



**Complicaciones embólicas en pacientes infectados por SARS-COV-2. Fundación
Cardioinfantil. 2020. Un estudio de prevalencia retrospectivo.**

Autor

**Valeria Gómez Sepúlveda
Juan David Sierra Breton**

Director

**Julián Mauricio Moreno León
Nicolás Molano González**

**Trabajo presentado como requisito para optar por el
título de Médico Internista**

**Facultad de Medicina
Medicina Interna
Universidad del Rosario**

Bogotá - Colombia

2023

COMPLICACIONES EMBÓLICAS EN PACIENTES INFECTADOS POR SARS-COV-
2. FUNDACIÓN CARDIOINFANTIL. 2020. UN ESTUDIO DE PREVALENCIA
RETROSPECTIVO.

Autor

VALERIA GOMEZ SEPULVEDA

JUAN DAVID SIERRA BRETON

Tutores

JULIAN MAURICIO MORENO LEÓN

NICOLÁS MOLANO GONZÁLEZ

FACULTAD DE MEDICINA

MEDICINA INTERNA

Universidad del Rosario

BOGOTA D.C. - COLOMBIA

2023

Identificación del proyecto

Institución académica: UNIVERSIDAD DEL ROSARIO

Dependencia: ESCUELA DE MEDICINA Y CIENCIAS DE LA SALUD

Título de la investigación:

COMPLICACIONES EMBÓLICAS EN PACIENTES INFECTADOS POR SARS-COV-2. FUNDACIÓN CARDIOINFANTIL. 2020. UN ESTUDIO DE PREVALENCIA RETROSPECTIVO.

Instituciones participantes: FUNDACIÓN CARDIOINFANTIL - LA CARDIO

Tipo de investigación: ESTUDIO OBSERVACIONAL DESCRIPTIVO

Investigador principal:

VALERIA GOMEZ SEPULVEDA

JUAN DAVID SIERRA BRETON

Asesor clínico o temático:

JULIAN MAURICIO MORENO LEÓN

Asesor metodológico:

NICOLAS MOLANO GONZÁLEZ

Contenido

1. Introducción	6
1.1 Planteamiento del problema	6
1.2 Justificación	7
2. Marco Teórico	8
3. Pregunta de investigación	21
4. Objetivos	21
Objetivo general	21
Objetivos específicos	22
5. Formulación de hipótesis	22
6. Metodología	22
6.1 Tipo y diseño de estudio	22
6.2 Población y muestra	22
6.3 Criterios de inclusión y exclusión	23
6.4 Tamaño de muestra	23
6.5 Muestreo	23
6.6 Definición y operacionalización de variables	23
6.6.1 Definiciones	24
6.6.2 Operacionalización de variables	24
6.7 Técnicas, procedimientos e instrumentos de la recolección de datos	31
6.8 Plan de procesamiento de muestras biológicas	31
6.9 Plan análisis de datos	31
6.10 Descripción y manejo del sesgo	32
6.11 Alcances y límites de la investigación	32
7. Aspectos éticos	33
8. Administración del proyecto	34
8.1 Presupuesto	34
8.2 Cronograma	35
9. Resultados	35
10. Discusión	45
12. Referencias	51
13. Anexos	58
Anexo 1. Formato entrega de avances	58
Anexo 2. Formato de recolección de datos	58

Resumen

La pandemia por COVID-19 ha supuesto el advenimiento de una serie de retos para los clínicos entre los que se ha descrito desde la presentación de los primeros casos la asociación entre la neumonía viral con los fenómenos embólicos. Por esta razón se describió la prevalencia de eventos embólicos en 576 pacientes con diagnóstico de COVID-19 en La Cardio en Bogotá D.C. durante el 2020 encontrando un 10,94% y 4.17% respectivamente para tromboembolismo pulmonar y trombosis venosa profunda. También se describieron las características clínicas y paraclínicas de esta cohorte encontrando similitud con aquellas reportadas en estadísticas internacionales. Este documento podrá utilizarse para el desarrollo de trabajos prospectivos que permitan la predicción y optimización del pronóstico de los pacientes.

Abstract:

The Covid-19 pandemic has presented a series of challenges for clinicians amongst which the embolic and thrombotic complications associated with viral pneumonia have been described since early 2020. Through this manuscript we describe a cohort of 576 patients admitted to La Cardio in Bogotá D. C. during 2020 finding a prevalence of 10,94% and 4,17% of pulmonary embolism and deep venous thrombosis respectively, we described their clinical and laboratory results, finding several similarities as reported in international statistics. This document will be a tool for the construction of future prospective research that allows us to predict and optimize patients' prognosis.

Palabras clave: COVID-19, Enfermedad por Coronavirus 2019-nCoV, Tromboembolia Venosa, Embolia Pulmonar.

1. Introducción

1.1 Planteamiento del problema

La COVID-19, enfermedad causada por el SARS-CoV-2, ha representado uno de los mayores retos para el mundo actual. Desde su descripción en 2019 se han presentado más de seiscientos millones de casos, habiendo confirmado en Colombia un aproximado de seis millones(1), con una sobrevivencia promedio del 95% a los 30 días, que dependió en gran medida del lugar de prestación de atención en salud, siendo tan alta como del 99% en el departamento de Antioquia o tan baja como de 93% en el departamento del Atlántico, ascendiendo la tasa de mortalidad hasta el 40% en la población mayor de 80 años(2).

Específicamente para Bogotá, en marzo del 2021 se estimó que aproximadamente el 53% de la población había sido infectada, estando la distribución poblacional de la enfermedad fuertemente incidida por los determinantes sociales en salud, con mayores tasas de exposición y contagio en personas de estratos socioeconómicos bajos de las localidades de Ciudad Bolívar, Bosa, Usme, Santa Fe, Antonio Nariño y Rafael Uribe(3).

Si bien las manifestaciones clínicas de la COVID-19 varían tanto en forma de presentación como en severidad(4), el tromboembolismo venoso se ha constituido como una de sus complicaciones más frecuentes(5), convirtiéndose en la segunda causa de mortalidad tras el síndrome de distrés respiratorio agudo (SDRA)(6), dicho hallazgo se ha documentado en múltiples publicaciones, incluidas series de autopsia realizadas en Hamburgo, Alemania(6,7) y cohortes de pacientes hospitalizados en áreas de cuidado crítico(8,9), en las que la prevalencia de complicaciones embólicas como el tromboembolismo pulmonar oscila entre el 16-58% del total(7-10).

No obstante, como se demostró en las cohortes publicadas por el Hospital Universitario Infanta Leonor de Madrid, España, y del Hospital Universitario Humanitas de Milán, Italia, la enfermedad tromboembólica venosa no es un problema único de los pacientes en estado crítico. Estos estudios reportaron una prevalencia del 6.4% de tromboembolismo pulmonar agudo en pacientes hospitalizados en sala general. Como factores asociados se encontró la presencia de comorbilidades como la hipertensión arterial, obesidad o sobrepeso y diabetes

mellitus(11,12); sin embargo, tanto en estas como en otras publicaciones, fue llamativa la baja frecuencia de trombosis venosa profunda concomitante, coexistiendo apenas en un tercio de los casos(8,12).

Además, en su fisiopatología, la infección por SARS-CoV-2 no imita los patrones de activación de la coagulación descritos para la coagulopatía inducida por sepsis por otras causas, observándose ascensos más discretos del dímero D y fibrinógeno, sin alteraciones de los tiempos de coagulación(8,13); persistiendo el riesgo trombótico aún con el uso previo de trombopprofilaxis dada la interconurrencia de fenómenos inflamatorios y disfunción endotelial (14,15).

Teniendo en cuenta las diferencias de la COVID-19 con respecto a otras enfermedades infecciosas, se ha iniciado la búsqueda de herramientas para predecir la aparición de complicaciones embólicas. Hasta el momento, el dímero D parece ser uno de los mejores marcadores diagnósticos disponibles, especialmente con niveles mayores o iguales a 2.0 µg/mL, que se correlacionan además con un aumento de la mortalidad(16,17). Otras variables, como la proteína C reactiva, la deshidrogenasa láctica o la linfopenia parecen estar asociadas con el desarrollo de enfermedad tromboembólica venosa, aunque con una significancia más incierta(18).

A nuestro conocimiento, existe hasta la fecha un único estudio publicado en 2022 que buscó determinar la prevalencia de eventos embólicos en pacientes con COVID-19 en nuestro país proveniente del departamento de Antioquia(19), razón por la que se busca determinar cuál es la prevalencia de complicaciones embólicas en los pacientes hospitalizados por infección por SARS-CoV-2 en Bogotá D. C. en la FUNDACIÓN CARDIOINFANTIL durante el 2020 y describir las características de esta población para direccionar esfuerzos investigativos en el futuro.

1.2 Justificación

Teniendo en cuenta la importante asociación de complicaciones embólicas con la enfermedad por COVID-19 y su descripción como la segunda causa de mortalidad en estos pacientes,

incluyendo en aquellos sin factores de riesgo clásicamente descritos, así como la escasez de datos sobre su epidemiología en Colombia, se justifica la realización de un estudio de prevalencia retrospectivo en una cohorte en Bogotá D.C., Colombia en un hospital de cuarto nivel para describir las características demográficas, clínicas y paraclínicas de los pacientes que presentaron complicaciones embólicas asociadas a SARS-CoV-2 y los que no las presentaron en la FUNDACIÓN CARDIOINFANTIL durante 2020, y de esta forma brindar elementos para la construcción posterior de herramientas para su predicción.

2. Marco Teórico

Contexto General

Los coronavirus (CoV) son una gran familia de virus ARN de cadena sencilla identificada en el siglo XX, que ya se habían asociado con enfermedad respiratoria estacional; sin embargo, su significancia epidemiológica se reconoció a inicios del siglo XXI con la emergencia del SARS-CoV (severe acute respiratory syndrome CoV), virus de potencial pandémico con reporte de mortalidad de hasta el 10%, y con la posterior aparición de otra cepa de esta misma familia en 2012, en oriente medio, conocida como MERS (Middle eastern respiratory syndrome), con un 37% de mortalidad asociada(20).

El 31 de diciembre de 2019 se identificó, en Wuhan, China, un grupo de pacientes con neumonía de etiología desconocida, asociado a la exposición al mercado de mariscos Huanan, que rápidamente se extendió por la provincia de Hubei y posteriormente por toda Asia. Fue nombrado SARS-CoV-2 (severe acute respiratory syndrome CoV-2) el 9 de enero de 2020 y declarado agente pandémico por la OMS el 11 de marzo de 2020 tras documentar casos en todos los continentes(21). Para el momento de realización de este trabajo se han presentado más de seiscientos millones de casos a nivel mundial, con aproximadamente seis millones de mortalidades documentadas y para el caso de Colombia seis millones de casos confirmados con una mortalidad que ascendió hasta el 2,2% en los estimativos de la universidad de John Hopkins en abril de 2023(1).

La COVID-19 es la enfermedad causada por el SARS-CoV-2, el séptimo miembro de la familia de coronavirus en estar asociado con enfermedad humana. Si bien se documentó una asociación del 72% de su genoma con el del SARS-CoV, su predecesor, este ha presentado un mayor reto para la salud pública global por su mayor capacidad de transmisibilidad; en adición a un riesgo de letalidad que, a pesar de ser inferior al del SARS y MERS, y aunque la mayoría de los pacientes demuestra únicamente sintomatología leve de la enfermedad, ha sido representativo en la población general y particularmente alto en pacientes ancianos y con comorbilidades(20), quienes desarrollan complicaciones derivadas de la inflamación desregulada de esta condición y de la coagulopatía con disfunción endotelial subyacente que llevarán a la presentación de eventos embólicos y fracaso renal(8) así como de síndrome de distress respiratorio agudo (SDRA), sobreinfección por agentes gram negativos como *Klebsiella pneumoniae* y *Acinetobacter baumannii*, fúngicos como *Aspergillus flavus* y *Candida glabrata* y neumotórax en casos más inusuales(22).

En Colombia, la distribución de la enfermedad fue documentada por la Asociación Colombiana de Infectología (ACIN), evidenciando que la tasa de supervivencia está ligada al sitio donde se provee la valoración médica con una media de supervivencia nacional a 30 días del 95% y que favorece a departamentos con alto índice de atención en salud como Cundinamarca y Antioquia, mientras que era desfavorable en departamentos como el Atlántico demostrando mayor tasa de mortalidad en el grupo etáreo mayor a 80 años aumentando el riesgo aproximadamente 15 veces en comparación con la población menor de 30 años(2).

Previo al advenimiento de la pandemia por COVID-19, las complicaciones embólicas se habían descrito ocasionalmente en sus predecesores, estando eclipsadas por el desarrollo de coagulopatía y sepsis hasta llegar a ser triviales para el caso del MERS, en el que se describió en reportes de menos de una decena de casos la concomitancia con embolismo pulmonar. Las cohortes históricas que llegaron a describir pacientes con esta asociación para el caso de SARS-CoV son pocas en contraposición de lo documentado para el SARS-Cov-2 en donde se encontraron diversos factores asociados al paciente, como la edad, el sexo masculino, la hipertensión y la inmovilidad, así como la severidad intrínseca de la neumonía y la elevación

de biomarcadores como lo son la angiotensina, las citoquinas proinflamatorias, el factor tisular, entre otros(20).

Epidemiología

Las alteraciones de la coagulación, y específicamente, la enfermedad tromboembólica venosa (ETV), son una de las manifestaciones frecuentemente asociadas a la COVID-19, con una incidencia mayor respecto a pacientes de características y factores de riesgo similares con patologías diferentes a la infección por SARS-Cov-2, esto se evidencia en datos previos que demuestran que pacientes que desarrollan síndrome de distress respiratorio agudo (SDRA) en presencia de este agente viral cursan con eventos tromboembólicos en hasta el 11,7% respecto al 2,1% observado en SDRA de otra etiología, incluso en ausencia de factores de riesgo clásicos para ETV (8).

Los primeros reportes que relacionan coagulopatía y SARS-Cov-2 se dieron en 99 pacientes críticamente enfermos en China de los cuales 49% tienen exposición documentada al cluster original de infectados, con un 67% de prevalencia masculina y de los cuales el 36% mostraban elevación aparentemente no explicada del dímero D(25), seguido posteriormente por una serie de 1099 pacientes que demostraban elevaciones significativas del dímero D hasta del 46,4%(23) y más adelante, en series asiáticas contemporáneas a estos estudios, que evidenciaron una tasa de enfermedad tromboembólica venosa de hasta el 25% en UCI comparada con el 6,6% esperada en esta población (9).

Luego, un sumario de 72.314 casos realizado en el mismo país, determinó que esta complicación se presentó en un 14.8% de los pacientes, siendo un 5% menor en mayores de 80 años y asociándose a mortalidad en el 49% de casos (20), encontrándose el tromboembolismo pulmonar como la complicación embólica más frecuente en un 81%, y las trombosis arteriales en un 4% como las más inusuales(24).

Con el advenimiento del primer pico en el viejo continente se documentaron por primera vez en Alemania, en dos series de patología, la existencia de complicaciones embólicas como causas directas de mortalidad. La primera fue conducida por Wichmann et. al., encontrado en una muestra de 12 pacientes fallecidos por COVID-19 con una edad media de 73 años, de los cuales el 75% de la muestra eran varones, una prevalencia del 58% de enfermedad

tromboembólica venosa que condicionó la muerte del 33% de los pacientes(7). La segunda, conducida por Edler et. Al., consistió en un estudio con 80 pacientes fallecidos con edad media de 79,2 años con un 58% de prevalencia masculina y de los cuales el 38% tenía historia de obesidad o de sobrepeso, documentando una prevalencia del 10% de tromboembolismo pulmonar como causa de muerte directa y una prevalencia adicional del 11.2% de embolismo pulmonar segmentario así como trombosis venosa profunda en el 40% de los casos, convirtiendo al tromboembolismo pulmonar en la segunda causa de mortalidad tras el SDRA (7).

Más adelante, a pesar del uso de tromboprofilaxis o anticoagulación terapéutica, este hallazgo fue corroborado en otros países de Asia y Europa, en series mayoritariamente de cuidado crítico, alcanzando una prevalencia del 31% en Holanda, 32% en Suiza y 42.7% en Francia (9). Por ejemplo, se describe en un estudio prospectivo llevado a cabo por la universidad de Estrasburgo, una cohorte de 106 pacientes que fueron llevados a angiotomografía de tórax, bien bajo sospecha de embolia pulmonar (63%) o seguimiento de la infección por SARS-CoV-2 (37%), documentando un 30% de concomitancia de esta manifestación, superando con creces la prevalencia de la enfermedad tromboembólica venosa en departamentos de emergencias y de cuidado crítico la cual se encontraba entre el 1.3-10% respectivamente en algunas series análogas citadas por los autores (25).

Cercando el caso del cuidado crítico, se documentó en una serie francesa una prevalencia del 18% de eventos embólicos en 150 pacientes admitidos a la unidad de cuidados intensivos correspondiendo aproximadamente a 27 eventos de los cuales 25 eran tromboembolismo pulmonar, con concomitancia infrecuente con trombosis venosa profunda en apenas dos casos descritos en el estudio y compromiso embólico del circuito de terapia de reemplazo renal y de ECMO(8). Adicionalmente, la incidencia acumulativa del evento en este entorno es mayor conforme más prolongada es la hospitalización, encontrando en un estudio holandés de 198 pacientes que podía alcanzar el 16%, 33% y 42% a los 7, 14 y 21 días respectivamente pese a recibir tromboprofilaxis farmacológica(10).

Sin embargo, la enfermedad tromboembólica venosa no es un problema únicamente de pacientes hospitalizados en la unidad de cuidado intensivo. En una cohorte de 452 pacientes con infección por SARS-CoV-2 hospitalizados en sala general del Hospital Universitario

Infanta Leonor de Madrid, España, el 6.4% fueron diagnosticados con tromboembolismo pulmonar agudo, la cual fue similar a la prevalencia encontrada en población italiana en sala general por Lodigiani et. al.(12) Respecto a la cohorte española se encontró que el 72% de los pacientes eran hombres, el 79% habían recibido trombopprofilaxis, y las comorbilidades más frecuentemente encontradas fueron hipertensión arterial en un 41.3%, obesidad en 47% y diabetes mellitus en 10.3%, encontrando una relación estadísticamente significativa con la existencia de patología autoinmune subyacente(11).

De forma interesante la cohorte italiana de Lodigiani et. al. que incluyó 362 pacientes de los cuales 48 habían sido hospitalizados en UCI y 314 en sala general con uso de trombopprofilaxis en el 100% y 75% respectivamente, no solo demostraba un porcentaje del 6.4% igual a la cohorte española en cuanto a prevalencia de eventos embólicos en sala general, sino que describía que sólo un tercio de los casos de tromboembolismo pulmonar coexisten con trombosis venosa profunda de los miembros inferiores, mientras que la trombosis venosa profunda aislada apenas representaba el 1,3% de la muestra evaluada, dato que no difirió mucho de los hallazgos de esta serie en pacientes en cuidado crítico en los que ambos eventos coexisten en un 4,2% de los casos con una prevalencia total del 16,7% en este entorno(12).

Adicionalmente, dada la severidad que pueden conllevar estos eventos demostrado a partir una alta prevalencia de ETV asociada de hasta el 27.2% con una tasa de disfunción ventricular y consecuente con enfermedad más severa del 15.9%, se aboga por el uso de una técnica contrastada de imagen respecto a una técnica simple de tomografía para la tamización de este evento en el servicio de urgencias(14).

Ponderando los hallazgos de la literatura el metaanálisis de Minno et. al. que incluye 20 estudios y 1988 pacientes, estima una prevalencia media ajustada de los eventos tromboembólicos venosos en un 31,3% de los cuales 19,8% corresponden a trombosis venosa profunda y el 18,9% a embolismo pulmonar, siguiendo un algoritmo usual para el diagnóstico de este tipo de complicaciones(26). Como sugiere el documento del instituto nacional de salud de Estados Unidos (NIH) que no recomienda un abordaje clínico diferente al sospechar estas complicaciones embólicas en ausencia de deterioro respiratorio, hemodinámico, neurológico o evidencia de hipoperfusión(27).

No obstante, la búsqueda activa que se pudo evidenciar en una totalidad de cinco de los estudios aumentó la probabilidad de detección del evento con una magnitud que fue estadísticamente significativa tanto para la trombosis venosa profunda como para el tromboembolismo pulmonar, dato que puede evidenciarse tanto en el metaanálisis de Porfidia et al. en el cual estrategias de tamización diferentes de los protocolos tradicionales de diagnóstico demostraron un aumento en la prevalencia de tromboembolismo pulmonar de hasta el 19%, (26,28) como en el de Young J et al que encontró un 16,5% de prevalencia de TEP y 14,8% de TVP, con una proporción de 42,4% de diagnóstico de TVP en los pacientes que tenían diagnóstico de TEP en ocho de los estudios prospectivos incluidos(29).

El modelo de regresión de este metaanálisis también demuestra que la edad avanzada se asoció con una mayor prevalencia de enfermedad tromboembólica venosa mientras que el índice de masa corporal o el sexo masculino no estaba inmediatamente asociado como se vieron en algunos otros trabajos citados (26).

Con respecto a la población Bogotana, teniendo en cuenta datos previamente descritos de aproximadamente un 53% de exposición, estuvo fuertemente presionada por los determinantes sociales en salud en cuanto a su distribución mayoritaria en los estratos 1, 2 y 3, por lo que se presume que la población a riesgo de esta complicación, incluso siendo asintomáticos, fue particularmente alta en nuestro medio(3).

A nuestro conocimiento únicamente el estudio de Lopez-Fontalvo et. Al describe una prevalencia del 3% de complicaciones embólicas en una muestra retrospectiva de 525 pacientes en Itagüí, Antioquia de los cuales un cuarto de los pacientes requirió manejo en la unidad de cuidados intensivos con necesidad de ventilación mecánica del 18,9% y mortalidad del 18,1% en esta muestra. Dentro de este grupo de pacientes las comorbilidades más frecuentemente descritas fueron la hipertensión arterial y la diabetes mellitus y llamativamente un 9,3% de los pacientes cursaba con antiagregación, así como un total de 3,8% se encontraban anticoagulados previamente(19).

Fisiopatología de ETV en COVID

El origen de la relación descrita entre la enfermedad por COVID-19 y los eventos tromboembólicos venosos difiere en gran medida de la coagulación intravascular diseminada propia de la sepsis, puesto que la coagulopatía por COVID-19 no está asociada con trombocitopenia, depleción de factores de la coagulación ni prolongación de los tiempos de coagulación(30). El origen fisiopatológico primario correspondiente a la disfunción endotelial y la coagulopatía sucedánea se describe de la siguiente forma:

En primer lugar y de forma similar a otros coronavirus, el SARS-Cov-2 utiliza el receptor de Angiotensina 2 (ECA2) como diana para entrar a las células de diferentes órganos utilizando una proteína transmembrana denominada “spike” (S). El ECA2 es posteriormente regulado a la baja. Este receptor ubicado en los pulmones, tejido cardiaco, renal, intestinal y endotelial, en donde el agente etiológico también aprovecha al receptor transmembrana de proteasa-serina 2 (TMPRSS2) para su endocitosis, explica en parte de la disfunción multiorgánica documentada en pacientes con esta enfermedad así como su asociación con el uso de inhibidores de la ECA para el tratamiento de la hipertensión arterial, pues la interacción posterior con el endotelio generará una respuesta mediada por citoquinas que juegan un papel en la respuesta inmune a agentes virales (13).

Encontraremos asociada a esta interacción con el endotelio, en primer lugar la liberación de Interleuquina 6 (IL-6), que media un aumento de la permeabilidad vascular junto con la IL-8 y el factor quimioatrayente de monocitos 1 (MCP-1) así como la inducción de la activación del C5a del complemento; en segundo lugar al receptor soluble de Interleuquina 2 (IL-2R) que suele correlacionarse con la severidad de la enfermedad y es evidencia de la activación de los linfocitos T-Helper; y en tercer lugar, el factor de necrosis tumoral alfa (TNF-a), que se ha observado involucrado en la inducción de una respuesta proinflamatoria que deriva en el síndrome de liberación de citoquinas, así como en la pérdida de las propiedades antitrombóticas usuales de la célula endotelial(13,31).

El proceso inflamatorio anteriormente descrito disparará la formación de microtrombos en circulación capilar pulmonar, que si bien no son evidentes mediante las técnicas de imagen usualmente utilizadas, sí condicionan deterioro sintomático y de los índices de oxigenación, y estimulan, especialmente en pacientes con síndrome de dificultad respiratoria del adulto (SDRA), la extravasación de polimorfonucleares (PMN) hacia el espacio alveolar que se

encargan de liberar trampas extracelulares de neutrófilos (NET) como respuesta dirigida a limitar la invasión viral, progresando a un síndrome de liberación de citoquinas que resulta en extensión de los defectos vasculares hacia la macrovasculatura, haciéndose evidentes mediante angiotomografía(9,13,24).

Por otra parte, los monocitos y macrófagos también juegan un papel importante en la fisiopatología de esta enfermedad. A pesar de que inicialmente cumplen funciones antiinflamatorias, en pacientes críticamente enfermos y con depleción linfocitaria se asocian a la aparición de una tormenta de citocinas con la consiguiente liberación de IL-1 β , IL-8, IL-6 e interferón (IFN) tipo I, e inducción de regulación al alta del factor inhibidor tisular del plasminógeno y factor tisular que derivará a la activación plaquetaria resultando en la activación repetitiva de linfocitos T y NK, que perpetúan la respuesta proinflamatoria y amplifican los fenómenos trombóticos(9).

De la misma forma, con la intervención linfocitaria mediada por IL-2, en respuesta a la endotelitis mediada por los fagocitos y los otros mecanismos descritos, se perpetuará la disfunción microcirculatoria de diversos lechos vasculares, aumentando los niveles de factor de von Willebrand (vWF) y factor VIII (FVIII) y reduciendo la producción de anticoagulantes naturales como la antitrombina (AT) y la proteína C, llevando a la coagulopatía intravascular pulmonar con presencia de trombosis vascular, trombos de fibrina, oclusión de pequeños vasos e infiltración de células inflamatorias, todas documentadas en autopsias (6,12,13,31), explicando la alta prevalencia de embolismo pulmonar sin trombosis venosa profunda preexistente así como la microtrombosis diseminada descrita previamente(13).

Por último, en estudios mediante lavado broncoalveolar de pacientes con SDRA por COVID-19 se han mostrado cómo el estado de hipoxia producida por los mecanismos descritos eleva los niveles del inhibidor del activador de la urocinasa del plasminógeno 1 (PAI-1), usualmente encargado de la eliminación de los depósitos de fibrina en el pulmón(8) contribuyendo al ciclo mencionado anteriormente.

Estrategias de prevención y anticoagulación plena o profiláctica

Se ha descrito como la enfermedad y predominantemente el SDR por COVID-19 induce un estado de hipercoagulabilidad asociada incluso a pesar del uso de anticoagulación profiláctica, que sugiere que este tipo de estrategia puede no ser igualmente efectiva en este grupo de pacientes(24).

Tras la identificación de estas complicaciones en hasta un 31% de los pacientes a pesar de tromboprofilaxis farmacológica, se consideró ampliamente el uso de heparina en dosis plena(24), el cual no solamente se justificaba por su actividad como anticoagulante, sino por su acción inhibitoria sobre la activación del heparán-sulfato, implicado en el ingreso del virus al citoplasma de las células, y que cuenta con múltiples efectos pleiotrópicos entre los que se cuentan la inhibición de la actividad del neutrófilo así como de sus proteasas más lesivas como la elastasa leucocitaria y la cathepsina K, además de tener un rol en la inmunomodulación por la regulación a la baja del factor nuclear kappa beta (NF-kB) que reducirá a su vez los niveles de IL-6, IL-8 y TNF-a (32).

La indicación para ofrecer anticoagulación profiláctica tan pronto como sea posible está justificada para la prevención de eventos embólicos de acuerdo con la Sociedad Internacional de Trombosis y Hemostasia (ISTH) en su guía de prevención y tratamiento de la coagulopatía por COVID-19 en todo paciente hospitalizado en ausencia de contraindicación(20,33). Su administración en dosis de tromboprofilaxis redujo la mortalidad a 28 días de 64.2% a 40% en pacientes con un puntaje de coagulopatía inducida por sepsis (SIC) ≥ 4 puntos y aquellos con dímero D seis veces por encima del límite superior de la normalidad, sin embargo, este beneficio no pudo reproducirse en el grupo de pacientes con SIC < 3 puntos (34).

Se conoce el efecto de la ausencia de anticoagulación como factor de riesgo para la presentación de eventos embólicos; por ejemplo, en la cohorte expuesta en la serie de Mouhat et al. representa un riesgo 4 veces mayor para el desarrollo de TEP(14), interpretándose como una asociación clara y un requerimiento en los pacientes hospitalizados con este tipo de infección.

Una mirada de recomendaciones existe en documentos previos al 2022 de las cuales se puede concluir que el consenso general de grupos como la OMS, la ISTH, La Sociedad Americana de Hematología y el NIH no favorecen el uso de tromboprofilaxis en el paciente ambulatorio como si se tiende a recomendar la tromboprofilaxis intrahospitalaria universal, para el caso

de la OMS esta se recomienda en ausencia de contraindicaciones tanto en sala general como en la unidad de cuidado intensivo(35). De forma similar la ISTH emite una recomendación de tromboprofilaxis universal con la salvedad de que puede ser considerada una dosis intermedia definida como dosis estándar de tromboprofilaxis cada 12 horas o ajustada al peso una vez al día(36). Conversamente estas dosis no son aprobadas por la sociedad americana de hematología ni el instituto nacional de salud (NIH)(37).

En ausencia de un consenso sobre la dosificación apropiada de la anticoagulación, tromboprofilaxis y dosis intermedias, Moores et. al. en 2022 emite una serie de recomendaciones a través de CHEST que involucra que en pacientes con bajo riesgo de sangrado y agudamente enfermos por COVID-19 se considere anticoagulación plena con heparina no fraccionada o de bajo peso molecular, siempre y cuando el dímero D se encuentre elevado 2-4 veces el límite de valor de normalidad, a su vez una dosis profiláctica se recomienda en el grupo de pacientes con mayor riesgo de sangrado por encima de una dosis intermedia, así como también se recomendó la tromboprofilaxis en el entorno del cuidado crítico y de sala general en ausencia de alteración de los biomarcadores(35).

Como se ha dicho, a pesar de la utilización de tromboprofilaxis los pacientes presentan eventos embólicos, incluso siendo asintomáticos respiratoriamente(15), sugiriendo que el proceso de coagulopatía inicia previo a la admisión hospitalaria (24). Por esto se ha postulado el uso de anticoagulación oral con anticoagulantes de acción directa (DOAC), la cual no está recomendada actualmente para su uso en pacientes hospitalizados y en pacientes que tengan anticoagulación oral ambulatoria se ha recomendado el cambio a heparinas de bajo peso molecular dada su vida media más corta, propiedades antiinflamatorias, su perfil de seguridad y su baja probabilidad de interacción con xenobióticos que pudieran alterar la efectividad de los DOAC en este escenario. Además, se ha demostrado que en perfiles de alto riesgo el uso de rivaroxabán no tiene efecto en la progresión de la enfermedad por COVID-19 ni la mortalidad. Sin embargo, en el paciente ambulatorio la vasta mayoría de pacientes podrían ser tratados con DOAC o incluso antagonistas de la vitamina K para el caso de coexistencia de indicación previa(15).

Biomarcadores y Asociaciones Conocidas

La hipercoagulabilidad de la enfermedad por COVID-19 comparte características de la coagulación intravascular diseminada, encontrando niveles bajos de AT y altos de dímero D, productos de degradación de la fibrina, fibrinógeno, y de los factores de von Willebrand (vWF), y factor VIII, cuyo aumento está relacionado con mayores tasas de complicaciones y mortalidad (9). Si bien no todos los pacientes críticos evolucionan a coagulación intravascular diseminada como pudo verse en la serie de Helms et. al (8).

La estratificación del riesgo de este tipo de complicaciones es útil para contextualizar las estrategias terapéuticas a utilizar con estos pacientes y como se describió desde el inicio de la pandemia, el dímero D, los productos de degradación de la fibrina y el tiempo de protrombina y trombotoplastina describen un comportamiento diferente entre sobrevivientes y no sobrevivientes(38).

De estos, el dímero D parece ser el mejor marcador diagnóstico disponible ampliamente hasta el momento, porque si bien el 46,4% de la población con la patología podría cursar con elevaciones del biomarcador, esta misma se correlaciona con un 60% de los pacientes que tenían un curso clínico severo de la enfermedad (33), y como fue notado por Tang et. al. valores medios de dímero D de 2,12 mg/L se relacionaban con mayor mortalidad intrahospitalaria(38).

Adicionalmente se documentó que el Dímero D también se relacionaba con una mayor probabilidad de ser admitido a cuidado crítico con cifras medias de dímero D de 2,4 mg/L en contraposición de 0,5 mg/L en pacientes que no ingresaban por COVID-19 a la unidad de cuidado intensivo (39).

Los tiempos de coagulación también se encontraron como prolongados en aquellos que no sobrevivieron, particularmente sobre la admisión, de la misma forma se evidenciaron prolongaciones leves del PT en pacientes que ingresaron a la unidad de cuidado intensivo con una prolongación de entre 2 a 5 segundos(38,39).

La trombocitopenia con valores menores a 150.000 cel/MI se documentó en menos del 5% de la cohorte de Huang Et. Al.; sin embargo su aparición se relacionó con un incremento de aproximadamente 5 veces la severidad de la enfermedad por COVID-19(39).

En adición, se mostró la posible utilidad de la medición del fibrinógeno en este escenario pues si bien este último puede tender a estar elevado en los primeros días de la admisión puede funcionar como un marcador de mortalidad si se depleta en torno al día 10 a 14, dato que fue más prevalente en grupos de pacientes no sobrevivientes(33).

En la Serie de Mouhat et al. mencionada previamente se documentó que el dímero D era hasta 4.1 veces más alto en pacientes en el grupo que presentaron embolia pulmonar en relación al grupo control y adicionalmente documentaron mayor prevalencia de disfunción hepática y elevación de troponinas en relación al cuadro congestivo pulmonar, describiendo un OR de 4.5 y un punto de corte óptimo de dímero D en este estudio del 2.59 mg/L(14). Adicionalmente en el estudio de Young et. al. también se evaluó el rendimiento diagnóstico del dímero D para estimar su utilidad para la detección de complicaciones tromboembólicas encontrando un AUROC de 0,737 para embolismo pulmonar con niveles de 0.5-1 mg/L demostrando una sensibilidad del 96% con especificidad baja de apenas 10%(29).

El dímero D no solo se ha visto asociado con la presentación de eventos embólicos y mortalidad sino con la ocurrencia de complicaciones como progresión a falla ventilatoria, choque séptico, lesión renal aguda e infecciones secundarias, asociándose globalmente con manifestaciones más severas de la enfermedad (20). Datos que pueden verse en la cohorte de Estrasburgo, en la que los pacientes con altos niveles de dímero D tenían más probabilidad de progresar a enfermedad severa que requirió UCI y también se correlacionaron puntos de corte superiores a 2.66 mg/L con la presencia de embolismo pulmonar en la angiografía, sin documentar una correlación directa con niveles de fibrinógeno u otros marcadores en suero(25).

En la cohorte de Lopez-Fontalvo et. al. previamente descrita se documentó asociación entre niveles de troponina mayores a 0,03 ng/ml y trombocitopenia $<150.000/mm^3$ con la aparición de nuevos eventos embólicos. Además, como sería esperable, estos tenían mayor prevalencia en pacientes con historia previa de enfermedad tromboembólica venosa(19).

También podemos encontrar otros marcadores de igual significancia clínica aunque de más difícil medición en nuestro entorno como lo son las interleuquinas proinflamatorias IL-6 e IL-1 que promoverán la activación plaquetaria e inhibirán la actividad de ciertas moléculas anticoagulantes como la proteína C y la proteína S(18).

Adicional a estas variables aunque con una significancia más incierta en cuanto a su asociación a eventos embólicos se encuentra la proteína C reactiva como subrogado de la elevación de la interleuquina 6, la deshidrogenasa láctica como marcador genérico de inflamación y activación endotelial y el conteo leucocitario nominalmente la linfopenia relacionada con peores desenlaces en estos pacientes(18).

Complementariamente en la serie de 193 pacientes de Yousaf et. al. Marcadores como la proteína C reactiva, la interleuquina 6, la troponina y la ferritina o la presencia de linfopenia no fueron asociadas a la presencia de embolismo pulmonar en pacientes con COVID-19(40).

Rol de las Herramientas de Estadificación y Predicción.

Desafortunadamente, las escalas elaboradas para el diagnóstico de ETV, como el índice de Wells no han demostrado ser precisos en la predicción de estas complicaciones, especialmente, dada la ausencia de factores de riesgo clásicos como la edad avanzada, historia de trombosis, trombofilia, cáncer o admisión a UCI en todos los pacientes (16). Y, así mismo, marcadores clásicos de la coagulación como el tiempo de protrombina (PT), tiempo activado de tromboplastina (PTT) y el recuento plaquetario no detectan tempranamente el estado procoagulante(8,39).

Por esta razón, la ISTH diseñó tres estadios de las alteraciones hemostáticas asociadas a COVID-19 (CAHA), para determinar el inicio de trombopprofilaxis o anticoagulación. En la primera etapa encontramos pacientes con un dímero D elevado dos a tres veces por encima del límite superior de la normalidad (ULN), pero sin alteraciones plaquetarias o de los tiempos de coagulación, quienes deberían recibir trombopprofilaxis con HBPM; en la segunda etapa, el dímero D se eleva tres a seis veces por encima del límite superior de la normalidad, acompañándose de trombocitopenia leve y mínima prolongación de los tiempos de coagulación, indicando el requerimiento de anticoagulación en caso de documentar enfermedad tromboembólica venosa concomitante o tener una alta sospecha de la misma; y en la tercera y última etapa, el dímero D se eleva más de seis veces por encima del ULN, con trombocitopenia moderada a severa y prolongación marcada de los tiempos de coagulación

(24), en quienes debería considerarse la anticoagulación con HBPM o trombolisis. Sin embargo, aún se requieren más estudios para su correspondiente validación.

Recientemente en el trabajo realizado por Muresan et. al. se describió el rol del índice pronóstico nutricional CONUT (escala de control nutricional) así como marcadores inflamatorios como el SIRI o el SII (systemic inflammation response index y systemic inflammatory index) y relaciones de paraclínicos como el ratio monocito:linfocito (MLR), neutrófilo:linfocito (NLR) y plaqueta:linfocito (PLR) para predecir embolismo pulmonar agudo en pacientes con COVID-19 así como su riesgo de mortalidad, demostrando que altos índices MLR, NLR y PLR así como elevación del índice SIRI, SII o severidad en la escala CONUT, predecía con un AUROC 0,766 el riesgo de embolismo pulmonar agudo y más significativamente, con un AUROC de 0,824, el riesgo de trombosis venosa profunda convirtiéndolo en una herramienta útil para la predicción del embolismo en este grupo de pacientes. Adicionalmente, este trabajo evidencia también una asociación en pacientes comórbidos con enfermedad arterial periférica, tabaquismo, patología neoplásica y enfermedad renal crónica con eventos tromboembólicos(41).

3. Pregunta de investigación

¿Cuál es la prevalencia de las complicaciones embólicas en los pacientes hospitalizados con infección por SARS-CoV-2 en la FUNDACIÓN CARDIOINFANTIL durante 2020 y cuáles son las características de estas poblaciones?

4. Objetivos

Objetivo general

Establecer la prevalencia de presentación de las complicaciones embólicas de los pacientes hospitalizados con SARS-CoV-2 en la FUNDACIÓN CARDIOINFANTIL durante 2020.

Objetivos específicos

1. Realizar caracterización demográfica, clínica y paraclínica de los pacientes hospitalizados con SARS-CoV-2 en la FUNDACIÓN CARDIOINFANTIL durante 2020.
2. Describir las características clínicas y paraclínicas de los pacientes que presentaron complicaciones embólicas asociadas a SARS-Cov-2 y los que no las presentaron en la FUNDACIÓN CARDIOINFANTIL durante 2020.

5. Formulación de hipótesis

No aplica, se trata de un estudio descriptivo.

6. Metodología

6.1 Tipo y diseño de estudio

Estudio observacional descriptivo con componente analítico desde el 1 de abril de 2020 hasta el 31 de diciembre de 2020 realizado en la FUNDACIÓN CARDIOINFANTIL, en pacientes mayores de edad con infección por SARS-CoV-2 confirmada por reacción en cadena de la polimerasa con y sin diagnóstico de enfermedad tromboembólica venosa.

6.2 Población y muestra

Pacientes adultos hospitalizados en la FUNDACIÓN CARDIOINFANTIL entre el 1 de abril de 2020 y el 31 de diciembre de 2020 con infección por SARS-CoV-2 confirmada por reacción en cadena de la polimerasa con y sin diagnóstico de enfermedad tromboembólica venosa.

6.3 Criterios de inclusión y exclusión

6.3.1 Criterios de inclusión:

- Edad mayor o igual a 18 años.
- Hospitalización en la FUNDACIÓN CARDIOINFANTIL entre el 1 de abril de 2020 y el 31 de diciembre de 2020.
- Diagnóstico de infección por SARS-CoV-2 confirmado por reacción en cadena de la polimerasa.

6.3.2 *Criterios de exclusión:*

- Estado de embarazo.
- Historia personal de trombofilia hereditaria.
- Historia personal de trombofilia adquirida.
- Antecedente de enfermedad tromboembólica venosa pulmonar.

6.4 *Tamaño de muestra*

6.5 *Muestreo*

Asumiendo una prevalencia de complicaciones embólicas del 6.4% (11,12) y un error de estimación del 2% se determinó un tamaño de muestra de 576 pacientes, según la fórmula usual de cálculo de tamaño de muestra para la estimación de una proporción usando una aproximación normal (42).

Se realizó un muestreo aleatorio simple, los 576 pacientes que fueron seleccionados de manera aleatoria del conjunto total de historias clínicas que cumplieron con los criterios de inclusión y exclusión descritos.

6.6 *Definición y operacionalización de variables*

Para la recolección de datos se tuvo en cuenta factores demográficos de la población a estudio dentro de los cuales se documentarán datos básicos de edad, sexo, peso y talla, así como antecedentes médicos relevantes y asociados a mayor morbilidad con la enfermedad por SARS-CoV-2 además de aspectos clínicos sugestivos al ingreso de enfermedad tromboembólica venosa y sus comorbilidades asociadas. Adicionalmente se registró el panel

de laboratorios inicial de las primeras 24 horas de ingreso del paciente y el tratamiento farmacológico recibido en las primeras 72 horas de estancia.

6.6.1 Definiciones

6.6.2 Operacionalización de variables

Tabla 1. Operacionalización de variables

Nombre de la variable	Definición	Naturaleza	Escala	Unidades o categorías
Factores Demográficos				
Edad	Tiempo en años que ha vivido una persona.	Cuantitativa	Continua	Años
Sexo	Condición orgánica.	Cualitativa	Nominal	M/F
Tabaquismo	Consumo activo o previo de tabaco.	Cualitativa	Nominal	SI/NO
Peso	Peso corporal del individuo.	Cuantitativa	Continua	Kilogramos
Talla	Talla del individuo.	Cuantitativa	Continua	Centímetros
Obesidad	Índice de masa corporal ≥ 30 kg/m ²	Cualitativa	Nominal	SI/NO

Comorbilidades				
Hipertensión arterial	Receptor activo de tratamiento antihipertensivo por diagnóstico previo al ingreso.	Cualitativa	Nominal	SI/NO
Diabetes	<p>Diagnóstico previo o criterios diagnósticos al ingreso:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Valores de glucosa en plasma en ayunas (FPG) \geq 126 mg/dL (7.0 mmol/L). • Valores de glucosa en plasma de dos horas \geq 200 mg/dL (11.1 mmol/L) durante una prueba oral de tolerancia a 	Cualitativa	Nominal	SI/NO

	<p>la glucosa (OGTT).</p> <ul style="list-style-type: none"> • Valores de A1C \geq 6.5 % (48 mmol/mol). 			
Enfermedad coronaria	Diagnóstico previo al ingreso de enfermedad coronaria o historia de infarto agudo al miocardio previo	Cualitativa	Nominal	SI/NO
Falla Cardíaca	Diagnóstico previo o al ingreso de Falla cardíaca con fracción de eyección reducida o preservada	Cualitativa	Nominal	SI/NO
Fibrilación/Flutter Auricular	Diagnóstico previo o al ingreso de Fibrilación o Flutter auricular	Cualitativa	Nominal	SI/NO
Cáncer	Diagnóstico de neoplasia maligna previo al ingreso.	Cualitativa	Nominal	SI/NO
Enfermedad pulmonar	Diagnóstico previo o al ingreso de enfermedad	Cualitativa	Nominal	SI/NO

obstructiva crónica	pulmonar obstructiva crónica.			
Enfermedad renal crónica	Diagnóstico previo al ingreso por alteración anatómica o funcional renal mayor a tres meses de duración y tasa de filtración glomerular menor a 60 ml/kg/m ²	Cualitativa	Nominal	SI/NO
Cirrosis	Diagnóstico previo o al ingreso de cirrosis hepática en cualquier estadio	Cualitativa	Nominal	SI/NO
Inmunosupresión	Cualquier forma de Inmunodeficiencia humoral o celular adquirida, congénita o de origen farmacológica	Cualitativa	Nominal	SI/NO
Aspectos clínicos al momento del ingreso				
Fiebre	Temperatura \geq 38.3 °C	Cualitativa	Nominal	SI/NO

Dolor torácico	Dolor torácico en el momento del ingreso.	Cualitativa	Nominal	SI/NO
Edema asimétrico de miembros inferiores	Edema asimétrico de miembros inferiores al momento del ingreso	cualitativo	Nominal	SI/NO
Hemoptisis	Hemoptisis o expectoración hemoptoica al momento del ingreso	Cualitativo	Nominal	SI/NO
Admisión a UCI	Paciente que requiere ingreso a unidad de cuidados intensivos	Cualitativa	Nominal	SI/NO
Fallecimiento	Fallecimiento durante la hospitalización.	Cualitativa	Nominal	SI/NO
Laboratorios al momento del ingreso				
Hemoglobina	Nivel de hemoglobina en hemograma	Cuantitativa	Continua	Gr/dl
Leucocitos	Conteo de leucocitos en hemograma	Cuantitativa	Continua	Cels/ul

Linfocitos	Conteo de linfocitos en hemograma	Cuantitativa	Continua	Cels/ul
Plaquetas	Conteo de plaquetas en hemograma	Cuantitativa	Continua	Cels/ul
Proteína C Reactiva	Nivel sérico de proteína C reactiva	Cuantitativa	Continua	Mg/dl
Ferritina	Valor sérico de ferritina	Cuantitativa	Continua	Mg/dl
Lactato Deshidrogenasa	Valor sérico de lactato deshidrogenasa	Cuantitativa	Continua	Mg/dl
Troponina I	Valor sérico de troponina I	Cuantitativa	Continua	Mg/dl
AST	Valor sérico de aspartato aminotransferasa	Cuantitativa	Continua	Mg/dl
ALT	Valor sérico de alanina aminotransferasa	Cuantitativa	Continua	Mg/dl
Bilirrubinas	Valor sérico de bilirrubina total, directa e indirecta	Cuantitativa	Continua	Mg/dl
Creatinina	Valor sérico de creatinina	Cuantitativa	Continua	Mg/dl

Nitrógeno Ureico	Valor sérico de nitrógeno ureico	Cuantitativa	Continua	Mg/dl
Lactato	Lactato medido en gases arteriales	Cuantitativa	Continua	Mmol/L
Dimero D	Valor sérico de dímero D	Cuantitativa	Continua	Mg/dl
Glucemia	Conteo de glucosa en sangre	Cuantitativa	Continua	Mg/dl
Tiempo de Protrombina	Tiempo de protrombina	Cuantitativa	Continua	Seg
Tiempo de Tromboplastina	Tiempo de tromboplastina	Cuantitativa	Continua	Seg
Tratamiento farmacológico recibido durante la hospitalización				
Uso de dexametasona	Administración endovenosa de dexametasona	Cualitativa	Nominal	SI/NO
Uso de antibióticos	Administración de antibiótico por cualquier vía	Cualitativa	Nominal	SI/NO
Desenlace Principal				
Tromboembolism o Pulmonar	Tromboembolismo pulmonar agudo confirmado por angiotomografía de tórax o	Cualitativa	Nominal	SI/NO

	gammagrafía de ventilación y perfusión.			
Trombosis Venosa Profunda	Trombosis venosa profunda confirmada por Doppler venoso de miembros inferiores	Cualitativa	Nominal	SI/NO

6.7 Técnicas, procedimientos e instrumentos de la recolección de datos

Se realizó la recolección de datos en la plataforma de Microsoft Excel donde se construyó una tabla para la recolección de las variables documentadas en la operacionalización de variables obtenidos a partir del sistema de historias clínicas SERVINTE de La Cardio. Se realizó la recolección de datos por los investigadores Valeria Gómez Sepúlveda y Juan David Sierra Breton. Posterior al análisis, construcción del documento final y revisión del mismo se destruirá la base de datos al plazo del 1 de agosto de 2023.

6.8 Plan de procesamiento de muestras biológicas

No se requerirá el procesamiento o análisis de muestras biológicas.

6.9 Plan análisis de datos

Estadísticas descriptivas univariadas serán reportadas para las variables del estudio. Para las variables cualitativas se reportaron frecuencias absolutas y relativas, para las variables cuantitativas se reportaron promedios y desviaciones estándar o mediana y rango intercuartílico dependiendo de la normalidad de las variables, evaluada a través de la prueba de normalidad de Shapiro-Wilk.

Para describir las características de los pacientes que presentaron y no presentaron complicaciones embólicas se reportaron las mismas estadísticas descriptivas anteriores para cada grupo de pacientes. Con el fin de evaluar de manera descriptiva las diferencias entre grupos de las complicaciones tromboembólicas con variables sociodemográficas, clínicas y paraclínicas, usamos la prueba t con varianza heterogénea o la prueba no paramétrica U de Mann-Whitney según la normalidad de las variables cuantitativas. Para las variables cualitativas usamos la prueba de independencia del Chi cuadrado y se calcularon odds-ratios cuando fue posible, junto con sus intervalos al 95% de confianza.

Ya que se realizarán varias pruebas de hipótesis, controlaremos el error global tipo I usando el enfoque de control de falsos positivos propuesto por Benjamini Y et al. 2001(43). Todos los análisis estadísticos serán realizados en el software R versión 4.0.3.

6.10 Descripción y manejo del sesgo

Existen varios tipos de sesgo que deben tenerse en cuenta al momento de interpretar los resultados del presente estudio. El primero, es el sesgo de clasificación, por la posibilidad de categorizar erróneamente la presencia o ausencia de complicaciones embólicas; sin embargo, se usaron criterios diagnósticos y/o definiciones soportadas por guías internacionales para cada una de las variables incluidas con el fin de minimizar su impacto. El segundo, es el sesgo de selección, que se controló al incluir pacientes con RT-PCR para SARS CoV-2 positiva, quienes habían sido registrados ante el SIVIGILA mediante ficha de notificación obligatoria. El tercero, es el sesgo de confusión, relacionado con el diseño de investigación planteado. Por último, encontramos el sesgo de información asociado al carácter retrospectivo del estudio, motivo por el que existen datos incompletos para algunas de las variables previamente definidas.

6.11 Alcances y límites de la investigación

Los resultados de este estudio se extraen de un único hospital, por lo que sólo pueden interpretarse en el marco de la población estudiada. Además, por el diseño de investigación planteado, no es posible determinar clara temporalidad ni causalidad entre las variables y el desenlace de complicaciones embólicas.

A pesar de las limitaciones anteriormente descritas, se espera que los datos de este estudio permitan entender de forma más clara la importancia del tromboembolismo pulmonar y la trombosis venosa profunda en los pacientes con COVID-19 en nuestra población, así como direccionar esfuerzos prospectivos en el mismo ámbito para la construcción de herramientas predictivas.

7. Aspectos éticos

El estudio se realizó dentro de los principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos según la Declaración de Helsinki - 64^a Asamblea General, Fortaleza, Brasil, octubre 2013 (44).

Se tuvo en cuenta las regulaciones locales del Ministerio de Salud de Colombia Resolución 8430 de 1993 en lo concerniente al Capítulo I “De los aspectos éticos de la investigación en seres humanos”(45).

La presente investigación está clasificada dentro de la categoría: sin riesgo.

Se solicitó exención del uso de consentimiento informado por tratarse de un estudio que describe variables demográficas, clínicas y de laboratorio, sin involucrar modificaciones en planes de estudio o de tratamiento ni incluir información de carácter sensible.

Se limitó el acceso de los instrumentos de investigación únicamente a los investigadores (Valeria Gómez Sepúlveda, Juan David Sierra Breton, Julián Mauricio Moreno León y Nicolás Molano González) según Artículo 8 de la Resolución 008430 de 1993 del Ministerio de Salud.

Será responsabilidad de los investigadores el guardar con absoluta reserva la información contenida en las historias clínicas y a cumplir con la normatividad vigente en cuanto al manejo de la misma reglamentados en los siguientes: Ley 100 de 1993, Ley 23 de 1981, Decreto 3380 de 1981, Resolución 008430 de 1993 y Decreto 1995 de 1999.

La información recogida fue destinada al análisis estadístico para la presente investigación y se conservará hasta la obtención de datos, análisis y publicación, posterior a ésta se destruirá la base de datos al plazo del 1 de agosto de 2023.

Todos los integrantes del grupo de investigación estarán prestos a dar información sobre el estudio a entes organizados, aprobados e interesados en conocerlo siempre y cuando sean de índole académica y científica, preservando la exactitud de los resultados y haciendo referencia a datos globales y no a pacientes o instituciones en particular.

Se mantendrá absoluta confidencialidad y se preservará el buen nombre institucional profesional.

El estudio se realizó con un manejo estadístico imparcial y responsable.

No existe ningún conflicto de interés por parte de los autores del estudio que deba declararse.

8. Administración del proyecto

8.1 Presupuesto

RUBROS	FUENTE DE FINANCIACIÓN	TOTAL
	INVESTIGADORES	
Personal	\$ 0,00	\$ 0,00
Software	\$ 50.000,00	\$ 50.000,00
Materiales y suministros	\$ 25.000,00	\$ 25.000,00
Material Bibliográfico	\$ 0,00	\$ 0,00
Publicaciones	\$ 0,00	\$ 0,00
Servicios Técnicos	\$ 498.000	\$ 498.000,00
TOTAL	\$ 573.000,00	\$ 573.000,00

Tabla 1. Características demográficas de la población al ingreso. RIC: rango intercuartílico, n: frecuencia absoluta, %: frecuencia relativa, N: tamaño de muestra efectivo (sin datos faltantes).†	
Variable	Mediana (RIC) - n(%)
Edad - años	64 (53;75)
Peso - kg	71 (61;80) N = 559
Talla - cm	165 (157;170) N = 558
Sexo (masculino)	329 (57,12%)
Tabaquismo activo	157 (27,26%)
Obesidad	160 (28,22%) N = 567
Hipertensión arterial	289 (50,17%)
Diabetes mellitus	134 (23,26%)
Enfermedad coronaria	49 (8,51%)
Falla cardíaca	51 (8,85%)
Fibrilación o Flutter auricular	33 (5,73%)
Cáncer	41 (7,12%)
Enfermedad pulmonar obstructiva crónica	65 (11,28%)
Enfermedad renal crónica	59 (10,24%)
Cirrosis	8 (1,39%)
Inmunosupresión	45 (7,81%)

† Teniendo en cuenta la distribución no normal de las variables, se reporta la mediana y rango intercuartílico para aquellas continuas, así como la frecuencia absoluta y relativa para las categóricas.

Con respecto a las características clínicas al ingreso, el síntoma más frecuente fue la fiebre (47.74%), seguido del dolor torácico (15.62%), edema (2.4%) y hemoptisis (0.69%), manifestándose esta última sólo en cuatro pacientes.

En relación a los paraclínicos registrados se evidenció una mediana de 15.2 g/dl para la hemoglobina, 7585 cel/ μ l para los leucocitos, 0.9 mg/dl para la creatinina, 18 mg/dl para el nitrógeno ureico, 0.6 mg/dl para la bilirrubina total, 40 mg/dl para la ALT y 42 mg/dl para la AST. La mediana de valor para los tiempos de coagulación fue de 14.8 y 30.5 segundos para el PT y PTT respectivamente. Referente a los marcadores de severidad se encontró una mediana de 768.5 mg/dl (RIC 402.25-1594.75) para la ferritina, 366 mg/dl (RIC 286-470) para la LDH y 1020 cel/ μ l (RIC 680-1530) para los linfocitos. Por último, se demostró una mediana de 1.18 mg/dl del dímero D con un RIC de 0.73 - 2.11 mg/dl.

Se documentó además la existencia de complicaciones embólicas, encontrando una prevalencia de tromboembolismo pulmonar (TEP) del 10.94% y de trombosis venosa profunda (TVP) del 4.17%. El tratamiento farmacológico administrado a lo largo de la hospitalización incluyó dexametasona en el 88.72% y antibioticoterapia en el 62.85% de los casos analizados. Así mismo, del total de pacientes descritos el 26.39% requirió de ingreso a la unidad de cuidado intensivo (UCI) y el 15.28% falleció durante su estancia hospitalaria.

Tabla 2. Características clínicas y paraclínicas de la población al ingreso. RIC: rango intercuartílico, n: frecuencia absoluta, %: frecuencia relativa, N: tamaño de muestra efectivo (sin datos faltantes).		
Variables		Mediana (RIC) - n(%)
Síntomas	Fiebre	275 (47,74%)
	Edema	14 (2,4%)
	Hemoptisis	4 (0,69%)

	Dolor torácico	90 (15,62%)
Ingreso a UCI		152 (26,39%)
Muerte intrahospitalaria		88 (15,28%)
Laboratorios	Lactato - mmol/L	1,53 (1,205;1,975) N = 555
	Glucosa - mg/dl	137 (120;174) N =557
	Hemoglobina - g/dl	15,2 (13,7;16,7)
	Leucocitos - cel/ μ l	7585 (5715;10525)
	Linfocitos - cel/ μ l	1020 (680;1530)
	Plaquetas - cel/ μ l	215000 (167750;270250)
	Ferritina - mg/dl	768,5 (402,25;1594,75) N = 494
	Troponina - mg/dl	0 (0;0,02) N = 426
	Creatinina - mg/dl	0,9 (0,8;1,2) N = 570
	LDH - mg/dl	366 (286;470) N = 521
	BUN - mg/dl	18 (13;26) N = 562
	Dímero D - mg/dl	1,18 (0,73;2,11) N = 504
	BT - mg/dl	0,6 (0,4;0,9) N = 317
	BD - mg/dl	0,3 (0,2;0,5) N = 317
BI - mg/dl	0,3 (0,2;0,4) N = 317	
PCR - mg/dl	9,7 (5,03;17,2) N = 129	

	AST - mg/dl	42 (27;68,75) N = 138
	ALT - mg/dl	40 (25;65,5) N = 139
	PT - seg	14,8 (14;16) N = 117
	PTT - seg	30,55 (28;34,07) N = 118
Tratamiento Farmacológico	Dexametasona	511 (88,72%)
	Antibioticoterapia	362 (62,85%)
Complicaciones embólicas	TEP	63 (10,94%)
	TVP	24 (4,17%)

ALT: Alanina aminotransferasa; AST: Aspartato aminotransferasa; BD: Bilirrubina directa; BI: Bilirrubina indirecta; BT: Bilirrubina total; BUN: Nitrógeno ureico; LDH: Lactato deshidrogenasa; PCR: Proteína C Reactiva; PT: Tiempo de protrombina; PTT: Tiempo de tromboplastina activado; TEP: Tromboembolismo Pulmonar; TVP: Trombosis Venosa Profunda; UCI: Unidad de Cuidado Intensivo.

En la tabla 3 se describen las características demográficas y clínicas de la población con tromboembolismo pulmonar, en la que no se encontraron diferencias con respecto a la edad, peso ni talla de los casos analizados, pero si en la proporción del sexo masculino, siendo más alta en los pacientes con TEP, quienes también presentaban una probabilidad 2.38 veces mayor de tener historia de cáncer. Con respecto a las demás comorbilidades, la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) fue más frecuente en los pacientes con TEP, así como la fibrilación/flutter auricular y enfermedad renal crónica (ERC) en los pacientes sin TEP. Sin embargo, dicha diferencia no se documentó en la medida de efecto utilizada.

Por otra parte, la frecuencia de presentación con fiebre o dolor torácico, así como el requerimiento de antibioticoterapia o ingreso a UCI durante la hospitalización, fueron mayores para la población con TEP. Si bien la mortalidad intrahospitalaria fue numéricamente más alta en este mismo grupo, y por el contrario, la trombosis venosa profunda fue más frecuente en los pacientes sin TEP, no se encontró diferencia en la existencia de estas mediante análisis por razón de probabilidades.

Tabla 3. Características demográficas y clínicas de los pacientes con tromboembolismo pulmonar. RIC: rango intercuartílico, n: frecuencia absoluta, %: frecuencia relativa, ME: medida de efecto†, IC: intervalo de confianza.			
Variables	Mediana (RIC) - n (%)		ME (IC)
	Pacientes con TEP (n = 63)	Pacientes sin TEP (n = 513)	
Demográficas			
Edad - años	63 (52,5;70,5)	64(53;75)	-1,799(-5,725;2,127)
Peso - kg	74 (63;83)	70,7 (61;80)	2,59 (-2,23;7,412)
Talla - cm	165 (158;170)	165 (156;170)	0,489 (-2,197;3,176)
Sexo (masculino)	37 (58,73%)	292 (56,92%)	1,075 (0,633;1,849)
Tabaquismo activo	17 (26,98%)	140 (27,2%)	0,99 (0,534;1,757)
Obesidad	18 (29,03%)	142 (28,11%)	1,051 (0,573;1,757)
Hipertensión arterial	33 (52,38%)	256 (49,9%)	1,104 (0,652;1,875)
Diabetes mellitus	19 (30,15%)	115 (22,41%)	1,5 (0,824;2,64)
Enfermedad coronaria	6 (9,52%)	43 (8,38%)	1,174 (0,428;2,702)
Falla cardíaca	7 (11,11%)	44 (8,57%)	1,354 (0,531;2,991)
Fibrilación o Flutter auricular	2 (3,17%)	31 (6,04%)	0,486 (0,167;2,319)
Cáncer	9 (14,28%)	32 (6,23%)	2,385 (1,189;5,607)
Enfermedad pulmonar obstructiva crónica	10 (15,8%)	55 (10,72%)	1,587 (0,721;3,191)

Enfermedad renal crónica	4 (6,34%)	55 (10,72%)	0,584 (0,169;1,498)	
Cirrosis	0 (0%)	8 (1,55%)	0 (0,027;8,21)	
Inmunosupresión	4 (6,34%)	41 (7,99%)	0,749 (0,314;2,363)	
Características Clínicas				
Síntomas	Fiebre	33 (52,38%)	242 (47,17%)	1,231 (0,727;2,091)
	Edema	0 (0%)	14 (2,7%)	0 (0,016;4,602)
	Hemoptisis	0 (0%)	4 (0,77%)	0 (0,047;16,752)
	Dolor torácico	17 (27%)	73 (14,23%)	2,234 (1,184;4,055)
Trombosis venosa profunda	2 (3,17%)	22 (4,28%)	0,68 (0,234;3,36)	
Ingreso a UCI	24 (38,1%)	128 (25%)	1,853 (1,059;3,187)	
Muerte intrahospitalaria	12 (19,04%)	76 (14,81%)	1,364 (0,664;2,607)	
Tratamiento Farmacológico				
Dexametasona	56 (88,88%)	455 (88,69%)	1,002 (0,461;2,529)	
Antibioticoterapia	47 (74,6%)	315 (61,4%)	1,83 (1,03;3,42)	

TEP: Tromboembolismo pulmonar; UCI: Unidad de Cuidado Intensivo.

† Se calculó como medida de efecto la diferencia de medias para variables continuas y la razón de probabilidades (odds ratio) para variables categóricas.

En la tabla 4 se describen las características paraclínicas de la población con tromboembolismo pulmonar. Se encontró una distribución similar en ambos grupos de los valores de lactato, glucosa, hemoglobina, linfocitos, plaquetas, creatinina, bilirrubinas, transaminasas, tiempos de coagulación, troponina, LDH y ferritina; diferente del valor de leucocitos, nitrógeno ureico y dímero D que fueron más altos en los pacientes con TEP.

Además, la mediana de la PCR fue numéricamente mayor en este mismo grupo; sin embargo, este hallazgo no se vió reflejado en la diferencia de medias.

Tabla 4. Características paraclínicas de los pacientes con tromboembolismo pulmonar. RIC: rango intercuartílico, n: frecuencia absoluta, ME: medida de efecto (diferencia de medias), IC: intervalo de confianza.			
Variables	Mediana (RIC) - n (%)		ME (IC)
	Pacientes con TEP (n = 63)	Pacientes sin TEP (n = 513)	
Lactato - mmol/l	1,535 (1,255;2,093)	1,53 (1,2;1,96)	0,286 (-0,131;0,704)
Glucosa - mg/dl	141,5 (123,5;179)	137 (120;173)	11,88 (-12,134;35,909)
Hemoglobina - g/dl	15,4 (13,8;16,8)	15,2 (13,7;16,7)	0,282 (-0,401;0,965)
Leucocitos - cel/ μ l	9750 (7635;12950)	7260 (5620;10200)	2645,028 (557,42;4732,637)
Linfocitos - cel/ μ l	970 (640;1680)	1020 (690;1510)	-35,162 (- 239,25;168,93)
Plaquetas - cel/ μ l	233000 (190000;275500)	214000 (166000;270000)	20404,205 (- 4771,282;45579,691)
Ferritina - mg/dl	609 (343;1414,5)	796 (410;1608,5)	426,19 (-946,51;1798)
Troponina - mg/dl	0,005 (0;0,03)	0 (0;0,02)	-2,15 (-7,75;3,44)
Creatinina - mg/dl	1,1 (0,8;1,4)	0,9 (0,8;1,2)	0,002 (-0,252;0,255)
LDH - mg/dl	372 (274,25;458,75)	365 (288;474)	155,543 (- 175,611;486,698)
BUN - mg/dl	20 (15;33,5)	18 (12,26)	7,11 (0,855;13,371)
Dímero D - mg/dl	1,7 (1,05;3,9)	1,11 (0,7;2)	1,854 (0,516;3,192)
BT - mg/dl	0,6 (0,4;0,9)	0,6 (0,5;0,9)	-0,154 (-0,43;0,128)

BD - mg/dl	0,4 (0,2;0,5)	0,3 (0,2;0,5)	-0,08 (-0,273;0,114)
BI - mg/dl	0,2 (0,2;0,35)	0,3 (0,2;0,4)	-0,091 (-0,197;0,016)
PCR - mg/dl	18 (7,12;21,3)	9,4 (4,96;16)	4,069 (-1,38;9,52)
AST - mg/dl	37 (27,5;58,25)	42,5 (27;70,5)	-26,49 (-116,511;63,5)
ALT - mg/dl	40 (31,5;64,25)	40 (24,5;66)	-41,37 (-125,86;43,233)
PT - seg	15,4 (14,05;15,9)	14,7 (14;16)	0,116 (-0,82;1,05)
PTT - seg	31 (28,9;35,7)	30,2 (27,95;33,2)	0,314 (-2,106;2,73)

ALT: Alanina aminotransferasa; AST: Aspartato aminotransferasa; BD: Bilirrubina directa; BI: Bilirrubina indirecta; BT: Bilirrubina total; BUN: Nitrógeno ureico; LDH: Lactato deshidrogenasa; PCR: Proteína C Reactiva; PT: Tiempo de protrombina; PTT: Tiempo de tromboplastina activado; TEP: Tromboembolismo Pulmonar.

En la tabla 5 se describen las características demográficas y clínicas de la población con trombosis venosa profunda, en la que no existieron diferencias con respecto a la edad, peso ni talla de los casos analizados. Se encontró una proporción mayor de hombres en aquellos pacientes con diagnóstico de TVP. De la misma forma, la obesidad y la ERC fueron más frecuentes en este grupo, sin diferencias para las demás comorbilidades.

En relación con los aspectos clínicos, la presentación con edema fue más frecuente en los pacientes con TVP. Además, esta población tenía una probabilidad 6.4 veces mayor de haber recibido antibioticoterapia, 21.42 veces mayor de requerir UCI y 5.7 veces mayor de fallecer durante su estancia hospitalaria.

Tabla 5. Características demográficas y clínicas de los pacientes con trombosis venosa profunda. RIC: rango intercuartílico, n: frecuencia absoluta, %: frecuencia relativa, ME: medida de efecto†, IC: intervalo de confianza.			
Variables	Mediana (RIC) - n (%)		ME (IC)
	Pacientes con	Pacientes sin	

	TVP (n = 24)	TVP (n = 552)	
Demográficas			
Edad - años	68,5 (61;78)	63 (52;75)	3,73 (-1,51;8,98)
Peso - kg	73 (66,5;89,25)	71 (61;80)	3,507 (-4,229;11,242)
Talla - cm	163,5 (157;170)	165 (157;170)	-1,18 (-5,27;2,90)
Sexo (masculino)	15 (62,5%)	314 (56,88%)	1,25 (0,54;3,06)
Tabaquismo activo	5 (20,83%)	152 (27,53%)	0,709 (0,227;1,813)
Obesidad	12 (50%)	148 (27,25%)	2,66 (1,14;6,17)
Hipertensión arterial	11 (45,83%)	278 (50,36%)	0,836 (0,35;1,91)
Diabetes mellitus	6 (25%)	128 (23,18%)	1,123 (0,39;2,76)
Enfermedad coronaria	0 (0%)	49 (8,8%)	0 (0,01;3,46)
Falla cardíaca	1 (4,16%)	50 (9,05%)	0,41 (0,11;3,39)
Fibrilación o Flutter auricular	1 (4,16%)	32 (5,79%)	0,65 (0,18;5,53)
Cáncer	1 (4,16%)	40 (7,24%)	0,52 (0,15;4,34)
Enfermedad pulmonar obstructiva crónica	2 (8,33%)	63 (11,41%)	0,66 (0,22;3,24)
Enfermedad renal crónica	6 (25%)	53 (9,6%)	2,91 (1,28;8,37)
Cirrosis	1 (4,16%)	7 (12,6%)	2,83 (0,76;28,11)
Inmunosupresión	2 (8,33%)	43 (7,78%)	1,006 (0,34;4,98)
Características Clínicas			

Síntomas	Fiebre	10 (41,66%)	265 (48%)	0,77 (0,32;1,78)
	Edema	2 (8,33%)	12 (2,17%)	3,6 (1,15;19,91)
	Hemoptisis	0 (0%)	4 (0,72%)	0 (0,13;47,50)
	Dolor torácico	0 (0%)	90 (16,3%)	0 (0,006;1,73)
Ingreso a UCI		21 (87,5%)	131 (23,73%)	21,42 (7,18;95,51)
Muerte intrahospitalaria		12 (50%)	76 (13,7%)	5,70 (2,74;14,14)
Tratamiento Farmacológico				
Dexametasona		24 (100%)	487 (88,22%)	3,19 (0,39;109,55)
Antibioticoterapia		22 (91,66%)	340 (61,59%)	6,40 (1,85;43,53)

TVP: Trombosis Venosa Profunda; UCI: Unidad de Cuidado Intensivo.

† Se calculó como medida de efecto la diferencia de medias para variables continuas y la razón de probabilidades (odds ratio) para variables categóricas.

En la tabla 6 se describen las características paraclínicas de la población con TVP. En ésta se encontró una distribución similar para ambos grupos de los valores de lactato, glucosa, hemoglobina, leucocitos, linfocitos, plaquetas, creatinina, bilirrubinas, transaminasas, tiempos de coagulación y LDH. Por otra parte, los valores de nitrógeno ureico y dímero D fueron más altos en los pacientes con TVP. Además, si bien la ferritina y PCR eran mayores en pacientes con TVP, este hallazgo no se vio representado en la diferencia de medias.

Tabla 6. Características paraclínicas de los pacientes con trombosis venosa profunda. RIC: rango intercuartílico, n: frecuencia absoluta, ME: medida de efecto (diferencia de medias), IC: intervalo de confianza.			
Variables	Mediana (RIC) - n (%)		ME (IC)
	Pacientes con TVP (n = 24)	Pacientes sin TVP (n = 552)	

Lactato - mmol/l	1,92 (1,57;2,42)	1,52 (1,2;1,93)	1,13 (-0,07;2,33)
Glucosa - mg/dl	171,4 (142;207,5)	136 (120;172)	22,39 (-3,009;47,79)
Hemoglobina - g/dl	15,15 (13,67;16,62)	15,2 (13,7;16,7)	0,131 (-0,83;1,092)
Leucocitos - cel/ μ l	8510 (6722;12825)	7475 (5692;10425)	1445,99 (-1085,56;3977,56)
Linfocitos - cel/ μ l	865 (592,5;1242,5)	1020 (690;1570)	-327,11 (-514,83;-139,39)
Plaquetas - cel/ μ l	208000 (158750;220000)	216500 (169750;271500)	-9325,181 (-59506;40856,40)
Ferritina - mg/dl	1152 (414;2750,7)	767,5 (402,2;1531)	931,09 (-387,66;2249,86)
Troponina - mg/dl	0,035 (0;0,285)	0 (0;0,02)	-2,51 (-0,23;0,51)
Creatinina - mg/dl	1,25 (0,95;1,65)	0,9 (0,8;1,2)	0,143 (-0,23;0,516)
LDH - mg/dl	452 (340;643)	364 (282,75;464)	204,17 (-58,569;466,90)
BUN - mg/dl	24,5 (15,75;53,5)	18 (13;26)	10,79 (1,72;19,85)
Dímero D - mg/dl	1,87 (1,1;5)	1,17 (0,715;2,07)	2,68 (0,07;5,28)
BT - mg/dl	0,6 (0,4;1,05)	0,6 (0,5;0,9)	-0,15 (-0,47;0,16)
BD - mg/dl	0,4 (0,225;0,6)	0,3 (0,2;0,5)	-0,04 (-0,259;0,16)
BI - mg/dl	0,2 (0,2;0,375)	0,3 (0,2;0,5)	-0,109 (-0,24;0,02)
PCR - mg/dl	13,8 (10,155;16,87)	9,3 (4,75;17,2)	4,38 (-1,86;10,62)
AST - mg/dl	69 (59,5;99)	41 (26;64,5)	64,95 (-104,97;234,78)
ALT - mg/dl	67 (42,5;99,5)	40 (24;64,5)	71 (-124,79;266,8)
PT - seg	14,9 (14,1; 15,65)	14,75 (14;16)	0,661 (-1,77;3,1)

PTT - seg	29,8 (27,55;32,35)	30,7 (28;34,35)	-1,2 (-4,07;1,66)
-----------	--------------------	-----------------	-------------------

ALT: Alanina aminotransferasa; AST: Aspartato aminotransferasa; BD: Bilirrubina directa; BI: Bilirrubina indirecta; BT: Bilirrubina total; BUN: Nitrógeno ureico; LDH: Lactato deshidrogenasa; PCR: Proteína C Reactiva; PT: Tiempo de protrombina; PTT: Tiempo de tromboplastina activado; TVP: Trombosis Venosa Profunda; UCI: Unidad de Cuidado Intensivo.

10. Discusión

En el presente trabajo se abordó una población de un hospital de cuarto nivel de Bogotá para determinar la prevalencia de las manifestaciones tromboembólicas en los pacientes con COVID-19 durante el año 2020.

Encontramos que el 10,94% de los pacientes admitidos durante el año 2020 cursó con tromboembolismo pulmonar como evento embólico, describiendo un comportamiento discretamente superior a lo presentado por Mestre-Gomez et. al. y Lodgiani et. al. (11,12), cuyos estudios fueron utilizados para el cálculo de la muestra, pero similar al de la serie de patología de Edler et al. que reportó un 11,9% de complicaciones embólicas (6). Además, la tasa de eventos encontrada, fue considerablemente superior a la descrita por Lopez-Fontalvo et. al. en un período de tiempo equivalente, quienes hacen la salvedad de que la cohorte respectiva de Antioquia pudo adolecer de subregistro por el escaso personal de salud y la sobrecarga laboral durante el periodo de agosto de 2020 y febrero del 2021 (19).

Adicionalmente se evidenció un 4,17% de prevalencia de trombosis venosa profunda en nuestra población, de forma similar a lo encontrado en cohortes como Lodigiani y Mestre Gomez et. al. del 4,4 y 6.9% respectivamente con una coexistencia con tromboembolismo pulmonar de apenas el 3,17% también similar a lo reportado por los autores europeos(11,12), lo que puede ser sucedáneo al hecho que los casos de eventos embólicos pulmonares asociados a COVID-19 suelen ocurrir in situ (9,13,24) en contraposición con la fisiopatología clásica de la enfermedad tromboembólica venosa(46). Sin embargo, también sería probable una tasa de subdiagnóstico importante puesto que no se realizó búsqueda activa de TVP en todos los casos descritos en este estudio.

Respecto a la distribución de la prevalencia de los eventos en sala general, encontramos una tasa del 9,1% y 0,7% para TEP y TVP respectivamente, que para el caso del tromboembolismo pulmonar es similar a lo descrito por la literatura consultada (11,12,29,47), sin ser posible extraer conclusiones similares para el caso de trombosis venosa profunda dado que las estadísticas internacionales en sala general se obtienen a partir de estrategias de búsqueda activa en este entorno, con hasta un 25,5-46,1%(48,49) de prevalencia de TVP en este grupo de pacientes, sugiriendo también un subregistro de la complicación.

En cuanto a la tasa de eventos embólicos en pacientes que ingresaron a la unidad de cuidado intensivo durante la hospitalización se documentó una prevalencia del 15,78% para TEP lo que es compatible con los hallazgos de la serie contemporánea de Helms et. al (8). Otros trabajos previamente descritos (29,47,50) reportan tasas más altas de entre 21-24,7%, sin embargo, la metodología de estos estudios, incluidos en el meta-análisis de Suh et. al. (29), no es comparable el nuestro, dado que no se optó por la búsqueda activa de las complicaciones embólicas en la totalidad de los pacientes de la muestra y en cambio se utilizó un abordaje dirigido por la condición clínica y el criterio del grupo tratante.

En adición, se encontró una prevalencia del 13,8% de trombosis venosa profunda sintomática en los pacientes que ingresaron durante su hospitalización a la unidad de cuidados intensivos lo cual es similar a lo descrito tanto en la serie de Fraissé et. al con un 15% de prevalencia (51) como la cohorte de Middeldorp et. al. con un 13% (10). La más alta prevalencia de estos eventos en la unidad de cuidado intensivo ha sido extensamente descrita en los metaanálisis que han buscado caracterizar transversalmente la prevalencia de la enfermedad en otras poblaciones (28,29,50) y ocurre así por los fenómenos inflamatorios desregulados asociados a la infección(13).

Por otra parte, este estudio mostró una mortalidad del 15.28% en población hospitalizada con diagnóstico de COVID-19, lo que es similar a lo demostrado por López-Fontalvo en la cohorte Colombiana de Itagüí, Antioquia (19) en entornos con recursos similares. Se demostró adicionalmente un mayor porcentaje de fallecimientos en el grupo de pacientes con TEP versus aquellos sin esta complicación embólica, con un 19.04% versus 14.81% respectivamente, hallazgo que es esperable en relación con una severidad más significativa

de la enfermedad. Así mismo, los pacientes con TVP tuvieron una probabilidad 5.7 veces más alta de morir durante su estancia hospitalaria con respecto a aquellos sin dicha manifestación trombótica, lo que también se ha documentado en el estudio de Zhang et. al. en donde este evento se relacionó con grados más altos de severidad de la enfermedad(48).

En lo referente a las comorbilidades, las más frecuentemente encontradas en esta cohorte fueron la hipertensión arterial, la obesidad y la diabetes mellitus respectivamente, con una distribución similar a lo descrito en cohortes mediterráneas y en la cohorte colombiana descrita. Además, se encontró que los pacientes con tromboembolismo pulmonar tienen 2.4 veces más de probabilidad de cursar con una enfermedad oncológica preexistente, lo que estaría explicado por los factores de riesgo intrínsecos del cáncer para condicionar enfermedad tromboembólica (52). No se encontraron diferencias en la magnitud de otras comorbilidades con respecto a la prevalencia del tromboembolismo pulmonar en esta cohorte.

Para el caso de la trombosis venosa profunda se encontró que este grupo de pacientes tenía una mayor probabilidad previa de cursar con enfermedad renal crónica la cual era hasta 2.9 veces mayor, lo cual es una asociación común que puede encontrarse en series previas a la emergencia de la pandemia por SARS-Cov-2(53). Adicionalmente también se encontró mayor probabilidad previa de obesidad la cual era hasta 2,6 veces mayor, lo que también se ha reportado anteriormente en la literatura, como en la publicación de Wang S. et. al. quienes realizando un análisis diferencial del riesgo de trombosis venosa profunda en obesidad documentaron un OR de 2.54 para asociación de TVP y obesidad grado I y II y que aumentaba para el caso de obesidad grado III hasta 3.95 veces más que la población sin obesidad(54).

El síntoma más encontrado en la cohorte fue la fiebre de una forma similar a lo que se describió en las series que caracterizaron inicialmente la presentación de la enfermedad (20) y se encontró que el dolor torácico fue el síntomas más prevalente en la población con diagnóstico de tromboembolismo pulmonar durante la hospitalización, siendo más frecuente en este grupo que en la población con diagnóstico de COVID-19 sin documentación de esta complicación embólica. De la misma forma el edema asimétrico de miembros inferiores se

presentó con mayor frecuencia en los pacientes con TVP, describiendo un comportamiento similar al descrito con dolor torácico con respecto a los pacientes sin documentación de TVP.

Desde el punto de vista paraclínico se encontró que los pacientes con tromboembolismo pulmonar no describieron diferencia de medias con respecto a la población sin TEP, en cuanto a la distribución de los resultados de los valores de lactato, glucosa, hemoglobina, linfocitos, plaquetas, creatinina, bilirrubinas, transaminasas, tiempos de coagulación, ferritina, LDH y troponina, de una forma similar a como se describe por Yousaf et. al(40). Si bien el referente epidemiológico previamente descrito en población colombiana describe asociación con elevación de niveles de troponina I y trombocitopenia (19), este hallazgo pudo ser sucedáneo a sesgo de clasificación reportado en ese estudio, sin haberse documentado en nuestra población.

Nuestro estudio describió unos niveles de dímero D de 1,7 mg/dl (RIC 1,05-3,9 mg/dl) en los pacientes con tromboembolismo pulmonar existiendo una diferencia de medias evidente con respecto a los pacientes sin esta complicación embólica, lo que ha sido reportado en varios estudios (14,29,38,39) que describen valores medios asociados a TEP entre 0,5-2,6 mg/dl con un área bajo la curva aceptable. Adicionalmente se evidenció una diferencia de medias para los valores de leucocitos 9750 cel/ul y nitrógeno ureico 20 mg/dl, de los cuales sus medianas no excedan los valores normales (55) para estos paraclínicos y su diferencia con la media de la población sin tromboembolismo pulmonar estuvo también en el rango de la normalidad.

Para el caso de la trombosis venosa profunda y de forma similar que con el tromboembolismo pulmonar no se documentaron diferencias en la distribución de los valores de lactato, glucosa, hemoglobina, leucocitos, linfocitos, plaquetas, creatinina, bilirrubinas, transaminasas, tiempos de coagulación, LDH, PCR y ferritina. Por otro lado, se encontraron niveles más altos de dímero D en los pacientes con TVP, con una mediana de 1.87 mg/dL y en congruencia con lo descrito para tromboembolismo pulmonar, Así mismo, el nitrógeno ureico alcanzó valores mayores en los pacientes con TVP, con una mediana de 24.5 y un rango intercuartílico de 15.7-53.5 mg/dL, hallazgo que se corresponde con la proporción de pacientes con enfermedad renal en este grupo poblacional, así como con la mayor severidad clínica que se evidenció en este grupo de pacientes.

Respecto al tratamiento estándar recibido durante la hospitalización no se encontró diferencia en la proporción de los pacientes que recibieron esteroide sistémico respecto a la presentación de eventos tromboembólicos. Llamativamente se encontró una mayor probabilidad de haber recibido antibiótico en los pacientes con complicaciones embólicas, hecho que puede obedecer a que los pacientes con deterioro clínico durante la hospitalización eran activamente tratados con antibioticoterapia de amplio espectro bajo la sospecha de sobreinfección bacteriana concomitante. No se contaba en ese momento histórico con los lineamientos actuales que desaconsejan el uso rutinario de antibiótico (27).

Este estudio adolece de limitaciones metodológicas al tratarse de un estudio descriptivo observacional de carácter retrospectivo que no permite establecer causalidad de las variables descritas con los desenlaces ni describir la temporalidad de la presentación del tromboembolismo pulmonar con el manejo subsecuente del mismo, incluyendo la transición de trombopprofilaxis a anticoagulación. Así mismo, si bien estos pacientes recibieron intrahospitalariamente heparina no fraccionada o de bajo peso molecular no se determinó la estrategia de anticoagulación utilizada ambulatoriamente.

En adición, como se mencionó anteriormente, al describir los porcentajes de prevalencia de las complicaciones embólicas y contrastarlos con la literatura internacional, encontramos que existe una alta probabilidad de subdiagnóstico de las mismas; sin embargo, este estudio refleja un escenario de mundo real en el que no se aplicaron estrategias de búsqueda activa de las mismas a todos los pacientes sino que se discriminaron de acuerdo con su contexto clínico.

Por último, también se consideran limitantes los datos faltantes sobre función hepática, proteína C reactiva y tiempos de coagulación, estos últimos descritos como asociados a enfermedad tromboembólica, pero que en gran número de pacientes no fueron evaluados en las primeras 24 horas del ingreso a hospitalización dificultando su interpretación.

A pesar de las limitaciones descritas este estudio provee datos que pueden utilizarse para entender de forma más clara la importancia del tromboembolismo pulmonar y la trombosis venosa profunda en los pacientes con COVID-19 en nuestra población, permitiendo direccionar esfuerzos prospectivos que puedan establecer la causalidad de las variables

medidas, así como construir herramientas para predecir la presentación de complicaciones embólicas y consecuentemente ofrecer un tratamiento oportuno con un pronóstico más favorable.

11. Conclusión

En el presente estudio se investigó la prevalencia de eventos tromboembólicos en pacientes con COVID-19 en un hospital de cuarto nivel de Bogotá durante el año 2020. Se encontró que el 10,94% de los pacientes admitidos durante ese año tuvieron tromboembolismo pulmonar, lo que es similar a las tasas informadas por otros estudios. La prevalencia de trombosis venosa profunda fue del 4,17%. La prevalencia de eventos embólicos en sala general fue del 9,1% y 0,7% para TEP y TVP, respectivamente, y del 15,78% y 13,8% para TEP y TVP en pacientes ingresados en la unidad de cuidados intensivos. La mortalidad en la población hospitalizada con COVID-19 y complicaciones embólicas fue del 15,28%. Se encontró una proporción similar a la reportada internacionalmente para el caso de tromboembolismo pulmonar y un probable subdiagnóstico de los casos de trombosis venosa profunda, adicionalmente se encontraron relaciones entre estos eventos y comorbilidades comunes entre la población general y se corroboró en nuestra población la relación del dímero D con dichos desenlaces. Se requerirán esfuerzos futuros para la creación de herramientas predictivas que puedan ofrecer mejor pronóstico a este grupo de pacientes.

12. Referencias

1. COVID-19 Map - Johns Hopkins Coronavirus Resource Center [Internet]. [citado 21 de abril de 2021]. Disponible en: <https://coronavirus.jhu.edu/map.html>
2. Malagon-Rojas Jeadran, Ibañez Edgar, Parra Eliana, Toloza-Perez Yesith G., Alvarez Sebastian, Mercado Marcela. Analysis of COVID-19 Mortality and Survival in Colombia A prospective Cohort Study. *Infectio*. 2021;25(3):176-81.
3. Laajaj R, De Los Rios C, Sarmiento-Barbieri I, Aristizabal D, Behrentz E, Bernal R, et al. COVID-19 spread, detection, and dynamics in Bogota, Colombia. *Nat Commun*. 1 de diciembre de 2021;12(1).

4. Lotfi M, Rezaei N. SARS-CoV-2: A comprehensive review from pathogenicity of the virus to clinical consequences. *J Med Virol* [Internet]. 19 de octubre de 2020;92(10):1864-74. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1002/jmv.26123>
5. Gian Battista Danzi, Loffi M, Galeazzi G, Gherbesi and E. Acute pulmonary embolism and COVID-19 pneumonia: a random association? *European society of Cardiology* [Internet]. 18 de agosto de 2020; Disponible en: <https://www.acpjournals.org/doi/10.7326/M20-2003>
6. Edler C, Schröder AS, Aepfelbacher M, Fitzek A, Heinemann A, Heinrich F, et al. Correction to: Dying with SARS-CoV-2 infection—an autopsy study of the first consecutive 80 cases in Hamburg, Germany. *Int J Legal Med* [Internet]. 19 de septiembre de 2020;134(5):1977-1977. Disponible en: <http://link.springer.com/10.1007/s00414-020-02336-7>
7. Wichmann D, Sperhake JP, Lütgehetmann M, Steurer S, Edler C, Heinemann A, et al. Autopsy Findings and Venous Thromboembolism in Patients With COVID-19: A Prospective Cohort Study. *Ann Intern Med*. 2020;173(4):268-77.
8. Helms J, Tacquard C, Severac F, Leonard-Lorant I, Ohana M, Delabranche X, et al. High risk of thrombosis in patients with severe SARS-CoV-2 infection: a multicenter prospective cohort study. *Intensive Care Med* [Internet]. 4 de junio de 2020;46(6):1089-98. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s00134-020-06062-x>
9. Obi AT, Barnes GD, Napolitano LM, Henke PK, Wakefield TW. Venous thrombosis epidemiology, pathophysiology, and anticoagulant therapies and trials in severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 infection. *J Vasc Surg Venous Lymphat Disord*. 2021;9(1):23-35.
10. Middeldorp S, Coppens M, van Haaps TF, Foppen M, Vlaar AP, Müller MCA, et al. Incidence of venous thromboembolism in hospitalized patients with COVID-19. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 1 de agosto de 2020;18(8):1995-2002.
11. Mestre-Gómez B, Lorente-Ramos RM, Rogado J, Franco-Moreno A, Obispo B, Salazar-Chiriboga D, et al. Incidence of pulmonary embolism in non-critically ill COVID-19 patients. Predicting factors for a challenging diagnosis. *J Thromb Thrombolysis*. 2020;(0123456789):2-8.

12. Lodigiani C, Iapichino G, Carenzo L, Cecconi M, Ferrazzi P, Sebastian T, et al. Venous and arterial thromboembolic complications in COVID-19 patients admitted to an academic hospital in Milan, Italy. *Thromb Res.* 1 de julio de 2020;191:9-14.
13. Pons S, Fodil S, Azoulay E, Zafrani L. The vascular endothelium: the cornerstone of organ dysfunction in severe SARS-CoV-2 infection. *Crit Care* [Internet]. 16 de diciembre de 2020;24(1):353. Disponible en: <https://ccforum.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13054-020-03062-7>
14. Mouhat B, Besutti M, Bouiller K, Grillet F, Monnin C, Ecartot F, et al. Elevated D-dimers and lack of anticoagulation predict PE in severe COVID-19 patients. *European Respiratory Journal* [Internet]. octubre de 2020;56(4):2001811. Disponible en: <http://erj.ersjournals.com/lookup/doi/10.1183/13993003.01811-2020>
15. Roguljić H, Arambašić J, Ninčević V, Kuna L, Šesto I, Tabl A, et al. The role of direct oral anticoagulants in the era of COVID-19: Are antiviral therapy and pharmacogenetics limiting factors? En: *Croatian Medical Journal. Medicinska Naklada Zagreb*; 2022. p. 287-94.
16. MacKman N, Antoniak S, Wolberg AS, Kasthuri R, Key NS. Coagulation Abnormalities and Thrombosis in Patients Infected with SARS-CoV-2 and Other Pandemic Viruses. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2020;(September):2033-44.
17. Vidali S, Morosetti D, Cossu E, Luisi MLE, Pancani S, Semeraro V, et al. D-dimer as an indicator of prognosis in SARS-CoV-2 infection: a systematic review. *ERJ Open Res* [Internet]. 13 de abril de 2020;6(2):00260-2020. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1183/23120541.00260-2020>
18. Eljilany I, Elzouki AN. D-dimer, fibrinogen, and il-6 in covid-19 patients with suspected venous thromboembolism: A narrative review. Vol. 16, *Vascular Health and Risk Management.* Dove Medical Press Ltd; 2020. p. 455-62.
19. López Fontalvo J, Ballesteros Palencia SK, Coronado Pulido SY, Arias Botero JH. Incidence of venous thromboembolic events in patients hospitalized with COVID-19. *Acta Colombiana de Cuidado Intensivo.* 1 de junio de 2022;22:S11-8.
20. Miesbach W, Makris M. COVID-19: Coagulopathy, Risk of Thrombosis, and the Rationale for Anticoagulation. *Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis.* 2020;26.

21. WHO. COVID-19 - China. <https://www.who.int/emergencies/disease-outbreak-news/item/2020-DON233>. 2020.
22. Chen N, Zhou M, Dong X, Qu J, Gong F, Han Y, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *The Lancet*. 15 de febrero de 2020;395(10223):507-13.
23. Guan W jie, Ni Z yi, Hu Y, Liang W hua, Ou C quan, He J xing, et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *New England Journal of Medicine*. 30 de abril de 2020;382(18):1708-20.
24. Thachil J, Cushman M, Srivastava A. A proposal for staging COVID-19 coagulopathy. *Res Pract Thromb Haemost*. 2020;4(5):731-6.
25. Ian Leonard-Lorant, Xavier Delabranche, Francois Severac JH. Acute Pulmonary Embolism in COVID-19 Patients on CT Angiography and Relationship to D- Dimer Levels. *Radiology*. 2020;
26. Di Minno A, Ambrosino P, Calcaterra I, Di Minno MND. COVID-19 and Venous Thromboembolism: A Meta-analysis of Literature Studies. *Semin Thromb Hemost*. 1 de octubre de 2020;46(7):763-71.
27. National Institute of Health. COVID-19 Treatment Guidelines 2 [Internet]. 2022. Disponible en: <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/>
28. Porfidia A, Valeriani E, Pola R, Porreca E, Rutjes AWS, Di Nisio M. Venous thromboembolism in patients with COVID-19: Systematic review and meta-analysis. *Thromb Res*. 1 de diciembre de 2020;196:67-74.
29. Suh YJ, Hong H, Ohana M, Bompard F, Revel MP, Valle C, et al. Pulmonary Embolism and Deep Vein Thrombosis in COVID-19: A Systematic Review and Meta-Analysis. Vol. 298, *Radiology*. Radiological Society of North America Inc.; 2021. p. E70-80.
30. Poor HD. Pulmonary Thrombosis and Thromboembolism in COVID-19. Vol. 160, *Chest*. Elsevier Inc.; 2021. p. 1471-80.
31. Iba T, Connors JM, Levy JH. The coagulopathy, endotheliopathy, and vasculitis of COVID-19. Vol. 69, *Inflammation Research*. Springer Science and Business Media Deutschland GmbH; 2020. p. 1181-9.

32. Poterucha TJ, Libby P, Goldhaber SZ. More than an anticoagulant: Do heparins have direct anti-inflammatory effects? *Thromb Haemost.* 2017;117(3):437-44.
33. Thachil J, Tang N, Gando S, Falanga A, Cattaneo M, Levi M, et al. ISTH interim guidance on recognition and management of coagulopathy in COVID-19. *Journal of Thrombosis and Haemostasis* [Internet]. 27 de mayo de 2020;18(5):1023-6. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/jth.14810>
34. Tang N, Bai H, Chen X, Gong J, Li D, Sun Z. Anticoagulant treatment is associated with decreased mortality in severe coronavirus disease 2019 patients with coagulopathy. *Journal of Thrombosis and Haemostasis.* 1 de mayo de 2020;18(5):1094-9.
35. Moores LK, Tritschler T, Brosnahan S, Carrier M, Collen JF, Doerschug K, et al. Thromboprophylaxis in Patients With COVID-19: A Brief Update to the CHEST Guideline and Expert Panel Report. *Chest.* 1 de julio de 2022;162(1):213-25.
36. Spyropoulos AC, Levy JH, Ageno W, Connors JM, Hunt BJ, Iba T, et al. Scientific and Standardization Committee communication: Clinical guidance on the diagnosis, prevention, and treatment of venous thromboembolism in hospitalized patients with COVID-19. *Journal of Thrombosis and Haemostasis.* 1 de agosto de 2020;18(8):1859-65.
37. Cuker A, Tseng EK, Nieuwlaat R, Angchaisuksiri P, Blair C, Dane K, et al. American Society of Hematology 2021 guidelines on the use of anticoagulation for thromboprophylaxis in patients with COVID-19. *Blood Adv.* 9 de febrero de 2021;5(3):872-88.
38. Tang N, Li D, Wang X, Sun Z. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. *Journal of Thrombosis and Haemostasis.* 1 de abril de 2020;18(4):844-7.
39. 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. *The Lancet.* 15 de febrero de 2020;395(10223):497-506.
40. Yousaf M, Thomas MM, Almughalles S, Hameed MA, Alharafsheh A, Varikkodan I, et al. Pulmonary embolism in COVID-19, risk factors and association with

- inflammatory biomarkers. *Medicine (United States)*. 17 de febrero de 2023;102(7):E32887.
41. Mureşan AV, Hălmăciu I, Arbănaşi EM, Kaller R, Arbănaşi EM, Budişcă OA, et al. Prognostic Nutritional Index, Controlling Nutritional Status (CONUT) Score, and Inflammatory Biomarkers as Predictors of Deep Vein Thrombosis, Acute Pulmonary Embolism, and Mortality in COVID-19 Patients. *Diagnostics*. 1 de noviembre de 2022;12(11).
 42. Cohen J. *Statistical Power Analysis for the Behavioral Sciences Second Edition*. 2nd edition. 1988.
 43. Benjamini Y, Yekutieli D. THE CONTROL OF THE FALSE DISCOVERY RATE IN MULTIPLE TESTING UNDER DEPENDENCY. Vol. 29, *The Annals of Statistics*. 2001.
 44. World Medical Association. World Medical Association declaration of Helsinki: Ethical principles for medical research involving human subjects. Vol. 310, *JAMA*. American Medical Association; 2013. p. 2191-4.
 45. Minsalud. RESOLUCIÓN NÚMERO 8430 DE 1993. 1993.
 46. Behravesh S, Hoang P, Nanda A, Wallace A, Sheth RA, Deipolyi AR, et al. Pathogenesis of Thromboembolism and Endovascular Management. *Thrombosis*. 2017;2017.
 47. Fu Z, Bai G, Song B, Wang Y, Song H, Ma M, et al. Risk factors and mortality of pulmonary embolism in COVID-19 patients: Evidence based on fifty observational studies. *Medicine (United States)*. 11 de noviembre de 2022;101(45):E29895.
 48. Zhang L, Feng X, Zhang D, Jiang C, Mei H, Wang J, et al. Deep Vein Thrombosis in Hospitalized Patients with COVID-19 in Wuhan, China: Prevalence, Risk Factors, and Outcome. *Circulation*. 14 de julio de 2020;142(2):114-28.
 49. Ierardi AM, Gaibazzi N, Tuttolomondo D, Fusco S, La Mura V, Peyvandi F, et al. Deep vein thrombosis in COVID-19 patients in general wards: prevalence and association with clinical and laboratory variables. *Radiologia Medica*. 1 de mayo de 2021;126(5):722-8.

50. Gong X, Yuan B, Yuan Y. Incidence and prognostic value of pulmonary embolism in COVID-19: A systematic review and meta-analysis. PLoS One. 1 de marzo de 2022;17(3 March).
51. Fraissé M, Logre E, Pajot O, Mentec H, Plantefève G, Contou D. Thrombotic and hemorrhagic events in critically ill COVID-19 patients: A French monocenter retrospective study. Crit Care. 2020;24.
52. Donnellan E, Khorana AA. Cancer and Venous Thromboembolic Disease: A Review. Oncologist. 1 de febrero de 2017;22(2):199-207.
53. Prkacin I, Bulum T, Svagusa T, Golub A, Pikivaca T, Cavric G, et al. DEEP VENOUS THROMBOSIS AND KIDNEY DISEASE [Internet]. Vol. 36, Journal of Hypertension. 2018. Disponible en: <http://journals.lww.com/jhypertension>
54. Wang SY, Singh A, Eder MD, Vadlamani L, Lee AI, Chun HJ, et al. Association of obesity with venous thromboembolism and myocardial injury in COVID-19. Obes Res Clin Pract. 1 de septiembre de 2021;15(5):512-4.
55. Canadian Royal College. CLINICAL LABORATORY TESTS-REFERENCE VALUES. 2017.

13. Anexos

Anexo 1. Formato entrega de avances

Anexo 2. Formato de recolección de datos