández M, Gonzalo-Jiménez N, De La Rica A, García JA, et al. Survival benefit of remdesivir in hospitalized COVID-19 patients with high SARS-CoV-2 viral loads and low-grade systemic inflammation. *J Antimicrob Chemother.* 28 de julio de 2022;77(8):2257-64.
13. Yachi S, Takeyama M, Nishimoto Y, Tsujino I, Nakamura J, Yamamoto N, et al. Risk Factors and Impact on Outcomes of Thrombosis in Patients with COVID-19 in Japan: From the CLOT-COVID Study. *Ann Vasc Dis.* 25 de marzo de 2023;16(1):31-7.
14. Liu Y, Cai J, Wang C, Jin J, Qu L. A systematic review and meta-analysis of incidence, prognosis, and laboratory indicators of venous thromboembolism in hospitalized patients with coronavirus disease 2019. *J Vasc Surg Venous Lymphat Disord.* septiembre de 2021;9(5):1099-1111.e6.
15. Tholin B, Ghanima W, Einvik G, Aarli B, Brønstad E, Skjøsberg OH, et al. Incidence of thrombotic complications in hospitalised and non-hospitalised patients after COVID-19 diagnosis. *Br J Haematol.* agosto de 2021;194(3):542-6.
16. Berger JS, Kunichoff D, Adhikari S, Ahuja T, Amoroso N, Aphinyanaphongs Y, et al. Prevalence and Outcomes of D-Dimer Elevation in Hospitalized Patients With COVID-19. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* octubre de 2020;40(10):2539-47.
17. Al-Samkari H, Karp Leaf RS, Dzik WH, Carlson JCT, Fogerty AE, Waheed A, et al. COVID-19 and coagulation: bleeding and thrombotic manifestations of SARS-CoV-2 infection. *Blood.* 23 de julio de 2020;136(4):489-500.
18. 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.* abril de 2020;18(4):844-7.
19. Poor HD. Pulmonary Thrombosis and Thromboembolism in COVID-19. *Chest.* octubre de 2021;160(4):1471-80.
20. Page EM, Ariëns RAS. Mechanisms of thrombosis and cardiovascular complications in COVID-19. *Thromb Res.* abril de 2021;200:1-8.
21. Leisman DE, Ronner L, Pinotti R, Taylor MD, Sinha P, Calfee CS, et al. Cytokine elevation in severe and critical COVID-19: a rapid systematic review, meta-analysis, and comparison with other inflammatory syndromes. *Lancet Respir Med.* diciembre de 2020;8(12):1233-44.
22. Law N, Chan J, Kelly C, Auffermann WF, Dunn DP. Incidence of pulmonary embolism in COVID-19 infection in the ED: ancestral, Delta, Omicron variants and vaccines. *Emerg Radiol.* agosto de 2022;29(4):625-9.
23. Stepanova, M., Lam, B., Younossi, E. et al. The impact of variants and vaccination on the mortality and resource utilization of hospitalized patients with COVID-19. *BMC Infect Dis* 22, 702 (2022).
24. Adjei S, Hong K, Molinari NM, Bull-Otterson L, Ajani UA, et al. Mortality Risk among Patients Hospitalized Primarily for COVID-19 During the Omicron and

Delta Variant Pandemic Periods - United States, April 2020-June 2022. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2022 Sep 16;71(37):1182-1189.

25. Münster AM, Rasmussen TB, Falstie-Jensen AM, Harboe L, Stynes G, Dybro L, et al. A changing landscape: Temporal trends in incidence and characteristics of patients hospitalized with venous thromboembolism 2006–2015. *Thromb Res.* 1 de abril de 2019;176:46-53.
26. Abani O, Abbas A, Abbas F, Abbas M, Abbasi S, Abbass H, et al. Tocilizumab in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised, controlled, open-label, platform trial. *The Lancet.* mayo de 2021;397(10285):1637-45.
27. Baden LR, El Sahly HM, Essink B, Kotloff K, Frey S, Novak R, et al. Efficacy and Safety of the mRNA-1273 SARS-CoV-2 Vaccine. *N Engl J Med.* 4 de febrero de 2021;384(5):403-16.
28. Polack FP, Thomas SJ, Kitchin N, Absalon J, Gurtman A, Lockhart S, et al. Safety and Efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine. *N Engl J Med.* 31 de diciembre de 2020;383(27):2603-15.



ANEXOS

Anexo 1. Escala ordinal de severidad clínica de la OMS.		
Estado del paciente	Descriptor	Puntuación
No infectado	No clínica ni evidencia virológica de infección	0
Ambulatorio	No limitación para actividades	1
Hospitalizados con Enfermedad moderada	-Hospitalizado, sin oxígeno terapia	3
	-Oxigenoterapia con mascarilla o gafas nasales	4
Hospitalizados con Enfermedad grave	-Ventilación no invasiva o oxígeno terapia de alto flujo	5
	-Intubación y ventilación mecánica	6
	-Ventilación y soporte de órgano vital, uso de aminos, hemodiálisis, ECMO	7
Muerte	Muerte	8

Anexo 2. Tasas de incidencia de pacientes con Evento Tromboembólico (1000 pacientes-día)			
	Casos	Seguimiento días (PD)	IR (95%CI) x 1000 PD
Eventos tromboembólicos			
30 días	75	66415	1.13 (0.89 - 1.42)
60 días	86	122239	0.70 (0.56 - 0.87)
90 días	93	171659	0.55 (0.44 - 0.67)
Durante ingreso hospitalario	61	18742	3.25 (2.49 - 4.18)
Sexo			
Varón	56	96077	0.58 (0.44 - 0.76)
Mujer	37	72117	0.51 (0.36 - 0.71)
Cualquier comorbilidad			
No	13	47507	0.27 (0.15 - 0.47)
yes	80	120687	0.66 (0.53 - 0.82)
Enfermedad Cardiovascular			
HTA	46	73669	0.62 (0.46 - 0.83)
DM	23	38290	0.60 (0.38 - 0.90)
Indice severidad WHO COVID-19			
3	36	79327	0.45 (0.32 - 0.63)
4	40	87669	0.46 (0.33 - 0.62)
5	10	2194	4.55 (2.19 - 8.37)
6	4	1455	2.75 (0.75 - 7.02)
7	3	1014	2.96 (0.61 - 8.62)
Variante SARS-CoV-2 (real)			
Total (n=1036)			-
Ancestral	18	29024	0.62 (0.37 - 0.98)

Alfa	8	19522	0.41 (0.18 - 0.81)
Delta	5	9586	0.52 (0.17 - 1.22)
Omicron	2	15627	0.13 (0.02 - 0.46)
Variante SARS-CoV-2 (asumida)			
Total (n=2524)			-
Ancestral	44	90846	0.48 (0.35 - 0.65)
Alfa	30	35534	0.84 (0.57 - 1.21)
Delta	9	11005	0.82 (0.38 - 1.56)
Omicron	7	28724	0.24 (0.10 - 0.50)
Eventos clínicos en 90 días			
Mortalidad total	20	6863	2.91 (1.78 - 4.49)
VMI	7	1604	4.36 (1.76 - 8.97)
VMNI o OAF	19	8746	2.17 (1.31 - 3.39)
Admisión en UCI	34	11470	2.96 (2.05 - 4.14)
DM: Diabetes mellitus, HTA: hipertensión arterial, OAF oxígeno de alto flujo, UCI: Unidad Cuidados Intensivos, VMI: ventilación mecánica invasiva, VMNI: ventilación mecánica no invasiva.			

Anexo 3. Tabla comparativa de las características de los pacientes según la variante viral asumida.					
	Ancestral	Alfa	Delta	Omicron	P-valor
n	1224	511	218	552	
Sexo mujer (%)	513 (42)	219 (43)	93 (42)	258 (47)	0.001
Edad (media)	66 (55.8)	67 (54.8)	57 (44.7)	77 (62.8)	0.001
Índice Charlson (mediana Q1-Q3)	3 (1,5)	3 (1,5)	2 (0-4)	4 (2-6)	0.001
Cualquier comorbilidad(%)	875 (71)	392 (77)	140 (64)	478 (86)	0.001
Enf. Cardiovascular (%)	368 (30)	181 (35)	39 (18)	259 (47)	0.001
HTA	557 (46)	229 (45)	70 (32)	309 (56)	0.001
Diabetes Mellitus	282 (23)	120 (23)	41 (19)	177 (32)	0.001
Escala severidad WHO para COVID19					0.011
3-4	1184(97)	480 (94)	206 (94)	540 (98)	
5-6-7	40(3)	31 (6)	13 (6)	12 (2)	
Dímero D (µg/ml)	0.67 (0.39,1.25)	0.74 (0.42, 1.51)	0.58 (0.37, 1.07)	0.87 (0.47, 1.78)	0.001
IL-6 (pg/mL)	32.3 (10, 123)	43 (11, 140)	45.1 (12, 129)	20.7 (6, 67)	0.001
PCR (mg/dL)	42.15 (16, 92.3)	51.5 (19,99)	47 (17, 96)	38.4 (14, 86)	0.352
NLR	4.35 (2.73, 7.3)	4.6 (2.87, 7.6)	4.3 (2.8, 7.4)	5.1 (2.7, 9.8)	0.036
Eventos clínicos					
-Mortalidad	144 (12)	73 (14)	16 (7)	91 (17)	0.002
-VMI	98(8)	27 (5)	15 (2)	11 (2)	0.050
-VMNI/OAF	78 (6)	43 (8.4)	24 (11)	26 (5)	0.023
-Ingreso UCI	125 (10)	37 (7.2)	26 (12)	21 (4)	0.001

HTA: hipertensión arterial, IL-6: interleuquina 6, NLR: ratio neutrófilos y linfocitos, OAF oxígeno de alto flujo, PCR: proteína C reactiva, UCI: Unidad Cuidados Intensivos, VMI: ventilación mecánica invasiva, VMNI: ventilación mecánica no invasiva.

